

Bei Patienten mit arterieller Hypertonie

Die Bedeutung der obstruktiven Schlafapnoe

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine hochprävalente, schlafassoziierte Atmungsstörung, welche mit vermehrten Atmungspausen (Hypopnoen/Apnoen) während des Schlafes und erhöhter Tagesmüdigkeit einhergeht. Die obstruktiven Apnoen bzw. Hypopnoen sind die Folge eines repetitiven Kollaps des Pharynx und sind mit Sauerstoffdesaturationen, intrathorakalen Druckschwankungen und repetitiven Aufweckreaktionen (Arousals) verbunden. Die vermehrten Arousals führen zu einer ausgeprägten Schlaffragmentierung und damit zu einer eingeschränkten Schlafqualität.



PD Dr. med. Malcolm Kohler
Zürich

Le syndrome d'apnée du sommeil obstructive est un trouble respiratoire très répandue, associé à des troubles de sommeil, qui est accompagné de pauses (hypopnée/apnée) pendant le sommeil et de la somnolence diurne. Les apnées obstructives du sommeil et les hypopnées sont le résultat de l'effondrement répétitif du pharynx et sont connectées avec des désaturations d'oxygène, des fluctuations de la pression intrathoracique et des réactions répétitifs d'éveil (arousals). L'augmentation du nombre d'éveils conduisent à une fragmentation du sommeil marquée et donc à une diminution de la qualité du sommeil.

Gemäss internationaler Kriterien wird eine erhöhte Anzahl von obstruktiven Apnoen/Hypopnoen während des Schlafes (d.h. in den meisten Schlaflabors >5 Apnoen/Hypopnoen pro Stunde) als obstruktive Schlafapnoe bezeichnet. Die Bezeichnung obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) wird jedoch nur dann verwendet, wenn eine erhöhte Anzahl von obstruktiven Apnoen/Hypopnoen kombiniert mit Symptomen, wie z.B. erhöhter Tagesmüdigkeit, vorliegt.

Die Prävalenz des OSAS liegt bei Frauen im mittleren Alter bei 1–2%, bei Männern zwischen 2–4%. Die Prävalenz der asymptomatischen bzw. minimal symptomatischen obstruktiven Schlafapnoe (OSA) liegt deutlich höher; bis zu 30% der Männer im mittleren Alter erfüllen die Kriterien für eine OSA. Bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen wie z.B. arterieller Hypertonie, koronarer Herzkrankheit oder Vorhofflimmern wird die Prävalenz von OSA sogar auf bis zu 50% geschätzt, was auf einen kausalen Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen hinweist.

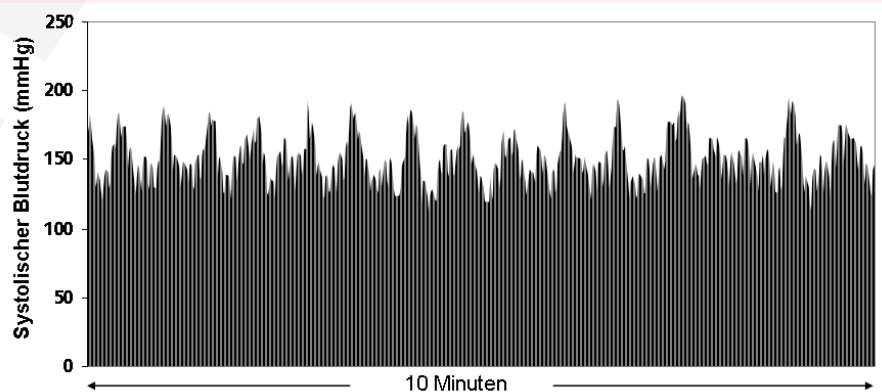
Mechanismen der Blutdrucksteigerung bei OSAS

OSAS kann über mehrere pathophysiologische Mechanismen zu arterieller Hypertonie führen: Im Rahmen der durch die Apnoen induzierten Arousals kommt es zu einer unmittelbaren Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit akuten repetitiven Blutdruckanstiegen von bis zu 60 mmHg (Abb. 1). Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei OSAS ist mit einer vermehrten, vor allem nächtlichen Ausschüttung von Katecholaminen verbunden, die zu einer chronischen Blutdrucksteigerung beiträgt. [1]

Die auftretenden Hypo- und Apnoen führen zu einem intermittierenden Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung. Die intermittierende Hypoxie ist mit einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen und erhöhtem oxidativen Stress verbunden. Der erhöhte oxidative Stress kann zu einer Endotheldysfunktion führen. Im Tiermodell und bei gesunden Erwachsenen konnte zudem ein direkter, blutdrucksteigernder Effekt der experimentellen intermittierenden Hypoxie nachgewiesen werden. [2] Im Rahmen einer obstruktiven Apnoe kommt es zu einem frustrierten Versuch gegen die verschlossenen, oberen Atemwege einzuatmen; dabei

ABB. 1 Nächtlicher Blutdruck bei einem Patienten mit OSAS

Systolischer Blutdruckverlauf über 10 Minuten bei einem Patienten mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe, gemessen mit einer Finapres-Maschine („beat to beat“ Blutdruck-Messung). Es zeigen sich repetitive Blutdruckanstiege von bis zu 60 mmHg, welche am Ende von obstruktiven Apnoen auftreten.



werden extreme intrathorakale Druckschwankungen erzeugt (bis -80 mmHg). Diese intrathorakalen Druckschwankungen erzeugen erhöhte Scherkräfte an den Gefässwänden, welche ebenfalls zur Endotheldysfunktion und schliesslich zu arterieller Hypertonie führen können. [1]

Effekte der OSAS-Therapie auf den Blutdruck

Die Resultate mehrerer randomisierter-kontrollierter Studien belegen, dass eine konsequente Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndromes mittels continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie zu einer Senkung des Blutdruckes führt. In den meisten dieser Studien konnte nach mehrwöchiger CPAP-Therapie eine Reduktion des Blutdrucks zwischen 2 und maximal 10 mmHg gezeigt werden. [3, 4] In einer kürzlich publizierten, randomisiert-kontrollierten Studie konnte gezeigt werden, dass ein Unterbruch der CPAP-Therapie für zwei Wochen mit einem Anstieg des systolischen Blutdruckes um 6.2 mmHg verbunden ist. [5]

Der nachgewiesene Effekt in diesen Studien beweist einen kausalen Zusammenhang zwischen OSAS und arterieller Hypertonie. Der Effekt der CPAP-Therapie auf die Blutdrucksenkung scheint zudem umso grösser zu sein, je höher der Ausgangsblutdruck ist und setzt eine ausreichende Adhärenz an die CPAP-Therapie voraus (d.h. >4 Stunden pro Nacht).

Eine 2007 publizierte Metaanalyse [6], welche den Effekt der CPAP-Therapie auf den 24h Blutdruck bei Patienten mit OSA untersucht hat, schloss 572 Patienten von 12 randomisiert-kontrollierten Studien ein. Als Resultat zeigte sich zusammenfassend eine signifikante, aber relativ geringe durchschnittliche Reduktion des mittleren Blutdrucks um 2 mmHg unter CPAP-Therapie. Bei der näheren Betrachtung der Methoden der einzelnen Studien fällt jedoch auf, dass sich unter anderem die angewandten Blutdruckmessmethoden deutlich voneinander unterscheiden. In derjenigen Studie, bei welcher unter CPAP-Therapie eine Reduktion des Blutdrucks von 10 mmHg erreicht werden konnte [4], wurden die Blutdruckmessungen mit einem Finapres-Gerät durchgeführt, welches eine kontinuierliche Messung des Blutdrucks bei jedem Herzschlag ermöglicht und dadurch eine geringere Variabilität aufweist als z.B. der in der Praxis mit konventionellen Methoden gemessene Blutdruck. Ein weiterer Grund für den in der Metaanalyse festgestellten, relativ geringen Effekt von CPAP auf den Blutdruck ist, dass einige Studien den Effekt von CPAP auf den Blutdruck bei nicht-schläfrigen bzw. asymptomatischen Patienten untersucht haben und die meisten der in der Metaanalyse eingeschlossenen Studien, Patienten ohne arterielle Hypertonie untersucht haben und zudem die Behandlungsdauer auf maximal 12 Wochen beschränkt war.

Asymptomatische OSA und arterielle Hypertonie

Die Evidenz dafür, dass auch asymptomatische bzw. minimal symptomatische OSA zu arterieller Hypertonie führt, ist bisher noch spärlich. In einer randomisiert-kontrollierten Studie wurden 359 asymptomatische OSA Patienten mit behandelter oder unbehandelter arterieller Hypertonie eingeschlossen. [7] 178 Patienten wurden mittels CPAP-Therapie behandelt, die restlichen Patienten wurden konservativ weiterbehandelt. Nach einem Jahr zeigte sich eine signifikante Reduktion des Blutdruckes um 2 mmHg in der CPAP-Gruppe. Diese Reduktion des arteriellen Blutdruckes war allerdings geringer als in vergleichbaren Studien mit symptomatischen OSA

Patienten [3] und der positive Therapieeffekt scheint sich nur bei Patienten mit optimaler Nutzung der CPAP-Therapie einzustellen. [7]

OSAS und Therapie-resistente Hypertonie

Bei Patienten mit Therapie-resistenter Hypertonie, definiert als wiederholte Messungen von Blutdruckwerten $\geq 140/90$ mmHg unter Therapie mit mindestens drei Antihypertensiva, scheint OSA ein Risikofaktor für die Therapieresistenz zu sein. In einer Fall-Kontroll-Studie mit 63 Patienten mit resistenter Hypertonie und 63 Patienten mit medikamentös kontrollierter Hypertonie konnte gezeigt werden, dass OSA bei 73% der Patienten mit resistenter Hypertonie vorliegt, verglichen mit 38% bei Patienten mit kontrollierter Hypertonie. [8] In einer weiteren Fall-Kontroll Studie bei der 125 Patienten mit resistenter Hypertonie untersucht wurden, fand sich bei 64% eine OSA. Zusätzlich war bei den sekundären Hypertonieformen OSA mit Abstand die häufigste Ursache. [9] Bezüglich dem Effekt einer CPAP-Therapie bei Patienten mit resistenter Hypertonie zeigte sich, dass eine zwölfmonatige CPAP-Therapie sowohl zu einer signifikanten Reduktion des arteriellen Blutdruckes, als auch zu einer Veränderung in der Medikation führte. So konnte bei 71% der Patienten mit resistenter Hypertonie, welche mit CPAP behandelt wurden, entweder die Medikamentendosis reduziert oder gar Antihypertensiva abgesetzt werden. [10] Ob sich der Blutdruck bei resistenter Hypertonie mittels CPAP Therapie langfristig kontrollieren lässt, ist bisher allerdings noch nicht definitiv geklärt.

PD Dr. med. Malcolm Kohler
Pract. med. Giovanni Camen

Leitender Arzt Klinik für Pneumologie
Universitätsspital Zürich, Rämistrasse 100, 8091 Zürich
malcolm.kohler@usz.ch

Take-Home Message

- ◆ Es besteht ausreichend Evidenz dafür, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom ein unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung der arteriellen Hypertonie darstellt. Somit kann in diesem Zusammenhang von einer sekundären Hypertonieform gesprochen werden.
- ◆ Bei Patienten mit arterieller Hypertonie, insbesondere bei Patienten mit resistenter Hypertonie, findet sich gehäuft eine obstruktive Schlafapnoe. Eine konsequente CPAP-Behandlung kann bei Patienten mit OSA und arterieller Hypertonie zu einer klinisch signifikanten Blutdrucksenkung führen.

Messages à retenir

- ◆ Il y a suffisamment de preuves que le syndrome d'apnée obstructive du sommeil est un facteur de risque indépendant pour le développement de l'hypertension artérielle. Dans ce contexte on peut donc parler d'une hypertension secondaire.
- ◆ L'apnée du sommeil obstructive est trouvée plus fréquemment chez les patients atteints d'hypertension artérielle, en particulier chez les patients souffrant d'hypertension résistante. Le traitement conséquent par CPAP peut entraîner chez les patients atteints d'OSA et d'hypertension artérielle une réduction cliniquement significative de la pression artérielle.

Literatur:

1. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010; 7: 677-685.
2. Foster GE, Bruniaux JV, Pialoux V, Duggan CTC, Hanly PJ, Ahmed SB, Poulin MJ. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol* 2009; 587: 3287-3299.
3. Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJO. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 2008; 32: 1488-1496.
4. Becker C, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan C. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on BP in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68-73.
5. 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1192-1199.
6. Haentjens P, Van Meerhaeghe A, Moscariello A, De Weerd S, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167:757-764.
7. Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, Garcia-Rio F, de Atauri JD, Terán J, Mayos M, Monasterio C, del Campo F, Gomez S, de la Torre MS, Martinez M, Montserrat JM; Spanish Sleep and Breathing Group. Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;181:718-26.
8. Goncalves SC, Martinez D, Gus M, De Abreu-Silva EO, Bertoluci C; Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, De Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension : a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-1862.
9. 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;58:811-817.
10. Dernaika TA, Kinasewitz GT, Tawk MM. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009;5:103-107.