

Aus der 1. Medizinischen Abteilung, Rotkreuzklinikum München

Chefarzt: Prof. Dr. med. Th. Graf von Arnim

**Prognostischer Einfluss des Schlafapnoesyndroms  
nach akutem Myokardinfarkt  
- Ein 5-Jahres Follow-up -**

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin  
an der Medizinischen Fakultät der  
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von  
Matthias Kipp

aus  
Borken in Westfalen

2009

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Th. Graf v. Arnim

Mitberichterstatter: Prof. Dr. Christoph Spes

Priv. Doz. Dr. Stefan Kääb

Dekan: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Reiser, FACR, FRCR

Tag der mündlichen Prüfung: 30.04.2009

# Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b>	<b>1</b>
1.1	Physiologischer Zusammenhang zwischen Atmung und Schlaf	1
1.2	Formen der schlafbezogenen Atmungsstörungen	2
1.3	Das obstruktive Schlafapnoesyndrom	3
1.3.1	Pathogenese und Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms	3
1.3.2	Apnoen/Hypopnoen als Beurteilungskriterien des Schlafapnoesyndroms	5
1.4	Folgen und Komorbiditäten des obstruktiven Schlafapnoesyndroms	5
1.4.1	Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod	6
1.4.2	Apoplex	9
1.4.3	Tagesmüdigkeit	9
1.4.4	Übergewicht (Adipositas)	10
1.4.5	Linksventrikuläre Hypertrophie und Funktionsstörung	10
1.4.6	Pulmonale Hypertonie	11
1.4.7	Arterieller Hypertonus	12
1.4.8	Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzvariabilität	13
<b>2</b>	<b>Fragestellung</b>	<b>15</b>
<b>3</b>	<b>Material und Methoden</b>	<b>16</b>
3.1	Patientenkollektiv	16
3.2	Vorgehen	16
3.2.1	Somnographische Screeninguntersuchung	16
3.2.1.1	<i>Auswertung der somnographischen Untersuchung</i>	17
3.2.2	Anamnese	18
3.2.3	Herzkatheteruntersuchung und Echokardiographie	18
3.3	Nachbeobachtung des Patientenkollektivs	18
3.3.1	Beobachtungszeitraum	20
3.3.2	Statistische Methoden	20
<b>4</b>	<b>Ergebnisse</b>	<b>21</b>
4.1	Anteil der SAS-Patienten am Gesamtkollektiv	21
4.2	Geschlechtsverteilung	22
4.3	Altersverteilung	23
4.4	Kardiovaskuläre Risikofaktoren	25
4.4.1	Arterieller Hypertonus	25
4.4.2	Diabetes mellitus	26

4.4.3	Hyperlipoproteinämie .....	27
4.4.4	Rauchen .....	27
4.4.5	Familienanamnese .....	28
4.5	<b>Tagesmüdigkeit</b> .....	<b>29</b>
4.6	<b>Einnahme von Schlafmedikamenten/Sedativa</b> .....	<b>29</b>
4.7	<b>Body Mass Index (BMI)</b> .....	<b>30</b>
4.8	<b>KHK, kardio-/ cerebrovaskuläre Vorerkrankungen</b> .....	<b>31</b>
4.9	<b>Nachbeobachtungsparameter</b> .....	<b>32</b>
4.9.1	Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) und Stentimplantation .....	32
4.9.1.1	<i>Vergleich der Nicht-SAS-Patienten mit den SAS-Patienten</i> .....	32
4.9.1.2	<i>Vergleich schweres SAS mit <math>AHI \geq 20</math> / leichtes (<math>AHI &lt; 20</math>) oder kein SAS</i> .....	34
4.9.1.3	<i>Vergleich schweres SAS / kein SAS</i> .....	34
4.9.1.4	<i>Zeitliches Verteilungsmuster der Reinterventionen</i> .....	34
4.9.2	Bypassoperationen .....	35
4.9.2.1	<i>Vergleich der Nicht-SAS-Patienten mit den SAS-Patienten</i> .....	35
4.9.2.2	<i>Vergleich der Patienten ohne SAS / schweres SAS (<math>AHI \geq 20</math>)</i> .....	36
4.9.2.3	<i>Zeitliches Verteilungsmuster der Bypassoperationen</i> .....	37
4.9.3	Reinterventionen insgesamt: PTCA/Stentimplantation und Bypassoperationen .....	37
4.9.4	Apoplex .....	38
4.9.4.1	<i>Vergleich der Nicht-SAS-Gruppe mit der SAS-Gruppe</i> .....	38
4.9.4.2	<i>Vergleich schweres SAS (<math>AHI \geq 20</math>) / kein SAS</i> .....	39
4.9.4.3	<i>Vergleich leichtes SAS (<math>AHI &lt; 20</math>) / schweres SAS (<math>AHI \geq 20</math>)</i> .....	40
4.9.4.4	<i>Betrachtung des Geschlechtes und des Alters der Apoplex-Patienten</i> .....	40
4.9.5	Verstorbene Patienten .....	42
4.9.5.1	<i>Vergleich der Nicht-SAS-Gruppe mit der SAS-Gruppe</i> .....	42
4.9.5.2	<i>Vergleich schweres SAS (<math>AHI \geq 20</math>) / kein SAS</i> .....	44
4.9.5.3	<i>Vergleich der Gruppen leichtes SAS/ schweres SAS</i> .....	44
4.9.5.4	<i>Klassifikation der Todesursachen</i> .....	44
4.9.6	Reinfarkte .....	46
4.9.7	Dauer der Studieneinbindung .....	47
4.9.8	Behandlung eines SAS .....	48
4.10	<b>Übersichtstabellen</b> .....	<b>49</b>

<b>5</b>	<b>Diskussion .....</b>	<b>51</b>
5.1	<b>Die obstruktive Schlafapnoe als kardiovaskulärer Risikofaktor.....</b>	<b>51</b>
5.2	<b>Betrachtung der zu Studienbeginn erhobenen Daten.....</b>	<b>51</b>
5.2.1	Statistisch signifikante Unterschiede .....	51
5.2.2	Beurteilung der nicht-signifikanten Unterschiede .....	53
5.3	<b>Beurteilung der Nachbeobachtungsparameter .....</b>	<b>54</b>
5.4	<b>Zusammenhänge zwischen dem OSAS und kardiovaskulären Veränderungen .....</b>	<b>58</b>
5.5	<b>Therapieoptionen bei OSAS .....</b>	<b>60</b>
5.5.1	Risikofaktoren kontrollieren und Gewohnheiten anpassen.....	60
5.5.2	Medikamentöse Therapieansätze bei OSAS.....	62
5.5.3	Sauerstofftherapie .....	62
5.5.4	Orale Hilfsmittel/ Vorrichtungen .....	63
5.5.5	Chirurgische Therapie des OSAS.....	63
5.5.6	Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie .....	64
5.5.6.1	<i>Wirkungsprinzip der Geräte und Modifikationen .....</i>	<i>64</i>
5.5.6.2	<i>Therapeutische Effekte der CPAP-Therapie.....</i>	<i>65</i>
5.6	<b>Spezielle Problematik.....</b>	<b>68</b>
5.6.1	Beurteilung der Risikofaktoren.....	68
5.6.2	Patienten mit CPAP-Therapie.....	68
5.6.3	Bestimmung des Schweregrades des SAS .....	68
<b>6</b>	<b>Zusammenfassung und Schlussfolgerung .....</b>	<b>70</b>
6.1	<b>Auswirkungen des SAS auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Zustand nach AMI.....</b>	<b>70</b>
6.2	<b>Screeninguntersuchung auf ein SAS bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.....</b>	<b>71</b>
<b>7</b>	<b>Literaturverzeichnis:.....</b>	<b>72</b>
<b>8</b>	<b>Abbildungsverzeichnis: .....</b>	<b>80</b>
<b>9</b>	<b>Tabellenverzeichnis:.....</b>	<b>82</b>

## Abkürzungen

<b>AHI:</b>	Apnoe-Hypopnoe-Index
<b>AI:</b>	Apnoe-Index
<b>AM:</b>	Adrenomedullin
<b>AMI:</b>	Akuter Myokardinfarkt
<b>BMI:</b>	Body Mass Index
<b>COPD:</b>	Chronisch Obstruktive Lungenerkrankung
<b>CPAP:</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>CRP:</b>	C-reaktives Protein
<b>HF:</b>	Herzfrequenz
<b>KHK:</b>	Koronare Herzkrankheit
<b>NO:</b>	Stickoxid
<b>Non-REM-Schlaf:</b>	Non-Rapid Eye Movement-Schlaf
<b>REM-Schlaf:</b>	Rapid Eye Movement-Schlaf
<b>OSA:</b>	Obstruktive Schlafapnoe
<b>OSAS:</b>	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
<b>PTCA:</b>	Perkutane transluminale coronare Angioplastie
<b>SAS:</b>	Schlafapnoesyndrom
<b>SSRI:</b>	Selektiver Serotonin Reuptake Hemmer (Inhibitor)
<b>TIA:</b>	transitorische ischämische Attacke
<b>VHF:</b>	Vorhofflimmern

# **1 Einleitung**

## **1.1 Physiologischer Zusammenhang zwischen Atmung und Schlaf**

Ein Drittel des Lebens verbringt der Mensch im Schlaf, dessen wesentliche Funktion die psychische und physische Regeneration darstellt. Ein individuell unterschiedliches Mindestmaß an Schlaf ist lebensnotwendig. Kommt es zu Störungen des Schlafes oder ist dessen Dauer zu kurz, kann dieses zu Funktionsbeeinträchtigungen auch am Tage führen. Mögliche Folgen sind z.B. Tagesschläfrigkeit/-müdigkeit, Konzentrationsschwächen, Kopfschmerzen, Systemerkrankungen wie arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit und auch zerebrale Insulte (Walther et al. 2001, Becker et al. 2004).

Die Atmung im Wachzustand wird von drei Systemen kontrolliert und gesteuert. Die willentliche Beeinflussung der Atmung geschieht im Cortex des Gehirns. Über zentrale Chemorezeptoren erfolgt die metabolische und autonome Steuerung. Diese reagieren auf die Kohlendioxidkonzentration und den pH-Wert. In der Medulla oblongata befindliche Chemorezeptoren steuern die Atmung über den Wachheitszustand und korrelieren sie mit dem Sprechen, Schlucken und den emotionalen Impulsen.

Im Schlaf hingegen findet nur eine autonome Regulation statt, wobei die Kohlendioxidempfindlichkeit der Atemregulation reduziert ist.

Die kardioprotektive Funktion des Schlafes hängt von den verschiedenen Schlafstadien ab, und geht bei schlafassoziierten Atemstörungen, abhängig von deren Ausprägung, mehr oder weniger verloren.

Grundsätzlich unterscheidet man den Non-REM-Schlaf (Non Rapid Eye Movement) und den REM-Schlaf (Rapid Eye Movement). Während im Wachzustand eine adrenerge Aktivierung durch den Hypothalamus erfolgt, geht die zentrale Aktivierung im Non-REM-Schlaf vor allem vom basalen Vorderhirn aus. Im REM-Schlaf erfolgt eine cholinerge Aktivierung, ausgehend vom Hirnstamm.

Der Non-REM-Schlaf teilt sich in vier Schlafstadien, wobei Stadium 1 und 2 Leichtschlafstadien und die Stadien 3 und 4 Tiefschlafstadien sind. Nach initialem Verlust des Bewusstseins werden in den Tiefschlafstadien ein nachlassender Muskeltonus und eine Abnahme der sensorischen Kapazität beobachtet. Die Atmung wird regelmäßiger, die Herzfrequenz und der arterielle Blutdruck sinken. Es kommt zu einem Anstieg des Kohlendioxidpartialdruckes und einer automatisch über die Chemorezeptoren kontrollierten Atemaktivität. Er soll der physischen Erholung des Körpers dienen.

Zu den REM-Phasen kommt es während der Nacht in regelmäßigen Intervallen, normalerweise 4-6 Mal pro Nacht für ca. 20 bis 30 Minuten. In diesen Phasen kommt es dann zu

einem Anstieg der sympathischen Aktivität, die eine Herzfrequenzvariabilität, einen Blutdruckanstieg und auch eine Unregelmäßigkeit der Atmung mit einem Wechsel der Atemamplitude zur Folge hat. Dem REM-Schlaf wird die psychische Erholungsfunktion zugeschrieben. Die verschiedenen Schlafanteile reagieren unterschiedlich auf Störfaktoren. Alkohol und Kaffee vermindern den Tiefschlaf und den REM-Schlaf deutlich, wobei der Schlaf flacher wird und der Leichtschlafanteil zunimmt.

Kommt es nun bei der OSA zu einem kompletten Verschluss der oberen Atemwege, können Sauerstoffmangel, die Hypoxämie und auch ein erhöhter Kohlenstoffdioxidgehalt, die Hyperkapnie, im Blut die Folge sein. Im Zusammenspiel mit mechanischen Stimuli wird ein plötzlicher Anstieg des Tonus der dilatierenden Muskeln der oberen Atemwege bewirkt, bis ein Atemfluss gewährleistet wird. Dieses geht mit einer folgenden Hyperventilation und lautem Schnarchen, sowie mit einem kurzen Erwachen (Arousal) einher. Meist wird dieser Vorgang dem Patienten selber aber nicht bewusst (Conte et al. 1999, Fichter et al. 1999, Becker et al. 2004).

## **1.2 Formen der schlafbezogenen Atmungsstörungen**

Bei den schlafbezogenen Atmungsstörungen unterscheiden wir drei Formen. Neben der hier primär behandelten obstruktiven Form des Schlafapnoesyndroms, bei der es zu einem Sistieren des Luftstroms an Nase und Mund bei frustranen Atemanstrengungen kommt, sei noch auf zwei weitere bekannte Formen eingegangen.

Es handelt sich hierbei um die zentrale sowie die gemischte Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen (mit zentraler und obstruktiver Komponente). Bei der mit ca. 10 % eher seltenen zentralen Form unterbleiben der zentralnervöse Atemantrieb und die Atemkontrolle und somit die Aktivierung sämtlicher an der Atmung beteiligter Muskelgruppen. Die häufigste Form der zentralen Atmungsstörungen ist die Cheyne-Stokes-Atmung, bei der es zu einer spindelförmigen Zu- und Abnahme des Atemzugvolumens zwischen den zentralen Apnoen kommt. Die Weckreaktionen treten meist während des Ventilationsmaximums auf. Bei 40-50% der Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz kommt es zu einer Cheyne-Stokes-Atmung. Zwei weitere zentrale Typen schlafbezogener Atmungsstörungen sind die primäre und die sekundäre alveoläre Hypoventilation. Bei der sehr seltenen primären Form treten schwere Hypoventilationen auf, sobald der Patient einschläft. Eine Reduktion des Atemantriebs hat eine schwere respiratorische Globalinsuffizienz zur Folge. Bei der sekundären Hypoventilation, der häufigeren Störung, liegt eine pulmonale Erkrankung, bzw. eine extrapulmonale Störung mit folgender Lungenfunktionseinschränkung und dadurch resultierendem verminderten Atemantrieb vor. Hypoventilationen treten hier anfangs nur im REM-Schlaf auf, später dann auch am Tage.



Die gemischte Form (ca. 5%) ist eine Kombination aus der obstruktiven und der zentralen Form, wobei in der Regel die obstruktive Komponente der zentralen folgt (Berghaus et al. 1996, Walther et. al. 2001, Becker et al. 2004).

Das Spektrum nächtlicher Atemstörungen reicht vom inkompletten Atemwegskollaps mit gesteigertem Widerstand der oberen Atemwege, welches sich in lautem Schnarchen und Hypopnoen äußert, bis hin zum kompletten Verschluss der Atemwege mit Apnoeepisoden von 60 sec. und mehr (Young et al. 1993).

### 1.3 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

#### *Pathogenese und Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms*

Bei der obstruktiven Schlafapnoe kommt es zu einer Fehlkoordination der an der Atmung beteiligten Muskelkompartimente. Individuen mit anatomisch vergleichsweise weiten oberen Luftwegen mögen nicht so abhängig von den Muskeln sein, die für das Offenhalten des Pharynx verantwortlich sind, wie andere mit anatomisch eher schmalen Luftwegen. Wenn es zu einem pharyngealen Kollaps kommt, geschieht dieses normalerweise im Velopharynx (hinter dem weichen Gaumen), dem Oropharynx (am Übergang vom weichen Gaumen zur Epiglottis) oder an beiden Stellen (Suto et al. 1993). Nur bei wenigen Betroffenen findet sich ein eindeutiges anatomisches Korrelat. Unabhängig davon kann mit speziellen Untersuchungstechniken bei Patienten mit OSAS eine relative velopharyngeale/oropharyngeale Enge der Luftröhre diagnostiziert werden, welche allerdings keine Korrelation zur Schwere des Syndroms zulässt (Walther et al. 2001, Fogel et al. 2004). Als begünstigende anatomische Faktoren werden häufig Makroglossie, Nasenseptumsdeviationen, Adenoid-, Nasenmuschel- und Gaumenmandelhypertrophie, aber auch Kieferdeformitäten beobachtet (Conte et al. 1999).

Die obstruktive Schlafapnoe hat unter den schlafbezogenen Atmungsstörungen infolge ihrer hohen Prävalenz und Koinzidenz mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die größte klinische Relevanz. Als pathogenetisch bedeutsam müssen die durch die Atmungsstörung induzierten Mechanismen wie intrathorakale Druckschwankungen, Blutgasalterationen, zentralvenöse sowie hormonal und rezeptorisch vermittelte Adaptationsvorgänge näher betrachtet werden. An akuten und chronischen Funktionsabläufen ist das autonome Nervensystem wesentlich beteiligt. Hierbei muss der erhöhte Sympathikotonus als wichtiger prognostischer Faktor angesehen werden (Koehler et al. 2002).

Die Kombination von Tagesschläfrigkeit und mehr als 5 Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde Schlaf wurden bei ansonsten gesunden Männern und Frauen mittleren Alters in 4% bzw. 2% nachgewiesen (Young et al. 1993). 10 % aller über 65-jährigen sollen von dieser Krankheit betroffen sein (Jeffrey et al. 2002). Bixler et al. haben eine etwas genauere Beobachtung der Altersverteilung bei Männern vorgenommen und herausgefunden, dass der Schweregrad der Schlafapnoe, gemessen, sowohl an der Anzahl der Apnoe-/Hypopnoeereignisse, als auch an den maximalen Sauerstoffsättigungen, mit dem Alter - im Gegensatz zur Prävalenz - nicht stetig zunimmt, sondern nach einem Maximum in der mittleren Altersgruppe (55-60 Jahre) sogar wieder leicht abnimmt oder stagniert (Bixler et al. 1998).

Schon länger ist bekannt, dass zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der Entwicklung bestimmter Herz-Kreislaufkrankungen Zusammenhänge bestehen. Bei der Mehrzahl der Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom sind eine arterielle Hypertonie und oft auch eine Adipositas zu diagnostizieren. Es ist auch mit Herzrhythmusstörungen zu rechnen, wobei vor allem vermehrte ventrikuläre Arrhythmien, Vorhofflimmern sowie ausgeprägte Sinusarrhythmien beschrieben wurden (Sebel et al. 1995). Koronare Herzerkrankungen, Myokardinfarkte und Apoplexien werden in diesem Zusammenhang ebenfalls gehäuft beobachtet (Shahar 2001, Becker et al. 2004).

Risikofaktoren für die Entwicklung eines SAS hingegen sind neben dem Alter die erwähnte Adipositas, ein erhöhter Halsumfang, kraniofaziale Abnormalitäten, Hyperthyreodismus, Akromegalie (mit Makroglossie), das Rauchen und auch der Genuss von Alkohol (Flemons 2002).

Das Leitsymptom der OSA ist das Schnarchen. Es wird hervorgerufen durch die Vibration des weichen Gaumens und des weichen Gewebes des Oropharynx. Dieses geschieht vor allem während der Inspiration. Männer sind häufiger betroffen als Frauen und jenseits des Alters von 35 Jahren nimmt das Schnarchen insgesamt an Häufigkeit zu (Conte et al. 1999). Es findet sich bei allen OSAS-Patienten, wobei nicht alle Schnarcher unter einem OSAS leiden. Schnarcher ohne Schlafapnoen können nach Gewichtszunahme oder nach Alkoholge-nuss klinisch symptomatisch werden, sodass hier das Schnarchen eine Art Vorstufe zum OSAS darstellen kann (Walther et al. 2001). Schnarchen allein erhöht das Risiko kardiovaskuläre Erkrankungen nicht signifikant (Marin et al. 2005), obwohl in der Studie von Lindberg et al. für die Untergruppe der unter 60-jährigen Männer mit zusätzlich ausgeprägter Tagesmüdigkeit eine höhere Wahrscheinlichkeit errechnet wurde, innerhalb der Beobachtungsperiode von 10 Jahren zu versterben als für Patienten ohne diese Symptome. Für Männer jenseits des sechzigsten Lebensjahres und für diejenigen ohne Tagesmüdigkeit hingegen konnten hier keine Auswirkungen auf die Mortalität nachgewiesen werden (Lindberg et al. 1998).

### 1.3.1 Apnoen/Hypopnoen als Beurteilungskriterien des Schlafapnoesyndroms

Als Apnoe bezeichnet man einen Atemstillstand von mindestens 10 Sekunden mit einem Abfall der Sauerstoffsättigung von >4% des Ausgangswertes.

Der Begriff Hypopnoe beschreibt eine Verminderung des Atemflusses oder der thorakoabdominalen Bewegung für ebenfalls mindestens 10 Sekunden um mehr als 50%, ebenfalls mit einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung von >4% der Ausgangswertes.

Der Schweregrad der Erkrankung wird dann mit dem Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) angegeben, welcher die Anzahl der Apnoe-/Hypopnoephasen pro Stunde Schlaf angibt (Schäfer et al. 1995, Walther et al. 2001, Shahar et al. 2001, Steiner et al. 2002)

Ein AHI  $\geq 10$  spricht für einen positiven Schlafapnoebefund (Berghaus et al. 1996, Aboyan et al. 1999, Peker et al. 1999).

Den meisten Autoren dient dieser Wert als Grundlage ihrer Untersuchungen, obwohl in anderen Studien auch andere Grenzwerte bestimmt oder weitere Schweregradunterteilungen vorgenommen werden. Bei Svatikova et al wird zum Beispiel die Grenze bei einem AHI von 5 festgelegt, wobei ein AHI von 6 bis 19 hier der milden Form und ein AHI von  $\geq 20$  einer schweren Form des OSAS entspricht (Svatikova et al. 2003). Bei der Bestimmung eines SAS ab einem AHI von 5 wird aber das Vorhandensein von Tagesmüdigkeit oder anderen klinisch messbaren Symptomen gefordert (Young et al. 2002). In die Studie von Chin et al. hingegen wurden nur Patienten mit einem AHI von >20 eingeschlossen (Chin et al. 1996). Shahar et al. wiederum bestimmten die Grenze bei einem AHI von 15 (Shahar et al. 2003).

Nicht alle Studien berücksichtigen die Hypopnoen in ihren Berechnungen und konzentrieren sich lediglich auf die Apnoeereignisse, beschreiben also nur einen Apnoe-Index (AI) (Andreas et al. 1995). In der Studie von Gould et al. wird die Wichtigkeit der Berücksichtigung auch der Hypopnoephasen, welche hier am besten durch die verminderte thorakale Bewegung beobachtet wurde, unterstrichen (Gould et al. 1988).

Der Faktor Tagesmüdigkeit wird von einigen Autoren als obligatorisch angesehen (Young et al. 1993).

## 1.4 Folgen und Komorbiditäten des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Patienten mit OSA leiden häufiger an kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen. Hierbei soll auch ein direkter Zusammenhang zwischen dem Grad der Ausprägung eines OSAS und dem kardiovaskulären Risiko bestehen (Marin et al. 2005). Auf die bedeutendsten Zusammenhänge soll nun im Einzelnen genauer eingegangen werden. In der folgenden Abbildung sind die wesentlichen Faktoren, die auf die Entstehung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen einwirken, vereinfacht graphisch dargestellt.

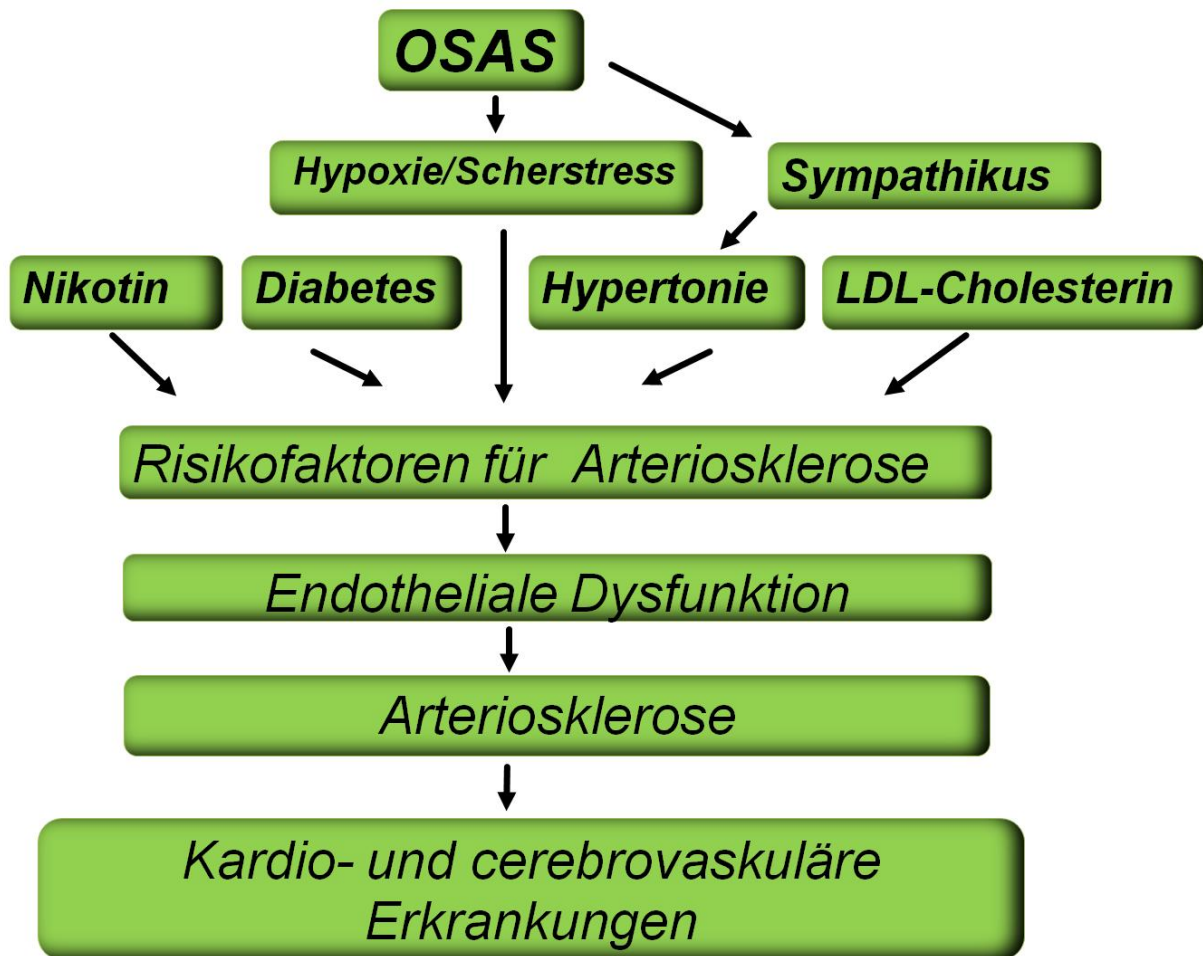


Abbildung 1: graphische Darstellung der Entwicklung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen beim OSAS (Vorlage aus Duchna 2001)

#### 1.4.1 Koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, plötzlicher Herztod

Die koronare Herzkrankheit und die obstruktive Schlafapnoe treten jeweils gehäuft in der mittleren Altersgruppe (40-60 Jahre) auf. Die KHK hat bei Patienten mit einer OSA einen Anteil von ca. 20-30% und ist damit bei diesen Patienten im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich häufiger zu diagnostizieren (Schulze et al. 2006 Med Klin). Patienten mit einer KHK und OSA weisen dabei ein ähnliches Spektrum an Risikofaktoren auf, wobei Patienten mit beiden Erkrankungen besonders gefährdet sind. Ursächlich hierfür können lang anhaltende Apnoen bei präexistenter Veränderung der Koronargefäße, eingeschränkter Koronarreserve und einer verminderten Hypoxietoleranz sein, die zu hypoxischen Zuständen am Herzen führen, welches dann eine erhöhte elektrische Instabilität und Störung der kontraktilen Funktion zur Folge hat (Koehler et al 1991).

Zahlreiche Studien haben bereits auf den Zusammenhang des SAS und der koronaren Herzkrankheit hingewiesen (Hung et al. 1990, Sebel et al. 1995, Schäfer et al. 1996, Peker et al. 1999). Hierfür wurden einerseits Patientenkollektive mit gesicherter KHK auf das Vorhandensein eines SAS und umgekehrt auch Kollektive mit gesichertem SAS auf das Vorhandensein einer KHK untersucht (Koehler et al. 1991, Sanner et al. 1996 S.932).

Die zu Grunde liegenden Pathomechanismen finden sich in den apnoebedingten Hypoxämien und den apnoeinduzierten, rezidivierenden kardialen Volumenbelastungen, wobei über eine Steigerung der diastolischen Wandspannung auch die koronare Nachlast erhöht und damit der Koronarfluss behindert wird. Des Weiteren wird der myokardiale Sauerstoffverbrauch durch einen erhöhten Sympathikotonus gesteigert, welches zusätzlich eine koronare Vasokonstriktion sowie eine Verkürzung der Diastolendauer zur Folge hat (Sanner et al. 1996 S.345).

In diesem Zusammenhang kommt es auch zu einem erhöhten oxidativen Stress und dem Anstieg zahlreicher proinflammatorischer Mediatoren, was in einer Störungen des vaskulären Mikromilieus mündet und so die Entstehung einer KHK begünstigt (Schulz et al. 2006 Med Klin).

Da die Apnoephasen mit einem ausgeprägten Absinken der Sauerstoffsättigung sowie Blutdruckanstiegen zu Myokardischämien führen können, sollte bei der Diagnose einer KHK immer auch an ein mögliches OSAS gedacht werden (Sanner et al. 1996 S.347).

Bei Patienten mit bereits erlittenem Myokardinfarkt in der Vorgeschichte zeigte sich ebenfalls eine signifikante Assoziation zur OSA (Schäfer et al. 1996 S.773, Koehler et al. 1999). Unterstrichen wird dieser Zusammenhang dadurch, dass das zeitliche Auftreten von Myokardinfarkten, gerade bei SAS-Patienten, einem zirkadianen Muster folgt. Patienten, bei denen sich der AMI während der Schlafstunden ereignete, ließen bei Koehler et al. im Mittel auch einen signifikant höheren AHI messen (Koehler et al. 1999). Auch in unserem Kollektiv zeigte sich bei den SAS-Patienten ein gehäuftes Auftreten der Myokardinfarkte in den frühen Morgenstunden, wobei sich hier die Infarkte bei Patienten ohne SAS relativ gleichmäßig über den Tag verteilt ereigneten (Junker 2003). Pathogenetisch bedeutsam für das morgendliche Auftreten der kardiovaskulären Ereignisse sind die physiologisch bedingt, zum Zeitpunkt des Erwachens einsetzenden Veränderungen des Gefäßtonus, der Thrombozytenaggregabilität, der fibrinolytischen Aktivität, sowie der Plasmakonzentrationen verschiedener Mediatoren wie z. B. Kortisol, CRP und der Katecholamine. Der morgendliche Anstieg des arteriellen Blutdrucks und auch der Herzfrequenz kann das Rupturieren einer vulnerablen Plaque begünstigen und bei stenosierten Gefäßen durch den Anstieg des Gefäßtonus mit weiterem Absinken des Blutflusses dieses vollständig verschließen. Es kann aus dem Anstieg der Blutviskosität und der Plättchenaggregabilität eine Hyperkoagulabilität resultieren, welche ein

Thrombuswachstum begünstigen würde (Nobili et al. 2000, Muller 1999, Am Heart J, Muller 1999 Am J Hypertens).

Als begünstigende Faktoren für das Auftreten eines Infarkts sind neben der Hämodynamik, der Rheologie und dem Gefäßtonus vor allem die durch die Atmungsstörung bedingten akuten Auswirkungen auf den arteriellen Blutdruck und Blutgashaushalt anzusehen (Koehler et al. 1999). Infolge der nächtlichen apnoeassoziierten Desaturationen können Ischämien durch ein vermindertes myokardiales Sauerstoffangebot begünstigt werden. Hierfür sprechen ST-Segment-Analysen nächtlicher EKG's von OSA-Patienten (Hanly et al. 1993). Das SAS vermag bei diesem pathophysiologischen Prinzip als zusätzlicher Triggerfaktor beim Auslösen akuter kardiovaskulärer Ereignisse eine Rolle zu spielen.

Nach Myokardinfarkten kann es zu einem Verlust der physiologischen Vagusaktivität während des Schlafes kommen. Das Resultat wäre dann eine relative Dominanz des Sympathikus und somit wieder ein erhöhtes Risiko für erneute kardiovaskuläre Ereignisse in der Postinfarktphase (Vanoli et al. 1995).

Franklin et al. beschreiben in einer Studie den direkten Zusammenhang zwischen dem Auftreten nächtlicher Angina pectoris Anfälle und der OSA (Franklin et al. 1995). Young et al. verglichen viele bis zum Jahre 2002 durchgeführte Studien auch diesbezüglich und stellten als Kritikpunkt heraus, dass die Bestimmung des OSA-Status in der Regel erst nach dem erfolgten Myokardinfarkt erfolgte und die Ausprägung des Syndroms vor diesem Ereignis nicht erfasst wurde. Dies ist deswegen von Bedeutung, da auch die Entstehung oder Verschlimmerung des SAS durch den Myokardinfarkt selbst - durch Änderung der Herzfunktion, der Medikation oder auch des Schlafverhaltens in der Postinfarktphase - eine Rolle spielen kann (Young et al. 2002).

Der Vollständigkeit halber soll in diesem Zusammenhang nun noch kurz auf die Problematik des plötzlichen Herztodes eingegangen werden. Das Risiko eines plötzlichen Herztodes in der Bevölkerung zeigt ebenfalls ein zirkadianes Maximum im Zeitraum von sechs Uhr am Morgen bis zum Mittag auf. Die niedrigste Rate liegt im Zeitraum von Mitternacht bis um sechs Uhr am Morgen. Eine OSA ist bei diesen Patienten sehr häufig zu finden. Dieses soll mit den neurohumoralen und elektrophysiologischen Veränderungen zusammenhängen, welche das Risiko für einen plötzlichen Herztod, vor allem in der Nacht, deutlich steigern. Gami et al. fanden in ihrer Studie heraus, dass bei dem Großteil der Patienten mit OSA und erfolgtem plötzlichen Herztod das Häufigkeitsmaximum dieses Ereignisses eben gerade während der Schlafstunden zu dokumentieren war, also zwischen Mitternacht und dem frühen Morgen (Gami et al. 2005). Diese Erkenntnisse stehen im Gegensatz zu den Ergebnissen der Gesamtheit der Herztodereignisse und könnten so auf einen direkten Zusammenhang zum OSA hinweisen.

### 1.4.2 Apoplex

Schlaganfälle sind weltweit als die zweithäufigste Todesursache und als der häufigste Grund für eine Langzeiterwerbsunfähigkeit anzusehen (Yaggi et al. 2005).

Die Entstehung von Schlaganfällen im Rahmen des SAS muss multifaktoriell gesehen werden. Apoplexien können durch Herzrhythmusstörungen (z.B. VHF), einen arteriellen Hypertonus oder auch durch atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße begünstigt werden. In zahlreichen Studien wurde ein deutlicher Zusammenhang zwischen der Prävalenz von Schlaganfällen und dem Auftreten schlafbezogener Atemstörungen beschrieben (Schulz et al. 2000 Pneumonologie, Arzt et al. 2005, Wierzbicka et al. 2006, Bassetti et al. 2006, Munoz et al. 2006).

In einer groß angelegten Kohortenstudie von Yaggi et al. wurde die Rolle des SAS bei der Entstehung eines Schlaganfalls unabhängig vom Auftreten anderer kardiovaskulärer Risikofaktoren, einschließlich der arteriellen Hypertonie, herausgearbeitet. Auch hier konnte ein direkter Zusammenhang zwischen der Schwere des Syndroms und den Endpunkten Schlaganfall und Tod hergestellt werden (Yaggi et al. 2005).

### 1.4.3 Tagesmüdigkeit

Ausgeprägte Tagesmüdigkeit ist eine häufig beschriebene Folge des SAS. Für die Patienten steht sie gewöhnlich eher im Vordergrund als die nächtlichen Ereignisse selbst, auf die sich meist die Kliniker konzentrieren. Die Patienten registrieren die Atempausen und das Schnarchen nicht, die Folgen, geäußert in Tagesmüdigkeit und reduzierter Leistungsfähigkeit belasten sie aber oft sehr stark, wodurch die Lebensqualität häufig deutlich eingeschränkt wird (Engleman, 2004). Ursächlich hierfür werden die wiederholten Schlafunterbrechungen im Rahmen der Apnoen und Hypopnoen angesehen, welche das physiologisch ablaufende Schlafmuster stören und somit den Erholungseffekt des Schlafes mindern.

Das Ausmaß der Tagesmüdigkeit der Patienten lässt sich in Form standardisierter Fragebögen ermitteln. Gebräuchlich hierfür ist zum Beispiel die Epworth-Schläfrigkeitsskala, in der die Patienten über die Wahrscheinlichkeit in gewissen täglichen Situationen einzuschlafen befragt werden und jeweils 0 bis 3 Punkte, je nach Wahrscheinlichkeit (0=nie, 1=geringe Wahrscheinlichkeit, 2=mittlere Wahrscheinlichkeit und 3= hohe Wahrscheinlichkeit), vergeben. Dieses hat auch große Bedeutung bei der Diagnostik eines SAS. Ploch et. al fanden in ihren Studien in 42 von 43 Fällen eine Übereinstimmung bei SAS-positiven Patienten zu einer vorher erfolgten Befragung der Patienten diesbezüglich (Ploch et al. 1993). Gottlieb et al. beschreiben in der Sleep Heart Health Study sogar eine direkte Korrelation zwischen dem Epworth-Score und dem AHI (Gottlieb et al. 1999).

Es muss allerdings noch darauf hingewiesen werden, dass eine beklagte Tagesmüdigkeit nicht vorrangig durch schlafbezogene Atmungsstörungen hervorgerufen wird. Tagesmüdigkeit scheint, unabhängig vom Vorliegen eines SAS, ebenfalls sehr stark mit Stimmungsveränderungen und Depressionen aber auch metabolischen Faktoren (Diabetes/Adipositas), wie dem metabolischen Syndrom zusammenzuhängen (Bixler et al. 2005). Weiterhin ist in diesem Zusammenhang zu beachten, dass eine Depression wiederum sehr eng reaktiv mit der Ermattung und Tagesmüdigkeit der OSA-Patienten verknüpft ist (Bardwell et al. 2003).

#### *1.4.4 Übergewicht (Adipositas)*

Die Auswirkungen des Übergewichtes beeinflussen die Atmung auf verschiedene Weise. Es kommt bei den betroffenen Patienten zu Änderungen der anatomischen Struktur (z.B. gesteigerter Halsumfang) und der Funktion (z.B. gesteigerte Kollapsneigung) der oberen Luftwege. Auch spielen übergewichtsbezogene Reduzierungen der funktionalen Residualkapazität der Lunge und ein gesteigerter Gesamtkörper-Sauerstoffverbrauch eine Rolle.

Diskutiert wird auch die Rolle der unterschiedlichen Fettverteilungsmuster, eingeschlossen der Umfang des Halses, allgemeine Fettleibigkeit und auch die Stammfettsucht. Hierbei allerdings besteht noch kein eindeutiger Konsens darüber, welcher den wichtigsten Faktor in der Pathophysiologie des OSAS darstellt (Young et al. 2002). Es ist sogar möglich, dass gewisse Typen in speziellen Untergruppen der Kollektive (z.B. bei weiblichem Geschlecht) eine gesonderte Rolle einnehmen.

Eine Gewichtsreduktion jedenfalls zeigt einen positiven Einfluss auf die Entwicklung des AHI, was sich in der Analyse der Wisconsin Sleep Cohort Study zeigte. Bei einer weiteren Gewichtszunahme hingegen ergab sich allerdings auch eine Zunahme des AHI und somit eine Verschlechterung des SAS (Peppard et al. 2000 JAMA).

#### *1.4.5 Linksventrikuläre Hypertrophie und Funktionsstörung*

Die linksventrikuläre Hypertrophie hängt mit einer diastolischen Dysfunktion zusammen und ist eine wesentliche Komplikation eines arteriellen Hypertonus und somit auch ein Risikofaktor für die kardiovaskuläre Mortalität. Verdecchia et al. beschreiben zudem, dass bei Hypertonikern eine deutlichere Korrelation der linksventrikulären Muskelmasse zum nächtlichen Hypertonus als zum Blutdruck am Tage, also im Wachzustand, besteht (Verdecchia et al. 1990). Die höhere Morbiditäts- und Mortalitätsrate bei Patienten mit schwerem SAS stehen in Bezug zu Koexistenz verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen. Neben der pulmonalen und arteriellen Hypertonie scheinen die erhöhte Sympathikus-Aktivität und die wiederholten Sauerstoffentsättigungen bei den SAS-Patienten eine wesentliche Rolle zu spielen.



In der Studie von Noda et al. wurde dieser Zusammenhang postuliert und die erhöhte Prävalenz einer Links- und –Rechtsherzhypertrophie bei Patienten mit schwerem SAS beschrieben (Noda et al. 1995).

Eine diastolische linksventrikuläre Dysfunktion wurde auch von Arias und seinen Mitarbeitern als ein häufig beobachtetes, frühes Zeichen bei Patienten mit OSAS beobachtet. Dauerhafte CPAP-Therapie konnte hier das Fortschreiten der Veränderungen aufhalten. In den Initialstadien, bevor sich deutliche strukturelle linksventrikuläre Veränderungen manifestiert hatten, konnte sogar eine Rückbildung dokumentiert werden (Arias et al. 2005).

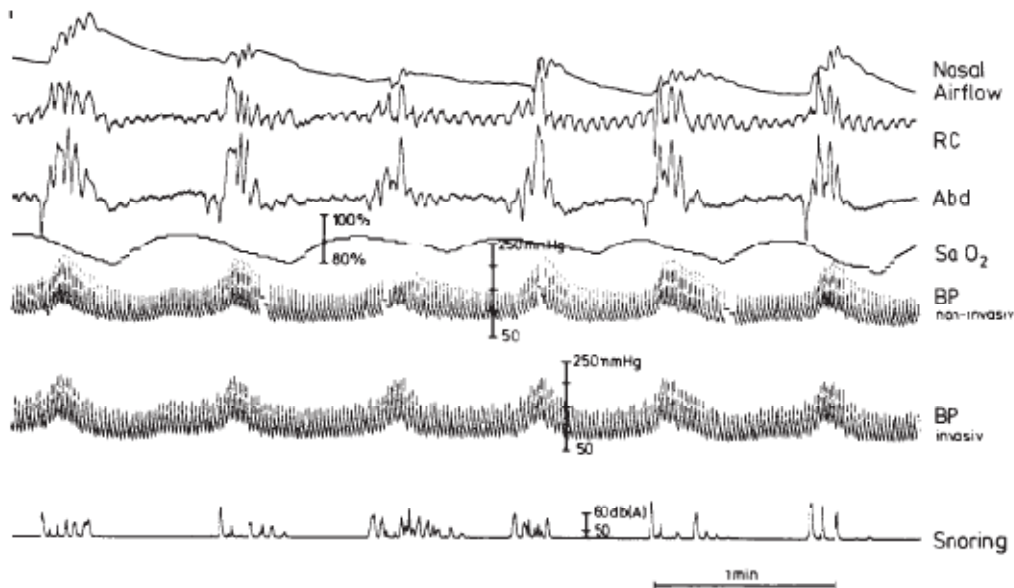
#### *1.4.6 Pulmonale Hypertonie*

Die pulmonalarterielle Hypertonie ist bei OSA-Patienten seltener als die systemarterielle Hypertonie und ist meist auch geringer ausgeprägt. 20-30% der OSA-Patienten zeigen am Tage erhöhte pulmonalarterielle Drücke, wobei diese im Mittel nicht über 30 mm Hg liegen und folglich auch nur wenige dieser Patienten an einem klinisch manifesten Cor pulmonale leiden (Schulz et al. 2005, Pneumologie). Zudem wurde untersucht, dass es auch ohne vorbestehende Lungenerkrankung wie der COPD, allein durch die OSA zu einer pulmonalen Hypertonie kommen kann. Es wird vermutet, dass rezidivierende Erhöhungen des pulmonalarteriellen Druckes bei einer gesteigerten Gefäßreaktion auf Hypoxämie zu einem Remodeling der pulmonalen Gefäße und somit zu chronischer pulmonaler Hypertonie führen (Sajkov et al. 1999).

Bady et al. untersuchten 44 Patienten mit schwerer OSA ohne obstruktive Lungenerkrankung und stellten fest, dass das Verhältnis der Einsekundenkapazität zur Vitalkapazität bei der Lungenfunktionsprüfung bei Patienten mit und ohne pulmonale Hypertonie nie gleich war, was gegen die COPD als alleinigen Auslöser spricht. Ursächlich wird wiederum die hypoxisch aber auch hyperkapnisch bedingte Vasokonstriktion der pulmonalen Gefäße angesehen. Die durch die Hypoxie verursachte Vasokonstriktion der kleinen pulmonalen Gefäße geht mit apnoeassoziierten Spitzen des pulmonalen Druckes einher. Hieraus resultieren strukturelle und funktionelle Veränderungen der pulmonalen Gefäße mit einem gestörten Ventilations/Perfusionsverhältnis und einem fortbestehenden pulmonalen Hypertonus, auch am Tage (Bady et al. 2000).

### 1.4.7 Arterieller Hypertonus

Im Schlaf kommt es normalerweise zu einer signifikanten Blutdrucksenkung, sowohl bei normotensiven Patienten, als auch bei Hypertonikern (Shepard 1992). Es wurde gezeigt, dass Hypertoniker mit einem Abfall des nächtlichen Blutdruckes von weniger als 10% auch eine höhere linksventrikuläre Muskelmasse aufweisen als Hypertoniker, bei denen die Senkung >10% beträgt (Verdecchia et al. 1990).



**Abbildung 2:** In der Polygraphie erkennt man ausgeprägte Blutdruckanstiege bis annähernd 230 mm Hg systolisch, die mit apnoeterminierenden Hyperventilationen einhergehen (RC: Atembewegung des Thorax, BP: Blutdruck, Abd: Atembewegung des Abdomens) aus: Internist 2002, 43: 1091-1098

Tagsüber besteht bei ca. der Hälfte der OSA-Patienten ein arterieller Hypertonus und mit steigendem AHI steigt auch das Risiko einen Hypertonus zu entwickeln (Peppard et al. 2000, N Engl J Med). Nach aktueller Datenlage ist die OSA heute als die häufigste Ursache der sekundären Hypertonie anzusehen.

Ursächlich wird eine Reduktion der stickstoffmonoxid- bzw. der endothelabhängigen Vasodilatoren als Vorstufe zur arteriellen Hypertonie angesehen. Die Endothelfunktion lässt sich durch ultraschallgesteuerte Messungen der sog. flussmedierten Vasodilatation, bei der die Zunahme des Gefäßdiameters der Arteria brachialis nach suprasystolischer Kompression gemessen wird, erfassen. Eine reduzierte Vasoreaktivität hängt vom AHI und dem Ausmaß der nächtlichen Enttächtigungen ab (Lavie et al. 2000, Nieto et al. 2004) und wird auf den oxidativen Stress zurückgeführt.

Pathophysiologisch soll die Hypertonie primär auf die Sympathikusaktivierung im Rahmen der nächtlichen Apnoen zurückzuführen sein. Bei unbehandelten Patienten finden sich auch tagsüber erhöhte Katecholaminspiegel im Plasma und Urin, sowie eine erhöhte sympathische Nervenaktivität (Carlson et al. 1993). Die Therapie durch CPAP bei Patienten mit Herzinsuffizienz führte wieder zur Senkung dieser Aktivität, aber auch der Herzfrequenz und des Blutdruckes (Usui et al. 2005).

Die Zusammenhänge von OSA und arteriellem Hypertonus sind nach der Studie von Sjöström et al. eindeutiger ausgeprägt bei Patienten mittleren Alters. Jenseits der Grenze von 60 Jahren scheinen diese wieder an Bedeutung zu verlieren (Sjöström et al. 2002).

#### *1.4.8 Herzrhythmusstörungen und Herzfrequenzvariabilität*

Primär am Tage auftretende, tachykarde Herzrhythmusstörungen sind häufig durch kardiale Grunderkrankungen, wie z. B. die koronare Herzkrankheit, bedingt. Diese Patienten haben ein erhöhtes Risiko einen plötzlichen Herztod zu erleiden. Eine erhöhte Inzidenz höhergradiger ventrikulärer Arrhythmien ist bei diesen Patienten gesichert. Das Auftreten nächtlicher Arrhythmien mit erhöhter Ektopieneigung und –frequenz lässt vermuten, dass es hierfür noch andere bestimmende Faktoren geben mag. Als wesentliche, auslösende Einflussgrößen gelten auch in diesem Zusammenhang die durch die Apnoen/Hypopnoen hervorgerufenen Hypoxien (Koehler et al. 1991), die Verschiebungen der Aktivität des vegetativen Nervensystems und die intrathorakalen Druckschwankungen mit mechanischen Alterationen der kardialen Struktur.

Die Herzrhythmusstörungen treten bei der OSA oft in direktem Zusammenhang mit den nächtlichen Atempausen auf. Regelmäßig erkennt man parallel zu den Atempausen verlaufende, zyklische Undulationen der Herzfrequenz (Sinusbradykardie/-tachykardie), die im Langzeit-EKG messbar sind. Diese zyklische Variation der Herzfrequenz ist gekennzeichnet durch eine Frequenzverlangsamung während des Atemstillstandes sowie eine Herzfrequenz-akzeleration im Rahmen der apnoeterminierenden Hyperventilation (Koehler et al. 2002). Während der Apnoephase dominiert noch der Parasympathikus, worauf der Sympathikus während der anschließenden Hyperventilationsphasen dominiert. Von Narkiewicz et al. wurde der Grad der Aktivierung des Sympathikotonus sogar als abhängig von der Ausprägung der schlafbezogenen Atmungsstörung beschrieben (Narkiewicz et al. 1998).

Nur bei ca. 5-10% der Fälle kommt es zum Sinusarrest oder zu AV-Blockierungen, was vor allem bei Patienten mit schwerer OSA an der Parasympathikusaktivierung im REM-Schlaf liegen soll (Schulze et al. 2006, Med Klin).

Ein weiterer Zusammenhang besteht zwischen der OSA und dem Vorhofflimmern. Bei OSA-Patienten mit VHF kommt es nach Kardioversion in den Sinusrhythmus häufiger wieder zum Rezidiv. Dieses ist das Ergebnis der Studie von Kanagala et al., in der zusätzlich gezeigt wird, dass die Rezidivrate nach adäquater CPAP-Therapie auch wieder zu senken ist.

Auch hier wird der direkte Effekt der Hypoxämie und Hyperkapnie auf die elektrische Stabilität, neben der autonomen und hämodynamischen Antwort mit erhöhtem Blutdruck und Vasokonstriktion, als maßgeblich angesehen. Der Anstieg des transmuralen Druckgradienten, zusammen mit der erhöhten Nachlast durch die apnoeinduzierte Vasokonstriktion kann zu einer Vergrößerung des linken Vorhofs beitragen. Diese hämodynamischen, neurohumoralen und metabolischen Stressfaktoren können, zusammen mit den erhöht gemessenen Katecholaminwerten und Entzündungsmediatoren, synergistisch das Risiko für das Auftreten von Vorhofflimmern steigern (Kanagala et al. 2003).

Bei Gami et al. hatte fast die Hälfte des unselektionierten Patientengutes (n:151) mit VHF auch eine OSA und der Zusammenhang dieser beiden Erkrankungen war größer als der Zusammenhang zu früher beschriebenen Faktoren wie BMI, Halsumfang und dem arteriellen Hypertonus. Als weiterer VHF-begünstigender Faktor werden hier auch die strukturellen Veränderungen der Herzkammern über belastungsaktivierte atriale Ionenkanäle angeführt. Zusätzlich wurden erhöhte systemische Entzündungswerte, einschließlich des C-reaktiven Proteins gemessen. Der CRP-Wert seinerseits wird wiederum direkt mit dem Auftreten von VHF in Verbindung gebracht (Gami et al., 2004).

Auch von Schulz et al. wurde die direkte Verbindung zu den Apnoeereignissen beschrieben. Es kam bei einer Patientin direkt nach einer längeren Apnoephase mit deutlichem Sauerstoffsättigungsabfall zum Vorhofflimmern, welches nach einer apnoefreien Episode wieder spontan in den Sinusrhythmus konvertierte (Schulze et al. 2005, Thorax).

## **2 Fragestellung**

In der vorliegenden Studie wurden 203 Patienten mit Zustand nach AMI, welche zuvor auf das Vorliegen eines SAS untersucht wurden, im Verlauf beobachtet. Bei 91 Patienten dieses Kollektivs wurde eine SAS diagnostiziert. Diese Gruppe wird mit den 112 Patienten ohne ein SAS verglichen. Für eine differenziertere Betrachtung unterteilen wir die SAS-Gruppe in zwei Untergruppen. Es erfolgte eine Schweregradunterteilung in eine Gruppe mit der leichteren Form und einem AHI  $<20$  sowie eine weitere mit der schwereren Form und einem AHI  $\geq 20$ .

Es soll untersucht werden, ob sich die Gruppen bezüglich der Morbiditäts- und Mortalitätsentwicklung im 5-Jahres-Follow-up unterscheiden. Besonderes Augenmerk gilt hierbei den kardiovaskulären und zerebrovaskulären Erkrankungen. Gemessen wird die Anzahl der Reinterventionen (PTCA/Stentimplantation), der Bypassoperationen, der Reinfarkte, der Apoplexien sowie der Todesfälle. Für verschiedene Faktoren soll somit der Einfluss eines Schlafapnoesyndroms herausgearbeitet werden. Ein wesentlicher Aspekt hierbei ist, dass bei allen Patienten ein akuter Myokardinfarkt vorausgegangen war, wir also keine gesunden Kollektive miteinander vergleichen, sondern bereits von einer pathologischen Veränderung des kardiovaskulären Systems auszugehen haben.

Falls die Betrachtung der vorliegenden Ergebnisse Aussagen über eine veränderte Prognose der Patienten mit Zustand nach akutem Myokardinfarkt und zusätzlich bestehendem SAS zulässt, muss die Wichtigkeit bzw. die Notwendigkeit einer Screeninguntersuchung auf schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Myokardinfarkt-Patienten im Anschluss diskutiert werden.

### **3 Material und Methoden**

#### **3.1 Patientenkollektiv**

Untersucht wurde ein Patientenkollektiv, welches bereits in einer vorangegangenen Studie Gegenstand des Interesses war. Damals erfolgte in einem Zeitraum von 15 Monaten (August 2000 bis Oktober 2001) bei insgesamt 203 Patienten nach durchgemachtem AMI eine Screeninguntersuchung auf ein nächtliches Schlafapnoesyndrom. Bei 196 Patienten wurde diese Untersuchung in der kardiologischen Abteilung des Klinikums rechts der Isar und im Deutschen Herzzentrum in München, bei den restlichen 7 Patienten im Klinikum Dachau durchgeführt. Bei allen Patienten erfolgte in den jeweiligen Zentren die Durchführung einer Linksherzkatheteruntersuchung.

Einschlusskriterien für die vorliegende Studie waren:

Das Einverständnis des Patienten musste vorliegen, der durchgemachte AMI durfte nicht länger als 14 Tage zurückliegen, die Patienten befanden sich nicht mehr in intensivmedizinischer Betreuung und waren kardial rekompensiert. Der Beginn der Infarktsymptomatik musste klar zu bestimmen sein, wobei die Diagnose des AMI auf Standardkriterien wie prolongiertem Thoraxschmerz, Anstieg der kardialen Enzymwerte Troponin, CK-MB, GOT und LDH sowie charakteristischen EKG-Veränderungen beruhte.

Zum Ausschluss führten bestehende Demenz, schwere COPD, Stentverschlüsse als AMI-Ursache und fehlende Auswertbarkeit der Messdaten.

18 weitere Patienten wurden initial in die Studie eingeschlossen, lehnten dann allerdings die erforderliche Untersuchung ab.

#### **3.2 Vorgehen**

Mittels einer somnographischen Screeninguntersuchung, einer standardisierten Anamnese und der Auswertung apparativer Untersuchungen wurden ursprünglich alle Daten der Patienten erhoben.

##### *3.2.1 Somnographische Screeninguntersuchung*

Die somnographische Screeninguntersuchung erfolgte mit einem Mess- und Kontrollsystem namens Somnocheck (Firma Weinmann). Aufgezeichnet wurden Schnarchgeräusche

(über Mikrophon und Drucksensor), die Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>, pulsoxymetrisch), die Herzfrequenz, der Atemfluss (über Thermistoren einer speziellen Nasenbrille und Drucksensor) sowie die Lage des Patienten mittels eines speziellen Detektors.

Von ca. 23:00 Uhr bis ca. 05:00 Uhr wurden die Daten der Patienten aufgezeichnet.



**Abbildung 3: ambulant einsetzbares Screeninggerät der Fa. Weinmann für die Diagnose der Schlafapnoe (enthalten: Mikrophon, Nasensensoren, Pulsoximeter, und Lagedetektor)**

### *3.2.1.1 Auswertung der somnographischen Untersuchung*

Von besonderem Interesse bei Auswertung der digitalen Daten war die Bestimmung des Apnoe-/Hypopnoeindexes (AHI), der Sauerstoffsättigung bzw. des Entsättigungsindex, sowie die Bestimmung der durchschnittlichen Herzfrequenz und des Herzfrequenzvariationsindex.

Der Apnoe/Hypopnoeindex errechnet sich aus der durchschnittlichen Anzahl der Apnoe- und Hypopnoeepisoden pro Stunde Schlaf. Das komplette Sistieren der Atmung für mindestens 10 Sekunden bei einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4% wurde als Apnoe, eine Abnahme der Atemflussamplitude um mindestens 50% des Ausgangswertes für eine Dauer von ebenfalls mindestens 10 Sekunden und ebenfalls einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4% im Vergleich zum Ausgangswert wurde als Hypopnoe definiert.

Von einem Schlafapnoesyndrom sprechen wir ab einem AHI von  $\geq 10$ . Der Entsättigungsindex beschreibt die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen um mehr als 4 % des

Ausgangswertes pro Stunde, der Herzfrequenzvariationsindex die Anzahl der Herzfrequenzvariationen um mindestens 10% über 10-60 Sekunden, ebenfalls pro Stunde.

Anhand des gemessenen AHI erfolgte in unserer Studie eine Schweregradunterteilung der SAS-Patienten. Nach Betrachtung aller SAS-Patienten, werteten wir in einer gesonderten Betrachtung die Daten der Patientenuntergruppe mit einem AHI von  $\geq 20$  aus.

### 3.2.2 *Anamnese*

Von allen Patienten wurden Name, Geburtsdatum, Alter, Geschlecht, Zeitpunkt des Infarkteintrittes, koronare Risikofaktoren (arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Nikotinabusus, Hyperlipidämie und Familienanamnese) sowie der Body Mass Index (Gewicht/ Größe<sup>2</sup>) erfasst. Weiterhin wurden die Patienten über mögliche kardiovaskuläre Vorerkrankungen, Schlaganfälle, Lungenembolien und auch vorangegangene Beinvenenthrombosen befragt. Diese Datenerhebung erfolgte zu Beginn der Studie einmalig.

### 3.2.3 *Herzkatheteruntersuchung und Echokardiographie*

Im Rahmen des akuten Myokardinfarktes erfolgten bei jedem Patienten eine Linksherzkatheteruntersuchung sowie eine Echokardiographie. Hierbei wurden die Anzahl sowie der Grad der pathologisch veränderten Koronargefäße und die Pumpfunktion bestimmt.

## 3.3 **Nachbeobachtung des Patientenkollektivs**

Ziel der Nachbeobachtung ist es, die seit dem Zeitpunkt des Myokardinfarktes aufgetretenen kardialen und zerebralen Ereignisse zu beschreiben. Neben Reinfarkten und Schlaganfällen wurden erneute Reinterventionen im Sinne einer perkutanen transluminalen koronaren Angioplastie (PTCA) und Stentimplantationen bei Herzkatheteruntersuchungen, sowie erfolgte aortokoronare Bypassoperationen, jeweils mit genauem Datum erfasst.

Bei den zerebralen Ereignissen wurde bei Unklarheiten oder nicht eindeutig nachweisbarer Ischämie auf Befunde der Bildgebung zurückgegriffen. Bei noch eindeutig zuzuordnender Plegie/Parese konnte hierauf verzichtet werden.

Im Deutschen Herzzentrum und im Klinikum rechts der Isar wird bei Patienten mit Zustand nach AMI in der Regel nach ca. 2 Wochen, sowie nach 6 Monaten eine Kontroll-Herzkatheteruntersuchung durchgeführt. Erfolgte bei der ersten Kontrolle nach 2 bis 3 Wochen eine Intervention (PTCA/ Stentimplantation), so wurde diese aus unserer Datenerhebung ausgeschlossen, da sie noch in direktem Zusammenhang mit dem Akutereignis zu



sehen ist und keine Progression im Bezug auf das Vorhandensein eines SAS beschreiben würde. Vielmehr handelte es sich hierbei meist um eine bereits bei der Erstuntersuchung geplante Intervention. Herzkatheteruntersuchungen ohne Intervention wurden nicht erfasst.

Außerdem wurden alle bereits verstorbenen Patienten mit genauem Todesdatum und nach Möglichkeit auch mit genauer Todesursache registriert. Hierfür wurde auf Informationen von Hausärzten und Entlassungsbriefen zurückgegriffen. Es erfolgte dann eine Zuordnung in Untergruppen. Die Gruppierung erfolgte nach den Kriterien, ob der Tod auf eine eindeutig kardiale/zerebrale Ursache (Reinfarkt, terminale Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, plötzlicher Herztod, Hirninfarkt, Hirnblutung) zurückzuführen war, oder ob es sich um eine Krebserkrankung handelte. In einer dritten Gruppe wurden Patienten mit sonstigen oder nicht eindeutig zu klärenden Todesursachen, bei denen z. B. auf der Todesbescheinigung ein Multiorganversagen angegeben wurde, erfasst.

Viele der hierfür erforderlichen Daten konnten wir freundlicherweise den ständig aktualisierten Datenbanken des Deutschen Herzzentrums sowie des Klinikums Dachau entnehmen.

In einem Recall-Verfahren werden die Patienten des Deutschen Herzzentrums in regelmäßigen Abständen angeschrieben oder angerufen, um Informationen über ihren Gesundheitszustand einzuholen. Den oben genannten Ereignissen und Interventionen mit genauem Datum gilt hierbei ein besonderes Interesse. Falls im Verlauf Interventionen oder relevante Therapien in anderen Zentren durchgeführt wurden, wird dieses ebenfalls erfasst und bei Unklarheiten werden Dokumentationen oder Entlassungsbriefe der jeweiligen Patienten angefordert. Falls ein Patient nicht bereit sein sollte Auskünfte zu geben, oder diese Auskünfte aus anderen Gründen, wie z. B. durch nicht erfassten Umzug, nicht zu erhalten waren, wurde dieses ebenfalls dokumentiert. Es wird jeweils das letzte Datum einer erfolgten Aktualisierung registriert. Die meisten Interventionen unseres Kollektivs erfolgten erneut im DHZ, im Klinikum rechts der Isar oder im Klinikum Dachau.

In unserer Studie konnten wir im Follow-up von den 203 Patienten bei 200 Patienten aktuelle Informationen, nach den oben genannten Kriterien, erhalten. Wir übernahmen von den fehlenden 3 Patienten die letzten Aktualisierungen der Datenbanken. Zwei dieser Patienten waren zurück in ihr Heimatland gereist, bei einer Patientin war der Weg nach Namensänderung, Umzug und Krankenkassenwechsel nicht mehr nachzuvollziehen.

### 3.3.1 *Beobachtungszeitraum*

Die Nachbeobachtung des Kollektivs erfolgte im Mittel über 54,8 Monate (Standardabweichung: 14,73). Der Beginn erfolgte mit der Screeninguntersuchung auf ein SAS nach AMI im August 2000 bis Oktober 2001. Das Ende des Nachbeobachtungszeitraumes wurde für jeden Patienten erst bestimmt, wenn die letzte Aktualisierung nicht vor Januar des Jahres 2005 vorgenommen wurde. Lag die letzte Datenerhebung vor diesem Zeitpunkt oder waren wesentliche Informationen nicht zu entnehmen, wurden die Patienten von uns erneut angerufen, um die Daten zu aktualisieren.

Bei den 91 Patienten mit einem SAS war des Weiteren von Interesse, ob eine erneute Kontrolle auf schlafbezogene Atmungsstörungen in einem Schlaflabor erfolgte und ob es zu einer Therapie des SAS gekommen war. Aus diesem Grunde wurden alle SAS-Patienten unabhängig von der letzten Kontaktaufnahme erneut angerufen, da diese Informationen den Datenbanken nicht zu entnehmen waren. Hierbei wurden auch alle anderen Daten aktualisiert.

### 3.3.2 *Statistische Methoden*

Alle statistischen Auswertungen wurden zu einem Signifikanzniveau von 5% vorgenommen. Um bivariate Assoziationen zwischen kategorialen Merkmalen zu prüfen wurde der Chi<sup>2</sup>-Test verwendet. Waren die asymptotischen Voraussetzungen für diesen Test nicht erfüllt, so kam der exakte Test nach Fischer zum Einsatz.

Für den Vergleich von Mittelwerten kontinuierlich skalierten, normalverteilter Merkmale zweier unabhängiger Gruppen wurde der t-Test verwendet, bei nicht normalverteilten Merkmalen kam hier der Mann-Whitney-Test zur Anwendung.

Für die Analyse von Ereigniszeiten wurden Kaplan-Meier-Kurven erstellt, der Vergleich von Ereignisraten erfolgte dabei zunächst univariat mit Hilfe des log-Rank-Tests. Um multiple Einflüsse von Kovariablen auf Ereignisrisiken zu modellieren wurden zudem Cox-Regressionsmodelle berechnet und Chancenverhältnisse (odds ratios) als Näherungen für das relative Risiko angegeben.

Zur Illustration verschiedener Sachverhalte sollen Box-Plots, Balken – und Kreisdiagramme dienen.

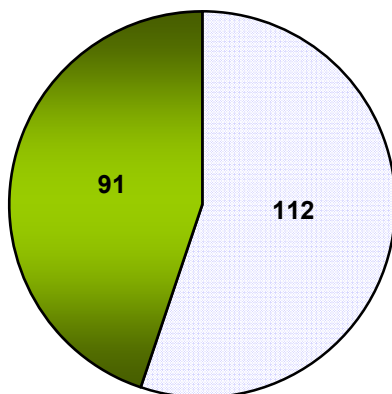
## 4 Ergebnisse

### 4.1 Anteil der SAS-Patienten am Gesamtkollektiv

Von den 203 untersuchten Myokardinfarctpatienten wurde gemäß der oben genannten Kriterien bei 91 Patienten ein Schlafapnoesyndrom diagnostiziert. Das entspricht einem Anteil von 44,8% des Gesamtkollektivs gegenüber einem Anteil von 55,2% bei den Patienten ohne SAS.

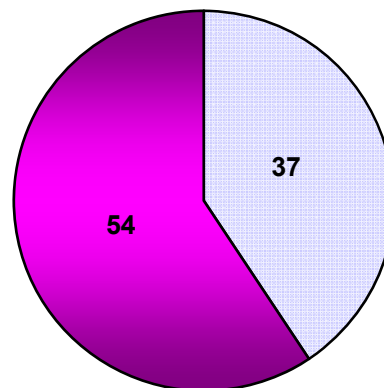
Bei den SAS-Patienten wurde von uns eine weitere Gruppenunterteilung bezüglich des Schweregrades des Syndroms vorgenommen. SAS-Patienten mit einem  $AHI \geq 20$  leiden hiernach an einem schweren Schlafapnoesyndrom, die Gruppe mit dem  $AHI < 20$  an der moderaten oder milderer Form. An der schweren Form litten 54 Patienten (59,3%), an der milderer Form 37 Patienten (40,7% der SAS-Patienten).

Aufteilung des Gesamtkollektivs in SAS- und Nicht-SAS-Patienten



□Kein SAS ■SAS

Aufteilung der 91 OSAS-Patienten in die milde und schwere Form



□SAS mit AHI < 20 ■SAS mit AHI ≥ 20

Abbildung 4: Anteil der SAS-Patienten am Gesamtkollektiv und die weitere Aufteilung in die milde und schwere Form des SAS in absoluten Zahlen

## 4.2 Geschlechtsverteilung

Mit einem Anteil von 75,9% besteht der Großteil des Kollektivs der 203 Myokardinfarktpatienten aus Männern. Dementsprechend sind die Frauen mit 24,1% vertreten.

Bei den Patienten mit einem SAS liegt der Männeranteil mit 83,5% (76 von 91 Patienten) noch höher. In der Gruppe der Nicht-SAS-Patienten beträgt dieser 69,6% (78 von 112 Patienten).

Im Chi<sup>2</sup>-Test ist  $p < 0,02$  (statistisch signifikant  $p < 0,05$ ), was bedeutet, dass in der SAS-Gruppe signifikant mehr Patienten männlichen Geschlechts sind als in der Gruppe ohne SAS.

Patienten		ohne SAS	mit SAS	Gesamt
Geschlecht	weiblich	34 30,4%	15 16,5%	49 24,1%
	männlich	78 69,6%	76 83,5%	154 75,9%
Gesamt		112	91	203

Tabelle 1: Geschlechtsverteilung in den beiden Untergruppen und im Gesamtkollektiv in Prozent und absoluten Patientenzahlen

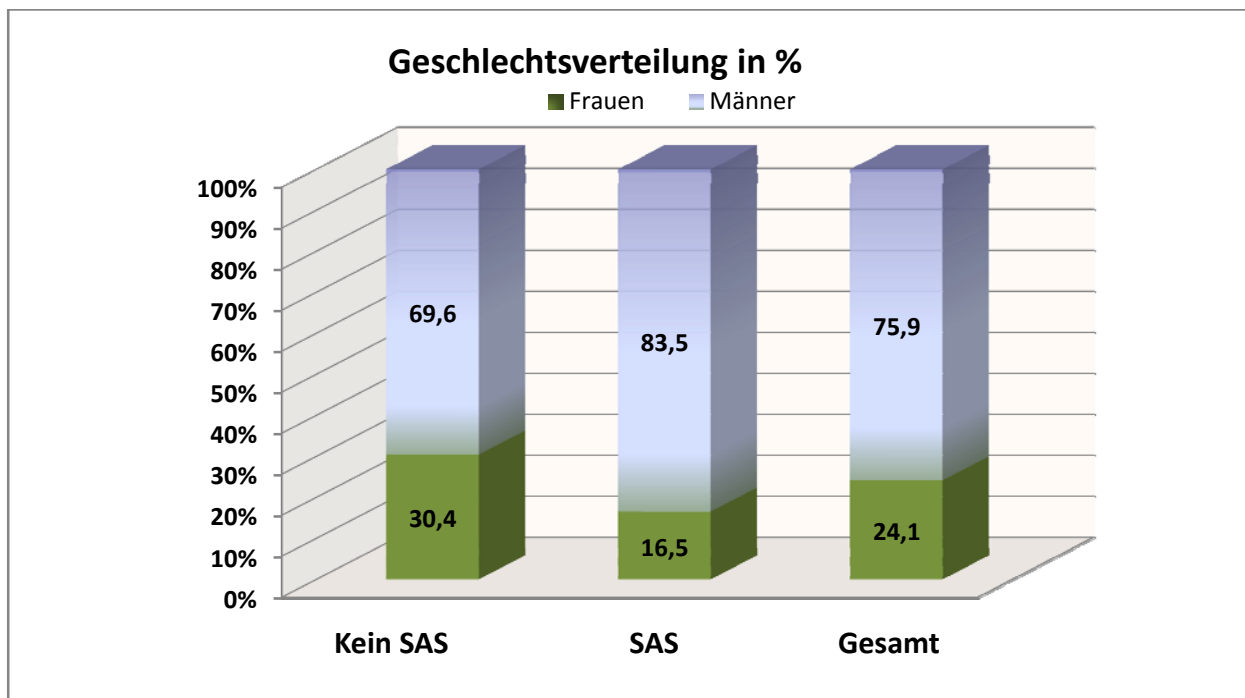


Abbildung 5: Prozentuale Verteilung des Geschlechtes in den beiden Gruppen und dem Gesamtkollektiv

Im Vergleich der Nicht-SAS-Gruppe mit den Patienten der Gruppe mit schwerem SAS (AHI  $\geq 20$ ) besteht dann allerdings bei geringerer Patientenzahl gerade kein signifikanter Unterschied mehr ( $p < 0,06$ ). Hier sind mit 83,3% 45 von 54 Patienten männlichen Geschlechts.

### 4.3 Altersverteilung

Zu Studienbeginn lag der Mittelwert für das Alter der Nicht-SAS-Gruppe bei 60,13 Jahren (Standardabweichung 12,7), in der SAS-Gruppe bei 64,6 Jahren (Standardabweichung 10,9). Im t-Test für unabhängige Stichproben errechnet sich ein  $p < 0,01$ .

Das Alter zum Ende der Studie lag in der Nicht-SAS-Gruppe bei 64,9 (Standardabweichung 12,9) und in der SAS-Gruppe bei 69,9 (Standardabweichung 10,7).

Im T-Test für unabhängige Stichproben errechnet sich ein  $p < 0,03$ .

Die Patienten der SAS-Gruppe sind somit im Durchschnitt signifikant älter als die Nicht-SAS-Patienten.

Noch deutlicher wird dieser Unterschied, wenn man nun die Patienten ohne SAS mit der Untergruppe der Patienten mit schwerem SAS (AHI  $\geq 20$ ) vergleicht. Sowohl zu Studienbeginn, als auch zum Ende zeigt sich ein signifikanter Altersunterschied mit einem  $p < 0,001$  im t-Test für unabhängige Stichproben. Das mittlere Alter lag in dieser Gruppe damals bei 66,7 Jahren und zu Studienende bei 71,8 Jahren.

In der Nicht-SAS-Gruppe war der jüngste erfasste Patient 30 Jahre, der älteste 92 Jahre alt. In der SAS-Gruppe war der jüngste erfasste Patient 43 Jahre und der älteste Pat. 87 Jahre alt.

Das mittlere, zum Studienende erfasste Alter aller Patienten lag bei 67,1 Jahren.

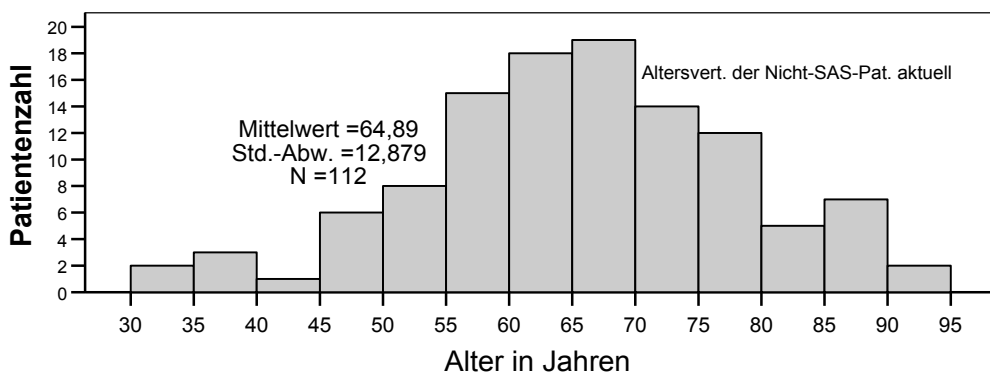
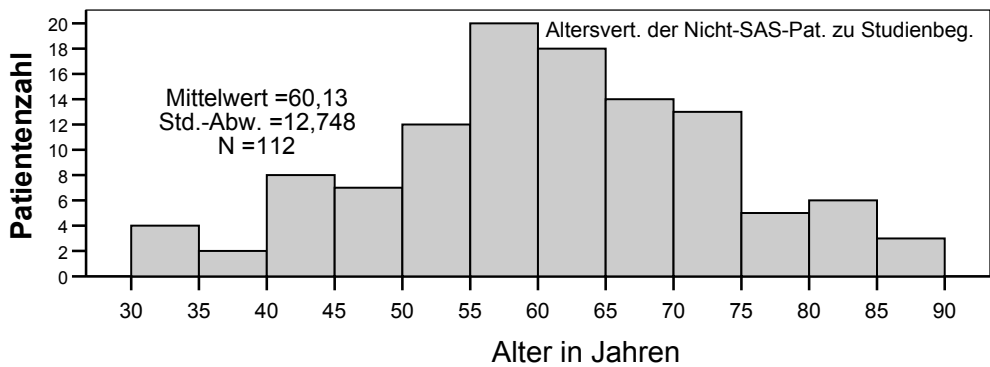
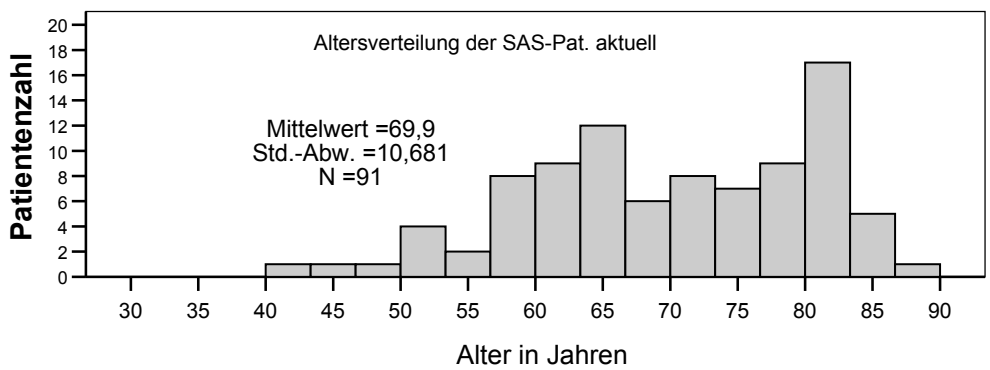
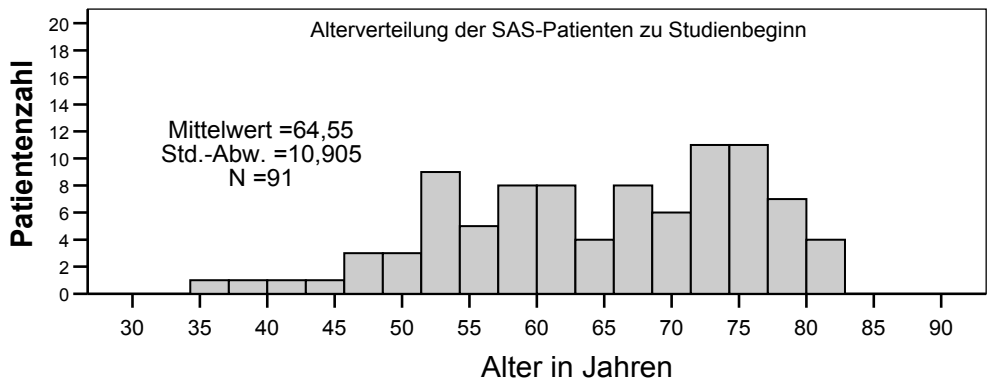


Abbildung 6: Histogramme der verschiedenen Altersverteilungen in den beiden Gruppen (SAS/Nicht-SAS) zu Studienbeginn und am Ende der Studie (aktuell)

## 4.4 Kardiovaskuläre Risikofaktoren

### 4.4.1 Arterieller Hypertonus

Von den 112 Patienten der Nicht-SAS-Gruppe war bei 69 Patienten ein arterieller Hypertonus bekannt (61,6%). In der SAS-Gruppe ist das bei 64 der 91 Patienten der Fall (70,3%). Insgesamt haben 133 aller Patienten des Kollektivs einen arteriellen Hypertonus (65,5%). In statistischen Berechnungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,19$ ).

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
ohne Hypertonus	43	27	70
	38,4%	29,7%	34,5%
mit Hypertonus	69	64	133
	61,6%	70,3%	65,5%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 2: Arterieller Hypertonus bei Patienten mit und ohne SAS

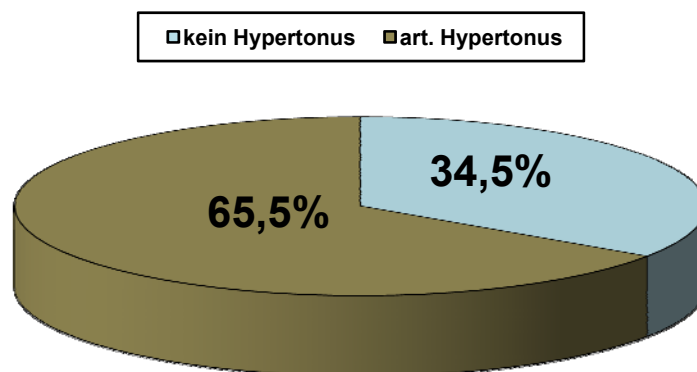


Abbildung 7: Prozentualer Anteil der Hypertoniker am Gesamtkollektiv

Wenn man die Gruppe der Patienten mit schwerem SAS ( $AHI \geq 20$ ) der Gruppe ohne SAS gegenüberstellt, zeigt sich ebenfalls keine Signifikanz ( $p < 0,11$ ). In dieser Gruppe haben 74,1% der Patienten einen arteriellen Hypertonus (40 von 54 Patienten).

#### 4.4.2 Diabetes mellitus

Von den 112 Nicht-SAS-Patienten leiden 22 Patienten an Diabetes mellitus (19,6%). In der SAS-Gruppe sind es 19 von 91 Patienten (20,9%). Insgesamt sind 41 Patienten des Gesamtkollektivs Diabetiker (20,2%).

In statistischen Berechnungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,82$ ).

Ebenfalls zeigt sich keine Signifikanz im Vergleich der Gruppe mit schwerem SAS ( $AHI \geq 20$ ) und der Gruppe ohne SAS ( $p < 0,24$ ). 15 von 54 Patienten sind in dieser Gruppe Diabetiker (27,8%).

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
Kein Diabetes	90	72	162
	80,4%	79,1%	79,8%
Diabetes	22	19	41
	19,6%	20,9%	20,2%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 3: Diabetes mellitus bei Patienten mit und ohne SAS

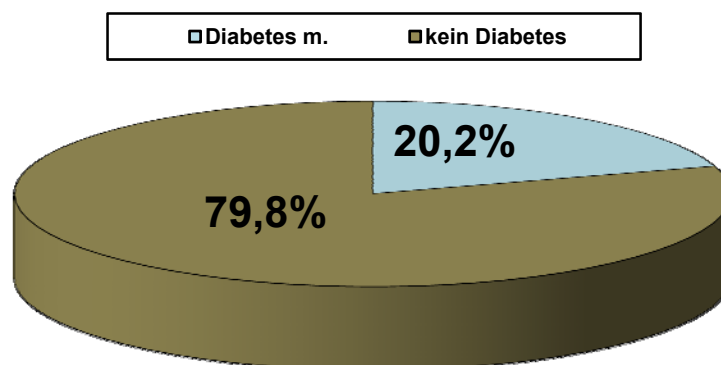


Abbildung 8: Anteil der Diabetiker am Gesamtkollektiv



#### 4.4.3 Hyperlipoproteinämie

Von den 112 Patienten der Nicht-SAS-Gruppe ist bei 57 Patienten eine Hyperlipoproteinämie bekannt (50,9%). In der SAS-Gruppe ist bei 49 der 91 Patienten eine Hyperlipoproteinämie bekannt (53,8%). Insgesamt hatten mit 106 aller Patienten des Kollektivs über die Hälfte erhöhte Blutfettwerte (52,2%).

In der statistischen Berechnung (Chi<sup>2</sup>-Test) zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,68$ ).

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
ohne Hyperlipidämie	55	42	97
	49,1%	46,2%	47,8%
mit Hyperlipidämie	57	49	106
	50,9%	53,8%	52,2%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 4: Hyperlipidämie bei Patienten mit und ohne SAS

Auch im Vergleich zur Untergruppe der Patienten mit schwerem SAS errechnet sich keine Signifikanz ( $p < 0,44$ ). 44,4% (24 von 54 Patienten) hatten eine Hyperlipoproteinämie ( $p < 0,44$ ).

#### 4.4.4 Rauchen

Von den 112 Patienten der Nicht-SAS-Gruppe waren mit 58 Patienten mehr als die Hälfte Raucher oder Ex-Raucher (51,8%). Bei den SAS-Patienten waren 30 der 91 Patienten Raucher oder Ex-Raucher (33,0%). Insgesamt ist bei 88 Patienten des Kollektivs ein Nikotin-/Exnikotinkonsum bekannt (43,3%).

Im Chi-Quadrat-Test ( $p < 0,007$ ) ergibt sich hier nun ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen (statistisch signifikant  $p < 0,05$ ).

Es rauchen also statistisch signifikant mehr Patienten ohne als Patienten mit SAS in diesem Kollektiv.

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
Nichtraucher	<b>54</b>	<b>61</b>	<b>115</b>
	48,2%	67,0%	56,7%
Raucher/Ex-Raucher	<b>58</b>	<b>30</b>	<b>88</b>
	51,8%	33,0%	43,3%
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>91</b>	<b>203</b>

**Tabelle 5: Nikotinkonsum bei Patienten mit und ohne SAS**

Stellt man die Patienten mit schwerem SAS den Patienten ohne SAS gegenüber bleibt die Signifikanz mit einem  $p < 0,002$  (25,9% der Patienten sind in dieser Gruppe Ex-/Raucher) erhalten.

#### 4.4.5 Familienanamnese

Von den 112 Patienten der Nicht-SAS-Gruppe berichten 37 über einen AMI in der Familie (33,0%). Bei den SAS-Patienten sind dieses 19 von 91 Patienten (20,9%). Insgesamt berichten 56 aller Patienten des Kollektivs über bereits erfolgte Myokardinfarkte oder Schlaganfälle bei direkten Verwandten (27,6%).

In statistischen Berechnungen zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,06$ ).

Patient	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
ohne pos. Familienanamnese	<b>75</b>	<b>72</b>	<b>147</b>
	67,0%	79,1%	72,4%
mit pos. Familienanamnese	<b>37</b>	<b>19</b>	<b>56</b>
	33,0%	20,9%	27,6%
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>91</b>	<b>203</b>

**Tabelle 6: Familienanamnese bei Patienten mit und ohne SAS**

Auch im Vergleich zu den Patienten mit schwerem SAS zeigt sich keine Signifikanz ( $p < 0,92$ ). Mit 20,4% hatten 11 von 54 dieser Patienten eine positive Familienanamnese.

#### 4.5 Tagesmüdigkeit

Über Tagesmüdigkeit wurde in der Gruppe der SAS-Patienten mit einem errechneten  $p < 0,03$  im Chi-Quadrat-Test signifikant häufiger berichtet. In dieser Gruppe beklagten 27 von 91 Patienten (29,7%) dieses Phänomen. In der Nicht-SAS-Gruppe waren es nur 19 von 112 Patienten (17,0%).

Die SAS-Patienten litten in dieser Studie somit signifikant häufiger an Tagesmüdigkeit als die Patienten ohne SAS.

Patient	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
ohne Tagesmüdigkeit	93	64	157
	83,0%	70,3%	77,3
mit Tagesmüdigkeit	19	27	46
	17,0%	29,7%	22,7%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 7: Auftreten von Tagesmüdigkeit bei den Patienten

Bei der gesonderten Betrachtung der Gruppe mit einem  $AHI \geq 20$  bleibt der signifikante Unterschied zur Nicht-SAS-Gruppe erhalten. In dieser Gruppe litten 17 von 54 Patienten an Tagesmüdigkeit (31,5%).

#### 4.6 Einnahme von Schlafmedikamenten/Sedativa

Wegen der Einflussnahme von Schlafmitteln oder Beruhigungsmedikamenten auf den Schlaf und auch auf mögliche nächtliche Atmungsstörungen, wurde dieses ebenfalls von allen Patienten erfragt.

In der SAS-Gruppe berichteten 15 von 90 befragten Patienten (16,7%) und in der Nicht-SAS-Gruppe 24 der 112 Patienten (21,4%) von regelmäßigem Gebrauch dieser Medikamente.

Im Chi-Quadrat-Test ergab sich mit einem  $p < 0,39$  kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Patient	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln	24	15	39
	21,4%	16,7%	19,3%
Keine Einnahme von Schlaf- oder Beruhigungsmitteln	88	75	163
	78,6%	83,3%	80,7%
Gesamt	112	90	202

Tabelle 8: Einnahme von Sedativa bei Pat. mit und ohne SAS

#### 4.7 Body Mass Index (BMI)

Im Vergleich beider Gruppen zeigt sich, dass die Patienten insgesamt übergewichtig sind. Der mittlere BMI lag in der SAS-Gruppe bei 27,5 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 4,6) und in der Nicht-SAS-Gruppe bei 27,1 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 4,9). Im t-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich ein  $p < 0,55$  (signifikant  $p < 0,05$ ). Somit besteht bezüglich des BMI kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden zu vergleichenden Gruppen. Wenn man die Patienten mit schwerem SAS (AHI $\geq$ 20) den Nicht-SAS-Patienten gegenüberstellt, errechnet sich ebenfalls keine Signifikanz ( $p < 0,4$ ). Der mittlere BMI in dieser Gruppe liegt bei 27,8 kg/m<sup>2</sup> (Standardabweichung 4,7). Übergewicht besteht ab einem BMI von 25kg/m<sup>2</sup>.

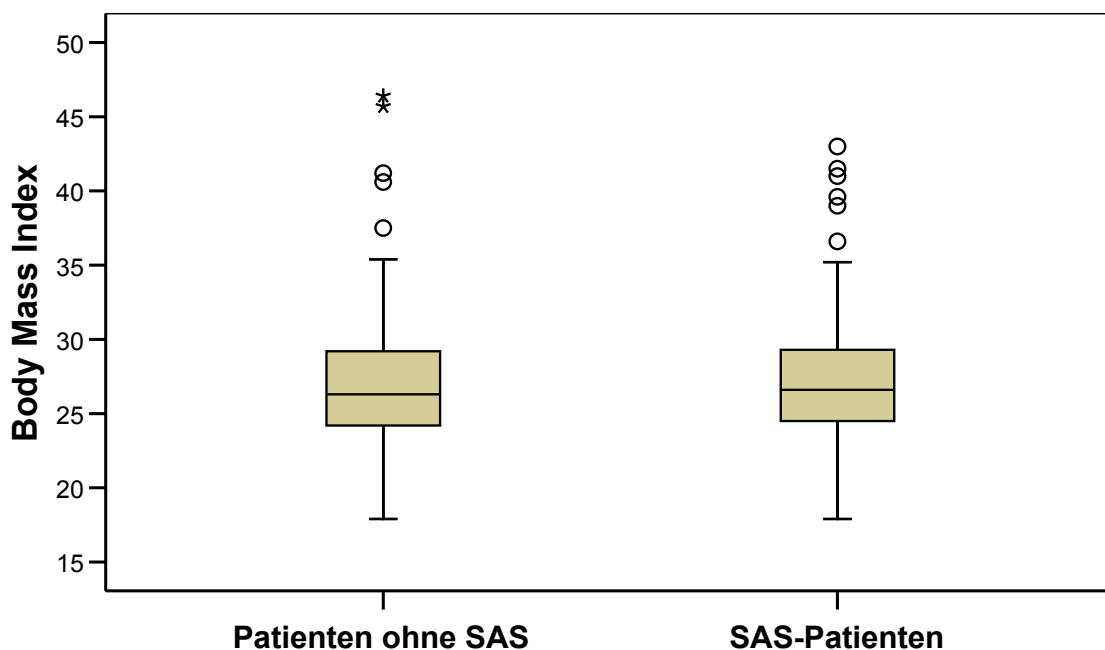


Abbildung 9: Boxplot zur Darstellung des BMI bei Patienten mit und ohne SAS

#### 4.8 KHK, kardio-/ zerebrovaskuläre Vorerkrankungen

In der Gruppe der SAS-Patienten litten 30 von 90 erfassten Patienten an einer koronaren 1-Gefäßerkrankung (33,3%), in der SAS-Gruppe waren es 32 von 112 (28,6%).

An einer koronaren 2-Gefäßerkrankung litten in der SAS-Gruppe 28 Patienten (31,1%) und in der Nicht-SAS-Gruppe 43 Patienten (38,4%).

Eine koronare 3-Gefäßerkrankung wurde in der SAS-Gruppe bei 32 Patienten (35,6%) und in der Nicht-SAS-Gruppe bei 37 Patienten (33,0%) diagnostiziert.

Die genaue Bestimmung hierfür lieferten die Herzkatheteruntersuchungen, welche bei allen beobachteten Patienten wegen des AMI durchgeführt wurden.

In der statistischen Berechnung (Chi<sup>2</sup>-Test) ergibt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden zu untersuchenden Gruppen ( $p < 0,55$ ).

Ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,3$ ) im Vergleich mit der Gruppe des schweren SAS, in der 18 Patienten an einer 1-Gefäß-KHK, 15 an einer 2-Gefäß-KHK und 21 an einer 3-Gefäß-KHK litten. Die relativ gleichmäßige Verteilung in beiden Gruppen erkennt man sehr gut in der folgenden Abbildung.

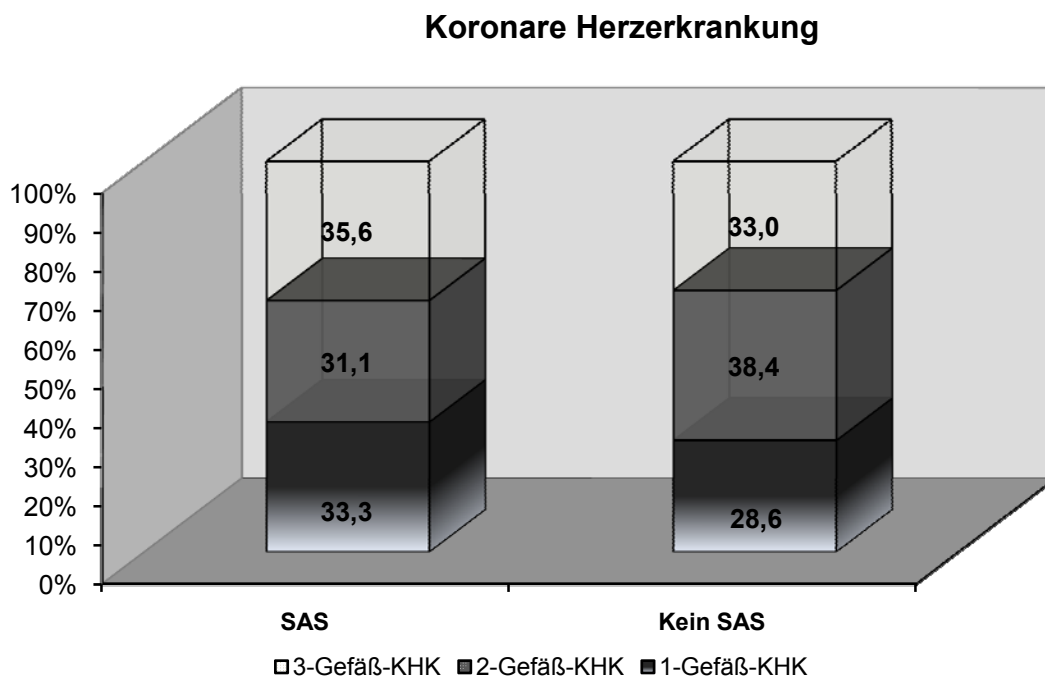


Abbildung 10: Verteilung der Schweregrade der KHK (1-, 2-, 3- Gefäß-KHK) bei Patienten mit und ohne SAS in Prozent

Des Weiteren wurden die Patienten über bereits erfolgte Myokardinfarkte und Schlaganfälle befragt. In der SAS-Gruppe berichteten 26 von 91 Patienten (28,6%) über kardiovaskuläre Vorerkrankungen, in der Nicht-SAS-Gruppe waren es 24 von 112 (21,4%).

Der Unterschied zeigt im Chi<sup>2</sup>-Test, auch im weiteren Vergleich mit der Gruppe mit schwerem SAS (hier 16 von 54 Pat.), keine Signifikanz.

#### **4.9 Nachbeobachtungsparameter**

Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 54,8 Monaten (Standardabweichung 14,3) seit dem AMI werden die beiden Gruppen im Folgenden unter ganz besonderen Gesichtspunkten statistisch miteinander verglichen. Hierzu zählen die seit dem AMI erfolgten Reinterventionen (PTCA, Stentimplantationen, Bypassoperationen), erneute Myokardinfarkte, Schlaganfälle und Todesfälle, jeweils mit genauem Datum. Bei den Reinterventionen werden die erfolgten Bypassoperationen gesondert betrachtet. Es werden sowohl Anzahl als auch die zeitliche Verteilung der verschiedenen Ereignisse beobachtet.

In weiteren Berechnungen werden dann zu jedem genannten Parameter gesonderte Vergleiche der Nicht-SAS-Patienten mit den Patienten, bei denen ein schweres SAS (AHI $\geq$ 20) diagnostiziert wurde, vorgenommen.

##### *4.9.1 Perkutane transluminale coronare Angioplastie (PTCA) und Stentimplantation*

###### *4.9.1.1 Vergleich der Nicht-SAS-Patienten mit den SAS-Patienten*

Von allen 203 beobachteten Patienten erfolgte im Verlauf bei 79 Patienten(38,9%) mindestens einmalig entweder eine PTCA oder eine Stentimplantation.

Mit 41,1% (46 Patienten) in der Nicht-SAS-Gruppe ist der Anteil etwas höher als in der SAS-Gruppe mit 36,3% (33 Patienten).

Im Chi-Quadrat-Test errechnet sich kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,47$ ). Die absolute Anzahl der PTCA's und Stentimplantationen, welche somit auch wiederholte Interventionen bei einzelnen Patienten mit einschließt, lag bei den SAS-Patienten bei 62 und bei den Nicht-SAS-Patienten bei 77.

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
keine PTCA/Stentimplantation	66	58	124
	58,9%	63,7%	61,1%
erfolgte PTCA/Stentimplantation	46	33	79
	41,1%	36,3%	38,9%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 9: PTCA/Stentimplantationen bei Patienten mit und ohne SAS

In der Betrachtung der Kaplan-Meier-Kurven ist auffällig, dass der Großteil aller Reinterventionen innerhalb der ersten zwölf Monate nach dem AMI erfolgte. In der Folge sind die Interventionsraten in beiden zu vergleichenden Gruppen relativ gering.

Im log Rank-Test, welcher die Ereignisraten über den gesamten Beobachtungszeitraum miteinander vergleicht, ergibt sich ebenfalls kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,245$ ).

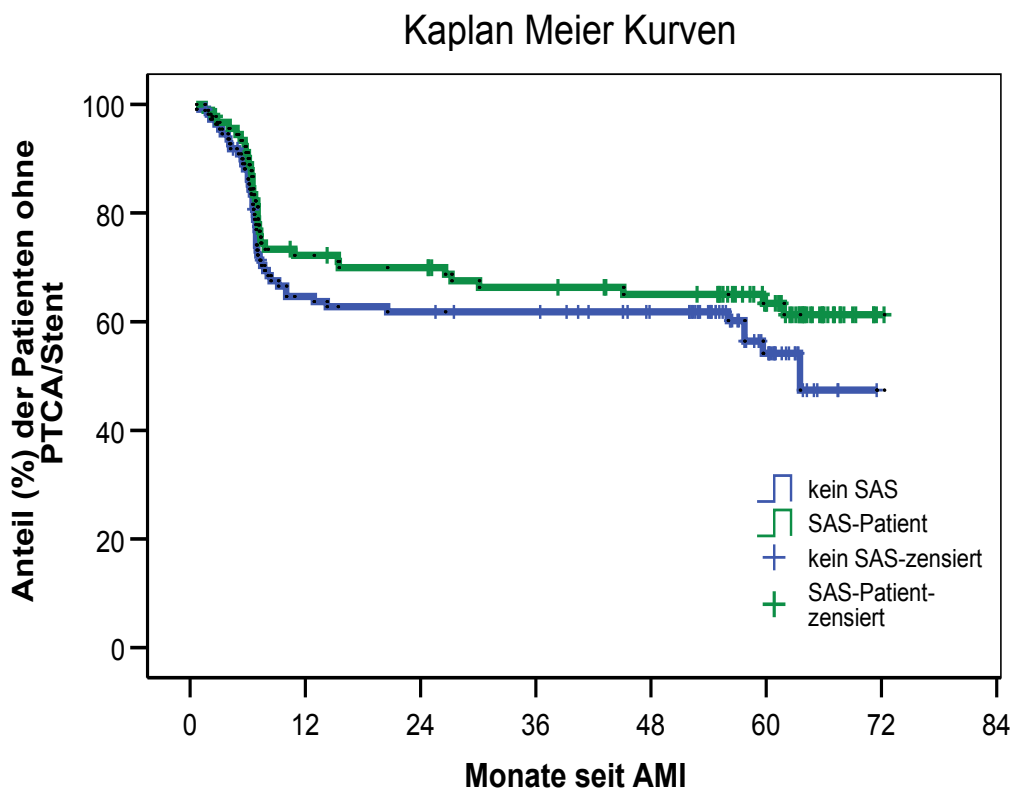


Abbildung 11: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen bzgl. der Durchführung einer PTCA oder einer Stentimplantation. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.

#### 4.9.1.2 Vergleich schweres SAS mit $AHI \geq 20$ / leichtes ( $AHI < 20$ ) oder kein SAS

Wenn man nun die Patienten mit schwerem SAS den restlichen Patienten, also denen ohne und denen mit einem leichten SAS ( $AHI < 20$ ) gegenüberstellt, sieht man, dass von den 54 Patienten mit schwerem SAS nur bei 17 eine PTCA oder Stentimplantation erfolgte (31,5%). Bei den übrigen 149 Patienten liegt der Anteil bei 41,6%, was 62 Patienten entspricht. In den statistischen Berechnungen (log-Rank, Chi-Quadrat-Test) zeigen sich auch hier keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.9.1.3 Vergleich schweres SAS / kein SAS

In diesem Vergleich stehen die 17 Patienten der Gruppe mit schwerem SAS den 46 von 112 Patienten ohne SAS gegenüber, bei denen ein PTCA oder Stentimplantation erfolgte. Im Chi-Quadrat-Test mit  $p < 0,23$  auch hier kein signifikanter Unterschied.

Patienten	kein SAS	schweres SAS ( $AHI \geq 20$ )	Gesamt
keine PTCA/Stentimplantation	66	37	103
	58,9%	68,5%	62,0%
erfolgte PTCA/Stentimplantation	46	17	63
	41,1%	31,5%	38,0%
Gesamt	112	54	166

Tabelle 10: Vergleich PTCA/Stentimplantation bei Patienten ohne SAS und mit schwerem SAS

#### 4.9.1.4 Zeitliches Verteilungsmuster der Reinterventionen

Wenn man sich nun noch mal genauer vor Augen führt, in welchem Zeitraum nach dem erfolgtem AMI die Reinterventionen stattfanden, erkennt man, dass die meisten PTCA/Stentimplantationen mit einem Anteil von 79,7% innerhalb des ersten Jahres nach dem Akutereignis durchgeführt wurden. Die restlichen 20,3% verteilen sich auf die folgenden Jahre bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes.

Im Bezug auf die Verteilung dieser Reinterventionen ergibt sich bei den zu untersuchenden Gruppen keine signifikanter Unterschied ( $p < 0,46$ ). Nach Ablauf des ersten Jahres erfolgten in beiden Gruppen nur noch jeweils 8 Reinterventionen dieser Art.



Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
PTCA/Stentimplantation nach > 1 Jahr	8	8	16
	17,4%	24,2%	20,3%
PTCA/Stentimplantation innerhalb des 1. Jahres	38	25	63
	82,6%	75,8%	79,7%
Gesamt	46	33	79

Tabelle 11: Vergleich Anzahl der Reinterventionen (PTCA/Stentimplantation) innerhalb des ersten Jahres und in dem Zeitraum > 1 Jahr

#### 4.9.2 Bypassoperationen

##### 4.9.2.1 Vergleich der Nicht-SAS-Patienten mit den SAS-Patienten

Der folgenden Tabelle ist nun zu entnehmen, dass bei 10 der 91 SAS-Patienten eine aortokoronare Bypassoperation erfolgte (11,0%). Dem gegenüber stehen nur 3 Bypassoperationen bei den 112 Nicht-SAS-Patienten (2,7%). Insgesamt wurde somit bei 13 Patienten eine Bypass-Operation durchgeführt.

Im Chi-Quadrat-Test ist dieser Unterschied mit einem  $p < 0,016$  signifikant.

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
keine Bypass-Operation erfolgt	109	81	190
	97,3%	89,0%	93,6%
Bypass-Operation erfolgt	3	10	13
	2,7%	11,0%	6,4%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 12: Vergleich der Anzahl der Bypassoperationen bei Patienten mit und ohne SAS

Im Rahmen der Ereignis-Analyse berechnete sich auch durch den log-Rank-Test ein signifikanter Unterschied ( $p < 0,016$ ) in der Häufigkeit der Durchführung von aortokoronaren Bypass-Operationen zwischen Patienten mit und ohne SAS, wobei auch hier die meisten dieser Interventionen innerhalb des ersten Jahres nach dem AMI erfolgten.

Aus den Daten der Cox-Regression ergibt sich für die Patienten der SAS-Gruppe ein 4,31-fach höheres Risiko sich einer aortokoronaren Bypassoperation unterziehen zu müssen als für Patienten der Nicht-SAS-Gruppe. Ebenso ist die Dauer bis zum möglichen Eintreffen eines solchen Ereignisses bei den SAS-Patienten signifikant kürzer.

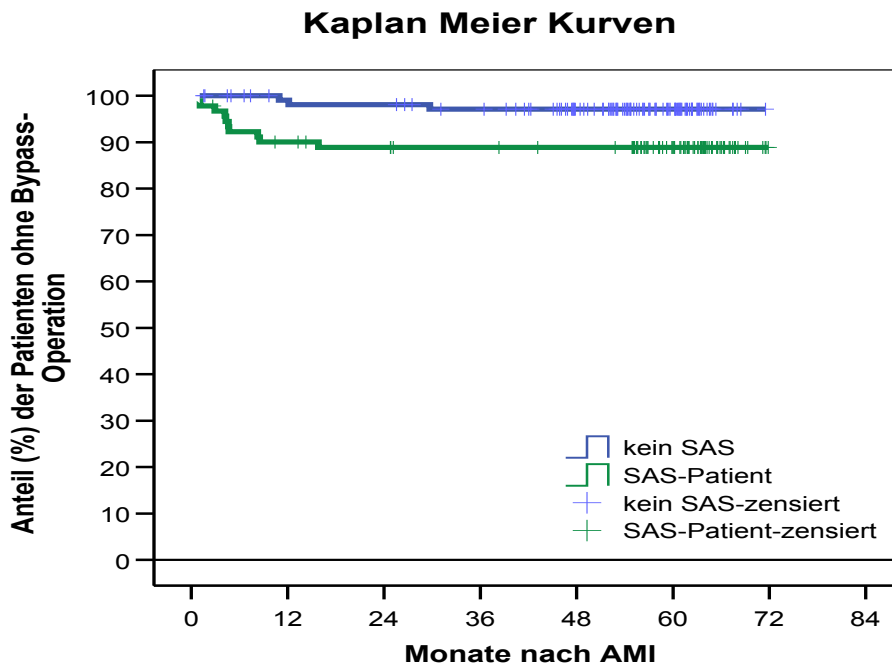


Abbildung 12: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen bzgl. der Durchführung einer Bypassoperation. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.

#### 4.9.2.2 Vergleich der Patienten ohne SAS / schweres SAS ( $AHI \geq 20$ )

Vergleicht man nun diese beiden Gruppen miteinander, sieht man, dass 5 von den 10 Bypassoperationen der SAS Patienten bei den 54 Patienten mit schwerem SAS erfolgten. Bei dieser geringeren Patientenzahl ergab sich beim Vergleich der Bypasshäufigkeiten allerdings kein signifikanter Unterschied mehr (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,064$ ).

Patienten	ohne SAS	mit schwerem SAS	Gesamt
keine Bypass-Operation erfolgt	109	49	158
	97,3%	90,7%	95,2%
Bypass-Operation erfolgt	3	5	8
	2,7%	9,3%	4,8%
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>54</b>	<b>166</b>

Tabelle 13: Vergleich der Bypassoperationen bei Patienten mit schwerem SAS und ohne SAS

#### 4.9.2.3 Zeitliches Verteilungsmuster der Bypassoperationen

Ähnlich den PTCA und Stentimplantationen verhält sich die zeitliche Verteilung der Bypassoperationen. 11 der 13 Interventionen (84,6%) erfolgten innerhalb der ersten 12 Monate nach dem AMI.

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
Bypass-Operation nach > 12 Monaten erfolgt	1	1	2
	33,3%	10,0%	15,4%
Bypass-Operation innerhalb des 1. Jahres nach AMI erfolgt	2	9	11
	66,7%	90,0%	84,6%
Gesamt	3	10	13

Tabelle 14: Vergleich der Patienten (mit/ohne SAS) mit Bypassoperation innerhalb des ersten Jahres und der Folgezeit.

#### 4.9.3 Reinterventionen insgesamt: PTCA/Stentimplantation und Bypassoperationen

Insgesamt wurde bei 79 Patienten eine PTCA oder eine Stentimplantation vorgenommen. Dreizehn Patienten erhielten einen oder mehrere Bypässe.

Der folgenden Tabelle ist das Verteilungsmuster bezüglich der Anzahl der durchgeführten Reinterventionen zu entnehmen.

Reinterventionen	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
0	66	50	116
	58,9%	54,9%	57,1%
1	25	25	50
	22,3%	27,5%	24,6%
2	14	12	26
	12,5%	13,2%	12,8%
3	4	3	7
	3,6%	3,3%	3,5%
4	3	1	4
	2,7%	1,1%	2,0%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 15: Verteilungsmuster bezüglich der Anzahl der durchgeführten Reinterventionen (PTCA/Stentimplantationen und Bypassoperationen) bei Patienten mit und ohne SAS

Die Verteilung ist in beiden Gruppen relativ ähnlich. In beiden Gruppen hatten über die Hälfte der Patienten im Verlauf der Beobachtung keinerlei Reintervention mehr. Die Anzahl der Patienten mit mehr als einer Reintervention nimmt auch in beiden Gruppen mit steigender Anzahl der Reinterventionen erwartungsgemäß stetig ab. In beiden Gruppen wurden innerhalb des Beobachtungszeitraumes bei einzelnen Patienten maximal vier Reinterventionen vorgenommen. Bei den SAS-Patienten war dieses nur bei einem Patient, in der Nicht-SAS-Gruppe bei 3 Patienten der Fall.

Es errechnet sich kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen ( $p < 0,87$  im exakten Test nach Fischer).

#### 4.9.4 Apoplex

##### 4.9.4.1 Vergleich der Nicht-SAS-Gruppe mit der SAS-Gruppe

Insgesamt erlitten in der Beobachtungszeit 8 der 203 Patienten einen Apoplex. 7 dieser Ereignisse ereigneten sich bei den SAS-Patienten, einer in der Nicht-SAS-Gruppe (siehe Tab.) Das entspricht einem Anteil von 7,7% bei den SAS-Patienten und 0,9% bei den Nicht-SAS-Patienten.

Im exakten Test nach Fischer ergibt sich ein  $p < 0,024$  (statistisch signifikant bei  $p < 0,05$ ).

Es ereigneten sich also signifikant mehr Schlaganfälle in der Gruppe der SAS-Patienten als in der Gruppe der Patienten ohne SAS.

Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
kein Apoplex erfolgt	111	84	195
	99,1%	92,3%	96,1%
Apoplex erfolgt	1	7	8
	0,9%	7,7%	3,9%
Gesamt	112	91	203

Tabelle 16: Vergleich der Schlaganfälle bei Patienten ohne und mit SAS

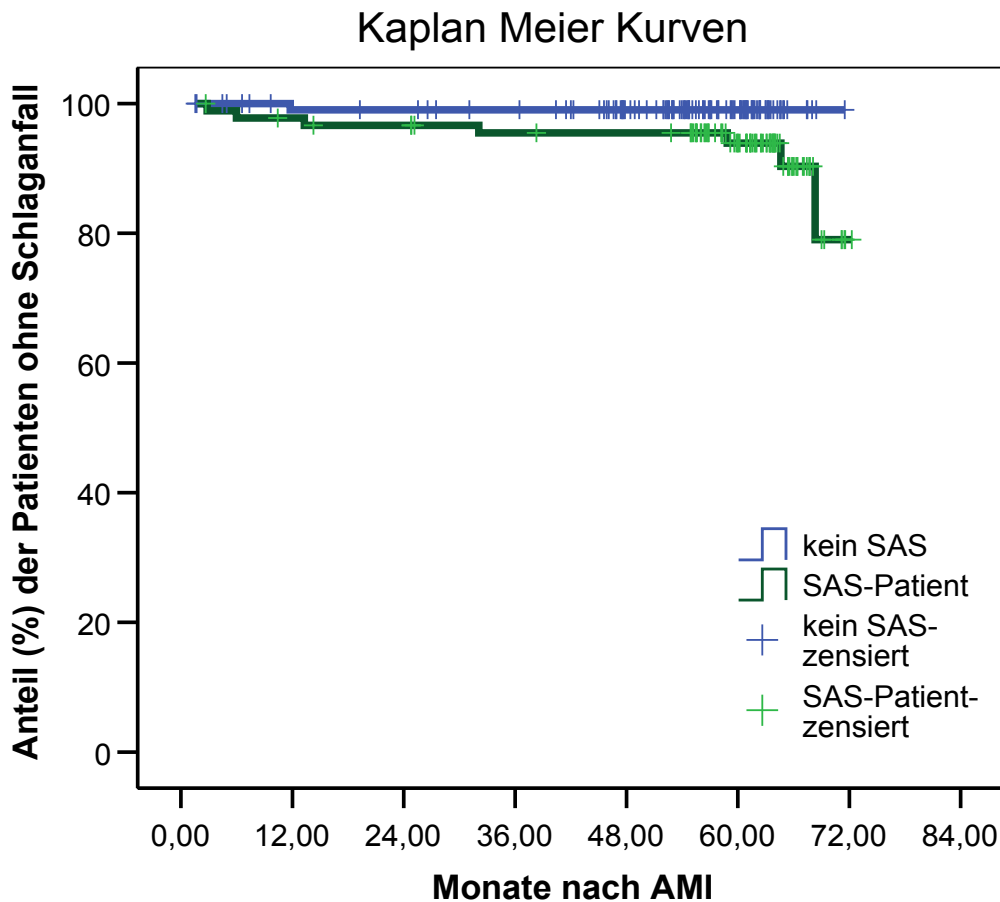


Abbildung 13 : Kaplan Meier Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen (SAS/kein SAS) bzgl. des Auftretens von Schlaganfällen. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.

#### 4.9.4.2 Vergleich schweres SAS ( $AHI \geq 20$ ) / kein SAS

Betrachtet man nun die Gruppe mit schwerem SAS, zeigt sich, dass sich 6 der 7 Schlaganfälle der SAS-Patienten in dieser Untergruppe ereigneten.

Sowohl im exakten Test nach Fischer ( $p < 0,005$ ), als auch im log Rank-Test ( $p < 0,021$ ), errechnet sich ein signifikanter Unterschied.

Das bedeutet, dass auch signifikant mehr Patienten mit schwerem SAS ( $AHI \geq 20$ ) einen Schlaganfall erlitten als Patienten ohne SAS.

Patienten	ohne SAS	mit schwerem SAS	Gesamt
kein Apoplex erfolgt	111	48	159
	99,1%	88,9%	95,8%
Apoplex erfolgt	1	6	7
	0,9%	11,1%	4,2%
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>54</b>	<b>166</b>

Tabelle 17: Vergleich Schlaganfälle bei Patienten ohne und mit schwerem (AHI $\geq$ 20) SAS

#### 4.9.4.3 Vergleich leichtes SAS (AHI<20) / schweres SAS (AHI $\geq$ 20)

Wenn man nun die SAS-Gruppen untereinander vergleicht, lässt sich bei der geringen Patienten-/Fallzahl kein signifikanter Unterschied mehr errechnen ( $p < 0,23$  im exakten Test nach Fischer).

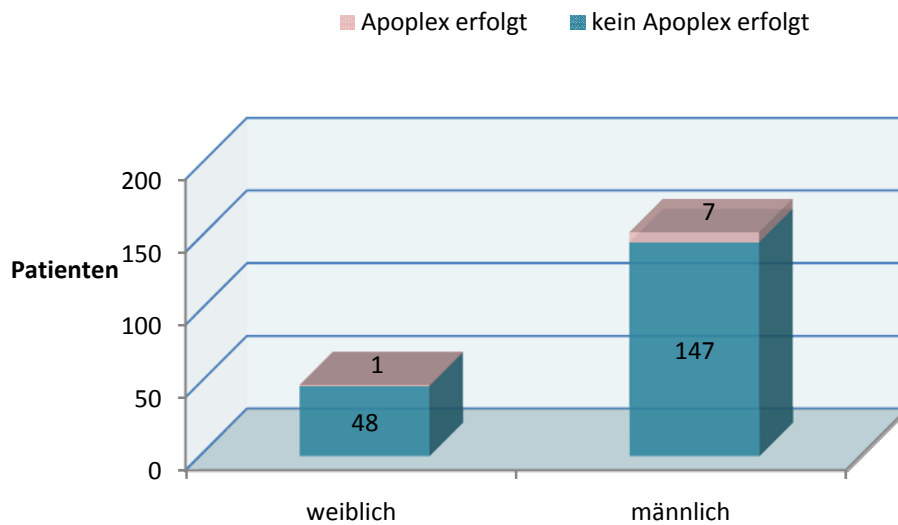
Patienten	leichtes SAS	schweres SAS	Gesamt
kein Apoplex erfolgt	36	48	84
	97,3%	88,9%	92,3%
Apoplex erfolgt	1	6	7
	2,7%	11,1%	7,7%
<b>Gesamt</b>	<b>37</b>	<b>54</b>	<b>91</b>

Tabelle 18: Vergleich der Apoplexhäufigkeit bei Patienten mit leichtem und mit schwerem SAS

#### 4.9.4.4 Betrachtung des Geschlechtes und des Alters der Apoplex-Patienten

Von den 8 registrierten Schlaganfällen traten 7 dieser Ereignisse bei Männern auf, eines bei einer Frau. Das entspricht 4,5% aller 154 beobachteten Männer und 2% der insgesamt 49 Frauen. Im exakten Test nach Fischer errechnet sich kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,7$ ).

## Schlaganfälle bei Männern und Frauen



**Abbildung 14: Anzahl der Schlaganfälle bei Männern und Frauen**

Wenn man nun das Alter der Schlaganfall-Patienten mit dem Alter der Patienten ohne Schlaganfall vergleicht, fällt sofort auf, dass die Schlaganfall-Patienten im Mittel deutlich älter sind. Das mittlere Alter dieser Patienten liegt bei 77,3 Jahren (Standardabweichung 7,2), das der Patienten ohne Schlaganfall bei 66,7 Jahren (Standardabweichung 12,2). Im t-Test für unabhängige Stichproben ergibt sich ein  $p < 0,016$ .

Die Schlaganfall-Patienten sind also signifikant älter als die Patienten ohne Schlaganfall.

Diese Berechnungen bestätigen sich in der multivariablen Ereignisanalyse (Cox-Regression), in der neben dem SAS weitere Einflussfaktoren bezüglich des Auftretens eines Schlaganfalls untersucht wurden. Als einziger relevanter Faktor errechnete sich hierbei das Lebensalter der Patienten. Für das SAS konnte weder im einfachen Modell, noch im multiplen Modell (zusammen mit der Einflussgröße Alter) ein signifikanter Einfluss auf das Risiko für das Eintreten eines Schlaganfalls nachgewiesen werden. Dieses steht im Widerspruch zum Resultat der  $\chi^2$ -Assoziationsstatistik, welche lediglich die Häufigkeiten der Schlaganfälle in den Gruppen, ohne Berücksichtigung der zeitlichen Komponente, vergleicht und zu einem signifikanten Ergebnis kam.

Da das Cox-Modell an zusätzliche statistische Annahmen gebunden ist (Proportionalität der Risikorate), kann nicht ausgeschlossen werden, dass die nicht korrespondierenden Ergebnisse auf Verletzungen dieser Annahmen zurückzuführen sind.

Aus diesem Grunde sollten die signifikanten Unterschiede in der Verteilung der Apoplex-Ereignisse in den beiden Gruppen (SAS/kein SAS) kritisch beurteilt werden.

#### 4.9.5 Verstorbene Patienten

##### 4.9.5.1 Vergleich der Nicht-SAS-Gruppe mit der SAS-Gruppe

Insgesamt sind im beobachteten Zeitraum 24 der 203 Patienten verstorben. In der SAS-Gruppe waren es 13 und in der Nicht-SAS-Gruppe 11 Patienten, welches das eine Mal 14,3% und das andere Mal 9,8% aller Patienten der jeweiligen Gruppe entspricht.

Sowohl im log Rank Test ( $p < 0,59$ ), als auch im Chi-Quadrat-Test ( $p < 0,33$ ) ergaben sich keine signifikanten Unterschiede.

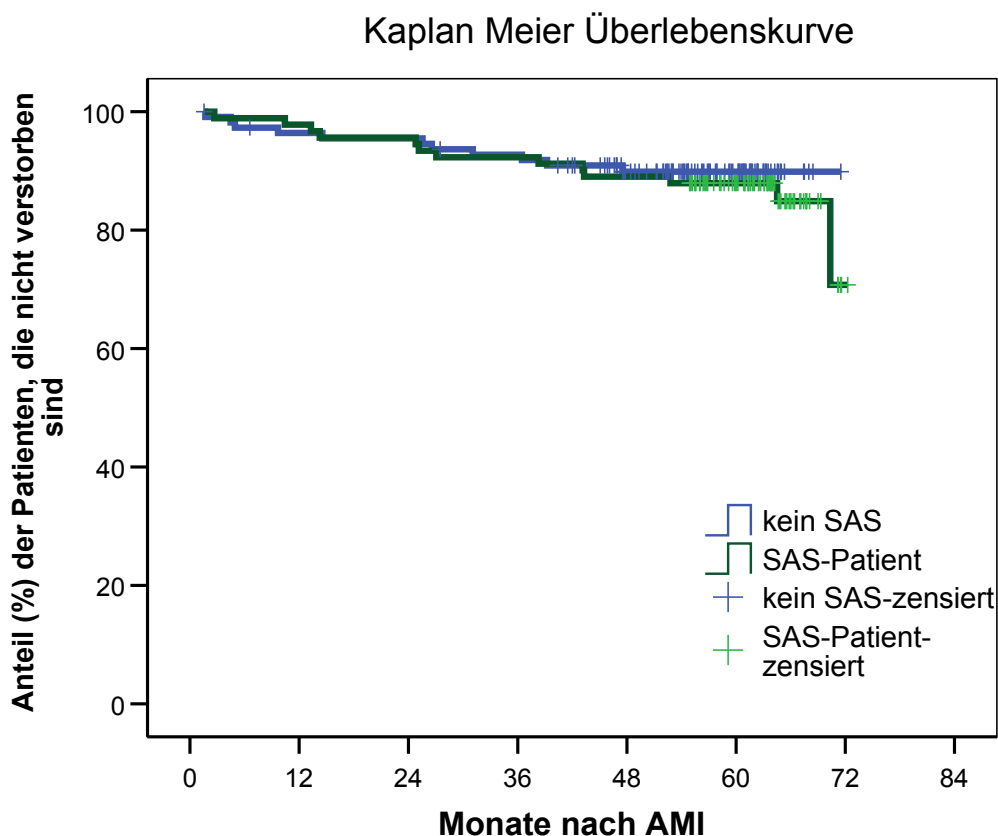


Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen bzgl. des Auftretens von Todesfällen. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.



Patienten	ohne SAS	mit SAS	Gesamt
nicht verstorben	101	78	179
	90,2%	85,7%	88,2%
bereits verstorben	11	13	24
	9,8%	14,3%	11,8%
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>91</b>	<b>203</b>

Tabelle 19: Vergleich Todesfälle bei Patienten mit und ohne SAS

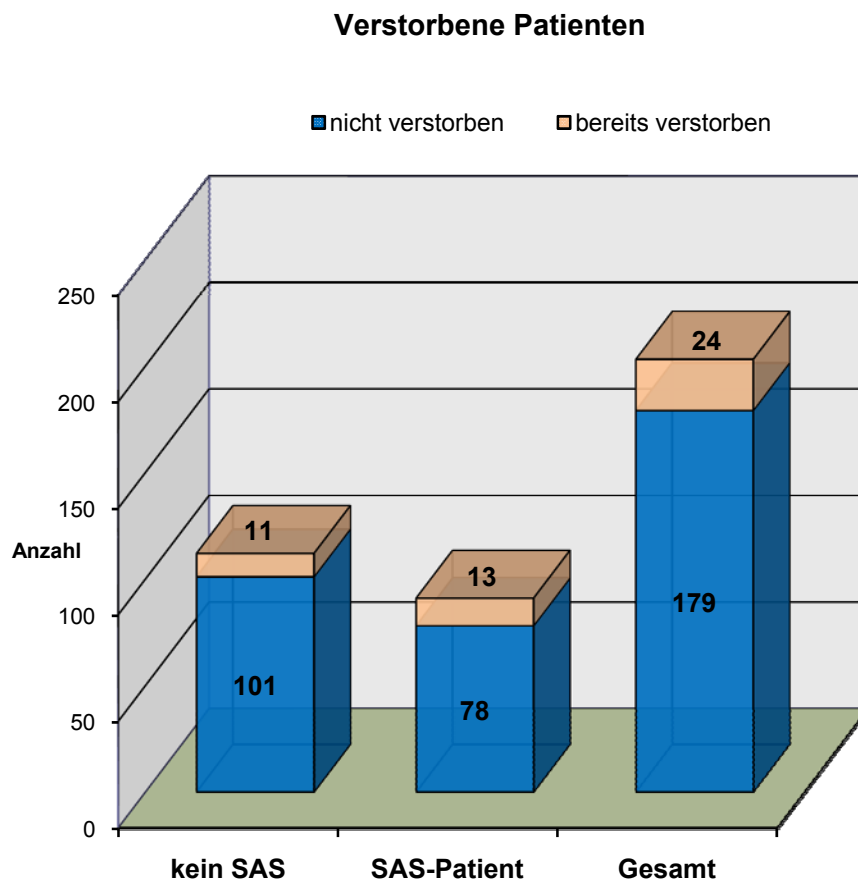


Abbildung 16: Diagramm zur Darstellung der Todesfällen in den Gruppen und dem Gesamtkollektiv

#### 4.9.5.2 Vergleich schweres SAS (AHI $\geq$ 20) / kein SAS

In der weiteren Unterteilung der SAS-Gruppe fällt auf, dass sich 10 der 13 Todesfälle in der Untergruppe mit schwerem SAS ereigneten. Im Vergleich zur Gruppe ohne SAS zeigt sich allerdings noch kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,11$ ).

Patienten	ohne SAS	mit schwerem SAS	Gesamt
nicht verstorben	101	44	145
	90,2%	81,5%	87,3%
bereits verstorben	11	10	21
	9,8%	18,5%	12,7%
<b>Gesamt</b>	<b>112</b>	<b>54</b>	<b>166</b>

Tabelle 20: Vergleich der Anzahl der Todesfälle bei Patienten mit und ohne SAS

#### 4.9.5.3 Vergleich der Gruppen leichtes SAS/ schweres SAS

Wenn man die SAS-Untergruppen einander gegenüberstellt, stehen die 10 Todesfällen in der Gruppe des schweren SAS den 3 Todesfällen in der Gruppe mit leichtem SAS (AHI $<$ 20) gegenüber. In der statistischen Berechnung zeigt sich auch hier kein signifikanter Unterschied (Chi-Quadrat-Test:  $p < 0,163$ ).

#### 4.9.5.4 Klassifikation der Todesursachen

Zur genaueren Differenzierung wurde von uns eine Unterteilung der Todesursachen vorgenommen. Die Gruppierung erfolgte nach den Kriterien, ob der Tod auf eine eindeutig kardi-ale/zerebrale Ursache (Reinfarkt, terminale Herzinsuffizienz, kardiogener Schock, plötzlicher Herztod, Apoplex) zurückzuführen war oder ob es sich um eine Krebserkrankung handelte. In einer dritten Gruppe wurden Patienten mit sonstigen oder nicht eindeutig zu klärenden Todesursachen aufgeführt.

In der folgenden Tabelle sind sowohl die nicht verstorbenen als auch die den einzelnen Gruppen zugeordneten, verstorbenen Patienten aufgeführt.

Man erkennt, dass insgesamt 9 (9,9%) aller SAS-Patienten im beobachteten Zeitraum wegen kardialer oder zerebraler Ursachen verstorben sind. In der Nicht-SAS-Gruppe waren dieses nur 4 Patienten (3,5%).

Im exakten Test nach Fischer errechnet sich kein signifikanter Unterschied ( $p < 0,28$ ).

Patienten		ohne SAS	mit SAS	Gesamt
nicht verstorben		<b>101</b> 90,2%	<b>78</b> 85,7%	<b>179</b> 88,2%
Todesursachen	kardial/zerebral	<b>4</b> 3,5%	<b>9</b> 9,9%	<b>13</b> 6,4%
	Krebsleiden	<b>3</b> 2,7%	<b>1</b> 1,1%	<b>4</b> 2,0%
	Sonstige	<b>4</b> 3,6%	<b>3</b> 3,3%	<b>7</b> 3,4%
<b>Gesamt</b>		<b>112</b>	<b>91</b>	<b>203</b>

**Tabelle 21: Verstorbene Patienten (nach Todesursachen gruppiert) und nicht verstorbene Patienten mit und ohne SAS**

Wenn man nun isoliert die Verteilung der verstorbenen Patienten betrachtet, sind 69,2% der verstorbenen SAS-Patienten und nur 36,4 % der Nicht-SAS-Patienten der Gruppe mit kardialer/zerebraler Todesursache zuzuordnen.

Auch in diesem Fall, bei insgesamt geringer Fallzahl kein signifikanter Unterschied im exakten Test nach Fischer ( $p < 0,25$ ).

Patienten		ohne SAS	mit SAS	Gesamt
Todesursachen	kardial/zerebral	<b>4</b> 36,4%	<b>9</b> 69,2%	<b>13</b> 54,1%
	Krebsleiden	<b>3</b> 27,2%	<b>1</b> 7,7%	<b>4</b> 16,7%
	Sonstige	<b>4</b> 36,4%	<b>3</b> 23,1%	<b>7</b> 29,2%
<b>Gesamt</b>		<b>11</b>	<b>13</b>	<b>24</b>

**Tabelle 22: Gruppierung der verstorbenen Patienten nach Todesursachen bei Patienten mit und ohne SAS**

In der gesonderten Betrachtung der Gruppe mit schwerem SAS erkennt man, dass 7 der 10 Verstorbenen dieser Gruppe der kardial/zerebralen Ursache zuzuordnen sind. Das entspricht 13% aller Patienten der Gruppe mit schwerem SAS.

Im exakten Test nach Fischer auch hier bei geringer Fallzahl keine Signifikanz ( $p < 0,13$ ).

Patienten		ohne SAS	mit <u>schwerem</u> SAS	Gesamt
nicht verstorben		<b>101</b>	<b>44</b>	<b>145</b>
		90,2%	81,5%	87,4%
Todesursachen	kardial/zerebral	<b>4</b>	<b>7</b>	<b>11</b>
		3,5%	13,0%	6,6%
	Krebsleiden	<b>3</b>	<b>1</b>	<b>4</b>
		2,7%	1,9%	2,4%
	Sonstige	<b>4</b>	<b>2</b>	<b>6</b>
		3,6%	3,6%	3,6%
<b>Gesamt</b>		<b>112</b>	<b>54</b>	<b>166</b>

**Tabelle 23: Verstorbene Patienten (nach Todesursachen gruppiert) und nicht verstorbene Patienten mit schwerem SAS und ohne SAS**

#### 4.9.6 Reinfarkte

Von allen Patienten hatten innerhalb des Beobachtungszeitraumes nur 5 Patienten einen eindeutig nachgewiesenen Reinfarkt. In der SAS-Gruppe waren es 2 Patienten (2,2%) und in der Nicht-SAS-Gruppe 3 Patienten (2,7%) der Patienten.

Im exakten Test nach Fischer mit einem  $p < 1,0$  ergab sich bei geringer Fallzahl erwartungsgemäß kein signifikanter Unterschied. Eine weitere Untersuchung diesbezüglich bei den Patienten mit schwerem SAS wäre somit auch nicht sinnvoll.

Patienten		ohne SAS	mit SAS	Gesamt
ohne Reinfarkt		<b>109</b>	<b>89</b>	<b>198</b>
		97,3%	97,8%	97,5%
mit Reinfarkt		<b>3</b>	<b>2</b>	<b>5</b>
		2,7%	2,2%	2,5%
<b>Gesamt</b>		<b>112</b>	<b>91</b>	<b>203</b>

**Tabelle 24: Vergleich Reinfarkte bei Patienten mit und ohne SAS**

#### 4.9.7 Dauer der Studieneinbindung

Mit den meisten Patienten wurde von unserer Seite her erneut telefonischer Kontakt aufgenommen. Die SAS-Patienten, bei denen die Information über eine mögliche Therapie des SAS interessierte, wurden alle erneut kontaktiert. Bei den Patienten der Nicht-SAS-Gruppe waren dies nur die Patienten, bei denen die letzte Aktualisierung der Daten vor Januar 2005 erfolgte.

Im Vergleich der Mittelwerte des Beobachtungszeitraumes erkennt man bereits den Unterschied. In der SAS-Gruppe liegt der Mittelwert bei 58,5 Monaten (Standardabweichung 13,7), in der Nicht-SAS-Gruppe bei 51,8 Monaten (Standardabweichung 14,9).

Nach Berechnung mit dem Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest, durch den eine Normalverteilung ausgeschlossen wurde, ergab sich beim Vergleich der Beobachtungsdauer mit dem Mann Whitney Test ein signifikanter Unterschied mit  $p < 0,001$ .

Die Beobachtungsdauer der Patienten mit SAS ist somit signifikant länger als die der Patienten ohne SAS.

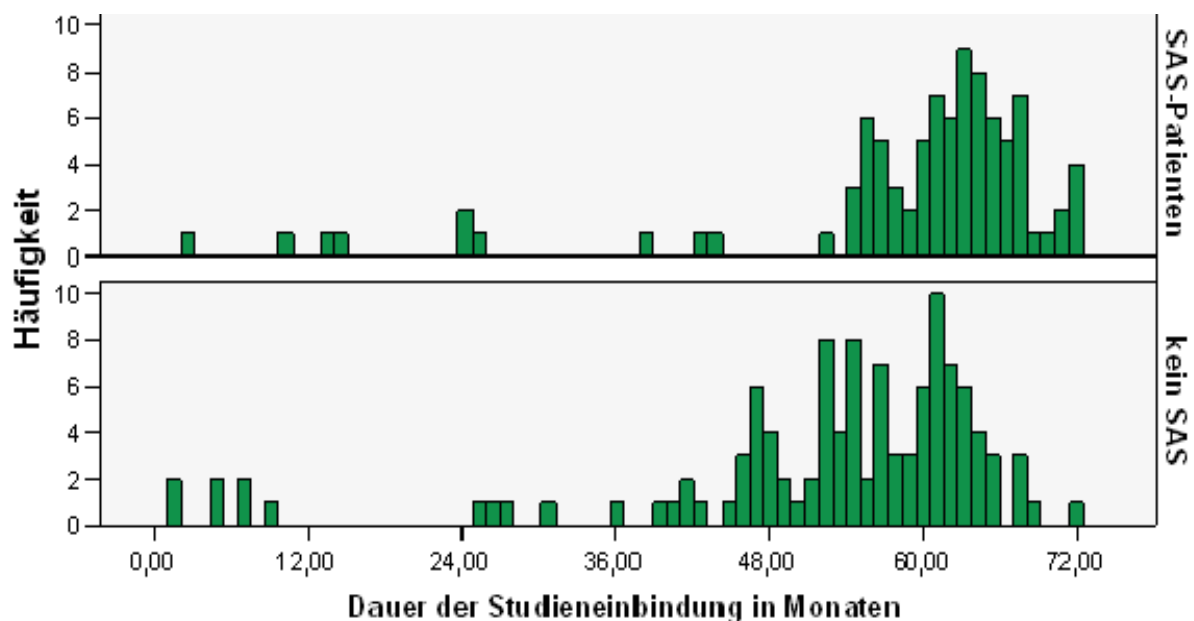
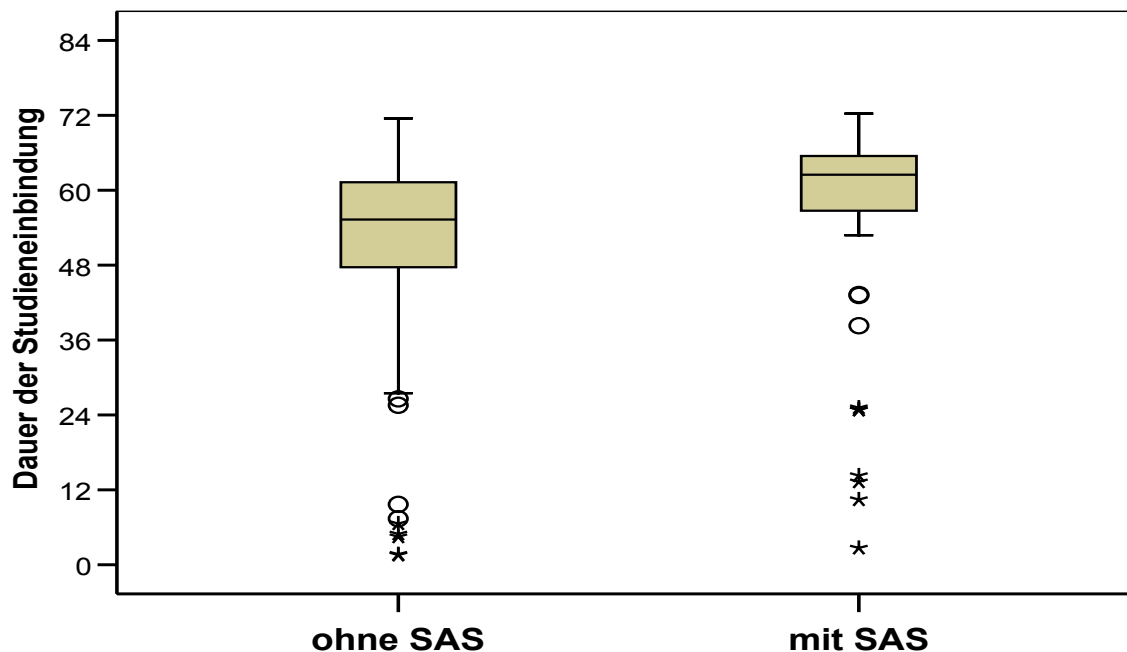


Abbildung 17: Histogramm mit der Verteilung der Patienten bzgl. der Dauer der Studieneinbindung in beiden Gruppen



**Abbildung 18: Boxplot zur unterschiedlichen Dauer (in Monaten) der Studieneinbindung der Patienten mit und ohne SAS**

In der weiteren Betrachtung der Gruppe mit schwerem SAS ( $AHI \geq 20$ ) liegt der Mittelwert bei diesen Patienten bei 56,9 Monaten (Standardabweichung 15,6). Im Vergleich zur Gruppe ohne SAS ist der Unterschied mit einem  $p < 0,04$  im t-Test für unabhängige Stichproben ebenfalls signifikant.

Die Patienten mit schwerem SAS wurden somit signifikant länger beobachtet als die Patienten ohne SAS.

#### 4.9.8 Behandlung eines SAS

Von den SAS-Patienten erfolgte im Verlauf nur bei zwei Patienten eine CPAP-Therapie, bei einem Patienten seien die Ergebnisse der Kontrolluntersuchung im Schlaflabor grenzwertig gewesen, so dass keine Therapie erfolgte und zwei weitere Patienten nahmen lediglich eine leichte Gewichtsreduktion, ohne erneute Kontrolle, vor. In zwei Fällen erfolgten insuffiziente Nachuntersuchungen in einem Schlaflabor, welche keine eindeutigen Daten erbrachten und somit auch keine Therapie zur Folge hatten.

Die Ergebnisse der durchgeführten Untersuchung wurden den Patienten teilweise direkt oder den zu der Zeit behandelnden Ärzten mitgeteilt. In schweren Fällen wurde dringend auf die Wiederholung der Untersuchung in einem Schlaflabor hingewiesen, um gegebenenfalls eine Therapie einleiten zu können. Die Resonanz hierauf, so lassen die genannten Zahlen ersehen, war nicht ausreichend.

#### 4.10 Übersichtstabellen

<b>Unterschiede zwischen der Nicht-SAS-Gruppe und der SAS-Gruppe</b>			
<b>initial erhobene Parameter</b>	<b>Kein SAS</b>	<b>SAS</b>	<b>Signifikanz</b>
Männliches Geschlecht	69,6%	83,5%	signifikant
Alter zu Studienbeginn in J. (Mittelwert)	60,13	64,6	signifikant
Nikotin-/Ex-Nikotinkonsum	51,8%	33,0%	signifikant
Tagesmüdigkeit	17%	29,7%	signifikant
Einnahme von Sedativa	21,4%	16,7%	nicht signifikant
Arterieller Hypertonus	61,6%	70,3%	nicht signifikant
Diabetes mellitus	19,6%	20,9%	nicht signifikant
Hyperlipoproteinämie	50,9%	53,8%	nicht signifikant
Pos. Familienanamnese	33,0%	20,9%	nicht signifikant
Body Mass Index	27,1kg/m <sup>2</sup>	27,4kg/m <sup>2</sup>	nicht signifikant
Kardio-/zerebrovaskuläre Vorerkrankungen	21,4	28,6	nicht signifikant
<b>Nachbeobachtungsparameter</b>			
Bypass	2,7%	11,0%	signifikant
Mittl. Alter Studienende	64,9	69,9	signifikant
Schlaganfälle	0,9%	7,7%	signifikant
Dauer der Studieneinbindung (Mittelwert)	51,8 Monate	58,5 Monate	signifikant
PTCA/Stentimplantation	41,1%	36,3%	nicht signifikant
verstorben	11 Pat. (9,8%)	13 Pat. (14,3%)	nicht signifikant
→ davon Todesursache kardial/zerebral (Anzahl)	4	9	nicht signifikant
Reinfarkte (Anzahl)	3	2	nicht signifikant

Tabelle 25: Übersicht der signifikanten und nicht signifikanten Unterschiede beider Gruppen (SAS/Kein SAS)

<b>Unterschiede zwischen den Patienten ohne SAS und Patienten mit <u>schwerem</u> SAS</b>			
<b>initial erhobene Parameter</b>	<b>Kein SAS</b>	<b>Schweres SAS (AHI≥20)</b>	<b>Signifikanz</b>
Nikotin	51,8%	25,9%	signifikant
Männliches Geschlecht	69,6%	83,3%	nicht signifikant
Arterieller Hypertonus	61,6%	74,1%	nicht signifikant
Diabetes mellitus	19,6%	27,8%	nicht signifikant
Hyperlipoproteinämie	50,9%	44,4%	nicht signifikant
Pos. Familienanamnese	33,0%	20,4%	nicht signifikant
Body Mass Index	27,1 kg/m <sup>2</sup>	27,8 kg/m <sup>2</sup>	nicht signifikant
Kardio-/zerebrovaskuläre Vor- erkrankungen	21,4%	29,6%	nicht signifikant
<b>Nachbeobachtungsparameter</b>			
Schlaganfälle	0,9%	11,1%	signifikant
Dauer der Studieneinbindung (Mittelwert)	51,8 Monate	56,9 Monate	signifikant
Alter Studienende (Mittelwert)	64,9	71,8	signifikant
Bypass	2,7%	9,3%	nicht signifikant
PTCA/Stentimplantation	41,1%	31,5%	nicht signifikant
verstorben	9,8%	18,5%	nicht signifikant
→ davon Todesursache kardi- al/zerebral (Anzahl)	4	7	nicht signifikant
Reinfarkte (Anzahl)	3	1	nicht signifikant

Tabelle 26: Übersicht der signifikanten und nicht signifikanten Unterschiede: kein SAS vs. Schweres SAS (AHI≥20)



## **5 Diskussion**

### **5.1 Die obstruktive Schlafapnoe als kardiovaskulärer Risikofaktor**

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) lässt sich, unabhängig von anderen Einflussgrößen, wie zum Beispiel dem Alter, der Adipositas, dem Geschlecht und auch metabolischen Erkrankungen wie dem Diabetes mellitus, als ein wesentlicher Faktor für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko ansehen. Pathophysiologisch liegen den OSA-assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen komplexe Interaktionen neuraler, mechanischer, hämodynamischer und auch humoraler Faktoren zugrunde. Im Besonderen genannt werden müssen hier die Störungen des vaskulären Mikromilieus im Rahmen der nächtlichen Hypoxämien. Diese sind durch eine Sympathikusaktivierung, erhöhten oxidativen Stress und proinflammatorische Veränderungen gekennzeichnet (Schulz et al., 2006 Dtsch Ärzteblatt).

Die in unserer Studie erhobenen Daten geben Anlass zu der Vermutung, dass durch die Screeninguntersuchung auf das Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms bei Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt diejenigen mit einer insgesamt schlechteren Prognose bestimmt werden können.

Es wurden in dieser Studie, in die insgesamt 203 Patienten eingeschlossen waren, 91 Patienten mit einem SAS den übrigen 112 Patienten ohne SAS gegenübergestellt und bezüglich verschiedener Parameter, die auf unterschiedliche Weise mit dieser Erkrankung in Verbindung gebracht werden, miteinander verglichen.

Es soll nun im Folgenden auf die Unterschiede, aber auch auf Gemeinsamkeiten der erhobenen Daten beider Gruppen eingegangen werden, um die Sinnhaftigkeit der Untersuchung auf das Vorliegen eines SAS bei Patienten mit abgelaufenem Myokardinfarkt zu unterstreichen.

### **5.2 Betrachtung der zu Studienbeginn erhobenen Daten**

#### *5.2.1 Statistisch signifikante Unterschiede*

In dem von uns beobachteten Kollektiv waren 75,9% der Patienten männlichen Geschlechts, wobei der Anteil bei den SAS-Patienten sogar bei 83,5% lag. Im Vergleich zur Nicht-SAS-Gruppe mit 69,6% ist das ein signifikanter Unterschied. Ursächlich für diese Verteilung ist, dass das männliche Geschlecht sowohl einen Risikofaktor für einen Myokardinfarkt, als auch für das Schlafapnoesyndrom an sich darstellt. Dieses erklärt den höheren Männeranteil im

Gesamtkollektiv aller AMI-Patienten einerseits und, bei zusätzlich bestehendem SAS, den signifikant größeren Anteil in der Gruppe der SAS-Patienten andererseits (Berghaus et al., 1996). Bei den Patienten mit der schweren Form des SAS ( $AHI \geq 20$ ) liegt der Anteil der Männer mit 83,3% nur gering unter dem Wert aller SAS-Patienten, wobei sich aber wegen der geringeren Patientenzahl kein signifikanter Unterschied mehr zu den Nicht-SAS-Patienten errechnet.

Ein weiterer Risikofaktor für das Schlafapnoesyndrom ist das Alter (Berghaus et al., 1996, Hiestand et al., 2005). Dieses spiegelt sich auch in unseren Ergebnissen wider, da die SAS-Patienten auch in unserem Kollektiv signifikant älter sind. Der Vergleich mit der Gruppe mit schwerem SAS stellt diesen Unterschied sogar noch deutlicher heraus, was einen Zusammenhang zwischen steigendem Alter und der Häufigkeit des Auftretens schlafbezogener Atemstörungen vermuten lässt. Diesen Zusammenhang beschrieben auch schon Bixler und seine Mitarbeiter. In deren Kollektiv erhöhte sich die Prävalenz des SAS mit steigendem Alter, wobei allerdings die klinische Relevanz - gemessen an der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen sowie der maximalen Sauerstoffsättigungen - abnimmt (Bixler et al., 1998).

Tagesmüdigkeit /-schläfrigkeit ist ein häufiges, oft wegweisendes Symptom der OSA mit gestörtem Ablauf der physiologischen Schlafstadien (Becker et al., 2004). Es besteht oft ein direkter Zusammenhang zwischen dem AHI und dem von den Patienten errechneten Punktwert der Epworth-Schläfrigkeitsskala (Gottlieb et al., 1999). In unserer Studie bestätigt sich dieser Zusammenhang mit einer signifikant höheren Tagesmüdigkeit bei den SAS-Patienten, von denen knapp ein Drittel über dieses Symptom berichtete.

Der Nikotinkonsum gilt ebenfalls als ein Risikofaktor für die OSA (Underner et al., 2006).

In unserem Kollektiv konnte sich dieser Zusammenhang jedoch nicht bestätigen. So lag der Anteil der Raucher unter den SAS-Patienten bei etwa einem Drittel. Von den Nicht-SAS-Patienten gab hingegen knapp die Hälfte aller Befragten an, Raucher zu sein oder das Rauchen aufzugeben zu haben.

Interessanterweise konnte auch die Analyse der Sleep Heart Health Study den Nikotinkonsum nicht als Risikofaktor für ein OSAS herausstellen. Nach Abgleich der Daten verschiedener Faktoren, einschließlich des Alters und des BMI, hatten aktive Raucher signifikant weniger nächtliche Apnoeereignisse, gemessen mittels der In-Home-Polysomnographie als Nichtraucher. Von den Autoren dieser Studie wurde spekuliert, dass diese Ergebnisse darauf zurückzuführen seien, dass Patienten mit schwerem OSAS nach Aufklärung eher dazu geneigt waren das Rauchen aufzugeben als Patienten mit der milderen Form (Newman et al., 2001).

In der Studie von Kashyap et al. hingegen wurde genau zwischen Rauchern, Exrauchern und Nichtrauchern differenziert. Für die Raucher dieser Studie ergab sich eine 2,8-fach höhere Wahrscheinlichkeit an einem OSAS zu leiden als für die Exraucher allein und eine 2,5-fach höhere Wahrscheinlichkeit als Exraucher und Nichtraucher zusammen (Kashyap et al., 2001).

In unserem Fall sind die Patienten, die erst sehr kurze Zeit (Tage, wenige Wochen) Exraucher waren, noch der Gruppe der Raucher zugeordnet worden. Für die weitere Beurteilung dieses Risikofaktors kommt relativierend hinzu, dass nicht erfasst wurde, wie viele der Raucher nach dem akuten Myokardinfarkt mit dem Rauchen aufhörten und somit bei der Nachbeobachtung eigentlich nicht mehr zu den Rauchern gezählt werden dürften. Wegen des Akutereignisses und des Bewusstwerdens, dass das Rauchen hierfür mitverantwortliche gewesen sein wird, folgt erfreulicherweise bei vielen Patienten die Einsicht, mit dem Rauchen aufzuhören. In der Nachbeobachtung von 667 Rauchern mit AMI mehr als 6 Monate zuvor gaben 45,8 % der Betroffenen an, nach dem Infarkt mit dem Rauchen aufgehört zu haben (Rallidis et al., 2005).

### *5.2.2 Beurteilung der nicht-signifikanten Unterschiede*

Einige eng mit dem Schlafapnoesyndrom zusammenhängende Parameter zeigten im Vergleich der beiden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Hierbei handelt es sich um den arteriellen Hypertonus, den Diabetes mellitus, die Hyperlipidämie und auch die spezifische Familienanamnese.

Der arterielle Hypertonus spielt bei der Entstehung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen beim OSAS eine zentrale Rolle. Da das OSAS einen Risikofaktor für das Auftreten einer arteriellen Hypertonie darstellt, wäre ein entsprechend höherer Anteil an Hypertonikern in der SAS-Gruppe zu erwarten (Sjöström et al., 2002, Peppard et al., 2000 New Engl J Med, Lavie et al., 2000). Dass dem nicht so ist, lässt sich wie folgt erklären: Der arterielle Hypertonus ist, unabhängig von schlafbezogenen Atmungsstörungen, ein Risikofaktor für eine koronare Herzerkrankung. In unserem Kollektiv handelt es sich ausschließlich um KHK-Patienten, welche zudem noch einen AMI erlitten hatten. Aus diesem Grunde ist ohnehin mit einem hohen Anteil an Hypertonikern zu rechnen. Bei den SAS-Patienten haben sogar 70,3% der Patienten einen arteriellen Hypertonus. Im Vergleich zu den Nicht-SAS-Patienten mit 61,6% ist hier zwar ein deutlicher, aber eben kein signifikanter Unterschied zu erkennen, welcher auf einen Zusammenhang zum OSAS schließen lässt.

Ähnlich lässt sich ein Bezug der Adipositas zu den Erkrankungen KHK und OSAS erklären. Bei Patienten mit Zustand nach AMI ist der Anteil an adipösen Personen höher als in der

Normalbevölkerung (Hung et al. 1990). Dieses erklärt, dass der mittlere BMI in unserem Gesamt-Kollektiv erhöht ist. Zudem gilt die Fettleibigkeit als Risikofaktor für die Entwicklung, sowohl einer KHK, als auch eines OSAS. Bei zusätzlich bestehendem OSAS wäre theoretisch ein noch höherer mittlerer BMI bei den SAS-Patienten zu erwarten, da auch in Untersuchungen der Normalbevölkerung auf nächtliche Atemstörungen signifikant mehr übergewichtige Probanden unter den SAS-Patienten zu finden sind als bei denen ohne nächtliche Atmungsstörungen (Young et al. 1993). Es zeigt sich bei uns zwar ein Unterschied, dieser ist aber nur gering ausgeprägt.

### **5.3 Beurteilung der Nachbeobachtungsparameter**

In unserem 5-Jahres-Follow-up wurden die beiden Gruppen bezüglich verschiedener Parameter miteinander verglichen. Ziel der Nachbeobachtung war es, die seit dem Zeitpunkt des Myokardinfarktes aufgetretenen kardialen und zerebralen Ereignisse zu erfassen. Neben Reinfarkten, Schlaganfällen und Todesereignissen galt unser Interesse erneuten Reinterventionen im Sinne der perkutanen transluminalen coronaren Angioplastien (PTCA) und Stentimplantationen bei Herzkatheteruntersuchungen sowie erfolgten Bypassoperationen.

Im Vergleich der PTCA-/Stentimplantationshäufigkeiten ergaben sich bei den zu vergleichenden Gruppen keine signifikanten Unterschiede. Bei den Nicht-SAS-Patienten lag der Anteil mit 41,1% sogar noch gering über dem der SAS-Gruppe (36,3%).

Erfasst wurden hierbei nur die tatsächlich durchgeführten Reinterventionen. Herzkatheteruntersuchungen ohne Intervention erfolgten in beiden Gruppen deutlich mehr. Es wird im Deutschen Herzzentrum München bei den Patienten meist nach 2 Wochen sowie nach ca. 6 Monaten nach dem AMI ohnehin, unabhängig von neu aufgetretenen Beschwerden, eine Kontrolle des initial erhobenen Befundes vorgenommen. Bei entsprechender Indikation erfolgte dann eine Intervention. Bei den meisten der insgesamt durchgeführten Herzkatheteruntersuchungen kam es allerdings nicht zu einer Intervention, da auch zu bedenken bleibt, dass viele Untersuchungen zur Klärung z.B. einer Angina pectoris-Symptomatik in der Folge keinen neuen pathologischen Befund ergaben.

Dieser zu untersuchende Parameter erbrachte somit noch keine Hinweise dafür, das Schlafapnoesyndrom als Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen herauszustellen.

Im diesem Zusammenhang sind auch die Untersuchungen von Hayashi et al. aus dem Jahre 2005 sehr interessant. Hier wurden 35 Patienten, ebenfalls mit vorbekannter KHK und zusätzlich erfolgter Stentimplantation im Verlauf untersucht, um herauszufinden, ob

schlafbezogenen Atmungsstörungen einen wesentlichen Faktor für koronare Restenosen darstellen. Es wurde der koronare Gefäßdurchmesser wiederholt angiographisch gemessen (vor PTCA, nach PTCA und Stentimplantation sowie nach 3-6 Monaten). Es zeigte in den nach drei Schweregraden unterteilten Gruppen eine signifikant positive Korrelation zwischen dem Sauerstoffsättigungsindex und der Abnahme des Gefäßdurchmessers. Kritisch anzumerken an dieser Studie ist aber sicherlich, dass hier lediglich der Entsättigungsindex durch die Pulsoximetrie gemessen wurde, also keine nächtliche Polysomnographie erfolgte. Man stützt sich diesbezüglich auch auf die Untersuchungen von Vazquez, der in seiner Studie zu dem Schluss kommt, dass die Messung der Sauerstoffsättigung eine hervorragende diagnostische Sensitivität und auch Spezifität für ein OSAS aufweist (Vazquez et al. 2000, Hayashi et al. 2005).

Bezüglich der Reinterventionen wurde die Häufigkeit der vorgenommenen aortokoronaren Bypassoperationen gesondert betrachtet.

Hier zeigt sich nun ein signifikanter Unterschied, denn 10 der insgesamt 13 durchgeführten aortokoronaren Bypassoperationen erfolgten bei den SAS-Patienten. Nicht nur im Chi-Quadrat-Test, sondern auch im Rahmen der Ereignisanalyse im log-Rank-Test, errechnete sich ein signifikanter Unterschied. In der Regressionsanalyse (Cox-Regression) konnte das Schlafapnoesyndrom als unabhängiger Faktor hierfür herausgestellt werden. Es errechnete sich ein 4,31-fach höheres Risiko für die Patienten der SAS-Gruppe, sich innerhalb des Beobachtungszeitraumes einer solchen Operation unterziehen zu müssen als für die Patienten ohne SAS.

Interessant sind diese Daten auch aus dem Grunde, da sich die Gruppen in dem initial bestimmten Ausmaß der Veränderungen der Herzkranzgefäße nicht signifikant voneinander unterscheiden.

Allen Reinterventionen gemein ist, dass der Großteil innerhalb der ersten zwölf Monate nach dem akuten Myokardinfarkt durchgeführt wurde und sich hier auch keine wesentlichen Unterschiede bei der Betrachtung beider Gruppen ergaben. Nur noch relativ wenige Interventionen erfolgten im restlichen Beobachtungszeitraum. Ebenso war die Verteilung der Patienten, bei denen zwei, drei oder vier Reinterventionen vorgenommen wurden, in den zu vergleichenden Gruppen relativ homogen.

Die gesonderte Beurteilung der Daten der Untergruppe mit schwererem SAS ( $AHI \geq 20$ ) ergab sowohl bei der Betrachtung der Häufigkeiten der Durchführung einer PTCA oder Stentimplantation als auch der Bypassoperationen keine wesentlichen weiteren Aufschlüsse. Die Bypassoperationen wurden zu äquivalenten Teilen bei Patienten mit schwerem und mit leichterem SAS vorgenommen (jeweils 5 an der Zahl).

Bei dem Vergleich der beiden Gruppen bezüglich der aufgetretenen Schlaganfälle zeigt sich der nächste signifikante Unterschied. Es ereigneten sich signifikant mehr Schlaganfälle bei den SAS-Patienten als bei den Nicht-SAS-Patienten. Die Betrachtung dieser Signifikanz bedarf allerdings einer Relativierung, da sich herausstellte, dass die Schlaganfallpatienten auch signifikant älter waren. In einer multivariablen Ereignisanalyse ließ sich auch nur noch für das Alter ein signifikanter Einfluss nachweisen. Dieses stellt einen Widerspruch zum Chi<sup>2</sup>-Test dar, der lediglich Häufigkeiten, ohne Berücksichtigung des zeitlichen Verlaufs und anderer Faktoren, beschreibt. Auch andere Studien zeigten ebenfalls den deutlichen Zusammenhang zwischen der Prävalenz der Schlaganfälle und schlafbezogener Atemstörungen auf (Arzt et al., 2005., Wierzbicka et al., 2006, Bassetti et al., 2006, Munoz et al., 2006).

Ein Schlaganfall kann dabei durch verschiedene Faktoren verursacht werden. So spielen nicht nur atherosklerotische Veränderungen der hirnversorgenden Gefäße eine Rolle, sondern auch Veränderungen des zerebralen Blutflusses (Balfors et al., 1994), der Viskosität (Chin et al., 1996) und auch embolische Verschlüsse bei vorbestehendem Vorhofflimmern.

In der Follow-up-Studie von Yaggi et al. (N=1022) zeigte sich nach einer mittleren Beobachtungszeit der von 3,4 Jahren bei den OSAS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls ein signifikanter Unterschied in der Apoplexhäufigkeit. Im Gegensatz zu unserer Studie waren zuvor erfolgte Apoplexien und Myokardinfarkte Ausschlusskriterien. Dieses ist insofern eine interessante Betrachtungsweise, da hier zuvor erfolgte zerebro- und kardiovaskuläre Ereignisse als Ursache für ein OSAS ausgeschlossen wurden. Auch in dieser Studie blieb ein statistisch signifikanter Zusammenhang zum Alter der Patienten bestehen (Yaggi et al., 2005). Des Weiteren wurde hier ein Zusammenhang zwischen der Ausprägung des SAS und dem erhöhten Risiko für das Auftreten eines Schlaganfalles hergestellt, ein Zusammenhang, der schon in einer vorangegangenen Studie von Shahar et al. erarbeitet wurde (Shahar et al., 2001).

Zu der Frage, ob nun die schlafbezogenen Atmungsstörungen Folge oder Ursache von zerebralen Ereignissen sind, präsentierten Parra et al. interessante Studienergebnisse. Von 161 Patienten mit erstmalig ereignetem Schlaganfall (einschließlich TIA) hatten 116 (71,4%) einen AHI >10 und noch 45 Patienten (28%) einen AHI>30 in der akuten Phase (48-72 h nach Ereignis) nach dem Apoplex. In der folgenden stabilen Phase (>3 Monate nach dem Ereignis) erfolgte eine erneute Exploration. Hier wurde neben dem AHI ein speziell für obstruktive Ereignisse eruiertes OAI (obstruktiver Apnoe Index) und für zentrale Ereignisse ein CAI (zentraler Apnoe Index) bestimmt. Der AHI und der CAI waren bei den 81 nachuntersuchten Patienten signifikant niedriger als in der akuten Phase, der OAI hingegen

blieb unverändert. Aus diesen Daten wurde geschlossen, dass obstruktive Ereignisse eher die Ursache eines Schlaganfalles zu sein scheinen, wohingegen zentrale Ereignisse eher die Folge sein werden. Ein Zusammenhang zwischen der Lokalisation des zerebralen Ereignisses und der Art der Atemstörung konnte nicht hergestellt werden (Parra et al. 2000). In einer Follow-up-Studie dieses Kollektivs wurde die Mortalität nach 2,5 Jahren untersucht. Durch die errechneten Ergebnisse (22 Patienten starben, Überlebensrate bei 86,3%) stellt sich das OSAS bei einem proportionalen Zusammenhang von AHI und Mortalität wieder als unabhängiger Faktor dar. Das Durchschnittsalter dieser Patienten lag bei 72 Jahren, was bei der Betrachtung der Ergebnisse ebenfalls berücksichtigt werden sollte (Parra et al. 2004).

Bei der Betrachtung der Mortalität unserer Gruppen zeigten sich lediglich Tendenzen, aber keine signifikanten Unterschiede. Von den insgesamt 24 Todesfällen ereigneten sich 11 bei den Nicht-SAS-Patienten und 13 bei den SAS-Patienten. Bei der Beurteilung des Schlafapnoesyndroms als kardiovaskulärer Risikofaktor ist die gesonderte Betrachtung der SAS-Patienten mit einem  $AHI \geq 20$  von besonderer Bedeutung, da allein 10 Patienten dieser Untergruppe verstarben. Dieses entspricht 18,5% der 54 Patienten.

Zum besseren Verständnis und zur genaueren Differenzierung wurden weiterführende Bestimmungen der Todesursachen vorgenommen. Auffällig bei dieser Betrachtung war, dass bei 9 der 13 SAS-Patienten, also bei mehr als zwei Dritteln, eine kardiovaskuläre bzw. zerebrovaskuläre Todesursache festzustellen war. Von allen 91 SAS-Patienten entspricht dieses fast 10%. Bei den Nicht-SAS-Patienten waren es lediglich 4 Patienten, was nur 3,6% aller Patienten dieser Gruppe entspricht.

Bei der Betrachtung der eindeutig nachgewiesenen Reinfarkte fällt sofort ins Auge, dass die Anzahl in den beiden Gruppen (2 bei den Nicht-SAS-Patienten und 3 bei den SAS-Patienten) und auch insgesamt sehr gering war. Dem gegenüber stehen aber die häufigen Reinterventionen und auch die Herzkatheteruntersuchungen, bei denen keine Intervention vorgenommen wurde. Die niedrige Reinfarktrate lässt sich auch dadurch erklären, dass bei den Patienten in der Regel, spätestens vom Tage des Infarktes an, eine intensivere Betreuung erfolgte, da eine KHK auch oft erst durch ein Akutereignis, wie dem AMI, diagnostiziert wird. Hierzu zählen neben regelmäßigen kardiologischen Kontrollen natürlich auch die Therapie der oft erst dann auffälligen Risikofaktoren und meist auch eine anschließende kardiale Rehabilitationsbehandlung. Letztere nimmt neben physiotherapeutischen Maßnahmen auch Einfluss auf das poststationäre Verhalten der Patienten und stellt ein wichtiges Element in der Entwicklung der Morbidität aber auch der Mortalität dar (Williams et al. 2006). Bei einer Progredienz einer KHK kann dann frühzeitig eine Intervention durch eine PTCA, eine Versorgung mit einem Stent oder auch eine Bypassoperationen erfolgen.

#### 5.4 Zusammenhänge zwischen dem OSAS und kardiovaskulären Veränderungen

Wiederholte nächtliche Hypoxien, hervorgerufen durch Apnoen, beziehungsweise Hypoapnoen, können für den Patienten mit einem Schlafapnoesyndrom oxidativen Stress zu Folge haben (Prabhakar 2002).

Eine wichtige Rolle bei der Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen spielen freie Sauerstoffradikale. Diese hochreaktiven Moleküle werden bereits als wichtige Faktoren in der Pathophysiologie verschiedener Krankheiten wie neurodegenerativen Erkrankungen, chronischen Entzündungen und auch Krebserkrankungen angesehen. Es kommt bei sinkendem Sauerstoffpartialdruck zu einer Aktivierung endothelialer Zellen, von Leukozyten und Adhäsionsmolekülen, was zu einer gesteigerten Bildung von freien Sauerstoffradikalen führt. Die aktivierten Leukozyten, die sich an die Endothelzellen anheften sowie die Radikale und lytischen Enzyme, sollen das Endothel schädigen und den Prozess der Atherogenese triggern (Ohga et al. 1999, Schulz et al. 2000 *Am J Respir Crit Care Med*, Dyugovskaya et al. 2002, Schulz et al. 2002). Hayashi et al. berichteten schon über eine Korrelation von nächtlichen Sauerstoffentsättigungen und der Ausprägung der koronaren Atherosklerose bei KHK-Patienten, welche angiographisch bei Patienten mit bekannter KHK gemessen wurde (Hayashi et al. 2003). In einer weiteren Studie wurden neben hochsensitivem hs-CRP (C-reaktives Protein) und verschiedenen Wachstumsfaktoren noch weitere Moleküle, die mit der Entstehung der koronaren Herzkrankheit in Verbindung gebracht werden, am frühen Morgen im peripheren Blut bei 60 männlichen OSAS-Patienten gemessen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne OSAS zeigten sich hier ebenfalls signifikant höhere Werte (Hayashi et al. 2006).

Inflammatorische Prozesse in Verbindung mit der OSA könnten als potentielle Mediatoren kardiovaskulärer Morbidität bei diesen Patienten fungieren. Das C-reaktive Protein ist ein wichtiger Serum-Marker von Entzündungen, wird in der Leber synthetisiert und durch Zytokine reguliert. Normalerweise zeigt es eine relativ stabile Konzentration über 24 Stunden bei sonst gesunden Probanden. Epidemiologische Studien zeigen, dass ein erhöhtes CRP einen Marker für das kardiovaskuläre Risiko darstellt. Die OSA führt zu erhöhten CRP-Konzentrationen, welche sich sogar proportional zum Schweregrad der OSA verhält (Shamsuzzaman et al. 2002). Auch für Zytokine (TNF $\alpha$  und IL-6) verhielten sich die Zusammenhänge entsprechend, wobei in der gleichen Studie von Vgontzas et al. zusätzlich noch eine erhöhte Insulinresistenz bei adipösen SAS-Männern mittleren Alters im Vergleich zu adipösen Männern ohne SAS, festgestellt wurde (Vgontzas et al. 2000).



In verschiedenen Studien wurden noch andere Bezüge der OSA zu Konzentrationen verschiedener Parameter hergestellt, von denen hier nur noch einige wichtige genannt werden sollen. Chin et al. stellten bei SAS-Patienten einen am Morgen erhöhten Hämatokritwert und Plasmafibrinogenspiegel im Vergleich zu Kontrollgruppe fest, ebenfalls Risikofaktoren für kardiovaskuläre Erkrankungen (Chin et al. 1996). Serum Amyloid A, welches mit der Entstehung der Atherosklerose, von Schlaganfällen, Diabetes und Demenz in Verbindung gebracht wird, wies bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA eine mehr als zweifach höhere Konzentration auf als bei Patienten mit leichtem oder ohne OSA (Svatikova et al. 2003).

Wesentlich im Prozess kardiovaskulärer Erkrankungen scheint auch die Änderung der Plasmaviskosität zu sein. Sie ist bei OSA-Patienten insgesamt höher als bei gesunden Kontrollgruppen. Dieses gilt sowohl für Werte am Abend als auch am Morgen, wobei die morgendlich gemessene Plasmaviskosität sogar signifikant höher ist als die abendliche und dieser Wert in direktem Zusammenhang zum Grad der nächtlichen Enttächtigungen steht (Steiner et al. 2005, Dikmenoglu et al. 2006).

Der morgendliche Gipfel im Auftreten von akuten Myokardinfarkten zeigt ebenfalls einen direkten Zusammenhang zur OSA. In unserem Kollektiv war dieser ausschließlich durch die SAS-Patienten bedingt. Im Zeitraum zwischen 6:00 Uhr und 12:00 Uhr ereigneten sich 49,5% aller Myokardinfarkte. Bei den Patienten ohne SAS gab es (in unserem Kollektiv) keinen Gipfel (Junker-Neff et al. 2005). Neben der bereits genannten erhöhten Plasmaviskosität, einer gesteigerten Sympathikusaktivität sowie weiterer, bei den OSAS-Patienten signifikant veränderter Mediatoren, kommt es in den Morgenstunden zusätzlich physiologischerweise zu einer Häufung möglicher Triggerfaktoren für einen Myokardinfarkt. Es kommt zum Blutdruckanstieg und auch einer Tonuszunahme der Koronararterien. Ein erhöhter morgendlicher Serumkortisolspiegel könnte zusätzlich die Sensitivität auf vasokonstriktorische Reize der Katecholamine steigern (Johnstone et al. 1996).

Zudem wirkt sich die OSA auf die Konzentration vasodilatierender Substanzen aus. Stickoxid (NO) ist die wesentlich vasodilatierende Substanz, die vom Endothel abgegeben wird und zeigt bei OSA-Patienten einen niedrigeren Wert (Schulz et al. 2000 Thorax). Adrenomedullin (AM) hingegen, ebenfalls ein potenter Vasodilatator, der unter dem Einfluss verschiedener Stimuli, wie Hypoxie und Zytokinen, abgegeben wird, ließ sich bei OSA-Patienten in erhöhten Konzentrationen messen, wobei keine Unterschiede zwischen Hypertonikern und normotensiven OSA-Patienten bestand. Die Spekulationen über die Pathophysiologie gehen dahin, dass das erhöhte AM als adaptive Reaktion auf die erhöhten Blutdruckwerte durch die OSA gesehen wird. Patienten mit hohen Plasmaspiegeln von AM seien demnach auch besser vor einer Hypertonie tagsüber geschützt und umgekehrt (Schulz et al. 2006 J Sleep Res).

Zur genaueren Verifizierung der Veränderungen der Gefäße wurden sonographische Messungen der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis vorgenommen. Es handelt sich um einen Parameter, der die Umbauvorgänge der Gefäßwand bei Atherosklerose widerspiegelt und mit dem kardiovaskulären Risiko korreliert und bei Patienten mit OSA eine größere Dicke aufweist (Silvestrini et al. 2002). Zudem scheint ein direkter Zusammenhang zwischen der Ausprägung der nächtlichen Desaturationen und der Intima-Media-Dicke zu bestehen (Schulz et al. 2005 Eur Respir J). Bei OSA-Patienten wurde beobachtet, dass die Intima-Media-Dicke positiv mit der Serumkonzentration inflammatorischer Mediatoren korreliert (Minoguchi et al. 2005). Diese beschriebenen Veränderungen sind bedeutende Messparameter bei der Beurteilung der Entwicklung der Atherosklerose.

## **5.5 Therapieoptionen bei OSAS**

Bei der Entscheidung über eine Therapie des Schlafapnoesyndroms sind verschiedene Faktoren zu berücksichtigen. Neben dem Schweregrad, welcher durch den AHI und auch die Ausprägung der nächtlichen Sauerstoffentsättigungen bestimmt wird, sind sicherlich die individuellen Beschwerden des Patienten und auch das Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren zu berücksichtigen.

### *5.5.1 Risikofaktoren kontrollieren und Gewohnheiten anpassen*

Es gilt hierbei primär, einige wesentliche Risikofaktoren, zu denen die Adipositas, der Alkohol- und Nikotinkonsum, die nächtliche Schlafposition (Rücken-/Seitenlage) und auch die Einnahme von Schlafmedikamenten gehören, zu beseitigen. Dieses setzt bei vielen Patienten eine wesentliche Umstellung der Lebensgewohnheiten voraus.

Die Adipositas ist ein wesentlicher Risikofaktor für das OSAS. In zahlreichen Studien wurde der positive Effekt einer Gewichtsreduktion bei den betroffenen Patienten auf die Ausprägung eines Schlafapnoesyndroms beschrieben (Kajaste et al. 2004 et 1994, Young et al. 2002, Schwartz et al. 1991, Smith et al. 1985). Die groß angelegte Wisconsin Cohort Study beschreibt bei einer Gewichtszunahme um 10 % im Mittel eine Zunahme des AHI um 32 %, bei einer Gewichtsabnahme von 10 % allerdings auch eine Reduktion des AHI um 26% (Peppard et al. 2000 JAMA). Eine Gewichtsreduktion ist demnach eine effektive Maßnahme, um den Schweregrad eines OSAS bei übergewichtigen OSAS-Patienten zu reduzieren.

Eine Gewichtszunahme hingegen führt zu einer deutlichen Steigerung der Wahrscheinlichkeit, überhaupt ein OSAS zu entwickeln und bei bereits betroffenen Patienten zu einer Verschlimmerung der Ausprägung des Syndroms. Tatsächlich aber wird von den wenigsten Patienten über eine suffiziente Gewichtsreduktion berichtet. Oft kommt es bei diesen Patienten noch zu einer weiteren Gewichtszunahme. Dennoch sollte jedem übergewichtigen Patienten, unabhängig von anderen Therapieoptionen, eine Gewichtsreduktion nach den individuellen Möglichkeiten angeraten werden (Young et al. 2002).

Die Schlafposition wirkt sich ebenfalls auf die Ausprägung eines SAS aus. Oksenberg et al. beschrieben den Zusammenhang zwischen einer erhöhten AHI und der Schlafposition in Rückenlage. Nach einer weiteren Studie beschrieben sie darüber hinaus die von den Patienten berichtete, gebesserte Schlafqualität und Tageswachheit nach Meidung der Rückenlage während des Schlafes mit der Tennisballmethode. Hierbei wird ein Tennisball oder ein ähnlich störender Gegenstand am Rücken oder im Oberteil des Schalfanzuges angebracht, was die Rückenlage als unbequem und störend empfunden werden lässt (Oksenberg et al., 1997 et 2006).

Der Genuss von Alkohol wird schon länger als Auslöser schlafbezogener Atmungsstörungen angesehen, insbesondere auch als direkter Risikofaktor für ein OSAS. Er führt zur Reduktion des Tonus der oropharyngealen Muskulatur und zudem zu einer Verlängerung der Apnoephasen und Zunahme der Aufwachreaktionen. Bei gesunden Patienten konnte nach dem Genuss von Alkohol sogar im Wachzustand eine Zunahme des nasalen und pharyngealen Widerstandes gemessen werden. Nachts war bei Schnarchern, vor allem in den ersten zwei Stunden nach erfolgtem Alkoholkonsum, ein höherer CPAP-Druck erforderlich, um einem Atemwegskollaps entgegenzuwirken. Ebenso erscheint es plausibel, dass auch auf die Einnahme von sedierenden und atemdepressiven Medikamenten verzichtet werden sollte. Hierzu gehören z.B. die Benzodiazepine, welche selektiv die Aktivität des M. genioglossus reduzieren und hierdurch einen Kollaps der oberen Luftwege begünstigen (Robinson et al. 1985, Taasan et al. 1987, Mitler et al. 1988, Schäfer et al. 1995, Hui et al. 2000, Walther et al. 2001).

Wie bereits erwähnt ist auch das Rauchen ein Risikofaktor für das OSA, den es auszuschalten gilt. Es gibt verschiedene Mechanismen durch die das Rauchen ein OSAS provozieren kann. Hierzu zählen vor allem die Beeinflussung der Stabilität des Schlafmusters und auch Entzündungsreaktionen der oberen Luftwege. Die Instabilität des Schlafes beim OSAS kann durch den zusätzlichen, nächtlichen Abfall des Blutnikotinlevels verschlimmert werden. Darüber hinaus ist von einem „Rebound Effekt“ die Rede, bei dem in der Nacht die Wirkung des

Nikotins auf den Tonus der Muskulatur der oberen Luftwege durch eine Art Entzugssymptomatik ausbleibt (Wetter et al. 1994., Young et al. 2002 S.1229, Underner et al. 2006).

Schlafentzug senkt den Tonus der Muskulatur der oberen Luftwege, auch bei gesunden Probanden. Bei Schnarchern und OSAS-Patienten steigt die Zahl der Apnoen. Kurze Schlafunterbrechungen wirken sich in dieser Hinsicht sogar noch intensiver aus (Series et al. 1994 S.485), sodass Schlafentzug und Schlafunterbrechungen zur klinischen Manifestation und auch zu einer Verschlimmerung eines bereits bestehenden OSAS führen können. Durch eine entsprechende Schlafhygiene der Patienten ist dem entgegenzuwirken. Hierzu gehören die Vermeidung von Koffein und anderer anregender Substanzen vor dem Schlafengehen, ein geregeltes Schlaf/Wachverhalten, angemessene Umgebungsbedingungen (bequemes Liegen, keine störenden Geräusche etc.) sowie das Vermeiden von zu später Nahrungsaufnahme und sportlicher Betätigung vor dem Schlafengehen (Ryan 2005).

### *5.5.2 Medikamentöse Therapieansätze bei OSAS*

Ein weiterer konservativer Therapieansatz ist der Versuch einer medikamentösen Therapie. Eine Vielzahl von Substanzen wurde hierbei schon untersucht. Man versucht den Atemantrieb positiv zu beeinflussen (durch z.B. Nikotin, Theophyllin, Azetozolamide, Naloxon), den REM-Schlaf zu unterdrücken (Clonidin, SSRI), den Sympathikotonus und die Barorezeptoraktivität zu senken (Metoprolol, Alazapril) und selektiv die Muskeln der oberen Luftwege zu aktivieren (Strychnin, Paroxetin, L-Tryptophan). Der Einsatz vieler dieser Substanzen ist durch das Nebenwirkungsprofil oft sehr eingeschränkt und es gibt auch noch sehr wenige randomisierte Kontrollstudien hierüber. Viele der zu den genannten Substanzen gelaufenen Studien wurden von Smith et al. untersucht und verglichen. Er beschrieb die Datenlage, trotz einiger vielversprechender Ansätze, für noch nicht ausreichend evident, um eine medikamentöse Therapie zu empfehlen (Ryan 2005, Smith et al. 2006).

### *5.5.3 Sauerstofftherapie*

Die unterstützende nächtliche Gabe von Sauerstoff wird seit einiger Zeit diskutiert. Die Verhinderung der Hypoxämie im Zuge der einzelnen Desaturationen ist dabei die Messgröße für eine suffiziente Behandlung. Es wurde jedoch beschrieben, dass die Sauerstoffgabe zwar insgesamt die Oxygenierung des Blutes bei OSAS-Patienten bessert, aber ebenso auch die Dauer der Apnoephasen steigert, wobei die Häufigkeit der Apnoen nur geringfügig gesenkt

wird. Der Faktor Tagesmüdigkeit blieb unbeeinflusst. Als Monotherapie erscheint die Sauerstofftherapie somit nicht geeignet (Ryan et al. 2005). In der Studie von Suzuki et al. wurde bei SAS-Patienten mit zusätzlich bestehender schwerer Herzinsuffizienz jedoch ein positiver Effekt einer Sauerstofftherapie im Sinne einer Reduktion ventrikulärer Arrhythmien beschrieben. Wegen großer Standardabweichungen der Daten konnten allerdings keine statistischen Signifikanzen herausgestellt werden (Suzuki et al. 2005).

#### 5.5.4 *Orale Hilfsmittel/ Vorrichtungen*

Des Weiteren besteht bei Patienten mit der milden bis moderaten Form des OSAS die Möglichkeit durch den Einsatz oral einsetzbarer Hilfsmittel eine Linderung der Obstruktion der oberen Luftwege zu erreichen. Die Wirkungsweise besteht entweder darin, die Zunge während des Schlafes in einer anterioren Position zu halten oder ein Zurückfallen der Mandibula zu verhindern (Walther et al. 2001, Ryan et al. 2005).

#### 5.5.5 *Chirurgische Therapie des OSAS*

Das Ziel einer chirurgischen Versorgung ist entweder das Umgehen oder die Beseitigung des Bereiches der Obstruktion.

Die Tracheostomie erreicht dieses durch die Schaffung eines neuen, künstlichen Luftweges distal des Obstruktionssegmentes. Trotz der hohen Effektivität wird sie aufgrund der erheblichen medizinischen und psychologischen Probleme nur noch bei vital gefährdeten Patienten, die anders nicht zu behandeln sind, eingesetzt (Becker et al 2004, Ryan 2005).

Bei der Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) soll über eine Resektion der Tonsillen, eines Teils des weichen Gaumens, des hinteren Gaumenbogens (einschließlich Uvula) und von Pharynxschleimhaut eine Erweiterung des Pharynx erreicht werden. Hierbei soll die Funktion der proximalen Gaumenmuskulatur erhalten bleiben. Leider stellte sich jedoch heraus, dass das Schnarchen zwar gelegentlich reduziert werden kann, die Schlafapnoe aber nur in weniger als 25% der Fälle suffizient therapiert wurde. Ein Einfluss dieser Therapiemethode auf die Mortalität konnte ebenfalls nicht nachgewiesen werden. Da es neben dem Operationsrisiko noch zu weiteren Komplikationen kommen kann (Stimmveränderungen, nasale Regurgitation) und zusätzlich eine anschließende CPAP-Therapie erschwert oder unmöglich gemacht werden könnte, wird die UPPP nicht häufig empfohlen (Sher 1995, Becker et al. 2004, Ryan 2005).

Bessere Resultate zeigten sich bei der maxillomandibulären Osteotomie (MMO), bei der Ober- und Unterkiefer abgetrennt und ca. 10-15 mm vorverlagert werden. Es wird so eine Aufweitung der pharyngealen Luftwege erzielt. Hierfür kommt aber nur ein bestimmtes Patientengut mit entsprechenden anatomischen Voraussetzungen in Frage (Becker et al. 2004, Ryan 2005).

Eine weitere Therapieoption besteht darin, den retrolingualen Raum zu vergrößern. Dieses kann durch verschiedene Verfahren, wie z.B. der Glossoplastie oder der Mittellinien-Glossektomie mittels Laser, durch Resektion des Zungengewebes, erfolgen (Ryan 2005).

Bei weiteren anatomisch bedingten Ursachen für eine Obstruktion, kann, abhängig vom Befund, auch die Indikation zur Adenotomie, Tonsillektomie, Nasenseptumsplastik, Tumorexzision oder auch zur partiellen Epiglottektomie gegeben sein (Walter et al. 2001). Oft führt die Beseitigung einer behinderten Nasenatmung beim Erwachsenen trotz objektivierbarer Abnahme des nasalen Widerstandes nicht zu einer Besserung der schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die chirurgische Intervention kann aber auch dann sinnvoll sein, wenn bei einer nasalen CPAP-Therapie hohe Behandlungsdrücke notwendig wären (Becker et al. 2004).

### *5.5.6 Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie*

#### *5.5.6.1 Wirkungsprinzip der Geräte und Modifikationen*

Das Verfahren der Wahl bei mittelschwerer bis schwerer Schlafapnoe ist die nasal applizierte Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie, ein kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck. Dem Patienten wird dabei durch ein Gebläse über einen Schlauch und eine weiche Nasenmaske ein Luftstrom mit Überdruck in die Atemwege geleitet. Der hierfür erforderliche Druck kann über ein Ventil bei jedem Patienten, normalerweise zwischen 3 und 20 cm H<sub>2</sub>O, individuell eingestellt werden. Bei adipösen Patienten ist häufig ein höherer Druck notwendig. Für jeden Patienten muss der individuell erforderliche Druck ermittelt werden, der den pharyngealen Muskelschlauch passiv schient („pneumatische Schienung“), um so einem Kollaps in diesem Bereich entgegenzuwirken. Zu hoher Druck bewirkt eventuell ein sofortiges Wiederausströmen der Druckluft durch den Mund oder kann im schlimmsten Fall die Spontanatmung stören. Ermittelt wird der entsprechende Druck bei einer polysomnographischen Aufzeichnung im Schlaflabor, wobei sowohl in verschiedenen Schlafpositionen, als auch in den wechselnden Schlafstadien nach Möglichkeit eine komplette Beseitigung der Obstruktion erreicht werden soll (Walther et al. 2001, Becker et al. 2004, Schannwell et al. 2006). Nur ca. 80% der Patienten tolerieren die konventionelle CPAP-Therapie. Oft wird der positive Druck bei der Ausatmung als störend empfunden.

Im Gegensatz zum CPAP, welcher den gleichen Druck während der In- und Expiration eines Atmenzyklusses aufbringt, stehen noch weitere Modifikationen der Therapie zu Verfügung.

Die BiPAP (Bilevel Positive Airway Aressure)-Therapie unterscheidet sich von der CPAP-Therapie dadurch, dass während der Inspiration ein höherer Druck und während der Expiration ein um ca. 3-5 cm H<sub>2</sub>O niedrigerer Druck appliziert wird. Der Patient kann nach seinem eigenen Muster jederzeit spontan atmen. Der expiratorische Druck stabilisiert die Atemwege vor allem zum Ende der Expiration, während der höhere inspiratorische Druck einen Verschluss oder eine inkomplette Obstruktion verhindern soll, welches von vielen Patienten als angenehmer empfunden wird. (Becker et al 2004, Gordon et al. 2005).

Des Weiteren gibt es noch den PPAP (proportionaler positiver Atemwegsdruck), der mit einem Basisdruck arbeitet, der in der Atemruhelage den Kollaps der oberen Atemwege verhindert. Zu den Inspirationsbemühungen wird dann proportional der Druck gesteigert, bzw. bei der Expiration abgesenkt.

Es gibt auch CPAP-Geräte, die den Behandlungsdruck automatisch den jeweiligen Erfordernissen anpassen. Es erfolgt zum Beispiel eine Anpassung bei Änderungen des Atemwegswiderstandes, die abhängig vom Schlafstadium und auch der Schlafposition sind. Man kann hierdurch eine mit der konventionellen Therapie vergleichbare Reduktion von Atmungsstörungen erreichen. (Becker et al. 2004 S.73, Gordon et al. 2005 S.72).

#### *5.5.6.2 Therapeutische Effekte der CPAP-Therapie*

Durch die Beseitigung der Atmungsstörungen unter CPAP wird die physiologische Schlafstruktur wiederhergestellt. Eine vorhandene Tagesmüdigkeit wird oft schon nach 2-3 Behandlungsnächten stark reduziert oder ganz aufgehoben.

Die Mortalität kardiovaskulärer Ereignisse (Tod durch Myokardinfarkt oder Schlaganfall) aber auch die Anzahl nicht tödlich verlaufender AMI, Schlaganfälle sowie der Bypassoperations- und Reinterventionsraten durch eine PTCA werden bei Patienten mit der schweren Form der OSA signifikant gesenkt (Marin et al. 2005, Becker et al. 2004). In der 7-Jahres-Follow-up Studie von Milleron et al. wurde durch die CPAP-Behandlung, auch für Patienten mit vorbestehender KHK, ein signifikant gesunkenes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse beschrieben, bei einer Zunahme der mittleren Dauer bis zum Auftreten eines möglichen Ereignisses (Milleron et al. 2004).

Die Behandlung kann die pathophysiologische Kette unterbrechen und darüber hinaus sowohl kardiopulmonale als auch zentralnervöse Effekte entfalten. Bei den zentralnervösen Effekten ist neben der reduzierten Tagesmüdigkeit auch die Verbesserung der neuro-

psychiatrischen Funktionen (z.B. Konzentration, Aufmerksamkeit, Stimmungslage) zu nennen. Hierbei wird der Zusammenhang mit der Reduktion der nächtlichen Aufwachreaktionen gesehen. Die kardiopulmonalen Effekte zeigen sich in einer Normalisierung einer bestehenden arteriellen und pulmonalen Hypertonie, kardialer Rhythmusstörungen sowie einer Rechtsherzbelastung. Dieses wiederum wird mit der Abnahme der nächtlichen Desaturationen und der Reduktion der nächtlichen Katecholaminspiegel in Zusammenhang gebracht (Walther et al. 2001).

Durch die weitgehende Normalisierung der nächtlichen Oxygenierung kommt es zu einer Verbesserung des vaskulären Mikromilieus und der endothelialen Reaktivität (Ip et al. 2004).

Die arterielle Hypertonie nimmt bei der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen eine Schlüsselrolle ein (Peppard et al. 2000 N Engl J Med). Becker et al. konnten in ihrer Studie zeigen, dass eine Behandlung durch CPAP bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA zu einer deutlichen Reduktion des Blutdruckes, sowohl am Tage als auch in der Nacht führt. Die Tatsache, dass eine Reduktion des AHI um 50% noch keine Senkung des Blutdruckes zu Folge hatte, unterstreicht die Wichtigkeit einer effektiven, angepassten Behandlung. Die Senkung des mittleren Blutdruckes um 10 mm Hg soll demnach das Risiko für eine koronare Herzkrankheit um 37% senken, das für einen Schlaganfall um 56% (MacMahon et al. 1990, Becker et al. 2003). Für Patienten mit vorbestehender antihypertensiver Medikation konnte im Vergleich zu einer subtherapeutisch behandelten Kontrollgruppe allerdings keine signifikante Blutdrucksenkung erreicht werden (Campos-Rodriguez et al. 2006). Neben einer signifikanten Blutdrucksenkung zeigte sich bei OSAS-Patienten mit zusätzlich bestehender Herzinsuffizienz (Ejektions-Fraktion 45% oder weniger) unter optimaler Medikation eine signifikante Verbesserung der linksventrikulären systolischen Pumpfunktion und auch der Herzfrequenz, im Vergleich zur Kontrollgruppe (Kaneko et al. 2003). In einer Studie von Herzinsuffizienzpatienten mit einer zentralen Apnoe konnten zwar ebenfalls eine Besserung der nächtlichen Oxygenierung, eine gesteigerte Ejektionsfraktion sowie gesunkene Norepinephrin-spiegel nach CPAP-Therapie gemessen werden (128 Patienten in der CPAP-Gruppe und 130 in der Kontrollgruppe), eine Auswirkung auf die Mortalität oder die Transplantationsrate hatte dieses in einem 2-Jahres Follow-up allerdings nicht (Bradley et al. 2005).

Bei Patienten mit abgelaufenem Schlaganfall und einem  $AHI \geq 20$  bot die CPAP-Therapie, zumindest innerhalb eines beschriebenen, 18-monatigen Beobachtungszeitraumes, einen signifikant besseren Schutz vor erneuten vaskulären Ereignissen (Martínez-García et al. 2005).

Sandberg et al. erkannten bei Schlaganfallpatienten sogar einen positiven Effekt einer CPAP-Therapie auf die Symptome und die Ausprägung einer Depression im Vergleich zur



Kontrollgruppe ohne CPAP-Therapie, gemessen mit der Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS). Dieser Zusammenhang ist deswegen interessant, da fehlende Aufmerksamkeit oder Konzentration sowie Müdigkeit oft den kognitiven und physischen Dysfunktionen zugeordnet werden, welche durch postapoplektische Depressionen ausgelöst werden (Sandberg et al. 2001, Parra 2001). Auch wenn Patienten mit schwerer OSA oft eine insgesamt niedrigere Lebensqualität beklagen als Kontrollgruppen, scheint auch diese durch Linderung von Depressionen durch eine CPAP-Therapie wieder gebessert zu werden (Kawahar et al. 2005).

Die Konzentrationen von Stickoxyd-Derivaten, den potentesten endothelabhängigen Vasodilatoren, welche bei OSAS-Patienten deutlich erniedrigte Werte aufweisen, konnten sogar schon durch eine Kurzzeit-CPAP-Therapie von 2 Nächten deutlich angehoben werden. Auch bei einer längeren Therapie ging dieser Effekt nicht verloren (Schulz et al. 2000 Thorax). Es wurde in diesem Zusammenhang von Duchna et al. eine reduzierte vaskuläre Reaktion beschrieben. Gemessen wurde die maximale Gefäßdilatation auf die intravenöse Gabe von Bradykinin, ebenfalls ein potenter endothelabhängiger Vasodilatator, durch die Handrückenvenentechnik bei 12 normotonen OSA-Patienten. Auf die Gabe von Bradykinin zeigte sich hier eine, im Vergleich zur Kontrollgruppe, signifikant geringere Gefäßdilatation. Nach 60 Tagen CPAP-Behandlung wurden 6 Patienten nachuntersucht. Signifikant war nun die Steigerung der Gefäßantwort auf Bradykiningabe im Vergleich zur Voruntersuchung. Es konnte gezeigt werden, dass die endothelabhängige Vasodilatation bei Patienten mit OSAS aufgrund einer Dysfunktion der Gefäßendothelzellen gestört ist. (Duchna et al. 2000).

Nach bereits 2 Tagen einer CPAP-Anwendung kann bei OSA-Patienten auch eine signifikante Verbesserung der Insulinsensitivität erzielt werden, welche bei Weiterbehandlung stabil bleibt. Dieser Effekt ist aber bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> deutlicher ausgeprägt als bei adipöseren Personen, was die Vermutung nahe legt, dass bei adipösen Individuen die Insulinsensitivität zu einem größeren Ausmaß durch die Fettleibigkeit mitbestimmt wird (Harsch et al. 2004).

Eine groß angelegte Studie aus Frankreich von Veale et al. untersuchte die Mortalitätsentwicklung bei CPAP-therapierten Patienten (n=5669). Die so behandelten OSAS-Patienten wiesen, trotz einer hohen Anzahl von Patienten mit bereits bekannten kardiovaskulären Vorerkrankungen, eine ähnliche Mortalitätsrate auf wie die Normalbevölkerung Frankreichs. Die Patienten, die unter CPAP-Behandlung verstarben, waren insgesamt auch weniger compliant in der suffizienten Durchführung dieser Therapie und hatten mehr schwere nächtliche Hypoxämien als die Kontrollgruppe der Überlebenden (Veale et al. 2000).

## 5.6 Spezielle Problematik

### 5.6.1 Beurteilung der Risikofaktoren

Die Anamnese und Untersuchung der 203 Patienten erfolgte jeweils zu Beginn der Studie, nach dem akuten Myokardinfarkt. Kritisch anzumerken ist, dass es bei einigen Parametern dieser Erhebungen während des Follow-up-Zeitraumes mögliche Veränderungen gegeben haben mag. So kann ein Patient zum Beispiel, weil ihm dieses im Rahmen des akuten Myokardinfarktes dringend angeraten wurde, durchaus eine deutliche Gewichtsreduktion und somit eine Risikofaktorminderung erreicht haben. Auch von der Beendigung des Nikotinkonsums ist bei vielen dieser Patienten durch intensive Aufklärung im Anschluss an das Akutereignis auszugehen.

Ebenfalls kann sich aufgrund einer Änderung des Risikoprofils somit eine Zu- oder Abnahme der Intensität des Schlafapnoesyndroms ergeben haben. Die Patienten mit einem SAS sind in unserem Kollektiv bereits signifikant älter als die Nicht-SAS-Patienten. Dadurch, dass die Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörungen im Alter zunimmt, die klinische Relevanz hingegen, gemessen an der Anzahl der Apnoeereignisse und der minimalen Sauerstoffsättigung, aber abnimmt (Bixler et al. 1998), könnten sich so innerhalb unseres Kollektivs bei einem 5-Jahren-Follow-up Verteilungsveränderungen ergeben haben.

### 5.6.2 Patienten mit CPAP-Therapie

Der Anteil der Patienten, bei denen eine suffiziente Therapie des SAS erfolgte, ist sehr gering, sodass eine weitere Unterteilung dieser Patientengruppe nicht erforderlich oder gar sinnvoll wäre. Die Einflussnahme dieses Faktors auf eine veränderte Zuordnung der Daten ist aus diesem Grunde als gering zu bewerten.

### 5.6.3 Bestimmung des Schweregrades des SAS

Bei der Diskussion über die verschiedenen Faktoren, die zu einem SAS führen, oder eine bestehende schlafassoziierte Atmungsstörung verschlimmern können, wird auch der Myokardinfarkt selbst genannt. Bei der Bestimmung des Schweregrades zeitnah zum Infarktereignis könnte dieses somit möglicherweise zu einer falsch-positiven Einteilung in die SAS-Gruppe geführt haben, falls es im weiteren Verlauf wieder zu einer Verbesserung der Symptomatik gekommen sein sollte.

Hierzu liefert die Studie von Koehler et al. eine Erklärung. Untersucht wurde eine Gruppe von 59 Patienten zwischen dem 6. und dem 10. Tag nach einem AMI. Von diesen 59 Patienten wurden 43 erneut zwischen dem 22. und dem 28. Tag auf das Vorhandensein eines SAS untersucht. Eine Schlafapnoe mit einem AHI>10 war zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung bei 44,1% der Patienten nachweisbar. Bei der zweiten Untersuchung lag der Wert bei 39,5% (Koehler et al. 1999). Diese Studienergebnisse sprechen dafür, dass es sich bei der Bestimmung des AHI in der Postinfarktphase eher um eine stabile Größe handelt.

## **6 Zusammenfassung und Schlussfolgerung**

### **6.1 Auswirkungen des SAS auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität bei Patienten mit Zustand nach AMI**

Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit stützen die Vermutung, dass durch die Untersuchung auf schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Zustand nach Myokardinfarkt diejenigen mit einer insgesamt schlechteren Prognose identifiziert werden können. Bei allen 203 von uns untersuchten und im Verlauf beobachteten Patienten ereignete sich initial als Aufnahmekriterium in die Studie ein akuter Myokardinfarkt. Es handelt sich also um Patienten mit bereits bekannter pathologischer Veränderung des kardiovaskulären Systems, welches in Herzkatheteruntersuchungen aber auch in Echokardiographien verifiziert wurde. Die Auslöser hierfür sind sicherlich in einem komplizierten Zusammenspiel verschiedener Risikofaktoren individuell zu suchen.

Um die Rolle des Schlafapnoesyndroms in diesem Zusammenhang herauszustellen, wurden die 91 SAS-Patienten mit den restlichen 112 Nicht-SAS-Patienten bezüglich verschiedener Parameter, die mit dem kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht werden, verglichen. Von Interesse waren Reinterventionen (PTCA/Stentimplantationen, aortokoronare Bypassoperationen), erneute kardiovaskuläre Ereignisse (Reinfarkte und Schlaganfälle) sowie die Anzahl der Todesfälle der beiden Gruppen.

Da unbehandelte Patienten mit einem  $AHI \geq 20$  im Verlauf eine höhere Mortalitätsrate aufweisen als Patienten mit einem  $AHI < 20$  (He et al. 1988), wurde auch in der vorliegenden Arbeit bei den SAS-Patienten eine entsprechende Unterteilung vorgenommen.

Bereits bei der Beschreibung des AMI-Gesamtkollektivs finden sich einige Risikofaktoren für ein SAS, aber auch für kardiovaskuläre Erkrankungen bestätigt. Sowohl der auffällig hohe Männeranteil, der insgesamt höhere Body Mass Index (Hung et al. 1990, Young et al. 1993) als auch das signifikant höhere Alter der SAS-Patienten spiegeln dieses wider (Berghaus et al. 1996). Der hohe Anteil an Hypertonikern ist zum einen als Risikofaktor für kardiovaskuläre Morbidität, zum anderen auch als Folge des SAS anzusehen (Peppard et al. 2000 N Engl J Med).

Nach Auswertung der 5-Jahres-Follow-up Daten ließ sich für die SAS-Patienten ein 4,31-fach höheres Risiko für die Notwendigkeit der Durchführung einer aortokoronaren Bypassoperation errechnen. Zudem ereigneten sich insgesamt deutlich mehr Schlaganfälle bei den SAS-Patienten, wobei diese Werte nicht unabhängig vom ebenfalls signifikant höheren Alter dieser Patienten zu beurteilen sind. Die Reinfarktraten sind in beiden Gruppen bei einer guten Nachsorge nach dem AMI sehr niedrig.

## 6.2 Screeninguntersuchung auf ein SAS bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt

Den Daten dieser Arbeit ist zu entnehmen, dass man durch die Screeninguntersuchung auf ein SAS bei Patienten mit einem akuten Myokardinfarkt diejenigen mit einer insgesamt schlechteren Prognose identifizieren kann. Allein bei 44,8% unserer AMI-Patienten wurde ein SAS diagnostiziert, was die erhöhte Prävalenz dieser schlafbezogenen Atmungsstörung bei Myokardinfarkt-Patienten zum Ausdruck bringt.

Nun gibt es neben dem akuten Myokardinfarkt noch weitere Faktoren, die die Wahrscheinlichkeit für das Auftreten eines SAS beeinflussen. Es handelt sich hierbei um Komorbiditäten, die ebenfalls häufig bei SAS-Patienten anzutreffen sind. In jedem Falle ist eine weiterführende Anamnese sinnvoll. Nicht nur bei fremdanamnestisch berichteten nächtlichen Atempausen sollte der Arzt aufmerksam werden. Ein zusätzlicher arterieller Hypertonus, vor allem bei fehlender nächtlicher Absinktendenz, oder nächtliche Blutdruckspitzen in der Langzeitmessung, eine Adipositas aber auch Herzrhythmusstörungen, insbesondere bei jüngeren Menschen, sollten an ein SAS denken lassen (Steiner et al. 2002).

## 7 Literaturverzeichnis:

- 1) **Aboyans, V.**, Lacroix, P., Viot, P., Tapie, Ph., Cassat, C., Rambaud, G., Laskar, M., Bensaid, J.: Sleep apnoea syndrome and the extent of atherosclerotic lesions in middle-aged men with myokardial infarktion; *Int Angiol* 1999, 18(1): 70-73
- 2) **Andreas, S.**, Schulz, R.: Schlafbezogene Atemstörungen bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit; *Dtsch med Wschr* 1995, 120: 1533-1537
- 3) **Arias, M.A.**, Garcia-Rio, F., Alonso-Fernandez, A., Mediano, O., Martinez, I., Villamor, J.: Obstructive Sleep Apnea Syndrome Affects Left Ventricular Diastolic Function: Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Men; *Circulation* 2005, 112: 375-383
- 4) **Arzt, M.**, Young, T., Finn, L., Skatrud, J.B., Bradley, T.D.: Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke; *Am J Respir Crit Care Med* 2005, 172: 1447-1451
- 5) **Bady, E.**, Achkar, A., Pascal, S., Orvoen-Frija, E., Laaban, J.P.: Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnea syndrome; *Thorax* 2000, 55 934-939
- 6) **Balfors, E.M.**, Franklin, K.A.: Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas; *Am J Respir Crit Care Med* 1994, 150(6Pt1): 1587-1591
- 7) **Bardwell, W.A.**, Moore, P., Ancoli-Israel, S., Dimsdale, J.E.: Fatigue in obstructive sleep apnea: driven by depressive symptoms instead of apnea severity?; *Am J Psychiatry* 2003, 160(2): 350-355
- 8) **Bassetti, C.L.**, Milanova, M., Gugger, M.: Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome; *Stroke* 2006, 37(4): 967-972
- 9) **Becker, H.F.**, Jerrentrup, A., Ploch, T., Grote, L., Penzel, T., Sullivan, C.E., Peter, J.H.: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; *Circulation* 2003, 107(1): 68-73
- 10) **Becker, H.F.**, Mayer, G., Penzel, T.: Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen; *Internist* 2004, 45: 57-83
- 11) **Berghaus, A.**, Rettinger, G., Böhme, G.: Schlafapnoesyndrom, in Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Bob, A., Bob, K. (Herausg.); Hippokrates Verlag Stuttgart 1996
- 12) **Bixler, E.O.**, Vgontzas, A.N., Lin, H.-M., Calhoun, S.L., Vela-Bueno, A., Kales, A.: Excessive Daytime Sleepiness in a General Population Sample: The Role of Sleep Apnea, Age, Obesity, Diabetes, and Depression; *J Clin Endocrinol Metab* 2005, 90(8): 4510-4515
- 13) **Bixler, E.O.**, Vgontzas, A.N., Ten Have, T., Tyson, K., Kales, A.: Effects of Age on Sleep Apnea in Men: I. Prevalence and Severity; *Am J Respir Crit Care Med* 1998, 157: 144-148
- 14) **Bradley, T.D.**, Logan, A.G., Kimoff, R.J., Series, F., Morrison, D., Ferguson, K., Belenkie, I., Pfeifer, M., Fleetham, J., Hanly, P., Smilovitch, M., Tomlinson, G., Floras, J.S.: Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure; *N Engl J Med* 2005, 353(19): 2025-2033
- 15) **Campos-Rodriguez, F.**, Grilo-Reina, A., Perez-Ronchel, J., Merino-Sanchez, M., Gonzalez-Benitez, M.A., Beltran-Robles, M., Almeida-Gonzalez, C.: Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial; *Chest* 2006, 129(6): 1459-1467

- 16) **Carlson, J.T.**, Hedner, J., Elam M., Ejnell H., Sellgren J., Wallin B.G.: Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea; *Chest* 1993, 103: 1763-1768
- 17) **Chin, K.**, Ohi, M., Kita, H., Noguchi, T., Otsuka, N., Tsuboi, T., Mishim, M., Kuno, K.: Effects of NCPAP Therapy on Fibrinogen Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome; *Am J Respir Crit Care Med* 1996, 153: 1972-1976
- 18) **Cohen, M.C.**, Rohtla, K.M., Lavery, C.E., Muller, J.E., Mittleman, M.A.: Meta-analysis of the morning excess of acute myocardial infarction and sudden cardiac death; *Am J Cardiol* 1997, 79(11): 1512-1516
- 19) **Conte, G.**, Rigon, N., Perrone, A., Lauro, S.: Acute cardiovascular diseases and respiratory sleep disorders; *Minerva Cardioangiol* 1999, 47(6): 195-202
- 20) **Dikmenoglu, N.**, Ciftci, B., Ileri, E., Guven, S.F., Seringec, N., Aksoy, Y., Ercil, D.: Erythrocyte deformability, plasma viscosity and oxidative status in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome; *Sleep Med* 2006 7(3): 255-261
- 21) **Duchna, H.W.**, Guilleminault, C., Stoohs, R.A., Faul, J.L., Moreno, H., Hoffman, B.B., Blaschke, T.F.: Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome; *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161(1): 187-191
- 22) **Dyugovskaya, L.**, Lavie, P., Lavie L.: Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients; *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165(7): 934-939
- 23) **Engleman, H.M.**, Douglas, N.J.: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome; *Thorax* 2004, 59: 618-622
- 24) **Fichter, J.**, Sybrecht, G.W.: Pneumologie, in Thiemes Innere Medizin; 1999 : 1457-1607
- 25) **Flemons, W.W.**: Obstructive Sleep Apnea; *N Engl J Med* 2002, 347(7): 498-504
- 26) **Fogel, R.B.**, Malhotra, A., White, D.P.: Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnea syndrome; *Thorax* 2004, 59: 159-163
- 27) **Franklin, K.A.**, Nilsson, J.B., Sahlin, C., Näslund, U.: Sleep apnoea and nocturnal angina; *Lancet* 1995, 345: 1085-1087
- 28) **Gami, A.S.**, Pressman, G., Caples, S.M., Kanagala, R., Gard, J., Davison, D.E., Malouf, J.F., Ammash, N.M., Friedman, P.A., Somers, V.K.: Association of Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea; *Circulation* 2004, 110: 364-367
- 29) **Gami, A.S.**, Howard, D.E., Olson, E.J., Somers, V.K.: Day-Night Pattern of sudden death in Obstructive Sleep Apnea; *N Engl J Med* 2005, 352: 1206-1214
- 30) **Gordon, P.**, Sanders, M.H.: Positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome; *Thorax* 2005, 60: 68-75
- 31) **Gottlieb, D.J.**, Whitney, C.W., Bonekat, W.H., Iber, C., James, G.D., Lebowitz, M., Nieto, F.J., Rosenberg, C.E.: Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study; *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 502-507
- 32) **Gould, G.A.**, Whyte, K. F., Rhind, G.B., Airlie, A.A., Catterhall, C.M., Shapiro, C.M., Douglas, N. J.: The Sleep Hypopnoea Syndrome; *Am Rev Respir Dis* 1988, 137: 895-898
- 33) **Hanly, P.**, Sasson, Z., Zuberi, N., Lunn, K.: ST-Segment depression during sleep in obstructive sleep apnea; *Am J Cardiol* 1993, 71: 1341-1345
- 34) **Harsch, I.A.**, Schahin, S.P., Radespiel-Troger, M., Weintz, O., Jahreiss, H., Fuchs, F.S., Wiest, G.H., Hahn, E.G., Lohmann, T., Konturek, P.C., Ficker, J.H.: Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome; *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169(2):156-162

- 35) **Hayashi, M.**, Fujimoto, K., Urushibata, K., Imamura, H., Kinoshita, O., Kubo, K.: Nocturnal oxygen desaturation as a predictive risk factor for coronary restenosis after coronary intervention; *Circ J* 2005, 69(11): 1320
- 36) **Hayashi, M.**, Fujimoto, K., Urushibata, K., Takamizawa, A., Kinoshita, O., Kubo K.: Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome; *Respirology* 2006, 11(1): 24-31
- 37) **Hayashi, M.**, Fujimoto, K., Urushibata, K., Uchikawa, S., Imamura, H., Kubo, K.: Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease; *Chest* 2003, 124 (3): 936-941
- 38) **He J.**, Krygwe, M.H., Zorick, F.J., Conway, W., Roth, T.: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea: experience in 358 male patients; *Chest* 1988, 94:9-14
- 39) **Hiestand, D.M.**, Britz, P., Goldman, M., Phillips, B.: Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in the US population: Results from the national sleep foundation sleep in America 2005 poll; *Chest* 2006, 130(3): 780-786
- 40) **Hui, D.S.**, Choy, D.K., Ko F.W., Li, T.S., Lai, C.K.: Obstructive sleep apnoea syndrome: treatment update; *Hong Kong Med J* 2000, 6(2): 209-217
- 41) **Hung, J.**, Whitford E.G., Parsons, R.W., Hillmann, D.: Association of sleep apnea with myocardial infarction; *Lancet* 1990, 336: 261-264
- 42) **Ip, M.S.**, Tse, H.F., Lam, B., Tsang, K.W., Lam, W.K.: Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment; *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169(3): 348-353
- 43) **Jeffrey, M.**, Drazen, M.D.: Sleep Apnea Syndrome; *N Engl J Med* 2002, 364(6): 390
- 44) **Johnstone, M.T.**, Mittleman, M., Tofler, G., Muller, J.E.: The pathophysiology of the onset of morning cardiovascular events; *Am J Hypers* 1996, 9: 22S-28S
- 45) **Junker, A.**: Die zirkadiane Häufung von Myokardinfarkten in den Morgenstunden ist bedingt durch Patienten mit Schlafapnoesyndrom; *Dissertation* 2003 :1-107
- 46) **Junker-Neff, A.**, Eberle, R., v Arnim, T., Mehilli, J., Hollweck, R.: Is there an association between the sleep apnea syndrome and the circadian peak of myocardial infarction in the morning hours; *Dtsch Med Wochenschr* 2005, 130(49): 2818-2822
- 47) **Kajaste, S.**, Brander, P.E., Telakivi, T., Partinen, M., Mustajoki, P.: A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study; *Sleep Med* 2004, 5(2): 125-131
- 48) **Kajaste, S.**, Telakivi, T., Mustajoki, P., Pihl, S., Partinen, M.: Effects of a cognitive-behavioural weight loss programme on overweight obstructive sleep apnoea patients; *J Sleep Res* 1994, 3(4): 245-249
- 49) **Kanagala, R.**, Murali, N.S., Friedman, P.A., Ammash, N.M., Gersh, B.J., Ballman, V., Shamsuzzaman, A.S.M., Somer, V.K.: Obstruktive Sleep Apnea and the Recurrence of Atrial Fibrillation; *Circulation* 2003, 107: 2589-2594
- 50) **Kaneko, Y.**, Floras, J.S., Usui, K., Plante, J., Tkacova, R., Kubo, T., Ando, S., Bradley, T.D.: Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea; *N Engl J Med* 2003, 348(13): 1233-1241
- 51) **Kashyap, R.**, Hock, L.M., Bowman, T.J.: Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea; *Sleep Breath* 2001, 5(4): 167-172
- 52) **Kawahara, S.**, Akashiba, T., Akahoshi, T., Horie, T.: Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome; *Intern Med* 2005, 44(5): 422-427



- 53) **Koehler, U.**, Penzel, T., Becker, H.F., Gross, V., Vogelmeier, C.F.: Schlafapnoe, autonome Dysfunktion und kardiovaskuläre Morbidität; Internist 2002, 43: 1091-1098
- 54) **Koehler, U.**, Pomykaj, T., Dübler, H., Hamann, H., Junkermann, H., Grieger, E., Lübbers, C., Ploch, T., Peter, J.H., Weber, K.: Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) und koronare Herzerkrankung (KHK); Pneumologie 1991, 45: 253-258
- 55) **Koehler, U.**, Trautmann, M., Trautmann, R., Tabarelli, O., Cassel, W., Heitmann, J., Peter, J.H.: Erhöht Schlafapnoe das Risiko für einen Myokardinfarkt im Schlaf?; Z Kardiologie 1999, 88: 410-417
- 56) **Lavie, P.**, Herer, P., Hoffstein, V.: Obstructive sleep apnea syndrome as a risk factor for hypertension: population study; BMJ 2000, 320: 479-482
- 57) **Lindberg, E.**, Christer, J., Svardsudd, K., Gislason, T., Jerker, H., Boman, G.: Increased mortality among sleepy snorers: a prospective population based study; Thorax 1998, 53: 631-637
- 58) **MacMahon, S.**, Peto, R., Cutler, J., Collins, R., Sorlie, P., Neaton, J., Abbott, R., Godwin, J., Dyer, A., Stamler, J.: Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 1, Prolonged differences in blood pressure: prospective observational studies corrected for the regression dilution bias; Lancet 1990, 335(8692): 765-774
- 59) **Marin, J.M.**, Carrizo, S.J., Vicente, E., Agusti, A.G.N.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea-hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study; Lancet 2005, 365: 1046-1053
- 60) **Martinez-Garcia, M.A.**, Galiano-Blancart, R., Roman-Sanchez, P., Soler-Cataluna, J.J., Cabero-Salt, L., Salcedo-Maiques, E.: Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea prevents new vascular events after ischemic stroke; Chest 2005, 128(4): 2123-2129
- 61) **Milleron, O.**, Pillière, R., Foucher, A., de Roquefeuil, F., Aegerter, P., Jondeau, G., Raffestin, B.G., Dubourg, O.: Benefits of obstructive sleep apnoea treatment in coronary artery disease: a long term follow-up study; Eur Heart J 2004, 25(9): 728-734
- 62) **Minoguchi, K.**, Yokoe, T., Tazaki, T., Minoguchi, H., Tanaka, A., Oda, N., Okada, S., Ohta, S., Naito, H., Adachi, M.: Increased intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea; Am J Respir Crit Care Med 2005, 172: 625-630
- 63) **Mitler, M.M.**, Dawson, A., Henriksen, S.J., Sobers, M., Bloom, F.E.: Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers; Alcohol Clin Exp Res 1988, 12(6): 801-805
- 64) **Muller, J.E.**: Circadian variation in Cardiovascular Events; Am J Hypertens 1999, 12(2Pt2): 35S-42S
- 65) **Muller, J.E.**: Circadian variation and triggering of acute coronary events; Am Heart J. 1999, 137(4 Pt 2): S1-S8
- 66) **Munoz, R.**, Duran-Cantolla, J., Martinez-Vila, E., Gallego, J., Rubio, R., Aizpuru, F., De La Torre, G.: Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly; Stroke 2006, 37(9): 2317-2321
- 67) **Narkiewicz, K.**, Montano, N., Cogliati, C., van de Borne, P.J., Dyken, M.E., Somers, V.K.: Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea; Circulation 1998, 107: 1071-1077
- 68) **Newman, A.B.**, Nieto, F.J., Guidry, U., Lind, B.K., Redline, S., Pickering, T.G., Quan, S.F.: Relation of sleep-disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study; Am J Epidemiol 2001, 154(1): 50-59

- 69) **Nieto F.J.**, Herrington, D.M., Redline, S., Benjamin, E.J., Robbins, J.A.: Sleep apnea and markers of the vascular endothelial function in large community sample of older adults; *Am J Respir Crit Care Med* 2004, 169: 354-360
- 70) **Nobili, L.**, Schiavi, G., Bozano, E., De Carli, F., Ferillo, F., Nobili, F.: Morning increase of whole blood viscosity in obstructive sleep apnea syndrome; *Clin Hemorheol Microcirc* 2000, 22: 21-27
- 71) **Noda, A.**, Okada, T., Yasuma, F., Nakashima, F., Yokota, M.: Cardiac hypertrophy in obstructive sleep apnea; *Chest*, 1995, 107: 1538-1544
- 72) **Ohga, E.**, Nagase, T., Tomita, T., Teramoto S., Matsuse, T., Katayama, H., Ouchi, Y.: Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome; *J Appl Physiol* 1999, 87(1): 10-14
- 73) **Oksenberg, A.**, Silverberg, D., Offenbach, D., Arons, E.: Positional therapy for obstructive sleep apnea patients: a 6-month follow-up study; *Laryngoscope* 2006, 116(11): 1995-2000
- 74) **Oksenberg, A.**, Silverberg, D.S., Arons, E., Radwan, H.: Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data; *Chest* 1997, 112(3): 629-639
- 75) **Parra, O.**, Arboix, A., Bechich, S., Garcia-Eroles, L., Montserrat, J.M., Lopez, J.A., Ballester, E., Guerra, J.M., Sopena, J.J.: Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack; *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 161 (2Pt1): 375-380
- 76) **Parra, O.**, Arboix, A., Montserrat, J.M., Quinto, L., Bechich, S., Garcia-Eroles, L.: Sleep-related breathing disorders: impact on mortality of cerebrovascular disease; *Eur Respir J* 2004, 24: 267-272
- 77) **Parra, O.**: Sleep-disordered breathing and stroke: is there a rationale for treatment?; *Eur Respir J* 2001, 18: 619-622
- 78) **Peker, Y.**, Kaiczi, H., Hedner, J., Löth, S., Johansson, A., Bende, M.: An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease; *Eur Respir J* 1999, 13: 179-184
- 79) **Peppard, P.E.**, Young, T., Palta, M., Skatrud, J.: Prospective Study of the Association between Sleep-disordered Breathing and Hypertension; *N Engl J Med* 2000, 342: 1378-1384
- 80) **Peppard, P.E.**, Young, T., Palta, M.P., Dempsey, J., Skatrud, J.: Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing; *JAMA* 2000, 284: 3015-3021
- 81) **Ploch, T.**, Kemeny, C.: Bedeutung eines Screening Fragebogens zur Diagnostik von Schlafapnoe; *Pneumologie* 1993, 47: 108-111
- 82) **Prabhakar, N.R.**: Sleep apneas: An oxidative stress?; *Am J Crit Care Med* 2002, 165: 859-860
- 83) **Rallidis, L.S.**, Hamodraka, E.S., Foulidis V.O., Pavlakis G.P.: Persistent smokers after myocardial infarction: a group that requires special attention; *Int J Cardiol* 2005, 100(2): 241-245
- 84) **Robinson, R.W.**, White, D.P., Zwillich, C.W.: Moderate alcohol ingestion increases upper airway resistance in normal subjects; *Am Rev Respir Dis* 1985, 132(6): 1238-1241
- 85) **Ryan, C.F.**: Sleep 9: An approach to treatment of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome including upper airway surgery; *Thorax* 2005, 60: 595-604

- 86) **Sajkov, D.**, Wang, T., Saunders, N.A., Bune, A.J., Neill, A.M., Douglas M.R.: Daytime pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease; *Am J Respir Crit Care Med* 1999, 159: 1518-1526
- 87) **Sandberg, O.**, Franklin, K.A., Bucht, G., Eriksson, S., Gustafson, Y.: Nasal continuous positive airway pressure in stroke patients with sleep apnoea: a randomized treatment study; *Eur Respir J* 2001, 18(4): 630-634
- 88) **Sanner, B.**, Konermann, M., Weiß, T., Laschewski, F., Burmann-Urbaneck, M., Sturm, A.: Obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung; *Wien Med Wschr* 1996, 146: 345-347
- 89) **Sanner, B.**, Sturm, A., Konermann, M.: Koronare Herzerkrankung bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe *Dtsch Med Wschr* 1996, 121: 931-935
- 90) **Schäfer, H.**, Ewig, S., Hasper, E., Koehler, U., Oehm, S., Pizulli, L., Lüderitz, B.: Schlafapnoe als Risikomarker bei koronarer Herzkrankheit; *Z Kardiol* 1996, 85: 768-775
- 91) **Schäfer, H.**, Koehler, U., Hasper, E.: Schlafapnoe und kardiovaskuläres Risiko; *Z Kardiol* 1995, 84: 871-884
- 92) **Schannwell, C.M.**, Strauer, B.E.: CPAP-Therapie als additive/adjuvante Herzinsuffizienztherapie?; *Internist* 2006, 47: 183-191
- 93) **Schulz, R.**, Eisele, H.J., Weissman, N., Seeger, W.: Obstruktive Schlafapnoe-ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor; *Deutsches Ärzteblatt* 2006, 12: 655-660
- 94) **Schulz, R.**, Eisele, H.J., Seeger, W.: Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnea; *Thorax* 2005, 60: 174
- 95) **Schulz, R.**, Eisele, H.J., Weissmann, N., Seeger, W.: Pulmonary hypertension und sleep-related breathing disorders; *Pneumonologie* 2005, 59(4): 270-274
- 96) **Schulz, R.**, Flötotto, C., Jahn, A., Eisele, H.J., Weissman, N., Seeger, W., Rose, F.: Circulating adrenomedullin in obstructive sleep apnoea; *J Sleep Res* 2006, 15: 89-95
- 97) **Schulz, R.**, Grebe, M., Eisele, H.J., Mayer, K., Weissman, N., Seeger, W.: Vaskuläre Folgeerkrankungen bei obstruktiver Schlafapnoe; *Med Klin* 2006, 101: 321-327
- 98) **Schulz, R.**, Hummel, C., Heinemann, S., Seeger, W., Grimminger, F.: Serum levels of vascular endothelial growth factor are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe nighttime hypoxia; *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165(1): 67-70
- 99) **Schulz, R.**, Mahmoudi, S., Hattar, K., Sibelius, U., Olschewski, H., Mayer, K., Seeger, W., Grimminger, F.: Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea; *Am J Respir Crit Care Med* 2000, 162: 566-570
- 100) **Schulz, R.**, Olschewski, H., Grimminger, F., Seeger, W.: Prävalenz von Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke (TIA) bei obstruktiver Schlafapnoe: eine retrospektive Erhebung an 187 Patienten; *Pneumonologie* 2000, 54: 575-579
- 101) **Schulz, R.**, Schmidt, D., Blum, A., Lopes-Ribeiro, X., Lücke, C., Mayer, K., Olschewski, H., Seeger, W., Grimminger, F.: Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives on obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy; *Thorax* 2000, 55: 1046-1051
- 102) **Schulz, R.**, Seeger, W., Fegbeutel, C., Husken, H., Bodeker, R.H., Tillmanns, H., Grebe, M.: Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnea; *Eur Respir J* 2005, 25: 69-74
- 103) **Schwartz, A.R.**, Gold, A.R., Schubert, N., Stryzak, A., Wise, R.A., Permutt, S., Smith, P.L.: Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea; *Am Rev Respir Dis* 1991, 144(3 Pt 1): 494-498

- 104) **Sebel, D.**, Kolenda, K.-D.: Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit; Herz/Kreisl. 1995, 27: 153-15
- 105) **Series, F.**, Roy, N., Marc, I.: Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects; Am J Respir Crit Care Med 1994, 150(2): 481-485
- 106) **Shahar, E.**, Redline, S., Young, T., Boland, L.L., Baldwin, C.M., Nieto, F.J., O'Connor, G.T., Rapoport, D.M., Robbins, J.A.: Hormone Replacement Therapy and Sleep-disordered Breathing; Am J Respir Crit Care Med 2003, 167: 1186-1192
- 107) **Shahar, E.**, Whitney, C.W., Redline, S., Lee, E.T., Newman, A.B., Javier Nieto, F., O'Connor, G.T., Boland, L.L., Schwartz, J.E., Samet, J.M.: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study; Am J Respir Crit Care Med 2001, 163(1): 19-25
- 108) **Shamsuzzaman, A.S.M.**, Winnicki, M., Lanfranchi, P., Wolk, R., Kara, T., Accurso, V., Somers, V.K.: Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea; Circulation 2002, 105: 2462-2464
- 109) **Shepard, J.W.:** Hypertension, Cardiac Arrhythmias, Myocardial Infarction, and Stroke in Relation to Obstructive Sleep Apnea; Clin Chest Med 1992, 13(3): 437-458
- 110) **Sher, A.E.:** Update on upper airway surgery for obstructive sleep apnea; Curr Opin Pulm Med 1995, 1(6): 504-511
- 111) **Silvestrini, M.**, Rizzato, B., Placidi, F., Baruffaldi, R., Bianconi, A., Diemedi, M.: Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea; Stroke 2002, 33: 1782-1785
- 112) **Sjöström, C.**, Lindberg, E., Elmasry, A., Hägg, A., Svärdsudd, K., Janson, C.: Prevalence of sleep apnea and snoring in hypertensive men: a population based study; Thorax 2002, 57: 602-607
- 113) **Smith, I.**, Lasserson, T.J., Wright, J.: Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults; Cochrane Database Syst Rev 2006, 19(2): CD003002
- 114) **Smith, P.L.**, Gold, A.R., Meyers, D.A., Haponik, E.F., Bleecker, E.R.: Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea; Ann Intern Med. 1985, 103(6 ( Pt 1)): 850-855
- 115) **Steiner, S.**, Jax, T., Evers, S., Hennersdorf, M., Schwalen, A., Strauer, B.E.: Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk; Cardiology 2005, 104(2): 92-96
- 116) **Steiner, S.T.**, Schwalen, A., Strauer, B.E.: Kardiologische Diagnostik bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe; Dtsch Med Wochenschr 2002, 127: 1958-1962
- 117) **Suto, J.**, Matsuo, T., Kato, T., Hori, I., Inoue, J., Ogawa, S., Suzuki, T., Yamada, M., Ohta, Y.: Evaluation of the pharyngeal airway in patients with sleep apnea: value of ultrafast MR imaging; AJR Am J Roentgenol 1993, 160: 311-314
- 118) **Suzuki, J.**, Ishihara, T., Sakurai, K., Inagaki, H., Kawabata, M., Hachiya, H., Hata, A., Hirao, K., Hasegawa, M., Isobe, M.: Oxygen therapy prevents ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure and sleep apnea; Circ J 2006, 70(9): 1141-1147
- 119) **Svatikova, A.**, Wolk, R., Shamsuzzaman, A.S., Kara, T., Olson, E.J., Somers, V.K.: Serum Amyloid A in Obstruktive Sleep Apnea; Circulation 2003, 108: 1451-1454
- 120) **Taasan, V.C.**, Block, A.J., Boysen, P.G., Wynne, J.W.: Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men; Am J Med 1981, 71(2): 240-245
- 121) **Underner, M.**, Paquereau, J., Meurice, J.C.: Cigarette smoking and sleep disturbance; Rev Mal Respir 2006, 23(3): 6S67-6S77

- 122) **Usui, K.**, Bradley T.D., Spaak J., Ryan C.M., Kubo T., Kaneko Y., Floras J.S.: Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with sleep apnea by continuous positive airway pressure; *J Am Coll Cardiol.* 2005 45(12): 2008-2011
- 123) **Vanoli, E.**, Adamson, P.B., Ba-Lin, Pinna, G.D., Lazzara, R., Orr, W.C.: Heart rate variability during specific sleep stages: A comparison of healthy subjects with patients after myocardial infarction; *Circulation* 1995, 91(7): 1918-1922
- 124) **Vazquez, J.C.**, Tsai, W.H., Flemons, W.W., Masuda, A., Brant, R., Hajduk, E., Whitelaw, W.A., Remmers, J.E.: Automated analysis of digital oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnoea; *Thorax* 2000, 55(4): 302-307
- 125) **Veale, D.**, Chailleux, E., Hoorelbeke-Ramon, A., Reybet-Degas, O., Humeau-Chapuis, M.P., Alluin-Aigouy, F., Fleury, B., Jonquet, O., Michard, P.: Mortality of sleep apnoea patients treated by nasal continuous positive airway pressure registered in the ANTADIR observatory. Association Nationale pour le Traitement A Domicile de l'Insuffisance Respiratoire chronique; *Eur Respir J* 2000, 15(2): 326-331
- 126) **Verdecchia, P.**, Schillaci, G., Guerrieri, M., Gatteschi, C., Benemio G., Boldrini, F., Porcellati, C.: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension; *Circulation* 1990, 81: 528-536
- 127) **Vgontzas, A.N.**, Papanicolaou, D.A., Bixler, E.O., Hopper, K., Lotsika, A., Lin, H.-M., Kales, A., Chrousos, P.: Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia; *J Clin Endocrinol Metab* 2000, 85(3): 1151-1158
- 128) **Walther, A.**, Bardenheuer, H.J.: Das Schlaf-Apnoe-Syndrom; *Der Anästhesist* 2001, 4: 295-308
- 129) **Wetter, D.W.**, Young, T.B., Bidwell, T.R., Badr, M.S., Palta, M.: Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing; *Arch Intern Med* 1994, 154 (19): 2219-2224
- 130) **Wierzbicka, A.**, Rola, R., Wichniak, A., Richter, P., Ryglewicz, D., Jernajczyk, W.: The incidence of sleep apnea in patients with stroke or transient ischemic attack; *J Physiol Pharmacol* 2006, 57(4): 385-390
- 131) **Williams, M.A.**, Ades, P.A., Hamm, L.F., Keteyian, S.J., La Fontaine, T.P., Roitman, J.L., Squires, R.W.: Clinical evidence for a health benefit from cardiac rehabilitation: an update; *Am Heart J* 2006, 152(5): 835-841
- 132) **Yaggi, H.K.**, Concato, J., Kernan, W.N., Lichtman, J.H., Brass, L.M., Mohsenin, V.: Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death; *N Engl J Med* 2005, 353: 2034-2041
- 133) **Young, T.**, Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, St., Badr, S.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults; *N Engl. J Med* 1993, 328: 1230-1235
- 134) **Young, T.**, Peppard, P.E., Gottlieb, D.J.: Epidemiology of obstructive sleep apnea; *Am J Respir Crit Care Med* 2002, 165: 1217-1239

## **8 Abbildungsverzeichnis:**

**Abbildung 1:** Grafische Darstellung der Entwicklung kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen beim OSAS (Vorlage aus Duchna 2001)

**Abbildung 2:** In der Polygraphie erkennt man ausgeprägte Blutdruckanstiege bis annähernd 230 mm Hg systolisch, die mit apnoeterminierenden Hyperventilationen einhergehen (RC: Atembewegung des Thorax, BP: Blutdruck, Abd: Atembewegung des Abdomens) aus: Internist 2002, 43: 1091-1098

**Abbildung 3:** Ambulant einsetzbares Screeninggerät für die Diagnose der Schlafapnoe (enthalten: Mikrophon, Nasensensoren, Pulsoximeter, und Lagedetektor)

**Abbildung 4 :** Anteil der SAS-Patienten am Gesamtkollektiv und die weitere Aufteilung in die milde und schwere Form des SAS in absoluten Zahlen

**Abbildung 5:** Prozentuale Verteilung des Geschlechtes in den beiden Gruppen und dem Gesamtkollektiv

**Abbildung 6:** Histogramme der verschiedenen Altersverteilungen in den beiden Gruppen (SAS/Nicht-SAS) zu Studienbeginn und am Ende der Studie (aktuell)

**Abbildung 7:** Prozentualer Anteil der Hypertoniker am Gesamtkollektiv

**Abbildung 8:** Anteil der Diabetiker am Gesamtkollektiv

**Abbildung 9:** Boxplot zur Darstellung des BMI bei Patienten mit und ohne SAS

**Abbildung 10:** Verteilung der Schweregrade der KHK (1-, 2-, 3- Gefäß-KHK) bei Patienten mit und ohne SAS in Prozent

**Abbildung 11:** Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen bzgl. der Durchführung einer PTCA oder einer Stentimplantation. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.

**Abbildung 12:** Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen bzgl. der Durchführung einer Bypassoperation. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.

**Abbildung 13:** Kaplan Meier Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen (SAS/kein SAS) bzgl. des Auftretens von Schlaganfällen. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.

**Abbildung 14:** Anzahl der Schlaganfälle bei Männern und Frauen

**Abbildung 15: Kaplan-Meier-Kurven zum Vergleich der beiden Gruppen bzgl. des Auftretens von Todesfällen. Zensierte Patienten sind aus der Beobachtung ausgeschieden, ohne dass das Zielereignis eingetreten ist.**

**Abbildung 16: Diagramm zur Darstellung der Todesfällen in den Gruppen und dem Gesamtkollektiv**

**Abbildung 17: Histogramm mit der Verteilung der Patienten bzgl. der Dauer der Studieneinbindung in beiden Gruppen**

**Abbildung 18: Boxplot zur unterschiedlichen Dauer der Studieneinbindung der Patienten mit und ohne SAS**

## **9 Tabellenverzeichnis:**

**Tabelle 1: Geschlechtsverteilung in den beiden Untergruppen und im Gesamtkollektiv in Prozent und absoluten Patientenzahlen**

**Tabelle 2: Arterieller Hypertonus bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 3: Diabetes mellitus bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 4: Hyperlipidämie bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 5: Nikotinkonsum bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 6: Familienanamnese bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 7: Auftreten von Tagesmüdigkeit bei den Patienten**

**Tabelle 8: Einnahme von Sedativa bei Pat. mit und ohne SAS**

**Tabelle 9: PTCA/Stentimplantationen bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 10: Vergleich PTCA/Stentimplantation bei Patienten ohne SAS und mit schwerem SAS**

**Tabelle 11: Vergleich Anzahl der Reinterventionen (PTCA/Stentimplantation) innerhalb des ersten Jahres und in dem Zeitraum > 1 Jahr**

**Tabelle 12: Vergleich der Anzahl der Bypassoperationen bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 13: Vergleich der Bypassoperationen bei Patienten mit schwerem SAS und ohne SAS**

**Tabelle 14: Vergleich der Patienten (mit/ohne SAS) mit Bypassoperation innerhalb des ersten Jahres und der Folgezeit.**

**Tabelle 15: Verteilungsmuster der Reinterventionen (PTCA/Stentimplantationen und Bypassoperationen) bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 16: Vergleich der Schlaganfälle bei Patienten ohne und mit SAS**

**Tabelle 17: Vergleich Schlaganfälle bei Patienten ohne und mit schwerem (AHI $\geq$ 20) SAS**

**Tabelle 18: Vergleich der Apoplexhäufigkeit bei Patienten mit leichtem und mit schwerem SAS**

**Tabelle 19: Vergleich Todesfälle bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 20: Vergleich der Anzahl der Todesfälle bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 21: Verstorbene Patienten (nach Todesursachen gruppiert) und nicht verstorbene Patienten mit und ohne SAS**



**Tabelle 22: Gruppierung der verstorbenen Patienten nach Todesursachen bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 23: Verstorbene Patienten (nach Todesursachen gruppiert) und nicht verstorbene Patienten mit schwerem SAS und ohne SAS**

**Tabelle 24: Vergleich Reinfarkte bei Patienten mit und ohne SAS**

**Tabelle 25: Übersicht der signifikanten und nicht signifikanten Unterschiede beider Gruppen (SAS/Kein SAS)**

**Tabelle 26: Übersicht der signifikanten und nicht signifikanten Unterschiede: kein SAS vs. schweres SAS ( $AHI \geq 20$ )**

# *Curriculum vitae*

## **Angaben zur Person**

Name: Matthias Kipp  
Geburtstag und -ort: 18.12.1972 in Borken/Westf.  
Familienstand: ledig  
Nationalität: deutsch  
Konfession: röm.-katholisch

## **Schulbildung**

9/79 bis 7/83 Grundsschule in Borken  
9/83 bis 6/92 Gymnasium Remigianum Borken  
6/92 Abitur

## **Freiwilliges Soziales Jahr**

9/92 bis 8/93 Pflegedienst in der chirurgischen Abteilung des  
St.-Vincenz Krankenhauses Datteln (Westf.)

## **Studium**

1993 bis 2001 Ludwig-Maximilians-Universität München  
Studiengang: Humanmedizin  
6/96 Physikum  
9/97 Erstes Staatsexamen  
3/00 Zweites Staatsexamen  
4/01 Drittes Staatsexamen

## **Beruf**

12/2001-05/2003 Arzt im Praktikum in der Klinik Dr. Schreiber in München, Innere  
Medizin  
06/2003-05/2006 Assistenzarzt in der Abteilung für Innere Medizin der Klinik Dr.  
Schreiber, München, seit 05/2005 zusätzlich interdisziplinärer  
Einsatz in der Abteilung für Chirurgie  
seit 04/2007 Assistenzarzt Allgemeinmedizinische Praxis  
Prof. Dr. med. Dr. phil. Thomas Möller, Promenadeplatz 12,  
80333 München

## *Danksagung*

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. Thomas von Arnim für die freundliche Überlassung des Themas und die Betreuung beim Erstellen dieser Arbeit.

Des Weiteren möchte ich den Kollegen vom Deutschen Herzzentrum, vor allem Frau PD Dr. Julinda Mehilli für ihre freundliche Unterstützung bei der Datenerfassung danken.

Auch bei meinen lieben Freunden Herrn Alexander Brinkschulte und Herrn Stefan Florenz möchte ich mich ganz herzlich für die hilfreichen Korrekturen meiner Arbeit bedanken.

***Meinen lieben Eltern gewidmet***