

Aus der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Augsburg

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang von Scheidt

***Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf die pulmonale
Thrombuslast, die Schwere der Erkrankung und das
Überleben bei akuter Lungenembolie***

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

vorgelegt von

Fabian Geißenberger

aus

Augsburg

Jahr

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. Thomas Berghaus

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. Nikolaus Kneidinger

Priv. Doz. Dr. Thomas Weig

Dekan: Prof. Dr. med. Thomas Gudermann

Tag der mündlichen Prüfung: 16.12.2021

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	3
Abkürzungsverzeichnis	5
Einleitung	7
1. Lungenembolie	7
1.1. Epidemiologie	7
1.2. Pathophysiologie und klinische Symptome	7
1.3. Risikofaktoren	8
1.4. Diagnostik	8
1.5. Therapie	9
2. Schlafapnoe	10
2.1. Definition	10
2.2. Epidemiologie	11
2.3. Diagnostik	11
2.4. Komorbiditäten	13
2.5. Therapie	13
3. Aktuelle Studienlage zum Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der Lungenarterienembolie	14
4. Zielsetzung dieser Arbeit	16
Methoden	18
1. Kollektiv	18
2. Diagnostische Verfahren	19
2.1. Klinische und Laborparameter	19
2.2. Diagnose der Lungenarterienembolie	19
2.3. Weitere radiologische Befundung	19
2.4. Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen	20
2.5. Risikostratifizierung	23
3. Therapie und Follow-up	23
4. Statistische Auswertung	23
Ergebnisse	25
1. Übersicht	25
2. Adjustierte Regressionsanalysen	28
3. Überlebenszeitanalyse	28
Diskussion	32
Zusammenfassung	46

Literaturverzeichnis	47
Tabellenverzeichnis.....	55
Abbildungsverzeichnis	56
Publikationsliste.....	57
Danksagung	58
Affidavit.....	59
Übereinstimmungserklärung.....	60

Abkürzungsverzeichnis

AASM: American Academy of Sleep Medicine

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

BMI: Body-Mass-Index

CPAP: continuous positive airway pressure

CRP: C-reaktives Protein

CTEPH: chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie

CTPA: Computertomographie mit Pulmonalisangiographie

EEG: Elektroenzephalographie

EMG: Elektromyographie

ESC: European Society of Cardiology

ESS: Epworth-Schläfrigkeitsskala

FKDS: Farbkodierte Kompressions-Duplex-Sonographie der Venen

HR: Hazard Ratio

HRV: heart-rate-variability

IL-6: Interleukin-6

INR: International Normalized Ratio

IQR: Interquartilabstand

KHK: Koronare Herzkrankheit

LAE: Lungenarterienembolie

LDL: Low-Density-Lipoprotein

LV: linker Herzventrikel

MRT: Magnetresonanztomographie

NMH: niedermolekulares Heparin

NT-proBNP: N-terminal pro brain natriuretic peptide

ODI: Entzündungsindex

OSA: Obstruktive Schlafapnoe

PAOI: pulmonalarterieller Obstruktionsindex

PESI: Pulmonary Embolism Severity Index

PG: Polygraphie

PSG: Polysomnographie

RDI: respiratory-disturbance-index

RV/LV-Ratio: Verhältnis des Durchmessers des rechten zum linken Herzventrikel

RV: rechter Herzventrikel

SD: Standardabweichung

sPESI: simplified Pulmonary Embolism Severity Index

TNI: Troponin-I

TVT: tiefe Beinvenenthrombose

Einleitung

1. Lungenembolie

1.1. Epidemiologie

Die akute Lungenarterienembolie (LAE) ist eine der häufigsten kardiovaskulären Todesursachen. In Deutschland wurden deswegen im Jahr 2017 56'671 Patienten stationär behandelt (1). Dies entspricht einer Inzidenz von 68 Fällen pro 100'000 Einwohner. Laut der offiziellen Todesursachenstatistik verstarben 2017 deutschlandweit 5'356 Patienten an einer LAE. Andere Autoren gehen von einer sehr hohen Zahl nicht diagnostizierter Fälle aus. Basierend auf Sektionsstatistiken und älteren Studien gibt es Schätzungen, die von bis zu 40'000 Todesfällen pro Jahr durch eine akute LAE in Deutschland ausgehen (2, 3). Trotz Fortschritten in der Behandlung ist die Kurzzeitletalität der Erkrankung mit bis zu 12% weiterhin sehr hoch (4).

Weltweit konnte in Studien in den letzten Jahren eine steigende Inzidenz beobachtet werden (5). Auch in Deutschland ist diese Entwicklung zu beobachten. Von 2007 bis 2017 hat die Inzidenz der Erkrankung um 35.7% zugenommen, sodass davon auszugehen ist, dass die Bedeutung der LAE als gesundheitsökonomisches Problem in Zukunft weiter steigen wird (1).

Bereits jetzt sind die Behandlungs- und Folgekosten der LAE erheblich. In einer amerikanischen Studie entstanden durch die durchschnittlich 3 Tage andauernde Krankenhausbehandlung Kosten in Höhe von 8'764 US-Dollar pro Patient (6). Die im Zeitraum eines Jahres nach der LAE ausgelösten Kosten summieren sich in Deutschland durchschnittlich auf etwa 21'000 € pro Patient (7). Somit stellt die LAE einen beträchtlichen Kostenfaktor im Gesundheitswesen dar. Mit der Umstellung auf die teureren, neuen oralen Antikoagulantien als Therapie der ersten Wahl könnten diese Kosten in Zukunft weiter steigen (2).

In der Akutphase äußert sich die akute LAE oft durch unspezifische Symptome, meist Dyspnoe, Hämoptysen, Thoraxschmerzen oder eine Synkope. In 94% der Fälle präsentiert sich der Patient mit mindestens einem dieser vier Symptome (8). Weitere mit der akuten LAE assoziierten Symptome sind Tachykardien, Husten oder Fieber (9). Nach abgeschlossener Behandlung berichten bis zu 50% der Patienten über Belastungseinschränkungen, Dyspnoe und eine reduzierte Lebensqualität (10). Beschwerden, die nach adäquater Behandlung der LAE persistieren, werden als post-Pulmonary-Emboli-Syndrom zusammengefasst. Die Gründe dafür sind vielfältig. Meist ist die inkomplette Auflösung der Thromben in der Lungenstrombahn verantwortlich. 50% der Patienten wiesen 6 Monate nach der LAE noch Perfusionsdefekte der Lungenstrombahn auf (11). Weitere Ursachen des post-Pulmonary-Emboli-Syndroms können ein erhöhter pulmonal-arterieller Druck, eine persistierende Funktionsstörung des rechten Ventrikels oder in seltenen Fällen - als Maximalvariante - eine chronisch thrombembolische pulmonale Hypertonie (CTEPH) sein.

1.2. Pathophysiologie und klinische Symptome

Durch den partiellen oder kompletten Verschluss einer oder mehrerer Lungenarterien durch Thromben kommt es zu einer verminderten Gasaustauschfläche und zu einer

Druckerhöhung im Lungenkreislauf, welche bis zu einer Rechtsherzinsuffizienz führen kann. Korrespondierende Symptome bei den Patienten sind Dyspnoe, Thoraxschmerz, Hämoptysen oder eine Tachykardie. Ätiologisch lässt sich oft eine tiefe Bein- oder Beckenvenenthrombose (TVT) ermitteln. Der in den Extremitäten entstehende Thrombus haftet nicht fest an der Gefäßwand. Als Folge können sich Teile des Thrombus ablösen. Diese werden über die untere Hohlvene in den rechten Vorhof und rechten Ventrikel gespült. Der Thrombus wird anschließend mit dem Blutstrom in die Lungenstrombahn transportiert und verstopft dort die sich verzweigenden und im Gefäßquerschnitt distal kleiner werdenden arteriellen Gefäße der Lunge. Die aufgrund der unspezifischen Symptome schwierige Diagnosestellung und die hohe Letalität erfordern eine besondere Fokussierung auf die Prävention der LAE. Dabei sollte insbesondere das frühzeitige Erkennen von Risikopatienten und deren Behandlung im Vordergrund stehen.

1.3. Risikofaktoren

Es gibt bereits einige, seit vielen Jahren bekannte Risikofaktoren. Sehr häufig ist die LAE die Folge einer TVT. Bis zu 80% der Patienten mit akuter LAE haben eine TVT (12). Patienten mit LAE sind meistens ältere oder übergewichtige Patienten, Schwangere, Patienten nach größeren operativen Eingriffen oder mit Mobilitätseinschränkung und Patienten mit einer erhöhten Gerinnungsneigung. Andere Risikofaktoren sind die hormonelle Kontrazeption, Hormonersatztherapie und maligne Tumore (8). Die alleinige Abwesenheit von Risikofaktoren macht eine LAE aber nicht unwahrscheinlich, denn in bis zu 50% der Fälle liegt eine idiopathische LAE vor (4). Aufgrund der schlechten Prognose der LAE ist die Suche nach weiteren Risikofaktoren essentiell. Als ein solcher wird auch die obstruktive Schlafapnoe (OSA) vermutet (13–17).

1.4. Diagnostik

Da die akute LAE einen kardiovaskulären Notfall darstellt, ist eine schnelle Diagnosestellung erforderlich. Aktuelle Leitlinien empfehlen ein risikoadaptiertes Vorgehen (18). Der diagnostische Algorithmus wird in Abbildung 1 dargestellt. Zu Beginn sollte die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer LAE und deren Risikoprofil abgeschätzt werden. Dazu werden die Bewertung der hämodynamischen Stabilität und die Bestimmung des Geneva-Score sowie des Wells-Score empfohlen. Bei systemischer Hypotonie geht man von einer hohen Wahrscheinlichkeit sowie einer Hochrisiko-LAE aus. Deshalb ist die unverzügliche Einleitung der Diagnostik obligat. Falls der Patient stabil genug ist, stellt die Computertomographie mit Angiographie der Pulmonalarterien (CTPA) die Methode der ersten Wahl dar (19). Andernfalls wird die Durchführung einer transthorakalen Echokardiographie empfohlen (18). In dieser Untersuchung wird die vermutete LAE durch indirekte Zeichen wie Rechtsherzdilatation sowie paradoxe Septumbewegungen nachgewiesen und dadurch die Indikation zur Therapie gestellt.

Präsentiert sich der Patient mit milder Symptomatik, entspräche dies einer Nicht-Hochrisiko-LAE und die Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen der Erkrankung wird mithilfe des Geneva- oder des Wells-Score bewertet (20). Diese Rating Tools kategorisieren die Wahrscheinlichkeit des Vorliegens einer LAE in drei Stufen: niedrig, intermediär und hoch. Bei hoher Wahrscheinlichkeit wird die unverzügliche

Durchführung einer CTPA empfohlen. Bei niedriger oder intermediärer Wahrscheinlichkeit sollte zuerst ein D-Dimer Test erfolgen. Dieser schließt bei negativem Ergebnis eine akute LAE aufgrund des hohen negativen prädiktiven Wertes aus. Ein positiver Test kann eine akute LAE allerdings nicht beweisen, da die D-Dimer Spiegel auch in vielen anderen Situationen erhöht sind, beispielsweise in fortgeschrittenem Alter, bei einer Schwangerschaft, bei Tumoren und entzündlichen Erkrankungen (21). Zur Bestätigung der Diagnose der LAE muss daher eine CTPA erfolgen (18).

Eine weitere wichtige Methode in der Diagnostik ist die farbkodierte Kompressions-Duplex-Sonographie der Beinvenen (FKDS). Sie ist einfach durchzuführen, in fast jeder Notaufnahme verfügbar und weist keine Strahlenbelastung auf. Bei hoher klinischer Wahrscheinlichkeit einer LAE oder positivem D-Dimer Spiegel kann der Nachweis einer Phlebothrombose als Bestätigung einer LAE bewertet werden. Die Anwendung der FKDS erfolgt vor allem bei Patienten, die aufgrund von Kontraindikationen wie Niereninsuffizienz oder Schwangerschaft eine CTPA vermeiden sollten.

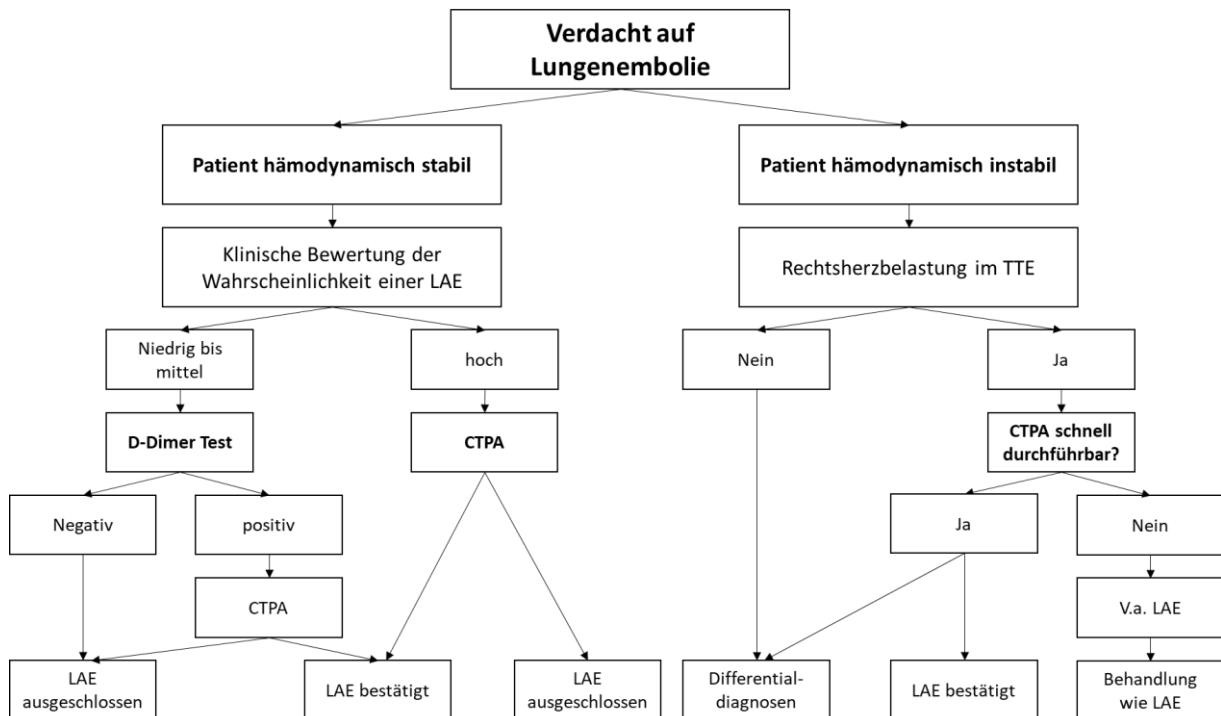


Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf akute Lungenembolie gemäß der Leitlinie 2019 der European Society of Cardiology (ESC) (2) (eigene Darstellung).

1.5. Therapie

Ziele der Therapie sind die hämodynamische Stabilisierung, Besserung der Dyspnoe, Reduktion der Thrombuslast und der Rechtsherzbelastung sowie die Verhinderung von Rezidiven. Um dies zu erreichen, erhält der Patient eine Blutverdünnung (Antikoagulation). Ein schnellstmöglicher Beginn der Antikoagulation kann die Letalität und Morbidität einer akuten LAE reduzieren und ist daher von entscheidender Bedeutung (22). Die Antikoagulation sollte bei allen Risikogruppen erfolgen. Die Wahl

des Arzneimittels orientiert sich dabei an den Nebenerkrankungen und an dem Risikoprofil des Patienten sowie an der erwünschten Wirkdauer.

Eine Sondersituation stellt die Hochrisiko-LAE dar. In diesem Fall werden neben der Antikoagulation kreislaufwirksame Medikamente wie Noradrenalin oder Dobutamin und eine systemische Thrombolyse-Therapie verabreicht. In Deutschland sind zur Lysetherapie Alteplase, Urokinase und Streptokinase zugelassen (12). Sollten absolute Kontraindikationen gegen die systemische Thrombolyse bestehen, so kann in speziellen Zentren auch die Durchführung einer operativen Thrombektomie oder einer lokalen Lyse erwogen werden.

Bei Lysetherapie, hohem Blutungsrisiko oder Niereninsuffizienz wird die Gabe von unfraktioniertem Heparin als Antikoagulans empfohlen. Das Mittel der Wahl bei allen anderen Patienten hat sich im Laufe der letzten Jahre geändert. In der ESC Leitlinie von 2014 wurde der Beginn einer Therapie mit niedermolekarem Heparin (NMH) oder Fondaparinux empfohlen (23). Begleitend dazu sollte eine orale Therapie mit Vitamin-K-Antagonisten begonnen werden. Sobald die International Normalized Ratio (INR) im Zielbereich zwischen 2.0 und 3.0 liegt, sollte die Therapie als alleinige Gabe von Vitamin-K-Antagonisten fortgeführt werden (22).

Die aktualisierte ESC Leitlinie von 2019 hat nun veränderte Empfehlungen abgegeben. Als Mittel der Wahl werden nun direkte orale Antikoagulantien statt Vitamin-K-Antagonisten empfohlen. Rivaroxaban und Apixaban sind als Monotherapie bei akuter LAE zugelassen, sie müssen allerdings initial für 21 bzw. 7 Tage in erhöhter Dosierung verabreicht werden (24). Dabigatran und Edoxaban dürfen erst nach einer initialen Therapie mit NMH oder Fondaparinux verabreicht werden.

Die Antikoagulation bei LAE mit temporären Auslösern wird für eine Dauer von mindestens 3 Monaten empfohlen. Die Indikation zur verlängerten Antikoagulation wird bei einer idiopathischen LAE ohne Auslöser, bei Vorliegen von persistierenden Risikofaktoren, beispielsweise einer Tumorerkrankung, oder bei einem Antiphospholipid-Syndrom gestellt. Neuere Studien konnten einen Benefit einer verlängerten Antikoagulation bei gleichzeitig niedrigem Blutungsrisiko zeigen (25), sodass eine großzügigere Indikationsstellung der verlängerten Blutverdünnung in der aktuellen Leitlinie empfohlen wird (18).

2. Schlafapnoe

2.1. Definition

In den letzten Jahren gab es vermehrt Studien, die eine erhöhte Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) bei Patienten mit LAE nachwiesen (13, 14, 26). Die OSA ist eine Erkrankung, die durch häufige, meist sekundenlange Episoden der Atemwegsobstruktion (Abbildung 2) mit konsekutiver Sauerstoffentsättigung oder Weckreaktion (Arousal) während des Schlafes gekennzeichnet ist. Die Gründe der Atemwegsobstruktion können dabei vielseitig sein. Häufigste Auslöser sind ein Kollaps der Pharynxmuskulatur durch muskulären Hypotonus, anatomische Veränderungen in den luftleitenden Abschnitten des Kopf-Hals-Bereichs oder Tonsillenvergrößerungen (27).

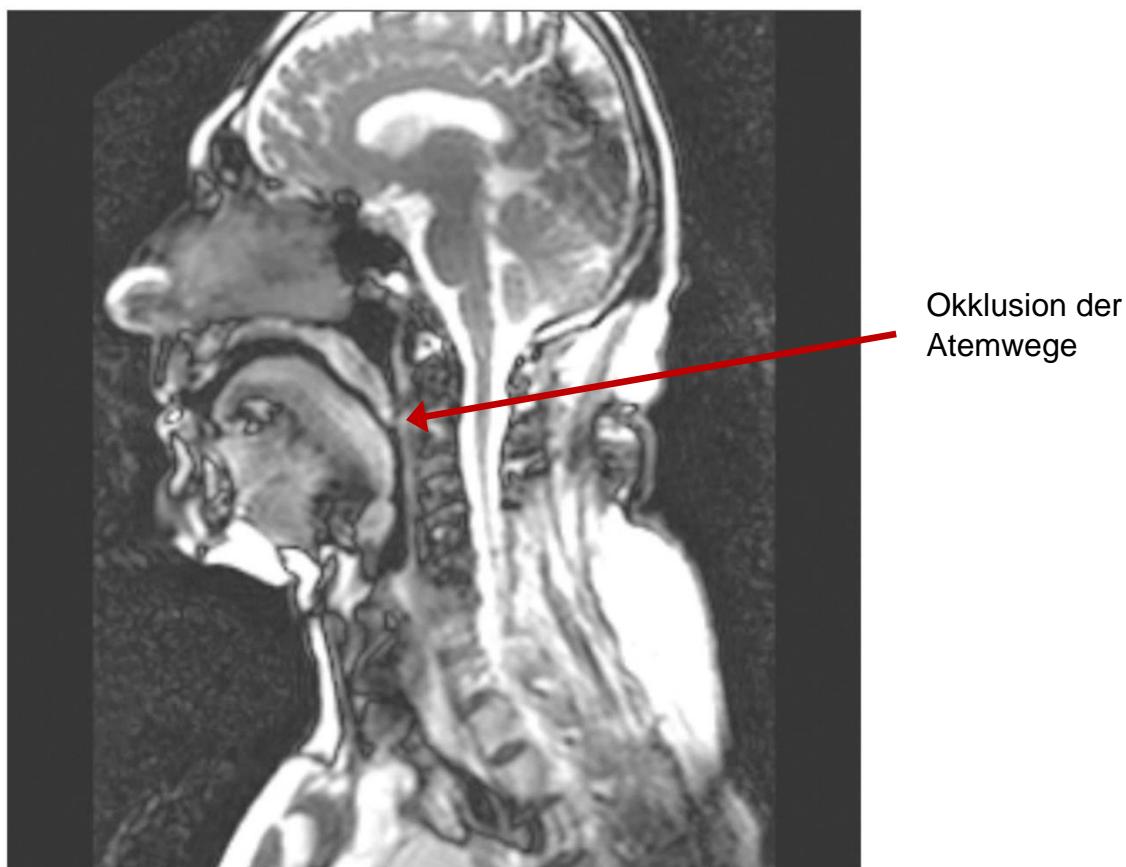


Abbildung 2: Ausschnitt einer dynamischen Magnetresonanztomographie-Aufnahme (MRT) eines Patienten während der Inspiration bei komplett okkludierten Atemwegen (bearbeitet nach Kuipers et al.) (28).

2.2. Epidemiologie

Die OSA ist mit einem Anteil von 85% die häufigste Form der schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die genauen Angaben zur Prävalenz schwanken stark, da von einer deutlichen Unterdiagnostik und hohen Dunkelziffer der Erkrankung ausgegangen wird. Berechnungen zufolge leiden zwischen 5% bis 15% der Bevölkerung an OSA (27, 29, 30). 2019 wurde eine Studie zur Prävalenz veröffentlicht, die schätzt, dass es weltweit etwa 936 Millionen Patienten mit Schlafapnoe gibt (31). Diese Prävalenz ist vergleichbar mit der arteriellen Hypertonie oder dem Diabetes mellitus. Die erste deutsche populationsbasierte Prävalenzstudie wurde 2019 veröffentlicht und konnte bei 21% der Teilnehmer einen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $> 15/h$ feststellen (32). Die Prävalenz der Erkrankung nimmt mit steigendem Lebensalter zu. Weitere Risikofaktoren sind männliches Geschlecht, Übergewicht, Rauchen, Alkoholkonsum, Menopause und die Einnahme von Schlafmitteln (27). Die OSA tritt auch vermehrt bei Patienten mit anatomischen Veränderungen, wie einem kleinen Unterkiefer oder großen Rachenmandeln, auf.

2.3. Diagnostik

Die Diagnostik der OSA ist aufgrund unspezifischer Symptome, wie Tagesmüdigkeit, nicht-erholsamem Schlaf oder Schnarchen, schwierig. Die charakteristischen Atempausen können oft nur fremdanamnestisch ermittelt werden.

Hinweise auf eine schlafbezogene Atmungsstörung können durch Fragebögen wie der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) oder dem STOP-Bang-Fragebogen erhoben werden (33). Der Goldstandard in der Diagnostik der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist die Polysomnographie (PSG) (34). Diese Untersuchung wird während einer Nacht im Schlaflabor durchgeführt und kombiniert verschiedene Verfahren: Atemflussmessung, Bestimmung der Thorax- und Abdomenexkursionen, Elektrokardiographie, Elektrookulographie, Elektroenzephalographie (EEG), Elektromyographie (EMG) und Pulsoxymetrie.

Ein Screening-Verfahren stellt die Polygraphie (PG) dar. Dabei werden der Atemfluss, die Atembewegungen und Sauerstoffsättigung ermittelt. Im Unterschied zur PSG findet hier keine Aufzeichnung der Hirnströme, Augenbewegung und Muskelaktivität statt. Der Vorteil der PG liegt in der geringeren Komplexität, den geringeren Kosten sowie dem kleinen, portablen Packmaß, welches die Durchführung der Untersuchung beim Patienten zu Hause ermöglicht (Abbildung 3).

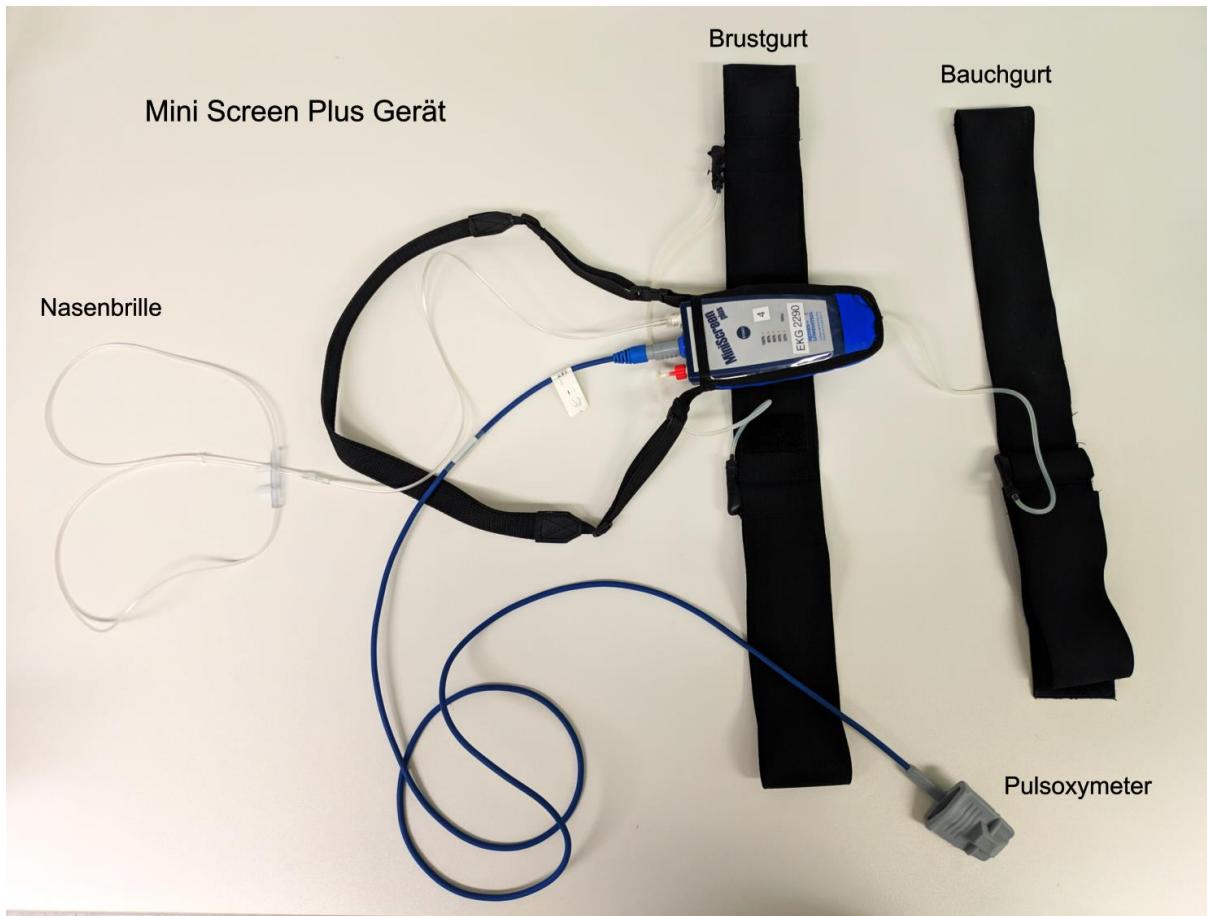


Abbildung 3: PG-Gerät MiniScreen Plus von Löwenstein Medical® (eigenes Foto)

Diagnostisch relevant sind die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen. Eine Apnoe ist als Atempause, eine Hypopnoe als reduzierte Atemtätigkeit mit begleitendem Abfall der Sauerstoffsättigung definiert (34). Die Auswertung der Schlafuntersuchungen orientiert sich am Handbuch der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (34). Seit Oktober 2012 gelten überarbeitete Kriterien. Eine Apnoe ist als mindestens zehn Sekunden dauernde Episode mit mindestens 90 prozentigem Abfall des Atemflusses definiert. Eine Hypopnoe dauert ebenfalls mindestens 10 Sekunden und erfordert

einen Abfall des Atemflusses um mindestens 30% sowie zusätzlich einen Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% oder die Assoziation mit einem Arousal. Die verwendeten Kriterien werden anschließend im Methodenteil ausführlich vorgestellt.

Die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen wird im Verhältnis zur aufgezeichneten Schlafdauer betrachtet und als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in der Einheit Episoden pro Stunde (n/h) angegeben. Als relevante OSA wird ein $AHI \geq 15/h$ definiert.

Die Diagnose eines OSA-Syndroms wird gestellt, wenn keine andere Erklärung für die schlafbezogene Atmungsstörung vorliegt und eines der beiden folgenden Kriterien erfüllt ist:

- $AHI \geq 15 /h$
- $AHI \geq 5 /h$ und typische klinische Symptome oder relevante Komorbidität

Für die korrekte Diagnostik der OSA spielt neben der Wahl einer adäquaten Methode auch der Untersuchungszeitpunkt eine große Rolle. Eine kardiale Teilkompensation der Rechtsherzinsuffizienz sollte bei Patienten mit akuter LAE abgewartet werden. In einer Studie wurde gezeigt, dass die AHI-Werte nach hämodynamischer Stabilisierung des Patienten denen nach erfolgreicher LAE-Therapie entsprechen (35).

2.4. Komorbiditäten

Bereits bekannt ist der Zusammenhang zwischen OSA und arterieller Hypertonie. Anschließende Studien konnten Assoziationen zwischen OSA und anderen kardiovaskulären Erkrankungen herstellen, zum Beispiel Schlaganfall, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder Insulinresistenz (37, 38). Daraufhin wurde spekuliert, ob es sich hierbei nur um eine Koinzidenz durch ähnliche Risikofaktoren wie Alter und Adipositas handelt oder ob kausale Zusammenhänge vorhanden sind. Neuere Studien konnten nun zeigen, dass die OSA ein unabhängiger Risikofaktor für diese kardiovaskulären Erkrankungen ist (13). In mehreren Arbeiten wurden auch verschiedene Veränderungen auf struktureller und biochemischer Ebene dargestellt. So zeigen Patienten mit OSA eine erhöhte Sympathikusaktivität, gesteigerte Inflammationsreaktionen, Endotheldysfunktionen und einige Patienten wiesen sogar hirnorganische Veränderungen auf (39, 40).

2.5. Therapie

Das Ziel der Therapie sind die Wiederherstellung eines ruhigen, erholsamen Schlafes sowie die Normalisierung der AHI-Werte. Studien konnten zeigen, dass sich ein gutes Therapieansprechen auch positiv auf die OSA-assoziierten Folgeerkrankungen auswirkt und beispielsweise die bei der OSA auftretenden Gefäßerkrankungen unter CPAP-Therapie reversibel sind (41, 42).

Es gibt verschiedene Therapiekonzepte, die sich an der Krankheitsschwere und Ätiologie orientieren. Sie können in apparative, konservative und operative Ansätze gegliedert werden. Als Goldstandard ist die continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie etabliert. Die CPAP-Therapie erzeugt einen durchgängig positiven Atemwegsdruck. Dieser verhindert das Kollabieren der Atemwege durch eine pneumatische Schienung. Das Gerät besteht aus einem Befeuchter, einer Maske und einem Kompressor (Abbildung 4). Die Therapie wird von den Patienten sehr gut toleriert und konnte in vielen Studien ihre Effektivität unter Beweis stellen (41, 42).



Abbildung 4: CPAP-Therapie mit Full Face Maske und CPAP-Gerät im Hintergrund (43).

Bei Intoleranz der CPAP-Therapie stellt die Unterkieferprotrusionsschiene eine Alternative dar. Konservative Therapieoptionen bestehen aus einer Verhaltensänderung. Dazu gehört die Einhaltung der Schlafhygiene, die Vermeidung des Schlafens in Rückenlage sowie die Gewichtsreduktion. Die wichtigsten und häufigsten operativen Eingriffe bei OSA sind Nasenoperationen und die Uvulopalatopharyngoplastik. Sie werden eingesetzt, wenn die OSA durch anatomische Fehlbildungen bedingt ist.

3. Aktuelle Studienlage zum Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der Lungenarterienembolie

Während der Einfluss der OSA auf arterielle Gefäßerkrankungen bereits erforscht ist, besteht für den Zusammenhang zwischen OSA und venösen Thrombembolien, wie der akuten LAE, noch viel Forschungsbedarf. Erkrankungen des arteriellen Gefäßsystems, wie Myokardinfarkt oder Apoplex, entstehen meistens durch rupturierte Plaques, wohingegen die akute LAE häufig durch einen abgelösten venösen Thrombus im Rahmen einer TVT verursacht wird. Obwohl es jeweils zu einer partiellen oder vollständigen Okklusion eines Blutgefäßes kommt, handelt sich um unterschiedliche pathophysiologische Abläufe. Hauptsrisikofaktor für arterielle Gefäßverschlüsse sind atherosklerotische Veränderungen, die zur spontanen Ruptur und Ischämie des dahinterliegenden Versorgungsgebietes führen können. Bei venösen Thrombosen stehen andere Faktoren im Vordergrund, vor allem die "Virchow Trias" aus Stase, veränderter Blutzusammensetzung und Endothelalteration (44). Deshalb darf aufgrund der Assoziation zwischen OSA und Apoplex oder Myokardinfarkt nicht per se ein Zusammenhang zwischen OSA und akuter LAE

vermutet werden. Dennoch gibt es Hinweise, dass auch eine Assoziation zwischen der OSA und der akuten LAE besteht (13, 16, 17).

Bisher konnte in mehreren Studien eine erhöhte Prävalenz der OSA bei Patienten mit LAE nachgewiesen werden (13, 14, 26). Zwei Studien vergleichen jeweils Patienten mit akuter LAE gegen eine gematchte Kontrollgruppe ohne LAE. Dabei lag die Prävalenz von OSA in der Kontrollgruppe jeweils bei etwa 12%, während die Prävalenz bei Patienten mit LAE 18% respektive 21% betrug (13, 14). Auch die Rezidiv-Wahrscheinlichkeit einer LAE war bei OSA-Patienten deutlich erhöht (21,4% vs. 6,8%, $p = 0.047$) (45).

Anfänglich wurde die Hypothese aufgestellt, dass die OSA Folge der Rechtsherzdekompensation bei akuter LAE sein könnte. Durch die Rechtsherzbelastung könnte es tagsüber zu Ödemen in der unteren Extremität kommen. Diese könnten in der Nacht durch den geringeren hydrostatischen Druck in den Beinen umverteilt werden und zu Flüssigkeitseinlagerungen im Halsbereich, unter anderem im Pharynx, führen und die Atemwege einengen (46). Passend zu dieser Hypothese ist die Beobachtung, dass bei zentraler Schlafapnoe eine Verstärkung der Erkrankung durch Herzinsuffizienz bekannt ist. Neuere Studien konnten nun allerdings zeigen, dass die Schwere der OSA nicht wesentlich durch die LAE beeinflusst wird (35).

Durch die Vielzahl an gemeinsamen Risikofaktoren und Komorbiditäten stellte sich die Frage, ob die OSA tatsächlich einen unabhängigen Einfluss auf die LAE hat oder ob der Einfluss nur durch die Komorbiditäten vermittelt wird. Diese Hypothese haben kürzlich mehrere Studien untersucht. Hervorzuheben ist dabei insbesondere die Untersuchung von *Alonso-Fernández et al.*, die in einer für mehrere potentielle Störvariablen adjustierten Analyse diesen Zusammenhang prüfte. Sie kam zu dem Ergebnis, dass die OSA auch bei vorliegenden Nebenerkrankungen und nach Adjustierung für Störvariablen wie Body-Mass-Index (BMI) und Alter weiterhin ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung einer LAE ist (13). In einem kürzlich erschienenen Review wurde dieser Zusammenhang nochmals bestätigt (16).

Eine weitere Beobachtung, die den Zusammenhang zwischen OSA und akuter LAE belegt, ist das vermehrte schlafassoziierte Auftreten der LAE bei Patienten mit OSA (47).

In den letzten Jahren konnten Studien bei OSA-Patienten pathophysiologische Veränderungen feststellen, die auch bei der LAE von Bedeutung sind. So zeigten sich bei OSA-Patienten erhöhte Gerinnungsfaktoren, eine beeinträchtigte kardiale Funktion und eine verstärkte Aktivierung inflammatorischer Prozesse (16). Bislang fokussierten sich die meisten Studien auf vereinzelte, oftmals im Labor bestimmte Parameter. So wurden im Blut von OSA-Patienten erhöhte Werte von Faktor VIIa, Faktor XIIa und Fibrinogen gefunden (48, 49). *Yokoe et al.* fanden erhöhte Interleukin-6 (IL-6) und C-reaktives Protein (CRP) Werte im Serum von OSA-Patienten (50). Die Datenlage zu den Auswirkungen dieser laborchemischen Veränderungen auf Folgeerkrankungen der OSA ist bislang jedoch insuffizient.

Es gibt nur sehr wenige klinische Studien, die die Schwere der LAE bei Patienten mit OSA untersucht haben. *Konnerth et al.* konnten zeigen, dass eine OSA signifikant

häufiger bei Intermediär-Risiko oder Hoch-Risiko-LAE vorlag (26). Der Zusammenhang der OSA mit anderen Prognosefaktoren der LAE wie Rechtsherzbelastung, erhöhten N-terminal pro brain natriuretic peptide (NT-proBNP)- oder Troponin-I-Werten (TNI) ist hingegen noch unzureichend erforscht.

Bisher wurden ebenfalls keine aussagekräftigen Daten zur Überlebenswahrscheinlichkeit bei OSA und LAE veröffentlicht. Es gibt bislang nur eine Studie zu dieser Fragestellung. *Ghiasi et al.* konnten keinen Einfluss der OSA auf die Überlebenszeit bei akuter LAE erkennen (51). Allerdings weist diese Studie auch deutliche Schwächen auf, die die Interpretation stark einschränken. So wurde die OSA nur anhand des STOP-Bang-Questionnaire ermittelt und es erfolgte keine apparative Schlafapnoe Diagnostik.

Die im Rahmen dieser Promotionsarbeit angefertigte und 2019 veröffentlichte Studie „Obstructive sleep apnea is associated with pulmonary artery thrombus load, disease severity, and survival in acute pulmonary embolism“ ist weltweit die Erste, die den Einfluss von OSA auf den klinischen Zustand und das Überleben bei LAE-Patienten zu quantifizieren versucht (52). Ebenfalls noch in 2019 wurde eine Studie von *Toledo-Pons et al.* veröffentlicht, die einen Zusammenhang zwischen OSA und einer erhöhten pulmonalen Thrombuslast sowie einem erhöhten prognostischen Risikoscore beschreibt (53).

Auch wenn in 2019 einige neue Arbeiten publiziert wurden, ist der Zusammenhang zwischen akuter LAE und OSA noch ungenügend erforscht. Bisherige Daten beweisen zwar das Vorhandensein einer Interaktion der beiden Krankheitsbilder, die genauen Mechanismen und die klinische Relevanz der Interaktion der Erkrankungen sind jedoch noch ungeklärt. In Anbetracht dieses Mangels an validen Daten empfahlen die Autoren eines kürzlich erschienenen Reviews die Durchführung weiterer Untersuchungen des Zusammenhangs zwischen OSA und LAE unter Einbeziehung von Überlebensdaten (16). Die große Notwendigkeit zur Durchführung dieser Studien zeigt sich auch in der Diskrepanz zwischen einer hohen Prävalenz der LAE und OSA und einer geringen evidenzbasierter Datenlage.

4. Zielsetzung dieser Arbeit

Das Ziel dieser Studie war, den Einfluss der OSA auf den Schweregrad der LAE zu quantifizieren sowie mögliche kausale Zusammenhänge zu beobachten, um Hypothesen für weitergehende pathophysiologische Untersuchungen zu generieren. Aufgrund der Hinweise auf einen prokoagulatorischen Einfluss der OSA auf die LAE wurde in dieser Arbeit die pulmonale Thrombuslast in Abhängigkeit des Schweregrades der OSA betrachtet. Andere Studien konnten wie oben beschrieben eine erhöhte Gerinnungsneigung anhand von Laborwerten feststellen. Die Hypothese lautete daher, dass Patienten mit OSA bei Vorliegen einer akuten LAE eine höhere Thrombuslast aufweisen. Um prognostische Aussagen treffen zu können, wurde der Einfluss der OSA auf das Langzeitüberleben betrachtet.

Zugleich wurde der Einfluss der OSA auf relevante Prognoseparameter der LAE wie Rechtsherzbelastung, simplified Pulmonary Embolism Severity Score (sPESI) und TNI-Werte beobachtet. Nachdem bereits eine erhöhte Prävalenz von Lungenembolien

bei OSA-Patienten bekannt ist, war das Ziel dieser Arbeit, die Auswirkungen der OSA auf die Schwere der akuten LAE zu untersuchen.

Die Klärung dieser Fragen soll einen Beitrag zur Prävention und besseren Behandlung der LAE bei OSA-Patienten leisten.

Methoden

1. Kollektiv

Die Arbeit fand im Rahmen einer prospektiven observativen Kohortenstudie statt. Dieses Studiendesign ist besonders gut geeignet, Risikofaktoren für häufige Krankheiten zu bestimmen. Untersucht wurden in dieser Studie insgesamt 200 Patienten, die aufgrund einer akuten LAE zwischen August 2011 und März 2016 im Klinikum Augsburg behandelt wurden (Abbildung 5). In die vorliegende Promotionsarbeit wurden nur Patienten mit vollständigen Laborwerten, klinischen und radiologischen Daten aufgenommen. OSA-Patienten unter laufender Therapie oder Patienten, die aufgrund ihres reduzierten Gesundheitszustandes ungeeignet zur Diagnostik mittels Polygraphie waren, wurden von der Studienpopulation ausgeschlossen. Die Anwendung dieser Selektionskriterien reduzierte die Studienpopulation auf 120 Fälle.

Zusätzlich wurden Patienten mit unzureichenden PG-Daten, beispielsweise einer Aufzeichnungsdauer unter 4h, ausgeschlossen. Ebenso konnten Patienten mit Artefakten in den PG-Daten nicht berücksichtigt werden. Gelegentlich vorkommende Artefakte waren verfälschte Sauerstoffsättigungsmessungen durch eine Dislokation des Pulsoxymetersensors sowie fehlerhafte Atemflussmessungen bei Mundatmung und Verrutschen der Nasenbrille. Insgesamt konnten schließlich 101 Patienten aufgenommen werden. Durch die genannten Ausschlusskriterien handelte es sich nicht um konsekutive Patientenfälle.

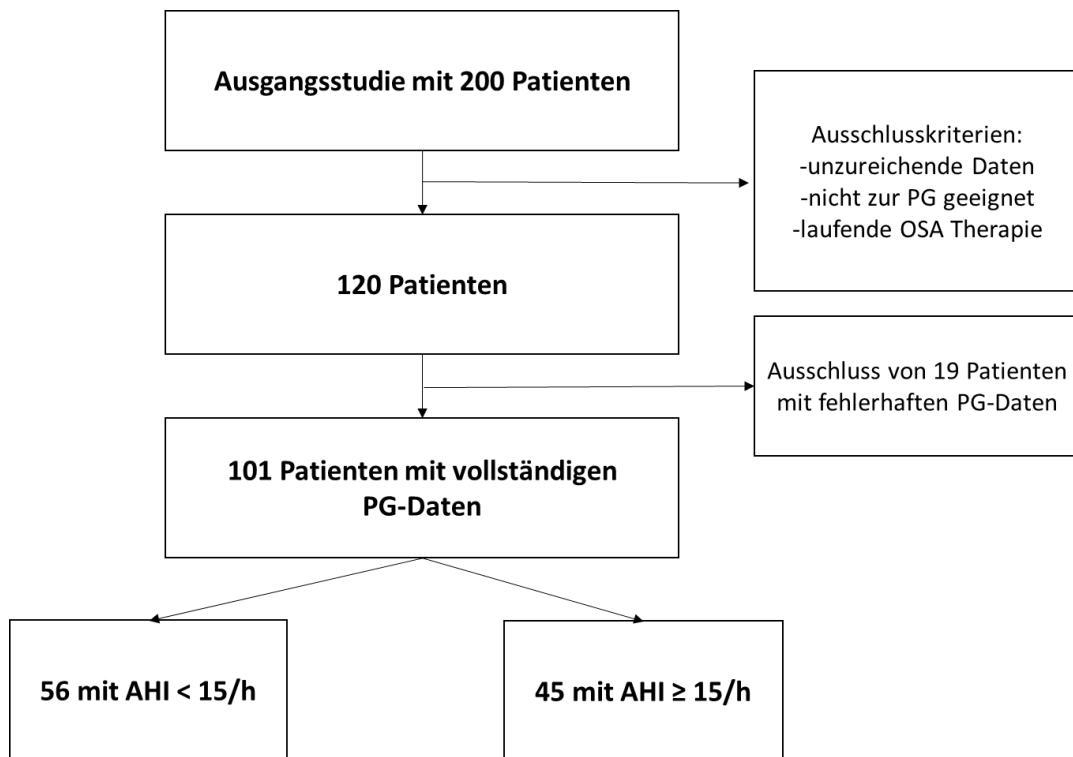


Abbildung 5: Patientenselektion.

Alle Patienten erklärten ihre Zustimmung zur Teilnahme an der Studie. Die Studie berücksichtigt die Anforderungen der Helsinki-Erklärung von 1964. Zusätzlich wurde

die Untersuchung von den Ethikkommissionen der LMU München und des Klinikums Augsburgs genehmigt (Projekt Nummer 080-11 mit Zusatz BKF 2017-2).

2. Diagnostische Verfahren

2.1. Klinische und Laborparameter

Die Vitalparameter wurden den Aufzeichnungen beim Erstkontakt während der Behandlung in der Notaufnahme entnommen.

Die Laborwerte stammen aus Blutuntersuchungen bei Aufnahme der Patienten. Anhand der NT-proBNP- und TNI-Spiegel wurde das Ausmaß der myokardialen Schädigung quantifiziert. Sie stellen einen guten Marker der Ventrikelbelastung infolge der Nachlasterhöhung durch die thrombosierten Lungengefäße dar, können aber auch durch andere Nebenerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK) oder Niereninsuffizienz erhöht sein. Bei der Bestimmung der TNI-Spiegel erfolgte während der Studienlaufzeit ein Gerätewechsel in der labormedizinischen Abteilung. Durch die unterschiedlichen Referenzwerte der beiden Geräte wird auf eine Angabe der absoluten Werte verzichtet. Um eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wird dichotom zwischen erhöhten und normwertigen TNI-Spiegeln unterschieden.

Die Medikamentenanamnese erfolgte vorrangig anhand des Medikationsplans der Patienten. Nebenerkrankungen wurden sowohl anamnestisch im Patientengespräch als auch durch Aufzeichnungen und Recherche in Arztbriefen erhoben. Die Erfassung der Nebenerkrankungen diente der Überprüfung möglicher Störvariablen. Hierbei lag ein besonderer Fokus auf der Erfassung begleitender Lungenerkrankungen (Asthma, COPD, Lungenemphysem, Lungenfibrose und pulmonale Hypertonie), einer Niereninsuffizienz, eines Diabetes mellitus und aktiver Krebserkrankungen.

2.2. Diagnose der Lungenarterienembolie

Zur Sicherung der Diagnose der akuten LAE wurde eine CTPA durchgeführt. Diese erfolgte an einem Multidetector-CT-Gerät mit intravenöser Verabreichung von iodhaltigem Kontrastmittel. Die zeitliche Koordination der Kontrastmittelgabe wurde an das kardiale Schlagvolumen der Patienten adaptiert. Nach Gabe eines Testbolus konnte für die Untersuchung der Zeitpunkt der optimalen Kontrastierung der Pulmonalarterien bestimmt werden. Die CTPA wurde in den aktuellen Leitlinien als diagnostischer Goldstandard empfohlen (18). Bei ihrer Durchführung wurden die standardmäßigen Einstellungen der CTPA-Untersuchung des Klinikums Augsburg verwendet.

Alle Patienten erhielten zusätzlich vor Entlassung eine Echokardiographie zur Beurteilung der ventrikulären Funktion.

2.3. Weitere radiologische Befundung

Die Daten der CTPA wurden von zwei erfahrenen Radiologen mit mehrjähriger klinischer Expertise in der CT-Befundung ausgewertet. Dabei wurden retrospektiv nach bereits erfolgter Diagnosestellung der LAE sowohl das Verhältnis des Durchmessers des rechten Ventrikels zum Durchmesser des linken Ventrikels (RV/LV-Ratio) als auch der Qanadli-Score ermittelt.

Bei der Bestimmung der RV/LV-Ratio wurde jeweils der maximale Durchmesser zwischen Endokard und Ventrikelseptum bestimmt. Typischerweise wurden die maximalen Durchmesser der Ventrikel in verschiedenen Schnitthöhen der CT-Daten ermittelt. Die Bestimmung der Durchmesser erfolgte durch gemeinsame Übereinstimmung der Radiologen hinsichtlich des maximalen Durchmessers.

Zur Bestimmung der pulmonalarteriellen Thrombuslast ist der Qanadli-Score etabliert. Er ist ein semiquantitatives Verfahren, das sich aus dem Obstruktionsgrad und der Anzahl der betroffenen Lungensegmentarterien zusammensetzt. Dabei werden für jede Lunge je 10 Segmentarterien betrachtet. 2 Punkte werden für eine komplette Okklusion, 1 Punkt für eine mittelgradige Obstruktion und 0 Punkte für eine fehlende, radiologisch nicht sichtbare Thrombusbildung der entsprechenden Lungensegmentarterie vergeben. Daraus folgt eine maximal erreichbare Punktzahl von 2×20 Punkten = 40 Punkten. Der pulmonalarterielle Obstruktionsindex (PAOI) des Patienten wird als Prozentwert aus dem Qanadli-Score im Verhältnis zur Maximalpunktzahl berechnet. Die Obstruktionsindices für alle Patienten wurden unabhängig von beiden Radiologen beurteilt. Ihre Ergebnisse zeigten dabei eine sehr hohe Kongruenz. Deswegen wurden anschließend für alle Patienten die Mittelwerte ihrer Ergebnisse berechnet und diese für sämtliche Analysen verwendet.

2.4. Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen

Sobald es der klinische Zustand der Patienten zuließ, wurden sie mittels einer PG auf das Vorliegen einer schlafbezogenen Atmungsstörung gescreent. Die Untersuchung erfolgte im Rahmen des stationären Aufenthalts im Schlaflabor des Klinikums Augsburg. Zwischen August 2011 bis Juni 2013 wurde das 5-Kanal System ApneaLink™ von der Firma ResMed® (Martinsried, Deutschland) verwendet. Das ApneaLink™-System konnte den Atemfluss, thorakale Atemexkursionen, Atemgeräusche, die Blutsauerstoffsättigung und den Puls des Patienten messen. Bei der Messung des Atemflusses wird der nasale Atemfluss erfasst. Auf dieser Datenbasis konnten alle relevanten Schlafparameter, unter anderem Anzahl der Apnoen, Hypopnoen, Entstigmungen und Schnarchereignisse, bewertet werden. Ab Juni 2013 kam ein 8 Kanal-System (MiniScreen Plus von der Firma Löwenstein Medical®, Bad Ems, Deutschland) zum Einsatz (Abbildung 6). Dieses Gerät ermöglichte es, die Atemtätigkeit, Atemgeräusche, die thorakalen und die abdominellen Atemexkursionen, die Körperlage, die Blutsauerstoffsättigung, den Puls und die Umgebungshelligkeit aufzuzeichnen. Die Daten wurden analog zu den Daten des ApneaLink™-Systems ausgewertet.



Abbildung 6: Polygraphie-Untersuchung mit dem MiniScreen Plus Gerät von Löwenstein Medical® (eigenes Foto).

Die Auswertung der PG Daten erfolgte nach den Kriterien aktueller Guidelines. Ab Oktober 2012 ist die Version 2.0 der AASM zur Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen gültig (34). Der Unterschied zur vorangehenden Version besteht vor allem in der nun vereinfachten und liberaleren Definition von Apnoen und Hypopnoen. Im aktuellen Manual wird eine Apnoe als Atempause von mindestens 10 Sekunden definiert. Dabei muss der Atemfluss um über 90% im Vergleich zum Grundniveau abnehmen. Eine Hypopnoe ist durch eine Abnahme des Atemflusses um mindestens 30% über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden gekennzeichnet. Zusätzlich muss zur Diagnose einer Hypopnoe entweder ein Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3% im Vergleich zum Ausgangsniveau oder ein Zusammenhang des Ereignisses mit einem Arousal vorliegen.

In der Version 1.0 des AASM Manuals, die bis Oktober 2012 gültig war, war eine Apnoe als ein mindestens neunzigprozentiger Abfall des Atemflusses definiert, der mindestens 90% einer 10s dauernden Sequenz anhält (54). Für eine Hypopnoe gab es zwei mögliche Definitionen. Beide bezogen sich auf eine zehn Sekunden dauernde Episode. Entweder wurde die Kombination aus mindestens dreißigprozentiger Atemflussreduktion und einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens vier Prozent oder die Kombination aus mindestens fünfzigprozentiger Atemflussreduktion und einem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens drei Prozent als Hypopnoe gewertet.

Die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen wurde im Verhältnis zur aufgezeichneten Schlafdauer betrachtet und als AHI in der Einheit Episoden pro Stunde (n/h) angegeben.

Zur Differenzierung einer obstruktiven von einer zentralen Atmungsstörung wurde der Atemantrieb betrachtet. Bei erhaltenen Thoraxexkursionen wurde die Störung als obstruktiv gewertet. Eine rein zentrale Apnoe oder Hypopnoe zeichnete sich durch einen fehlenden Atemantrieb aus. Als gemischtes Apnoe- oder Hypopnoe-Ereignis wurde die Kombination aus anfänglicher Lähmung der Atemmuskulatur und anschließend vergeblicher Atemanstrengungen ohne adäquaten Atemfluss gewertet.

Als Sauerstoffsättigung wurde in dieser Arbeit in Anlehnung an das AASM-Manual ein Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 4% definiert. Die Diagnostik einer Sauerstoffsättigung war unabhängig vom Atemfluss. Die Anzahl der Sauerstoffsättigungen pro Stunde Schlafzeit wurde durch den Oxygen-Desaturation-Index (ODI) wiedergegeben. Der T90-Wert berichtet die Gesamtdauer mit einer Sauerstoffsättigung von < 90%.

Die Diagnose eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms wird nach ICD-Klassifikation gestellt, wenn ein AHI > 15/h vorliegt. Ebenso kann bei einem AHI > 5/h und begleitender typischer klinischer Symptomatik oder anderer relevanter Nebenerkrankung ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom diagnostiziert werden.

Die internationale Stadieneinteilung der OSA orientiert sich an der Klassifikation der AASM und wurde folgendermaßen definiert (34):

leicht: AHI \geq 5/h bis 15/h
mittel: AHI \geq 15/h bis 30/h
schwer: AHI \geq 30/h

In wissenschaftlichen Veröffentlichungen ist die Aufteilung in zwei Gruppen mit einem AHI = 15/h als Grenzwert etabliert. Dieser Grenzwert wurde auch in der vorliegenden Arbeit verwendet, sodass eine Gruppe ohne oder mit leichter Schlafapnoe und eine zweite Gruppe mit mittlerer und schwerer Schlafapnoe gebildet wurden.

Die persönliche Symptomschwere der Tagesschläfrigkeit wurde mittels der Epworth-Schläfrigkeitsskala quantifiziert. Sie beinhaltet acht Fragen, die die subjektive Einschlafneigung des Patienten in verschiedenen Alltagssituationen erfassen. Maximal sind 24 Punkte erreichbar. Ein Score > 16 Punkten wird dabei als starke Tagesschläfrigkeit bewertet und es besteht der Verdacht auf das Vorliegen einer schweren Schlafstörung.

Alle Patienten mit einem AHI \geq 15/h in der PG oder einem AHI < 15/h und ausgeprägten Symptomen der Tagesschläfrigkeit wurden zusätzlich mittels PSG untersucht. Bei einer PSG werden im Vergleich zur PG zusätzlich die Muskelaktivität, Beinbewegungen, Augenbewegungen und die Hirnströme gemessen. Dies ermöglicht die Klassifikation der verschiedenen Schlafstadien, von Arousals, von epilepsietyischen Veränderungen und von Beinbewegungsstörungen, wie dem Restless-legs-Syndrom. Die PSG ist bei Verdacht auf ein Schlafapnoe-Syndrom als bestätigendes diagnostisches Verfahren und zur Therapieeinstellung bei CPAP-Therapie etabliert.

2.5. Risikostratifizierung

Anhand des sPESI-Scores erfolgte die Risikostratifizierung der Patienten mit akuter LAE zur Abschätzung der Frühmortalität. In die Bildung dieses Scores flossen folgende Parameter ein:

- Alter > 80 Jahre,
- Malignom,
- RR systolisch < 100 mmHg,
- Herzfrequenz > 110 /min,
- sO₂ < 90%,
- chronische Herzinsuffizienz oder chronische Lungenerkrankung.

Jeder vorhandene Faktor wird mit einem Punkt gewertet. Der sPESI wird durch die Addition aller Punkte berechnet. Ein sPESI = 0 geht mit einer 30-Tages-Letalität von etwa 1% einher. Ein sPESI ≥ 1 stellt ein erhöhtes Risiko dar. Die 30-Tages-Letalität liegt hier bei mindestens 10% (55).

3. Therapie und Follow-up

Die Behandlung der LAE wurde von nicht an der Studie beteiligten Ärzten durchgeführt und orientierte sich an den internen Standards des Hauses sowie den gültigen Richtlinien.

Die Überlebensdaten wurden anhand eines regelmäßig durchgeführten Telefonkontakts erhoben. Im Sterbefall wurde die Todesursache, soweit möglich, den medizinischen Aufzeichnungen entnommen.

4. Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS® Statistics Version 25 (IBM®, USA) durchgeführt. Kontinuierliche Variablen wurden per Shapiro-Wilk Test auf das Bestehen einer Normalverteilung getestet und wurden bei positivem Test als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) angegeben. Nicht-normalverteilte Variablen wurden als Median \pm Interquartilabstand (IQR) berichtet. Gruppenunterschiede in kontinuierlichen Variablen wurden per Student's t-Test bei vorliegender Normalverteilung oder mithilfe des Mann-Whitney-Tests bei nicht normalverteilten Variablen untersucht.

Kategoriale Variablen wurden als Anzahl und Prozentwert zur Bezugsgruppe dargestellt. Ihre Häufigkeitsverteilung wurde mithilfe des Chi-Quadrat-Tests oder bei geringen Fallzahlen mithilfe des Fisher-Tests analysiert.

Zur weitergehenden Kausalitäts- und Korrelationsuntersuchung wurden zur Testung des Einflusses einzelner Variablen verschiedene Regressionsmodelle berechnet. Alle Regressionsmodelle wurden für mögliche Confounder und Kovariaten adjustiert. Kontinuierliche Variablen wurde anhand einer adjustierten linearen Regression getestet, wohingegen binäre Variablen mithilfe der logistischen Regression analysiert wurden.

Ein Kaplan-Meier-Diagramm stellt die Überlebensdaten graphisch dar. Gruppenunterschiede hinsichtlich des Überlebens wurden per Log-Rank-Test und Cox-Regressionsanalyse untersucht.

Alle statischen Tests und Angaben basieren auf einem Signifikanzniveau von 5% und wurden zweiseitig durchgeführt.

Ergebnisse

1. Übersicht

Insgesamt wurden 101 Patienten in die Analyse aufgenommen, davon hatten 56 Patienten einen AHI < 15/h. 45 Patienten wurden mit mäßiger oder schwerer Schlafapnoe diagnostiziert, entsprechend einem AHI $\geq 15/h$ bis 30/h bzw. AHI $\geq 30/h$.

Es wurden zwei Vergleichsgruppen gebildet. Die erste Gruppe umfasst Patienten mit keiner oder leichter Schlafapnoe (AHI $\leq 15/h$). In die zweite Gruppe wurden alle Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ aufgenommen. Tabelle 1 stellt die Daten der Gesamtpopulation sowie den Subgruppenvergleich dar.

Alle Patienten litten unter OSA. Es gab keine Fälle mit einer rein zentralen Schlafapnoe. Bei Patienten mit einer gemischten Form der Schlafapnoe stand die obstruktive Komponente deutlich im Vordergrund. Im Vergleich der beiden Schlafapnoe Subgruppen zeigte sich, dass Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ signifikant älter waren (70.8 vs. 53.2 Jahre, $p < 0.001$) und häufiger Sauerstoffsättigungen (53.3% vs. 26.8%, $p = 0.008$) aufwiesen (52). Der stationäre Aufenthalt war bei Patienten mit AHI $\geq 15/h$ länger als in der Vergleichsgruppe (11 vs. 8 Tage, $p = 0.016$). Keine signifikanten Unterschiede ergaben sich bei der Geschlechterverteilung und beim BMI. Mit Ausnahme von Diabetes mellitus ($p = 0.011$) und der Einnahme von β -Blockern ($p = 0.033$) zeigten sich weder bei den Nebenerkrankungen noch bei der Medikation signifikante Differenzen.

In der Gruppe mit AHI $\geq 15/h$ waren signifikant erhöhte NT-proBNP-Werte (3000 pg/ml vs. 590 pg/ml, $p = 0.009$), größere RV Durchmesser (52.0 mm vs. 48.1 mm, $p = 0.023$) und erhöhte RV/LV-Ratio Werte (1.31 vs. 1.15, $p = 0.030$) zu finden. Zusätzlich zeigte diese Gruppe häufiger erhöhte Werte im sPESI (86.7% vs. 51.8%, $p < 0.001$) (52).

Zur Berechnung der Qanadli-Scores wurden die Mittelwerte der unabhängigen Beurteilungen der beiden Radiologen verwendet. Ihre Befunde zeigten dabei eine hohe Kongruenz ($r = 0.978$, $p < 0.001$).

Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ wiesen eine signifikant höhere Obstruktion der Lungenarterien auf (62.5% vs. 47.5%, $p = 0.005$).

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte und der beiden Subgruppen (bearbeitet nach Geißenberger et al., (52))

	Total	AHI < 15/h	AHI ≥ 15/h	p-Wert
Patienten (n)	101	56	45	
Demographie				
Durchschnittsalter [Jahre (± SD)]	61.0 (17.7)	53.2 (18.1)	70.8 (11.1)	<0.001
Alter > 80 Jahre [n (%)]	13 (12.9)	3 (5.4)	10 (22.2)	0.016
Weiblich [n (%)]	55 (54.5)	34 (60.7)	21 (46.7)	0.167
BMI [kg/m ² (IQR)]	29.0 (27.0-34.0)	29.4 (27.0-34.4)	29.0 (26.9-33.0)	0.440
Dauer des Krankenhausaufenthalts [Tage (IQR)]	9 (7-13)	8 (7-11)	11 (7-18)	0.016
Medikation / Lebensstil				
β-Blocker [n (%)]	33 (32.7)	13 (23.2)	20 (44.4)	0.033
Digitalis [n (%)]	1 (1.0)	0 (0.0)	1 (2.2)	0.446
Verapamil [n (%)]	2 (2.0)	2 (3.6)	0 (0.0)	0.501
Bradykardisierende Medikation [n (%)]	36 (35.6)	15 (26.8)	21 (46.7)	0.059
ACE-Hemmer [n (%)]	42 (41.6)	19 (33.9)	23 (51.1)	0.105
Antikoagulation [n (%)]	4 (4.0)	1 (1.8)	3 (6.7)	0.321
Raucher [n (%)]	19 (18.8)	10 (17.9)	9 (20.0)	0.803
Vitalparameter bei Aufnahme				
Hypotonie [n (%)]	11 (10.9)	4 (7.1)	7 (15.6)	0.210
Tachykardie ≥ 110/min [n (%)]	31 (30.7)	17 (30.4)	14 (31.1)	1.000
sO ₂ < 90% [n (%)]	39 (38.6)	15 (26.8)	24 (53.3)	0.008
Radiologische Befunde				
RV Durchmesser [mm ± SD]	49.8 (8.3)	48.1 (8.0)	52.0 (8.3)	0.023
LV Durchmesser [mm ± SD]	42.4 (7.7)	42.8 (6.9)	41.9 (8.6)	0.553
RV/LV-Ratio (± SD)	1.22 (0.34)	1.15 (0.28)	1.31 (0.40)	0.030
Qanadli-Score [Punkte (IQR)]	22.0 (11.3-26.3)	19.0 (8.6-24.9)	25.0 (16.8-28.3)	0.005
PAOI [% (IQR)]	55.0 (28.1-65.6)	47.5 (21.6-62.2)	62.5 (41.9-70.7)	0.005
Nebenerkrankungen				
Lungenerkrankung [n (%)]	9 (8.9)	4 (7.1)	5 (11.1)	0.507
LV-EF < 40 %	3 (3.0)	0 (0.0)	3 (6.7)	0.112
Aktive Krebserkrankung [n (%)]	10 (9.9)	4 (7.1)	6 (13.1)	0.334
Rezidivierende LAE [n (%)]	11 (10.9)	6 (10.7)	5 (11.1)	1.000
Chronische Niereninsuffizienz [n (%)]	11 (10.9)	3 (5.4)	8 (17.8)	0.058
Diabetes mellitus [n (%)]	11 (10.9)	2 (3.6)	9 (20.0)	0.011
Laborwerte				
D-Dimer [mg/dl (IQR)]	0.89 (0.25-1.52)	0.36 (0.20-1.36)	1.15 (0.29-1.78)	0.086
NT-proBNP [pg/ml (IQR)]	1534 (228-4832)	590 (140-3145)	3000 (450-5800)	0.009
Erhöhtes TNI [n (%)]	51 (50.5)	24 (42.8)	27 (60.0)	0.103

	Total	AHI < 15/h	AHI ≥ 15/h	p-Wert
Risikostratifizierung				
sPESI ≥ 1 [n (%)]	68 (67.3)	29 (51.8)	39 (86.7)	<0.001
Therapie				
Thrombolyse [n (%)]	26 (25.7)	16 (28.6)	10 (22.2)	0.501
Schlafparameter				
ESS [Punkte (\pm SD)]	6.5 (3.8)	6.1 (3.5)	7.0 (3.8)	0.215
AHI [n/h (IQR)]	12.0 (4.0-32.8)	4.9 (1.0-9.8)	36.0 (23.1-49.1)	<0.001
Kein OSA [n (%)]	28 (27.7)	28 (50.0)	-	-
Mildes OSA [n (%)]	28 (27.7)	28 (50.0)	-	-
Moderates OSA [n (%)]	16 (15.8)	-	16 (35.6)	-
Schweres OSA [n (%)]	29 (28.7)	-	29 (64.4)	-
AI [n/h (IQR)]	2.2 (0.3-13.2)	0.5 (0.0-1.4)	14.9 (7.7-27.7)	<0.001
HI [n/h (IQR)]	7.8 (3.0-14.0)	3.7 (1.0-7.1)	17.0 (9.8-25.9)	<0.001
Apnoe [n (IQR)]	17 (3-75)	3 (1-11)	100 (47-190)	<0.001
Hypopnoe [n (IQR)]	55 (21-108)	25 (5-52)	133 (64-204)	<0.001
ODI [n/h (IQR)]	14.0 (6.0-30.0)	7.5 (3.3-13.5)	26.3 (19.0-44.5)	<0.001
T90 [min (IQR)]	77 (5-284)	46 (2-259)	91 (24-337)	0.083
Entsättigungen < 90% [n (IQR)]	105 (42-207)	56 (30-105)	190 (122-355)	<0.001
Tiefste Entsättigung [% (IQR)]	80 (74-84)	82 (77-87)	77 (70-80)	<0.001
Durchschnittliche Sättigung [% (IQR)]	92 (89-93)	92 (90-93)	91 (89-93)	0.173
Minimale HF [/min (IQR)]	45 (33-54)	49 (40-56)	38 (24-50)	<0.001
Maximale HF [/min (IQR)]	102 (89-125)	105 (94-126)	96 (83-125)	0.079
Durchschnittliche HF [/min (IQR)]	64 (58-73)	67 (60-73)	62 (57-72)	0.153

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; IQR = Interquartilsabstand; SD = Standardabweichung; sO₂ = Sauerstoffsättigung; RV = rechter Ventrikel; LV = linker Ventrikel; PAOI = pulmonary-artery-obstruction-index; LV-EF: linksventrikuläre Ejektionsfraktion; sPESI = simplified Pulmonary Embolism Severity Index = vereinfachter Index des Schweregrades der Lungenembolie; ESS = Epworth-Schlaftrigkeitsskala; OSA = obstruktive Schlafapnoe; AI = Apnoe-Index, HI = Hypopnoe-Index; ODI = Oxygen-Desaturation-Index; T90 = Zeit mit sO₂ < 90%; HF = Herzfrequenz.

Den Zusammenhang zwischen der erhöhten Rechtsherzbelastung und der Schwere der OSA zeigt das Streudiagramm in Abbildung 7.

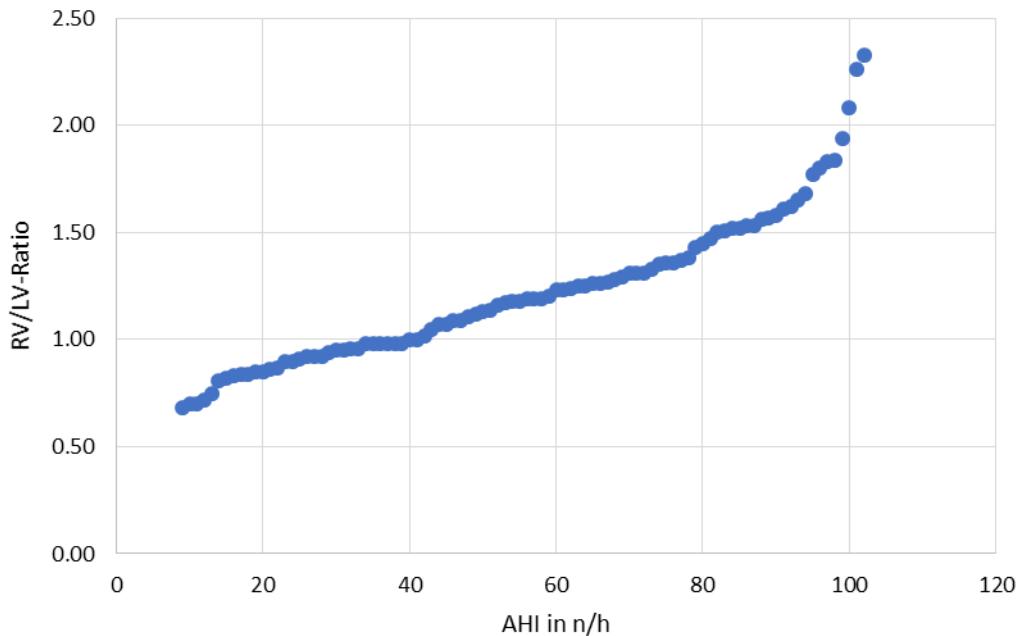


Abbildung 7: RV/LV-Ratio in Abhängigkeit des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).

2. Adjustierte Regressionsanalysen

Um den Einfluss bekannter Störgrößen wie Alter, Geschlecht und BMI zu berücksichtigen, wurden multivariable, adjustierte Regressionsanalysen durchgeführt (Tabelle 2). Auch hier zeigte sich der AHI als signifikanter Einflussfaktor für sPESI-Werte ≥ 1 ($p = 0.003$) und erhöhte NT-proBNP-Werte ($p = 0.047$). Zusätzlich war der AHI ein signifikanter Prädiktor für die Obstruktion der Lungenstrombahn ($p = 0.032$). Darüber hinaus ist der AHI tendenziell mit erhöhten Werten der RV/LV-Ratio assoziiert ($p = 0.056$) (52).

Tabelle 2: Lineare Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI (52)

unabhängige Variable	abhängige Variable	β	Standard-fehler	p-Wert
AHI	PAOI [%]	0.235	0.127	0.032
AHI	Qanadli-Score [Punkte]	0.235	0.051	0.032
AHI	NT-proBNP [pg/ml]	0.237	21.831	0.047
AHI	D-Dimer [mg/dl]	0.182	0.005	0.117
AHI	RV/LV-Ratio	0.222	0.002	0.056

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; PAOI = pulmonary-artery-obstruction-index; RV/LV-Ratio = Verhältnis des Durchmessers des rechten zum linken Herzventrikel.

3. Überlebenszeitanalyse

Die Überlebenszeitanalyse für die beiden Schlafapnoegruppen wurde als Kaplan-Meier-Kurve graphisch dargestellt (Abbildung 8). Die mediane Follow-up-Zeit lag bei 53 (38 – 70) Monaten. Während des Beobachtungszeitraumes verstarben 11

Patienten. Dies entspricht einer Mortalität in Höhe von 10.9%. Die Sterblichkeit in der AHI $\geq 15/\text{h}$ Gruppe war signifikant höher. Neun der verstorbenen Patienten gehörten zur Gruppe mit AHI $\geq 15/\text{h}$ und nur zwei zur Vergleichsgruppe mit AHI $< 15/\text{h}$. Der Log-Rank-Test für diesen Gruppenunterschied ergab einen signifikanten p-Wert von 0.004.

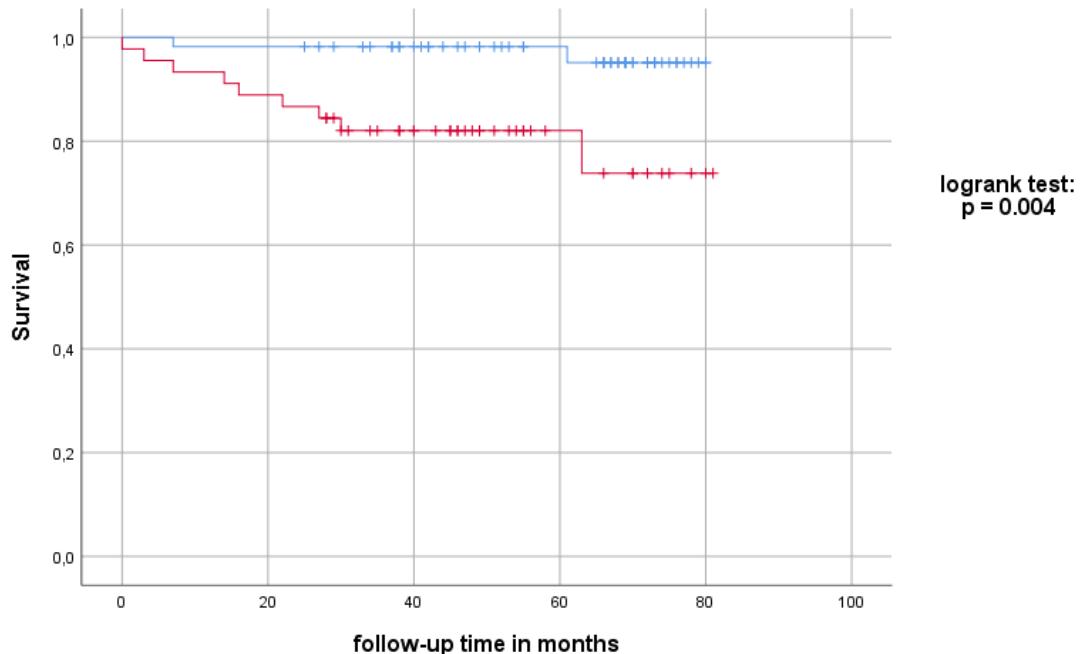


Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Gesamt mortalität für AHI $< 15/\text{h}$ (blau) und AHI $\geq 15/\text{h}$ (rot) (52).

Bei Betrachtung der Sterbefälle infolge kardiovaskulärer Ursachen zeigte sich ebenso eine erhöhte Mortalität in der AHI $\geq 15/\text{h}$ Kohorte ($p = 0.015$, Abbildung 9).

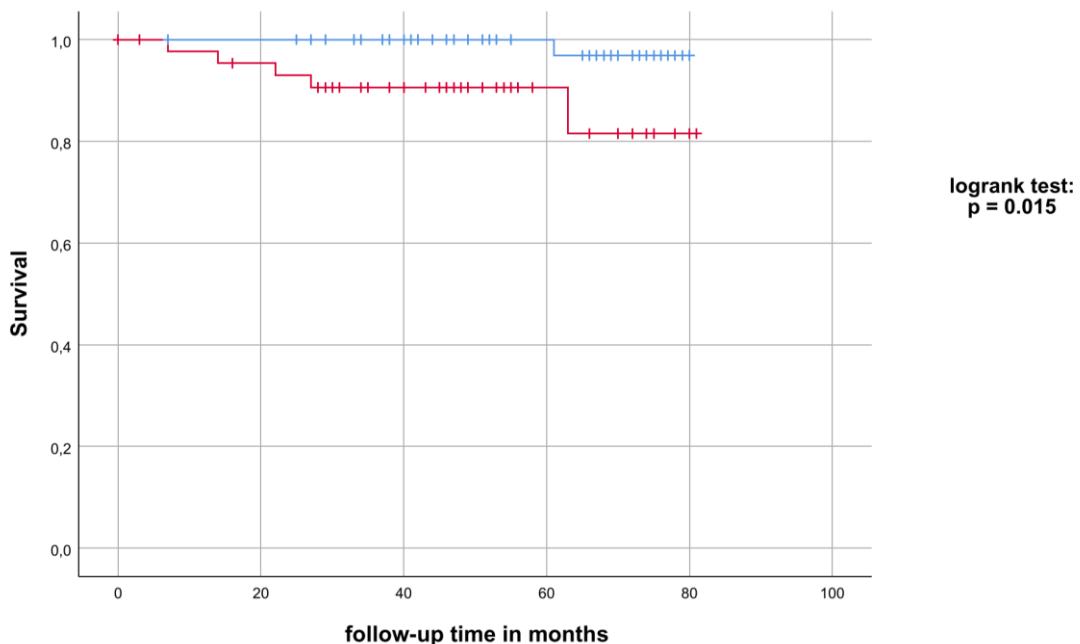


Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurven der kardiovaskulären Mortalität für AHI $< 15/\text{h}$ (blau) und AHI $\geq 15/\text{h}$ (rot) (52).

Die Todesursachen der verstorbenen Patienten werden in Tabelle 3 aufgelistet. Bei 10 von 11 Patienten (91%) konnte die Todesursache festgestellt werden. Die häufigste Todesursache ist die rezidivierende LAE oder deren Folgen mit 5 Fällen, gefolgt von einem Ableben infolge einer Tumorerkrankung in 3 Fällen. Die letale Rezidiv-LAE ereignete sich durchschnittlich nach 22 Monaten. Bei 8 der 9 verstorbenen Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ wurde die OSA nicht behandelt, bei einem Patienten lagen keine Daten vor.

Tabelle 3: Überlebensanalyse: Sterbefälle mit Todesursache (bearbeitet nach Geißenberger et al., (52))

Patient	AHI	OSA- Behandlung	Überlebenszeit nach LAE	Todesursache
1	$\geq 15/h$	Keine Daten	28 Monate	Vermutete rezidivierende LAE
2	$\geq 15/h$	Unbehandelt	22 Monate	Rechtsherzversagen bei CTEPH
3	$\geq 15/h$	Unbehandelt	14 Monate	Rezidivierende LAE
4	$\geq 15/h$	Unbehandelt	30 Monate	Alkoholische Leberzirrhose
5	$\geq 15/h$	Unbehandelt	7 Monate	Vermutete rezidivierende LAE
6	$\geq 15/h$	Unbehandelt	64 Monate	Rezidivierende LAE
7	$\geq 15/h$	Unbehandelt	1 Monat	Tumorerkrankung
8	$\geq 15/h$	Unbehandelt	4 Monate	Tumorerkrankung
9	$\geq 15/h$	Unbehandelt	16 Monate	Tumorerkrankung
10	$< 15/h$	Nicht indiziert	7 Monate	unbekannt
11	$< 15/h$	Nicht indiziert	61 Monate	Schlaganfall

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; OSA = obstruktive Schlafapnoe; LAE = Lungenarterienembolie; CTEPH: chronische thrombembolische pulmonale Hypertonie.

Der Einfluss der OSA auf das Überleben wurde unter Berücksichtigung möglicher Störvariablen in einer Cox-Regressionsanalyse getestet (Tabelle 4). Die getesteten Kovariaten waren demographische Parameter wie Alter, Geschlecht und BMI und Nebenerkrankungen wie Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus und aktive Krebserkrankungen. Die Bezugsgröße für die kategorialen Variablen waren männliches Geschlecht sowie jeweils die Abwesenheit des betrachteten Krankheitsbildes. Im Gesamtmodell zeigte nur der AHI einen signifikanten Einfluss auf das Überleben (HR 1.039, p = 0.014) (52).

Tabelle 4: Cox-Regression für das Gesamtüberleben

Kovariate	HR (95% KI)	Standardfehler	p-Wert
AHI	1.039 (1.008-1.072)	0.016	0.014
Alter	1.050 (0.989-1.114)	0.030	0.112
Geschlecht	1.955 (0.489-7.813)	0.707	0.343
BMI	0.979 (0.886-1.081)	0.051	0.671
Chronische Niereninsuffizienz	0 (0-0)	706.238	0.983
Diabetes mellitus	2.19 (0.293-16.392)	1.027	0.445
Krebserkrankung	1.564 (0.28-8.743)	0.878	0.611

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; 95% KI = 95% Konfidenzintervall; BMI = Body-Mass-Index.

Bei der für Kovariaten adjustierten Betrachtung der kardiovaskulären Todesfälle zeigte sich ebenfalls nur der AHI als einziger signifikanter Einflussfaktor auf das Überleben (HR = 1.061, p = 0.016).

Diskussion

Ziel dieser Studie war die Überprüfung des Einflusses der OSA auf den Schweregrad der akuten LAE und auf das Langzeitüberleben von Patienten mit dieser Erkrankung. In der Analyse konnte festgestellt werden, dass die OSA signifikant mit einer schwereren klinischen Symptomatik, einer erhöhten pulmonalen Thrombuslast sowie einem reduzierten Langzeitüberleben assoziiert ist. Die im Rahmen der Doktorarbeit angefertigte Studie ist weltweit die erste, die einen Zusammenhang zwischen OSA und dem Überleben nach einer LAE nachweisen konnte (52). Die OSA stellt gemäß der Ergebnisse dieser Arbeit einen relevanten Risikofaktor für den Verlauf einer akuten LAE dar.

Momentan ist das Screening auf die OSA noch nicht in den Leitlinien zur LAE implementiert. Im Folgenden werden die Ergebnisse vor dem Hintergrund der aktuellen Diagnostik und der Pathophysiologie der LAE und der OSA diskutiert. Ziel der Diskussion ist eine Abwägung, ob anhand der Ergebnisse dieser Studie die Aufnahme der OSA als Risikofaktor der LAE in aktuelle Leitlinien gerechtfertigt wäre. Außerdem soll ein Ausblick auf eine mögliche Anpassung der therapeutischen Maßnahmen bei einer LAE, die den Einfluss der OSA berücksichtigen, gegeben werden.

Methoden

CT Analyse

Die Thrombuslast wurde anhand des Qanadli-Scores quantifiziert. Er ist als semiquantitatives Verfahren zur Bestimmung des Thrombusvolumens validiert und findet häufig in wissenschaftlichen Studien Anwendung (56). Um die Reliabilität der Ergebnisse weiter zu erhöhen, erfolgte die Analyse der CT-Daten verblindet durch zwei unabhängige Radiologen mit jeweils mehrjähriger klinischer Expertise. Ihre Ergebnisse zeigten eine sehr geringe Interobserver-Variabilität. Als zusätzliche Fehlerminimierung wurde für weitere Analysen der Mittelwert der beiden Expertenergebnisse verwendet. Verglichen mit anderen Studien ist die aufwändige Durchführung der CT-Thrombuslastanalyse eine Stärke dieser Arbeit.

Schlafuntersuchungen

In dieser Studie wurde von August 2011 bis Juni 2013 das ApneaLink™-Gerät von ResMed® für die Polygraphie eingesetzt.

Das ApneaLink™-Gerät wurde bereits in einigen Studien mit einer PSG, dem Goldstandard in der Diagnostik schlafbezogener Atemstörungen, verglichen. Die PSG bietet den Vorteil, die Schlafstadien durch eine Hirnstromanalyse mittels EEG bestimmen zu können. Dies ist insbesondere bei der Diagnostik der Arousals essentiell. Zusätzlich können per EMG Nebenerkrankungen diagnostiziert werden. In dieser Studie lag der Fokus allerdings auf der akkurate Diagnostik der Schwere der Schlafapnoe. Für diesen Anwendungszweck zeigte sich in Studien eine hervorragende Sensitivität und Spezifität des ApneaLink™-Gerätes (57). Die beobachteten Werte waren vergleichbar mit denen einer PSG, der Pearson Korrelationskoeffizient lag bei 0.978, $p < 0.001$ (58). Deshalb wurde die Empfehlung abgegeben, das ApneaLink™-System zur Diagnostik moderater und schwerer schlafbezogener Atemstörungen

einzusetzen (57). Aufgrund der guten Datenlage ist für die in dieser Studie intendierte Analyse die Durchführung einer PG adäquat.

Seit Juni 2013 wurde das Modell MiniScreen Plus von Löwenstein Medical® verwendet. Das MiniScreen Plus-Gerät ermöglichte im Vergleich zum ApneaLink™-System zusätzlich die Messung abdomineller Atemexkursionen sowie die Anbindung externer Messungen, beispielsweise EEG-Aufzeichnungen, über diverse Schnittstellen. Der restliche Funktionsumfang beider Geräte ist vergleichbar. Der zugrunde liegende Algorithmus beider PG-Geräte berücksichtigt die AASM-Klassifikation. Änderungen der Klassifikation sowie Optimierungen der Firmware wurden per Softwareupdate aufgespielt. Sowohl das MiniScreen Plus-Gerät als auch das ApneaLink™-Gerät sind gemäß der EU-Richtlinie 93/42/EWG als Medizingeräte zugelassen. Beide Geräte weisen viele Gemeinsamkeiten auf. Es handelt sich bei beiden um PG-Geräte, die den nasalen Atemfluss, die Thoraxexkursionen und die Sauerstoffsättigung per Fingerclip messen. Der Auswertungsalgorithmus beider Geräte basiert auf der AASM-Klassifikation, sodass aufgrund der starken Ähnlichkeit keine großen Messunterschiede zu erwarten sind. Es wurden 43 Patienten mit dem ApneaLink™-Gerät und 58 Patienten mit dem MiniScreen Plus-Gerät untersucht.

Die Verbesserung diagnostischer und therapeutischer Methoden, durch neue Geräte, Medikamente oder verbesserte supportive Behandlungskonzepte, ist als Teil der medizinischen Entwicklung der letzten Jahre oftmals unbewusst in vielen Studien implementiert. Es ist zur Erhöhung der Teilnehmerzahl oder zur Verlaufskontrolle bei beobachtenden Studien nötig, einen längeren Studienzeitraum einzuplanen, auch wenn dies das Risiko eines Gerätewechsels erhöht. Die Geräteumstellung inklusive Lernphase des Umgangs mit dem neuen PG-Gerät dauerte insgesamt 4 Monate. In dieser Periode wurden keine neuen Patienten in die Studie aufgenommen, um eine Verfälschung durch mangelnde Gerätekennnis und fehlerhafte Handhabung auszuschließen. Trotzdem gibt es natürlich kleine Geräteunterschiede, die zu einem Bias führen könnten. Da der Anteil der Patienten mit Schlafapnoe in dieser Studie vergleichbar mit anderen Studien war, erscheint es jedoch unwahrscheinlich, dass der Gerätewchsel in dieser Studie ein signifikanter Störfaktor ist.

Ein Risiko für falsche Messungen bei der PG besteht bei Patienten, die während des Schlafs vorrangig durch den Mund atmen und deshalb einen reduzierten oder schwankenden Atemfluss durch die Nase aufweisen. Das ApneaLink™-Gerät kann den oralen Atemfluss nicht direkt messen, es erkennt allerdings ein schlechtes nasales Flusssignal und ermöglicht damit die manuelle Kontrolle der Atemflussschwankungen. Das MiniScreen Plus-Gerät misst ebenfalls nur den nasalen Fluss, der orale Fluss kann aber über eine Erweiterung per Thermistor erfasst werden. Bei beiden Geräten gab es während des Studienzeitraums Firmware Updates. Diese haben jedoch laut Hersteller keinen signifikanten Einfluss auf die diagnostische Genauigkeit.

Ein bei allen stationär durchgeführten Schlafuntersuchungen vorliegendes Problem ist der first-night-sleep-Effekt. Dieses Phänomen beschreibt einen im Vergleich zum Alltag gestörten Schlaf während der ersten Nacht der Schlafdiagnostik. Oftmals können die Patienten dabei gar nicht schlafen oder die Schlafdauer ist deutlich verkürzt. Als Auslöser wird die ungewohnte Schlafumgebung beschrieben. In dieser Studie wurde dieser Effekt besonders berücksichtigt, indem alle Patienten mit einer Aufzeichnungsdauer unter 4h ausgeschlossen wurden.

In der vorliegenden Arbeit wurden zwei Gruppen gebildet. Als Grenzwert zur Gruppenzuteilung diente dabei ein AHI von 15/h. Dieser Wert ist in wissenschaftlichen Publikationen zur Schlafapnoe weit verbreitet und anerkannt.

Auf eine Angabe des RDI (respiratory-disturbance-index) wurde verzichtet, da dieser in der wissenschaftlichen Literatur uneinheitlich verwendet wird. In einigen Studien wird er als Kombination aus AHI und Schlafphasen mit erhöhter Weckbarkeit durch Atemanstrengungen (RERA) berechnet, in anderen Studien wird er hingegen als Anzahl der Apnoen und Hypopnoen während einer Stunde Schlaf oder während einer Stunde der laufenden Aufzeichnung definiert.

Selektionsbias

Die geringe Letalitätsrate in dieser Studie ist möglicherweise auf die im Methodenteil vorgestellten Selektionskriterien zurückzuführen. Durch den Ausschluss schwer kranker, nicht zur PG geeigneter Patienten könnte auf diese Weise ein Selektionsbias entstanden sein (52). Dagegen spricht jedoch, dass die klinischen Parameter der Studienpopulation vergleichbar mit anderen Studien sind (59).

Somit erscheint es wahrscheinlich, dass die geringe Letalitätsrate möglicherweise zum Teil auf verbesserte Therapiemöglichkeiten zurückzuführen ist. Andere Studien konnten ebenfalls einen Rückgang der Letalität beobachten. Die 90-Tages-Mortalität einer dänischen Kohorte verringerte sich zwischen 2004 und 2014 von 23% auf 18% (5). Betrachtet man ausschließlich aktuellere Studien ist die in der vorliegenden Arbeit beobachtete Mortalitätsrate vergleichbar. Grund für die verbesserten Überlebenschancen in den letzten Jahren könnten verbesserte Therapieverfahren sein, vor allem die Anwendung der Thrombolyse. Diese wurde von Studien als hochwirksam bewertet und wird auch in der aktuellen Leitlinie bei hämodynamisch instabilen Patienten empfohlen (18, 60). In dieser Studie wurde die Thrombolyse-Therapie indikationsgemäß bei 26 Patienten, also einem durchaus relevanten Anteil an der Studienpopulation, angewendet.

Einfluss der OSA auf die Risikostratifizierung der LAE

Die LAE ist ein Krankheitsbild, dessen Symptomausprägung zwischen leichter Dyspnoe bis zu lebensbedrohlichen Zuständen mit Kreislaufschock und starker Hypoxämie variieren kann. Die richtige Risikoeinschätzung ist deshalb eine wichtige Voraussetzung für eine effektive und adäquate Therapie. Die Risikostratifizierung wird in Abbildung 10 skizziert. Bei schwerer Ausprägung der LAE können Patienten lebensbedrohlich erkrankt sein und intensive Sofortmaßnahmen benötigen. Als Hochrisikogruppe mit schlechter Prognose gelten Patienten mit ausgeprägter Rechtsherzbelastung, systemischer Hypotonie $< 90\text{mmHg}$ systolisch, notwendiger Vasopressorentherapie oder offensichtlichen klinischen Schockzeichen (18).

Alle anderen Patienten werden in die Intermediär- oder Niedrigrisiko-Gruppe eingeteilt. Die genaue Differenzierung wird anhand von Scoringssystemen wie dem PESI-Score vorgenommen. Er fasst dabei mehrere prognostisch relevante Parameter wie Alter, Herzfrequenz, Sauerstoffsättigung und andere zu einem Wert zusammen (61). In der klinischen Praxis hat sich dabei insbesondere die vereinfachte Version, der sogenannte sPESI, bewährt. Er ist ein zuverlässiges Prognosetool für die Vorhersage der 30-Tages-Mortalität (62). Die Anwendung des sPESI-Scores wird gemäß der

aktuellen Leitlinie bei allen Patienten ohne hämodynamische Instabilität empfohlen (18). Patienten mit einem sPESI = 0 gehören zur Niedrigrisiko-Gruppe.

Die Gruppe mit intermediärem Risiko, entsprechend einem $sPESI \geq 1$, zeigte eine heterogene Prognose, sodass diese Gruppe mittels zweier zusätzlicher Parameter, den kardialen Biomarkern und der Rechtsherzbelastung, weiter aufgeteilt wird. Patienten mit einer sonographisch oder CT-radiologisch nachgewiesenen Rechtsherzbelastung und erhöhten kardialen Enzymen (Troponine oder NT-proBNP) haben ein intermediär-hohes Risiko. Patienten ohne weitere Risikofaktoren oder mit nur einem positiven Risikofaktor gehören zur Gruppe mit intermediär-niedrigem Risiko.

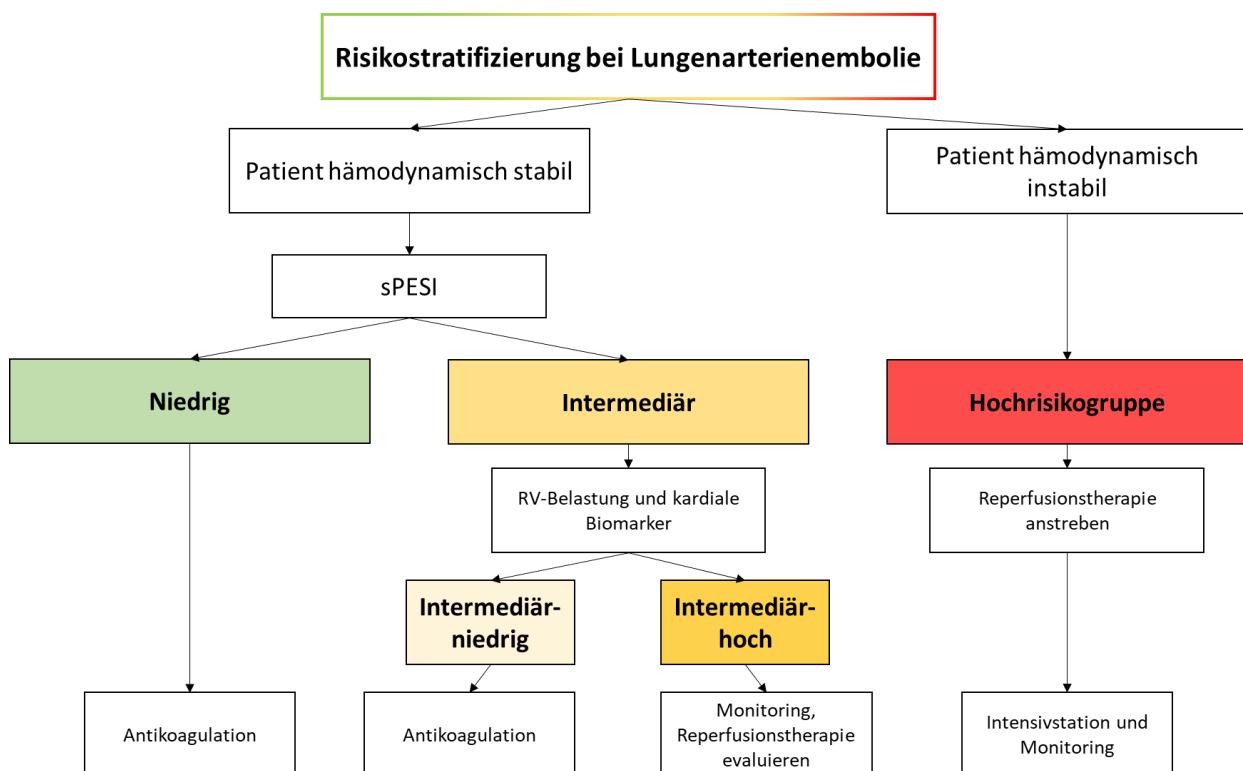


Abbildung 10: Risikostratifizierung bei akuter Lungenarterienembolie in Anlehnung an die ESC Leitlinie 2019 (18) (eigene Darstellung).

In der vorliegenden Arbeit konnte nun gezeigt werden, dass Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ signifikant häufiger einen sPESI Score ≥ 1 aufweisen und damit ein erhöhtes Mortalitätsrisiko besitzen.

Bedeutung der Therapieplanung

Die Risikostratifizierung der Patienten mit akuter LAE ist nicht nur zur Einschätzung der Prognose des Patienten wichtig, sondern dient auch der Wahl einer adäquaten Therapie. Entsprechend dem breiten klinischen Symptomspektrum der LAE sind die Therapieoptionen ebenso vielfältig. Bei geringer Ausprägung der Symptomatik ohne weitere Risikofaktoren wird in der aktuellen Leitlinie eine ambulante Therapie mit neuen oralen Antikoagulantien als Mittel der Wahl empfohlen (18). Hämodynamisch instabile Patienten mit LAE werden hingegen intensivmedizinisch behandelt und es besteht die Möglichkeit einer systemischen Lysetherapie oder in speziellen Fällen

einer operativen Thrombektomie. Diese Spannbreite der Symptomatik und Therapiemöglichkeiten erfordert eine möglichst genaue Diagnose. Deshalb wurden in Studien, abseits der oben beschriebenen drei Kategorien, noch weitere Prognosefaktoren untersucht. Dabei lag der Fokus besonders auf einer genaueren Differenzierung der Patienten mit niedrigem und intermediärem Risiko, da das Outcome dieser Patientengruppen stark heterogen ist. Das Ziel besteht in einer Identifikation der Patienten mit erhöhtem Risiko, die aufgrund der klinischen Symptomatik trotzdem in die niedrig- oder intermediär-Risiko-Gruppe eingeordnet worden sind. Manche Studien teilen Patienten mit Risikofaktoren trotz eines sPESI-Scores von 0 Punkten in die Gruppe mit intermediär-niedrigem Risiko ein. Patienten mit intermediär-hohem Risiko sollten engmaschig kontrolliert werden und gegebenenfalls eine Reperfusionstherapie erhalten.

Als relevante Prognosefaktoren konnten in den letzten Jahren unter anderem die Plasmaspiegel von NT-proBNP und TNI sowie die anhand einer Bildgebung ermittelte Rechtsherzbelastung gefunden werden (63–65). Klok et al. konnten feststellen, dass erhöhte NT-proBNP-Werte mit vermehrten Komplikationen und mit einer erhöhten 30-Tages-Mortalität (OR 7.6, 95% KI 3.4-17) assoziiert sind (63). Erhöhte Troponin-Werte waren in mehreren Studien ebenfalls mit einer erhöhten Frühzeitsterblichkeit assoziiert (66, 67). Die Rechtsherzbelastung gilt als einer der entscheidenden pathophysiologischen Prozesse. Eine Rechtsherzvergrößerung, gemessen anhand einer erhöhten RV/LV-Ratio im CT, ist gemäß einer Untersuchung ein starker Prädiktor für die 30-Tages-Mortalität (OR 5.17, p=0.005) (65).

In der vorliegenden Studie zeigten Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ eine stärkere Rechtsherzbelastung sowie häufiger erhöhte TNI-Werte. Eine moderate oder schwere Schlafapnoe war also mit dem vermehrten Auftreten wichtiger, negativer Prognosefaktoren assoziiert. Diese Prognosefaktoren sind Surrogatparameter verschiedener pathophysiologischer Prozesse bei der akuten LAE, beispielsweise entstehen erhöhte TNI-Werte infolge der myokardialen Schädigung durch die erhöhte rechtsventrikuläre Nachlast.

Pathophysiologie der Lungenembolie

Die relevanteste hämodynamische Veränderung bei einer akuten LAE ist die akut einsetzende Rechtsherzbelastung infolge der obstruierten pulmonalen Gefäßstrombahn mit konsekutiver Erhöhung des vaskulären Widerstands. Bei einem dekompensierten rechten Ventrikel kommt es zu einem Rückwärtsversagen mit Stauungszeichen wie einer Halsvenenstauung und zu einem Anstieg der Wandspannung, der zu einer myokardialen Ischämie führen kann. Weitere pathophysiologische Veränderungen sind die Erhöhung des funktionellen Totraums durch Ventilation embolierter und damit nicht perfundierter Lungensegmente. Dadurch entsteht eine Hypoxie, die eine Hyperventilation mit weiterer Totraumerhöhung auslöst. Schließlich kann diese vermehrte Atemtätigkeit bis zur Ausbildung einer Hypokapnie mit respiratorischer Alkalose führen. Das Rechtsherzversagen bei akuter LAE kann infolge einer verringerten Vorlast auch zum Linksherzversagen mit systemischem, kardiogenen Schock führen.

Pathophysiologie der gesteigerten Thrombusbildung bei OSA-Patienten

Es ist bereits bekannt, dass eine Assoziation zwischen OSA und LAE besteht (17, 68). Die genauen pathophysiologischen Hintergründe sind jedoch teilweise noch ungeklärt und aktuell Gegenstand wissenschaftlicher Untersuchungen. Die vorliegende Studie konnte nun zeigen, dass Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$ eine höhere pulmonale Thrombuslast aufwiesen. Bisherige Studien konnten mehrere Hypothesen dieser kausalen Verbindung der beiden Krankheitsbilder aufstellen. Dafür kommen verschiedene pathophysiologische Verbindungen in Betracht.

Gemeinsame Risikofaktoren und Nebenerkrankungen

Zuerst ist festzustellen, dass die OSA und venöse Thrombembolien wie die LAE gemeinsame Risikofaktoren teilen. Dazu gehören fortgeschrittenes Alter, Adipositas und reduzierte körperliche Aktivität. Sie könnten als Confounder den Zusammenhang zwischen OSA und LAE beeinflussen. Eine Studie konnte jedoch zeigen, dass die OSA auch nach Adjustierung für diese Störvariablen ein signifikanter und unabhängiger Risikofaktor für das Auftreten einer LAE ist (13).

Darüber hinaus muss berücksichtigt werden, dass OSA-assoziierte Komorbiditäten und Folgeerkrankungen einen Einfluss auf die LAE haben könnten. Bereits seit langem ist die OSA ein anerkannter Auslöser von Herzerkrankungen, beispielsweise Arrhythmien und KHK, Schlaganfällen und pathologischen Gefäßwandveränderungen (37, 69). Diese OSA-Folgeerkrankungen könnten sich neben dem Einfluss der OSA zusätzlich negativ auf die Prognose bei akuter LAE auswirken. In dieser Studie konnten jedoch bei den relevanten Nebenerkrankungen keine signifikanten Unterschiede zwischen der Gruppe mit AHI $< 15/h$ und der Gruppe mit AHI $> 15/h$ gefunden werden. Dies konnte in den für Confounder adjustierten Regressionsanalysen bestätigt werden, auch hier zeigte sich die OSA als unabhängiger Prädiktor für die pulmonalarterielle Thrombuslast. Somit scheint die Assoziation zwischen der Schwere der LAE und der OSA nicht durch gemeinsame Risikofaktoren oder Folgeerkrankung der OSA, sondern direkt durch OSA-spezifische Prozesse vermittelt zu sein. Einige dieser Prozesse und ihre Auswirkungen auf die Pathophysiologie der LAE werden im Folgenden näher vorgestellt. Ein Überblick über die verschiedenen, zur Hyperkoagulabilität führenden pathophysiologischen Prozesse zeigt Abbildung 11.

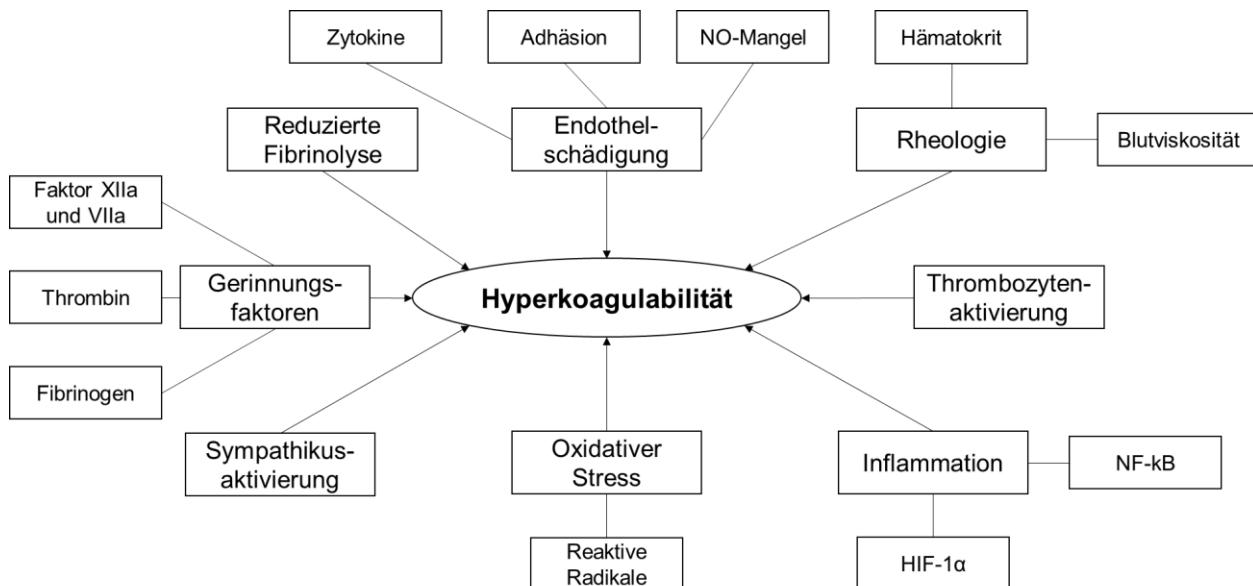


Abbildung 11: Überblick Hyperkoagulabilität: Pathophysiologie (eigene Abbildung).

Sympathikusaktivierung

Die bei OSA-Patienten festgestellte erhöhte Thrombuslast könnte auf verschiedene pathophysiologische Mechanismen zurückzuführen sein. Schlaffragmentierung mit mehrfachen Arousals und nächtliche Sauerstoffsättigungen sind zwei wesentliche Merkmale der OSA, die die Aktivität des sympathischen Nervensystems steigern. Studien konnten den erhöhten Sympathikotonus bei OSA-Patienten anhand charakteristischer Veränderungen in der heart-rate-variability (HRV)-Analyse sowie erhöhter vom sympathischen Nervensystem regulierter Vasokonstriktorenaktivität der Muskulatur (MSNA) nachweisen (70, 71). In der HRV-Analyse zeigt sich dabei ein erhöhtes low-frequency/high-frequency-Verhältnis (LF/HF) als Korrelat der verstärkten Sympathikusaktivierung.

Durch repetitive Entzündungen wird der Chemoreflex des Glomus caroticum aktiviert. Über efferente Neurone werden die zentralen Sympathikuszentren, bestehend aus rostral ventrolateraler Medulla, Hypothalamus und Tractus nucleus solitarii im Gehirn stimuliert. Ihre neuronale Entladungsfrequenz wird gesteigert und zugleich finden sich erhöhte Zytokinspiegel in entsprechenden Hirnarealen. Das komplexe Zusammenspiel führt schließlich zu einer verstärkten Katecholaminausschüttung und fördert proinflammatorische Prozesse (38). Langfristig trägt dieser Prozess zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei.

Die Sympathikusaktivierung führt also über eine erhöhte Nachlast zu einer eingeschränkten kardialen Kompensationsfähigkeit, welche sich in einer hämodynamisch instabilen LAE äußern kann.

Oxidativer Stress und inflammatorische Reaktionen

Im Vergleich zu gesunden Probanden sind bei OSA-Patienten verschiedene proinflammatorische Marker deutlich erhöht. Meier-Ewert et al. fanden erhöhte CRP-Werte bei gestörter Schlafarchitektur (72). Mehrere Studien konnten eine zentrale Rolle von NF-κB als Auslöser der inflammatorischen Kaskade bei OSA-Patienten zeigen (73, 74). NF-κB stimuliert die Ausschüttung verschiedener Zytokine,

beispielsweise TNF- α , IL-1 β und IL-6. Zusätzlich aktiviert es die Transkription von HIF-1 α und führt zur Initiation vieler weiterer inflammatorischer Prozesse (75, 76). HIF-1 α wiederum aktiviert die NADPH-Oxidase und erzeugt dadurch reaktive Radikale. Die erhöhten inflammatorischen Marker bedingen eine weitere Verstärkung des oben beschriebenen Chemoreflexes im Glomus caroticum und fördern auf diesem Wege die sympathische Überaktivität. Oxidativer Stress führt aber auch zu einer verminderten vasomotorischen Reagibilität, vermittelt über eine geringere NO-Freisetzung.

Zusätzlich schädigen die inflammatorischen Zytokine die Gefäßwand und initiieren atherosklerotische Prozesse. Als Folge dieser Endothelschädigung konnte bei OSA-Patienten eine erhöhte Intima-Media-Dicke nachgewiesen werden (77). Histopathologisches Korrelat dieses Befundes ist eine entzündlich veränderte und verbreiterte Gefäßwand durch die Einwanderung von Monozyten und deren Umwandlung in sogenannte Schaumzellen nach Aufnahme von oxidiertem Low-Density-Lipoprotein (LDL) sowie die Hypertrophie glatter Muskelzellen. Freie Sauerstoffradikale unterstützen dabei diesen Prozess und führen zusätzlich zu einer endothelialen Dysfunktion durch den NO-Mangel. Diese Veränderungen führen zu einer Lumeneinengung und können in einer Plaqueruptur mit konsekutiver Thrombusbildung enden. Damit trägt dieser Weg zu der Entstehung von Folgeerkrankungen der OSA, beispielsweise Myokardinfarkt oder Apoplex, bei.

Hämostase

Neben neurohumeralen und inflammatorischen Prozessen spielt die OSA-bedingte Hyperkoagulabilität eine wichtige Rolle in der verstärkten Thrombusformation. Dies scheint Folge einer verstärkten Aktivierung sowohl des zellulären als auch des plasmatischen Gerinnungssystems zu sein.

In Studien konnte eine Assoziation zwischen dem AHI und der Aktivierung und Aggregation von Thrombozyten nachgewiesen werden (78). *Hong et al.* berichteten über eine verkürzte Prothrombinzeit bei OSA-Patienten im Vergleich zu Gesunden (79). Die Verstärkung der plasmatischen Gerinnung beruht sowohl auf Veränderungen der Gerinnungsfaktoren als auch von Mediatoren und Koenzymen. *Robinson et al.* wiesen erhöhte Plasmaspiegel der Faktoren II, VIIa und Faktor XIIa nach (48). Außerdem waren in ihrer Studie die sP-selectin-Werte bei Schlafapnoepatienten erhöht. Dieser lösliche Adhäsionsrezeptor generiert Mikropartikel, die wiederum zu höheren Konzentrationen an Tissue factor (Faktor III) und einer Aktivierung der Endothelzellen führen und auf diesem Weg zu einer übermäßigen Gerinnung beitragen. Bei Patienten mit moderater oder schwerer OSA konnten auch erhöhte Fibrinogen-Werte gefunden werden (49).

Die erhöhten Spiegel verschiedener Faktoren der Gerinnungskaskade führen gemeinsam zu einer deutlichen Hyperkoagulabilität. Die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit konnten nun zeigen, dass die erhöhte Koagulabilität auch eine klinische Relevanz besitzen könnte und sich in der erhöhten pulmonalarteriellen Thrombuslast der Patienten mit $AHI \geq 15$ äußern könnte.

Erhöhte D-Dimer-Spiegel sind als Risikofaktor für das erneute Auftreten einer LAE anerkannt (80). D-Dimere entstehen bei der Spaltung von Fibrin und sind daher Marker für eine Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse. Bei der akuten LAE sind sie typischerweise deutlich erhöht, sodass der D-Dimer-Test auch Teil des diagnostischen

Algorithmus ist. Erhöhte D-Dimer-Spiegel sind laut verschiedenen Studien mit erhöhter Rechtsherzbelastung, gemessen durch eine erhöhte RV/LV-Ratio, sowie erhöhten Troponin-Werten und einer erhöhten Sterblichkeit assoziiert (81–83). In dieser Studie konnte ebenso nachgewiesen werden, dass der D-Dimer-Spiegel tendenziell von der Schwere der OSA abhängig ist. Dies lässt eine erhöhte Thrombophilie bei OSA-Patienten vermuten.

Reduzierte Fibrinolyse

Neben der erhöhten Koagulabilität kann auch eine reduzierte Fibrinolyse die vermehrte Thrombuslast bei OSA-Patienten erklären. Die Arbeitsgruppe um *von Känel* konnte einen Zusammenhang zwischen der Schwere der OSA und den Plasminogen-Aktivator-Inhibitor-1-Spiegeln (PAI-1) darlegen (84). Erhöhte PAI-1-Spiegel verringern die Aktivierung von Plasminogen zu Plasmin und inhibieren damit die Spaltung der Fibrinpolymere. Dies könnte zu einem langsameren Abbau von Thromben führen.

Durch die reduzierte Fibrinolyse entstehen weniger D-Dimere, sodass bei Betrachtung des D-Dimer-Spiegels bei OSA-Patienten die Thrombuslast unterschätzt werden könnte und möglicherweise OSA-Patienten mit akuter LAE normale oder nur leicht erhöhte D-Dimer-Spiegel aufweisen könnten. Da andere Studien bei OSA-Patienten allerdings erhöhte D-Dimer-Spiegel im Vergleich zu Gesunden nachweisen konnten, sind hier noch zusätzliche Untersuchungen nötig, um die Interaktion zwischen OSA und D-Dimeren als Endprodukt der Fibrinolyse zu verstehen.

Blutviskosität

Studien konnten nachweisen, dass Patienten mit unbehandelter OSA eine erhöhte Blutviskosität haben (85). Diese verlangsamt den Blutfluss und kann eine Blutstase sowie die Bildung von Thromben herbeiführen. Eine zentrale Bedeutung bei der Zusammensetzung der Blutviskosität hat der Hämatokrit-Wert. Dieser korreliert laut Studienergebnissen mit der Schwere der OSA (85). Ein hoher Hämatokrit-Wert kann zusätzlich zu einer gesteigerten Thrombozytenaktivierung führen. Der zweite wichtige Faktor für die Blutviskosität sind die Fibrinogen-Spiegel. Diese sind bei OSA-Patienten im Vergleich zu Gesunden ebenfalls erhöht (49).

Durch die vielfältigen pathophysiologischen Abläufe, resultierend in Inflammation, oxidativem Stress, Hyperkoagulabilität und erhöhter Blutviskosität, beeinflusst die OSA alle drei Faktoren der Virchow Trias: Stase, Endotheldysfunktion und veränderte Blutzusammensetzung.

Bislang war die klinische Bedeutung der aberrierenden Laborwerte bei LAE Patienten noch unklar. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen nun, dass die bereits bekannten, pathologischen laborchemischen Veränderungen bei OSA klinisch mit einer erhöhten pulmonalen Thrombuslast sowie mit einer verringerten Überlebenswahrscheinlichkeit korrelieren könnten.

Vergleich der Ergebnisse mit dem wissenschaftlichen Forschungsstand

Einige unserer Studienergebnisse (52) werden durch die Arbeit von *Toledo-Pons et al.* bestätigt (53). Diese Arbeitsgruppe teilte ihre Kohorte in Quartile gemäß der pulmonalarteriellen Thrombuslast ein. Dabei konnte ein höherer Anteil an Patienten

mit AHI $\geq 15/h$ in den Quartilen mit höherer Thrombuslast nachgewiesen werden ($p = 0.037$). In der adjustierten Regressionsanalyse war der AHI ein unabhängiger Prädiktor für eine erhöhte pulmonalarterielle Thrombuslast und einen erhöhten sPESI-Wert. Diese prospektive Studie wurde an zwei Zentren durchgeführt und die Autoren berichten ausführlich über klinische Ergebnisse und Nebenerkrankungen. Allerdings weist die Untersuchung auch einige Schwächen auf. Es wurden Patienten mit geringer Lebenserwartung unter 12 Monaten ausgeschlossen, sodass ein Selektionsbias möglich wäre. Die Diagnostik der Schlafapnoe erfolgte nur durch eine PG, auf eine PSG wurde komplett verzichtet. Im Gegensatz zu der vorliegenden Untersuchung beinhaltet diese Studie auch keine Überlebensdaten, sodass keine prognostischen Schlüsse gezogen werden dürfen.

Überlebensanalyse

Bisher ist noch keine Assoziation zwischen der OSA und der Mortalität bei akuter LAE bekannt. Es gibt bereits mehrere Studien zum Überleben von OSA-Patienten mit Myokardinfarkt oder Schlaganfall, allerdings erst eine einzige Untersuchung zu OSA und akuter LAE. *Ghiasi et al.* haben bei 137 Patienten mit akuter LAE den Einfluss der OSA auf die 30-Tages-Mortalität untersucht (51). Sie konnten dabei keinen Einfluss der OSA auf die Überlebenswahrscheinlichkeit nachweisen ($p = 0.389$). Es gilt allerdings zu beachten, dass ihre Studie einige Schwächen aufweist, die eine Generalisation der Ergebnisse verhindern. Größter Kritikpunkt ihrer Methodik ist die Bestimmung der OSA anhand eines Fragebogens. Es wurde keine apparative Diagnostik durchgeführt und deshalb erscheint es wahrscheinlich, dass aufgrund der ungenauen Klassifikation der OSA kein signifikanter Einfluss gefunden werden konnte. Die Ergebnisse von *Ghiasi et al.* widersprechen den bisherigen Erkenntnissen anderer, auf Prognosefaktoren fokussierter Studien. Letztere konnten eine deutliche Assoziation zwischen OSA und negativen Prognosemarker darlegen (26, 53). Obwohl diese Studien bislang keine Überlebensanalyse durchgeführt haben und es somit noch keine wissenschaftliche Evidenz gibt, ist die Hypothese, dass die OSA einen Einfluss auf das Überleben bei einer LAE haben könnte, weit verbreitet. Die vorliegende Untersuchung kann diese Wissenslücke nun schließen und ist die erste Studie mit Überlebensdaten bei akuter LAE und apparativ diagnostizierter OSA. Diese Arbeit konnte zeigen, dass die Schwere der OSA einen hochsignifikanten Einfluss auf die Langzeitmortalität hat. Dies trifft sowohl auf die Gesamt mortalität als auch auf die kardiovaskulär bedingte Mortalität zu. Zusätzlich konnten diese Ergebnisse in einer für epidemiologische Variablen und Nebenerkrankungen adjustierten Cox-Regression bestätigt werden. Diese Überlebensanalyse berücksichtigt dabei mehr Kovariaten als die Analyse in der Arbeit von *Ghiasi et al.* und ist deshalb als höherwertig einzustufen.

Bei der Erklärung dieses Zusammenhangs ist es notwendig, zwei mögliche Einflüsse auf die Sterblichkeit getrennt voneinander zu betrachten. Die Kurzzeitmortalität bei akuter LAE wird vor allem durch eine erhöhte Thrombuslast mit konsekutiver Widerstandserhöhung im Lungenkreislauf und folgender Rechtsherzdysfunktion verursacht. In dem Kollektiv dieser Arbeit gab es während der primären Hospitalisierungsphase keine Todesfälle, allerdings verstarben 5 der 11 verstorbenen Patienten im Verlauf an einer erneuten LAE. Wie bereits ausführlich diskutiert, gibt es viele pathophysiologische Prozesse bei der akuten LAE, die durch die OSA ausgelöst oder agraviert werden. Somit könnte die OSA durchaus als Risikofaktor für ein veno-

thrombotisches Ereignis angesehen werden. Passend dazu gehören alle an einer erneuten LAE verstorbenen Patienten zur Gruppe mit $AHI > 15/h$, sodass ein direkter Einfluss der OSA auf die Mortalität wahrscheinlich erscheint.

5 Patienten verstarben an den Folgen chronischer Krankheiten, beispielsweise an einer Leberzirrhose, einem Apoplex oder Tumorerkrankungen. Dies scheint auf den ersten Blick unabhängig von der OSA zu sein. Aus Tiermodellen und anderen Studien sind allerdings Prozesse und Komorbiditäten bekannt, die bei OSA zu einem reduzierten Langzeitüberleben führen können. Dazu gehören die Verstärkung der arteriellen Hypertonie, das erhöhte Risiko von Schlaganfällen und Myokardinfarkten und das vermehrte Auftreten von Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz (39, 69, 86). Die OSA kann also auch über eine Verstärkung chronischer Krankheiten zu einer gesteigerten Mortalität führen.

Intrathorakale Druckschwankungen

Ein Mechanismus, der vor allem bei der OSA vorkommt, sind intrathorakale Druckschwankungen mit negativen Drücken während der vergeblichen Inspirationsanstrengungen. Dies kann bei OSA-Patienten zu einer gestörten kardialen Funktion führen. Durch die Kombination aus okkludierten Atemwegen bei weiterhin erhaltenen Atemexkursionen entsteht ein negativer intrathorakaler Druck während der Inspirationsversuche. Dieser führt einerseits zu einer erhöhten Nachlast des linken Ventrikels, andererseits aber auch zu einem erhöhten venösen Rückstrom. Zusammen mit der pulmonalen Vasokonstriktion durch die Hypoxie sind also Vor- und Nachlast des rechten Ventrikels erhöht. Dies führt zu einer Druck- und Volumenbelastung des rechten Herzens und daraus resultierender Septumverschiebung in Richtung des linken Ventrikels, die dessen Füllung beeinträchtigt. Somit werden beide Ventrikel in ihrer Funktion beeinträchtigt. Langfristig führen die ventrikulären Belastungen zu einem Remodelling, das sich in einer Asymmetrie, Dilatation oder Hypertrophie der Ventrikel äußern kann. Bei einer akuten LAE ist aufgrund der thrombosierten Pulmonalstrombahn die Nachlast des rechten Ventrikels erhöht. Im Gegensatz zu Gesunden verfügt das Herz bei OSA-Patienten durch oben beschriebene Umbauprozesse über eine geringere Kompensationsfähigkeit. Dies könnte eine Erklärung für die erhöhte Rechtsherzbelastung bei OSA-Patienten mit akuter LAE sein. In dieser Studie zeigten Patienten mit einem $AHI > 15/h$ eine signifikant erhöhte RV/LV-Ratio ($p = 0.030$).

Zusätzlich zu den intrathorakalen Druckschwankungen gibt es noch eine Reihe weiterer Veränderungen bei OSA, die zu einer kardialen Dysfunktion führen. Herzhypertrophie, Remodelling, KHK, Rhythmusstörungen und Herzinsuffizienz treten gehäuft bei OSA-Patienten auf. Simantirakis et al. berichten das vermehrte Auftreten von bradykarden Rhythmusstörungen bei OSA-Patienten (87). Eine andere Studie konnte eine Assoziation zwischen OSA und KHK nachweisen (88). Diese kardialen Erkrankungen sind mit einer erhöhten Morbidität und Mortalität assoziiert und könnten auch zur erhöhten Mortalität der Patienten mit $AHI \geq 15/h$ in dieser Arbeit beitragen.

Therapie

CPAP-Therapie

Die Ergebnisse dieser Arbeit sind von besonderem Interesse, da die OSA als Risikofaktor für ein schlechteres Outcome bei Patienten mit LAE identifiziert werden konnte und es bereits effektive und umsetzbare Therapien zur Behandlung der OSA gibt. Therapeutischer Goldstandard ist die CPAP-Therapie. Dabei wird ein kontinuierlicher Druck in den Atemwegen aufgebaut, der das Kollabieren der Pharynxmuskulatur und die damit verbundene Atemwegsobstruktion verhindert. Studien konnten bereits mehrfach nachweisen, dass unter CPAP-Therapie die hämodynamischen, inflammatorischen und prokoagulatorischen Veränderungen teilweise reversibel sind (41, 44). In der Studie von *Philips* et al. konnte gezeigt werden, dass die CPAP-Therapie zu einer Reduktion des von-Willebrandt Faktors (-3,9%, $p = 0.013$), des Faktors VIII (-6,2%, $p = 0.007$) und des Faktors V (-4.2%, $p < 0.001$) führt (89). *Kasai* et al. berichteten eine signifikante Reduktion von Pentraxin3-Spiegeln nach einmonatiger CPAP-Therapie ($p < 0.01$) (90). Pentraxin3 ist ähnlich wie CRP ein inflammatorischer Marker, jedoch spezifischer für entzündliche Veränderungen der Gefäßwände. Da die CPAP-Therapie sowohl die pathologisch erhöhten Gerinnungsfaktoren als auch die Intensität inflammatorischer Reaktionen reduziert, ist anzunehmen, dass dadurch auch das Risiko und die Schwere einer akuten LAE reduziert werden könnte.

Antikoagulation

Unklarheit herrscht bislang noch über die angemessene Dauer der Antikoagulation bei akuter LAE. In der aktualisierten ESC Leitlinie 2019 wird nun generell eine großzügigere Verlängerung der Antikoagulation empfohlen. Anfangs noch als zeitlich limitiertes Krankheitsbild gehandelt, wird die akute LAE nun vielmehr als akute Manifestation von chronischen Veränderungen angesehen, die mit einer erhöhten Gerinnungsneigung einhergehen. Dies wird auch durch das hohe Rezidivrisiko nach einer LAE bestätigt. Es liegt innerhalb von 3 Jahren nach der ersten LAE zwischen 6.2% und 17.3% (11, 79). *Alonso-Fernandez* et al. konnten zeigen, dass die OSA ein unabhängiger Risikofaktor für eine erneute LAE ist (91). Die neue Sichtweise erfordert auch eine Anpassung der Therapie. In den kürzlich veröffentlichten neuen ESC Guidelines 2019 wird deswegen eine erweiterte Indikationsstellung zur Verlängerung der Antikoagulation nach einer akuten LAE empfohlen (18). *Couturaud* et al. untersuchten die Wirkung einer auf 18 Monate verlängerten Antikoagulation auf das Auftreten von unerwünschten Ereignissen, wie venösen Thrombembolien und größeren Blutungen. Dabei zeigten Patienten mit der verlängerten Therapie ein deutlich reduziertes Risiko für unerwünschte Ereignisse als die Placebogruppe ($HR = 0.22$; $p = 0.001$). Nach Absetzen der Antikoagulation zeigte sich bei der zweiten Kontrolluntersuchung nach 42 Monaten kein Gruppenunterschied mehr (92). Dies bestätigt nochmals die Hypothese, dass die LAE auf chronischen Veränderungen basiert und zeigt auch, dass eine kurzfristige Antikoagulation keine ausreichende Langzeitprophylaxe zur Vermeidung von Rezidiven darstellt.

Für OSA-Patienten mit akuter LAE und anschließender antikoagulierender Therapie gibt es Studien, die die Notwendigkeit einer höheren Dosierung von Warfarin festgestellt haben (45). Vor dem Hintergrund erhöhter Gerinnungsfaktoren sowie

weiterer prokoagulatorischer Veränderungen bei OSA-Patienten stellt sich die Frage, ob bei diesem Patientenkollektiv ein strenges Monitoring der Effektivität der Antikoagulation oder eine Dosissteigerung nötig ist.

Dank der Entwicklung neuer oraler Antikoagulantien mit einer verringerten Blutungsneigung im Vergleich zu Cumarin-Derivaten sind nun weniger schwere Blutungen als Nebenwirkungen bei Antikoagulation zu erwarten. Darauf basierend gab es in den letzten Jahren fächerübergreifend Studien, die eine verlängerte oder intensivere Antikoagulation bei verschiedenen Indikationen untersuchten. Besonders von dieser medikamentösen Weiterentwicklung profitieren könnten Patientengruppen mit mittlerem Risiko, deren Erkrankung keine strenge Indikation zur Antikoagulation darstellt, die jedoch eine Thrombophilie aufweisen. Zu dieser Gruppe könnten auch OSA-Patienten nach einer abgeschlossenen LAE-Therapie gehören. Sie könnten besonders von einer verlängerten Antikoagulation nach einer LAE profitieren, da sie bereits per se eine Thrombophilie und ein erhöhtes Rezidivrisiko aufweisen. Neben dem sekundärprophylaktischen Ansatz sollte natürlich auch die Primärprävention von thrombotischen Ereignissen diskutiert werden.

Ausblick

Bislang gibt es noch keine Evidenz zur präventiven Therapie mit Antikoagulantien bei OSA-Patienten. Nachdem diese Untersuchung nun erstmals zeigen konnte, dass nicht nur verschiedene Laborwerte, sondern auch die tatsächliche Thrombuslast mit der OSA assoziiert ist, wird die Durchführung weiterer Studien zur Prävention oder angepassten Berücksichtigung der gesteigerten Koagulabilität bei der Behandlung der LAE bei OSA-Patienten empfohlen. Dabei könnte der Fokus auf der Bewertung einer präventiven Strategie mit prophylaktisch niedrigdosierter Antikoagulation als auch einer verlängerten oder lebenslangen Antikoagulation nach stattgehabter LAE liegen. Ebenfalls von Interesse ist, ob eine CPAP-Therapie einen positiven Einfluss auf die Inzidenz, den Verlauf und die Rezidivwahrscheinlichkeit der LAE bei OSA-Patienten hat und eine verlängerte Antikoagulation ersetzen könnte.

Limitation und Stärken der Arbeit

Trotz gewissenhafter Durchführung und Analyse gilt es, einige Einschränkungen dieser Arbeit zu beachten. Die Studienpopulation setzt sich aus nicht konsekutiv aufgenommenen Patienten zusammen. Ein Selektionsbias könnte deshalb möglich sein. Die moderate Größe der Studienpopulation ist für statistische Aussagen ausreichend, die Ergebnisse sollten aber idealerweise in einer größeren, multizentrischen prospektiven Studie verifiziert werden. Das beobachtende Studiendesign ist gut geeignet, Zusammenhänge zu detektieren, ermöglicht allerdings keine kausale Aussagen. Der Gerätewechsel in der PG-Untersuchung könnte eine weitere Fehlerquelle darstellen. Beide Geräte sind jedoch laut Herstellerspezifikationen und Studien für den Einsatz im Schlafapnoescreening validiert und zeigen dabei eine ähnliche Genauigkeit wie die PSG.

Auf der anderen Seite weist der Studienansatz auch viele Stärken auf. Die Studienplanung und Patientenaufnahme erfolgte anhand eines prospektiven Ansatzes. Dieser ist im Vergleich zu retrospektiven Studien höherwertig und besonders gut geeignet, Zusammenhänge zu detektieren. Verglichen mit anderen

Studien ist die aufwändige Durchführung der CT-Thrombuslastanalyse eine Stärke dieser Arbeit. Sowohl die Verwendung eines etablierten, quantitativen Verfahrens als auch die unabhängige Analyse durch zwei erfahrene Radiologen und anschließende Mittelwertbildung führen zu einer hohen Reliabilität und Validität. Andere Studien nutzen nur semiquantitative Verfahren oder beschreiben das verwendete Verfahren nicht genauer. Zur Korrektur für Störvariablen und zur besseren Vergleichbarkeit der Ergebnisse wurden die relevanten Medikamente und Nebenerkrankungen der Patienten umfassend erhoben. Die testende statistische Analyse beinhaltet adjustierte Regressionsanalysen, die die Einflüsse von Störvariablen berücksichtigen. Eine weitere Stärke ist die apparative Diagnostik der Schlafapnoe mittels PG, während einige andere Studien die Klassifikation der OSA lediglich durch Fragebögen festlegen. Diese haben jedoch eine hohe Interobserver-Variabilität und sind in Studien gegenüber apparativen Diagnostikverfahren unterlegen. Darüber hinaus stellen die Daten zur Überlebensanalyse eine absolute Neuheit dar und die Follow-up-Quote war sehr gut.

Zusammenfassung

Die akute Lungenarterienembolie (LAE) und die obstruktive Schlafapnoe (OSA) sind Erkrankungen mit hoher Prävalenz und aufgrund der Mortalität sowie der assoziierten Komorbiditäten relevant für das Gesundheitswesen. Die LAE ist die dritthäufigste kardiovaskuläre Todesursache und entsteht durch Thromben in den Pulmonalarterien. Die OSA ist eine schlafbezogene Atemstörung mit rezidivierenden Apnoen und Sauerstoffsättigungen im Schlaf infolge einer obstruktiven Atemwegsverlegung. In den letzten Jahren konnten Studien eine erhöhte Inzidenz der OSA bei LAE-Patienten nachweisen. Dennoch ist die wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang der beiden Erkrankungen sehr beschränkt. Die Aktivierung des Sympathikus, die erhöhte Koagulabilität, der vermehrte oxidative Stress, die reduzierte fibrinolytische Kapazität sowie die eingeschränkte kardiale Funktion bei OSA-Patienten könnten einen negativen Einfluss auf den Krankheitsverlauf bei einer LAE haben. Die vorliegende Arbeit untersucht erstmalig den Einfluss der OSA auf die pulmonalarterielle Thrombuslast sowie das Langzeitüberleben bei LAE-Patienten.

101 Patienten wurden in die Studie aufgenommen, davon 56 mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $< 15/h$. Patienten mit OSA, entsprechend einem AHI $> 15/h$, zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant häufiger rechtsventrikuläre Belastungszeichen sowie erhöhte NT-proBNP-Werte ($p = 0.030$ und $p = 0.009$). Radiologisch konnte bei dieser Subgruppe zusätzlich eine höhere pulmonalarterielle Thrombuslast, quantifiziert durch den Qanadli-Score, nachgewiesen werden ($p = 0.005$). In für Störvariablen adjustierten Regressionsanalysen zeigte sich weiterhin ein signifikanter Einfluss der OSA auf die rechtsventrikuläre Belastung sowie den Qanadli-Score ($p = 0.047$ und $p = 0.032$). Die Überlebensanalyse zeigte eine reduzierte Langzeitüberlebenswahrscheinlichkeit der Patienten mit AHI $> 15/h$ ($p = 0.004$). Die Haupttodesursache war die rezidivierende LAE. In einer für Nebenerkrankungen und weitere Kovariaten adjustierten Cox-Regression zeigte sich nur der AHI als signifikanter Einflussfaktor auf die Mortalität ($p = 0.016$). Die wissenschaftlichen Ergebnisse dieser Arbeit sind Bestandteil zweier Paper, die in „Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis“ und „Clinical Research in Cardiology“ publiziert werden konnten (52, 83).

Im Vergleich zu anderen Studien konnte diese Arbeit erstmalig einen Einfluss der OSA auf das Langzeitüberleben nach einer LAE zeigen. Dies und die weiteren Veränderungen, insbesondere die erhöhte pulmonale Thrombuslast, könnten Korrelat der bereits berichteten Hyperkoagulabilität und der eingeschränkten kardialen Funktion bei OSA-Patienten sein. Vor dem Hintergrund einer in den aktuellen Leitlinien empfohlenen verlängerten Antikoagulation bei LAE und des in dieser Arbeit festgestellten schwereren Krankheitsverlaufs stellt sich basierend auf den Daten dieser Studie die Frage, ob Patienten mit OSA als Risikokollektiv bei der Therapie der LAE besonders berücksichtigt werden sollten. Weiterführende Studien sollten primär- und sekundärpräventive Ansätze, wie die CPAP-Therapie oder eine niedrigdosierte Antikoagulation, zur Vermeidung einer Erstmanifestation oder eines Rezidivs einer LAE bei OSA-Patienten evaluieren.

Literaturverzeichnis

1. Lungenembolie - Diagnosedaten der Krankenhäuser ab 2000; 2019 [cited 2019 Nov 8]. Available from: URL: http://www.gbe-bund.de/oowa921-install/servlet/oowa/aw92/dboowasys921.xwdevkit/xwd_init?gbe.isgbetol/xs_start_neu&p_aid=3&p_aid=14652698&nummer=702&p_sprache=D&p_indsp=99999999&p_aid=90415920.
2. Konstantinides S, Janssens U, Mayer E, Hasenfuß G. Kommentar zu den ESC-Leitlinien „Guidelines on Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism“. Kardiologe 2009; 3(4):272–82.
3. Cohen AT, Agnelli G, Anderson FA, Arcelus JI, Bergqvist D, Brecht JG, Greer IA, Heit JA, Hutchinson JL, Kakkar AK, Mottier D, Oger E, Samama M-M, Spannagl M. Venous thromboembolism (VTE) in Europe. The number of VTE events and associated morbidity and mortality. Thromb Haemost 2007; 98(4):756–64.
4. White RH. The epidemiology of venous thromboembolism. Circulation 2003; 107(23 Suppl 1):I4-8.
5. Lehnert P, Lange T, Møller CH, Olsen PS, Carlsen J. Acute Pulmonary Embolism in a National Danish Cohort: Increasing Incidence and Decreasing Mortality. Thromb Haemost 2018; 118(3):539–46.
6. Fanikos J, Rao A, Seger AC, Carter D, Piazza G, Goldhaber SZ. Hospital costs of acute pulmonary embolism. Am J Med 2013; 126(2):127–32.
7. Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. Vasc Med 2012; 17(5):303–9.
8. Miniati M, Cenci C, Monti S, Poli D. Clinical presentation of acute pulmonary embolism: survey of 800 cases. PLoS ONE 2012; 7(2):e30891.
9. Morrone D, Morrone V. Acute Pulmonary Embolism: Focus on the Clinical Picture. Korean Circ J 2018; 48(5):365–81.
10. Klok FA, van der Hulle T, den Exter PL, Lankeit M, Huisman MV, Konstantinides S. The post-PE syndrome: a new concept for chronic complications of pulmonary embolism. Blood Rev 2014; 28(6):221–6.
11. Klok FA, Hoeper MM. Predicting recurrent pulmonary embolism and chronic thromboembolic pulmonary hypertension: one more way to skin the cat. Eur Respir J 2017; 49(5).
12. Tapson VF. Acute pulmonary embolism. N Engl J Med 2008; 358(10):1037–52.
13. Alonso-Fernández A, La Peña M de, Romero D, Piérola J, Carrera M, Barceló A, Soriano JB, García Suquia A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, García-Río F. Association between obstructive sleep apnea and pulmonary embolism. Mayo Clin Proc 2013; 88(6):579–87.

14. Arzt M, Luigart R, Schum C, Lüthje L, Stein A, Koper I, Hecker C, Dumitrascu R, Schulz R. Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. *Eur Respir J* 2012; 40(4):919–24.
15. Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, Karo A, Hassan O, Hess BT, Dabbagh O. Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. *Clin Appl Thromb Hemost* 2011; 17(6):E119-24.
16. García-Ortega A, Mañas E, López-Reyes R, Selma MJ, García A, Oscullo G, Jiménez D, Martínez-García MÁ. Obstructive sleep apnoea and venous thromboembolism: Pathophysiological links and clinical implications. *Eur Respir J* 2018.
17. Lippi G, Mattiuzzi C, Franchini M. Sleep apnea and venous thromboembolism. A systematic review. *Thromb Haemost* 2015; 114(5):958–63.
18. Konstantinides SV, Meyer G, Becattini C, Bueno H, Geersing G-J, Harjola V-P, Huisman MV, Humbert M, Jennings CS, Jiménez D, Kucher N, Lang IM, Lankeit M, Lorusso R, Mazzolai L, Meneveau N, Ní Ainle F, Prandoni P, Pruszczyk P, Righini M, Torbicki A, van Belle E, Zamorano JL. 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of acute pulmonary embolism developed in collaboration with the European Respiratory Society (ERS). *Eur Heart J* 2019.
19. Remy-Jardin M, Pistolesi M, Goodman LR, Gefter WB, Gottschalk A, Mayo JR, Sostman HD. Management of suspected acute pulmonary embolism in the era of CT angiography: a statement from the Fleischner Society. *Radiology* 2007; 245(2):315–29.
20. Le Gal G, Righini M, Roy P-M, Sanchez O, Aujesky D, Bounameaux H, Perrier A. Prediction of pulmonary embolism in the emergency department: the revised Geneva score. *Ann Intern Med* 2006; 144(3):165–71.
21. Kabrhel C, Mark Courtney D, Camargo CA, Plewa MC, Nordenholz KE, Moore CL, Richman PB, Smithline HA, Beam DM, Kline JA. Factors associated with positive D-dimer results in patients evaluated for pulmonary embolism. *Acad Emerg Med* 2010; 17(6):589–97.
22. Kearon C, Kahn SR, Agnelli G, Goldhaber S, Raskob GE, Comerota AJ. Antithrombotic therapy for venous thromboembolic disease: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (8th Edition). *Chest* 2008; 133(6 Suppl):454S-545S.
23. Konstantinides SV, Torbicki A, Agnelli G, Danchin N, Fitzmaurice D, Galiè N, Gibbs JSR, Huisman MV, Humbert M, Kucher N, Lang I, Lankeit M, Lekakis J, Maack C, Mayer E, Meneveau N, Perrier A, Pruszczyk P, Rasmussen LH, Schindler TH, Svitil P, Vonk Noordegraaf A, Zamorano JL, Zompatori M. 2014 ESC guidelines on the diagnosis and management of acute pulmonary embolism. *Eur Heart J* 2014; 35(43):3033-69, 3069a-3069k.
24. Büller HR, Prins MH, Lensin AWA, Decousus H, Jacobson BF, Minar E, Chlumsky J, Verhamme P, Wells P, Agnelli G, Cohen A, Berkowitz SD, Bounameaux H, Davidson

- BL, Misselwitz F, Gallus AS, Raskob GE, Schellong S, Segers A. Oral rivaroxaban for the treatment of symptomatic pulmonary embolism. *N Engl J Med* 2012; 366(14):1287–97.
25. Fernandes CJ, Calderaro D, Piloto B, Hoette S, Jardim CVP, Souza R. Extended anticoagulation after venous thromboembolism: should it be done? *Ther Adv Respir Dis* 2019; 13:1753466619878556.
26. Konnerth D, Schwarz F, Probst M, Seidler M, Wagner T, Faul C, Scheidt W von, Schwaiblmaier M, Berghaus TM. Is acute pulmonary embolism more severe in the presence of obstructive sleep apnea? Results from an observational cohort study. *J Thromb Thrombolysis* 2018; 46(2):253–9.
27. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5(2):136–43.
28. Kuipers AF, Bartels LW. Images in clinical medicine. Sleep apnea. *N Engl J Med* 2012; 367(22):e33.
29. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165(9):1217–39.
30. Hofmann F, Birnbaum J. The obstructive sleep apnea syndrome - prevalence and screening in the pre-admission clinic: 5AP4-2. *European Journal of Anaesthesiology (EJA)* 2011; 28. Available from: URL: https://journals.lww.com/ejanaesthesiology/Fulltext/2011/06001/The_obstructive_sleep_apnea_syndrome___prevalence.245.aspx.
31. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin J-L, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 2019; 7(8):687–98.
32. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res* 2019; 28(5):e12770.
33. Amra B, Rahmati B, Soltaninejad F, Feizi A. Screening Questionnaires for Obstructive Sleep Apnea: An Updated Systematic Review. *Oman Med J* 2018; 33(3):184–92.
34. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Ward SLD, Tangredi MM. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8(5):597–619.
35. Berghaus TM, Faul C, Unterer F, Thilo C, Scheidt W von, Schwaiblmaier M. Acute pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnoea: Does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Sleep Breath* 2012; 16(4):1267–9.

36. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su M-C, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179(3):241–6.
37. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122(4):352–60.
38. Tamisier R, Weiss JW, Pépin JL. Sleep biology updates: Hemodynamic and autonomic control in sleep disorders. *Metab Clin Exp* 2018; 84:3–10.
39. Idiaquez J, Santos I, Santin J, Del Rio R, Iturriaga R. Neurobehavioral and autonomic alterations in adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2014; 15(11):1319–23.
40. Kim JB, Seo BS, Kim JH. Effect of arousal on sympathetic overactivity in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2019; 62:86–91.
41. Bischof F, Egresits J, Schulz R, Randerath WJ, Galetke W, Budweiser S, Nilius G, Arzt M, Hetzenecker A. Effects of continuous positive airway pressure therapy on daytime and nighttime arterial blood pressure in patients with severe obstructive sleep apnea and endothelial dysfunction. *Sleep Breath* 2019.
42. Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, Fernández-Lahera J, Fernández-Navarro I, Carpio C, Ramírez T. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 168(2):1328–35.
43. Abbildung CPAP-Therapie mit Full Face Maske. Available from: URL: https://www.schlafapnoe.com/fileadmin/user_upload/Tollwerk/Behandlung/Cpap_Ger_aet/behandlung_cpap_iStock_21863007_XLARGE_small.jpg [cited 2020 Aug 16.144Z].
44. Esmon CT. Basic mechanisms and pathogenesis of venous thrombosis. *Blood Rev* 2009; 23(5):225–9.
45. Xie J, Wei Y-X, Liu S, Zhang W, Zhang X-F, Li J. Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome as a Reason for Active Management of Pulmonary Embolism. *Chin Med J* 2015; 128(16):2147–53.
46. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol* 2012; 591(Pt 5):1179–93.
47. Berghaus TM, Witkowska A, Wagner T, Faul C, Schwaiblmair M, Scheidt W von. Obstructive sleep apnea might trigger acute pulmonary embolism: Results from a cohort study. *Clin Res Cardiol* 2016; 105(11):938–43.
48. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004; 59(9):777–82.

49. Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath* 2014; 18(4):761–6.
50. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107(8):1129–34.
51. Ghiasi F, Ahmadpoor A, Amra B. Relationship between obstructive sleep apnea and 30-day mortality among patients with pulmonary embolism. *J Res Med Sci* 2015; 20(7):662–7.
52. Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, Haberl S, Parkhe A, Faul C, Lewinski D von, Kroencke T, Schwaiblmair M, Scheidt W von, Berghaus TM. Obstructive sleep apnea is associated with pulmonary artery thrombus load, disease severity, and survival in acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2019.
53. Toledo-Pons N, Alonso-Fernández A, La Peña M de, Pierola J, Barceló A, Fernández-Capitán C, Lorenzo A, Mejía Núñez JA, Carrera M, Soriano JB, Calvo N, Pinilla I, García-Río F. Obstructive sleep apnea is associated with worse clinical-radiological risk scores of pulmonary embolism. *J Sleep Res* 2019;e12871.
54. Technologists Handbook for the AASM Scoring of Sleep 2009 [cited 2021 Jan 21]. Available from: URL: <https://www.google.com/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=&ved=2ahUKEwjS2aP-nKzuAhVMxoUKHfzUB08QFjABegQIAhAC&url=https%3A%2F%2Fwww.sleep.pitt.edu%2Fwp-content%2Fuploads%2F2020%2F03%2FTechnologists-Handbook-for-the-AASM-Scoring-of-Sleep-2009-.pdf&usg=AOvVaw2wGnbmOlq9a6TL610z2ei>
55. Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, Otero R, Montreal M, Muriel A, Yusen RD. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010; 170(15):1383–9.
56. Qanadli SD, El Hajjam M, Vieillard-Baron A, Joseph T, Mesurolle B, Oliva VL, Barré O, Bruckert F, Dubourg O, Lacombe P. New CT index to quantify arterial obstruction in pulmonary embolism: Comparison with angiographic index and echocardiography. *AJR Am J Roentgenol* 2001; 176(6):1415–20.
57. Nigro CA, Serrano F, Aimaretti S, González S, Codinardo C, Rhodius E. Utility of ApneaLink for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome. *Medicina (B Aires)* 2010; 70(1):53–9.
58. Ng SSS, Chan T-O, To K-W, Ngai J, Tung A, Ko FWS, Hui DSC. Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J* 2009; 39(11):757–62.
59. Lobo JL, Zorrilla V, Aizpuru F, Uresandi F, Garcia-Bragado F, Conget F, Montreal M. Clinical syndromes and clinical outcome in patients with pulmonary embolism: findings from the RIETE registry. *Chest* 2006; 130(6):1817–22.

60. Goldhaber SZ, Come PC, Lee RT, Braunwald E, Parker JA, Haire WD, Feldstein ML, Miller M, Toltzis R, Smith JL, Taveira de Silva AM, Mogtader A, McDonough TJ. Alteplase versus heparin in acute pulmonary embolism: randomised trial assessing right-ventricular function and pulmonary perfusion. *The Lancet* 1993; 341(8844):507–11.
61. Aujesky D, Obrosky DS, Stone RA, Auble TE, Perrier A, Cornuz J, Roy P-M, Fine MJ. Derivation and Validation of a Prognostic Model for Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172(8):1041–6.
62. Tamizifar B, Fereyduni F, Esfahani MA, Kheyri S. Comparing three clinical prediction rules for primarily predicting the 30-day mortality of patients with pulmonary embolism: The "Simplified Revised Geneva Score," the "Original PESI," and the "Simplified PESI". *Adv Biomed Res* 2016; 5:137.
63. Klok FA, Mos ICM, Huisman MV. Brain-type natriuretic peptide levels in the prediction of adverse outcome in patients with pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178(4):425–30.
64. Bajaj A, Rathor P, Sehgal V, Kabak B, Shetty A, Al Masalmeh O, Hosur S. Prognostic Value of Biomarkers in Acute Non-massive Pulmonary Embolism: A Systematic Review and Meta-analysis. *Lung* 2015; 193(5):639–51.
65. Schoepf UJ, Kucher N, Kipfmüller F, Quiroz R, Costello P, Goldhaber SZ. Right ventricular enlargement on chest computed tomography: A predictor of early death in acute pulmonary embolism. *Circulation* 2004; 110(20):3276–80.
66. Barco S, Mahmoudpour SH, Planquette B, Sanchez O, Konstantinides SV, Meyer G. Prognostic value of right ventricular dysfunction or elevated cardiac biomarkers in patients with low-risk pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *Eur Heart J* 2019; 40(11):902–10.
67. Apfaltter P, Walter T, Gruettner J, Weilbacher F, Meyer M, Henzler T, Neumaier M, Schoenberg SO, Fink C. Prediction of adverse clinical outcome in patients with acute pulmonary embolism: Evaluation of high-sensitivity troponin I and quantitative CT parameters. *Eur J Radiol* 2013; 82(3):563–7.
68. Peng Y-H, Liao W-C, Chung W-S, Muo C-H, Chu C-C, Liu C-J, Kao C-H. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis / pulmonary embolism: A population-based retrospective cohort study. *Thromb Res* 2014; 134(2):340–5.
69. Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J* 2011; 37(1):119–28.
70. Palma J-A, Iriarte J, Fernandez S, Alegre M, Valencia M, Artieda J, Urrestarazu E. Long-term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 2015; 25(4):225–32.

71. Janssen C, Pathak A, Grassi G, van de Borne P. Endothelin contributes to the blood pressure rise triggered by hypoxia in severe obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 2017; 35(1):118–24.
72. Meier-Ewert HK, Ridker PM, Rifai N, Regan MM, Price NJ, Dinges DF, Mullington JM. Effect of sleep loss on C-reactive protein, an inflammatory marker of cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43(4):678–83.
73. Williams A, Scharf SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation—is NF- κ B the key? *Sleep Breath* 2007; 11(2):69–76.
74. Htoo AK, Greenberg H, Tongia S, Chen G, Henderson T, Wilson D, Liu SF. Activation of nuclear factor κ B in obstructive sleep apnea: a pathway leading to systemic inflammation. *Sleep Breath* 2006; 10(1):43–50.
75. Eltzschig HK, Carmeliet P. Hypoxia and inflammation. *N Engl J Med* 2011; 364(7):656–65.
76. Oyarce MP, Iturriaga R. Contribution of Oxidative Stress and Inflammation to the Neurogenic Hypertension Induced by Intermittent Hypoxia. *Front Physiol* 2018; 9:893.
77. Schulz R, Seeger W, Fegbeutel C, Hüskens H, Bödeker RH, Tillmanns H, Grebe M. Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea. *European Respiratory Journal* 2005; 25(1):69–74.
78. Rahangdale S, Yeh SY, Novack V, Stevenson K, Barnard MR, Furman MI, Frelinger AL, Michelson AD, Malhotra A. The Influence of Intermittent Hypoxemia on Platelet Activation in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med* 2011; 7(2):172–8.
79. Hong S-N, Yun H-C, Yoo JH, Lee SH. Association Between Hypercoagulability and Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2017; 143(10):996–1002.
80. Eichinger S, Minar E, Bialonczyk C, Hirschl M, Quehenberger P, Schneider B, Weltermann A, Wagner O, Kyrle PA. D-dimer levels and risk of recurrent venous thromboembolism. *JAMA* 2003; 290(8):1071–4.
81. Ghanima W, Abdelnoor M, Holmen LO, Nielssen BE, Ross S, Sandset PM. D-dimer level is associated with the extent of pulmonary embolism. *Thromb Res* 2007; 120(2):281–8.
82. Gutte H, Mortensen J, Jensen CV, Recke P von der, Petersen CL, Kristoffersen US, Kjaer A. ANP, BNP and D-dimer predict right ventricular dysfunction in patients with acute pulmonary embolism. *Clin Physiol Funct Imaging* 2010; 30(6):466–72.
83. Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, Haberl S, Gruetzner S, Kroencke T, Scheidt W von, Berghaus TM. D-Dimer Predicts Disease Severity but Not Long-Term Prognosis in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb Hemost* 2019; 25:1076029619863495.
84. Känel R von, Loredo JS, Ancoli-Israel S, Mills PJ, Dimsdale JE. Elevated plasminogen activator inhibitor 1 in sleep apnea and its relation to the metabolic

- syndrome: an investigation in 2 different study samples. *Metab Clin Exp* 2007; 56(7):969–76.
85. Liak C, Fitzpatrick M. Coagulability in obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 2011; 18(6):338–48.
86. Jehan S, Myers AK, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Jean-Louis G, McFarlane SI. Obesity, obstructive sleep apnea and type 2 diabetes mellitus: Epidemiology and pathophysiologic insights. *Sleep Med Disord* 2018; 2(3):52–8.
87. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, Siafakas NS, Vardas PE. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004; 25(12):1070–6.
88. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. 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.
89. Phillips CL, McEwen BJ, Morel-Kopp M-C, Yee BJ, Sullivan DR, Ward CM, Tofler GH, Grunstein RR. Effects of continuous positive airway pressure on coagulability in obstructive sleep apnoea: A randomised, placebo-controlled crossover study. *Thorax* 2012; 67(7):639–44.
90. Kasai T, Inoue K, Kumagai T, Kato M, Kawana F, Sagara M, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S-i, Narui K. Plasma pentraxin3 and arterial stiffness in men with obstructive sleep apnea. *American Journal of Hypertension* 2011; 24(4):401–7.
91. Alonso-Fernández A, Suquia AG, La Peña M de, Casitas R, Pierola J, Barceló A, Soriano JB, Fernández-Capitán C, Martínez-Ceron E, Carrera M, García-Río F. OSA Is a Risk Factor for Recurrent VTE. *Chest* 2016; 150(6):1291–301.
92. Couturaud F, Sanchez O, Pernod G, Mismetti P, Jegou P, Duhamel E, Provost K, dit Sollier CB, Presles E, Castellant P, Parent F, Salaun P-Y, Bressollette L, Nonent M, Lorillon P, Girard P, Lacut K, Guégan M, Bosson J-L, Laporte S, Leroyer C, Décousus H, Meyer G, Mottier D. Six Months vs Extended Oral Anticoagulation After a First Episode of Pulmonary Embolism: The PADIS-PE Randomized Clinical Trial. *JAMA* 2015; 314(1):31–40.

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klinische Charakteristika der Gesamtkohorte und der beiden Subgruppen (bearbeitet nach Geißenberger et al., (52))	26
Tabelle 2: Lineare Regressionsanalyse, adjustiert für Alter, Geschlecht und BMI (52)	28
Tabelle 3: Überlebensanalyse: Sterbefälle mit Todesursache (bearbeitet nach Geißenberger et al., (52))	30
Tabelle 4: Cox-Regression für das Gesamtüberleben.....	31

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Diagnostischer Algorithmus bei Verdacht auf akute Lungenembolie gemäß der Leitlinie 2019 der European Society of Cardiology (ESC) (2) (eigene Darstellung)	9
Abbildung 2: Ausschnitt einer dynamischen Magnetresonanztomographie-Aufnahme (MRT) eines Patienten während der Inspiration bei komplett okkludierten Atemwegen (bearbeitet nach Kuipers et al.) (28).	11
Abbildung 3: PG-Gerät MiniScreen Plus von Löwenstein Medical® (eigenes Foto).	12
Abbildung 4: CPAP-Therapie mit Full Face Maske und CPAP-Gerät im Hintergrund (43).	14
Abbildung 5: Patientenselektion.	18
Abbildung 6: Polygraphie-Untersuchung mit dem MiniScreen Plus Gerät von Löwenstein Medical® (eigenes Foto).	21
Abbildung 7: RV/LV-Ratio in Abhängigkeit des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).....	28
Abbildung 8: Kaplan-Meier Überlebenskurven der Gesamtmortalität für AHI < 15/h (blau) und AHI \geq 15/h (rot) (52).....	29
Abbildung 9: Kaplan-Meier Überlebenskurven der kardiovaskulären Mortalität für AHI < 15/h (blau) und AHI \geq 15/h (rot) (52).....	29
Abbildung 10: Risikostratifizierung bei akuter Lungenarterienembolie in Anlehnung an die ESC Leitlinie 2019 (18) (eigene Darstellung).....	35
Abbildung 11: Überblick Hyperkoagulabilität: Pathophysiologie (eigene Abbildung).	38

Publikationsliste

Die Ergebnisse dieser Dissertationsarbeit sind in folgende Publikationen eingeflossen:

1. Clinical and Applied Thrombosis/Hemostasis: "D-Dimer Predicts Disease Severity but Not Long-Term Prognosis in Acute Pulmonary Embolism" DOI: 10.1177/1076029619863495
2. Clinical Research in Cardiology: "Obstructive sleep apnea is associated with pulmonary artery thrombus load, disease severity, and survival in acute pulmonary embolism" DOI: 10.1007/s00392-019-01479-x

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich meinen besonderen Dank den Personen aussprechen, die mir mein Studium und die Anfertigung meiner Dissertationsarbeit ermöglicht haben.

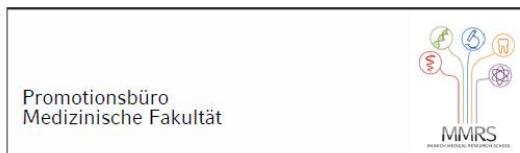
Ausdrücklich danke ich Herrn Prof. Dr. Thomas Berghaus, meinem Doktorvater, für die Betreuung dieser Promotionsarbeit, insbesondere für die vielen Gespräche, die hervorragende Betreuung und die Unterstützung bei der Anfertigung der wissenschaftlichen Publikationen.

Weiterhin danke ich den Mitarbeitern des Studiensekretariats der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Augsburg und insbesondere Frau Dr. Sabine Haberl für Ihre Unterstützung und die hilfreichen Gespräche.

Bedanken möchte ich mich auch bei allen Autoren, die zu den wissenschaftlichen Publikationen beigetragen haben.

Mein ganz besonderer Dank gilt auch meinen Eltern und meiner Familie für die Unterstützung auf meinem bisherigen Lebensweg.

Affidavit

**Eidesstattliche Versicherung**

Geißenberger, Fabian

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf die pulmonale Thrombuslast, die Schwere der Erkrankung und das Überleben bei akuter Lungenembolie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, den 10.01.2021
Ort, Datum

Fabian Geißenberger
Unterschrift Doktorand

Übereinstimmungserklärung

Ich erkläre hiermit, dass die elektronische Fassung und die gebundene Version übereinstimmen.

München, den 10.01.2021

Ort, Datum

Fabian Geißenberger

Unterschrift Doktorand

