

Obstruktive Schlafapnoe – ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor?

Malcolm Kohler

Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich



Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine hochprävalente, schlafassoziierte Atmungsstörung, welche durch repetitiven Kollaps des Pharynx mit Apnoen und Hypopnoen, verbunden mit Sauerstoffdesaturationen und Aufweckreaktionen, charakterisiert ist. Bis zu 30% aller Erwachsenen im mittleren Alter weisen vermehrte obstruktive Apnoen/Hypopnoen während des Schlafes ohne vermehrte Tagesmüdigkeit auf (mehr als 5 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde), und 2–4% aller Erwachsenen in westlichen Ländern haben ein mittelschweres bis schweres symptomatisches obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS, mehr als 15 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde mit Tagesmüdigkeit). Zurzeit wird die Erkrankung nur bei etwa 15% der Patienten mit einem klinisch signifikantem OSA diagnostiziert, d.h., die diagnostizierten Patienten mit OSA repräsentieren nur die «Spitze des Eisberges». Die Standardtherapie des OSAS besteht in einer nächtlichen, kontinuierlichen Überdruckbeatmung (CPAP, *continuous positive airway pressure*). CPAP verhindert das Auftreten von Apnoen/Hypopnoen und der daraus folgenden Schlaffragmentation, was sich positiv auf die Tagesmüdigkeit und die Lebensqualität der betroffenen Patienten auswirkt. Ein erheblicher Anteil von Patienten mit OSA toleriert jedoch die Therapie mit CPAP nicht, vor allem Patienten mit leichter bzw. OSA ohne relevante Tagesmüdigkeit. Bei Patienten mit Hypertonie oder anderen kardiovaskulären Erkrankungen wie zerebralem Schlaganfall, koronarer Herzkrankheit oder Vorhofflimmern wird die Prävalenz von OSA auf bis zu 50% geschätzt, was auf einen Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen hindeutet. Die Evidenz für einen solchen Zusammenhang mehrt sich, und es stellt sich die Frage, ob OSA tatsächlich ein wichtiger unabhängiger Faktor in der Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen darstellt und über welche Mechanismen die vaskuläre Schädigung zustande kommt. Kürzlich wurden erhebliche Fortschritte in der Identifikation von Pathomechanismen der vaskulären Schädigung bei OSA gemacht. OSA hat drei unmittelbare pathophysiologische Effekte, welche mit einer Endotheldysfunktion und arterieller Schädigung einhergehen können [1]:

1. Obstruktive Apnoen sind mit Aufwachreaktionen und Schlaffragmentierung verbunden, welche zu einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und akuten repetitiven Blutdruckanstiegen von bis zu 60 mm Hg führen können. Die bei jeder Apnoe auftretenden Blutdruckanstiege führen in den Gefässen zu vermehrten Scherkräften (*shear-stress*) und zur Endotheldysfunktion. Andererseits führen die Schlaffragmentierung und die Aktivierung des sym-

pathischen Nervensystems auch zu einer erhöhten Insulinresistenz.

2. Im Rahmen von Hypopnoen und Apnoen kommt es zu einem intermittierenden Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung (intermittierende Hypoxie). Dies führt zur vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen, erhöhtem oxidativem Stress und systemischer Inflammation, was wiederum mit der Endothelfunktion interferiert. Zudem hat die intermittierende Hypoxie eine blutdrucksteigernde Wirkung und führt ebenfalls zur Insulinresistenz.

3. Bei einer obstruktiven Apnoe wird beim frustrierten Versuch, gegen die verschlossenen oberen Atemwege einzusatmen, ein negativer intrapleurales Druck von bis zu –65 mm Hg aufgebaut. Diese extremen intrapleurales Druckschwankungen führen zu Scherkräften und erhöhten transmuralen Drücken über den Gefässwänden und dem Herzen.

Zurzeit besteht ausreichend Evidenz von randomisierten kontrollierten Studien, dass eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSAS zu einer Blutdruckreduktion führt. Dies scheint nicht nur bei symptomatischen Patienten der Fall zu sein. In einer kürzlich publizierten randomisierten kontrollierten Studie, welche 359 Patienten mit OSA und arterieller Hypertonie (aber ohne Tagesmüdigkeit) einschloss, konnte nach einjähriger Therapie mit CPAP eine geringe, aber signifikante Reduktion des Blutdruckes im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne CPAP-Therapie nachgewiesen werden (systolisch –1,9 mm Hg, diastolisch –2,2 mm Hg) [2]. Der Effekt auf den Blutdruck scheint unter anderem von der täglichen Adhärenz an die CPAP-Therapie abhängig zu sein, da in der erwähnten Studie bei denjenigen Patienten mit guter Adhärenz (oberste Tertile, >5,65 Stunden CPAP-Gebrauch pro Nacht) eine deutlich höhere Reduktion des Blutdruckes im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen wurde (systolisch –3,7 mm Hg, diastolisch –3,5 mm Hg) [2].

Die Resultate von mehreren prospektiven epidemiologischen Studien lassen annehmen, dass OSA ein unabhängiger Risikofaktor für fatale und nicht-fatale zerebrale und kardiale ischämische Ereignisse, Herzrhythmusstörungen und eine erhöhte Gesamt mortalität ist [3–5]. Unlängst publizierte Daten aus der *Sleep Heart Health Study*, in welcher 5422 Männer und Frauen im Alter über 40 Jahre ohne Schlaganfallanamnese über mehr als 8 Jahre prospektiv beobachtet wurden, zeigte sich, dass OSA mit einem 3fachen erhöhten Risiko einhergeht, einen Schlaganfall zu erleiden [3]. In derselben Kohortenstudie zeigte sich bei Männern im Alter unter 70 Jahren und ohne ischämi-



Malcolm Kohler

Der Autor erklärt, dass er keine Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag hat.

sche Herzkrankheit in der Vorgeschichte eine höhere Inzidenz von koronarer Herzkrankheit während der Nachbeobachtungszeit (HR 1,10 pro Zunahme des Apnoe/Hypopnoe-Indexes um 10 Einheiten) [4]. Damit verbunden konnte bei Männern unter 70 Jahren gezeigt werden, dass insbesondere schwergradige OSA (d.h. Apnoe/Hypopnoe-Index >30 pro Stunde) mit einer erhöhten Mortalität im Vergleich zu Personen ohne OSA verbunden ist (HR 2,09) [5]. Diese Daten bestätigen die Ergebnisse einer bereits vor einigen Jahren publizierten kleineren spanischen Kohortenstudie, in welcher bei Probanden mit schwerem OSA verglichen mit gesunden Personen ein deutlich erhöhtes Risiko sowohl für fatale (OR 2,87) wie auch nicht-fatale kardiovaskuläre Ereignisse (OR 3,17) festgestellt wurde [6]. Hingegen ist bisher eine stichfeste Kausalität zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen nicht etabliert worden, was auf das Fehlen von Daten aus randomisierten und kontrollierten Interventionsstudien mit harten Endpunkten, wie z.B. kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität, zurückzuführen ist. Solche Studien sind zeitlich und finanziell sehr aufwendig und beweisen im besten Fall eine Reduktion von fatalen und nicht-fatalen kardiovaskulären Ereignissen durch die CPAP-Therapie. Die Resultate von einigen zum Teil bereits abgeschlossenen internationalen Multizenterstudien, welche den Effekt von CPAP auf kardiovaskuläre Ereignisse bei Patienten mit OSA untersuchen, werden deshalb mit Spannung erwartet.

Korrespondenz:

PD Dr. Malcolm Kohler
 Leitender Arzt
 Klinik für Pneumologie
 UniversitätsSpital
 CH-8091 Zürich
malcolm.kohler@usz.ch
malcolm.k@bluewin.ch

Literatur

- 1 Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nature Reviews Cardiology* 2010; in press, doi:10.1038/nrcardio.2010.145.
- 2 Barbe F, Duran-Cantolla J, Capote F, De la Pena M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181:718–26.
- 3 Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:269–77.
- 4 Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure. *Circulation*. 2010;122:352–60.
- 5 Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLOS Med*. 2009;6(8):e1000132.doi:10.1371/journal.pmed.1000132.
- 6 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;365:1046–53.