

Schlafapnoetherapie: Auswirkungen auf Herz und Kreislauf

Irène Laube^a, Konrad E. Bloch^b

^a Medizinische Klinik, Abteilung Pneumologie, Stadtspital Triemli, Zürich,

^b Departement Innere Medizin, Abteilung Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich



Quintessenz

- Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine häufige Erkrankung, welche zur vermehrten Einschlafneigung am Tag, zu kognitiven Störungen und zur Beeinträchtigung der Lebensqualität führt.
- Verschiedene Studien weisen darauf hin, dass das OSAS ein unabhängiger Risikofaktor für Hypertonie, Herzinfarkte und Schlaganfälle ist. Dies ist auf eine intermittierende Hypoxie, einen erhöhten Sympathikotonus, auf Endothelfunktionsstörungen und auf verschiedene neurohumorale Faktoren zurückzuführen.
- Eine Therapie des OSAS mittels nCPAP (nasal continuous positive airway pressure) oder einer Zahnschiene lindert nicht nur die Symptome, sondern senkt auch einen erhöhten Blutdruck und reduziert möglicherweise das Risiko von kardiovaskulären Erkrankungen und Todesfällen.
- Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Krankheiten sollte daher gezielt nach einem möglichen OSAS gesucht und nötigenfalls eine Therapie eingeleitet werden.

Summary

Sleep apnoea therapy: effects on cardiovascular system

- Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS) is a common disorder resulting in excessive daytime sleepiness, cognitive dysfunction and impaired quality of life.
- There is growing evidence that OSAS is an independent risk factor for cardiovascular morbidity and mortality, ascribable to exaggerated pleural pressure swings, hypoxia, surges of sympathetic tone, and inflammatory and procoagulant activity.
- Treatment of OSAS with nasal continuous positive pressure (nCPAP) or a mandibular advancement device provides symptomatic relief, lowers elevated blood pressure and possibly reduces the incidence of myocardial infarction, stroke and cardiovascular death.
- In patients with cardiovascular disease a specific search should be made for potential OSAS since treatment of this syndrome may improve the outcome.

Einleitung

Die Lebensqualität von Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist durch eine vermehrte Einschlafneigung, durch Konzentrationsstörungen und einen wenig erholsamen Nachtschlaf erheblich eingeschränkt. Zudem besteht bei OSAS-Patienten ein erhöhtes Risiko, wegen Einschlafens am Steuer Verkehrsunfälle zu verursachen, und sie leiden gehäuft an

kardiovaskulären Erkrankungen. In unserem Beitrag möchten wir folgende Fragen diskutieren:

1. Stellt das OSAS einen kardiovaskulären Risikofaktor dar?
2. Verbessert die OSAS-Therapie das erhöhte kardiovaskuläre Risiko und den Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen?

Stellt das obstruktive Schlafapnoesyndrom einen kardiovaskulären Risikofaktor dar?

Epidemiologische Hinweise

Epidemiologische Studien konnten einen Zusammenhang zwischen der Häufigkeit von nächtlichen obstruktiven Apnoen/Hypopnoen und der späteren Entwicklung einer arteriellen Hypertonie unabhängig von anderen Risikofaktoren wie Übergewicht, männlichem Geschlecht oder Rauchen bestätigen. Bereits vereinzelte obstruktive Apnoen/Hypopnoen erhöhen das Hypertonierisiko proportional zur Häufigkeit der Atempausen [1]. Weitere Untersuchungen weisen darauf hin, dass beim unbehandelten OSAS auch andere kardiovaskulär bedingte Erkrankungen und Todesfälle gehäuft auftreten. Bei OSAS-Patienten besteht unabhängig von weiteren Risikofaktoren ein bis um das Fünffache erhöhtes Risiko für das Auftreten einer kardiovaskulären Erkrankung. Man nimmt an, dass die schlafapnoeinduzierte Hypoxie und weitere Faktoren eine myokardiale Ischämie und Herzrhythmusstörungen begünstigen und dafür mitverantwortlich sind, dass OSAS-Patienten überdurchschnittlich oft einem plötzlichen Tod während der Nacht erliegen. Patienten mit koronarer Herzkrankheit und unbehandeltem OSAS haben gegenüber Patienten mit koronarer Herzkrankheit, aber ohne OSAS ein mehrfach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Andererseits leiden Patienten mit Herzinsuffizienz besonders oft (bis 40%) unter einem OSAS.

Pathophysiologische Erkenntnisse

Experimentelle Untersuchungen am Tiermodell und Beobachtungen bei OSAS-Patienten haben das Verständnis der pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen dem OSAS und kardio-

vaskulären Erkrankungen vertieft. So wurde gezeigt, dass obstruktive Apnoen und Hypopnoen eine Aktivierung des Sympathikus mit fehlender nächtlicher Senkung oder gar einem Anstieg des Blutdrucks bewirken. Bei Inspiration gegen verschlossene obere Atemwege treten massiv erhöhte intrathorakale Druckschwankungen auf (bis 90 cm H₂O), die zu einem vorübergehenden Blutdruckabfall mit Bradykardie während Apnoephasen führen. Nach der Wiedereröffnung der Atemwege steigen Blutdruck und Puls überschüssend an. Die intrathorakalen Druckschwankungen wirken sich durch die Steigerung des transmuralen Drucks und den Anstieg der linksventrikulären Nachlast ungünstig auf die Herzfunktion aus. Ein verstärkter venöser Rückfluss mit Dehnung des rechten Ventrikels führt zur Verlagerung des interventrikulären Septums, was die linksventrikuläre Füllung und das Schlagvolumen zusätzlich reduziert. Periodische Abfälle der arteriellen Sauerstoffsättigung können zudem direkt die kardiale Kontraktilität vermindern und den Sympathikotonus erhöhen. Die Tachykardie und Blutdruckerhöhung bedingen einen gesteigerten myokardialen Sauerstoffverbrauch, der sich insbesondere bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit fatal auswirken und zu einer progredienten linksventrikulären Funktionsstörung führen kann. Die beim OSAS erhöhte Koagulabilität, die mit einer verstärkten Plättchenaggregation und einer endothelialen Dysfunktion einhergeht, aber auch die inflammatorische Aktivität, die mit oxidativem Stress in Zusammenhang gebracht wird, erhöhen das Risiko von Durchblutungsstörungen.

Hinweise aus Therapiestudien

Nachdem ein epidemiologischer und pathophysiologischer Zusammenhang zwischen dem OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen bestätigt werden konnte, wurde auch der potentielle Nutzen der OSAS-Behandlung bezüglich Hypertonie, kardialen Funktionsstörungen und Schlaganfällen untersucht. Dies wird im folgenden Abschnitt näher erläutert. Zusammenfassend ist das OSAS aufgrund der vorhandenen Evidenz als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor zu betrachten. Das Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure der Vereinigten Staaten hat das OSAS in seiner Liste der behandelbaren Ursachen einer arteriellen Hypertonie gar an erster Stelle aufgeführt.

Verbessert die OSAS-Therapie das kardiovaskuläre Risiko und den Verlauf von kardiovaskulären Erkrankungen?

Therapiemodalitäten für das OSAS

Die Standardtherapie des OSAS besteht in der nächtlichen nasalen Überdruckatmung (nasal

continuous positive airway pressure, nCPAP). Der über eine Maske applizierte Luftdruck verhindert das Kollabieren der oberen Atemwege und damit die Atempausen. Mehrere randomisierte und kontrollierte Studien haben belegt, dass die nCPAP-Therapie die nächtlichen Atemstörungen und die Oxygenierung bei Patienten mit einem OSAS normalisiert und damit die subjektiven Symptome, die Lebensqualität, die Vigilanz und die kognitiven Funktionen verbessert. Die Anzahl zu behandelnder Patienten für einen klinisch relevanten therapeutischen Nutzen (number needed to treat, NNT) ist bei schwerem OSAS mit 1,4 sehr gering.

Trotz der allgemein guten Verträglichkeit der nCPAP-Therapie wird diese nicht von allen Patienten gut toleriert und akzeptiert. Probleme durch die Maske wie Hautirritationen oder Druckstellen, unangenehme Geräusche, Klaustrophobie und weitere psychische Faktoren können zu einem Therapieabbruch führen. In diesem Fall sind andere Behandlungsoptionen in Betracht zu ziehen [2]. Eine therapeutische Alternative stellen individuell angepasste abnehmbare Zahnschienen (mandibular advancement devices, MAD) dar. Diese werden während der Nacht auf die obere und untere Zahnreihe aufgesetzt und bewirken einen Vorschub des Unterkiefers. Dadurch wird die Zunge nach vorne verlagert und der Pharyngealraum erweitert, was den inspiratorischen Kollaps der oberen Luftwege verhindert. Unter dieser Therapie lassen sich die Symptome eines OSAS wie Tagesmüdigkeit, schlafbezogene Atemstörungen oder Schnarchen lindern und dadurch die Lebensqualität erhöhen.

Operationen im Bereich der pharyngealen Weichteile werden, abgesehen von der Resektion hypertropher Adenoide und Tonsillen (vor allem bei Kindern) aufgrund wenig überzeugender Resultate nicht generell empfohlen. Bei Deformitäten des Gesichtsschädels können kieferchirurgische Eingriffe in ausgewählten Fällen zur Besserung des OSAS führen. Insgesamt bleibt der Stellenwert operativer Therapien jedoch gering.

Hingegen ist der Nutzen bariatrischer Eingriffe (gastric bypass, gastric banding) in der OSAS-Behandlung bei Patienten mit morbidem Adipositas gut dokumentiert. Gemäss einer Metaanalyse wurde bei 85% der Patienten eine vollständige Normalisierung oder zumindest eine deutliche Reduktion der Atemstörungen erzielt. Begleitend zur nachhaltigen Gewichtsabnahme und zur Besserung des OSAS werden mit den bariatrischen Operationen verschiedene kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Hypertriglyzeridämie, Hypercholesterinämie und Diabetes mellitus, aber auch eine arterielle Hypertonie günstig beeinflusst [3]. Allerdings fehlen Studien bezüglich weiterer klinisch relevanter kardiovaskulärer Endpunkte.

Effekt der OSAS-Therapie auf die arterielle Hypertonie

Mehrere Studien haben einen günstigen Effekt der nCPAP-Behandlung auf die arterielle Hypertonie bei OSAS-Patienten gezeigt. Je schwerer das OSAS war, desto effektiver war der blutdrucksenkende Effekt der nCPAP-Therapie. Bei schwerem OSAS bewirkte eine nCPAP-Therapie eine Senkung des mittleren Blutdrucks von bis zu 9,9 mm Hg [4]. Wenn man davon ausgeht, dass eine Blutdrucksenkung von 3,3 mm Hg das kardiovaskuläre Risiko bereits um 15% und das Schlaganfallrisiko um 20% vermindert, bedeutet dies eine erhebliche Risikoreduktion [5]. Bei OSAS-Patienten mit weniger ausgeprägten Atemstörungen oder bei Personen, die zwar gehäufte nächtliche Apnoen aufwiesen, aber nicht unter Tagesmüdigkeit litten, war die Blutdrucksenkung weniger stark ausgeprägt oder gar nicht nachweisbar [6].

Auch unter der Behandlung mit einer Zahnschiene war eine Blutdrucksenkung zu beobachten. Bereits vier Wochen nach Therapiebeginn des OSAS konnte der mittlere über 24 Stunden gemessene diastolische Blutdruck unter regelmässiger Anwendung einer Zahnschiene um 1,8 mm Hg gesenkt werden [7]. In einer randomisierten plazebokontrollierten Studie wurde der Effekt einer Behandlung mittels Zahnschiene bei OSAS-Patienten mit demjenigen der nCPAP-Therapie verglichen. Beide Therapiemodalitäten reduzierten die nächtlichen diastolischen Blutdruckwerte, und die Zahnschienen führten zudem zum normalen nächtlichen Absinken (dipping) des Blutdrucks. Die nCPAP-Behandlung reduzierte zwar die Atemstörungen vollständiger als die Zahnschienen [8], diese war jedoch bei den Patienten beliebter, und sie wen-

deten sie mehr an. Allgemein gilt die nCPAP-Behandlung dennoch als Therapie der ersten Wahl bei der Behandlung des OSAS, da sie unmittelbar mit gutem therapeutischem Effekt eingesetzt werden kann, während die individuelle Anpassung einer Zahnschiene mehrere Wochen in Anspruch nimmt. Zahnschienen werden deshalb bei Patienten eingesetzt, bei welchen eine Therapie mit nCPAP nicht erfolgreich durchführbar ist.

Effekt der OSAS-Therapie auf Myokardinfarkte und Schlaganfälle

Eine prospektive Studie verglich den Langzeitverlauf von OSAS-Patienten, die eine nCPAP-Therapie durchführten, mit demjenigen von Patienten, die eine Behandlung ablehnten. In der unbehandelten Gruppe mit schwerem OSAS (>30 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde) traten im Verlauf von zehn Jahren wesentlich häufiger tödliche und nichttödliche Herzinfarkte und Schlaganfälle auf als bei Patienten, die eine CPAP durchführten (Abb. 1) [9]. Deren Risiko war nicht höher als dasjenige einer gesunden Kontrollpopulation. Die Aussagekraft der Untersuchung ist allerdings eingeschränkt, da die Patienten für die nCPAP-Therapie nicht randomisiert und zusätzliche Unterschiede in der Behandlung nicht berücksichtigt wurden.

Effekt der OSAS-Therapie auf die Herzinsuffizienz

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und einem OSAS ist die nCPAP-Therapie besonders wichtig und wirksam. So wurde bei Patienten mit mittelschwerem bis schwerem OSAS und deutlich eingeschränkter systolischer linksventrikulärer Funktion (EF <45%) gezeigt, dass die Auswurf-

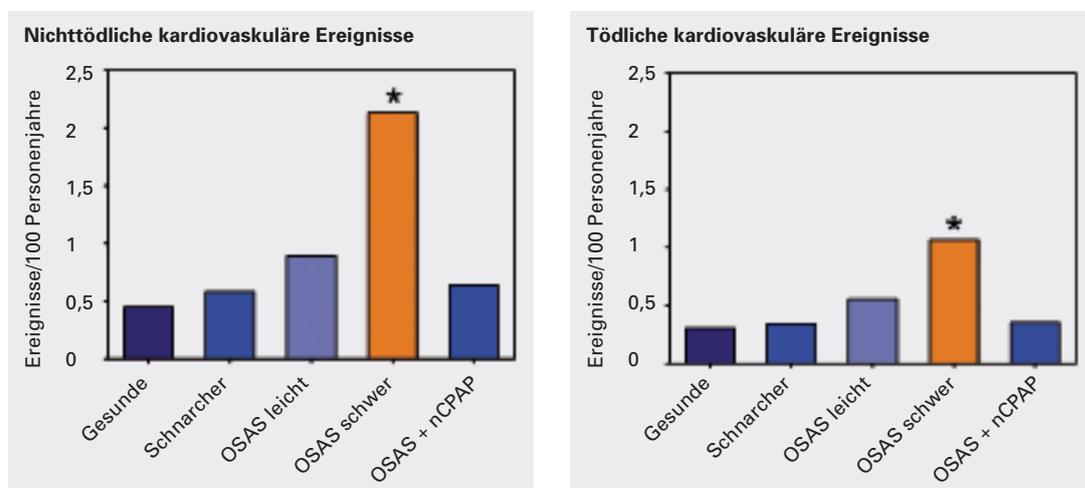


Abbildung 1

In einer prospektiven Untersuchung wurde die Inzidenz von kardiovaskulären Erkrankungen bei mehreren hundert Patienten mit unbehandeltem OSAS über zehn Jahren erfasst und mit der entsprechenden Inzidenz bei einer gesunden Kontrollpopulation, bei Schnarchern ohne Schlafapnoe und bei OSAS-Patienten, die eine nCPAP durchführten, verglichen. Die Graphik zeigt, dass unbehandelte OSAS-Patienten signifikant häufiger nichttödliche Ereignisse (Herzinfarkte, Schlaganfälle) und kardiovaskuläre Todesfälle erlitten als die Kontrollpopulation.

fraktion bereits nach einer einmonatigen nCPAP-Behandlung um 9% zugenommen hatte [10]. Neben dem OSAS tritt bei schwerer Herzinsuffizienz auch die Cheyne-Stokes-Atmung bzw. das zentrale Schlafapnoesyndrom häufig auf, was mit einer schlechten Prognose verbunden ist. Ob eine Behandlung der Cheyne-Stokes-Atmung mit assistierter nächtlicher Überdruckbeatmung, Acetazolamid (Diamox®) oder biventrikulärem Pacing zusätzlich zur üblichen medikamentösen Therapie von Vorteil ist, lässt sich zurzeit noch nicht mit Sicherheit sagen.

Effekt der OSAS-Therapie auf Herzrhythmusstörungen und myokardiale Ischämien

Zu diesem Thema existieren bisher noch wenig wissenschaftliche Daten. In einer Fallserie von Patienten mit einem OSAS konnte nach der Einleitung einer nCPAP-Therapie im Verlauf mehrerer Monate eine deutliche Abnahme von Arrhythmien gezeigt werden [11].

Ausblick

Aufgrund der steigenden Häufigkeit der Adipositas, einem wichtigen Risikofaktor sowohl für die Entstehung eines OSAS als auch für kardiovaskuläre Erkrankungen, muss davon ausgegangen werden, dass sich die Prävalenz des OSAS in Zukunft weiter erhöhen wird. Zudem ist zu erwarten, dass OSAS-Patienten gehäuft an kardiovaskulären Erkrankungen leiden werden. Patienten mit Hypertonie, Herzkrankheiten oder Hinweisen auf eine zerebrovaskuläre Durchblutungsstörung sollten daher gezielt nach Symptomen eines OSAS wie Hypersomnie, Konzentrationsstörungen und nächtlichen Erstickenanfällen gefragt werden. Eine Partneranamnese kann zusätzliche Hinweise auf das Vorliegen eines OSAS geben. Falls ein Verdacht auf eine symptomatische schlafbezogene Atemstörung besteht, sollten weitere Abklärungen mit einer respiratorischen Polygraphie oder Polysomnographie erfolgen und je nach Befund eine Therapie frühzeitig eingeleitet werden. Ob auch asymptomatische Patienten mit gehäuften obstruktiven Apnoen während des Schlafes aus prognostischen Gründen mit nCPAP behandelt werden sollten, ist zurzeit noch nicht klar und sollte wissenschaftlich untersucht werden.

Literatur

- 1 Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378–84.
- 2 Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2006;136:261–7.
- 3 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724–37.
- 4 Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(1):68–73.
- 5 Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, 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(9302):204–10.
- 6 Barbe F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimo A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med.* 2001;134(11):1015–23.
- 7 Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Sleep.* 2004;27(5):934–41.
- 8 Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(6):656–64.
- 9 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046–53.
- 10 Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348(13):1233–41.
- 11 Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J.* 2004;25(12):1070–6.

Korrespondenz:
Dr. med. Irène Laube
Medizinische Klinik
Pneumologie
Stadtspital Triemli
Birmensdorferstrasse 497
CH-8063 Zürich
irene.laube@triemli.stzh.ch