

Obstruktives Schlafapnoesyndrom und kardiovaskuläre Risiken

Welchen Effekt hat die Überdruckbeatmung?

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist eine hochprävalente, schlafassoziierte Atmungsstörung, die mit Atemstillständen, Aufwachreaktionen sowie erhöhter Tagesmüdigkeit einhergeht. Die Effekte des obstruktiven Schlafapnoesyndroms beinhalten unter anderem auch gefäßschädigende Wirkungen, welche zu arterieller Hypertonie führen können. Zudem steigt die Evidenz, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom auch ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von kardiovaskulären Erkrankungen ist.

MALCOLM KOHLER

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine hochprävalente, schlafassoziierte Atmungsstörung, welche durch repetitiven Kollaps des Pharynx mit konsekutiven Hypo- oder Apnoen charakterisiert ist und mit Aufwachreaktionen sowie erhöhter Schläfrigkeit am Tag einhergeht. Bei Erwachsenen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren haben durchschnittlich 24 Prozent aller Männer und 9 Prozent aller Frauen eine vermehrte Anzahl an obstruktiven Apnoen (d.h. > 5 Hypopnoen/Apnoen pro Stunde) während des Schlafes, die meisten weisen jedoch keine Tagessymptome auf. 2 bis 4 Prozent aller Erwachsenen haben ein mittelschweres bis schweres (d.h. > 15 Hypopnoen/Apnoen pro Stunde) symptomatisches OSAS mit Tagessymptomen (1). Die Prävalenz des OSAS wird bei Patienten mit arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, zerebrovaskulärer Erkrankung oder kardialen Arrhythmien auf bis zu 50 Prozent geschätzt, was auf einen Zusammenhang zwischen OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen hindeutet (2). OSAS wird bereits seit einigen Jahren mit verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen in Verbindung gebracht (Tabelle 1). Die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen OSAS und der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ist

bisher noch limitiert. Dies hängt unter anderem damit zusammen, dass viele Patienten mit OSAS auch unter Komorbiditäten wie zum Beispiel Adipositas, Diabetes mellitus und Dyslipidämie leiden, welche bekanntlich bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine bedeutende Rolle spielen und somit den Effekt des OSAS maskieren. Um zu beweisen, dass OSAS ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist, bedarf es deshalb randomisierter und kontrollierter Interventionsstudien. Zurzeit gibt es noch keine Daten von randomisierten Studien, die belegen, dass sich die Therapie des OSAS mittels CPAP (continuous positive airway pressure) günstig auf die Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse auswirkt. Es laufen aber zurzeit mehrere internationale multizentrische Studien (MOSAIC-Trial, SAVE-Trial), deren Resultate mit Spannung erwartet werden.

Führt OSAS zu arterieller Hypertonie?

OSAS ist mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems verbunden, was eine chronische Blutdrucksteigerung zur Folge hat (3). Etwa 50 Prozent aller Patienten mit OSAS weisen eine arterielle Hypertonie auf, und rund 30 Prozent aller Patienten mit arterieller Hypertonie haben gehäufte obstruktive Apnoen während des Schlafes (4, 5). Bei Patienten mit fehlendem nächtlichem Blutdruckabfall («nondippers») finden sich

Merksätze

- Die Prävalenz des symptomatischen obstruktiven Schlafapnoesyndroms beträgt bei Erwachsenen 2 bis 4 Prozent. Eine leichte obstruktive Schlafapnoe ohne erhöhte Tagesmüdigkeit findet sich bei 9 bis 24 Prozent der Bevölkerung.
- Das obstruktive Schlafapnoesyndrom kann bei der Entstehung der arteriellen Hypertonie und der Herzinsuffizienz beteiligt sein, eine Therapie des Schlafapnoesyndroms hat eine positive Wirkung auf den Blutdruck und die Herzinsuffizienz.
- Ob die Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms die Häufigkeit kardiovaskulärer Ereignisse wie Herzinfarkte und Schlaganfälle reduzieren kann, ist zurzeit noch nicht erwiesen und bedarf weiterer Untersuchungen.

Tabelle: Kardiovaskuläre Erkrankungen als mögliche Folge von OSAS

- arterielle Hypertonie
- Linksherzinsuffizienz
- pulmonale Hypertonie, Cor pulmonale
- kardiale Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardie, VES, VHF, Sinusstillstand, AV-Block)
- zerebrovaskuläre Erkrankung
- koronare Herzkrankheit

VES= ventrikuläre Extrasystolen, VHF= Vorhofflimmern, AV-Block= atrioventrikulärer Block

in bis zu 80 Prozent der Fälle vermehrte, nächtliche obstruktive Apnoen. Insbesondere bei diesen Patienten ist eine ausgeprägte blutdrucksenkende Wirkung der OSAS-Therapie mit CPAP zu erwarten (6). In mehreren randomisierten, kontrollierten Studien konnte gezeigt werden, dass eine CPAP-Therapie von Patienten mit OSAS zu einer signifikanten Senkung des Blutdrucks führt, was einen kausalen Zusammenhang zwischen OSAS und arterieller Hypertonie belegt (3). Voraussetzung dafür ist jedoch eine ausreichende Adhärenz an die CPAP-Therapie (mehr als 4 Stunden pro Nacht), zudem scheint der Effekt von CPAP auf den Blutdruck umso ausgeprägter zu sein, je höher der Ausgangsblutdruck des Patienten ist. Das Ausmass der Blutdrucksenkung mit CPAP-Therapie kann bis zu 10 mmHg betragen (7). Gemäss einer kürzlich erschienenen Metaanalyse ist aber bei den meisten OSAS-Patienten von einer Senkung des Blutdrucks um 2 mmHg auszugehen (8).

Welche Rolle spielt OSAS bei Herzinsuffizienz?

OSAS kann durch die folgenden akuten Effekte zur Herzfunktionseinschränkung beitragen:

1. Blutdrucksteigerung,
2. erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems,
3. intermittierende repetitive Erhöhungen des linksventrikulären transmuralen Druckes und dadurch erhöhter linksventrikulärer Afterload,
4. intermittierende Hypoxämie und sekundäre Erhöhung des rechtsventrikulären Afterloads.

Die Prävalenz von OSAS bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird auf 11 bis 37 Prozent geschätzt und ist damit höher als bei einer alterskorrigierten Durchschnittsbevölkerung (9, 10). In einer randomisierten, kontrollierten Studie bei 24 OSAS-Patienten, welche auch eine Herzinsuffizienz aufwiesen (mittlere linksventrikuläre Auswurfraction 27%), verbesserte eine einmonatige Therapie mit CPAP die Auswurfraction um absolut 9 Prozent, was einen kausalen Zusammenhang zwischen OSAS und Herzinsuffizienz beweist (11). In einer anderen randomisierten, kontrollierten Studie mit insgesamt 55 OSAS-Patienten

(mittlere linksventrikuläre Auswurfraction 36%) war eine dreimonatige CPAP-Therapie mit einem Anstieg der Auswurfraction von absolut 5 Prozent verbunden (12). In einer weiteren randomisierten, kontrollierten Cross-over-Studie mit 26 OSAS-Patienten (mittlere linksventrikuläre Auswurfraction 29%) konnte jedoch kein positiver Effekt der CPAP-Behandlung auf die Auswurfraction festgestellt werden (13). Die unterschiedlichen Ergebnisse dieser Studien lassen sich unter anderem auf Unterschiede bezüglich der eingeschlossenen Patienten, die unterschiedliche Studiendauer und das unterschiedliche Studiendesign zurückführen. Die Resultate einer vor Kurzem erschienenen Beobachtungsstudie zeigten einen Trend zu einer tieferen Mortalität bei mit CPAP behandelten herzinsuffizienten OSAS-Patienten im Vergleich mit der unbehandelten Kontrollgruppe (14). Ob eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und Herzinsuffizienz wirklich zu einer Reduktion der Mortalität führt, kann nur durch randomisierte Interventionsstudien mit langer Beobachtungszeit bewiesen werden.

Führt OSAS zu kardialen Arrhythmien?

Kardiale Arrhythmien treten bei bis zu 50 Prozent aller Patienten mit OSAS während des Schlafes auf. Die am häufigsten festgestellten Arrhythmien sind intermittierende ventrikuläre Tachykardien, Sinusstillstände, höhergradige AV-Blockierungen und gehäufte ventrikuläre Extrasystolen (15). Die bei OSAS auftretenden Apnoen und Sauerstoffdesaturationen führen zu einer Aktivierung des Tauchreflexes, welcher eine erhöhte kardiale Vagus-Aktivität zur Folge hat, bei gleichzeitiger Aktivierung des sympathischen Nervensystems der peripheren Gefässe. Dies resultiert bei den meisten Patienten mit OSAS in einer vorübergehenden Bradykardie, in einigen Fällen aber auch in höhergradigen AV-Blockierungen und Asystolien. Indes ist die Pathogenese der Tachyarrhythmien bei OSAS weitgehend unbekannt.

In einer retrospektiven Studie, bei welcher sich mehr als 3500 Personen einer Schlafuntersuchung unterzogen haben, waren nächtliche Sauerstoffdesaturationen unabhängige Risikofaktoren für Vorhofflimmern. Die Ergebnisse dieser Studie deuten darauf hin, dass nächtliche Sauerstoffdesaturationen im Rahmen von OSAS eine Rolle in der Pathogenese von Vorhofflimmern spielen könnten (16). Die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang zwischen OSAS und Vorhofflimmern fehlt jedoch bisher.

Ähnlich wie bei Vorhofflimmern beruht auch die Evidenz bezüglich eines Zusammenhangs zwischen ventrikulären Tachykardien beziehungsweise Extraschlägen und OSAS auf Ergebnissen von Beobachtungsstudien. Ventrikuläre Tachykardien und vor allem ventrikuläre Extraschläge werden bei bis zu 66 Prozent aller Patienten mit OSAS gefunden, eine deutlich höhere Zahl als bei Personen ohne OSAS (15).

In einer randomisierten, kontrollierten Studie wurde der Effekt einer 4-wöchigen CPAP-Therapie auf kardiale Arrhythmien bei 83 Patienten mit OSAS mittels ambulanten 24-Stunden-EKGs untersucht (17). In dieser Studie fand sich keine positive

Wirkung von CPAP auf kardiale Arrhythmien, jedoch war die CPAP-Therapie mit einer Abnahme der Herzfrequenz verbunden. Um die Frage definitiv zu beantworten, ob OSAS zu Arrhythmien führt, braucht es weitere randomisierte, kontrollierte Interventionsstudien, welche auf OSAS-Patienten mit Herzrhythmusstörungen fokussiert sein sollten.

Ist OSAS ein Risikofaktor für kardio- und zerebrovaskuläre Erkrankungen?

Zurzeit besteht lediglich aufgrund von Kohortenstudien Evidenz dafür, dass OSAS ein Risikofaktor für die Entstehung von kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen ist (18). In einer spanischen Kohortenstudie (n = 1651) wurden gesunde Männer, Schnarcher, Patienten mit leichtem bis mittelschwerem unbehandeltem OSAS, Patienten mit schwerem unbehandeltem OSAS und Patienten mit behandeltem OSAS über eine mittlere Beobachtungszeit von zehn Jahren nachverfolgt (18). Die Inzidenz von sowohl nicht tödlichen als auch tödlichen kardio- und zerebrovaskulären Ereignissen war deutlich höher in der Gruppe der nicht behandelten Patienten mit schwerem OSAS im Vergleich zu behandelten Patienten mit schwerem OSAS, Patienten mit leicht bis mittelschwerem OSAS, Schnarchern und Kontrollpersonen. Das relative Risiko für kardiovaskuläre Todesfälle, korrigiert für Alter, Blutdruck, Diabetes, Rauchen und Lipidstatus, war bei Patienten mit schwerem unbehandeltem OSAS rund 3-mal höher als bei Kontrollpersonen (18).

In einer nicht randomisierten, 18-monatigen CPAP-Behandlungstudie bei 51 Patienten mit OSAS nach Schlaganfall traten bei CPAP-behandelten Patienten signifikant weniger vaskuläre Ereignisse auf (7%) als bei unbehandelten Patienten (36%) (19). Die Ergebnisse dieser Studie liessen sich in einer randomisierten CPAP-Interventionsstudie bei 30 vergleichbaren Patienten nicht reproduzieren (20). In dieser Studie lag allerdings der durchschnittliche tägliche Gebrauch der CPAP-Therapie bei nur 84 Minuten, was die Aussagekraft der negativen Resultate in Frage stellt.

Zusammenfassend besteht bisher nur Evidenz von nicht randomisierten Studien, dass sich eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSAS günstig auf kardiovaskuläre beziehungsweise zerebrovaskuläre Ereignisse und die damit assoziierte Mortalität auswirkt. ■

*PD Dr. med. Malcolm Kohler
Klinik für Pneumologie
Universitätsspital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Tel. 044-255 97 51, Fax 044-255 44 51
E-Mail: Malcolm.Kohler@usz.ch*

Literaturliste:

1. Young T, Peppard PE, and Gottlieb DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
2. Wolk R, Kara T, and Somers VK: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9-12.
3. Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, and Davies RJO: CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488-1496.
4. Silverberg DS, Oksenberg A, and Iaina A: Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction? *Curr Opin Nephrol Hypertens* 1998; 7: 353-357.
5. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ, Schneck DW, Shaw LC 3rd, Locke TW, Vela-Bueno A, and Soldatos CR: Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005-1008.
6. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertolucci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, and Fuchs FD: Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007; 132: 1858-1862.
7. Becker C, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, and Sullivan C: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on BP in patients with obstructive sleep apnoea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
8. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, and Velkeniers B: The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757-764.
9. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, and Bradley TD: Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1101-1106.
10. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, and Roselle GA: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998; 97: 2154-2159.
11. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, and Bradley TD: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233-1241.
12. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, and Naughton MT: Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361-366.
13. Smith LA, Vennelle M, Gardner RS, McDonagh TA, Denver MA, Douglas NJ, and Newby DE: Auto-titrating continuous positive airway pressure therapy in patients with chronic heart failure and obstructive sleep apnoea: a randomized placebo-controlled trial. *Eur Heart J* 2007; 28: 1221-1227.
14. Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, and Bradley TD: Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625-1631.
15. Guilleminault C, Connolly SJ, and Winkle RA: Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490-494.
16. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, and Somers VK: Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571.
17. Craig S, Pepperell JC, Kohler M, Crosthwaite N, Davies RJ, and Stradling JR: Continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea reduces resting heart rate but does not affect dysrhythmias: a randomised controlled trial. *J Sleep Res* 2009; 18: 329-336.
18. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, and 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: 1046-1053.
19. Martinez-Garcia MA, Galiano-Blancart R, Roman-Sanchez P, Soler-Cataluna JJ, Cabero-Salt L, and Salcedo-Maiques E: Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke. *Chest* 2005; 128: 2123-2129.
20. Hsu CY, Vennelle M, Li HY, Engleman HM, Dennis MS, and Douglas NJ: Sleep-disordered breathing after stroke: a randomised controlled trial of continuous positive airway pressure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2006; 77: 1143-1149.

Interessenkonflikte: keine deklariert