

Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe auf das Gefässsystem

Ludger Grote

Sleep Disorders Centre, Department Pulmonary Medicine, Sahlgrenska University Hospital Göteborg, Sweden



Quintessenz

- Die kausale Rolle der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen wurde lange Zeit in Frage gestellt.
- Neueste Daten, vor allem aus dem Forschungsgebiet der arteriellen Hypertonie sowie der endothelialen Funktion und Genese der Arteriosklerose, haben ergeben, dass es eine kausale Verknüpfung zwischen der OSA und kardiovaskulären Erkrankungen gibt.
- Diese These ist zumindest für Patienten mit einer ausgeprägten OSA in der Grössenordnung eines Apnoe-Hypopnoe-Index von >30 und einer deutlichen nächtlichen Hypoxämie plausibel belegt.

Summary

Effects of sleep apnoea syndrome on the cardiovascular system

- *The causative role of obstructive sleep apnoea (OSA) in cardiovascular disease has long been questioned.*
- *The latest data, particularly in the fields of research into hypertension and into endothelial function and the origin of arteriosclerosis, have prompted the conclusion that OSA and cardiovascular disease are causally connected.*
- *This view is plausibly documented at least in patients with pronounced OSA in the order of an apnoea-hypopnoea index >30 and marked nocturnal hypoxaemia.*


Einleitung

Dieses Review beschreibt die akuten und langfristigen Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) auf die endotheliale Dysfunktion/Präarteriosklerose und den systemischen Bluthochdruck.

Die Ergebnisse methodisch ausgereifter epidemiologischer Feldstudien sowie kontrollierter klinischer Interventionsstudien der letzten fünf bis zehn Jahre haben gezeigt, dass die OSA einen eigenständigen additiven Risikofaktor für eine erhöhte kardiovaskuläre Morbidität darstellt. Insbesondere scheint dieser Einfluss der Schlafapnoe bei Patienten vor dem 50. Lebensjahr zum Tragen zu kommen. Demgegenüber ist eine Schlafapnoe, die im hohen Alter auftritt, möglicherweise ganz anders zu bewerten. Dies würde praktisch bedeuten, dass eine ausgeprägte Schlafapnoe im jungen Alter aus einer kardiovaskulären

Risikoperspektive besonders gefährlich zu sein scheint und daher eine Intervention notwendig ist. Als weiterer klinisch wichtiger Punkt sei erwähnt, dass der Effekt der OSA um so grösser ist, je schwerer die Patienten kardiovaskulär vorerkrankt waren. Auch hier gilt, dass die Behandlung der OSA zu einer verbesserten Prognose führen soll.

Akute, mittel- und langfristige Folgen der OSA – Phänomenologie und Pathophysiologie der Kreislauffunktion

Im Rahmen einer obstruktiven Apnoe im Schlaf steigen der arterielle Blutdruck und die Herzfrequenz zunächst leicht und mit der nachfolgenden Weckreaktion (Arousal) sowie während der postapnoischen Hyperventilation deutlich an (Abb. 1 ) . Dieser Blutdruckanstieg innerhalb eines gesamten Apnoe-Hyperventilations-Zyklus beträgt im Mittel zwischen 30 und 60 mm Hg systolisch bzw. zwischen 20 und 40 mm Hg diastolisch, kann aber auch erheblich höher sein und systolische Spitzenwerte von bis zu 300 mm Hg erreichen. Die Herzfrequenz steigt um 10 bis 30 Schläge an, wobei auch hier Höchstwerte von über 100 Schlägen pro Minute möglich sind. Im REM-Schlaf sind sowohl das Blutdruckniveau insgesamt als auch die Spitzenwerte im Rahmen der apnoebedingten Schwankungen im Mittel um durchschnittlich 10 mm Hg erhöht.

Im pulmonalarteriellen Kreislauf zeigt sich ebenfalls eine grössere Variabilität des Drucks. Die absoluten Druckwerte in der Pulmonalarterie schwanken aufgrund der repetitiven Atemzüge bei verschlossenen Atemwegen sehr stark, und der gemessene transmurale Pulmonalarterien- druck variiert während einer Apnoe oder Hypopnoe in der Grössenordnung von 20 bis 30 mm Hg. Die Druckanstiege als Reaktion auf eine Hypoxiebelastung fallen im Pulmonalisstromgebiet besonders deutlich aus.

Eine Reihe von mittel- bis langfristig wirkenden pathophysiologischen Mechanismen sind herausgearbeitet worden. Zum einen kann die OSA als eine Modellerkrankung der gesteigerten Sympathikusaktivität betrachtet werden. Während der Atmungsstörungen mit den konsekutiven zentralnervösen Aktivierungen (Arousals) ist die

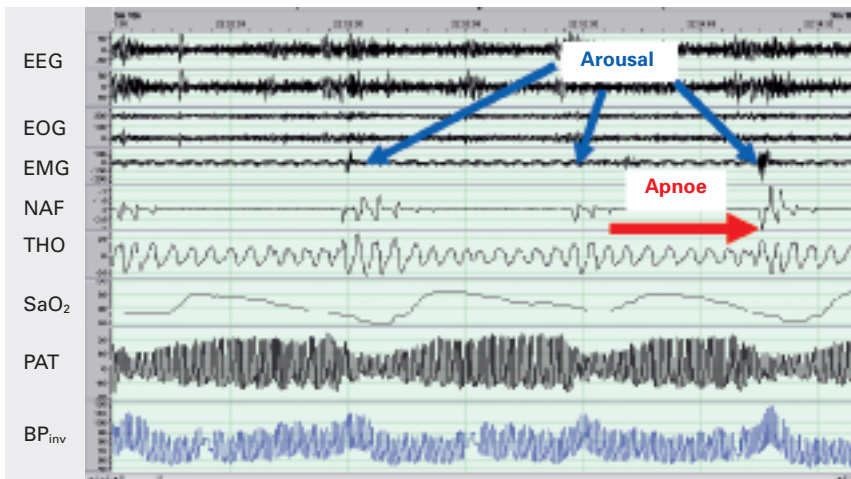


Abbildung 1

Hämodynamische und autonome Aktivität bei der obstruktiven Schlafapnoe. Veränderungen des invasiv gemessenen Blutdrucks und der peripheren arteriellen Tonometrie (PAT) während einer repetitiven OSA mit zentralnervöser Weckreaktion (Arousal). Die Polysomnographie erhebt folgende Parameter: Zur Schlafmessung die Elektroenzephalographie (EEG), die Elektrookulographie (EOG) und die Elektromyographie (EMG); zur Erfassung der Atmung den nasalen Luftfluss (NAF), die thorakalen Atmungsbewegungen (THO) und die Sauerstoffsättigung (SaO_2) sowie den kontinuierlich invasiv gemessenen Blutdruck (BP_{inv}); als Ausdruck der autonomen Aktivierung im Schlaf die Veränderungen des fingerarteriellen Blutflusses mittels der PAT.


Sichtbar sind die wiederkehrenden Apnoen im Leichtschlaf, die zu einer episodischen leichten Hypoxie führen (minimale Sauerstoffsättigung bei diesem Patienten 85%; Werte von $<70\%$ werden bei OSA-Patienten jedoch häufig beobachtet). Die Apnoen lösen die sogenannten Weckreaktionen oder Arousals aus. Das Arousal bedingt ein Wiedereinsetzen der Atmung und eine Reoxygenierung. Interessanterweise lässt sich ein deutlicher Blutdruckanstieg in der Apnoe-, aber vor allem in der Hyperventilationsphase feststellen. Die repetitiven Apnoen führen somit zu einer bedeutsamen nächtlichen Blutdruckvariabilität, bei diesem normotonen OSA-Patienten konkret zu Oszillationen von 35 bis 40 mm Hg systolisch und 20 mm Hg diastolisch. Bei Hypertonikern sind diese Veränderungen im Schnitt doppelt so hoch. Im PAT sieht man deutliche Amplitudenrückgänge im fingerpulsatiden Signal. Diese sind Ausdruck der reduzierten Fingerdurchblutung aufgrund der sympathisch vermittelten Vasokonstriktion im Arousal.

nervale Sympathikusaktivität gesteigert, und diese Überaktivierung bleibt am Tag bestehen. Die Plasmakatecholamine sind im Schlaf und am Tag erhöht. Die Aktivierung der Chemorezeptoren durch eine Hypoxie und eine Hyperkapnie sowie die Suppression der zentralen parasympathischen Aktivität werden dabei als wichtige Mechanismen der gesteigerten Sympathikusaktivität angesehen. Nach der erfolgreichen Therapie der OSA mittels CPAP-Beatmung (continuous positive airway pressure) sind die Katecholamine signifikant reduziert. Ferner ist die Volumenregulation durch eine Schlafapnoe akut verändert. Durch die hohen negativen intrathorakalen Druckschwankungen und den hypoxiebedingten Druckanstieg im kleinen Kreislauf wird die Sekretion des atrialen natriuretischen Peptides (ANP) im Schlaf stimuliert. Klinisch äussert sich dies bei einer Vielzahl der Patienten als Nykturie. Gleichzeitig deuten Daten darauf hin, dass das Renin-Angiotensin-System im Schlaf supprimiert, am Tag jedoch möglicherweise hyperreaktiv ist. Die Reaktivität des Baroreflexes als weiterer bedeutsamer Blutdruckregulator ist bei

Patienten mit OSA gedämpft. Dies kann vor allem negative Auswirkungen auf die Dämpfung von kurz- und mittelfristigen Blutdruckspitzen haben. In Fallkontrollstudien sowie in unterschiedlichen Behandlungsstudien konnten bei OSA-Patienten neben diesen funktionellen Veränderungen als Folge der Schlafapnoe auch strukturelle Alterationen der Gefässe und des Herzes beschrieben werden. Die linksventrikuläre Hypertrophie, gepaart mit einer systolischen und diastolischen Dysfunktion der myokardialen Kontraktilität, tritt bei OSA-Patienten häufig auf. Ebenso scheint die Intima der grossen arteriellen Gefässe verbreitert zu sein.

Zusammenfassend lässt sich das pathophysiologische Konzept der kardiovaskulären Folgen der OSA auf zwei Grunderkenntnisse zurückführen:

- Die OSA ist eine Modellerkrankung der autonomen Aktivierung und Modifikation der den Gefästonus regulierenden Systeme wie etwa des Renin-Angiotensin-Systems.
- Neueste Forschungen dokumentieren die OSA als Modellerkrankung der endothelialen Dysfunktion, verbunden mit einer generalisierten proarteriosklerotischen Aktivierung.

In den obengenannten Bereichen wurde durch eine Behandlung der Schlafapnoe mittels nächtlicher CPAP-Beatmung gezeigt, dass die Elimination der Schlafapnoe unmittelbare Auswirkungen auf die Katecholamine, das Stickstoffmonoxid, die freien Sauerstoffradikale, die aktivierten T-Helferzellen, die Adhäsionsmoleküle oder auf das hochsensitive CRP hatte. In einigen Studien konnte sogar eine Normalisierung auftreten. Diese Reversibilität des Faktors OSA durch die Therapie – ein Beispiel für das sogenannte «on/off»-Phänomen – wird als zusätzliche bedeutsame Evidenz für die Tragfähigkeit des weiter unten ausgeführten pathophysiologischen Konzeptes gesehen (Abb. 2 ). Zur Verdeutlichung der Komplexität der Fragestellung muss an dieser Stelle darauf hingewiesen werden, dass nicht alle OSA-Patienten kardiovaskuläre Folgeerkrankungen erleiden oder einige Studien keine klare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen dem Schweregrad der OSA und dem Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen aufzuzeigen vermochten. Es lässt sich daraus folgern, dass individuelle Kompensationsmechanismen existieren müssen, welche die oben beschriebenen akuten und mittelfristigen Konsequenzen der OSA ausgleichen bzw. abschwächen können. Tatsächlich wurden zum Beispiel «Down-Regulation»-Phänomene bei adrenergen Alpha- und Betarezeptoren des Herzes und der arteriellen Gefässe beobachtet. Mit anderen Worten, individuelle, bisher nicht identifizierte Faktoren können das Risikopotential der OSA für die Entwicklung von kardiovaskulären Langzeitfolgen beeinflussen. Genetisch bestimmte Steuerungsmechanismen sind hier als mögliche Kandidaten an erster Stelle zu nennen.

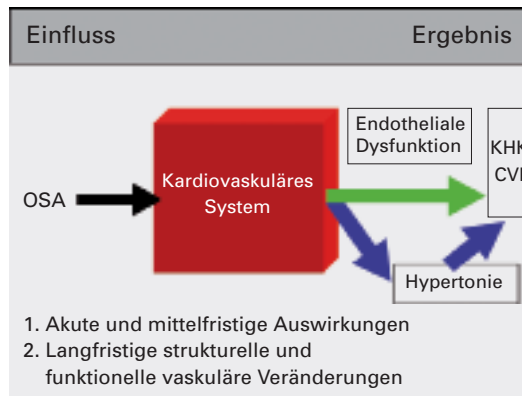


Abbildung 2

Hypothese zum Einfluss der OSA auf das kardiovaskuläre System (modifiziert nach J. Hedner, Göteborg [1]). Die OSA führt zu kurzfristigen und mittelfristigen Veränderungen der kardiovaskulären Regulation (z.B. Blutdruckanstieg, Katecholaminfreisetzung, Sauerstoffradikalbildung). Langfristige Veränderungen, welche die Morbidität und Mortalität beeinflussen, sind zum einen die Entwicklung einer systemarteriellen Hypertonie (Weg 1) und zum anderen die negativen Folgen der endothelialen Funktion/Akzeleration der Arteriosklerose (Weg 2). Diese beiden Wege können sicherlich auch synergetisch wirken.
Abkürzungen: CVI = zerebrovaskuläre Insuffizienz, KHK = koronare Herzerkrankung.

OSA und arterielle Hypertonie als Beispiel einer manifesten kardiovaskulären Erkrankung

Die höchste epidemiologische Evidenz besteht für den kausalen Zusammenhang zwischen der OSA und der arteriellen Hypertonie. Bis zu 50% der Patienten mit einer diagnostizierten Schlafapnoe haben ebenfalls eine manifeste arterielle Hypertonie [1]. In Kollektiven von Hypertoniepatienten kann man erwarten, dass durchschnittlich mindestens 30% (eher aber 50%) der Patienten eine begleitende Schlafapnoe aufweisen [2]. Die amerikanischen und europäischen Richtlinien zur Diagnose und Therapie der Hypertonie beinhalten daher die Schlafapnoediagnostik zum Ausschluss «behandelbarer Ursachen der Hypertonie», vergleichbar mit den diagnostischen Anstrengungen zum Ausschluss anderer sekundärer Hypertonieformen. Zwei grosse Kohortenstudien, eine bei 1060 repräsentativ ausgewählten Personen als Bevölkerungsquerschnitt, die andere bei 1190 fortlaufend untersuchten Patienten der Marburger Schlafmedizinischen Ambulanz, konnten übereinstimmend demonstrieren, dass der systolische und diastolische Blutdruck in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung parallel zur Schlafapnoeaktivität anstiegen. Das Hypertonierisiko war schon bei geringer Schlafapnoeaktivität mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von 5 bzw. 15 pro Stunde Schlaf um 50 bzw. 200% signifikant erhöht. Bei ausgeprägter Schlafapnoe (AHI >40 pro Stunde Schlaf) stieg

das Hypertonierisiko um das Drei- bis Vierfache an. Diese Zusammenhänge stellten sich unabhängig von Risikofaktoren wie Alter, Körpergewicht, Nikotin- und Alkoholgenuss oder Cholesteringehalt im Blut dar [3].

Der wissenschaftliche Durchbruch gelang durch die erste prospektive Studie zur Inzidenz der Hypertonieerkrankung bei mehr als 600 Teilnehmern der Wisconsin Sleep Cohort, einer amerikanischen Bevölkerungsstudie von Staatsangestellten im berufsfähigen Alter. Bei vorbestehender Schlafapnoe war die Inzidenz der Hypertonie im Vergleich zu Probanden ohne Schlafapnoe mehr als doppelt so hoch. Gleichzeitig bestand eine Dosis-Wirkungs-Beziehung: je ausgeprägter die OSA, desto höher das Risiko einer arteriellen Hypertonie. Bei Patienten mit einem AHI von >15 pro Stunde Schlaf erhöhte sich das Hypertonierisiko im Vergleich zur Gruppe ohne Schlafapnoe um das 2,9fache [4]. Als letzter Baustein der Evidenz zeigten kontrollierte Behandlungsstudien, dass die Therapie der Schlafapnoe mittels nächtlicher CPAP-Beatmung den Blutdruck senken kann [5]. Dieser Effekt ist – wie zu erwarten – bei hypertensiven Patienten am stärksten ausgeprägt.

OSA und pulmonale Hypertonie

Wie zuvor beschrieben, führen obstruktive Apnoen und Hypopnoen zu starken pulmonalarteriellen Druckschwankungen. Eine manifeste pulmonalarterielle Hypertonie während des Tages wird jedoch nicht allein durch eine unkomplizierte OSA verursacht, sondern lässt sich vielmehr bei Apnoepatienten mit koexistierenden Lungenerkrankungen und einer signifikanten chronischen Hypoxie während des Tages oder bei Patienten im Rahmen einer fortgeschrittenen linksventrikulären Funktionsstörung mit konsekutiver pulmonalarterieller Stauung beobachten.

Vaskuläre und endotheliale Dysfunktionen

Wichtige Funktionen der Blutdruckregulation und der verschiedenen arteriosklerotischen Prozesse finden hauptsächlich sowohl im Endothel als auch in der Muskelschicht der arteriellen Gefässe statt. Erste Untersuchungen zu Beginn der 1990er Jahre zeigten, dass die Blutdruckantwort auf eine Hypoxie bei Schlafapnoepatienten gegenüber Vergleichspersonen verstärkt auftrat. Dies war der Auftakt zu einer Reihe von Studien zur vaskulären Reaktivität bei Schlafapnoepatienten, die übereinstimmend eine modifizierte Antwort der Gefässe auf eine standardisierte pharmakologische Stimulation ergaben. In Fallkontrollstudien wurde gezeigt, dass bei OSA-Patienten die durch Acetylcholin vermit-

telte arterielle Vasodilatation beeinträchtigt ist, während die durch NG-Monomethyl-L-Arginin (LNMMMA, spezifischer kompetitiver Inhibitor der Stickstoffmonoxidsynthase) und Angiotension II vermittelte Vasokonstriktion verstärkt wird sowie dass die alphaadrenerg vermittelte Vasokonstriktion sowie die betaadrenerg vermittelte Vasodilatation vermindert sind. Zusammenfassend zeigt sich das Bild einer gestörten Balance zwischen konstriktorischen und dilatatorischen Einflüssen auf die Gefässe, was die verstärkte Blutdruckreaktivität bei OSA-Patienten erklären könnte.

In einer weiteren Untersuchungsserie wurden die unterschiedlichen Schritte des arteriosklerotischen Prozesses im Detail analysiert. Zentraler Ausgangspunkt aller Überlegungen war die gut belegte Hypothese, dass eine apnoebedingte repetitive Hypoxie mit nachfolgender Reoxygenierung zu einer vermehrten Sauerstoffradikalbildung führt. Dieser Prozess aktiviert in den Gefässen eine Kaskade von proinflammatorischen Vorgängen. Zunächst werden Transkriptionsfaktoren wie der Hypoxia induced factor 1 (HIF-1), Endothelin-1 (ET-1) oder der Vascular growth factor (VGF) aktiviert. Proinflammatorische Zytokine aktivieren Endothelzellen, neutrophile Leukozyten, Lymphozyten (T-Zellen) und Monozyten. Durch die vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen werden wiederum die entzündlich aktivierten Zellen des zirkulierenden Blutes an die Endothelzellen angeheftet, was die Zellmigration in die Gefässwand einleitet. Ebenfalls liess sich eine gesteigerte Lipoproteinperoxidation bei OSA-Patienten nachweisen. Die Mehrzahl der beschriebenen Prozesse ist unter einer Beatmungstherapie der OSA reversibel [6–8]. Zusammenfassend muss die OSA als eine proarteriosklerotische Erkrankung gesehen werden.

Zusammenfassung

Die OSA hat einen deutlichen Effekt auf die Kreislaufregulation und ist als ein signifikanter

proarteriosklerotischer Prozessfaktor identifiziert worden. Der Kausalzusammenhang mit der arteriellen Hypertonie ist bewiesen. Damit existieren potentiell drei pathophysiologische Wege zu einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität (Abb. 2): Der erste führt direkt über die arterielle Hypertonie, der zweite über den beschleunigten Arterioskleroseprozess und der dritte über eine Kombination dieser beiden Wege. Auf jeden Fall verfügen wir über pathophysiologische Konzepte, welche die OSA als isolierten oder auch als synergetischen Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen erscheinen lassen. Tatsächlich gibt es immer mehr Hinweise darauf, dass eine ausgeprägte OSA mit einer Übersterblichkeit einhergeht, die sich durch die begleitenden Risikofaktoren allein nicht erklären lässt. Offen bleiben unter anderem zwei Fragen:

- Stellt jede Form der OSA einen kardiovaskulären Risikofaktor dar, oder ist dieses erst ab einem gewissen Ausprägungsgrad der Atmungsstörung, unter Umständen in Verbindung mit einer anderen Komorbidität oder einer spezifischen Hypoxiebelastung der Fall?
- Ist die Tagessymptomatik der Hypersomnie an das kardiovaskuläre Risiko gekoppelt, so dass bei asymptomatischen Patienten mit demselben OSA-Schweregrad nicht automatisch ein erhöhtes Risiko besteht?

Eine erste Studie spricht dafür, dass Patienten ohne Tagesschläfrigkeit für die Blutdruckkontrolle nicht von einer CPAP-Therapie profitieren [9].

Die Klärung dieser zweiten Frage wird bedeutende Konsequenzen haben: Welche diagnostische Strategie wird in Zukunft zu verfolgen sein, um einen potentiell gefährlichen kardiovaskulären Risikofaktor erkennen und reduzieren zu können? Soll nur nach der Tagessymptomatik gesucht werden – oder sollte man mit möglichst einfachen Techniken viel breiter in der Bevölkerung nach schlafbezogenen Atmungsstörungen suchen, beispielsweise mit Hilfe von Screening-Verfahren?

Literatur

- 1 Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(2):159–65.
- 2 Stradling JR. Sleep apnoea and systemic hypertension. *Thorax.* 1989;44(12):984–9.
- 3 Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(6):1875–82.
- 4 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.
- 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 Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome – an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35–51.
- 7 Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;164(12):2147–65.
- 8 Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162(2 Pt 1):566–70.
- 9 Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J.* 2006;27(6):1229–35.

Korrespondenz:
Dozent Dr. med. phil.
Ludger Grote
Sleep Disorders Centre
Department Pulmonary Medicine
Sahlgrenska University Hospital
S-41345 Göteborg
Sweden
ludger.grote@lungall.gu.se