

COPD und Schlaf

Symposiumsbericht*

COPD and Sleep

Autoren

Vorsitz: Prof. Dr. Harald Morr¹, Berichterstattung: Prof. Dr. med. Gratiana Steinkamp²

Institute

¹ Pneumologische Klinik Waldhof Elgershausen, Greifenstein

² Klinische Forschung, Medizinisch-wissenschaftliches Publizieren, Hannover

eingereicht 29. 5. 2006
akzeptiert 17. 7. 2006

Bibliografie

DOI 10.1055/s-2006-944301
Pneumologie 2006; 60: 642–651
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

**Prof. Dr. med.
Gratiana Steinkamp**
Klinische Forschung
Medizinisch-wissenschaftliches
Publizieren
Schellingstr. 5a
30625 Hannover
steinkamp@med-wiss.com

Neuro-/Psychophysiologie des gesunden und gestörten Schlafes

Referent: Gunther Essinger, Zentrum für Psychiatrie, Calw-Hirsau

Ein wesentliches Merkmal der Funktion des Gehirns ist seine Arbeit in komplexen Netzwerken. Das Gehirn ist ständig aktiv und nimmt Reize von innen und außen wahr. Dabei ist es in der Lage, extrem zu fokussieren und die Wahrnehmungsverarbeitung auf 5% aller in der Umgebung vorhandenen Reize einzuschränken. Die unzähligen Möglichkeiten der Verschaltung erlauben dem Gehirn zudem, sehr flexibel zu reagieren, es besitzt eine enorme Plastizität, die sich bis auf morphologische und zelluläre Veränderungen auswirken. So wurde z.B. die frühere Auffassung, dass sich Neuronen nicht teilen können, inzwischen revidiert. Auch im höheren Alter können sich Nervenzellen noch teilen und so zur Umgestaltung der Strukturen beitragen.

Warum müssen wir schlafen? Nach heutiger Auffassung hat der Schlaf zwei wichtige Funktionen, die sich im REM-Schlaf und im Non-REM-Schlaf manifestieren. Diese beiden Schlafstadien lassen sich auch bei Tieren nachweisen. Je höher das Tier entwickelt ist und je höher das kortikale Gewicht, desto größer ist die Differenzierung zwischen REM- und Non-REM-Schlaf-Phasen.

Im Laufe des Lebens verändert sich der Anteil der jeweiligen Schlafphasen. Säuglinge haben ein Schlafmuster, das durch REM-Schlaf dominiert wird. Mit zunehmendem Lebensalter nimmt der relative Anteil von Non-REM-Schlaf zu. Grund dafür sind Veränderungen der neuronalen Struktur der Großhirnrinde. In ihren äußeren 2–3 Schichten befinden sich die Neuronen, die für bewusstes Handeln und komplexe Bewegungen eine Rolle spielen. In der vierten und fünften Schicht liegen GABA-erge, hemmende Neuronen, die diese Aktivität bremsen. Die Dichte dieser hemmenden Neuronen ist bis zur Pubertät sehr

hoch. In der Pubertät nehmen die hemmenden Einflüsse der tieferen kortikalen Schichten ab, Neurone der oberen Schichten verschalten sich neu und im Schlaf nehmen die Non-REM-Aktivitäten zu. Im Endeffekt ändern sich die Wahrnehmung und die Assoziationen bzw. Zuordnung in das Wertesystem des Individuums gleichsam mit der Sozialisation zum Erwachsensein. Das EEG zeigt bei Kindern dementsprechend ein anderes Grundmuster als bei Erwachsenen.

Evolutionsorientierte Wissenschaftler betrachten den REM-Schlaf als entscheidend für die Weiterentwicklung des Geistes. Im REM-Schlaf werden Eindrücke, emotionale und seelische Ereignisse des Tages so verarbeitet, dass sie auch vergessen und verdrängt werden können. Diese Funktion ist wichtig, um die Leistungsfähigkeit im Alltag zu erhalten. Die REM-Aktivität spielt für die psychische Stabilität eine besonders wichtige Rolle. In diesem Zusammenhang ist erwähnenswert, dass bei psychiatrischen Erkrankungen gerade der REM-Schlaf häufig gestört ist.

Im Non-REM-Schlaf geht es vor allem um die Regeneration körperlicher Funktionen und der metabolischen Ökonomie. Sollwerte des Körpers müssen erhalten und die „Batterien wieder aufgeladen“ werden.

Die Schlafzentralen des Gehirns befinden sich im Hirnstamm bzw. in der Brücke. Der Non-REM-Schlaf wird durch verschiedene Neuronengruppen gesteuert. Hemmende aminerge Neurone liegen in dorsalen Raphekernen und noradrenerge und serotonerge Neurone im Locus coeruleus. Im gigantozellulären Feld der Brückenhaube liegen cholinerge Neuronen, die den REM-Schlaf steuern. Auch aktivierende Zellen mit noradrenerger Neurotransmission tragen zur Steuerung des Schlafes bei.

* Symposium Schlossgut Oberambach 7. – 8. 10. 2005 (mit freundlicher Unterstützung der Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG).

Die Synchronisation von Neuronen ist Voraussetzung für die Ableitung eines EEGs. Neurone funktionieren grundsätzlich nur im Verbund, nie allein. Dieses Zusammenspiel ist von entscheidender Bedeutung und macht z. B. im Schlaflabor Funktionszustände interpretierbar. Das funktionierende, wache Gehirn zeigt z. B. „Alpha-Wellen“ mit einer Frequenz von 8–12 Hz. Dieses Muster besteht nicht überall, sondern in der Hirnrinde und im medialen Thalamus. Subkortikale Strukturen fallen in der Grundfrequenz ab, sie sind „graphisch“ nachgestellt und können über der Hirnrinde nur schwer wahrgenommen werden. So ist beispielsweise der Hirnstamm mit Frequenzen von 0,5–1 Hz synchronisiert. Im Non-REM-Tiefschlaf sind kortikale Regionen inaktiv, und man findet im EEG Delta- und Theta-Wellen. Theta-Wellen im REM-Schlaf zeigen eine komplexe Aktivierung und eine Interaktion mit subkortikalen Assoziationszentren an. Dies weist auf das Verarbeiten von Reizen im neuronalen Netzwerk hin.

Einige Beispiele verdeutlichen diese Erkenntnisse. So zeigte ein EEG von einer Fibromyalgie-Patientin Alpha-Überlagerungen der Delta-Wellen. Nach der Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD) ist dieser Alpha-Delta-Tiefschlaf ein markantes Zeichen bei chronischer Müdigkeit/Fibromyalgie. Hier könnte es sich um ein Phänomen handeln, das mit einer Sollwert-Verstellung zu tun hat. Schmerz ist neben Müdigkeit eines der Hauptsymptome der Fibromyalgie, und man nimmt eine gestörte Schmerzverarbeitung der Patienten an. Der Hypothalamus/Thalamus ist die Hirnregion, die Schmerz entweder blockiert oder ihn an andere Bereiche weiter meldet. In der gleichen Region liegen aber auch die Neuronengruppen, die die Alpha-Triggerung des Kortex im Wachzustand vornimmt. Wenn es bei Fibromyalgie im Schlaf teilweise „falsche“ Aktivierungen aus diesen Regionen gibt und damit insbesondere Non-REM-Aktivität gestört ist, fühlt sich der Patient trotz des ausreichenden Tiefschlafs ungenügend erholt.

Ein anderes klinisches Beispiel sind depressive Patienten. Sie zeigen im Schlaf erhöhte REM-Aktivität und eine höhere REM-Dichte; ihre Schlafbalance ist nicht in Ordnung. Dadurch gelingt es dem Depressiven nicht, die emotionalen Belastungen und Tagesreste adäquat zu verarbeiten. Schlafentzug wirkt bei depressiven Patienten therapeutisch antidepressiv, besonders bei denjenigen mit so genanntem Morgen-Tief.

Fast alle antidepressiven Medikamente reduzieren den ausgedehnten REM-Schlaf und bewirken so eine physiologische Entlastung des Gehirns. Auch bei Patienten mit Insomnie findet man häufig ein typisches depressives Schlafmuster, das mit Antidepressiva gut behandelt werden kann.

Viele Aussagen des Vortrages sind hypothetisch, sie zeigen aber, wie plausibel über die Interpretation der im EEG sichtbaren Graphoelemente, basierend auf Erkenntnissen der Physiologie Schlüsse auf Ursachen und Behandlungsstrategien zu ziehen sind.

Schlaf und assoziierte internistische Erkrankungen

Referent und Autor: Harald Morr, Greifenstein

Eine kausale Verknüpfung von Schlafstörungen und internistischen Erkrankungen gelingt nur selten, deshalb wird der Terminus „Assoziation“ der Thematik am besten gerecht. Es ist realistisch davon auszugehen, dass 10–25% der Bevölkerung über Schlafstörungen klagen, ein behandlungsbedürftiges obstruktives Schlafapnoe-Hypopnoe-Syndrom findet sich bei 2% der

Frauen und 4% der Männer zwischen 30 und 60 Jahren [1]. Bei einem nichtselektionierten Patientenkollektiv konnte festgestellt werden, dass Hochdruck, Adipositas, Fettstoffwechselstörungen und Gastroösophagealer Reflux schlafassoziierte Atmungsstörungen am häufigsten begleiten [2]. Die Bedeutung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms in Hinblick auf die Entwicklung prognostisch ernster extrapulmonaler Erkrankungen zeigt eine prospektive Langzeitstudie aus Israel. Von 40 Patienten mit unbehandeltem obstruktiven Schlafapnoesyndrom entwickelten 8 ein Hochdruckleiden oder eine koronare Herzkrankheit, wobei sich diese Patienten bei der Erstdiagnose von den kardial Nichterkrankten durch einen signifikant höheren RDI unterschieden [3].

Die nachfolgende Zusammenstellung von Schlaf assoziierten Atmungsstörungen und extrapulmonalen Erkrankungen orientiert sich an der Bedeutung im klinischen Alltag und konzentriert sich deshalb auf Herz-Kreislauf- sowie zerebrovaskuläre Erkrankungen. Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems sind sehr häufig mit obstruktiver Schlafapnoe verbunden. Dies gilt insbesondere für die Hypertonie (~50%) und für die koronare Herzkrankheit (~30–50%), in geringerem Ausmaß (~5–10%) auch für bradykarde Herzrhythmusstörungen.

Leidet ein Patient sowohl an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom als auch an einer koronaren Herzkrankheit ist er im Tiefschlaf (REM-Schlaf) und in den frühen Morgenstunden durch ventrikuläre Tachyarrhythmien und Infarktereignisse gefährdet. Die pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen obstruktivem Schlafapnoesyndrom und Hochdruck sowie koronarer Herzkrankheit fasst die **Abb. 1** zusammen. Wichtigste Stellgrößen dabei sind die Häufigkeit von Arousals, Gasaustauschstörungen sowie intrathorakale Druckänderungen. Auch Herzinsuffizienz und schlafbezogene Atmungsstörungen zeigen pathophysiologisch bedeutsame und therapeutisch relevante Beziehungen. Zentrale Apnoe- und Hypopnoephasen korrelieren mit der kardialen Pumpfunktion: je schlechter die Auswurfleistung, desto häufiger sind die Atempausen. Patienten mit einem

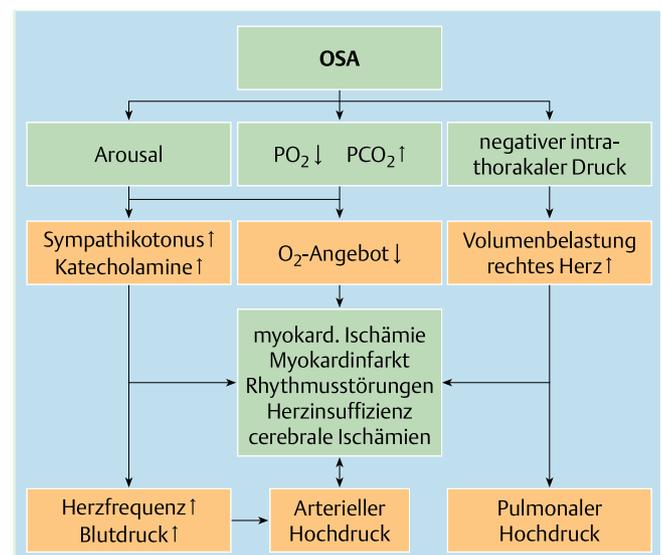


Abb. 1 Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen obstruktivem Schlafapnoesyndrom, Hochdruck und koronarer Herzkrankheit. Erläuterung siehe Text.

Apnoe-Hypopnoe-Index von > 11 haben ein zweifach hohes Risiko, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln [4]. Dabei handelt es sich in 75% um zentrale und nur in 25% um obstruktive Apnoen. Pathophysiologisch rückt neben verstärkter sympathischer Aktivität während des Tages und der Nacht die endotheliale Dysfunktion (pro-inflammatorische und prothrombotische Prozesse) bei der Herzinsuffizienz und assoziierter schlafbezogener Atmungsstörung stärker in den Mittelpunkt. Die endotheliale Dysfunktion bildet sich in einer Erhöhung von CRP, Interleukin 6, Fibrinogen und Plasminaktivator-Inhibitor ab, zirkulierende Adhäsionsmoleküle lassen sich wie auch eine verminderte fibrinolytische Aktivität bei den Betroffenen nachweisen [5]. Therapeutische Konsequenzen, die aus der Assoziation von kardiovaskulären Erkrankungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen zu ziehen sind, macht die über 10 Jahre verfolgte prospektive Studie von Marin u. Mitarb. deutlich. Ein schweres Schlafapnoesyndrom erhöht das Risiko fataler und nicht fataler kardiovaskulärer Ereignisse signifikant, dieses Risiko kann durch eine effektive CPAP-Therapie nachhaltig gesenkt werden [6].

Eindrucksvoll und gleichwohl klinisch bedeutsam ist die Assoziation von schlafbezogenen Atmungsstörungen und zerebrovaskulären Krankheiten. Sie werden als unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten eines Schlaganfalls angesehen [7]. Bei 3 von 4 Patienten ist im akuten Stadium und nach einem apoplektischen Insult eine schlafbezogene Atmungsstörung nachzuweisen, allerdings hat ein Teil dieser Störungen nur passageren Charakter und ist ein Jahr nach dem Insultereignis nicht mehr erkennbar. Pathophysiologisch werden eine verminderte zerebrale Perfusion und gesteigerte Gerinnungsaktivitäten während der schlafbezogenen Atmungsstörungen diskutiert. Beachtenswert ist zusätzlich, dass Patienten mit Demenz häufiger schlafbezogene Atmungsstörungen aufweisen, deren Schweregrade mit dem Ausmaß der kognitiven Defizite korreliert. Bei Demenz ist das Schlafprofil fraktioniert, Non-REM-Schlaf ist seltener, und ausreichende REM-Aktivitäten sind nicht nachweisbar. Noch ist offen, ob Patienten mit Demenz von nächtlicher Beatmung profitieren, Studien wurden bislang nicht publiziert.

Zusammengefasst ist zu realisieren, dass neben COPD schlafbezogene Atmungsstörungen am häufigsten mit kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert sind, dass Kausalität und pathophysiologische Zusammenhänge unzureichend definiert sind, dass koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Hochdruck und zerebrale Insulte klinische Relevanz haben und deshalb eine frühzeitige Diagnosestellung von schlafbezogenen Atmungsstörungen und ihre adäquate Therapie Aussicht auf Verringerung von Risiken ergeben.

Prävalenz von Insomnien und schlafassoziierten Erkrankungen bei COPD-Patienten

Referent: Gerhard Schultze-Werninghaus, Bochum

Über den Zusammenhang zwischen COPD, Schlaf und OSAS gibt es nur wenige zuverlässige Daten. Die Antwort auf die Frage, wie häufig nächtliche Hypoxämien bei COPD-Patienten sind, hängt wesentlich von der verwendeten Definition ab. Die beiden wesentlichen Parameter sind a) die t_{90} , also die Zeit, die der Patient eine Sauerstoffsättigung unterhalb von 90% aufweist, und andererseits b) eine SaO_2 von 85% oder darunter. Die Häufigkeit von nächtlichen Hypoxämien beträgt nach Definition a) 54% und nach b) 45%, wobei die erste Definition weniger spezifisch ist. Angesichts dessen, dass jeder zweite COPD-Patient nachts hyp-

oxämisch wird, ist eine Diagnostik bei jedem Patienten nach dem Ausheilen seiner Exazerbation angebracht.

Lässt sich das Risiko-Kollektiv noch genauer definieren? Patienten, die am Tag einen PaO_2 unter 60 mm Hg aufweisen, hatten in 82% der Fälle eine t_{90} über 30%, während dies bei Patienten mit höheren PaO_2 -Werten nur bei 36% der Fall war [8]. Umgekehrt bedeutet dies, dass auch Patienten mit tagsüber normalen PaO_2 -Werten gefährdet sind, nachts hypoxämisch zu werden. Hinzu kommt, dass Patienten mit relevanten nächtlichen Hypoxämien eine signifikant kürzere kumulative Überlebenszeit haben [9].

Im Schlaflabor sieht man relativ häufig Patienten mit „Overlap-Syndrom“, einer Kombination von COPD und OSAS. Je nach Untersuchung haben 6–14% der COPD-Patienten gleichzeitig ein OSAS, und umgekehrt beobachtet man bei 9–16% der OSAS-Patienten gleichzeitig eine COPD. Eine eigene Untersuchung erfasste die Häufigkeit der chronisch obstruktiven Atemwegserkrankung bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Die Definition der COPD beinhaltete dabei nicht nur die Spirometrie, sondern auch bodyplethysmographische Parameter. Von insgesamt 202 Patienten mit OSAS hatten 16,3% eine COPD. Diese Gruppe hatte einen höheren Body Mass Index, war am Tage eher hypoxämisch und hatte höhere Werte für die t_{90} als Patienten ohne gleichzeitige COPD. Demgegenüber bestand in der Polysomnographie kein Unterschied zwischen den beiden Patientengruppen. Eine neuere, bevölkerungsbezogene Studie zum Auftreten einer COPD bei OSAS-Patienten fand mit 9,2% eine deutlich geringere Prävalenz [10]. Dies ist wahrscheinlich darauf zurück zu führen, dass die Patienten mit einem Alter zwischen 41 und 72 Jahren jünger waren als in der Bochumer Untersuchung.

Mit der bevölkerungsbezogenen Sleep Heart Health Study, in die 5954 Personen einbezogen wurden, wies man nach, dass das Zusammentreffen von OSAS und COPD reiner Zufall ist, denn der Anteil der Patienten mit einem Respiratory disturbance index (RDI) über 15 pro Stunde war in beiden Gruppen ähnlich. Bei einigen wichtigen Aspekten fand man signifikante Unterschiede zwischen Patienten mit oder ohne gleichzeitig bestehende obstruktive Atemwegserkrankungen. Bestand zusätzlich eine COPD, klagten die Patienten über eine vermehrte Tagesmüdigkeit, sie hatten eine schlechtere Schlafqualität und -Effizienz, einen größeren Arousal-Index und eine deutlich stärkere Entsättigung. Dies bedingt eine schlechtere Prognose bezüglich pulmonaler Hypertonie und Cor pulmonale.

Zusammenfassend ist die Prävalenz des OSAS bei Patienten mit (vorwiegend milder) COPD nicht erhöht. Häufige Erkrankungen sind häufig, und so treten sie auch in Kombination gehäuft auf. Viele Patienten vom „Blue Bloater-Typ“ haben gleichzeitig ein OSAS, und diese Kombination trägt zur respiratorischen Globalinsuffizienz und zur nächtlichen Hypoventilation/Hypoxämie bei. Bei Patienten mit „Overlap-Syndrom“ findet man im Vergleich zu OSAS ohne COPD eine stärkere Hypoxämie am Tag und etwa dreimal häufiger eine Hyperkapnie. Außerdem nimmt die Prävalenz der pulmonalen Hypertonie zu. Die obstruktive Schlafapnoe ist daher bei COPD nicht zu vernachlässigen.

Gasaustausch bei COPD-Patienten in der Nacht und am Tage

Referent: Bernd Schucher, Großhansdorf

Bei respiratorischer Insuffizienz sind sowohl der Gasaustausch über die Lunge als auch die Funktion der Atempumpe und damit die Ventilation gestört. Dies manifestiert sich mit einer Hypoxämie und einer Hyperkapnie.

Schon seit mehr als 25 Jahren ist bekannt, dass COPD-Patienten im REM-Schlaf schwerste Hypoxämien haben können. Mit einer Sauerstofftherapie werden zwar die Sättigungswerte verbessert, aber der Sauerstoffabfall während der REM-Aktivität lässt sich damit nicht beheben.

Pathophysiologische Einflussfaktoren für nächtliche Hypoxien sind Atemantrieb, Atemmuskelfunktion und Lungenmechanik. Im Non-REM-Schlaf sinkt die Ventilation um 25%, der Widerstand der oberen Atemwege ist erhöht, während die Parameter der Atemmuskulatur nicht verändert sind. In Phasen von REM-Aktivität geht die alveoläre Ventilation noch stärker zurück, nämlich um etwa 40%. Der Atemantrieb ist vermindert, der Widerstand der oberen Atemwege erhöht, und – besonders wichtig – die Aktivität der Atemhilfsmuskulatur ist reduziert. Dies ist vor allem für Patienten mit Lungenemphysem relevant. Bei ihnen steht das Zwerchfell tiefer, so dass sie nicht mehr effektiv mit dem Zwerchfell atmen können und stärker auf die Atemhilfsmuskulatur angewiesen sind. Im REM-Schlaf macht das Atmen dann Probleme. In der nächtlichen Kapnographie beobachtet man bei solchen Patienten über Nacht ansteigende CO_2 -Konzentrationen, die in REM-Schlaf-Phasen besonders akzentuiert auftreten. Quantitativ hat das Gros der Patienten pCO_2 -Anstiege von etwa 13 mm Hg, wobei vereinzelt sogar Erhöhungen gegenüber den Tageswerten von 30 mm Hg beobachtet wurden.

Eine ventilatorische Insuffizienz entwickelt sich über längere Zeit in einer Abfolge verschiedener Phasen (● **Abb. 2**). Zunächst beobachtet man eine REM-Hypoventilation, dann einen gestörten Schlaf, es folgt eine auch am Tage manifeste Gasaustauschstörung mit entsprechenden Symptomen, und im Endstadium

entwickelt sich ein Cor pulmonale mit ventilatorischer Insuffizienz.

Für neuromuskuläre Erkrankungen, nicht jedoch für COPD gut belegt ist ein Zusammenhang zwischen der inspiratorischen Vitalkapazität und dem Ausmaß einer Atemstörung. Die IVC im Liegen als Maß für die Kraft der Atemmuskulatur ist umso höher, je weniger die Patienten hypoventilieren.

Prädiktoren nächtlicher Hypoventilation bei COPD waren ein Forschungsthema der 1980er-Jahre. Als Einflussfaktoren identifizierte man das Ausmaß der Gasaustauschstörung am Tage, den Atemantrieb und den Body Mass Index. Im Schlaf nimmt auch bei Gesunden die Ventilationsantwort ab. Bei COPD ist die Ventilationsantwort nicht nur in der Nacht, sondern auch tagsüber verringert. Allerdings kann man aus einer verminderten Ventilationsantwort nicht auf einen reduzierten Atemantrieb schließen.

Patienten mit nächtlicher Entsättigung haben häufig eine beeinträchtigte Atemmuskelfunktion. Auch die Kapazität der Atempumpe beeinflusst den Gasaustausch. Eine eigene Studie verglich die Situation vor und nach nichtinvasiver Beatmung. Durch die nichtinvasive Beatmung war der $\text{pO}_{1\text{max}}$ als Maß für die inspiratorische Muskelkraft deutlich angestiegen. An der Atemmechanik hatte sich dagegen nichts geändert. Setzte man die Patienten einem bestimmten pH aus, antworteten sie trotz der verbesserten Atemmuskulatur vor und nach NIV-Beatmung mit demselben Mundverschlussdruck. Dies zeigt, dass der pH-Wert eine entscheidende Steuerungsgröße der Atmung ist, und dass er nächtliche Atemstörungen über eine metabolische Komponente beeinflussen kann. Je höher in derselben Studie der Standardbasenüberschuss war, desto höher war die CO_2 -Schwelle, und zwischen beiden bestand eine gute Korrelation.

In einer Studie von Schönhofer u. Mitarb. wurden Patienten mit restriktiver Ventilationsstörung im Schlaf untersucht, und zwar vor und 6 bzw. 12 Monate nach NIV, wobei die Patienten in der Nacht vor der Untersuchung jeweils die Beatmung ausgelassen hatten. Obwohl in der Untersuchungsnacht keine Beatmung erfolgte, hatte sich das Schlafprofil der Patienten nach 6 und 12 Monaten gebessert. Sowohl im REM- als auch im Non-REM-Schlaf war die Sauerstoffsättigung deutlich besser als vor der Beatmung, die Gasaustauschstörung hatte abgenommen. Dagegen fand man keine Veränderungen der atemmechanischen Parameter. Offenbar normalisierte sich der Atemantrieb durch eine effektive Bikarbonat-Ausscheidung über Nacht. Diese Ergebnisse machen deutlich, dass auch der Atemantrieb erhebliche Bedeutung für die Gasaustauschstörung hat.

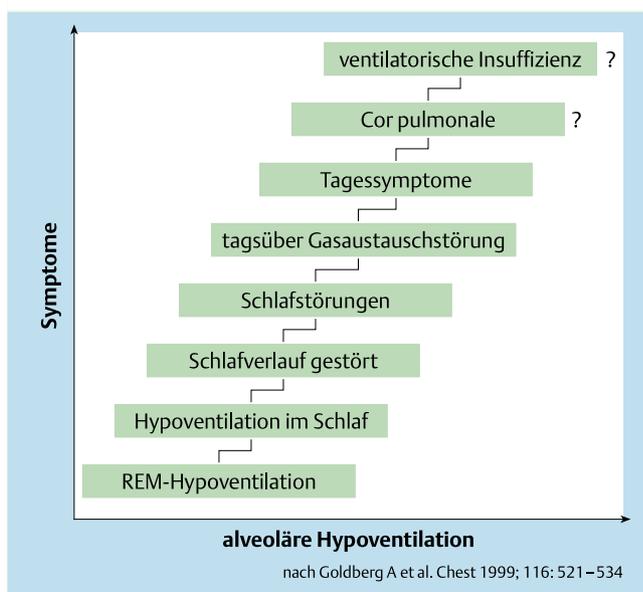


Abb. 2 Alveoläre Hypoventilation und Symptome: von der REM-Hypoventilation zur ventilatorischen Insuffizienz.

Schlaf und pulmonale arterielle Hypertonie

Referent: Michael Pfeifer, Regensburg

Die pulmonale arterielle Hypertonie (PAH) hat wesentlichen Einfluss auf das Überleben von Patienten mit COPD. Patienten mit einem erhöhten Pulmonalarterien-Mitteldruck haben eine um mehrere Jahre kürzere Überlebenszeit als Patienten mit normalen Druckverhältnissen im kleinen Kreislauf [11]. Eine Analyse der Patienten aus der NETT-Studie ergab eine negative Assoziation des Pulmonalarteriendruckes mit der FEV_1 [12]. Allerdings ist die COPD nur mit leichten bis mittelgradigen Druckerhöhungen assoziiert, so dass COPD-Patienten mit schwerer PAH häufig zusätzliche Erkrankungen haben, wie thromboembolische Ereignisse.

Nach dem üblichen Verständnis ist der COPD-Patient der klassische Vertreter der hypoxisch ausgelösten pulmonalen Hypertonie (Klasse III der PAH nach WHO). Nach neueren Ergebnissen muss man diesbezüglich umdenken. Forschungsarbeiten aus den 1980er-Jahren zeigten, dass der Pulmonalarteriendruck bei COPD-Patienten in der Nacht ansteigen kann [13]. Dies ist assoziiert mit Entsättigung während der Nacht, vor allem in den REM-Phasen. Allerdings kann daraus keine Kausalität abgeleitet werden. Auch am Tage war der pulmonalarterielle Druck assoziiert mit dem Ausmaß der Entsättigung, die während der Nacht gefunden wurde. Patienten, die nachts über mehr als 30% der Schlafzeit eine Sättigung unter 90% hatten, wiesen signifikant höhere Pulmonalarterien-Drucke auf als Patienten ohne Entsättigung [14]. Im Widerspruch zu diesen Ergebnissen stand eine Studie der Straßburger Arbeitsgruppe aus dem Jahr 1997, in der keine Unterschiede des Pulmonalarteriendruckes während des Schlafes zwischen Entsättigern und Nicht-Entsättigern bestanden [15]. Zudem ist der paO_2 am Tage kein Prädiktor für den Nachweis einer nächtlichen pulmonalarteriellen Hypertonie [16].

Wenn die nächtliche Hypoxie wichtig wäre, müsste eine Sauerstofftherapie entsprechend günstige Auswirkungen haben. Hypoxämische Patienten hatten nach 36 Monaten Sauerstofftherapie jedoch keine geringeren Pulmonalarteriendrucke als Vergleichspatienten ohne diese Behandlung, und man fand auch keinen Überlebensvorteil durch die O_2 -Therapie [17]. Demnach ist die Hypoxie per se kein alleiniger Risikofaktor für eine pulmonale arterielle Hypertonie.

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe fand sich ein Apnoe assoziierter Anstieg des systolischen Pulmonalarteriendruckes auf bis zu 60 mm Hg [18]. Eine Literaturübersicht ergab bei rund 20% der OSAS-Patienten eine pulmonale Hypertonie. Die Straßburger Arbeitsgruppe wies dagegen nur bei 37 von 220 OSAS-Patienten eine PAH nach, und von diesen hatten 20 eine bronchiale Obstruktion [19]. Vergleich man die beiden Gruppen mit und ohne pulmonalarterielle Hypertonie miteinander, war der Pulmonalarteriendruck zwar erhöht, er lag aber in einem noch recht milden Bereich von durchschnittlich 26 mm Hg, der keiner Therapie bedarf.

Wenn man die Pulmonalarteriendrucke während der Nacht kontinuierlich misst, stellt man fest, dass OSAS-Patienten mit Beginn der Apnoen einen Druckanstieg aufweisen, der bis zum Ende der Apnoen noch zunimmt [20]. Bei Patienten mit pulmonaler arterieller Hypertonie war der Druckanstieg in der Nacht während der REM-Schlaf-Phasen noch deutlich höher und lag in einem klinisch relevanten Bereich bei 50–60 mm Hg.

Bei COPD-Patienten mit pulmonaler Hypertonie spielt die Hypoxie allenfalls eine verstärkende Rolle. Eine intermittierende nächtliche Hypoxie hat wahrscheinlich keine Auswirkungen auf das Entstehen einer chronischen pulmonalen Hypertonie.

Eine pulmonale Hypertonie entsteht nicht auf der Basis funktioneller Veränderungen, und auch der Querschnittsverlust wegen des Emphysems ist nicht entscheidend. Vielmehr findet ein progressives Remodelling der Blutgefäße statt, das schlussendlich eine pulmonalarterielle Hypertonie zur Folge hat [21]. Je stärker die Media proliferiert, je kleiner also das Lumen wird, desto höher steigt der Druck unter Belastung. Hier besteht ein klarer Zusammenhang zwischen morphologischen Veränderungen und dem pulmonalarteriellen Druckanstieg. Diese Umbauprozesse werden wahrscheinlich durch die Noxe Zigarettenrauch selbst induziert [22]. Unklar ist, warum nicht jeder Patient mit einem Druckanstieg reagiert.

Es bleibt die Frage, warum obstruktive OSAS-Patienten ein höheres Risiko haben, eine pulmonale Hypertonie zu entwickeln. Das Ausmaß der Umbauprozesse in den Gefäßen wird beeinflusst durch Scherkräfte und durch den transmuralen Druck. Bei Patienten mit OSAS kommt es während des Verschlusses zu einem stark negativen intrapleuralem und intrathorakalen Druck. So steigt die Druckdifferenz zwischen Gefäßlumen und Außenbereich und damit der transmurale Druck, wodurch das vaskuläre Remodelling stimuliert und die Entwicklung einer Hypertrophie gefördert wird. Dies könnte ein pathophysiologisches Bindeglied zwischen den mechanischen Veränderungen bei OSAS und der Druckerhöhung im Lungenkreislauf sein.

Zusammenfassend verstärkt eine Hypoxie in der Nacht zwar akut eine pulmonale Hypertonie, sie hat aber keine Langzeiteffekte auf den pulmonalarteriellen Druck. OSAS und COPD sind häufig assoziiert mit einer PAH vom milden Schweregrad. Die Rolle der Hyperkapnie ist bisher unklar, während die Hypoventilation als nicht zu unterschätzender Risikofaktor gilt. Möglicherweise spielen auch mechanische Veränderungen eine Rolle.

Klinische und funktionelle Prädiktoren für schlafassoziierte Erkrankungen bei COPD-Patienten

Referent: Adrian Gillissen, Leipzig

Prädiktoren sind Messwerte oder Angaben, die darauf hinweisen, dass eine Krankheit entstehen wird oder dass eine Erkrankung sich verschlimmert. Dabei muss nicht unbedingt ein kausaler Zusammenhang bestehen. Meist werden diese Faktoren mit statistischen Analysen identifiziert. Es gibt gute und schlechte Prädiktoren. Beispielsweise ist das Zigarettenrauchen ein mäßiger Prädiktor für die Entstehung einer COPD oder eines Bronchialkarzinoms, da nur etwa 10% bzw. 1% aller Raucher diese Erkrankungen entwickeln. Für das Overlap-Syndrom gibt es bisher keine gut konzipierten Studien, die gute Prädiktoren identifiziert haben.

Die Prävalenzraten in der Bevölkerung für OSAS und COPD (Overlap-Syndrom) liegen bei 2–4% beziehungsweise 5–10%. Von allen OSAS-Patienten haben 10–15% gleichzeitig eine COPD. Wenn man 2 Volkskrankheiten miteinander in Beziehung setzt, liegt es auf der Hand, dass auch das gleichzeitige Auftreten beider Erkrankungen relativ häufig ist, was nicht notwendigerweise bedeutet, dass die Erkrankungen miteinander verwandt sind.

Die typischen klinischen Symptome der obstruktiven Schlafapnoe sind gleichzeitig Prädiktoren für das Overlap-Syndrom. Dazu gehören Schnarchen, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsstörungen, Einschlafneigung am Tag und Arousals.

Eine Bevölkerungsstudie aus Warschau rekrutierte 676 Wahlberechtigte und stellte die Prävalenz von COPD, Schlafapnoe und Overlap-Syndrom fest [23]. COPD und OSAS kamen jeweils bei 11,3% der Untersuchten vor. Gut 9% der Schlafapnoe-Patienten hatten gleichzeitig eine COPD, das war 1% des Gesamtkollektivs. Der Apnoe-Hypopnoe-Index unterschied sich zwischen Overlap-Patienten und COPD-Patienten, jedoch nicht zwischen Overlap- und OSAS-Patienten. Die Sauerstoffsättigung war am geringsten bei Patienten mit Overlap-Syndrom. Erwartungsgemäß ergaben die Lungenfunktionsparameter FVC, FEV_1 und Tiffeneau-Quotient jeweils die geringsten Werte bei Overlap- und bei COPD-Patienten. Bei dem ESS (Epworth Sleepiness Scale) fand man einen signifikanten Unterschied zwischen den 3 Gruppen OSAS,

COPD und Overlap-Syndrom, so dass dieser Faktor als Prädiktor infrage kommt.

In einer retrospektiven Studie zur Definition von Determinanten für ein Overlap-Syndrom wurden 152 OSAS-, 32 COPD- und 29 Overlap-Patienten analysiert [24]. Im Vergleich zu OSAS-Patienten waren Overlap-Patienten etwa 8 Jahre älter, während sich Body Mass Index und Apnoe-Hypopnoe-Index nicht unterscheiden. Signifikant höhere Werte im Vergleich zur COPD-Gruppe hatten Overlap-Patienten bei Body Mass Index, FEV₁ und pCO₂. In einer anderen Studie wurden 20 Patienten mit Schlafapnoe, 11 Patienten mit Overlap-Syndrom und 13 Gesunde verglichen [25]. Aus dieser Studie lassen sich zwar keine Prädiktoren ableiten, interessant sind jedoch in diesem Zusammenhang die erfassten atemmechanischen und atemregulatorischen Parameter. Overlap-Patienten hatten eine signifikant bessere Schlafeffizienz als Schlafapnoe-Patienten (83 versus 67%), und sie waren etwa 8 Jahre älter. Spirometrie und Blutgasanalyse ergaben ungünstigere Werte beim Overlap-Syndrom. Patienten mit COPD hatten ungünstigere Resultate der atemmechanischen bzw. der atemregulatorischen Parameter. Da eine Patientengruppe mit reiner COPD zum Vergleich fehlt, sind diese Befunde jedoch schwer zu interpretieren.

In der Sleep Heart Health Study waren die eingeschlossenen ca. 6000 COPD-Patienten nur leicht bis mittelgradig erkrankt [26]. Patienten mit reinem Schlafapnoesyndrom ohne COPD waren zu einem geringeren Anteil männlichen Geschlechts, sie waren etwas dicker und hatten signifikant häufiger nie geraucht als Patienten, die zusätzlich eine COPD hatten. Der Respiratory Disturbance Index (RDI) als Maß für die Ausprägung des Schlafapnoesyndroms war bei Patienten mit COPD geringer (7,5 versus 9,1), und ein signifikant geringerer Anteil der COPD-Patienten hatten einen RDI über 10% oder über 15% (COPD: 22% bzw. 14%, keine COPD: 29% bzw. 19%). Die Autoren folgerten, dass bei COPD ohne Schlafapnoesyndrom der Schlaf nur wenig gestört ist. Teilte man die Patienten in verschiedene Body-Mass-Index-Gruppen ein, unterschied sich der RDI nicht mehr zwischen Schlafapnoe-Patienten mit und ohne COPD.

Für die Identifikation von Prädiktoren sind Korrelationskoeffizienten wichtig. In einer holländischen Studie wurden am Tag gemessene Parameter korreliert a) mit der nächtlichen Sauerstoffsättigung sowie b) mit dem prozentualen Zeitanteil, den die Patienten über Nacht entsättigt zugebracht hatten [27]. Alle untersuchten Parameter (P_Imax, SaO₂, paCO₂, FEV₁, DLCO) korrelierten signifikant mit der nächtlichen Sauerstoffsättigung. Der Pulmonalarteriendruck lag in einer anderen Studie bei Patienten mit zusätzlicher COPD sowohl in Ruhe als auch unter Belastung signifikant höher als bei reinen Schlafapnoe-Patienten [28].

Zusammenfassend sind die Prädiktoren für ein Schlafapnoesyndrom mit denen für ein Overlap-Syndrom identisch. Dies gilt insbesondere für die klinischen Symptome. Overlap-Patienten haben ein höheres Risiko für einen schweren Krankheitsverlauf. Prädiktoren für die nächtliche Hypoventilation bei COPD sind Hypoxämie und Hyperkapnie am Tag, stärkere Lungenfunktions Einschränkung, höherer Body Mass Index und niedrigerer inspiratorischer Munddruck (P_Imax).

Therapie des Patienten mit Overlap-Syndrom: Medikamente und Sauerstoff

Referent: Rainer Dierkesmann, Gerlingen/Stuttgart

Kontrollierte Studien zur medikamentösen Therapie des Schlafes bei COPD wurden nicht publiziert. Dagegen gibt es zahlreiche Untersuchungen bei Schlafstörungen, die belegen, dass bestimmte Medikamente den Atemantrieb beeinträchtigen. Bei Overlap-Syndrom ist es wichtig, Medikamente zu vermeiden, die zusätzlich den Schlaf fördern. Theophyllin und systemische Kortikosteroide haben eher eine Schlaf reduzierende Wirkung. Welche Medikamente eignen sich zur Behandlung von Schlafstörungen bei Patienten mit obstruktiver Atemwegserkrankung? Benzodiazepine werden zwar häufig verordnet, sie vermindern jedoch den Atemantrieb und verstärken die obstruktive Apnoe. Etwas günstiger sind in dieser Beziehung die Non-Diazepine wie Zolpidem oder Zopiclon. Antidepressiva haben meist eine Schlaf fördernde Wirkung und unterdrücken überwiegend den REM-Schlaf. Substanzen wie Trimipramin verbessern die Schlafinduktion, ohne den REM-Schlaf zu supprimieren. Neuroleptika wie Promethazin oder neuere Substanzen wie Quetiapin oder Visperidon beeinflussen in üblicher Dosierung die Atmung wenig, Vorsicht ist jedoch bei hohen Dosen geboten.

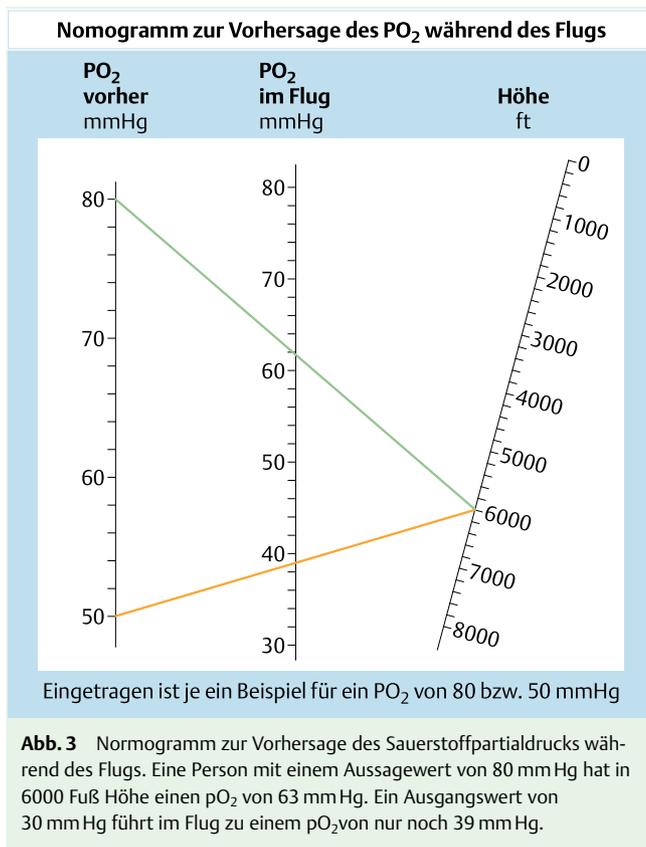
Die Indikationen zur Sauerstofflangzeittherapie sind in zahlreichen Richtlinien niedergelegt. Die Frage ist, in welchem Ausmaß dadurch die Blutgase während der Nacht beeinflusst werden. In einer dreiarmligen Studie wurde die Wirkung von Tiotropium (Spiriva®), entweder morgens oder abends verabreicht, mit der von Placebo in Hinblick auf die nächtliche Sauerstoffsättigung untersucht [29]. Tiotropium reduzierte die REM-bezogenen Hypoxämien signifikant und verbesserte die Atemmechanik, ohne die Schlafqualität zu beeinträchtigen.

In der NOTT-Studie war die ausschließlich nächtliche Sauerstoffgabe einer 18-stündigen Behandlung über Nacht und Tag deutlich unterlegen [30]. Es reichte also nicht aus, nur die nächtliche Hypoxämie zu unterbinden. Vielmehr scheint der prognostisch wichtige Faktor die Sauerstoffsättigung während der größten Zeit des Tages zu sein.

Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis waren stärker durch einen plötzlichen Tod im Schlaf gefährdet als reine Emphysepatienten [31]. Bronchitiker entsättigten signifikant häufiger und hatten auch mehr Herzrhythmusstörungen im Schlaf als Emphysematiker, und bei diesen Patienten ließ sich durch nächtliche Sauerstofftherapie eine deutliche Besserung erzielen [32]. In einer Doppelblindstudie über einen Zeitraum von 3 Jahren wurde der Effekt einer nächtlichen Sauerstoffgabe bei Patienten mit COPD und einem paO₂ über 60 mm Hg am Tag untersucht. Der pulmonalarterielle Druck stieg in der Vergleichsgruppe leicht an, während er unter Sauerstofflangzeittherapie stabil blieb bzw. nach 3 Jahren sogar etwas abgefallen war. Am pulmonalen Gefäßwiderstand hatte sich jedoch kaum etwas geändert. Möglicherweise verbesserte die Sauerstofftherapie die gesamte kardiale Leistung. Eine Nachfolge-Studie hat jedoch diese Befunde wieder infrage gestellt.

In einer anderen Studie hat man den Sauerstoffgehalt im Gehirn mit einer zerebralen Oxymetrie gemessen, und zwar bei Patienten mit schwerer COPD [33]. Im Schlaf fand man auch ohne Schlafapnoe eine signifikante zerebrale Entsättigung. Diese Entsättigungen können zu einem Verlust an kognitiver Leistungsfähigkeit führen.

Bei Bronchitikern mit nächtlicher Entsättigung verbesserte sich die Schlafqualität unter Sauerstofftherapie, und die Verteilung



der Schlafstadien normalisierte sich, im Gegensatz zu einer Kontrollgruppe ohne Sauerstofftherapie [34]. In einer der wenigen Studien mit Messung der nächtlichen Sauerstoffsättigung fand man bei Bronchitikern trotz Sauerstofftherapie häufig weiter bestehende Entsättigungen [35].

Zusammenfassend ist nicht nachgewiesen, dass die ausschließlich nächtliche Sauerstofftherapie eine Lebensverlängerung bewirkt. Sie kann jedoch sinnvoll sein, weil sie nächtlich auftretende Hypoxämien reduziert. Es ist anzunehmen, dass Patienten, die nachts entsättigen, tagsüber aber normale Sättigungen haben, von einer nächtlichen Sauerstofftherapie profitieren. Emphysematiker haben seltener nächtliche Hypoxämien als Bronchitiker. Bei den meisten Studien zur nächtlichen Sauerstoffgabe wurde die Sättigung nicht dokumentiert, und diesbezüglich besteht Bedarf für weitere Untersuchungen.

Bemerkenswert und von großer auch praktischer Bedeutung ist die Sauerstoffversorgung in großen Höhen, z. B. im Gebirge und auf Langstreckenflügen. Patienten mit chronisch obstruktiver Bronchitis, die in Ruhe einen arteriellen Sauerstoffpartialdruck von 68 mmHg aufwiesen, fielen in einer Höhe von 1650 m mit ihrem paO₂ auf 51 mmHg ab, und in einer Höhe von 2250 m lagen die Werte nur noch bei 45 mmHg [36]. Den Sauerstoffpartialdruck während eines Fluges kann man mithilfe eines Nomogramms vorhersagen (● **Abb. 3**).

In einer Flughöhe von 2000 m (ca. 6000 Fuß) hat eine Person, die vor dem Flug einen pO₂ von 50 mmHg hatte, nur noch einen Sauerstoffpartialdruck von 39 mmHg. Wenn diese Person während eines Langstreckenfluges einschläft, sinkt der Sauerstoffgehalt des Blutes weiter ab und kommt in Bereiche hinein, die mit (womöglich bleibenden) zerebralen Störungen einhergehen. In den USA fordert die Selbsthilfegruppe „Nichtinvasive Beatmung“

dementsprechend, dass den Patienten während des Fluges kostenlos ein Beatmungsgerät zur Verfügung gestellt werden soll. Zusammenfassend ist es für eine medikamentöse Therapie beim Overlap-Syndrom unerlässlich, zunächst die Ursache für den gestörten Schlaf zu definieren, um das optimale Medikament auswählen zu können. Ist der Eintritt des Schlafes gestört, sind die neuen omegasensitiven Benzodiazepine in normaler Dosis indiziert. Bei Störungen der REM/Non-REM-Regulation sind noradrenerge Substanzen sinnvoll. Neuroleptika sind indiziert, wenn Ängste und psychische Belastungen im Vordergrund stehen. SSRIs verbessern den Schlaf nicht.

Nichtinvasive Beatmung

Referent und Autor: Joachim Lorenz, Lüdenscheid

Die nasale oder nichtinvasive Überdruckbeatmung (nasal/non invasive positive pressure ventilation, NPPV) ist ein Verfahren zur maschinellen Atemhilfe, bei dem die überlastete und erschöpfte muskuläre Atempumpe zeitweilig teilweise oder vollständig entlastet wird, um eine Regeneration der entleerten Energiespeicher zu ermöglichen. Das Verfahren kann niedrigschwellig eingesetzt werden, da eine endotracheale Intubation nicht erforderlich wird und die damit verbundenen Maßnahmen wie Analgosedierung und umfangreiches Monitoring entfallen. Die Kompetenz der Atempumpe ist bei Patienten mit COPD und gleichzeitiger schlafbezogener Atemstörung (so genanntes „Overlap-Syndrom“) in besonderer Weise beeinträchtigt, da sich schlafbezogene Effekte und die Störungen infolge der Atemwegserkrankung zueinander addieren. Die Überblähung der Lunge mit Horizontalstellung der Rippen, der vergrößerte Tiefendurchmesser des Thorax und die Abflachung des Zwerchfells bei gleichzeitiger ausgeprägter Erhöhung des Atemwiderstandes vor allem in der Expiration schaffen eine Imbalance zwischen den Erfordernissen der Atemarbeit einerseits und der Kapazität der Atempumpe andererseits. Bei einem Teil der Patienten tritt eine systemische Dysfunktion der Skelettmuskulatur durch ein „Wasting-Syndrom“ hinzu. Zentral wirkende Pharmaka, Glukokortikoide und eine Adipositas mit erhöhtem Abdominalvolumen und -widerstand können das Problem weiter verschärfen. Nähert sich die muskuläre Atempumpe bei fortschreitender COPD ihrer Dauerleistungsgrenze, entwickelt sich als Kompensationsversuch in Ruhephasen und vor allem während des Schlafes in der Nacht eine alveoläre Hypoventilation. Bei Hinzutreten obstruktiver Schlafapnoen im Rahmen des Overlap-Syndroms wird die nächtliche Ventilation noch prekärer. Die periodisch auftretenden Atemstillstände prägen sich der ohnehin niedrigen basalen Sauerstoffsättigung auf und führen zu Phasen schwerer Hypoxämie. Eine zusätzliche Zuspitzung erfährt die Hypoxämie durch die in der alveolären Hypoventilation erniedrigte funktionelle Residualkapazität, die den Verschluss kleiner Atemwege („closing volume“) ermöglicht und zu einer venösen Beimischung führt. Neben der Gewebhypoxie ist eine zum Teil erhebliche pulmonale Hypertonie die Folge. Die NPPV vermag alle diese Einflussfaktoren günstig zu beeinflussen. Sie gewährleistet eine ausreichende alveoläre Ventilation über eine Nasen- oder Nasen-Mundmaske. Es handelt sich um eine Positivdruckatmung mit Beatmungsdrücken die inspiratorisch 12–25 cm Wassersäule und expiratorisch meist um 5 cm H₂O betragen.

Dies hat mehrere erwünschte Folgen:

Ein Anstieg des funktionellen Residualvolumens und damit ein Abfall von Ventilations-/Perfusionsinhomogenitäten führt zum Anstieg der arteriellen Sauerstoffsättigung und zu einem Abfall des pulmonalarteriellen Druckes. Gleichzeitig schient der überatmosphärische Druck die oberen Atemwege und verhindert den inspiratorischen Atemwegsverschluss und damit die Schlafapnoe. Der globale Atemwegswiderstand fällt ab und die Atemarbeit nimmt ab. Aufgrund der expiratorischen Flusseinschränkung beginnt bei COPD-Patienten der nächste Atemzug bereits, wenn die vorangegangene Expiration noch nicht abgeschlossen ist. Daraus resultiert ein positiver endexpiratorischer Druck (intrinsischer PEEP, PEEP_i; meist im Bereich von 10–15 cm H₂O). Bei erhaltener Spontanatmung verringert der positive endexpiratorische Druck („extrinsischer PEEP“, PEEP_e) das Druckinkrement, das der COPD-Patient überwinden muss, um einen inspiratorischen Atemfluss zu erzielen. PEEP_e verringert damit die inspiratorische Atemarbeit.

Die Daten zum klinischen Einsatz der NPPV konzentrieren sich vor allem auf die Behandlung der akuten Ateminsuffizienz bei Exazerbation der COPD. Es liegen nur wenige Untersuchungen über die Behandlung der chronischen Ateminsuffizienz bei COPD vor und keinerlei systematischen Studien über die NPPV-Behandlung von Patienten mit Overlap-Syndrom.

Bei akut exazerbierter, hyperkapnischer COPD ist die NPPV aufgrund mehrerer kontrollierter Studien und einer Cochrane-Analyse inzwischen zum Therapiestandard geworden (Evidenzgrad 1a, Empfehlungsgrad A). Bei Patienten mit dekompensierter respiratorischer Azidose und einem arteriellen pH-Wert unter 7,30 geht ihr akuter Einsatz mit einer erheblichen Senkung der Letalität, der Intubationsrate, der Krankenhausaufenthaltsdauer und der Behandlungskosten einher. Es kann errechnet werden, dass durch 8 NPPV-Behandlungen ein Todesfall verhindert werden kann.

Demgegenüber liegen keine kontrollierten prospektiven Studien vor, die über eine Lebensverlängerung oder andere positive Effekte durch den Langzeiteinsatz der intermittierenden NPPV bei chronisch hyperkapnischer COPD berichten. Vielmehr zeigen retrospektive Untersuchungen, dass diese Behandlung im Hinblick auf die Lebenserwartung der konservativ-medikamentösen Therapie nicht überlegen ist.

Trotzdem die Indikation des „Overlap-Syndroms“ für den Einsatz der NPPV bisher nicht geprüft wurde, sollte den folgenden Überlegungen Rechnung getragen werden:

Patienten in klinischen Studien zur NPPV bei hyperkapnischer COPD-Patienten sollten auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms untersucht und entsprechend stratifiziert werden.

Der Einsatz einer maschinellen Atemhilfe bei Patienten mit Overlap-Syndrom sollte im Vergleich zur Standardtherapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms mit CPAP („continuous positive airway pressure“) geprüft werden.

Muskuläres Training und Ernährung

Referent: Heinrich Worth, Fürth

Bestimmte physiologische Effekte von körperlichem Training bei COPD ähneln stark denjenigen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz. Man steigert die Perfusion der Muskulatur und verbessert ihre Kraft. Bei COPD verbessert das Training die körper-

liche Belastbarkeit und die Lebensqualität, reduziert Beschwerden und senkt die Häufigkeit von Exazerbationen. Bisher nicht klar belegt ist, ob man damit die auch Mortalität reduzieren kann. Bei COPD bestehen evidenzbasierte Empfehlungen zum körperlichem Training, aufgeteilt nach unterer und oberer Extremität und Atemmuskulatur [37]. Adipöse Patienten sollten eher nicht in eine allgemeine Sportgruppe aufgenommen werden, sondern besser separat behandelt werden, wobei einzelne Muskelgruppen gezielt trainiert werden. Der positive Effekt eines Trainings der Beine überwiegt den Effekt eines Trainings der Arme. Die Wirkung eines Atemmuskulaturtrainings ist quantitativ gering.

In der Arbeitsgemeinschaft Lungensport versucht man, die Spirale – Atemnot bei Belastung – körperliche Schonung – geringere Kondition – mehr Atemnot unter Belastung – mit ambulanter Trainingstherapie zu durchbrechen. Bei schwerer COPD und zusätzlichen Problemen ist es manchmal günstiger, die Patienten primär stationär zu rehabilitieren, während für viele andere Patienten die Ergebnisse nach ambulanter Rehabilitation ähnlich günstig sind. Beim Krafttraining erzielt man mit weniger Ventilation günstigere Trainingsergebnisse als bei Ausdauertraining auf dem Laufband [38]. Bei Ventilations-limitierten Patienten (besonders bei übergewichtigen COPD-Patienten) scheint Krafttraining besonders günstig zu sein. Bei Patienten mit Hypoxämie unter Belastung kann die zusätzliche Sauerstoffgabe die Belastbarkeit steigern und die pulmonale Hämodynamik verbessern [39]. Eine weitere Möglichkeit, isoliert bestimmte Muskelgruppen zu trainieren, ist das inspiratorische Atemmuskulaturtraining. In kleineren Studien konnte man damit die Kraftentfaltung der Muskulatur und den maximalen inspiratorischen Druck deutlich steigern und eine marginale Steigerung der Gehstrecke erreichen [40].

Gerade bei übergewichtigen COPD-Patienten ist es wichtig, die zuvor meist immobilen Patienten nicht mit einem Hochleistungsprogramm zu überfallen. Stattdessen sollte man die Patienten über 3 Monate erst einmal an das Training gewöhnen, indem man Kraft-, Beweglichkeits- und Koordinationstraining separat und stufenweise ansteigend einführt. In Fürth wurde dazu ein Stufenplan entwickelt, der über ein Jahr eine allmähliche Steigerung erlaubt. Mit einem solchen einjährigen ambulanten Training konnte man mindestens ebenso gute Effekte erzielen wie durch stationäre Rehabilitation: deutliche Verbesserungen erreichte man für die maximale Sauerstoffaufnahme, die Muskelkraft in Armen und Beinen und die Gehstrecke [41]. Die Patienten profitierten auch von einer besseren Lebensqualität.

Zur körperlichen Aktivität bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom gibt es kaum wissenschaftliche Daten. Bei übergewichtigen Patienten mit OSAS wurde durch körperliche Aktivität eine bessere Lebensqualität erreicht [42].

Die Wirksamkeit der Ernährungstherapie untergewichtiger Patienten muss noch besser belegt werden, und es gibt viele Non-Responder. Ob übergewichtige COPD-Patienten wirklich abnehmen sollten, ist eine offene Frage. Die Prognose wird eher durch Unter- als durch Übergewicht eingeschränkt: Die Morbidität ist bei kachektischen Patienten erhöht, und Exazerbationen nehmen einen schwereren Verlauf. Reduktionsdiäten wurden bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in mehreren Studien eingesetzt. Dabei waren jedoch COPD-Patienten explizit ausgeschlossen. In einer finnischen Studie bei 13 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe erreichte man mit einer sechswöchigen Reduktionsdiät mit nur 500 kcal pro Tag eine signifikante Reduktion des Body Mass Index, eine Verbesserung der Lungenfunktion und günstigere Sättigungswerte in der Nacht [43]. Ob man bei COPD-Patienten ähnliche Effekte erreichen kann, ist bisher

nicht bewiesen. Kam eine CPAP-Therapie zur Gewichtsreduktion hinzu, verbesserte sich die Schlafqualität, während das Gewicht nicht stärker abnahm [44].

Zusammenfassend können keine Empfehlungen zu einer Trainings- und Ernährungstherapie bei Patienten mit COPD und Schlafapnoesyndrom gegeben werden, da randomisierte, kontrollierte Studien fehlen. Der Nutzen solcher Programme muss in zukünftigen Studien evaluiert werden. Bedenken muss man, dass bei sehr übergewichtigen Patienten das Training Risiken in sich birgt.

Fazit

Referent und Autor: Harald Morr, Greifenstein

Das Expertentreffen zum Thema COPD und Schlaf hat die Vielschichtigkeit der angesprochenen Problematik, aber auch die Defizite unseres heutigen Wissens deutlich gemacht. Schlafforscher haben nachgewiesen, welchen hohen Stellenwert im generellen die zirkadiane Rhythmik für die wichtigsten Organleistungen des Menschen hat, die zirkadiane Rhythmik also zu erhalten und zu gewährleisten, ist somit eine zentrale Aufgabe jeder ärztlichen Disziplin.

Hinsichtlich der Epidemiologie ist festzuhalten, dass zwei häufige Krankheiten wie COPD und OSAS auch häufig gemeinsam auftreten. Es ist sicher falsch, allein daraus eine Kausalität abzuleiten, vielmehr handelt es sich bei COPD und OSAS um eine Koinzidenz, bzw. Komorbidität. Für den klinischen Alltag ist zu schlussfolgern, dass man bei Patienten mit COPD, aber auch mit gefäßabhängigen Krankheiten wie KHK oder zerebralem Insult an die Möglichkeit einer zusätzlich bestehenden schlafassoziierten Atemregulationsstörung zu denken hat.

Atemregulation und metabolische Faktoren sind für die Unterschiede des Gasaustausches am Tage und während des Schlafes verantwortlich. Die Hyperkapnie am Tage scheint ein wertvoller Prädiktor für eine Hypoventilation in der Nacht zu sein. Die Entwicklung der pulmonalen Hypertonie bei COPD und OSAS wird durch eine bestehende Hypoxämie verstärkt, nicht aber hervorgerufen. Das Remodelling der Gefäße, offensichtlich auch durch atemmechanische Faktoren beeinflusst, stellt den pathophysiologischen Hintergrund für die pulmonale Hypertonie dar, der eine eminente prognostische Bedeutung zuzusprechen ist.

Prädiktoren für das Overlap-Syndrom wurden bislang nicht identifiziert, insofern ergibt sich auch die berechnete Frage nach dem Sinn, an diesem Terminus noch festzuhalten. Bei Koinzidenz von COPD und OSAS erfordern beide Erkrankungen Therapiemodalitäten, die sich sinnvoll ergänzen und übergreifende Wirkungen erzielen. Der Nutzen einer alleinigen Sauerstoff-Therapie bei COPD und gleichzeitigem OSAS ist nicht eindeutig definiert, der Wert der Nicht-Invasiven-Beatmung bei hyperkapnischer COPD scheint hingegen zweifelsfrei, wenngleich die zugrundeliegenden Mechanismen noch nicht vollständig verstanden sind. Nach wie vor stiefmütterlich wird das Thema körperliches Training und Ernährung behandelt: man ist vom Nutzen dieser Maßnahmen überzeugt, die Umsetzung in den Alltag bereitet aber nicht unerhebliche Schwierigkeiten.

Danksagung

Den Referenten sei dafür gedankt, dass sie die Abbildungen zur Verfügung gestellt haben.

Literatur

- 1 *Fabel H.* Weißbuch Lunge 2005. Stuttgart; New York: Thieme, 2005
- 2 *Perrone A, Sperduti L, Magliocco C.* Relationship between the obstructive sleep apnea syndrome and internal medicine. *Ann Ital Med Int* 2004; 110: 651 – 654
- 3 *Fisher D, Pillar G, Malhotra A.* Long-term follow-up of untreated patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 2002; 96: 337 – 343
- 4 *Shahar E, Whitney CE, Redline S.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease – Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19 – 25
- 5 *Parish JM, Somers VK.* Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79: 1036 – 1046
- 6 *Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046 – 1053
- 7 *Yaggi HK, Concato J, Kernan WN.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005; 353: 2034 – 2041
- 8 *Rasche K, Duchna HW, Orth M et al.* [Signs of right heart stress in diurnal normoxemic patients with chronic obstructive lung disease and nocturnal hypoxemia]. *Wien Med Wochenschr* 1996; 146: 350 – 352
- 9 *Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al.* Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101: 649 – 655
- 10 *Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L et al.* There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005; 72: 142 – 149
- 11 *Naeije R.* Pulmonary hypertension and right heart failure in COPD. *Monaldi Arch Chest Dis* 2003; 59: 250 – 253
- 12 *Scharf SM, Iqbal M, Keller C et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314 – 322
- 13 *Weitzenblum E, Muzet A, Ehrhart M et al.* [Nocturnal changes in blood gases and pulmonary arterial pressure in chronic bronchitis patients with respiratory insufficiency (author's transl)] TT – Variations nocturnes des gaz du sang et de la pression artérielle pulmonaire chez les bronchitiques chroniques insuffisants respiratoires. *Nouv Presse Med* 1982; 11: 1119 – 1122
- 14 *Levi-Valensi P, Weitzenblum E, Rida Z et al.* Sleep-related oxygen desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 301 – 307
- 15 *Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al.* Sleep-related O₂ desaturation and daytime pulmonary haemodynamics in COPD patients with mild hypoxaemia. *Eur Respir J* 1997; 10: 1730 – 1735
- 16 *Scharf SM, Iqbal M, Keller C et al.* Hemodynamic characterization of patients with severe emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 314 – 322
- 17 *Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R et al.* A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999; 14: 1002 – 1008
- 18 *Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al.* Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* 1976; 85: 714 – 719
- 19 *Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J et al.* Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996; 109: 380 – 386
- 20 *Nijima M, Kimura H, Edo H et al.* Manifestation of pulmonary hypertension during REM sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1766 – 1772
- 21 *Santos S, Peinado VI, Ramirez J et al.* Characterization of pulmonary vascular remodelling in smokers and patients with mild COPD. *Eur Respir J* 2002; 19: 632 – 638
- 22 *Wright JL, Levy RD, Churg A.* Pulmonary hypertension in chronic obstructive pulmonary disease: current theories of pathogenesis and their implications for treatment. *Thorax* 2005; 60: 605 – 609
- 23 *Bednarek M, Plywaczewski R, Jonczak L et al.* There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005; 72: 142 – 149
- 24 *Resta O, Foschino Barbaro MP, Brindicci C et al.* Hypercapnia in overlap syndrome: possible determinant factors. *Sleep Breath* 2002; 6: 11 – 18
- 25 *Radwan L, Maszczyk Z, Kozirowski A et al.* Control of breathing in obstructive sleep apnoea and in patients with the overlap syndrome. *Eur Respir J* 1995; 8: 542 – 545

- 26 Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL *et al.* Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 7–14
- 27 Heijdra YF, Dekhuijzen PN, Herwaarden CL *van et al.* Nocturnal saturation and respiratory muscle function in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 1995; 50: 610–612
- 28 Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J *et al.* Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 82–86
- 29 McNicholas WT, Calverley PM, Lee A *et al.* Long-acting inhaled anticholinergic therapy improves sleeping oxygen saturation in COPD. *Eur Respir J* 2004; 23: 825–831
- 30 Is 12-hour oxygen as effective as 24-hour oxygen in advanced chronic obstructive pulmonary disease with hypoxemia? (The nocturnal oxygen therapy trial – NOTT). *Chest* 1980; 78: 419–420
- 31 Goldstein RS, Ramcharan V, Bowes G *et al.* Effect of supplemental nocturnal oxygen on gas exchange in patients with severe obstructive lung disease. *N Engl J Med* 1984; 310: 425–429
- 32 Tirlapur VG, Mir MA. Nocturnal hypoxemia and associated electrocardiographic changes in patients with chronic obstructive airways disease. *N Engl J Med* 1982; 306: 125–130
- 33 Jasani R, Sanders M, Nemoto E *et al.* Cerebral oxygenation during chronic obstructive pulmonary disease. *Adv Exp Med Biol* 2003; 510: 361–364
- 34 Calverley PM, Brezinova V, Douglas NJ *et al.* The effect of oxygenation on sleep quality in chronic bronchitis and emphysema. *Am Rev Respir Dis* 1982; 126: 206–210
- 35 Calverley PM. Nocturnal hypoventilation in chronic respiratory failure. *Sleep* 2000; 23 Suppl 4: S201–S203
- 36 Schwartz JS, Bencowitz HZ, Moser KM. Air travel hypoxemia with chronic obstructive pulmonary disease. *Ann Intern Med* 1984; 100: 473–477
- 37 Rochester CL. Exercise training in chronic obstructive pulmonary disease. *J Rehabil Res Dev* 2003; 40: 59–80
- 38 Troosters T, Gayan-Ramirez G, Pitta F *et al.* [Exercise effort training for COPD: physiological basis and results]. *Rev Mal Respir* 2004; 21: 319–327
- 39 Fujimoto K, Matsuzawa Y, Yamaguchi S *et al.* Benefits of oxygen on exercise performance and pulmonary hemodynamics in patients with COPD with mild hypoxemia. *Chest* 2002; 122: 457–463
- 40 Weiner P, Magadle R, Beckerman M *et al.* Maintenance of inspiratory muscle training in COPD patients: one year follow-up. *Eur Respir J* 2004; 23: 61–65
- 41 Göhl O, Linz H, Otte B *et al.* Effects of a multicomponent outpatient rehabilitation program for patients with COPD. *Eur Respir J* 2004; 24 [Suppl 48]: 208s
- 42 Hong S, Dimsdale JE. Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc* 2003; 35: 1088–1092
- 43 Hakala K, Maasilta P, Sovijarvi AR. Upright body position and weight loss improve respiratory mechanics and daytime oxygenation in obese patients with obstructive sleep apnoea. *Clin Physiol* 2000; 20: 50–55
- 44 Kajaste S, Brander PE, Telakivi T *et al.* A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep* 2004; 5: 125–131