Y. Wang
T. Teschler
G. Weinreich
S. Hess
T. E. Wessendorf
H. Teschler

Validierung von microMESAM® als Screeningsystem für schlafbezogene Atmungsstörungen

Validation of microMESAM® as Screening Device for Sleep Disordered Breathing

Zusammenfassung

Hintergrund: Der Goldstandard in der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) ist die Polysomnographie (PSG). Da die PSG teuer und arbeitsintensiv ist, wird sie als definitiver Schritt in einer Stufendiagnostik durchgeführt, an deren Anfang ein Screeningtest steht. Die Staudruckmessung mittels Nasenkanüle gilt als sensitivste Methode zur Erkennung von SBAS. Das microMESAM® ist ein neu entwickeltes Screeninggerät mit Nasenkanüle zur Diagnostik von SBAS. Die Software erlaubt eine automatische Analyse von Apnoen, Hypopnoen, Flusslimitierung und Schnarchen. **Fragestellung und Methode:** Ziel dieser Studie war die Validierung von microMESAM®. Zunächst wurde an der Atemmaschine die Signalqualität der Flusszeitkurve von microMESAM® mit dem Signal eines Pneumotachographen bei Simulation von Apnoen, Hypopnoen und Flusslimitierung verglichen. Bei 50 Patienten mit Verdacht auf obstruktive Schlafapnoe wurden ferner die Ergebnisse der Diagnostik mittels microMESAM® mit automatischer Auswertung des Befundes mit dem Resultat der simultan durchgeführten Polysomnographie (PSG) mit manueller Auswertung korreliert. **Ergebnisse:** An der Atemmaschine fand sich eine exzellente Übereinstimmung der Form der Flusszeitkurve bei 95 % aller respiratorischen Ereignisse. Die Subtraktion der Fläche unter der Kurve beider Flusszeitkurven ergab eine geringfügige Differenz von nur 4 ± 2 Prozent. Beim klinischen Vergleich von microMESAM® und PSG ergab sich einer-

Abstract

Introduction: Polysomnography (PSG) is considered the gold standard in the diagnosis of sleep disordered breathing (SDB). Because of costs and labor-intensity it is, however, performed last in graded diagnostic protocols that often involve respiratory pressure measurements via nasal canula as an alternative sensitive method for SDB detection. MicroMESAM, a newly developed screening device based on this method, allows automated analysis of apnoeas, hypopnoeas and snoring. **Aim and Methods:** To validate the device, we first compared signal quality of MicroMESAM flow-time curves with those generated by a pneumotachograph. Then, in 50 patients suspected of having obstructive sleep apnoea, we compared MicroMESAM-generated automated analysis with manually scored results of simultaneously collected PSG data. **Results:** MicroMESAM-generated flow-time curves corresponed with pneumotachograph-generated curves in 95 % of respiratory events, resulting in less 4 ± 2 % difference in respective area under the curves. MicroMESAM and PSG generated numbers of apnoeas (r = 0.99) and hypopnoea (r = 0.81), as well as AHI (r = 0.98) correlated highly, displaying mean differences in AHI of 3.8, and in 1.96 σ intervall of + 11.1 to – 3.5/h. Sensitivities and specificities for SDB were 97.3 %, respective 46 % at SDB-defining AHI of 5, and 100 %, respective 87.5 %, at SDB-defining AHI of 10. **Summary:** MicroMESAM-generated flow-time curves correspond well with pneumotachograph generated curves, pro-

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

Institutsangaben
Ruhrlandklinik, Das Lungenzentrum, Abteilung Pneumologie/Schlaf- und Beatmungsmedizin, Essen

Anmerkung
Das Screening-Gerät microMESAM® sowie weitere Soft- und Hardware wurden von der Firma MAP, München, zur Verfügung gestellt.

Unterstützung
Diese Studie wurde von der Gesellschaft für Rehabilitationswissenschaften (GfR) Nordrhein-Westfalen und der Landesversicherungsanstalt Rheinprovinz (LVA) unterstützt.

Widmung
Herrn Professor Nikolaus Konietzko zum 65. Geburtstag gewidmet.

Korrespondenzadresse
Prof. H. Teschler · Ruhrlandklinik · Tüschener Weg 40 · 45239 Essen · E-mail: Helmutt@t-online.de

Eingang: 14. Oktober 2003 · **Nach Revision akzeptiert:** 14. November 2003

Bibliografie
Pneumologie 2003; 57: 734–740 © Georg Thieme Verlag Stuttgart · New York · ISSN 0934-8387

seits eine exzellente Korrelation zwischen der Gesamtzahl der Apnoen mit beiden Systemen (r = 0,99) und andererseits zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in der PSG und dem Respiratory-Disturbance-Index (RDI) beim microMESAM® (r = 0,98). Bei den Hypopnoen hingegen zeigte sich eine breitere Streuung (r = 0,81). Der Mittelwert der Differenz zwischen AHI und RDI betrug 3,8; das 1,96σ-Intervall reichte von + 11,1 bis – 3,5 pro Stunde. Bei einem Grenzwert für AHI und RDI von 5 ergab sich mit microMESAM® eine Sensitivität von 97,3 % und eine Spezifität von 46 %. Bei einem Grenzwert von 10 betrug die Sensitivität 100 % und die Spezifität 87,5 %. **Schlussfolgerung:** Die Sensortechnik des microMESAM® zeigt eine exzellente Übereinstimmung der Flusszeitkurven mit denen eines Pneumotachographen. Der durch automatische Analyse von microMESAM® ermittelte RDI ermöglicht ohne hohen technischen Aufwand die Erkennung einer SBAS mit hoher Sensitivität und Spezifität. Somit erfüllt microMESAM® die Anforderungen an ein Screeninggerät für SBAS.

ducing automated AHIs that are highly sensitive in detecting SDB. MicroMESAM, therefore, is suitable as a screening device for SDB.

Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) sind häufig: Etwa 50 % aller Patienten mit Herzinsuffizienz im NYHA-Stadium II und höher leiden an einer zentralen Schlafapnoe, und bei schätzungsweise 2 – 4 % der Erwachsenen besteht eine behandlungsbedürftige obstruktive Schlafapnoe [1,2]. Die Morbidität von Patienten mit SBAS ist deutlich erhöht und kann durch eine effektive Therapie günstig beeinflusst werden [3 – 7]. So wirkt sich die Behandlung einer obstruktiven Schlafapnoe günstig auf das Blutdruckprofil einer zusätzlich vorhandenen arteriellen Hypertonie aus [8,9]. Deshalb empfiehlt das nationale amerikanische Komitee zur Prävention, Erkennung, Abklärung und Behandlung des Bluthochdrucks neuerdings bei allen Patienten mit Hypertonie den Ausschluss einer Schlafapnoe [10].

Der Goldstandard in der Diagnostik von SBAS ist die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG), die im Schlaflabor durchgeführt wird [11 – 13]. Die PSG ist dem Schlafspezialisten vorbehalten, personalaufwändig, teuer und steht nicht überall zur Verfügung. Zwar wurden in Deutschland für die Erkennung einer SBAS ambulant einsetzbare Geräte zur kardiorespiratorischen Schlafüberwachung mit mindestens 4 Kanälen eingeführt, doch sind auch diese aufwändig und können nicht die Polysomnographie in einem Schlaflabor ersetzen [12,13].

Bei der Häufigkeit von SBAS bei Patienten mit vaskulären Erkrankungen ist ein einfach durchzuführender Screeningtest wünschenswert, der keine fundierten schlafmedizinischen Kenntnisse erfordert [3,4,12,13]. Der Test sollte eine SBAS vom obstruktiven oder zentralen Typ mit hoher Sensitivität und akzeptabler Spezifität anzeigen.

Als einfacher Screeningtest zum Nachweis einer SBAS wird häufig die nächtliche Pulsoximetrie empfohlen [14]. Diese Empfehlung beruht auf der Annahme, dass Apnoen und Hypopnoen – unabhängig davon, ob sie zentraler oder obstruktiver Genese sind – mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als 3 % einhergehen. Vergleiche mit der Polysomnographie ergaben eine Sensitivität der Pulsoximetrie von 40 bis 100 % [15 – 20]. Diese breite Streuung ist unter anderem dadurch zu erklären, dass das Ausmaß der Entsättigung nicht nur von der Dauer der Apnoen oder Hypopnoen abhängt, sondern zusätzlich von der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung, der Schlafposition, dem Schlafstadium, der funktionellen Residualkapazität, der Atemfrequenz sowie der Dauer und Frequenz der vorausgegangenen respiratorischen Ereignisse [21 – 24].

Die direkte Messung der Atmung als Screening hat sich in der Vergangenheit nicht durchgesetzt, weil überwiegend Thermistoren als Atemsensoren zur Verfügung standen. Wegen fehlender Linearität erfassen Thermistoren zwar Apnoen mit großer Zuverlässigkeit, unterschätzen aber die Anzahl der Hypopnoen und insbesondere der respiratorischen Ereignisse mit deutlicher Flusslimitierung [25,26]. Demgegenüber gelingt es mithilfe der Pneumotachographie, selbst minimale Flusslimitierungen zu erkennen, die sich durch Plateaubildung im inspiratorischen Schenkel der Flusszeitkurve äußern. Deshalb gilt die Pneumotachographie als Goldstandard für die Charakterisierung der Atmung im Schlaf [27]. Doch die Charakterisierung des Atemmusters mithilfe hochpräziser Pneumotachographen ist im klinischen Alltag untauglich. Als Alternative zur Pneumotachographie kommt die Staudruckmessung mit Hilfe von Nasenkanülen infrage [28,29]. Zahlreiche Untersuchungen der letzten Jahre haben eine exzellente Übereinstimmung des Nasenkanülen- und Pneumotachographensignals der Atmung bei unterschiedlich ausgeprägter Flusslimitierung nachgewiesen, wenn eine Linearisierung des Drucksignals der Kanüle sichergestellt ist [28,29]. Ein weiterer Vorteil der Verwendung von Nasenkanülen liegt darin, dass mit dem gleichen Sensor Schnarchen erfasst werden kann, indem die dabei auftretenden Vibrationen der Luftsäule durch Passfilterung analysiert und sichtbar gemacht werden.

Das microMESAM® (MAP, München) ist ein neuartiges Screeninggerät, das für den Nachweis einer SBAS mittels Nasenkanüle als einzigem Sensor konzipiert ist. Die Auswertung der aufgezeichneten Signale erfolgt mit einem Algorithmus, der automatisch das Vorliegen von Apnoen, Hypopnoen, Flusslimitierungen

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

ResMed Corp. - Ex. 1041
Page 2

und Schnarchen analysiert. Ziel dieser Arbeit war es, eine Validierung des Systems für die Diagnostik von SBAS durchzuführen. Dazu wurde im ersten Schritt an der Atemmaschine das gesamte Spektrum respiratorischer Ereignisse simuliert und das Strömungsmuster gleichzeitig mittels Pneumotachograph und Nasenkanüle des microMESAM® aufgezeichnet. Anschließend erfolgte die klinische Validierung durch Gegenüberstellung der Resultate einer simultan durchgeführten Polysomnographie und Aufzeichnung mit Hilfe von microMESAM® in einer prospektiven Serie von 50 Patienten mit Verdacht auf SBAS.

Methodik

Für den Vergleich von microMESAM® (MAP, München) und PSG (Embla® mit Software Somnologica®, FLAGA, Island) wurden 50 konsekutive Patienten mit Verdacht auf SBAS herangezogen. Es handelte sich um 14 Frauen und 36 Männer im Alter von 55,1 ± 12,6 Jahren. Der Bodymass-Index (BMI) betrug 30,8 ± 4,6 kg/m^2.

Atemmaschine

Mithilfe einer Atemmaschine (ASL 5000, Firma Ingmar Medical) wurden 30 unterschiedliche Apnoen, Hypopnoen und Ereignisse mit Flusslimitierung simuliert. Die Luftströmung wurde durch eine künstliche Nase geleitet und gleichzeitig mithilfe eines Präzisionspneumotachographen (Fleisch 2, Flowbox–Modell 928, UFM-Messystem) am Luftauslass der Atemmaschine und mit microMESAM® an der künstlichen Nase gemessen.

Polysomnographie

Die Polysomnographien (PSG) wurden mittels digitaler Standardtechnik (Embla, Flaga, Rejkjavik, Island) durchgeführt und nach geltenden Richtlinien ausgewertet [30, 31]. Die Standardmontage beinhaltete 2 Kanäle EEG, 2 Kanäle EOG, submentales EMG, beidseitige Beinelektroden und EKG. Thorakale und abdominelle Atemanstrengung wurde mittels Induktionsplethysmographie aufgezeichnet. Der Atemstrom wurde mithilfe einer Nasenkanüle nach dem Staudruckprinzip gemessen und das Signal mittels Software (Somnologica®, Flaga) linearisiert [28]. An die gleiche Nasenkanüle wurde mittels T-Stück das microMESAM® angeschlossen. In dieser Studie wurde eine Apnoe als Sistieren des Atemstroms im Nasenkanülensignal von mindestens 10 Sekunden Dauer definiert. Waren in dieser Zeit Atemanstrengungen nachweisbar, wurde eine obstruktive (oder gemischtförmige) Apnoe angenommen, andernfalls eine zentrale Apnoe. Das Vorliegen einer Hypopnoe wurde angenommen, wenn die Amplitude des Nasenkanülensignals für mindestens 10 Sekunden um > 50 % gegenüber dem Amplitudendurchschnitt der zurückliegenden 10 Amplitudenmaxima-/-minima vermindert war. Um die Hypopnoedetektion durch microMESAM® mit der Erkennung mittels Polysomnographie zu vergleichen, musste auf die übliche Definition einer Hypopnoe als respiratorisches Ereignis mit terminierendem Arousal oder Abfall der Sauerstoffsättigung > 3 % verzichtet werden [25, 27].

microMESAM®

Das Gerät microMESAM® (MAP, München) ist ein Atemmonitor, der lediglich eine standardisierte Nasenkanüle (Adult Nasal Pressure Cannular 21„/53 cm, Medcare, München) als Sensor verwendet. Der Atemfluss wird nach dem Staudruckprinzip registriert. Mithilfe eines Differenzdrucksensors wird das analoge Drucksignal geräteseitig digitalisiert und für die weitere Verarbeitung gespeichert. Die gespeicherten Daten werden mithilfe der integrierten Schnittstelle in einen Personalcomputer übertragen. Das Drucksignal wird zur Darstellung der Flusszeitkurve linearisiert [28] und zur Erkennung von Schnarchen einer Passfilterung unterzogen, welche effektiv einer Bandpassfilterung von 10 – 50 Hz entspricht. Das verarbeitete Signal wird sodann vom Algorithmus der Auswertungssoftware automatisch auf das Vorliegen respiratorischer Ereignisse überprüft, welche die werkseitig eingestellten Definitionen für Apnoe, Hypopnoe, Flusslimitierung und Schnarchen erfüllen. In einem Ergebnisprotokoll wird unter anderem die Gesamtanzahl der Apnoen und der Hypopnoen sowie der Apnoe-Index und der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) pro Stunde Aufzeichnungsdauer ausgedruckt. Da die Ereignisse nicht auf die Schlafzeit bezogen werden, wird in dieser Arbeit statt AHI die Bezeichnung RDI (Respiratory Disturbance Index) gewählt. Diese Messwerte werden automatisch analysiert, doch ist eine visuelle Überprüfung der Güte der Ereigniserkennung sowie eine manuelle Bearbeitung der Ereignisse möglich. Darauf wurde für die Validierung zunächst verzichtet. Erst in einem zweiten Arbeitsgang wurde am Bildschirm geprüft, ob die Software die respiratorischen Ereignisse und insbesondere Ereignisse mit Flusslimitierung, die noch nicht das Kriterium einer Hypopnoe erfüllen, kurvenanalytisch richtig oder falsch erkannt hatte.

Statistik

An der Atemmaschine wurden 30 unterschiedliche Flusszeitkurven (Apnoe, Hypopnoe, Flusslimitierung) simultan mit der Nasenkanüle von microMESAM® und einem Präzisions-Pneumotachographen registriert. Die Flächen unter den einzelnen Flusszeitkurven (AUC = area under the curve) wurden sodann elektronisch subtrahiert. Als AUC ist die Fläche zwischen der Kurve eines Graphen und der X-Achse im Bereich von zwei definierten X-Werten definiert. Berechnet wird die AUC als Integral der Kurvenfunktion zwischen den beiden X-Grenzwerten. Die AUC-Differenz wurde in Prozent der Fläche unter der Pneumotachographenkurve angegeben. Die Korrelationen zwischen der Anzahl der Apnoen, Hypopnoen und dem AHI aus der PSG und den entsprechenden Parametern in der Analyse von microMESAM® wurde mit dem Spearmanschen Rangkorrelationskoeffizienten ermittelt. Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer Vorhersagewert wurden in Abhängigkeit von der Definition einer SBAS (polysomnographisch ermittelter AHI von 5 und 10/h) sowie für verschiedene cut-off-Werte für microMESAM® (5, 10, 15 und 20) berechnet. Der Grad der Übereinstimmung zwischen PSG und microMESAM® wurde qualitativ durch die Bland-Altman-Darstellung bestimmt [32] und zusätzlich als Receiver-Operating-Characteristic (ROC)-Kurve dargestellt. Mithilfe der ROC-Kurve wird die diagnostische Zuverlässigkeit einer Messmethode grafisch dargestellt, wobei auf die Y-Achse die Rate richtig positiver Messungen (Sensitivität) und auf der X-Achse die Rate falsch positiver Messungen (1-Spezifität) aufgetragen wird. Die Fläche unter der ROC-Kurve wurde mittels der Simpsonschen Trapezregel ermittelt.

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

ResMed Corp. - Ex. 1041
Page 3

Ergebnisse

Es handelte sich um Patienten mit rein obstruktiver (n = 45) oder gemischtförmiger (n = 5) Schlafapnoe. Der AHI betrug 21,5 ± 23,2 (4,6 – 42,6 obere und untere Quartile) pro Stunde Schlaf. Die Prävalenz einer SBAS in dieser Gruppe betrug 52, 42, 32 beziehungsweise 28 %, wenn der Grenzwert für einen pathologischen AHI mit 10, 15, 20 oder 30 definiert wurde.

Die Abb. **1** zeigt ein Messbeispiel mit simultaner Aufzeichnung des Flusszeitprofils mithilfe der Nasenkanüle des microMESAM® (oben) und des Pneumotachographen der Atemmaschine, die Apnoen, Hypopnoen und Ereignisse mit unterschiedlich ausgeprägter Flusslimitierung simulierte. Bei Simulation von 30 respiratorischen Ereignissen mit verschieden stark ausgeprägter Flusslimitierung fand sich visuell in 95 % der Registrierungen eine exzellente Übereinstimmung des Profils der Flusszeitkurven und in 3 % eine gute Übereinstimmung. Im Idealfall (100 %ige Übereinstimmung, keine Phasenverschiebung, keine reziprok unterschiedlichen Ausschläge) ergibt die Subtraktion der Fläche unter der Kurve (AUC) beider Flusszeitprofile einen Wert von Null. In dieser Studie fand sich unter Berücksichtigung aller 30 simultan aufgezeichneten respiratorischen Ereignisse eine Differenz von 4 ± 2 (0,5 – 7,6) Prozent.

Es fand sich eine exzellente Korrelation zwischen der Gesamtzahl der Apnoen während der Registrierdauer mit microMESAM® und während der gesamten Schlafzeit in der simultan aufgezeichneten PSG ($r = 0{,}99$; $p < 0{,}0001$). Eine breitere Streuung ergab sich bei den Hypopnoen ($r = 0{,}81$; $p < 0{,}001$). Das Bland-Altman-Diagramm (Abb. **2**) zeigt die Verteilung der Differenz der Gesamtzahl der Hypopnoen bei gleichzeitiger Registrierung mittels microMESAM® und Polysomnographie. Der 1,96fache Wert der Standardabweichung beträgt – 41,5 bis + 97,3 Ereignisse pro Stunde und der Mittelwert der Differenz zwischen AHI und RDI 27,9 Ereignisse pro Stunde, wobei microMESAM® tendenziell höhere Werte ermittelt. In dieser Abbildung findet sich ein mittels Asterix hervorgehobenes Messwertepaar, das von einem Patienten stammt, bei dem microMESAM® zahlreiche Hypopnoen erkannte, die sich in der PSG nicht bestätigten. Es handelte sich in diesem Fall um einen Patienten mit periodischen Beinbewegungen, die jeweils eine abrupte Zunahme der Atemzugtiefe nach sich zogen. Durch die relative Überhöhung der Atemamplitude interpretiert microMESAM® diese Ereignisse fälschlicherweise als Hypopnoen.

In Abb. **3** ist die Korrelation zwischen der Anzahl der polysomnographisch ermittelten Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit (AHI) und der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde simultaner microMESAM®-Aufzeichnung dargestellt. Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0{,}98$, obwohl microMESAM® den AHI im Bereich niedriger Werte durchgängig überschätzt. Das Bland-Altman-Diagramm (Abb. **4**) zeigt die Verteilung der Differenz zwischen RDI und AHI. Der 1,96fache Wert der Standardabweichung beträgt – 3,5 bis + 11,1 Ereignisse pro Stunde und der Mittelwert der Differenz zwischen AHI und RDI 3,8 Ereignisse pro Stunde, wobei microMESAM® tendenziell höhere Werte ermittelt.

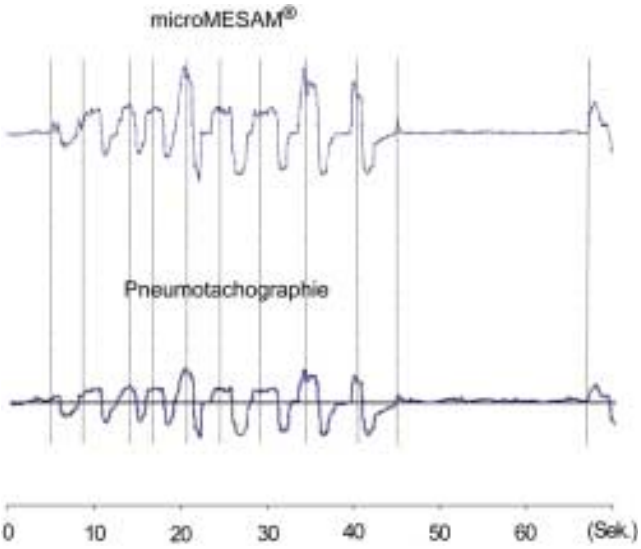

Abb. **1** Beispiel einer simultanen Aufzeichnung des Flusszeitprofils mithilfe der Nasenkanüle des microMESAM® (oben) und des Pneumotachographen an der Atemmaschine (unten).

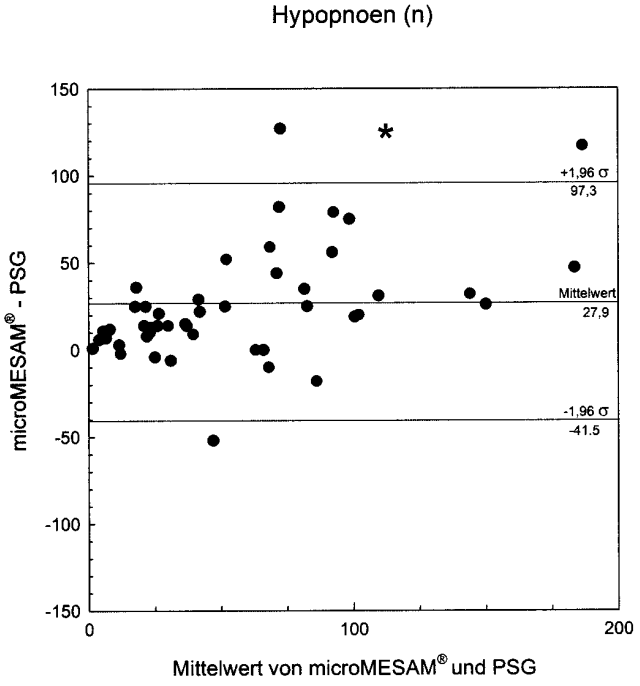

Abb. **2** Diagramm nach Bland und Altman für die Übereinstimmung der Anzahl der Hypopnoen während der gesamten Aufzeichnungsdauer, die mit Hilfe von microMESAM® und der simultan registrierten Polysomnographie ermittelt wurden. (* = Patient mit Pseudohypopnoen infolge periodischer Beinbewegungen).

Die Sensitivität und Spezifität von microMESAM® als Screening für das Vorliegen einer SBAS hängen davon ab, welche Grenzwerte für AHI (PSG) und RDI (microMESAM®) als Entscheidungskriterium für die Bestätigung beziehungsweise den Ausschluss einer Schlafapnoe gewählt werden (Tab. **1**). Bei einem Grenzwert für AHI und RDI von 5 ergibt sich für die automatische Analyse mit microMESAM® eine Sensitivität von 97,3 % und eine Spezifität von 46 %. Bei Grenzwerten von 10 beträgt die Sensitivität von

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

ResMed Corp. - Ex. 1041
Page 4

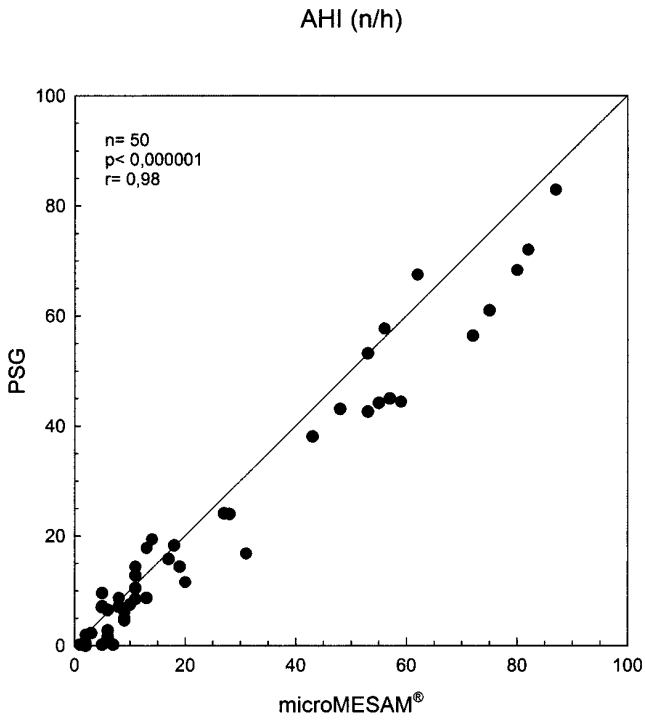

Abb. **3** Korrelation zwischen RDI (microMESAM®) und AHI (Polysomnographie).

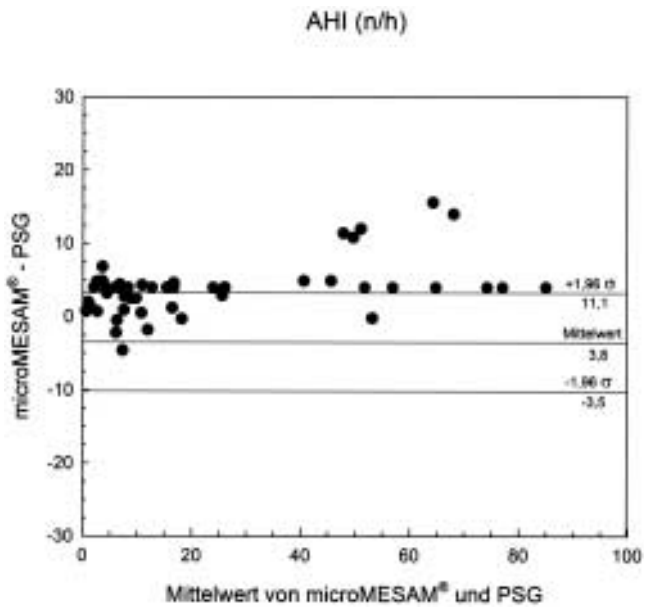

Abb. **4** Diagramm nach Bland und Altman für die Übereinstimmung von RDI (microMESAM) und AHI (Polysomnographie).

Tab **1** Sensitifität, Spezifität, positiver und negativer prädiktiver Wert des RDI von microMESAM® im Vergleich zum Goldstandard Polysomnographie mit Grenzwerten des AHI von 5 und 10 als Kriterium für das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung

AHI $_{PSG}$ ***= 5*** ***RDI*** $_{microMESAM}$	***Sensitivität***	***Spezifität***	***PPV***	***NPV***
5	97,3	46,2	83,7	85,7
10	78,4	100	100	61,9
15	56,8	100	100	44,8
20	48,7	100	100	40,6
AHI $_{PSG}$ = 10				
5	100	29,2	60,5	100
10	100	87,5	89,7	100
15	80,8	100	100	82,8
20	69,2	100	100	75

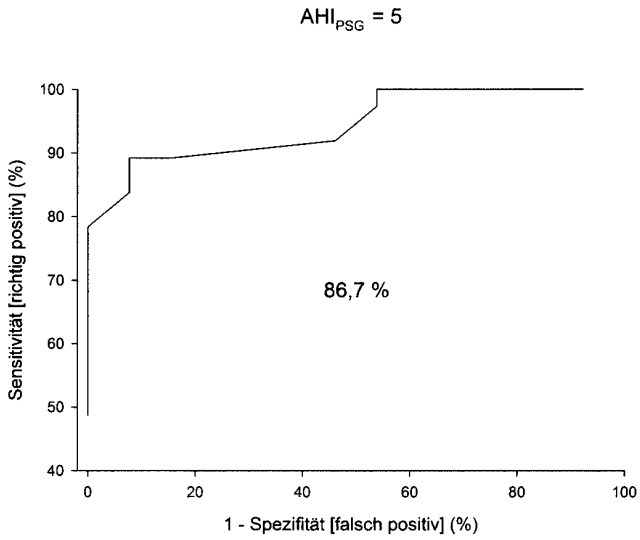

Abb. **5** Receiver operating characteristic (ROC) Kurve für die Sensitivität und Spezifität der automatischen RDI-Analyse mit microMESAM® bei einem AHI von 5 für den Goldstandard PSG.

microMESAM® 100 % und die Spezifität steigt auf 87,5 % an. Die gute diagnostische Übereinstimmung von microMESAM® und PSG kommt ebenfalls in den ROC-Kurven zum Ausdruck. Bei einem AHI von 5 für den Goldstandard beträgt die AUC bereits von 86,7 % (Abb. **5**), bei einem AHI von 10 sogar 94,6 %.

Die visuelle Überprüfung von 1000 Ereignissen mit typischer Plateaubildung im inspiratorischen Schenkel der Flusszeitkurve infolge einer relevanten Flusslimitierung ergab, dass die Kurvenform der Flusszeitkurve in der Aufzeichnung mit PSG und microMESAM® zu 94 % sehr gut übereinstimmte, doch wurden nur 57 % der relevanten Ereignisse vom Algorithmus von microMESAM® automatisch als solche erkannt.

Diskussion

Diese Studie evaluiert die diagnostische Zuverlässigkeit von microMESAM® für die Erkennung einer SBAS und verwendet als diagnostischen Goldstandard die Polysomnographie. In einem Schlaflaborkollektiv von 50 Patienten mit hoher Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe findet sich eine exzellente Korrelation zwischen dem polysomnographisch ermittelten Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde Schlafzeit (AHI) und dem Index der respiratorischen Ereignisse

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

ResMed Corp. - Ex. 1041
Page 5

(RDI) pro Stunde Registrierdauer mit microMESAM®. Dabei wurde der RDI nicht durch manuelle Auswertung der respiratorischen Ereignisse, sondern durch automatische Analyse des registrierten Strömungssignals mithilfe der Software von microMESAM® ermittelt. In diesem Kollektiv überschätzt microMESAM® den Schweregrad der SBAS um durchschnittlich 4 Ereignisse pro Stunde Aufzeichnungsdauer. Durch Simulation von Apnoen, Hypopnoen und Ereignissen mit unterschiedlich ausgeprägter Flusslimitierung an einer Atemmaschine und gleichzeitiger Registrierung der Flusszeitprofile mittels Pneumotachograph und Nasenkanüle des microMESAM® konnte die hervorragende Erkennung respiratorischer Ereignisse inklusive der kurvenanalytischen Plateaubildung im inspiratorischen Schenkel der Strömungskurve als Ausdruck einer relevanten Flusslimitierung nachgewiesen werden. Zwar zeigte sich, dass die automatische Ereigniserkennung von microMESAM® nur selten Ereignisse fälschlich als flusslimitiert kennzeichnet, wenn keine Strömungsbehinderung vorliegt, doch wurden nur 57% der tatsächlich bei den Patienten vorliegenden respiratorischen Ereignisse mit relevanter Flussbegrenzung von der automatischen Analyse korrekt markiert.

Für ein Screening sind im Zusammenhang mit SBAS nur Methoden mit hoher Sensitivität und akzeptabler Spezifität geeignet. Das microMESAM® erfüllt diese Anforderungen, da ein hoher Prozentsatz von erkrankten Patienten mit SBAS durch die Registrierung richtig erkannt wurde. Bei einem Grenzwert von 5 für den AHI und den RDI in der automatischen Analyse durch die Software von microMESAM® beträgt die Sensitivität immerhin 97,3%. Und zudem bietet microMESAM® eine akzeptable Spezifität, da die Proportion von Patienten ohne SBAS, die richtig als „nicht erkrankt" bewertet wird, den Ansprüchen an einen klinischen Test voll und ganz erfüllt. So liegt die Spezifität bei einem Grenzwert von 10 für AHI und RDI bei 87,5%. Diese diagnostische Zuverlässigkeit wird sonst üblicherweise von Geräten der Klasse II gemäß ASDA erreicht, die mehrere respiratorische Kanäle wie Atmung, Atemanstrengung und Sauerstoffsättigung verwenden [33].

Die hohe Sensitivität ist auf die Präzision der Staudruckmessung mittels Nasenkanüle im Vergleich zur Charakterisierung der Atmung mittels Thermistor oder indirekt mithilfe der Pulsoximetrie zu erklären. Mehrere Autoren konnten zeigen, dass Thermistoren aufgrund der fehlenden Linearität des Signals insbesondere Hypopnoen und Ereignisse mit signifikanter Flusslimitierung unterbewerten [25, 26, 29]. Die große Variabilität der publizierten Sensitivität der Oximetrie als indirekte Methode zur Erkennung der Entsättigung im Rahmen eines respiratorischen Ereignisses erklärt sich aus der Tatsache, dass zahlreiche Faktoren das Ausmaß des Sättigungsabfalls bestimmen. Dabei handelt es sich insbesondere um Schlafstadium, Körperposition und Erkrankungen mit Einfluss auf die basale Oxygenierung sowie die durchschnittliche Dauer und Frequenz der exspiratorischen Ereignisse [20–24].

Als Screening erhöht microMESAM® die Prätestwahrscheinlichkeit einer nachgeschalteten Polysomnographie. Die Differenzierung zwischen zentraler und obstruktiver Schlafapnoe ist auf dieser Ebene der gestuften Diagnostik überflüssig. Sie ist der Differenzialdiagnostik im Schlaflabor vorbehalten. Hinzu kommt, dass microMESAM® das diagnostische Spektrum in Richtung Upper-Airway-Resistance-Syndrom (UARS) erweitert, da Flusslimitierung bei visueller Betrachtung der Atemkurve mit großer Zuverlässigkeit erkannt wird. Nachteilig wirkt sich allerdings aus, dass die aktuelle Software die relevanten Flusslimitationen nicht mit der gebotenen Zuverlässigkeit markiert, so dass bei dieser Fragestellung stets eine Betrachtung der Kurvenform des Strömungsprofils am Bildschirm erforderlich ist.

Bei Patienten mit ausgeprägten periodischen Bewegungen (PLMs) kann sich mit microMESAM® fälschlicherweise der Verdacht auf das Vorliegen einer SBAS ergeben. Wie Beispiele in dieser Reihe zeigen, kommt es bei intensiven Extremitätenbewegungen oft zu einer vertieften Ventilation. Da die Atemzugamplitude zwischen den Ereignissen normal hoch ist, nimmt der Algorithmus des Auswerteprogramms von microMESAM® wegen der Amplitudenüberhöhung im Rahmen der PLMs an, dass zwischen den Ereignissen eine Atemstromverminderung vorliegt und zählt diese irrtümlich als Hypopnoen [34]. Da bei Patienten mit ausgeprägten PLMs prinzipiell die Indikation zur Polysomnographie besteht, wird die tatsächliche Genese der Ereignisse im Schlaflabor aufgedeckt.

Als mögliche Limitation der vorliegenden Validierungsstudie ist einerseits die fehlende Möglichkeit der Verwendung eines Arousal- und Desaturationskriteriums für die Definition des respiratorischen Ereignisses zu nennen. Die zusätzliche Einführung des terminierenden Arousals als Kriterium für eine Hypopnoe wirkt sich jedoch nur geringfügig (< 10%) auf den AHI aus, und die Verwendung eines Entsättigungskriteriums von > 3% ist aus atemphysiologischer Sicht umstritten [21–24, 35, 36]. Beide Kriterien hätten aber zur Folge, dass die Anzahl der respiratorischen Ereignisse mit microMESAM unwesentlich überschätzt würde – und das ist beim Screening durchaus erwünscht.

Eine weitere Limitation der vorliegenden Validierungsstudie besteht darin, dass bislang nicht unter häuslichen Bedingungen, sondern gleichzeitig mit der Polysomnographie im Schlaflabor getestet wurde. Es ist davon auszugehen, dass bei Testung beim Patienten zu Hause vermehrt Fehlbedienungen durch den weniger geschulten Anwender auftreten, eine Unterschätzung des Schweregrades resultiert, weil nicht auf die Schlafzeit, sondern die Aufzeichnungsdauer bezogen wird und die Nasenkanüle phasenweise kein adäquates Signal liefert. Ursache für ein inadäquates Signal kann die Verstopfung der Nasenkanüle, eine dominante Mundatmung oder eine intermittierende Blockierung der Nasengänge sein [26]. Bei der automatischen Analyse durch microMESAM werden deshalb alle Zeitintervalle ausgeblendet, in denen kein adäquates Signal aufgezeichnet wurde. Diese Phasen sind bei Betrachtung des Atemmusters am Bildschirm unschwer erkennbar. Um dennoch eine zuverlässige Aussage über das Vorliegen einer SBAS treffen zu können, ist bei schlechter Signalqualität eine Wiederholung der Untersuchung angezeigt.

In dieser Studie wurde die vom Hersteller empfohlene Nasenkanüle verwendet. Es ist davon auszugehen, dass mit anderen Kanülen schlechtere Ergebnisse erzielt werden, da das Gerät auf die angegebene Nasenkanülen kalibriert wurde und da sich unterschiedliche Durchmesser und Längen der beiden Schenkel, die

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

ResMed Corp. - Ex. 1041
Page 6

in den Nasengängen platziert werden, ungünstig auf den Widerstand der Nasenatmung auswirken können [37].

Zusammenfassend zeigt die Sensortechnik von microMESAM® eine exzellente Übereinstimmung des Atemprofils mit den Signalkurven eines Pneumotachographen. Die automatische Analyse des Gerätes erkennt Apnoen und Hypopnoen mit hoher Sensitivität. Die Sensitivität der automatischen Erkennung von Flusslimitierung ist derzeit gering. Das tatsächliche Ausmaß der Flusslimitierung kann der geschulte Arzt durch Visualisierung der Flusszeitkurven am Bildschirm erfassen.

Damit bietet sich die Erstdiagnostik mit microMESAM® als ein pragmatischer Schritt ins Netzwerk der integrierten schlafmedizinischen Versorgung von Patienten mit Verdacht auf Schlafapnoe an, ohne dass spezifische schlafmedizinische Kenntnisse erforderlich wären. Deshalb kommt sein Einsatz in der Praxis des Hausarztes ebenso wie beim Facharzt, im Akutkrankenhaus oder der Rehabilitationsklinik infrage. Bei positivem Befund erübrigt sich das erweiterte kardiorespiratorische Monitoring, da die Differenzierung der SBAS mit der gebotenen Zuverlässigkeit im Schlaflabor erfolgt.

Literatur

[1] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Circulation 1998; 97: 2154 – 2159

[2] Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. N Engl J Med 1993; 328: 1230 – 1235

[3] Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. 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

[4] Mooe T, Franklin KA, Holmstrom K et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1910 – 1913

[5] Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK et al. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 461 – 467

[6] Engleman HM, McDonald JP, Graham D et al. Randomized crossover trial of two treatments for sleep apnea/hypopnea syndrome: continuous positive airway pressure and mandibular repositioning splint. Am J Respir Crit Care Med 2002; 166: 855 – 859

[7] Hart RW, Schmidt-Nowara WW, Lankford A et al. Comparison between automatic and fixed positive airway pressure therapy in the home. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167: 20 – 23

[8] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. Circulation 2003; 107: 68 – 73

[9] Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. Lancet 2002; 359: 204 – 210

[10] The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7). www.nhlbi.nih.gov/guidelines/hypertension

[11] Polysomnography Task Force American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Sleep 1997; 20: 406 – 422

[12] Fischer J, Mayer G, Peter JH et al. Nicht erholsamer Schlaf – Leitlinie S2 der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Berlin, Wien: Blackwell Verlag, 2001

[13] Hein H, Raschke F, Köhler D et al. Leitlinie zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen beim Erwachsenen – Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie in Zusammenarbeit mit der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Pneumologie 2001; 55: 339 – 342

[14] Wessendorf TE, Alymov G, Wang YM et al. Pulsoximetrie als Schlafapnoescreening bei Schlaganfallpatienten. Pneumologie 2002; 56: 357 – 362

[15] Farney RJ, Walker LE, Jensen RL et al. Ear oximetry to detect apnoea and differentiate rapid eye movement (REM) and non-REM (NREM) sleep. Screening for the sleep apnea syndrome. Chest 1986; 89: 533 – 539

[16] Williams AJ, Yu G, Santiago S et al. Screening for sleep apnea using pulse oximetry and an clinical score. Chest 1991; 100: 631 – 635

[17] Cooper BG, Veale D, Griffiths CJ et al. Value of nocturnal oxygen saturation as a screening test for sleep apnoea. Thorax 1991; 46: 586 – 588

[18] Douglas NJ, Thomas S, Jan MA. Clinical value of polysomnography. Lancet 1992; 339: 347 – 350

[19] Gyulay S, Olson LG, Hensley MJ et al. A comparison of clinical assessment and home oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea. Am Rev Respir Dis 1993; 147: 50 – 53

[20] Series F, Marc I, Cormier Y et al. Utility of nocturnal home oximetry for case finding in patients with suspected sleep apnea syndrome. Ann Intern Med 1993; 119: 449 – 453

[21] Pepin JL, Levy P, Lepaulle B et al. Does oximetry contribute to the detection of apneic events? Chest 1991; 99: 1151 – 1157

[22] Bradley TD, Martinez D, Rutherford R et al. Physiological determinants of nocturnal arterial oxygenation in patients with obstructive sleep apnea. J Appl Physiol 1985; 59: 1364 – 1368

[23] Series F, Cormier Y, Forge J La. Role of lung volumes in sleep aponoea-related oxygen desaturation. Eur Respir J 1989; 2: 26 – 30

[24] Series F, Cornmier Y, Forge J La. Influence of apnea type and sleep stage on nocturnal postapneic desaturation. Am Rev Respir Dis 1990; 141: 1522 – 1526

[25] American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep related breathing disorders in adults: recommendation for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep 1999; 22: 667 – 689

[26] Rühle KH, Fahrner A, Randerath W. Evaluating oronasal flow with temperature (thermistor) and obstructive pressure (prongs). Pneumologie 2001; 55: 4 – 6

[27] Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. Practice parameters for the use of polysomnography in the evaluation of insomnia. Sleep 1995; 18: 55 – 57

[28] Farre R, Rigau J, Montserrat JM et al. Relevance of linearizing nasal prongs for assessing hypopneas and flow limitation during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2001; 163: 494 – 497

[29] Thurnheer R, Xie X, Bloch KE. Accuracy of nasal cannula pressure recordings for assessment of ventilation during sleep. Am J Respir Crit Care Med 2001; 164: 1914 – 1919

[30] American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples. Sleep 1992; 15: 174 – 183

[31] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: Brain information service (Brain research Institute, University of California, 1986

[32] Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Lancet 1986; i: 307 – 310

[33] Standards of Practice Committee, American Sleep Disorders Association. ASDA Standards of practice: portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Sleep 1994; 17: 378 – 392

[34] Stoohs RA, Blum HC, Suh BY et al. Misinterpretation of sleep-breathing disorder by periodic limb movement disorder. Sleep Breath. 2001; 5: 131 – 137

[35] Tsai WH, Flemons WW, Whitelaw WA et al. A comparison of apnea-hypopnea indices derived from different definitions of hypopnea. Am J Respir Crit Care Med 1999; 159: 43 – 48

[36] Dingli K, Coleman EL, Vennelle M et al. Evaluation of a portable device for diagnosing the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Eur Respir J 2003; 21: 253 – 259

[37] Lorino AM, Lorino H, Dahan E et al. Effects of nasal prongs on nasal airflow resistance. Chest 2000; 118: 366 – 371

Heruntergeladen von: Johns Hopkins University. Urheberrechtlich geschützt.

ResMed Corp. - Ex. 1041
Page 7