

Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Die Bedeutung der OSA als kardiovaskulärer Risikofaktor

Herz-Kreislauf-Erkrankungen stellen in westlichen Ländern die führende Todesursache dar, und es wird zunehmend mehr Wert auf Prävention, Diagnostik und Therapie der kardiovaskulären Risikofaktoren gelegt – die Rolle der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) wird in diesem Zusammenhang jedoch noch unterschätzt.

+ Les maladies cardiovasculaires représentent dans les pays occidentaux la principale cause de décès et l'accent est de plus en plus mis sur la prévention, le diagnostic et le traitement des facteurs de risque cardiovasculaire – le rôle de l'apnée obstructive du sommeil est encore sous-estimée dans ce contexte.

Bei der OSA handelt es sich um eine chronische, Schlaf-assoziierte Atmungsstörung mit wiederholtem Kollaps des Pharynx, welcher zu Apnoen (Unterbruch des Atemflusses für mindestens 10 Sekunden) oder Hypopnoen (Atemfluss $\geq 30\%$ reduziert für mindestens 10 Sekunden) und damit verbunden zu Sauerstoff-Desaturationen und Arousals (Aufweckreaktionen) führt. Aus grossen Kohortenstudien weiss man, dass die Prävalenz von OSA (mehr als 5 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde) bei Erwachsenen mittleren Alters bei 20–30% liegt (1) und 2–4% aller Erwachsenen in westlichen Ländern an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) mit Tagesmüdigkeit leiden (2). Bei Patienten mit manifesten kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit oder zerebrovaskulärer Verschlusskrankheit wird die Prävalenz der OSA auf 50% geschätzt (3). Bei Patienten mit resistenter Hypertonie (Bluthochdruck trotz Adhärenz zu drei Antihypertensiva) wird eine Prävalenz von undiagnostizierter Schlafapnoe von über 60% beschrieben (4).

Die Assoziation von OSA mit kardiovaskulären Erkrankungen ist zwar bekannt, die kausalen Zusammenhänge sind jedoch nur teilweise belegt. Die Assoziation ist nicht nur auf die häufig parallel vorliegende Adipositas und deren metabolischen Beeinträchtigungen zurückzuführen, sondern auch auf die pathophysiologischen Folgen der Schlafapnoe. Im Folgenden werden die Pathomechanismen und die klinischen Folgeerkrankungen im Zusammenhang mit OSA erläutert.

Mechanismen der vaskulären Schädigung bei OSA

Die Mechanismen, die bei OSA zur vaskulären Schädigung führen können, sind Gegenstand aktueller Forschung. Die drei wich-



Dr. med. Esther I. Schwarz
Zürich



Prof. Dr. med. Malcolm Kohler
Zürich

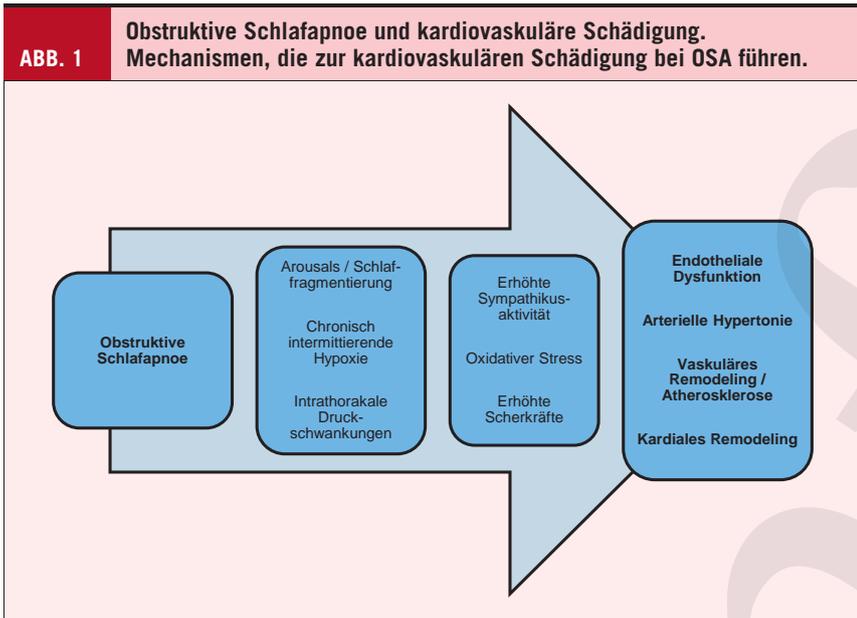
tigsten gefässschädigenden, pathophysiologischen Folgen der OSA sind die chronisch intermittierende Hypoxie, die Arousals mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und die intrathorakalen Druckschwankungen (5) (Abb. 1).

Der am besten belegte Mechanismus der Gefässschädigung bei OSA, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, wird sowohl auf die aus den obstruktiven Apnoen resultierenden kortikalen Arousals mit konsekutiver Schlafragmentierung als auch auf die intermittierende Hypoxie zurückgeführt.

Arousals im Rahmen der obstruktiven Apnoen führen zu reflexartiger, erhöhter sympathischer Aktivität und erhöhten Katecholaminspiegeln, sowie zu repetitiven, raschen Blutdruckanstiegen mit folglich vermehrtem Shear-Stress der Gefässe.

Im Rahmen der Apnoen und Hypopnoen kommt es zu repetitiven Sauerstoff-Desaturationen mit anschliessender Reoxygenierung (intermittierende Hypoxie) und vermehrter Produktion von Sauerstoffradikalen (ROS = reactive oxygen species), welche Lipide, Proteine und andere Zellprodukte oxidieren. Die Folgen sind erhöhter oxidativer Stress mit vaskulärem Remodeling (z.B. durch vermehrte Expression von Adhäsionsmolekülen und erniedrigte Spiegel von endothelialelem NO) – zudem kommt es über Chemozeptoren reflexartig zu erhöhter sympathischer Aktivität. Der resultierende, erhöhte systemische Widerstand führt auch zu erhöhter arterieller Steifigkeit und Hypertonie.

Modifiziert nach Kohler M, Stradling JR. Nat Rev Cardiol. 2010 Dec;7(12):677-85.



plötzlichem Herztod bei Patienten mit OSA (8) kann möglicherweise durch eine gestörte Repolarisation erklärt werden: Rossi et al. fanden bei OSA-Patienten eine kritische Verlängerung der kardialen Repolarisation (QTc) sowie eine erhöhte Dispersion (inhomogene, transmurale Ventrikel-Repolarisation) nach zweiwöchigem Unterbruch der CPAP-Therapie (CPAP = continuous positive airway pressure) (9).

Die hämodynamischen, entzündlichen und prothrombotischen Veränderungen bei OSA können auf dieselbe Weise Schlaganfälle begünstigen wie Herzinfarkte, die Evidenz für einen kausalen Zusammenhang liegt jedoch noch nicht vor. Die obstruktive Schlafapnoe findet sich bei Schlaganfall-Patienten gehäuft, wobei unklar ist, ob die OSA hierbei den Schlaganfall begünstigt hat – sei es durch endotheliale Dysfunktion, Atherosklerose, hämodynamisch bedingten Abfall des zerebralen Blutflusses, Plaque-ruptur durch Scherkräfte, Hyperkoagulabilität oder Apnoe-induziertes Vorhofflimmern – oder eben die OSA Folge des Schlaganfalls durch Beeinträchtigung der Pharynxmuskulatur ist (10).

Während einer obstruktiven Apnoe kommt es zu einem negativen intrapleuralem Druck von bis zu -60 bis -80 mmHg. Die Schwankungen des intrathorakalen Druckes führen zu erhöhten radialen Scherkräften und erhöhtem transmuralen Druck über intrathorakalen Gefäßen und dem Herz mit konsekutiv nicht nur akuten mechanischen und hämodynamischen Effekten, sondern auch längerfristig vaskulärer Dysfunktion und kardialen Remodeling.

Kardiovaskuläre Folgeerkrankungen

Die Pathogenese der arteriellen Hypertonie bei OSA wurde bereits kurz erläutert und der kausale Zusammenhang wurde in kontrollierten Studien mehrfach belegt. Nicht nur während des Schlafes ist der Blutdruck bei OSA-Patienten erhöht, sondern auch am Tag (6).

Prospektive epidemiologische Studien lassen vermuten, dass die OSA ein unabhängiger Risikofaktor für Myokardinfarkt, zerebrovaskulären Insult, Herzrhythmusstörungen und Herzinsuffizienz darstellt und damit die Mortalität erhöht. Nebst der Atherosklerose-fördernden Langzeitwirkung triggert die OSA wahrscheinlich auch akut nächtliche kardiale Ischämien, u.a. durch die Hypoxämie, die erhöhte sympathische Aktivität, den erhöhten kardialen Sauerstoffbedarf durch Tachykardie und erhöhten Afterload sowie allenfalls auch durch die vermuteten prothrombotischen Effekte von OSA.

Ein Beitrag der OSA zur Entstehung der Herzinsuffizienz kann sowohl durch die arterielle Hypertonie, die Erhöhung des transmuralen Druckes am Herzen und den erhöhten linksventrikulären Afterload als auch durch die Hypoxämie mit Erhöhung des rechtsventrikulären Afterloads erklärt werden (7).

Bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe sind verschiedene Herzrhythmusstörungen gehäuft beschrieben, insbesondere Apnoe-assoziierte, nächtliche Bradyarrhythmien (u.a. durch Vagotonie durch die Apnoe mit Hypoxämie und negativem intrathorakalem Druck; vgl. Tauchreflex). Auch supraventrikuläre und ventrikuläre Tachyarrhythmien treten gehäuft bei OSA auf, letztere allenfalls auch im Rahmen der Komorbiditäten wie koronare Herzkrankheit und Herzinsuffizienz. Eine erhöhte Rate von

Effekte der CPAP-Therapie

Die Standardtherapie der OSA ist die nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP). In mehreren randomisierten, kontrollierten Interventionsstudien konnte bei Patienten mit OSA durch mehrwöchige CPAP-Anwendung eine Senkung des Blutdruckes gezeigt werden (11,12,13). Dieser Effekt scheint umso grösser zu sein, je besser die Therapieadhärenz ist (14). In Observationsstudien zeigte sich eine deutlich reduzierte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch CPAP-Behandlung von Patienten mit OSA (15) – dies ist jedoch noch nicht durch randomisierte, kontrollierte Studien bestätigt worden. Eine randomisierte, kontrollierte, Multicenter-Studie mit 725 OSA-Patienten ohne Tagesmüdigkeit ergab eine statistisch nicht-signifikante Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen in der Gruppe mit CPAP-Beatmung im Vergleich zur Kontrollgruppe während eines Follow-up von durchschnittlich 4 Jahren (16). Allerdings wurden auch Patienten mit unzureichender Therapieadhärenz (Gebrauch der CPAP-Therapie < 4 h/Nacht) berücksichtigt, was den Effekt der CPAP-Therapie möglicherweise unterschätzt, denn beim Vergleich von Patienten mit Nutzung der CPAP-Therapie > 4 h/Nacht mit der Kontrollgruppe zeigte sich eine signifikante Reduktion von neu aufgetretenen kardiovaskulären Ereignissen. Im Rahmen des MOSAIC-Trials (17) wurden 391 minimal-symptomatische OSA-Patienten entweder sechs Monate mit CPAP behandelt oder nicht. Die CPAP-Therapie führte zu einer signifikanten Verbesserung der Tagessymptomatik, jedoch zu keiner signifikanten Reduktion des mittels Pocock-Scores geschätzten 5-Jahresrisikos für kardiovaskuläre Ereignisse. Die Effekte der CPAP-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität werden derzeit in weiteren, grossangelegten randomisierten, kontrollierten Studien untersucht (z.B. SAVE-Trial).

Es lässt sich vermuten, dass die in Observationsstudien beobachtete kardiovaskuläre Risikoreduktion durch adäquate Behandlung der OSA nicht nur auf eine Blutdrucksenkung zurückzuführen ist, sondern auch auf eine Verminderung der unmittelbaren patho-

physiologischen Konsequenzen von OSA. In einer randomisierten, kontrollierten Studie von Kohler et al. konnte gezeigt werden, dass es bereits nach zweiwöchigem CPAP-Auslassversuch zu einem signifikanten Anstieg von sowohl systolischem (+ 8.5 mmHg) als auch diastolischem (+ 6.9 mmHg) Blutdruck und zu einer Erhöhung der Herzfrequenz (+ 6.3 Schläge/min) kommt (18). Gleichzeitig liessen sich eine signifikante Erhöhung der Urinkatecholamine als Marker für eine Sympathikusaktivierung sowie eine signifikante Verschlechterung der endothelialen Funktion nachweisen.

Schlussfolgerungen

Die obstruktive Schlafapnoe liegt bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen gehäuft vor – eine Assoziation zeigt sich in epidemiologischen Studien auch unabhängig von gemeinsamen Risikofaktoren wie z.B. der Adipositas.

Patienten mit OSA profitieren durch die CPAP-Beatmung nicht nur von einer Reduktion von Tagessymptomen, sondern auch von einem reduzierten kardiovaskulären Risiko durch Reduktion des Blutdruckes.

Das Verständnis der hämodynamischen und metabolischen, zur vaskulären Schädigung führenden Folgen der OSA sollte sich in der Prävention, Diagnostik und Therapie dieser Patienten widerspiegeln.

Dr. med. Esther I. Schwarz

Klinik für Pneumologie, Universitätsspital Zürich

Prof. Dr. med. Malcolm Kohler

Klinikdirektor Klinik für Pneumologie, UniversitätsSpital Zürich
Rämistrasse 100, 8091 Zürich
Malcolm.Kohler@usz.ch

Literatur:

- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39. Review
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5
- Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation.* 2003 Jul 8;108(1):9-12. Review
- Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011 Nov;58(5):811-7
- Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010 Dec;7(12):677-85. Review
- Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000 May 11;342(19):1378-84
- Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003 Mar 27;348(13):1233-41
- Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005 Mar 24;352(12):1206-14
- Rossi VA, Stoewhas AC, Camen G, Steffel J, Bloch KE, Stradling JR, Kohler M. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012 Sep;33(17):2206-12
- Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GY. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol.* 2010 Feb 18;139(1):7-16. Review
- Kohler M, Pepperell JC, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J.* 2008 Dec;32(6):1488-96
- Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2007 Aug;50(2):417-23
- Pepperell JC, Ramdasssingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002 Jan 19;359(9302):204-10
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003 Jan 7;107(1):68-73
- Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Dec 15;176(12):1274-80
- Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmoña C, Barceló A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, García-Río F, Diaz de Atauri J, Terán J, Mayos M, de la Peña M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM; Spanish Sleep And Breathing Network. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleeping patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 May 23;307(20):2161-8
- Craig SE, Kohler M, Nicoll D, Bratton DJ, Nunn A, Davies R, Stradling J. Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MO-SAIC randomised controlled trial. *Thorax.* 2012 Dec;67(12):1090-6
- Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 Nov 15;184(10):1192-9

Take-Home Message

- ◆ Die OSA ist eine Erkrankung mit hoher Prävalenz, die in der Regel behandelbar ist, und unbehandelt zum kardiovaskulären Risiko beiträgt
- ◆ Die OSA sollte im diagnostischen Work-up und in der Behandlung von kardiovaskulären Risikopatienten, insbesondere bei Patienten mit metabolischem Syndrom, mitberücksichtigt werden
- ◆ Die Resultate einer grossen, randomisierten kontrollierten, Multicenter-Studie zur Untersuchung des Nutzens der CPAP-Therapie zur Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes bei Patienten mit OSA (www.savetrial.org) werden mit Spannung erwartet und vermögen allenfalls, eine fundierte Evidenz für die CPAP-Beatmung zur Senkung der kardiovaskulären Mortalität zu liefern

Message à retenir

- ◆ L'apnée obstructive du sommeil est une maladie à forte prévalence, qui est habituellement traitable, et si elle n'est pas traitée, contribue au risque cardio-vasculaire
- ◆ L'apnée obstructive du sommeil devrait être prise dans la démarche diagnostique et le traitement des patients présentant un risque cardio-vasculaire, en particulier chez les patients présentant un syndrome métabolique
- ◆ Les résultats d'une vaste étude randomisée multicentrique, contrôlée sur le bénéfice de la thérapie CPAP afin d'améliorer les résultats cardiovasculaires chez les patients atteints de l'apnée obstructive du sommeil (www.savetrial.org) sont attendus avec impatience et peuvent, au mieux, fournir une preuve bien fondée pour le CPAP pour réduire la mortalité cardiovasculaire