

Aus dem Institut für Physiologie
der Medizinischen Fakultät Charité-Universitätsmedizin Berlin
Campus Benjamin Franklin

DISSERTATION

**Die Auswirkung von Apnoe auf hämostaseologische Kenngrößen bei
gesunden männlichen Probanden**

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité-Universitätsmedizin Berlin

von
Nathalie Edle von Jaschke
aus Berlin

Gutachter: 1.: Prof. Dr. med. L. Röcker

2.: Prof. Dr. Dr. H. Kiesewetter

3.: Prof. Dr. L. Thomas

Datum der Promotion: 30.01.2009

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	5
1.1 Schlafstörungen.....	5
1.1.1 Definition von Schlafstörungen.....	5
1.1.2 Zentrales Schlafapnoesyndrom.....	5
1.1.3 Obstruktives Schlafapnoesyndrom.....	6
1.2 Physiologischer Überblick der Gerinnung.....	8
1.2.1 Endothelzellen.....	8
1.2.2 Thrombozyten.....	11
1.2.3 Gerinnungsfaktoren.....	15
1.2.4 Fibrinbildung.....	18
1.2.5 Fibrinolyse.....	19
1.2.6 Das zelluläre Modell der Hämostase.....	20
1.2.7 Inhibitoren der Gerinnung und der Fibrinolyse.....	25
2 Fragestellung	27
3 Material und Methoden	28
3.1 Durchführung der Experimente.....	28
3.1.1 Versuchsteilnehmer.....	28
3.1.2 Versuchsdurchführung.....	28
3.1.3 Blutentnahmen.....	29
3.2 Materialien.....	30
3.3 Methoden.....	31
3.3.1 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz.....	31
3.3.2 Thrombozytenzählung.....	32
3.3.3 MPC.....	32
3.3.4 PTT.....	32
3.3.5 Thromboplastinzeit/Internationale Normalisierte Ratio.....	33
3.3.6 Fibrinogen.....	34
3.3.7 Faktor VIII.....	34
3.3.8 D-Dimer.....	35
3.3.9 Plasminogenaktivatorinhibitor-1.....	35
3.3.10 Endogenes Thrombinpotential.....	36
3.4 Statistische Auswertung.....	36
3.4.1 Wilcoxon Test für Paardifferenzen.....	36
3.4.2 Definition des Medianwertes.....	37
3.4.3 Definition der Perzentile P_{25} – P_{75}	37
3.4.4 Signifikanz.....	38
3.4.5 Box-Whisker-Plot.....	38
4 Ergebnisse	39
4.1 Analysenergebnisse der Vitalparameter.....	39
4.1.1 Herzfrequenz während des Apnoeversuches.....	39
4.1.2 Sauerstoffsättigung während des Apnoeversuches.....	39
4.2 Analysenergebnisse vom ADVIA 120.....	40
4.2.1 Thrombozyten.....	40
4.2.2 MPC.....	40
4.3 Analysenergebnisse der plasmatischen Gerinnung.....	41
4.3.1 PTT.....	41
4.3.2 TPZ.....	41
4.3.3 Faktor VIII.....	42

4.3.4 Fibrinogen	42
4.4. Analysenergebnisse der Thrombophilie marker.....	43
4.4.1 Plasminogenaktivatorinhibitor-1	43
4.4.2 D-Dimer	43
4.5 Analysenergebnisse bezogen auf das Endogene Thrombinpotential	44
4.5.1 AUC	44
4.5.2 T-lag	45
4.5.3 T-max	45
4.5.4 C-max	46
5 Diskussion	61
6 Zusammenfassung.....	73
7 Literatur	75
Abkürzungsverzeichnis	82
Erklärung.....	85
Danksagung.....	86
Lebenslauf.....	87

1 Einleitung

1.1 Schlafstörungen

1.1.1 Definition von Schlafstörungen

Der Begriff der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist eine Definition, die verwendet wird, um ein weites Spektrum von während des Schlafes auftretenden Störungen zu beschreiben. Ein hervorragender Überblick über das Thema ist schon 1976 erschienen¹. Die neue internationale Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) nennt in ihrer zweiten Ausgabe zwei Hauptkategorien für die schlafbezogenen Atmungsstörungen: Das zentrale Schlafapnoesyndrom (ZSAS) und das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)².

Das ZSAS beinhaltet einige Subkategorien, die auf verschiedenen Ursachen basieren. Das OSAS wird wiederum in einen erwachsenen und einen kindlichen Typ unterteilt³⁻⁵. Als Maß wird hier unter anderem das Alter des Patienten herangezogen, da sich die diagnostischen Kriterien für Erwachsene und Kinder unterscheiden.

Der fundamentale Unterschied zwischen OSAS und ZSAS ergibt sich aus den pathophysiologischen Mechanismen, welche die unterschiedlichen Atmungsstörungen verursachen. Das ZSAS wird durch eine Dysfunktion der Atmungskontrolle im zentralen Nervensystem bewirkt. Beim OSAS ist die Verlegung der oberen Atemwege meistens bedingt durch eine abnormale Anatomie und bzw. oder eine abnormale Kontrolle der Muskeln, welche in der Regel die oberen Atemwege offen halten.

1.1.2 Zentrales Schlafapnoesyndrom

Das zentrale Schlafapnoesyndrom ist durch wiederkehrende Apnoeepisoden während des Schlafes charakterisiert, jedoch ohne eine Obstruktion der oberen Atemwege. Es gibt ein primäres zentrales Schlafapnoesyndrom. Desweiteren gibt es zentral bedingte Schlafapnoen, die mit dem jeweiligen medizinischen Zustand des Patienten korrelieren: Cheyne-Stokes-Atmung, periodisches Atmen in großer Höhe und zentrale Schlafapnoe bedingt durch einen medizinischen Zustand jedoch nicht durch Cheyne-Stokes-Atmung oder große Höhe. Zu nennen sind auch zentrale Schlafapnoen hervorgerufen durch Drogen- oder Substanzabusus und primäre zentrale Schlafapnoe beim Neugeborenen^{6, 7}.

1.1.3 Obstruktives Schlafapnoesyndrom

Das OSAS wird charakterisiert durch repetitive Episoden von kompletter oder partieller Obstruktion der oberen Atemwege während des Schlafes⁸⁻¹⁰. Diese Obstruktion führt zu einem Atemstopp, dieser wiederum führt zu einer Hypoventilation bzw. Hypopnoe. Die reduzierte Atmung während des Schlafes führt zu wiederholten Episoden von Hypoxämie und einer Steigerung des arteriellen pCO₂. Das Apnoeende ist gekennzeichnet durch Erregung und plötzliches Erwachen, das von den Patienten nicht immer wahrgenommen werden muss (Arousal Phänomen). Dieses meist wiederholte Erwachen führt zu den sogenannten Tagessymptomen wie Tagesmüdigkeit und Konzentrationsstörungen.

Von einer Apnoe spricht man, wenn die Atmung mehr als 10 Sekunden aussetzt. Eine Hypopnoe bedeutet, dass die Atmung um mindestens 30% in 10 Sekunden reduziert ist und die Sauerstoffsättigung um 4% fällt. Um die Schwere eines OSAS genauer charakterisieren zu können, hat man den AHI-Index eingeführt, den Apnoe-Hypopnoe-Index. Von einer milden Form der OSA spricht man, wenn 5-15 Apnoen und Hypopnoen pro Stunde auftreten. Bei einer moderaten Form bewegt sich die Zahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde zwischen 15- 30 und eine schwere Form wird durch das Auftreten von mehr als 30 Apnoen und Hypopnoen pro Stunde charakterisiert.

Die diagnostischen Kriterien des OSAS beinhalten subjektive Symptome und fünf oder mehr obstruktiv bedingte Schlafapnoen pro Stunde, die in einem Schlaflabor über Nacht dokumentiert werden.

Obstruktive Ereignisse können zum Beispiel sein: Apnoen, Hypopnoen oder Aufwachen, das durch die Anstrengung des Atmens verursacht wird.

Das nachstehende Schema soll die diagnostischen Kriterien für die Feststellung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms verdeutlichen^{2,11}.

Ausgeprägte Tagesmüdigkeit

+

Subjektive Obstruktionen (fünf oder mehr pro Schlafstunde)

oder

Zwei oder mehr der folgenden:

1. Verschlucken/ nach Luft schnappen während des Schlafes
2. Wiederholtes Erwachen
3. Unerholsamer Schlaf
4. Tagesmüdigkeit
5. Konzentrationsstörungen

Es werden verschiedene Gruppen von Risikofaktoren für die Entstehung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms unterteilt:

- 1) *Unspezifische Risikofaktoren:* Männliches Geschlecht, positive Familienanamnese, Postmenopause.
- 2) *Genetische/angeborene Faktoren:* Down-Syndrom, Pierre-Robin-Syndrom, Marfan-Syndrom.
- 3) *Nasopharyngeale Abnormalitäten:* Nasenatmungsbehinderung durch Polyposis nasi oder eine Septumdeviation, vergrößerte Tonsillen oder Adenoide.
- 4) *Gesundheitszustand/Vorerkrankungen:* Akromegalie, Hypothyreoidismus.
- 5) *Abnormalitäten der oberen Atemwege:* Großer Halsumfang (>40cm), Dysfunktion des Temporomandibulargelenkes, Mikrognathie, Retrognathie, Makroglossie, Gaumenveränderungen, Kraniosynostose.

Ein Modell, das die verengten oberen Atemwege bei Patienten mit OSAS während der Nacht erklären soll, wird im Folgenden erläutert: Patienten mit OSAS haben auch im Wachzustand verengte obere Atemwege. Dieses Phänomen ist sowohl bei Kindern als auch bei Erwachsenen zu beobachten, da letztlich der engste Bereich der oberen Atemwege in der Region liegt, wo sich Tonsillen und Adenoide überschneiden. Die Atemwege bei Patienten mit OSAS sind nicht nur schmaler, sondern sie kollabieren auch leichter.

Trotz dieser Abnormalitäten sind die oberen Atemwege während des Wachseins durchgängig. Patienten mit OSAS schützen sich selbst, unbewusst, durch eine höhere Aktivität ihrer Atemwegsmuskulatur, wenigstens durch eine höhere Aktivität des M. genioglossus. So wird trotz des höheren intraluminalen Druckes, der den Kollaps der oberen Atemwege bewirkt, zusammen mit der höheren Aktivierung der Muskulatur im Nettoeffekt das Offenhalten der oberen Atemwege im Wachzustand gefördert. Während des Schlafes findet man eine geringere Aktivierung der Atemwegsmuskulatur, so dass sich das Gleichgewicht des Muskeltonus mehr in Richtung der kollabierenden Kräfte verschiebt.

Patienten, die an OSAS leiden, haben ein erhöhtes Risiko für koronare und zerebrovaskuläre Erkrankungen¹²⁻¹⁷. Viele Studien zeigen, dass ursächlich ein hyperkoagulatorischer Zustand höchstwahrscheinlich zu arteriothrombotischen Ereignissen führt und dadurch zu früherem Tod durch vaskuläre Ereignisse¹⁸⁻²⁰. Die exakten pathophysiologischen Mechanismen sind bis heute nicht ganz geklärt²¹. Generell werden aber spezielle kardiovaskuläre Risikofaktoren auch als Risikofaktoren für OSAS angesehen: Arterieller Hypertonus, Diabetes mellitus, Übergewicht, metabolisches Syndrom, oxidativer Stress, Entzündungen, Rauchen, hohe Anfälligkeit für kardiale Arrhythmien und eine erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems^{12, 22-28}.

1.2 Physiologischer Überblick der Gerinnung

Der Begriff Hämostase vereint die beiden gegenläufigen Prozesse der Blutstillung und der Fibrinolyse²⁹. Die dynamischen Prozesse, die zur Bildung oder Lyse eines Gerinnsels führen, sind membrangebundene Vorgänge. Die Forschungen der letzten Jahrzehnte haben gezeigt, dass eine Interaktion der verschiedenen Bestandteile (Gerinnungsfaktoren, Plasmamembran der Thrombozyten und die Endothelzellen der Gefäße) des hämostaseologischen Systems besteht.

1.2.1 Endothelzellen

Die Gesamtmenge des Endothels eines Erwachsenen beträgt schätzungsweise 6000 m². Das bedeutet eine Zellmenge von ca. 1-6 Millionen mit einem Gewicht von ca. einem Kilo³⁰⁻³².

Endothelzellen sind sehr stoffwechelaktiv und produzieren eine Vielzahl von Substanzen, die den Tonus der Gefäßmuskulatur beeinflussen. Sehr gut untersucht sind die Vasodilatoren NO

und PGI₂. Deren Antagonisten wiederum sind Endothelin-1, Angiotensin II und Thromboxan A₂ (TXA₂)³¹.

Die Endothelzellen sezernieren zahlreiche proinflammatorische Substanzen wie zum Beispiel Interleukin-6 und 8 und Monocyte Chemoattractant Protein-1. An der Oberfläche der Endothelzellen befinden sich zusätzlich Adhäsionsmoleküle wie zum Beispiel ICAM-1, PECAM-1 und VCAM-1, die Leukozyten und Thrombozyten binden und aktivieren. Die Permeabilität der Gefäße wird über **receptors for advanced glycosylation endproducts (RAGE)** reguliert. Hinzu kommen Wachstumsfaktoren (VGEF, PDGF, FGF und TGF-β), die vom Endothel sezerniert werden^{33,34}.

Die Endothelzellen spielen eine zentrale Rolle in der Aufrechterhaltung des hämostaseologischen Gleichgewichts durch Regulierung der Adhäsion und Aktivierung der Thrombozyten, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Die Endothelzellen beeinflussen also drei wichtige Komponenten der Hämostase: das Gefäßsystem, die Thrombozyten, das Gerinnungs- und das Fibrinolyse-System³².

Endotheliale Marker des hämostaseologischen Gleichgewichts können in zwei Hauptkategorien unterteilt werden. Zur ersten Kategorie gehören die antikoagulatorischen Mediatoren und zur zweiten Kategorie die prokoagulatorischen Mediatoren. Endotheliale anti- und prokoagulatorische Substanzen sind entweder löslich oder membrangebunden.

Lösliche endotheliale antikoagulatorische Faktoren

Wie weiter oben beschrieben, dienen NO und Prostazykline der Vasodilatation. Eine weitere Rolle kommt diesen beiden Stoffen bei der Hemmung der Thrombozytenaggregation und Thrombozytenaktivierung zu. Die Zellen des Endothels sezernieren tissue-type Plasminogenaktivator (t-PA) und urokinase-type Plasminogenaktivator (u-PA), welche wiederum eine zentrale Rolle bei der Aktivierung von Plasmin und der Fibrinolyse spielen. Endothelzellen spielen eine bedeutende Rolle bei der Freisetzung von Tissue Faktor Pathway Inhibitor (TFPI), welcher seine antikoagulatorische Aktivität durch Inaktivierung der Faktoren Xa und VIIa entfaltet^{31,32}.

Membrangebundene endotheliale antikoagulatorische Faktoren

Thrombomodulin wird an den Oberflächenzellen des Endothels exprimiert (Abbildung 8) und aktiviert das Protein C/S-System, welches die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa inaktiviert. Die Endothelzellen exprimieren heparin-like Moleküle (z.B. Heparansulfat, Proteoglykane), welche an Antithrombin III binden können und eine weitere Inaktivierung von Gerinnungsfaktoren bewirken. Komplettiert werden diese Vorgänge durch membrangebundene ecto-ADPasen, die für die Hydrolyse von ADP nötig sind und eine Inhibierung der Thrombozytenaggregation bewirken^{31, 32}.

Lösliche endotheliale prokoagulatorische Faktoren

Die Endothelzellen produzieren den von Willebrand Faktor (vWF) und Faktor VIII. Beide Faktoren führen zu einer erhöhten Thrombozytenaggregation und zur Bindung von Thrombozyten an Kollagen und subendotheliales Gewebe am Ort der Gefäßschädigung. Das Ergebnis ist eine Steigerung der Thrombozytenaggregation und –aktivierung.

Ergänzend synthetisieren die Endothelzellen Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1), welcher t-PA inaktiviert und damit die Fibrinolyse inhibiert. Endothelzellen können Faktor IX binden und dadurch das intrinsische System aktivieren, was wiederum zu einer erhöhten Thrombinbildung und gesteigerter Koagulation führt^{31, 32}.

Membrangebundene endotheliale prokoagulatorische Faktoren

Endothelzellen exprimieren, insbesondere wenn sie durch bakterielle Endotoxine stimuliert werden, den Tissue Faktor (TF). Der TF ist der bekannteste und potenteste Gerinnungsaktivator. Er aktiviert den Faktor VII und setzt die Gerinnungskaskade in Gang.

Zusammenfassend ist festzustellen, dass das Endothel ein aktives endokrines, parakrines und autokrines Organ ist. Es hat antioxidative, antiinflammatorische und antiatherogene Eigenschaften. Es partizipiert aktiv an der Regulation des Gefäßtonus und dem Blutfluss (Abbildung 1). Besonders hervorzuheben ist die Rolle des Endothels bei der Hämostase im Gefäßsystem durch die Modulierung der Leukozyten- und Thrombozytenaggregation, der Thrombozytenaktivierung und der Regulation der Gerinnung und der Fibrinolyse^{31, 32}.

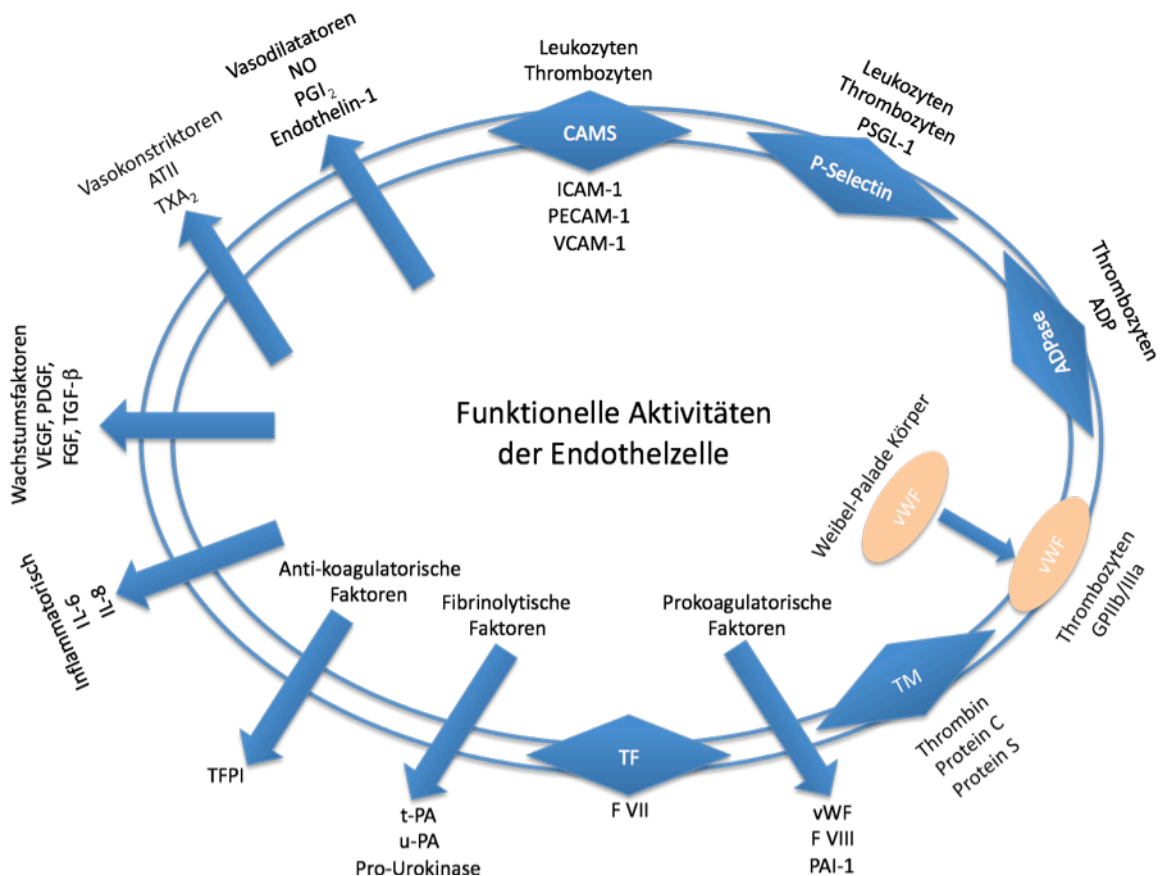


Abbildung 1:

Die Endothelzellen sind hochaktiv in der Hämostase. Hierzu werden zahlreiche Mechanismen bedient. Abkürzungen: NO: Stickstoffmonoxid; PGI₂: Prostacylin; CAM: cell adhesion molecule–Zelladhäsionsmoleküle; ICAM-1: Intercellular adhesion molecule-1; PECAM-1: Platelet/endothelial Zelladhäsionsmolekül; VCAM-1: vascular cell adhesion molecule; vWF: von Willebrand Faktor; PAI-1: Plasminogenaktivatorinhibitor-1; t-PA: Tissue-type plasminogen activator; u-PA: urokinase-type plasminogen activator; TFPI: Tissue factor pathway inhibitor; IL-6/IL-8: Interleukin-6/8; VEGF: Vascular endothelial growth factor; PDGF: Platelet-derived growth factor; FGF: Fibroblast growth factor; TGF-β: Transformation growth factor-β; ATII: Angiotensin II; TXA₂: Thromboxan A₂

1.2.2 Thrombozyten

Die Thrombozyten bilden den zentralen zellulären Faktor der Hämostase und der vaskulären Reparaturmechanismen.

Die Vorstufen der Thrombozyten sind die kernhaltigen Megakaryozyten.

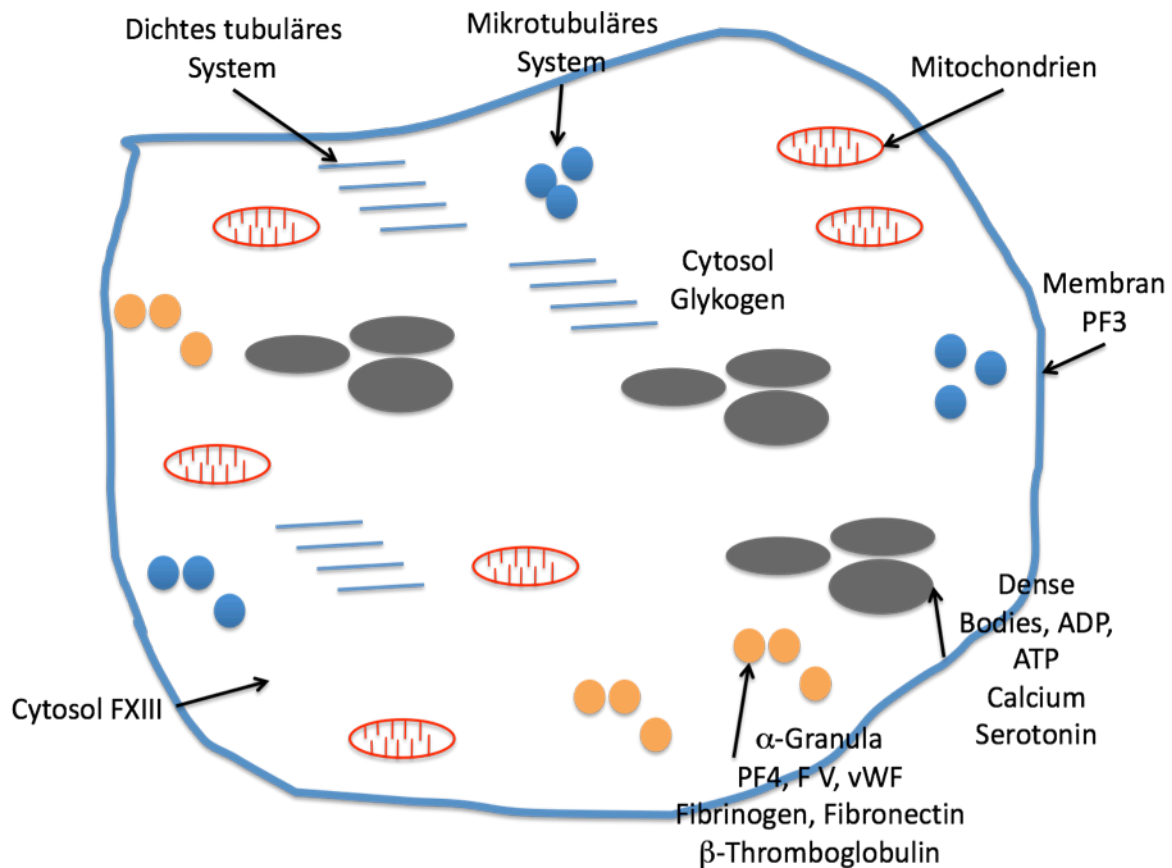


Abbildung 2:

Schematische Darstellung eines Thrombozyten. Die Plasmamembran des Thrombozyten ist reich an Plättchenfaktor 3 und Phospholipiden, die wichtig für die Gerinnungsaktivierung und den Ablauf der plasmatischen Gerinnung sind. Die Thrombozyten enthalten neben Mitochondrien (Energiestoffwechsel) ein dichtes und ein mikrotubuläres System, die für die Formveränderung während der Plättchenaktivierung zuständig sind. Die dense bodies enthalten Nukleotide (ATP, ADP) und weitere Substanzen (Adrenalin, Serotonin), die bei der Plättchenaktivierung benötigt werden. Die α -Granula enthalten eine Vielzahl von gerinnungsaktivierenden Substanzen, die für eine Adhäsion von Thrombozyten untereinander, an das Subendothel bzw. an Gerinnungsfaktoren benötigt werden.

Thrombozyten enthalten keine DNA, jedoch mRNA, Ribosomen und alle für die Proteinbiosynthese notwendigen Stoffe. Thrombozyten sezernieren nicht nur gespeicherte Lipid- und Proteinmediatoren, welche zur Selbstaggregation und Selbstaktivierung führen, sondern auch de novo synthetisierte Proteine³³⁻³⁵.

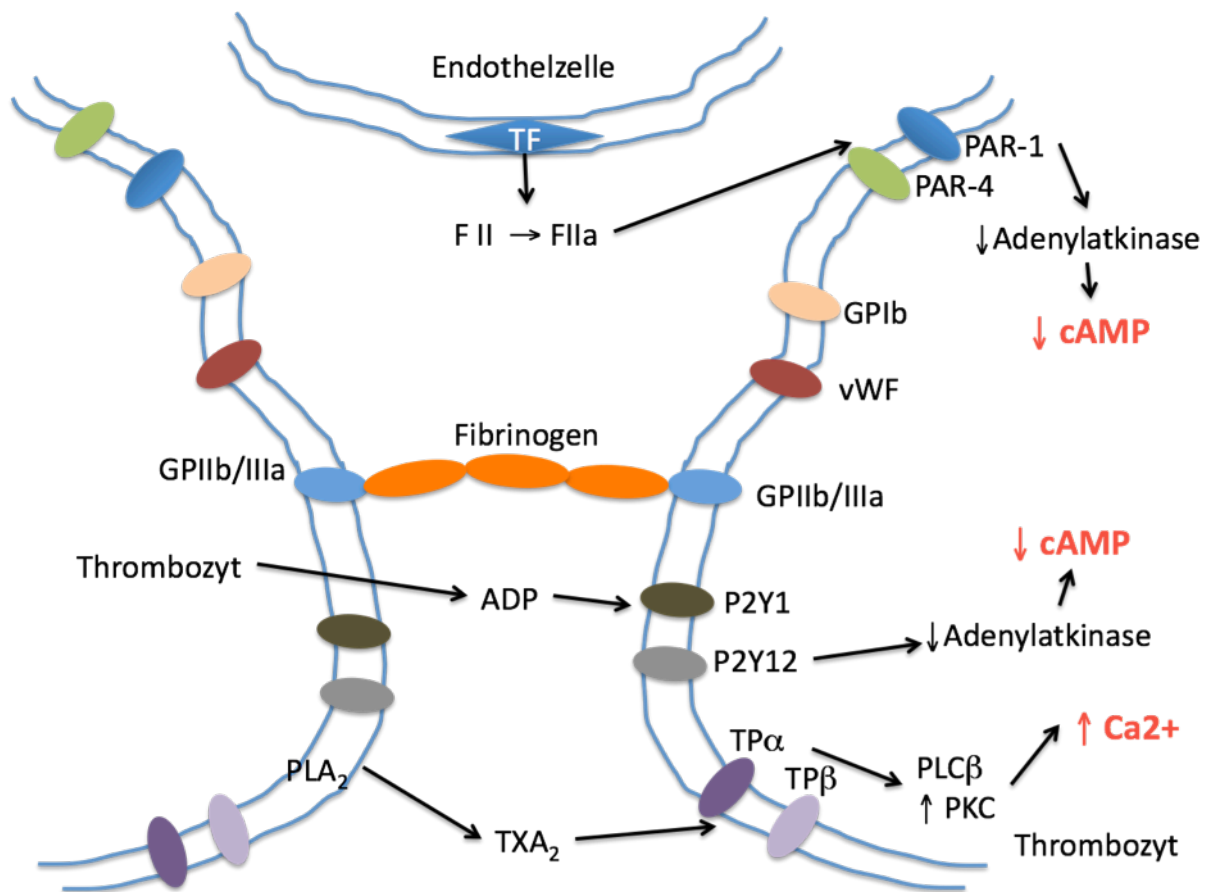


Abbildung 3:

Die schematische Abbildung zeigt die wichtigsten Interaktionen zwischen einer Endothelzelle und einem Thrombozyten. Die Aktivierung, Aggregation und Formveränderung der Thrombozyten wird im Wesentlichen durch die Erhöhung der intrazellulären Ca^{2+} -Ionenkonzentration und der Erniedrigung der intrazellulären cAMP-Konzentration vermittelt. Thromboxan A_2 , das von Thrombozyten und Endothelzellen freigesetzt wird, führt über die Thromboxan-Rezeptoren $\text{TP}\alpha$ und $\text{TP}\beta$ zu einer Aktivierung der Phospholipase C und der Freisetzung des second messenger Inositolphosphat 3 (IP3) und Diacylglycerol (DAG). DAG aktiviert die Proteinkinase C (Proteinphosphorylierung) und IP3 führt zu einer Erhöhung von intrazellulärem Ca^{2+} . Die aggregatorische Wirkung von ADP wird über die Rezeptoren P2Y1 sowie P2Y12 vermittelt. Thrombin wirkt über die Rezeptoren PAR-1 und PAR-4. Beide Mechanismen führen zu einer Inhibition der intrazellulären Adenylatkinase und einer Erniedrigung der cAMP-Konzentration.

Unter physiologischen Bedingungen adhären Thrombozyten nicht an Endothelzellen von Gefäßen, da mehrere antikoagulatorische Mechanismen dies verhindern.

- 1) Die Endothelzellen der Gefäße sind in der Lage selbst Prostazykline über die Cyclooxygenase 1 und 2 (COX-1, COX-2) zu bilden. Prostazyklin inhibiert die Thrombozyten durch die Erhöhung von intrazellulären cAMP-Konzentrationen.
- 2) NO wird von Endothelzellen produziert (L-Arginin-NO-Weg) und diffundiert zu den Thrombozyten. Dies führt zu einer Reduzierung der intrazellulären Kalziumkonzentration und behindert eine Konformationsänderung der GPIIb/IIIa Rezeptoren in den Thrombozyten. Damit wird Bindung von Liganden wie zum Beispiel Fibrinogen und vWF verhindert.
- 3) Die Thrombozytenmembran exprimiert ecto-ADPasen, welche ADP spalten und damit eine Aggregation und Aktivierung der Thrombozyten limitieren³³⁻³⁵.

Diese drei beschriebenen Mechanismen werden bei einer Verletzung durch Freisetzung von prokoagulatorischen Agonisten außer Kraft gesetzt. Ein großer Rezeptor-Glykoprotein-Komplex GPIIb/VI/IX in der Membran der Thrombozyten vermittelt die initiale Bindung von Thrombozyten an die extrazelluläre Matrix nach einer Verletzung. Der Ligand für GPIIb ist der vWF. Die Membran der Thrombozyten enthält zudem andere Kollagenrezeptoren wie zum Beispiel GPIa und GPVI. Die Bindung von Thrombozyten an die extrazelluläre Matrix führt zur Freisetzung von Mediatoren wie ADP, Adrenalin, Thromboxan A₂ und die schnelle Bildung von kleinen Mengen an Thrombin. Die Aktivität von Thromboxan A₂ wird durch zwei Rezeptoren (TP α und TP β) reguliert. Es kommt zu einer Aktivierung der Phospholipase C und Freisetzung des second Messenger Inositolphosphat 3 (IP₃, Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration) und Diacylglycerol (DAG-Aktivierung der Proteinkinase C).

ADP wird von Thrombozyten und Erythrozyten freigesetzt und agiert wiederum über zwei Rezeptoren (P₂Y₁ und P₂Y₁₂). Die Bindung von ADP an Thrombozyten führt zu einer Erhöhung der intrazellulären Kalziumkonzentration und zu einem Abfall der cAMP-Konzentration³³⁻³⁵.

Das Thrombin, dessen Wirkung über die proteaseaktivierten Rezeptoren 1 und 4 (PAR-1, PAR-4) in der Thrombozytenmembran vermittelt wird, führt zu einer Steigerung der intrazellulären Kalziumkonzentration und einer Reduktion der intrazellulären cAMP-Konzentration in den Thrombozyten³⁶. Diese Agonisten der Thrombozytenaktivierung bewirken eine weitere Aktivierung und Aggregation der Thrombozyten und damit ein Wachstum des Gerinnsels. Auf der molekularen Ebene findet eine Aktivierung von GPIIb/IIIa in der Thrombozytenmembran

statt. Dieser Rezeptor bindet Substrate wie zum Beispiel Fibrinogen, vWF und Tissue Faktor. Das Ergebnis ist die Konversion von Prothrombin zu Thrombin und die Ablagerung von Fibrin am Ort der Verletzung³³⁻³⁵.

1.2.3 Gerinnungsfaktoren

Es konnten bisher 13 Gerinnungsfaktoren identifiziert werden (I bis XIII). Die meisten dieser Faktoren sind sogenannte Serinproteasen, welche mit der Ausnahme von Faktor VIII, in der Leber synthetisiert werden. Faktor VIII wird in den Endothelzellen synthetisiert. Vitamin K ist besonders für die Synthese von Faktor II, VII, IX und X, Protein C und S wichtig. Die Rolle des Vitamin K bei der Synthese der Gerinnungsfaktoren wurde durch Zufall in den 1920er Jahren entdeckt, nachdem Rinder und Kühe nach der Fütterung von verdorbenem süßem Klee an Hämorrhagien verstarben. Süßer Klee enthält große Mengen an Cumarin. In verdorbenem Klee wird dies zu dem Vitamin K-Antagonisten Dicumarin umgebaut³⁷.

Vitamin K ist Bestandteil von grünem Gemüse (Vitamin K1, Phyllochinon; Vitamin K2, Menachinon). Es kann ebenfalls durch intestinale Bakterien synthetisiert werden (Vitamin K3, Menadion). Vitamin K ist ein Kofaktor bei der enzymatischen Inkorporation von CO₂ in Glutaminsäure bei der Bildung der γ -carboxylierten Form der Glutaminsäure (Gla). Diese bindet Metallionen, besonders Kalziumionen und schafft die Voraussetzung für eine Protein-Membran-Interaktion. Die Aktivierung von Thrombin eignet sich sehr gut, diese Protein-Membran-Interaktion zu beschreiben. Durch die γ -Carboxylierung wird Prothrombin in Präprothrombin umgewandelt. Die Gla-Reste bilden einen Chelatkomplex mit den im Präprothrombin enthaltenen Kalziumionen. Dies führt zu einer Interaktion mit den Phospholipiden der Thrombozytenmembran. Faktor Xa, gemeinsam mit Faktor Va und Kalziumionen, führen zu einer Proteolyse des Präprothrombins und damit zu aktiviertem Thrombin³⁷.

Vitamin K wird während der γ -Carboxylierung von Gerinnungsfaktoren von der Hydrochinon-Form in die Epoxid-Form überführt. Die Regeneration des Hydrochinons wird durch eine Reduktase vermittelt. Vitamin K-Antagonisten wie Dicumarin inhibieren diesen Schritt.

Die aktiven Formen der Gerinnungsfaktoren bzw. -inhibitoren II, VII, IX und X, Protein C und S enthalten viele Gla-Reste und werden unter Einfluss von Vitamin K synthetisiert. Fehlt

Vitamin K (z.B. orale Antikoagulation mit Marcumar, Dicumarol) können lediglich inaktive Formen dieser Proteine gebildet werden (PIVKAs-Proteins Induced in Vitamin K Absence).

Faktor XIII (auch bekannt als Protransglutaminase oder fibrinstabilisierender Faktor) besitzt Transpeptidaseaktivität und verknüpft kovalent Fibrin, welches an den Ort der Verletzung gebracht wird. Faktor XIII wird durch Thrombin in der Anwesenheit von Kalziumionen aktiviert.

Zusätzlich zu diesen Gerinnungsfaktoren wirken Präkallikrein (PK, Fletcher Faktor) und High Weight Kininogene (HMWK, Fitzgerald Faktor) bei der Blutgerinnung mit. Faktor XII bindet an freigelegtem Kollagen am Verletzungsort und wird durch Kallikrein und HMWK zu Faktor XIIa und in der Folge Faktor XI aktiviert (Kontaktaktivierung).

In den frühen 1960er Jahren wurde erstmals ein kaskadenähnliches Modell der Blutgerinnung entwickelt^{29, 38, 39}. Es galt die Vorstellung, dass jeder Faktor einem Proenzym entspricht und jeweils durch den vorhergehenden Faktor aktiviert wird. Diese Prozesse benötigten Phospholipide und Kalziumionen. Erst später konnte bewiesen werden, dass nicht alle Faktoren enzymatische Aktivität besitzen und das Modell modifiziert werden musste.

Das ursprüngliche Modell bestand aus zwei getrennten Wegen, dem intrinsischen und dem extrinsischen Weg, welche sich zu einer gemeinsamen Endstrecke vereinigten. Das Endziel dieser gemeinsamen Endstrecke bestand in der Umwandlung von Prothrombin zu Thrombin. Thrombin wiederum katalysierte die Proteolyse von Fibrinogen und die Bildung von Fibrin.

Intrinsischer Weg

Der intrinsische Weg verwendet die Faktoren XII, XI IX und VIII⁴⁰⁻⁴².

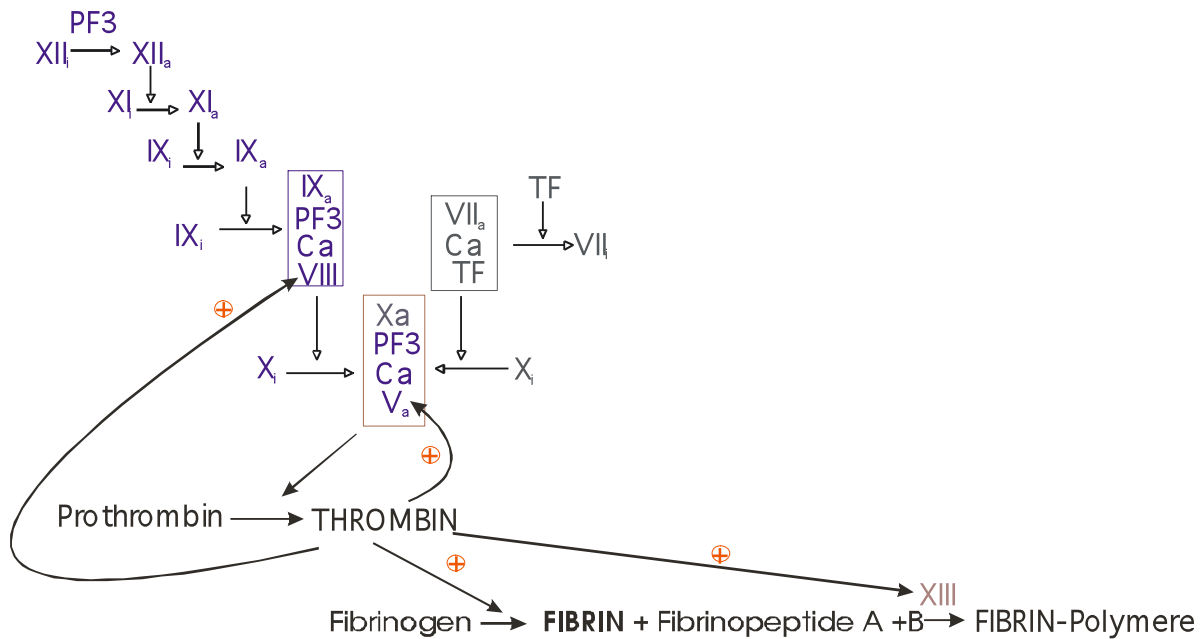


Abbildung 4:

Darstellung der „endogenen“ und „exogenen“ Gerinnungswege mit den zentralen Funktionen des Thrombins. Im endogenen Weg wird über die „Kontaktaktivierung“ durch das Subendothel bzw. PF3 der Faktor XII aktiviert. Kaskadenartig werden Faktoren XI, IX, VIII, V aktiviert. Auf dem „exogenen“ Weg wird durch den Tissue Faktor der Faktor VII aktiviert. Beide Wege führen zur gemeinsamen Endstrecke-Aktivierung von Faktor X, Thrombingeneration und der Bildung von Fibrin, das durch Faktor XIII stabilisiert wird.

Voraussetzung ist das Vorhandensein von Präkallikrein und HMWK als Kofaktoren in einer Verstärkungsschleife und negativ geladene subendotheliale Strukturen (Kollagen, nicht-kollagene Materialien wie Proteoglykane und Glykosaminoglykane).

Die Aktivierung der Gerinnungsfaktoren erfolgt sequenziell. Folglich kommt es zu einer (Kontakt-) Aktivierung von Faktor X. Kalziumionen, Phospholipide (Plättchenfaktor 3), an der Thrombozytenmembran verfügbar, Faktor Va und Faktor Xa bilden einen Komplex, der „prothrombinase“-Aktivität besitzt. Dieser Komplex kann Prothrombin in Thrombin umwandeln. Thrombin führt nach Abspaltung der Fibrinopeptide A und B zur Bildung von Fibrin. Faktor XIII führt zu einer Vernetzung von Fibrin zu einem unlöslichen Gerinnsel⁴⁰⁻⁴².

Extrinsischer Weg

Im extrinsischen Weg führt an der Verletzungsstelle verfügbarer Tissue Faktor (TF) zu einer Aktivierung von Faktor VII. Dies führt zur Aktivierung von Faktor X. Wie auch im intrinsischen

Weg beschrieben, aktiviert ein Komplex, der aus den Faktoren Va, Xa, Phospholipiden und Kalziumionen besteht, Prothrombin. Es führen also beide Wege zu einer gemeinsamen Endstrecke, welche aus den Faktoren V, X, II und I besteht⁴²⁻⁴⁴.

Thrombin ist das zentrale Enzym der Gerinnung^{38, 45, 46}, das neben der Fibrinbildung weitere wichtige Funktionen hat (Abbildung 7).

- Faktor XIII wird durch Thrombin aktiviert, was wiederum zur Vernetzung von Fibrin führt.
- Thrombin ist dazu noch ein starker „Selbstaktivierer“ und stimuliert die Bildung von mehr Thrombin über einen positiven Feedbackmechanismus.
- Thrombin aktiviert die Gerinnungsfaktoren V und VIII - prokoagulatorischer Zustand.
- Thrombin und Thrombomodulin aktivieren das Protein C/S-System, das die Gerinnungsfaktoren Va und VIIIa inaktiviert - antikoagulatorischer Zustand^{46, 47}.
- Thrombin setzt signifikante Mengen von t-PA frei, damit die Fibrinolyse gesteigert wird.
- Thrombin kann Faktor VII aktivieren.

Labortests wie zum Beispiel die Thromboplastinzeit (TPZ, extrinsisches System) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (aPTT, intrinsisches System) nutzen die Vorstellung des Kaskadenmodells. Diese Tests werden in der klinischen Routine eingesetzt, um das Blutungsrisiko eines Patienten einzuschätzen. Ein Mangel der Faktoren XII und XI führt nicht zu Blutungen. Mangel an Faktor VIII und IX führt zu Hämophilie und damit zu Blutungsneigung. Es gibt signifikante Verbindungen zwischen dem intrinsischen und dem extrinsischen System. Faktor VIIa aktiviert Faktor IX. Zusätzlich können Faktor XIIa und IXa den Faktor VIIa aktivieren. In der gemeinsamen Endstrecke kann Thrombin (IIa) die Faktoren IX, VIII, V und II aktivieren. Schlussendlich kann Faktor Xa Faktor VII aktivieren. Beide Systeme funktionieren in vivo nicht unabhängig voneinander, sondern erhalten gemeinsam das hämostaseologische Gleichgewicht.

1.2.4 Fibrinbildung

Fibrinogen besteht aus sechs Polypeptidketten, welche am N-terminalen Ende kovalent über Disulfidbrücken miteinander verknüpft sind. Die molekulare Formel für Fibrinogen ist $(A\alpha B\beta\gamma)_2$. Die A- und die B-Regionen des Fibrinogens enthalten Glutamin- und Asparaginsäurereste, die Calcium binden können. Diese negativen Ladungen führen zu einer

erhöhten Löslichkeit von Fibrinogen im Plasma. Thrombin hydrolysiert Fibrinogen an vier Arg-Lys-Bindungen zwischen den A/B-Regionen der Fibrinopeptide, welche an den A α und B β Regionen des Fibrinogens liegen. Die Fibrinopeptide A und B werden vom Fibrinogen durch Thrombin abgespalten und können im Plasma nachgewiesen werden. Fibrin (molekulare Formel $(\alpha\beta\gamma)_2$) aggregiert spontan und bildet Fibrinpolymere. Das Gerinnsel, das durch diese Fibrinpolymere gebildet wird, ist relativ instabil. Für die Stabilisierung wird Faktor XIII benötigt, um die Aminogruppe von Glutamin mit den ϵ -Resten des Lysins zu vernetzen^{42, 48}.

1.2.5 Fibrinolyse

Plasminogen ist in relativ hohen Konzentrationen im Plasma vorhanden⁴⁹. Die Aktivierung zu Plasmin erfolgt durch tissue-type Plasminogenaktivator (t-PA) und urokinase-type Plasminogenaktivator (u-PA). t-PA wird vom Endothel über mehrere Mechanismen freigesetzt. Plasmin ist das Hauptenzym, das Fibrin an den spezifischen Arginin-Lysin-Resten hydrolysiert (Fibrin-/Fibrinogen-Spaltprodukte X, Y, E und D-Dimere). Die D-Dimere sind Marker mit einem hohen negativen prädiktiven Wert für eine stattgehabte Thrombose oder Thrombembolie. Die Aktivität von t-PA und u-PA wird durch die Plasminogenaktivatorinhibitoren 1 und 2 (PAI-1 und PAI-2) reguliert^{39, 50-52}.

Eine zusammenfassende Darstellung des Kaskadenmodells und der Fibrinolyse wird in der Abbildung 5 wiedergegeben.

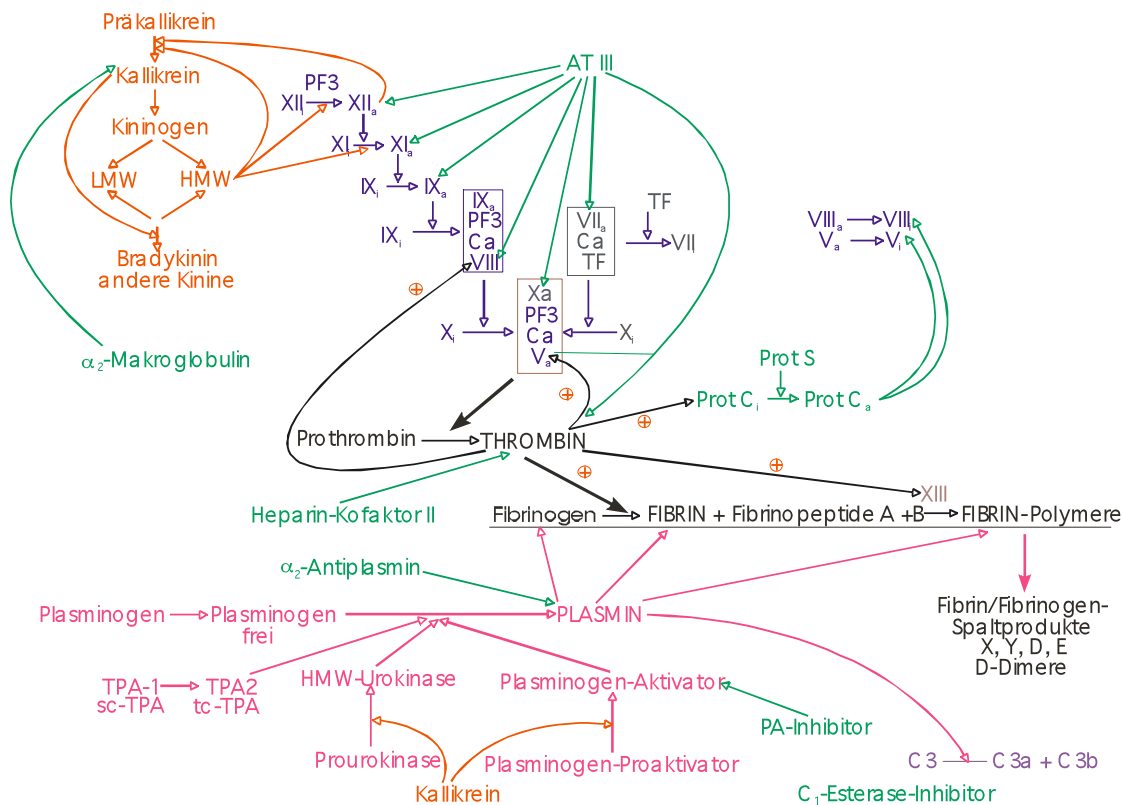


Abbildung 5:

Überblick der Gerinnungsaktivierung und Fibrinolyse. Die Fibrinolyse wird durch Plasmin initiiert (Aktivierung des Plasminogens durch TPA, Plasminogenaktivator, bzw. Urokinase). Durch die Spaltung des vernetzten Fibrins entstehen Fibrinogen- bzw. Fibrinspaltprodukte. D-Dimer, das Spaltprodukt des vernetzten Fibrins kann in Plasma gemessen werden. Die Inhibitoren der Blutgerinnung und der Fibrinolyse sind in grüner Schrift dargestellt. Antithrombin III hemmt in unterschiedlichem Maße fast alle Enzyme, die an der Gerinnung beteiligt sind. Die Hauptwirkung entfaltet ATIII gegen Faktor Xa und Thrombin. Thrombin selbst aktiviert das Protein C/S-System, das zu einer Inaktivierung der Faktoren V und VIII führt (siehe Abbildung 8). Die Faktoren, die bei der „Kontaktaktivierung“ involviert sind, können durch α_2 -Makroglobulin inhibiert werden. Für die Hemmung der Fibrinolyse sind u.a. Plasminogenaktivatorinhibitor, α_2 -Antiplasmin und Protein Ca zuständig.

1.2.6 Das zelluläre Modell der Hämostase

Das zelluläre Modell der Hämostase hat den klassischen intrinsischen und extrinsischen Weg der Gerinnung zur Grundlage⁵³⁻⁵⁵. Bei beiden handelt es sich um membrangebundene Prozesse. Initiales Ereignis ist die erhöhte Expression von Tissue Faktor (TF, Transmembranglykoprotein, Mr 47 kDa) auf der Oberfläche der Tissue Faktor tragenden Zellen, wie zum Beispiel den

Endothelzellen. Endothelzellen exprimieren unter physiologischen Umständen nachweisbare Mengen von TF. TF bindet und aktiviert Faktor VII zu VIIa. Es werden ebenfalls kleine Mengen von Faktor IXa, Xa und Thrombin generiert. Eine bedeutsame Gerinnungsaktivierung findet nicht statt solange das Endothel intakt ist und die subendothelialen Zellen dadurch gut geschützt sind. Entsprechend sind bei intaktem Endothel die Gerinnungsinhibitoren in wirksamer Konzentration vorhanden. Andere an der Hämostase beteiligte Faktoren wie z. B. Faktor VIII liegen an den vWF gebunden vor und stehen so der Hämostase nicht zur Verfügung. Alle diese Mechanismen verhindern eine intravaskuläre Fibrinbildung⁵⁶⁻⁶⁰.

Voraussetzung für die Aktivierung der Gerinnung ist eine Verletzung und Aktivierung des Endothels. Die Endothelaktivierung ermöglicht die Translokation von P-Selektin von intrazellulären Weibel-Palade-Körpern auf die Oberfläche der Endothelzellen. Ebenso führt eine Verletzung zur Aktivierung der Thrombozyten, welche ebenfalls P-Selektin aus ihren α -Granula auf ihre Oberfläche translozieren⁶¹. Der Ligand für P-Selektin ist PSGL-1 (P-Selektin Glykoproteinligand), welcher in spezialisierten Lipiddomänen (rafts) in neutrophilen Granulozyten und Monozyten vorhanden ist⁶². Die Interaktion von P-Selektin mit PSGL-1 führt zu einer „Migration“ der Leukozyten und der Thrombozyten. Daraus resultiert eine vermehrte Haftung von neutrophilen Granulozyten, Monozyten und Thrombozyten an Endothelzellen am Verletzungsort³⁵.

Eine weitere Reaktion der aktivierten Endothelzelle ist die Sekretion von in Weibel-Palade-Körper gespeichertem vWF. Aktivierte Thrombozyten sind auch an der Sekretion von vWF beteiligt. In Thrombozyten ist der vWF in den α -Granula gespeichert. Erwähnenswert ist auch der Einfluss des Verletzungsortes (arterielles oder venöses Stromgebiet). Im arteriellen Gebiet binden Thrombozyten über GPIIb/IIIa an das subendotheliale Gewebe. Im venösen Gebiet binden diese über GPIIb/IIIa an das subendotheliale Gewebe⁶³. Die Bindung von Thrombozyten an das subendotheliale Gewebe führt zu einer weiteren Aktivierung der Thrombozyten. Am Ort der Verletzung erfolgt zusätzlich die Bindung von neutrophilen Granulozyten und Monozyten an das verletzte Endothel. Diese Mechanismen sind die Voraussetzung für die Schaffung der Mikroumgebung für die Bildung der Fibrinpolymere und damit für ein stabiles Gerinnsel³³⁻³⁵.

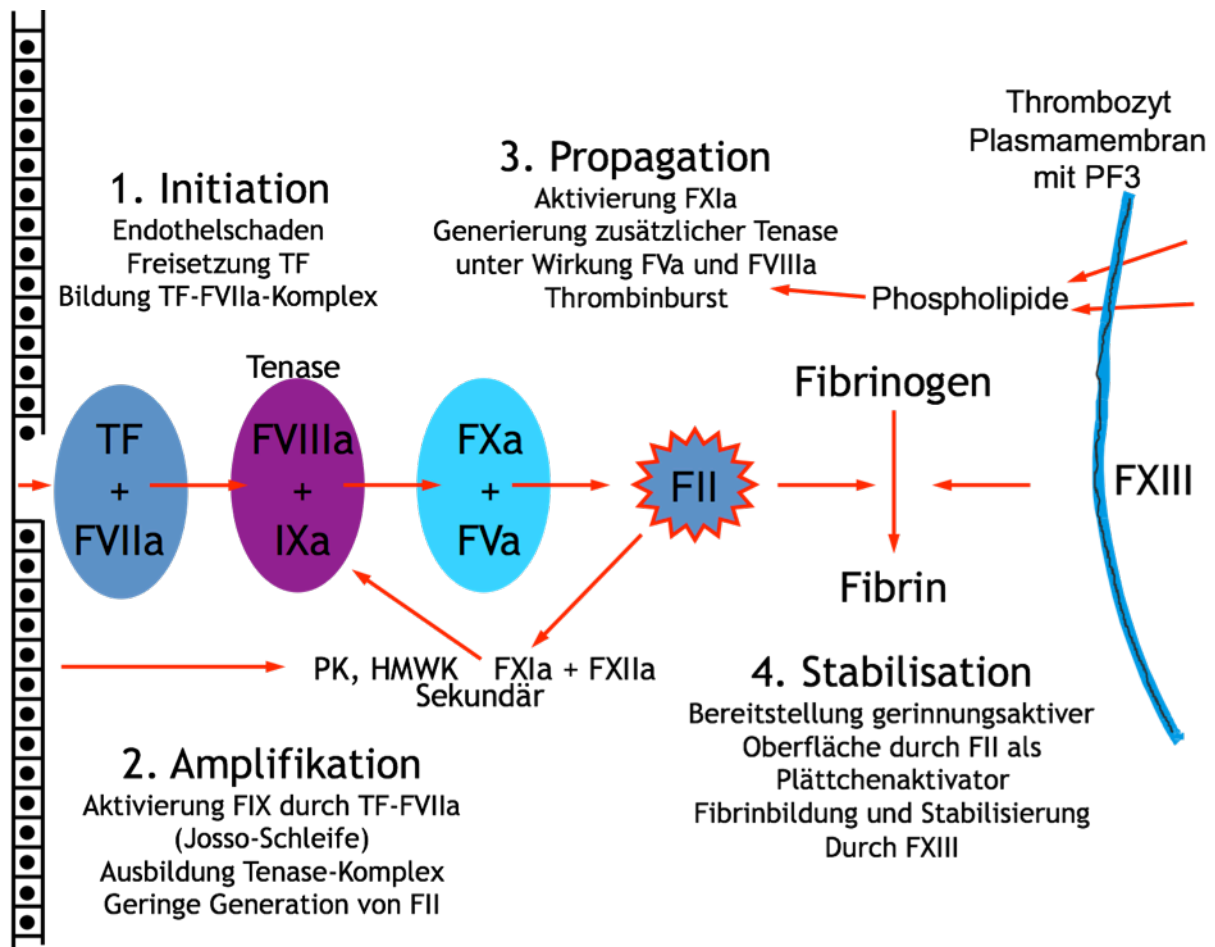


Abbildung 6:

Schematische Darstellung des zellulären Modells bzw. der „neuen Gerinnungskaskade“. In der Initiationsphase (Phase 1) wird durch den Endothelschaden der Tissuefaktor (TF) freigesetzt. TF aktiviert und bindet Faktor VII. Gemeinsam aktiviert dieser TF-VIIa-Komplex die Faktoren VIII und IX. Der Komplex von FVIIIa-FIXa wird Tenase genannt. Dieses Enzym führt in Anwesenheit von FVa zur Aktivierung von FX und geringer Bildung von Thrombin. Zusätzlich durch die sog. „Josso Schleife“ werden sekundär Faktoren XI und XII in Anwesenheit von Präkallikrein und high molecular weight Kininogenen (HMWK) durch Thrombin aktiviert (Phase 2–Amplifikation). Dies führt zur zusätzlichen Generierung des Tenase-Komplexes, stärkerer Aktivierung des FXa und zum Thrombin-Burst (Phase 3–Propagation). Freigesetzter Plättchenfaktor 3 und Phospholipide aus Thrombozyten stellen zusätzliche gerinnungsaktive Oberflächen dar. Fibrinogen wird verstärkt zu Fibrin umgewandelt und durch Faktor XIII stabilisiert.

TF wird auf der Oberfläche aktivierter Zellen an der Verletzungsstelle exprimiert. TF ist ein Rezeptor und Kofaktor für die Bindung und Aktivierung von Faktor VII und VIIa. Der TF-VIIa-Komplex setzt zwei Gerinnungsschritte in Gang^{53-55, 63}:

- 1) Aktivierung von Faktor X zu Xa
- 2) Aktivierung von Faktor IX zu IXa

Die Gerinnungsfaktoren Xa und IXa partizipieren bei der Bildung von Fibrin. Die Wirkungsmechanismen sind unterschiedlich ebenso wie die Wirkungsorte in der Umgebung der Verletzung.

Faktor Xa wird auf der Oberfläche von TF-exprimierenden Zellen gebildet und aktiviert Faktor V zu Va (Translokation von den α -Granula auf die Oberfläche der Thrombozyten), um einen Prothrombinasekomplex zu bilden. Der TF-VIIa-Komplex (z.B. auf Endothelzellen) fusioniert mit der Thrombozytenmembran und erhöht die katalytische Aktivität des Komplexes. Zusätzlich wird Prothrombin, das an die GPIIb/IIIa Rezeptoren der Thrombozytenmembran gebunden ist, durch den Prothrombinasekomplex (Xa, Va, Ca^{2+}) aktiviert und es werden kleine Mengen Thrombin in dieser Initiationsphase gebildet.

Faktor IXa, der an der Stelle der Verletzung durch den TF-VIIa-Komplex gebildet wurde, diffundiert zu den nahegelegenen Thrombozyten. Faktor IXa bindet an deren Oberflächerezeptoren und bewirkt die Aktivierung von Faktor VIII (Freisetzung durch den vWF)^{53-55, 58, 63, 64}.

In der Amplifikationsphase der Gerinnung findet eine weitere Aktivierung der Thrombozyten statt. Kleine Thrombinmengen, die in der Initiationsphase gebildet werden, führen zu einer weiterführenden Aggregation der Thrombozyten am Verletzungsort. Dies führt wiederum zu einer Aktivierung der Faktoren V, VIII und IX. Ferner wird Faktor XI, der an die Thrombozytenoberfläche bindet, durch Thrombin zu Faktor XIa aktiviert. Faktor XIa bindet an Faktor IX und aktiviert mehr Faktor IX an der Thrombozytenoberfläche. Zusätzlich bilden die Faktoren VIIIa, IXa und Kalziumionen auf der Thrombozytenoberfläche den „Tenase“-Komplex (Aktivierung von Faktor X zu Xa). Faktor XIa beschleunigt also die Bildung von Thrombin ohne dass Faktor XII vorhanden sein muss^{53-55, 58, 63, 64}.

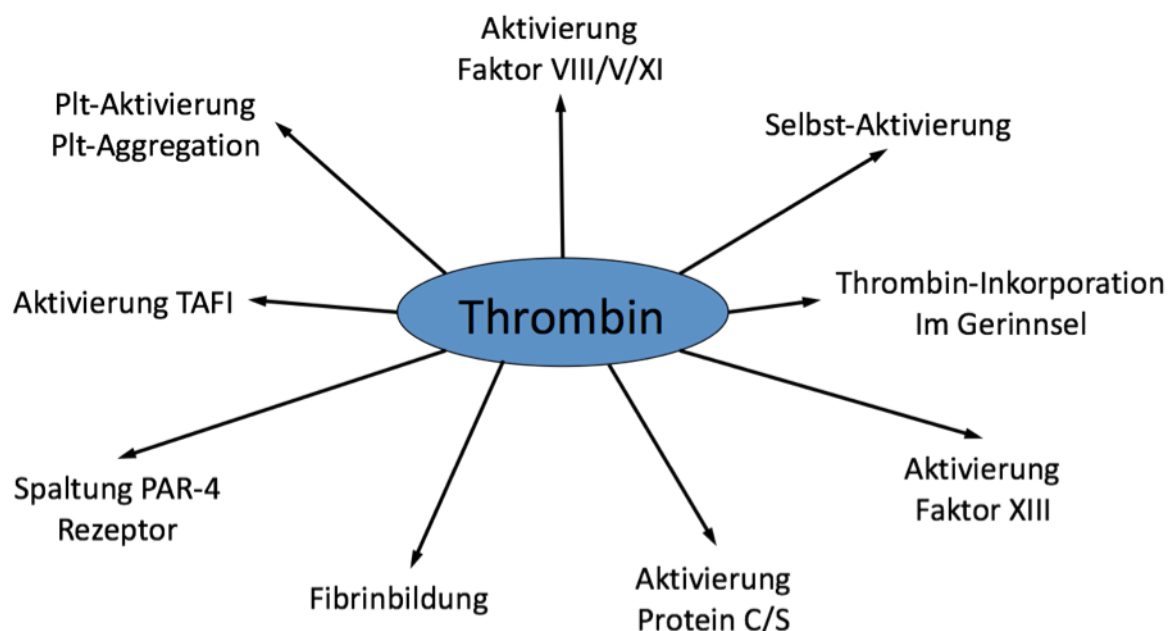
In der Propagationsphase führt der Tenasekomplex zu einem sogenannten „Thrombin burst“. Darunter versteht man die Bildung von großen Mengen Thrombin durch die Aktivierung großer Mengen an Faktor Xa, Va und Kalziumionen (Prothrombinasekomplex).

Thrombin selbst hat verschiedenen Aufgaben:

- Selbstaktivierung
- Thrombozytenaktivierung
- Aktivierung der Faktoren V und VIII
- Aktivierung von Faktor XI
- Aktivierung von Protein C und S
- Bildung von Fibrinogen aus Fibrin

Das Gerinnsel, das an der Verletzungsstelle gebildet wird, wird durch andere spezielle Funktionen des Thrombins stabilisiert. Thrombin wird in das Gerinnsel eingebaut und dadurch in seiner eigenen Aktivität limitiert. Thrombin aktiviert den Faktor XIII (Transglutaminase), der das Fibrin vernetzt^{53-55, 58, 63, 64}.

Thrombin-Wirkung



Alle Thrombin-Aktivitäten sind durch AT III hemmbar

Abbildung 7:

Funktionen des Thrombins in der Hämostase^{53-55, 58, 63, 64}.

Thrombin spaltet den PAR-4-Rezeptor, der die Thrombinaktivität vermittelt. Zusätzlich aktiviert Thrombin TAFI (thrombin-activatable inhibitor of fibrinolysis). Dies führt zu einer erhöhten Plasminaktivität und einer verstärkten Fibrinolyse ^{65, 66}.

Zusammengefasst kann das zelluläre Modell der Gerinnung in vier Phasen unterteilt werden: Initiation, Amplifikation, Propagation und Stabilisierung. Auf der Oberfläche von TF-exprimierenden Zellen (z.B. das Endothel) werden die Gerinnungsfaktoren VIIa, Xa, Va und Thrombin für die Fibrinbildung benötigt. Auf der Thrombozytenoberfläche werden die Gerinnungsfaktoren IXa, VIIIa, XIa und Thrombin für die Fibrinbildung benötigt. Das ältere Kaskadenmodell des intrinsischen und extrinsischen Weges ist überholt. Ferner sind die Faktoren XII, Präkallikrein und HMWK nicht direkt in dem zellulären Modell der Gerinnung enthalten ⁶⁷. Die Kaskadentheorie und das Modell des intrinsischen und des extrinsischen Weges haben sich jedoch für die rationale Stufendiagnostik in den klinischen Laboratorien als praktikabel erwiesen ^{38, 39}.

1.2.7 Inhibitoren der Gerinnung und der Fibrinolyse

Bisher sind verschiedene Inhibitorsysteme der Gerinnung identifiziert worden ⁶⁸. Der wichtigste Inhibitor ist Antithrombin III. Er kann die meisten für die Gerinnung notwendigen Serinproteasen hemmen. Hervorzuheben ist die Hemmung von Thrombin und Faktor Xa. Der Heparin-Kofaktor inhibiert Thrombin ebenfalls ⁶⁹.

Protein C und Protein S inaktivieren die Faktoren Va und VIIIa ⁷⁰⁻⁷³.

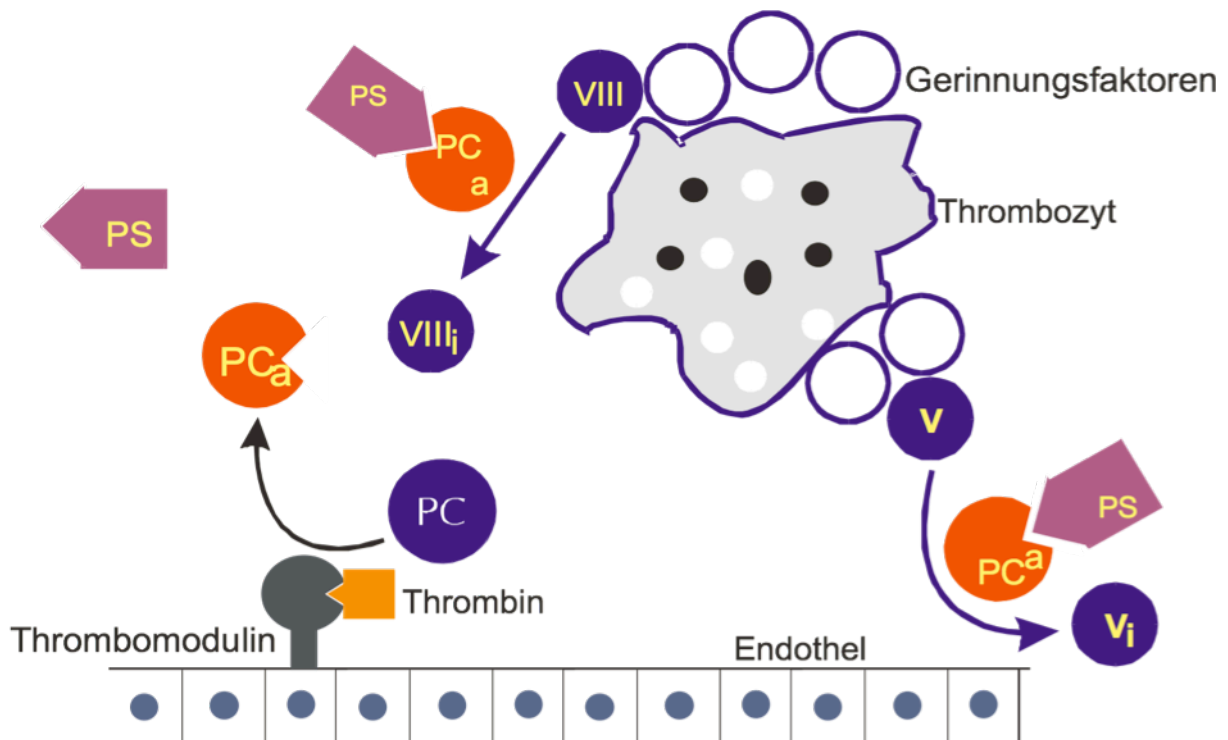


Abbildung 8:

Mechanismus der Aktivierung von Protein C und Protein S. Thrombin bindet am Thrombomodulin, das auf der Oberfläche der Endothelzellen exprimiert wird. Dadurch wird Protein C in die aktivierte Form (Protein Ca) überführt. Gemeinsam mit dem Kofaktor Protein S inaktiviert Protein Ca die Gerinnungsfaktoren V und VIII.

Nexin inaktiviert Faktor XIa. TFPI (Tissue Faktor Pathway Inhibitor) ist ein potenter Inhibitor des TF-VIIa-Komplexes und von Faktor Xa ⁴³. Die Z-Protease inhibiert Faktor Xa. α 2-Makroglobulin inhibiert das Kallikrein-Kinin-System. Andere antikoagulatorische Systeme, wie zum Beispiel Prostazyklin oder die ecto-ADPase wurden bereits im vorhergehenden Kapitel erwähnt.

Das wichtigste Enzym der Fibrinolyse, Plasmin, wird durch α 2-Antiplasmin gehemmt. Die Plasminogenaktivatoren (u-PA, t-PA) werden durch die Plasminogenaktivatorinhibitoren 1 und 2 inhibiert ^{66, 74}.

2 Fragestellung

Aus der Einleitung geht hervor, dass es einen Zusammenhang zwischen dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und dem hämostaseologischen Gleichgewicht zu Gunsten eines hyperkoagulatorischen Zustandes gibt. Das Ziel der hier vorliegenden Arbeit soll es sein, herauszufinden, welche Rolle die Hypoxie, als alleinige Variable, bei der Gerinnungsaktivierung spielt.

Das hier angewandte Modell soll eine Simulation der akuten Situation bei einem Schlafapnoesyndrom widerspiegeln. Hierfür wurden 15 männliche, gesunde Probanden einbestellt und anhand eines Schemas die Versuche durchgeführt. Um eine möglichst exakte Simulation der sich wiederholenden Atemaussetzer zu erhalten, wurden die Probanden gebeten, nach dem folgenden Schema die Luft anzuhalten: 30 Sekunden Luftanhalten, 30 Sekunden Atmen in vierfacher Wiederholung und anschließend einmal solange Luftanhalten wie möglich. Zur Quantifizierung der Hypoxämie wurde während des Versuches die Sauerstoffsättigung gemessen. Durch die Verwendung dieses Modells konnte eine Hypoxämie über wiederholtes Luftanhalten herbeigeführt werden und somit ein Resultat wie bei der obstruktiven Schlafapnoe erwartet werden.

Zur Überwachung und zum Nachweis einer Hypoxämie wurden die Vitalparameter Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz gemessen. Um einen möglichst breiten Überblick über das Gerinnungssystem zu bekommen, wurden verschiedene Parameter bestimmt. Zunächst wurden die beiden Globalteste PTT und TPZ durchgeführt. Zudem wurden Fibrinogen und Faktor VIII für die plasmatische Gerinnung bestimmt. Um eine vermehrte Thromboseneigung aufzuzeigen wurden die D-Dimere und PAI-1 bestimmt. Ein neuer, bisher weniger etablierter Test wurde ebenfalls verwendet: die Messung des endogenen Thrombinpotentials. Dieser Test der Firma Dade Behring stellt die Hyper- bzw. Hypokoagulabilität des Blutes fest, d.h. das ganze Gerinnungssystem wird überprüft, ohne dass eine Unterscheidung in endogenes oder exogenes System getroffen wird. Dieser Test misst die komplette Kinetik der Thrombinbildung.

Zusätzlich wurde ein Blutbild inklusive einem Differentialblutbild angefertigt. Insbesondere über die Messung des Blutbildes wurde, neben der absoluten Thrombozytenzahl, ein weiterer Wert zur Überprüfung der Thrombozytenaktivierung herangezogen, das MPC (Mean Platelet Component).

Mit diesem Versuchsaufbau und den verwendeten Parametern sollte somit ein möglichst großer Bereich der Blutgerinnung abgedeckt werden und ein möglichst umfassendes Abbild der akuten Situation beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom geschaffen werden.

3 Material und Methoden

3.1 Durchführung der Experimente

3.1.1 Versuchsteilnehmer

An dem Versuch nahmen 15 männliche gesunde Testpersonen teil. Das Alter lag zwischen 20 und 30 Jahren, die Probanden waren in unterschiedlichem Maße sportlich trainiert. In einem Vorgespräch wurden sie über den genauen Ablauf und Zweck der Studie informiert. Anamnestisch wurden Erkrankungen mit Auswirkungen auf das Hämostasesystem ausgeschlossen. Personen, die Medikamente einnahmen, wurden nicht in die Studie eingebunden. Der Ablauf der Versuche wurde von der Ethikkommission, nach den Richtlinien der Helsinki- Deklaration, geprüft und diesem zugestimmt.

Tabelle 1:

Versuchsteilnehmer	männlich (n= 15)	
	Mediane	Spannweiten
Alter (Jahre)	24,2	20- 30
Körpergewicht (kg)	79,6	65- 104
Größe (cm)	180,1	171- 193

Legende zur Tabelle 1: Übersicht über die Versuchsteilnehmer, Zusammenfassung der Daten der Versuchsteilnehmer mit Alter, Körpergewicht und Körpergröße.

3.1.2 Versuchsdurchführung

Der Versuch wurde in vier Wochen jeweils an zwei aufeinander folgenden Tagen in der Zeit zwischen 8 und 12 Uhr durchgeführt. Jeder Proband erschien an zwei verschiedenen Versuchstagen, wobei er einmal die Luft anhalten musste und an dem jeweils anderen Termin seine eigene Kontrolle ohne Apnoe lieferte.

Alle Versuchsteilnehmer wurden um die gleichen Verhaltensmaßregeln gebeten:

- die Protokollierung und Mitteilung eventueller Erkrankungen, bzw. der Einnahme von Medikamenten in den letzten 14 Tagen vor dem Versuch, um einzelne Versuchspersonen

gegebenenfalls vom Versuch ausschließen zu können. Dies war jedoch bei keinem der 15 Probanden nötig.

Während der 45 minütigen Versuchszeit mussten die Patienten ausgestreckt auf dem Rücken flach liegen und ruhig atmen. Aufstehen, essen, trinken war nicht erlaubt.

Der Apnoeversuch wurde nach folgendem Schema durchgeführt:

Dem Teilnehmer wurde nach einer fünf minütigen Ruhephase im Liegen das erste Mal Blut zur Ermittlung der Ausgangswerte entnommen. Auf die erste Blutentnahme folgte der Apnoeversuch. Der Proband wurde angeleitet viermal hintereinander für 30 Sekunden die Luft anzuhalten und musste dazwischen jeweils für 30 Sekunden weiter atmen. Zuletzt musste der Proband ein letztes Mal so lange wie möglich die Luft anhalten. Zwei Minuten nach der letzten Apnoephase erfolgte die zweite Blutentnahme. Nun ruhte der Proband für 30 Minuten. Nach diesen 30 Minuten erfolgte die letzte Blutentnahme.

Durchführung der Kontrolle:

Dem Teilnehmer wurde nach einer fünf minütigen Ruhephase im Liegen das erste Mal Blut zur Ermittlung der Ausgangswerte entnommen. Die zweite Blutentnahme erfolgte nach sieben Minuten. Die dritte nach weiteren 30 Minuten.

3.1.3 Blutentnahmen

Das Blut wurde durch Punktion einer peripheren Unterarmvene entnommen. Der Arm wurde zum Aufsuchen der Vene gestaut und direkt nach der Punktion wieder entstaut, um den Einfluss venöser Okklusion auf die Hämostase zu vermeiden. Es wurde zu jedem Entnahmezeitpunkt neu punktiert, um Fehler durch stattfindende thrombotische Vorgänge im oder am Entnahmesystem zu verhindern. Verwendet wurden Monovetten der Firma Sarstedt Nr. 12.

Für die hämatologischen Untersuchungen wurde EDTA-Blut (in 2,7ml-Röhrchen mit EDTA-Zusatz), für die Gerinnungsanalysen Citratblut (1 Teil Natriumcitrat $0,11 \text{ mol} \times 1^{-1} + 9$ Teile Vollblut) gewonnen. Zum Abschluss eines Versuchstages wurde das Material direkt in das Labor transportiert, dort zentrifugiert und das gewonnene Material direkt verarbeitet. Ein Teil des Citratplasmas wurde nach Zentrifugation bei -80°C tiefgefroren.

An hämatologischen Parametern wurden am ADVIA 120 bestimmt: die Thrombozytenzahl und das MPC, welches als Maß für die Plättchenaktivität dient. Für die Gerinnungsanalysen wurden die globalen Gerinnungsparameter Thromboplastinzeit (TPZ) und Internationale Normalisierte Ratio (INR) und die aktivierte partielle Thromboplastinzeit (PTT), das Fibrinogen und Faktor VIII bestimmt. Als Thrombophilie marker die D-Dimere und der Plasminogenaktivatorinhibitor 1. Als neuer Test wurde das endogene Thrombinpotential bestimmt.

3.2 Materialien

Für die Thrombozytenbestimmung und die Bestimmung des MPC wurden alle Reagenzien von Siemens Bayer (Tarrytown, USA) bezogen.

Alle Testkits für TPZ, PTT, Fibrinogen, FVIII, D-Dimer, PAI-1 sowie ETP wurde von der Firma Dade Behring (Marburg, Deutschland) bezogen.

Monovetten für die Blutentnahme wurden von der Firma Sarstedt (Nürnbrecht, Deutschland) bezogen.

Geräte

Alle Gerinnungsuntersuchungen wurden am BCS (Fa. Dade Behring, Marburg, Deutschland) abgearbeitet.

Für die Bestimmung der Thrombozyten und die Messung des MPC wurde der Advia 120 (Siemens Bayer, Tarrytown, USA) genutzt.

Für die Bestimmung der Vitalparameter Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz wurde das tragbare NPB-40 Pulsoximeter (Fa. Nellcor Puritan Bennett, Pleasanton, USA) verwendet.

3.3 Methoden

Für die hämatologischen Untersuchungen (Thrombozytenzählung, MPC-Bestimmung) wurden die Reagenzien, die im Testkit vorhanden waren nach Anleitung (Packungsbeilage) der Firma aufgelöst und die entsprechenden Positionen am ADVIA 120 belegt. Die Kalibrationen für die jeweiligen Tests wurden nach Anleitung der Firma durchgeführt. Die Richtigkeit und Präzision der Messungen wurden mittels Kontrollmaterialien überprüft.

Für alle Gerinnungstests wurden die Reagenzien, die im Testkit vorhanden waren, nach Anleitung (Packungsbeilage) der Firma aufgelöst und die entsprechenden Gerätepositionen am BCS belegt. Die Kalibrationen für die jeweiligen Tests wurden nach Anleitung der Firma durchgeführt. Die Richtigkeit und Präzision der Messungen wurden mittels Kontrollmaterialien überprüft.

3.3.1 Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz

Zur Messung der Sauerstoffsättigung und der Herzfrequenz wurde das Pulsoximeter NPB-40 von der Firma Nellcor Puritan Bennett (Pleasanton, USA) genutzt.

Das NPB-40 misst die Sauerstoffsättigung im Blut mit Hilfe der Pulsoximetrie. Bei der Pulsoximetrie wird ein Sensor an einem pulsierenden arteriolen vaskulären Bett angebracht, z.B. einem Finger oder einer Zehe. Der Sensor enthält zwei Lichtquellen und eine Fotodiode.

Knochen, Gewebe, Pigmentierung und Venengefäße absorbieren in der Regel eine konstante Lichtmenge. Das arteriolen Bett pulsiert normalerweise und absorbiert während der Pulsationen unterschiedliche Lichtmengen. Die absorbierte Lichtmenge wird in einen Sauerstoffsättigungswert (sO₂) übersetzt. Die Herzfrequenz wurde über das Pulsoximeter abgelesen.

3.3.2 Thrombozytenzählung

Zytometrische Messung

Die Thrombozyten wurden mit Hilfe eines einzigen optischen Zytometers analysiert, nachdem die Blutprobe in geeignetem Maße mit Reagenz verdünnt wurde. Die PEROX-Optik lenkt Licht von einer Halogenlampe zur PEROX-Flusszelle. Durch die Verwendung eines Sheath Stromes in der Flusszelle wurde die Messung der Lichtstreuung und –absorption an den einzelnen Zellen ermöglicht.

Referenzbereich: 140- 360 G/l

3.3.3 MPC (Mean Platelet Component)

Flowzytometrische Messung

Wenn Plättchen im Laserlicht analysiert werden, entsteht eine Streuung des Laserlichts in verschiedenen Winkeln. Es gibt eine so genannte Kleinwinkelstreuung ($2-3^\circ$) und eine Großwinkelstreuung ($5-10^\circ$). Dadurch werden die Plättchen von den roten Blutkörperchen, die im gleichen Kanal gemessen werden, unterschieden. Durch diese Klein- und Großwinkelstreuung kann für die Plättchen das Volumen sowie der Refraktive Index abgeleitet werden. Mathematisch ist es möglich den Refraktiven Index in eine „Plättchenkomponente“ zu konvertieren. So kann für jeden Thrombozyten eine Plättchenkomponente gemessen werden und als Histogramm dargestellt werden. Auf diesem Weg kann das MPC ausgerechnet werden

3.3.4 PTT

Clottingtest/ photooptische Messung

Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge an Phospholipiden und einem Oberflächenaktivator führt zur Aktivierung von Faktoren des endogenen Gerinnungssystems.

Durch Zugabe von Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Gemessen wird die Zeit bis zur Bildung eines Fibringerinnsels.

Der Referenzbereich liegt zwischen 25,9 und 36,6 Sekunden.

Qualitätskontrolle - Die Messung der Kontrollen erfolgte mit Kontrollplasma N und P vor dem Starten der Routine, sowie zum Abschluss der Tagesroutine.

3.3.5 Thromboplastinzeit/ Internationale Normalisierte Ratio

Clottingtest/ elektromechanisch

Durch die Inkubation von Plasma mit der optimalen Menge Thromboplastin und Calciumionen wird der Gerinnungsvorgang ausgelöst. Die Zeit bis zur Bildung des Fibringerinnsels wird gemessen.

Für die INR im Plasma existiert eine eigene Kalibrationskurve im BCS mit der die TPZ in sec unter Berücksichtigung der ISI in die INR umgerechnet wird. Berechnung der INR:

$$\text{INR} = \text{TPZ Patientenplasma (sec)} / \text{TPZ Normalplasma (sec)}^{\text{ISI}}$$

ISI ist ein spezifischer Wert für jedes Thromboplastin und jede Thromboplastincharge. Sie wird von den Diagnostikherstellern ermittelt durch den Abgleich der jeweiligen Thromboplastincharge, gegen die ursprüngliche Thromboplastin-Referenzpräparation der WHO (IRP 67/40). Die ISI ist per definitionem der Anstieg, der erhalten wird, wenn die Logarithmen der TPZ der Referenzpräparation WHO (IRP 67/40) auf der Ordinate und die des kalibrierenden Thromboplastins auf der Abszisse aufgetragen werden. Die ISI ist vom Thromboplastin und der verwendeten Methode der Gerinnungsendpunkt- Bestimmung abhängig. Die Hersteller von Thromboplastinen geben deshalb ISI-Werte für die verschiedenen Methoden und Geräte an.

Referenzbereich 70-130%, therapeutische Bereiche für die INR können in Abhängigkeit von der jeweiligen Indikation einer oralen Antikoagulatientherapie variieren.

Qualitätskontrollen-Richtigkeit Kontrollplasma N und P, Präzision Kontrollplasma P, täglich vor und nach der Routine.

3.3.6 Fibrinogen

Clottingtest/ photooptische Messung

Citratplasma wurde mit einem Überschuss an Thrombin zur Gerinnung gebracht. Die Gerinnungszeit hängt hierbei weitgehend von der Fibrinogenkonzentration der Probe ab. Thrombin hemmende Substanzen (Heparin bis 2 U/ml oder Hirudin in therapeutischer Dosis) beeinflussen den Test nicht.

Der Referenzbereich liegt zwischen 180- 350 mg/dl.

Qualitätskontrolle - Die Richtigkeit wurde mit Kontrollplasma N und P vor jeder Messreihe gewährleistet. Die Präzision mit Kontrollplasma P. Am Tagesende werden Kontrollplasma N und P erneut gemessen.

3.3.7 Faktor VIII

Clottingtest/ photooptische Messung

Der Mangel an auch nur einem der Faktoren des intrinsischen Systems führt zu einer verlängerten partiellen Thromboplastinzeit (PTT). Zur Einzelfaktorenbestimmung wird die PTT einer Mischung des entsprechenden Mangelplasmas mit dem Patientenplasma gemessen. Ein Patientenplasma, dem der betreffende Gerinnungsfaktor fehlt, ist nicht in der Lage, die Abwesenheit des Faktors im Mangelplasma auszugleichen, woraus eine Verlängerung der PTT resultiert. Die Aktivität des Gerinnungsfaktors in Prozent der Norm wird über eine Bezugskurve ermittelt, die mit Verdünnungen von Standardhumanplasma in Mischung mit diesem Plasma erstellt wird.

Der Referenzbereich liegt zwischen 70- 150% der Norm.

Qualitätskontrolle - Die Richtigkeit wurde mit dem Kontrollplasma N und P vor und nach jeder Messreihe sichergestellt. Am Analysenende werden Kontrollplasma N und P im Wechsel erneut gemessen.

3.3.8 D-Dimer

Turbidimetrische Messung

Polystyrolpartikel, an die kovalent ein monoklonaler Antikörper (DD) gegen die Quervernetzungsregion quervernetzter Fibrinsspaltprodukte (D-Dimer) gebunden ist, agglutinieren, wenn sie mit D-Dimer enthaltenden Proben gemischt werden. Die Quervernetzungsregion ist spiegelsymmetrisch aufgebaut, d.h. das Epitop für den monoklonalen Antikörper ist zweifach vorhanden. Daher genügt ein Antikörper, um eine Agglutinationsreaktion auszulösen, die über eine Trübungszunahme turbidimetrisch detektiert wird.

Referenzbereich < 180 µg/L

Qualitätskontrollen–Bei der ersten Messserie wurden Kontrolle I und II gemessen. Kontrollen I und II wurden auch am Ende der Tagesroutine gemessen. Für Richtigkeitskontrollen wurden Kontrolle I und II, für die Präzisionskontrollen lediglich Kontrolle I genutzt. Kontrollplasma I ergab einen Intra- und Interassayvariationskoeffizient von 1,3% bzw. 1,9%. Kontrollplasma II ergab einen Intra- und Interassayvariationskoeffizient von 1,5% bzw. 3,5%.

3.3.9 Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1)

Kinetische Farbmessung

PAI-1 in der Probe inaktiviert vorgelegte Urokinase. Die Restaktivität der Urokinase wird über die Umwandlung von Plasminogen in Plasmin bestimmt. Das entstandene Plasmin wird über die Spaltung eines chromogenen Substrats bei 405 nm gemessen (verstärkende Plasminogenolyse). Durch Oxidation mit Chloramin T wird störendes α_2 -Antiplasmin inaktiviert.

PAI + Urokinase-> (PAI + Urokinase) + Urokinase (Rest)

Plasminogen-> Plasmin

HD- Nva- CHA- Lys- pNA-> HD- Nva- CHA- Lys- OH + p- Nitroanilin

Referenzbereich: 0,3- 3,5 U/ml

Qualitätskontrolle-Messung der kitinternen Kontrollen findet vor den Patientenmessungen bzw. nach den Messungen statt.

3.3.10 Endogenes Thrombinpotential (ETP)

Chromogener Assay

Das ETP repräsentiert die Balance zwischen pro- und antikoagulatorischen Prozessen im Plasma und kann dafür verwendet werden, sowohl Hypo- als auch Hyperkoagulabilität festzustellen.

Der neue, voll automatisierte ETP Assay der Firma Dade Behring erlaubt die Messung der Thrombingenerierung. Die Thrombingenerierung wird in plättchenarmem Plasma durch rekombinanten Tissue Faktor und CaCl_2 aktiviert. Man misst die Thrombingenerierung auf dem BCS, indem man ca. 20 Minuten kontinuierlich die Konversionskinetik einer chromogenen Substanz misst.

3.4 Statistische Auswertung

3.4.1 Wilcoxon Test für Paardifferenzen

Da wir nicht von einer Normalverteilung unserer Analysenergebnisse ausgehen können, erfolgte die statistische Auswertung der ermittelten Werte mit Hilfe des Wilcoxon Tests zum Vergleich zweier gebundener Stichproben. Er ist gut geeignet auch für kleine Stichprobenumfänge und testet auch normal verteilte Differenzen fast ebenso scharf wie nicht normal verteilte.

Auf Signifikanz hin untersucht wurden jeweils die Veränderungen der Analysenwerte für die beiden Versuchsmodelle innerhalb einer Gruppe: Luftanhalteversuch und Kontrollgruppe. So wurden die einzelnen Ergebnisse der Blutentnahmen innerhalb der Luftanhaltegruppe verglichen: Luftanhalten Basis zu Luftanhalten 5 Minuten (L_B- L_5), Luftanhalten Basis zu Luftanhalten 30 Minuten (L_B- L_30), Luftanhalten 5 Minuten zu Luftanhalten 30 Minuten (L_5- L_30). Ebenfalls untereinander verglichen wurden die Ergebnisse der Blutabnahmen innerhalb der Kontrollgruppe: Nichtluftanhalten Basis zu Nichtluftanhalten 5 Minuten (NL_B- NL_5), Nichtluftanhalten Basis zu Nichtluftanhalten 30 Minuten (NL_B- NL_30), Nichtluftanhalten 5 Minuten zu Nichtluftanhalten 30 Minuten (NL_5- NL_30).

Als Maßzahl zur Charakterisierung der Häufigkeitsverteilung der Analyseergebnisse wurde der Medianwert (x) angegeben. Bei nicht normal verteilten Stichproben ist der Medianwert dem arithmetischen Mittelwert zur Charakterisierung zentraler Tendenzen vorzuziehen. Als Maß für die Streuung diente der Bereich zwischen dem 25. und 75. Perzentil (P_{25} - P_{75}).

3.4.2 Definition des Medianwertes

Als Mittelwert haben wir den Medianwert gewählt, da eine Gaußverteilung bei unseren Variablen nicht gegeben war.

Der Medianwert ist derjenige Wert in der nach Größe der Einzelwerte geordneten Zahlenreihe, der die Reihe halbiert. Der Median ist der mittlere Wert einer Zahlenreihe, wenn eine ungerade Zahl von Beobachtungen vorliegt, oder das arithmetische Mittel der beiden mittleren Werte, wenn es sich um eine gerade Anzahl von Beobachtungen handelt. Er entspricht dem 50. Perzentil.

3.4.3 Definition der Perzentile P_{25} – P_{75}

Wenn eine Anzahl von Messdaten der Größe nach geordnet ist, dann heißen die Werte, die diese Daten in hundert gleiche Teile aufteilen, Perzentilen. Sie werden mit $X_{(P_1)}$, $X_{(P_2)}$, ... $X_{(P_{99})}$, (allgemein $X_{(P_x)}$) bezeichnet. Die Berechnung erfolgt nach folgender Formel:

P_{25} bzw. P_{75} ist der l - te geordnete Stichprobenwert mit $l = 0,25 (n+1)$ bzw. $0,75 (n+1)$.

P_{25} ist der Wert, unter dem 25% aller Stichproben liegen.

P_{75} ist der Wert, unter dem 75% aller Stichproben liegen.

Lag ein Perzentilpunkt zwischen den Rangwerten, wurde linear interpoliert.

3.4.4 Signifikanz

Den Signifikanzniveaus wurden folgende Irrtumswahrscheinlichkeiten zu Grunde gelegt:

$$0,05 \geq p > 0,01$$

$$0,01 \geq p > 0,001$$

Nicht signifikant= NS, wenn $p > 0,05$

3.4.5 Box-Whisker-Plot

Der Boxplot ist ein Diagramm, das zur graphischen Darstellung einer Reihe numerischer Daten verwendet wird. Er fasst verschiedene Maße der zentralen Tendenz, Streuung und Schiefe in einem Diagramm zusammen. Alle Werte der Fünf-Punkte-Zusammenfassung, also der Median, die zwei Quartile und die beiden Extremwerte, sind dargestellt. Dabei stellt der Kasten (Box) den Bereich zwischen dem 25. und dem 75. Perzentil dar. Der Strich innerhalb des Kastens ist der Medianwert. Die Anhänge an den Kästen (Whisker) sind der Bereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil.

4 Ergebnisse

4.1 Analysenergebnisse der Vitalparameter

4.1.1 Herzfrequenz während des Apnoeversuches

Die Herzfrequenz sinkt über die Dauer des Apnoeversuches im Median sukzessive von 75 Schlägen pro Minute auf 63 Schläge pro Minute ab (siehe Abbildung 10, Seite 47).

Mit Hilfe des Wilcoxon Test wurde jeweils die Basismessung (HF.Leer) mit den darauf folgenden Messungen der Herzfrequenz (HF.L1, HF.L2, HF.L3, HF.L4, HF.L5) verglichen. Die Vergleiche der Ausgangsmessung zu den jeweils darauf folgenden Messungen ergaben immer einen Abfall der Herzfrequenz und immer p-Werte $<0,05$. Die Änderung der Herzfrequenz über den gesamten Luftanhalteversuch ist als signifikant zu bewerten.

4.1.2 Sauerstoffsättigung während des Apnoeversuches

Die Sauerstoffsättigung sank im Median während des Apnoeversuches von 99 % auf 94 % ab (siehe Abbildung 11, Seite 48).

Im Wilcoxon Test wurde jeweils die Basismessung (sO_2 .Leer) mit den darauf folgenden Messungen verglichen (sO_2 .L1, sO_2 .L2, sO_2 .L3, sO_2 .L4, sO_2 .L5). Obwohl die Sauerstoffsättigung sukzessive abfällt, erbringt erst der Vergleich der Ausgangsmessung mit der dritten Messung eine statistisch relevante Änderung ($p < 0,05$). Der Vergleich der Ausgangsmessung mit der vierten und der fünften Messung ergibt ebenfalls signifikante Änderungen ($p < 0,05$).

In der nachstehenden Tabelle sind die Zeiten des maximalen Luftanhaltens abgebildet, d.h. das Luftanhalten, welches nach den sich viermal wiederholenden 30 Sekunden durchgeführt wurde.

Tabelle 2:

	Zeit des maximalen Luftanhaltens (sec)
Median	70
25. Perzentil	60
75. Perzentil	110
Gültige N	15

Legende zur Tabelle 2: Übersicht über die Zeit des maximalen Luftanhaltens. Angegeben sind der Median und die 25. und die 75. Perzentile.

4.2 Analysenergebnisse vom ADVIA 120

4.2.1 Thrombozyten

Der Median der Thrombozytenzahl betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 228 G/L. Im Verlauf stieg der Median bei der zweiten Blutentnahme auf 230 G/L, um dann bei der letzten Blutentnahme auf 220 G/L abzufallen (siehe Abbildung 12, Seite 49).

Eine statistische Auswertung mit dem Wilcoxon Test ergab sowohl für die Vergleiche L_B zu L_5, L_B zu L_30 als auch für L_5 zu L_30 statistisch relevante Änderungen ($p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median der Thrombozytenzahl zu Beginn 230 G/L. Im Verlauf sank der Median der Thrombozytenzahl bei der zweiten Blutentnahme auf 221 G/L, um dann bei der letzten Blutentnahme weiter auf 208 G/L abzufallen.

Im Wilcoxon Test ergaben die Vergleiche von NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30 und NL_5 zu NL_30 keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.2.2 MPC

Der Median des MPC betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 24,8 g/dl. Bei der zweiten Blutentnahme stieg der Median vom MPC auf 25,0 g/dl. Bei der dritten Blutentnahme stagnierte der Median bei 25,0 g/dl (siehe Abbildung 13, Seite 50).

In der statistischen Auswertung mittels des Wilcoxon Testes ergaben weder die Vergleiche L_B zu L_5, L_B zu L_30 noch der Vergleich L_5 zu L_30 signifikante Änderungen ($p > 0,05$).

Der Median des MPC betrug zu Beginn der Kontrolle 25,5 g/dl. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median des MPC 25,0 g/dl und bei der dritten Blutentnahme in der Kontrollgruppe 25,2 g/dl.

Die statistische Auswertung mittels des Wilcoxon Testes ergab in allen Vergleichen (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30 und NL_5 zu NL_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.3 Analysenergebnisse der plasmatischen Gerinnung

4.3.1 PTT

Der Median der PTT betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 32,3 sec. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median der PTT 32 sec und bei der dritten Blutentnahme 32,1 sec (siehe Abbildung 14, Seite 51).

Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab bei allen Vergleichen (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median der PTT zu Beginn 31,0 sec. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median ebenfalls 31,0 sec. Bei der dritten Blutentnahme betrug der Median der PTT 30,2 sec.

Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab bei allen Vergleichen keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.3.2 TPZ

Der Median der TPZ betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 98%. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median 101% und bei der dritten Blutentnahme 99% (siehe Abbildung 15, Seite 52).

Bei der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (L_B zu L_5, L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median zu Beginn 98%. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median 102% und bei der dritten Blutentnahme 99%.

Bei der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30, NL_5 zu NL_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.3.3 Faktor VIII

Der Median des Faktor VIII betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 62,9%. Bei der zweiten Blutentnahme stieg der Median auf 64,6%. Bei der dritten Blutentnahme betrug der Median des Faktor VIII 64,7% (siehe Abbildung 16, Seite 53).

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben die Vergleiche L_B zu L_5 und L_B zu L_30 keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$). Der Vergleich von L_5 zu L_30 ergab jedoch eine signifikante Änderung ($p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median des Faktor VIII zu Beginn 66,8%. Bei der zweiten Blutentnahme fiel der Median auf 62,2% und bei der dritten Blutentnahme stieg der Median wieder auf 64%.

In der statistischen Auswertung mittels des Wilcoxon Testes ergeben die Vergleiche NL_B zu NL_5 und NL_B zu NL_30 statistisch signifikante Änderungen ($p < 0,05$). Der Vergleich NL_5 zu NL_30 hingegen ergibt keine relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.3.4 Fibrinogen

Zu Beginn des Luftanhalteversuchs betrug der Median des Fibrinogens 236 mg/dl. Bei der zweiten Blutentnahme fiel der Median auf 234 mg/dl. Bei der dritten Blutentnahme stieg der Median auf 237 mg/dl (siehe Abbildung 17, Seite 54).

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergibt der Vergleich L_B zu L_5 keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$). Die Vergleiche L_B zu L_30 und L_5 zu L_30 hingegen ergeben signifikante Änderungen ($p < 0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median des Fibrinogens zu Beginn 248 mg/dl. Bei der zweiten Blutentnahme fällt der Median auf 244 mg/dl. Bei der dritten Blutentnahme fällt der Median weiter auf 242 mg/dl.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30, NL_5 zu NL_30) statistisch relevante Änderungen ($p < 0,05$).

4.4. Analysenergebnisse der Thrombophiliemarker

4.4.1 Plasminogenaktivatorinhibitor-1 (PAI-1)

Der Median des PAI-1 betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 3,6 U/ml. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median U/ml und bei der dritten Blutentnahme 3,7% (siehe Abbildung 18, Seite 55).

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median von PAI-1 zu Beginn 3,6 U/ml. Bei der zweiten Blutentnahme stieg der Median auf 3,8 U/ml. Bei der dritten Blutentnahme betrug der Median von PAI-1 3,9 U/ml.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30, NL_5 zu NL_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.4.2 D-Dimer

Zu Beginn des Luftanhalteversuchs betrug der Median des D-Dimeres 117 $\mu\text{g/L}$. Bei der zweiten Blutentnahme stieg der Median des D-Dimeres auf 122 $\mu\text{g/L}$. Bei der dritten Blutentnahme fiel der Median auf 120 $\mu\text{g/L}$ ab (siehe Abbildung 19, Seite 56).

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

Zu Beginn der Kontrolle lag der Median des D-Dimeres bei 116 $\mu\text{g/L}$. Bei der zweiten Blutentnahme lag der Median ebenfalls bei 116 $\mu\text{g/L}$. Bei der dritten Blutentnahme lag der Median bei 118 $\mu\text{g/L}$.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30, NL_5 zu NL_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

4.5 Analysenergebnisse bezogen auf das endogene Thrombinpotential (ETP)

Die Kinetik der Thrombinbildung im ETP-Test ist in Abbildung 9 dargestellt.

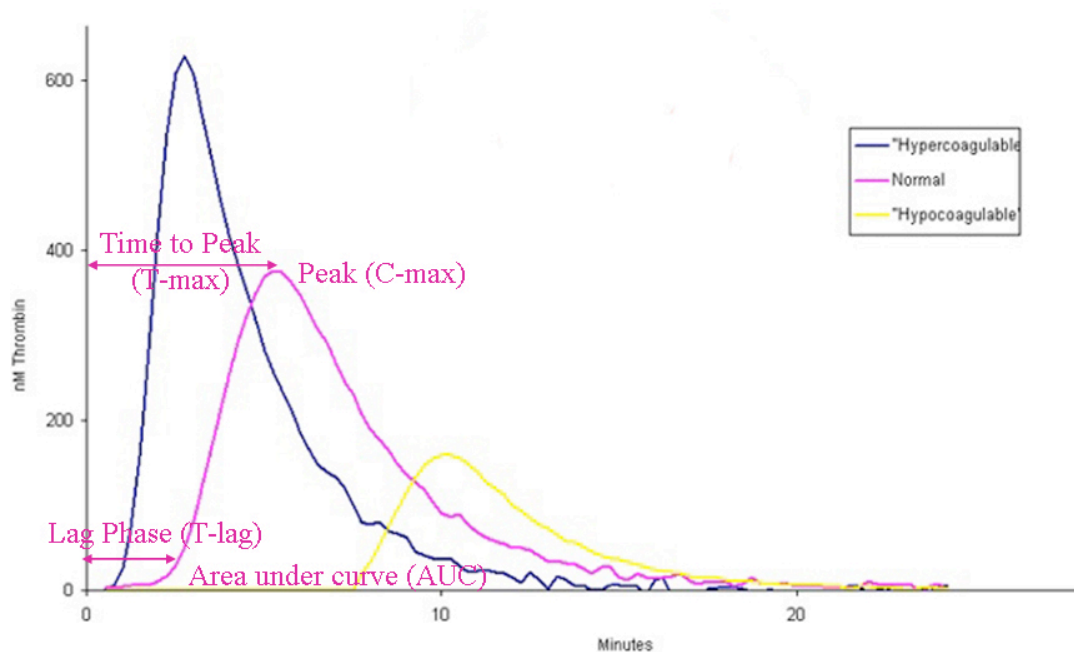


Abbildung 9:

Kinetik der Thrombinbildung. Die Thrombingenerierung wird in plättchenarmem Plasma durch rekombinanten Tissue Faktor und CaCl_2 aktiviert. Man misst die Thrombingenerierung auf dem BCS, indem man ca. 20 Minuten kontinuierlich die Konversionskinetik einer chromogenen Substanz misst. Bei einer Gerinnungsaktivierung gibt es eine Verschiebung der Kurve nach links (dunkelblaue Kurve). Bei hypokoagulablen Zuständen wird die Thrombingenerierungskurve nach rechts verschoben (gelbe Kurve).

Abbildung adaptiert: http://www.stago.com/biodis/gb/gamme_cat.htm

4.5.1 AUC (Area under the curve)

Zu Beginn des Luftanhalteversuchs lag der Median der AUC bei 384,0 mE. Bei der zweiten Blutentnahme stieg der Median der AUC auf 388,6 mE. Bei der dritten Blutentnahme stieg der Median der AUC weiter auf 390,3 mE (siehe Abbildung 20, Seite 57).

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

In der Kontrollgruppe lag der Median der AUC zu Beginn bei 385,9 mE. Bei der zweiten Blutentnahme fiel der Median der AUC auf 386,1 mE. Bei der dritten Blutentnahme stieg der Median der AUC auf 390,0 mE.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL-30, NL_5 zuNL_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p>0,05$).

4.5.2 T-lag (Lag-time)

Zu Beginn des Luftanhalteversuchs betrug der Median von t-lag 19,50 sec. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median von t-lag 19,44 sec und bei der dritten Blutentnahme 19,07 sec (siehe Abbildung 21, Seite 58).

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergaben alle Vergleiche (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p>0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median von t-lag zu Beginn 19,52 sec. Bei der zweiten Blutentnahme fiel der Median auf 18,72 sec. Bei der dritten Blutentnahme betrug der Median 18,59 sec.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab der Vergleich NL_B zu NL_5 eine statistisch relevante Änderung ($p<0,05$). Die übrigen Vergleiche (NL_B zu NL_30, NL-5 zu NL_30) ergaben keine statistisch relevanten Änderungen ($p>0,05$).

4.5.3 T-max (Zeit bis zum maximalen Anstieg)

Der Median von t-max betrug zu Beginn des Luftanhalteversuchs 51,37 sec. Bei der zweiten Blutentnahme stieg der Median auf 54,62 sec. Bei der dritten Blutentnahme sank der Median auf 53,37 sec (siehe Abbildung 22, Seite 59).

Die statistische Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab bei allen Vergleichen (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p>0,05$).

In der Kontrollgruppe betrug der Median von t-max zu Beginn 50,09 sec. Bei der zweiten Blutentnahme sank der Median auf 47,32 sec. Bei der dritten Blutentnahme stieg der Median auf 51,14 sec.

In der statistischen Auswertung mittels Wilcoxon Test ergab der Vergleich von NL_B zu NL_5 eine statistisch relevante Änderung ($p < 0,05$). Die übrigen Vergleiche (NL_B zu NL_30, NL_5 zu NL_30) ergaben keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

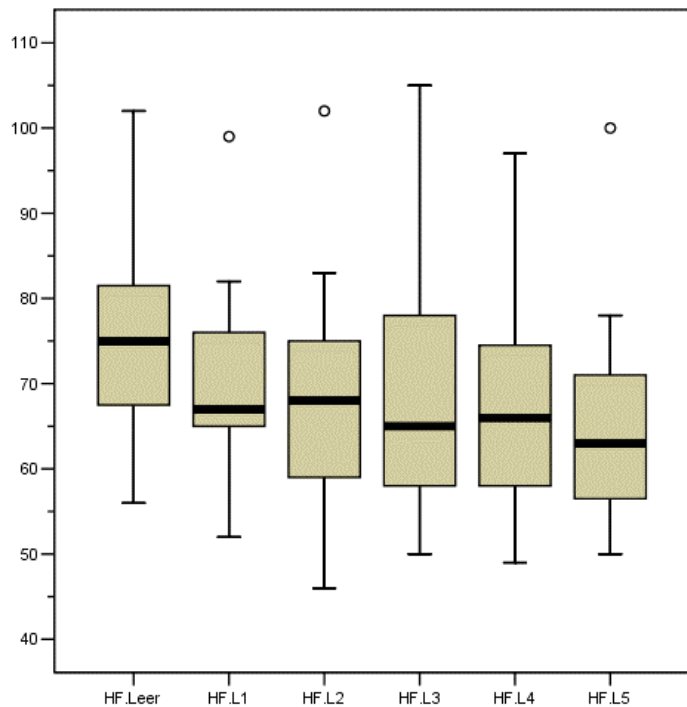
4.5.4 C-max (Maximale Anstiegsgeschwindigkeit)

Zu Beginn des Luftanhalteversuchs betrug der Median von C-max 141,342 mE/Min. Bei der zweiten Blutentnahme betrug der Median 141,786 mE/Min. Bei der dritten Blutentnahme fiel der Median von C-max auf 139,423 mE/Min (siehe Abbildung 23, Seite 60).

In der statistischen Auswertung mittels des Wilcoxon Test ergaben sich bei allen Vergleiche (L_B zu L_5, L_B zu L_30, L_5 zu L_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).

Zu Beginn der Kontrolle lag der Median von C-max bei 145,79 mE/Min. Bei der zweiten Blutentnahme fiel der Median auf 143,75 mE/Min. Bei der dritten Blutentnahme fiel der Median weiter auf 141,786 mE/Min.

In der statistischen Auswertung mittels des Wilcoxon Tests ergaben sich für alle Vergleiche (NL_B zu NL_5, NL_B zu NL_30, NL_5 zu NL_30) keine statistisch relevanten Änderungen ($p > 0,05$).



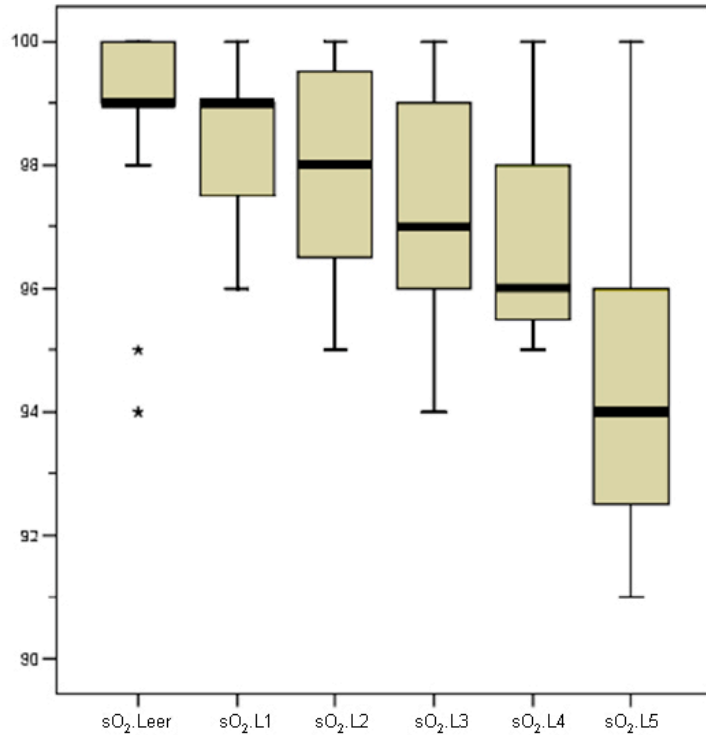
	HF.Leer	HF.L1	HF.L2	HF.L3	HF.L4	HF.L5
Median	75	67	68	65	66	63
25. Perzentil	67	65	56	56	58	56
75. Perzentil	83	79	79	80	77	72
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	HF.Leer- HF.L1	HF.Leer- HF.L2	HF.Leer- HF.L3	HF.Leer- HF.L4	HF.Leer- HF.L5
Asymptotische Signifikanz	0,025	0,010	0,026	0,006	0,003

Abbildung 10:

Boxplots der Herzfrequenzveränderung während des Luftanhalteversuchs. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die Herzfrequenzen/Minute während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanzen (p) für die Herzfrequenzen/Minute während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: HF=Herzfrequenz, Leer=Basismessung, L.1–L.5=Zeitpunkte der Herzfrequenzmessungen. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



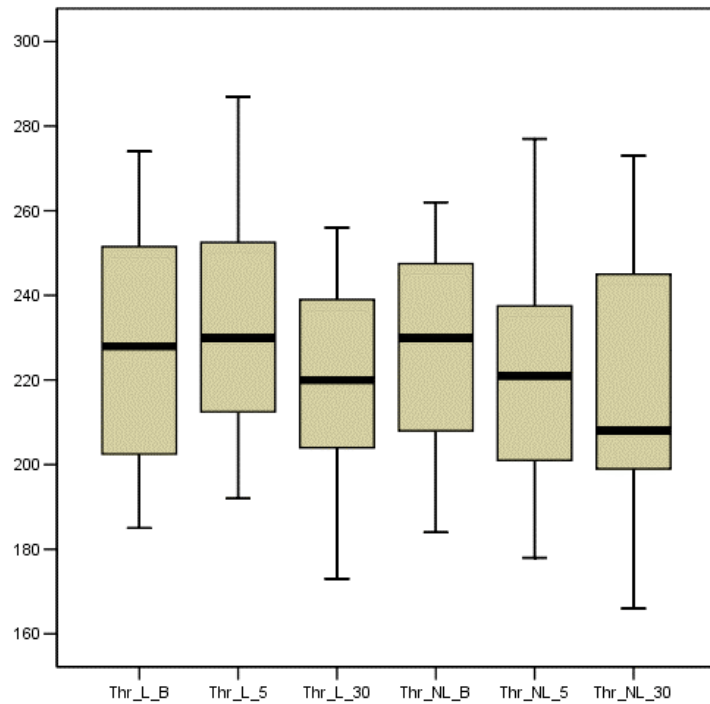
	sO ₂ .Leer	sO ₂ .L1	sO ₂ .L2	sO ₂ .L3	sO ₂ .L4	sO ₂ .L5
Median	99	99	98	97	96	94
25. Perzentil	99	97	96	96	95	92
75. Perzentil	100	99	100	99	99	96
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	sO ₂ .Leer- sO ₂ .L1	sO ₂ .Leer- sO ₂ .L2	sO ₂ .Leer- sO ₂ .L3	sO ₂ .Leer- sO ₂ .L4	sO ₂ .Leer- sO ₂ .L5
Asymptotische Signifikanz	0,392	0,061	0,012	0,009	0,001

Abbildung 11:

Boxplots der sO₂-Veränderung während des Luftanhalteversuchs. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P₂₅ und P₇₅) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die sO₂ (%) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die sO₂ (%) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: sO₂ (%)=Sauerstoffsättigung, Leer=Basismessung, L.1–L.5=Zeitpunkte der Sauerstoffsättigungsmessungen. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



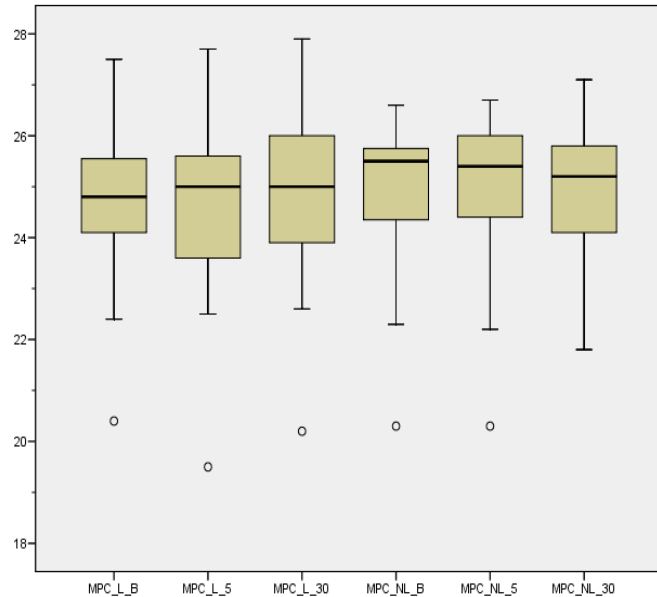
	Thr_L_B	Thr_L_5	Thr_L_30	Thr_NL_B	Thr_NL_5	Thr_NL_30
Median	228	230	220	230	221	208
25. Perzentil	200	210	201	202	200	195
75. Perzentil	254	253	239	252	241	247
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	Thr_L_B- Thr_L_5	Thr_L_B- Thr_L_30	Thr_L_5- Thr_L_30	Thr_NL_B- Thr_NL_5	Thr_NL_B- Thr_NL_30	Thr_NL_B- Thr_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,012	0,006	0,001	0,124	0,083	0,733

Abbildung 12:

Boxplots der Veränderung der Thrombozytenzahl (G/L) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die Thrombozytenzahl (G/L) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die Thrombozytenzahl (G/L) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: Thr (G/L)=Thrombozytenzahl, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der Thrombozytenzahl. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



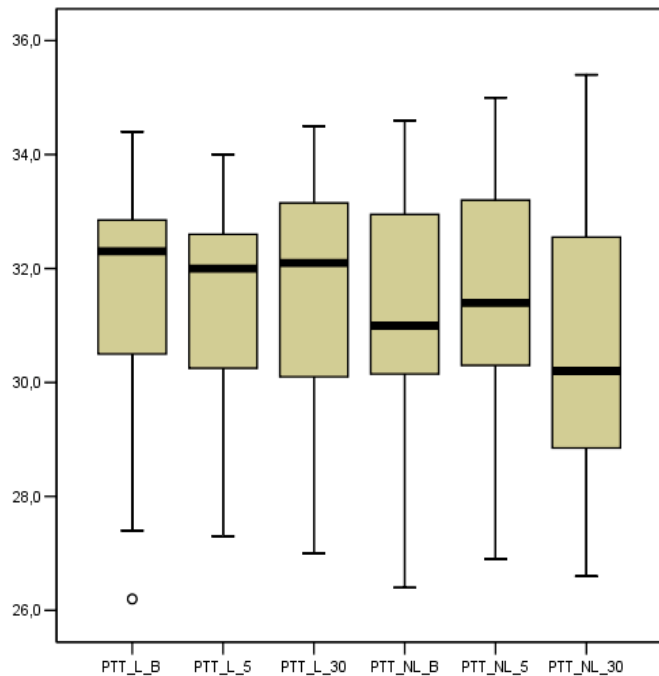
	MPC_L_B	MPC_L_5	MPC_L_30	MPC_NL_B	MPC_NL_5	MPC_NL_30
Median	24,8	25,0	25,0	25,5	25,0	25,2
25. Perzentil	24,1	23,3	23,8	24,2	24,0	24,0
75. Perzentil	25,7	25,6	26,1	25,8	26,0	25,8
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	MPC_L_B- MPC_L_5	MPC_L_B- MPC_L_30	MPC_L_5- MPC_L_30	MPC_NL_B- MPC_NL_5	MPC_NL_B- MPC_NL_30	MPC_NL_5- MPC_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,726	0,376	0,319	0,620	0,683	0,706

Abbildung 13:

Boxplots der Veränderung des MPC (g/dl) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für das MPC (g/dl) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanzen (p) für das MPC (g/dl) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: MPC (g/dl)=Mean Platelet Component, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung des MPC. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



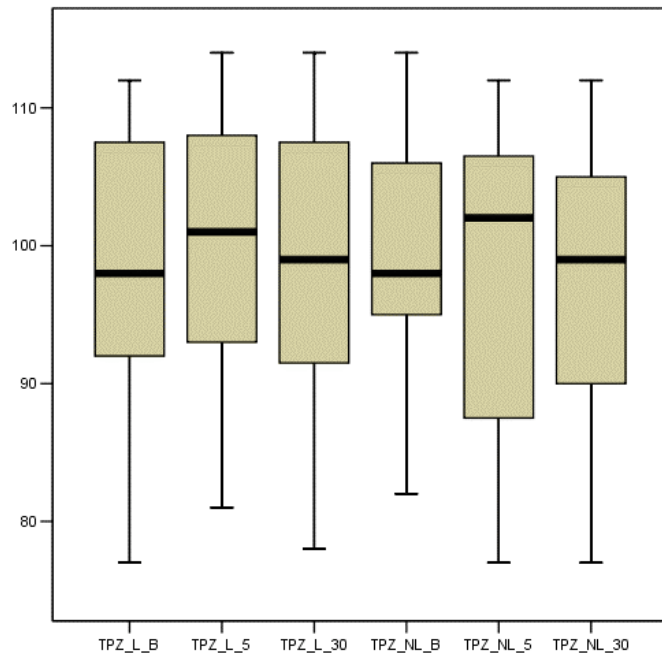
	PTT_L_B	PTT_L_5	PTT_L_30	PTT_NL_B	PTT_NL_5	PTT_NL_30
Median	32,3	32,0	32,1	31,0	31,0	30,2
25. Perzentil	30,3	30,0	30,1	29,9	30,0	28,2
75. Perzentil	32,9	33,0	33,2	33,1	34,0	33,1
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	PTT_L_B- PTT_L_5	PTT_L_B- PTT_L_30	PTT_L_5- PTT_L_30	PTT_NL_B- PTT_NL_5	PTT_NL_B- PTT_NL_30	PTT_NL_B- PTT_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,073	0,629	0,210	0,084	0,950	0,344

Abbildung 14:

Boxplots der Veränderung der PTT (sec) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die PTT (sec) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die PTT (sec) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: PTT (sec)=partielle Thromboplastinzeit, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der PTT. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



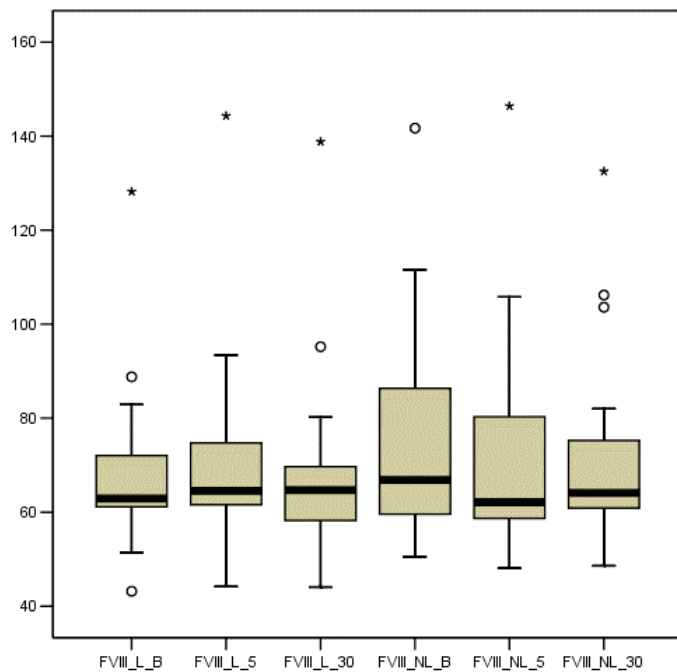
	TPZ_L_B	TPZ_L_5	TPZ_L_30	TPZ_NL_B	TPZ_NL_5	TPZ_NL_30
Median	98	101	99	98	102	99
25. Perzentil	92	92	90	94	85	89
75. Perzentil	108	109	108	106	107	106
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	TPZ_L_B- TPZ_L_5	TPZ_L_B- TPZ_L_30	TPZ_L_5- TPZ_L_30	TPZ_NL_B- TPZ_NL_5	TPZ_NL_B- TPZ_NL_30	TPZ_NL_B- TPZ_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,380	0,380	0,049	0,060	0,055	0,824

Abbildung 15:

Boxplots der Veränderung der Thromboplastinzeit (%) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die Thromboplastinzeit (%) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die Thromboplastinzeit (%) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: TPZ (%)=Thromboplastinzeit, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der TPZ. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



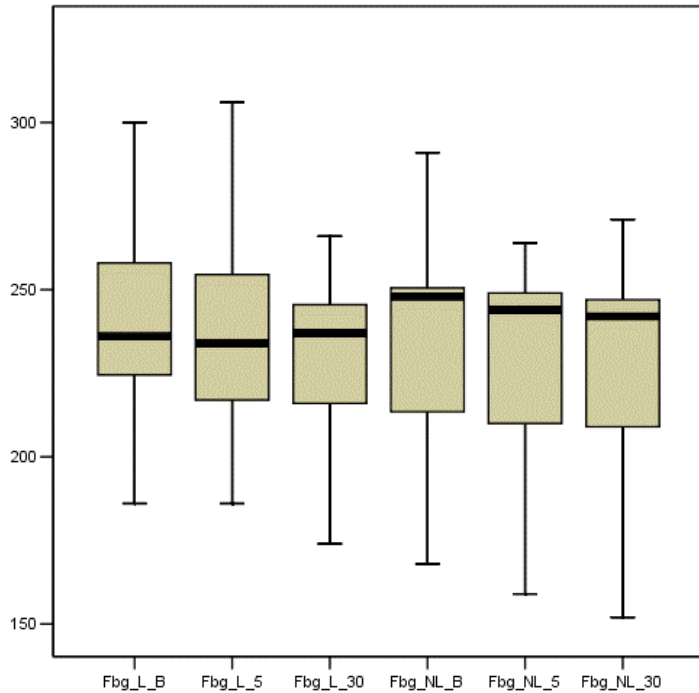
	FVIII_L_B	FVIII_L_5	FVIII_L_30	FVIII_NL_B	FVIII_NL_5	FVIII_NL_30
Median	62,9	64,6	64,7	66,8	62,6	64,0
25. Perzentil	61,0	60,9	56,4	57,4	58,6	60,0
75. Perzentil	73,1	75,7	69,9	94,4	88,2	82,0
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	FVIII_L_B- FVIII_L_5	FVIII_L_B- FVIII_L_30	FVIII_L_5- FVIII_L_30	FVIII_NL_B- FVIII_NL_5	FVIII_NL_B- FVIII_NL_30	FVIII_NL_B- FVIII_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,079	0,649	0,027	0,035	0,020	0,478

Abbildung 16:

Boxplots der Veränderung des FVIII (%) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für den FVIII (%) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanzen (p) für den FVIII (%) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: FVIII (%)=Faktor VIII, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung des Faktor VIII. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



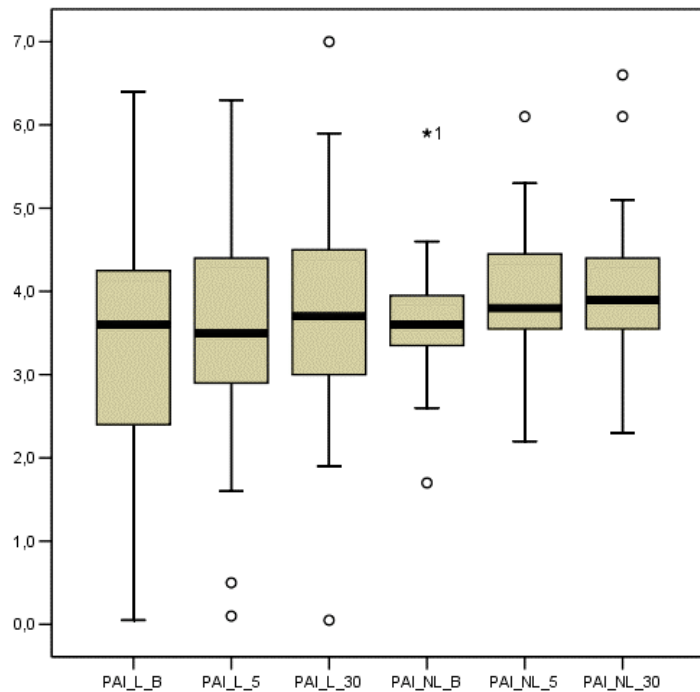
	FBG_L_B	FBG_L_5	FBG_L_30	FBG_NL_B	FBG_NL_5	FBG_NL_30
Median	236	234	237	248	244	242
25. Perzentil	223	212	212	212	206	204
75. Perzentil	258	255	250	251	249	248
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	FBG_L_B- FBG_L_5	FBG_L_B- FBG_L_30	FBG_L_5- FBG_L_30	FBG_NL_B- FBG_NL_5	FBG_NL_B- FBG_NL_30	FBG_NL_B- FBG_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,141	0,003	0,016	0,001	0,001	0,505

Abbildung 17:

Boxplots der Veränderung des Fibrinogens (mg/dl) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für das Fibrinogen (mg/dl) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für das Fibrinogen (%) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: Fbg (mg/dl)=Fibrinogen, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung des Fibrinogens. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



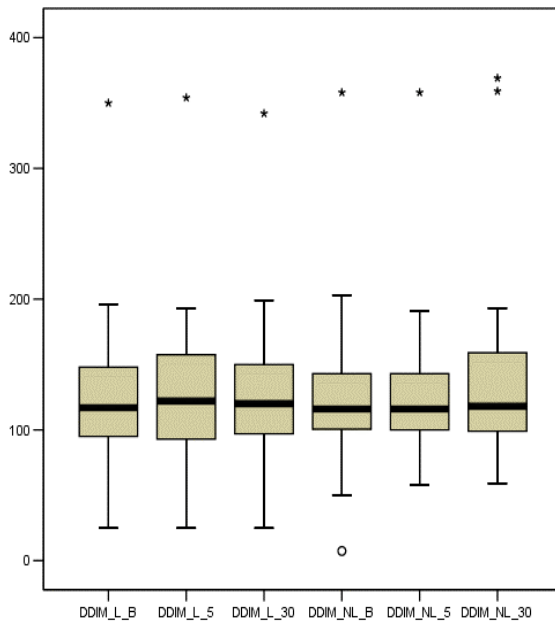
	PAI-1_L_B	PAI-1_L_5	PAI-1_L_30	PAI-1_NL_B	PAI-1_NL_5	PAI-1_NL_30
Median	3,6	3,5	3,7	3,6	3,8	3,9
25. Perzentil	2,4	2,8	3,0	3,3	3,5	3,4
75. Perzentil	4,5	4,6	4,6	4,0	4,9	4,6
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	PAI-1_L_B-PAI-1_L_5	PAI-1_L_B-PAI-1_L_30	PAI-1_L_5-PAI-1_L_30	PAI-1_NL_B-PAI-1_NL_5	PAI-1_NL_B-PAI-1_NL_30	PAI-1_NL_5-PAI-1_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,510	0,752	0,659	0,362	0,063	0,092

Abbildung 18:

Boxplots der Veränderung des PAI-1 (U/ml) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für das PAI-1 (U/ml) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanzen (p) für das PAI-1 (U/ml) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: PAI-1 (U/ml)=Plasminogenaktivatorinhibitor-1, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung von PAI-1. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



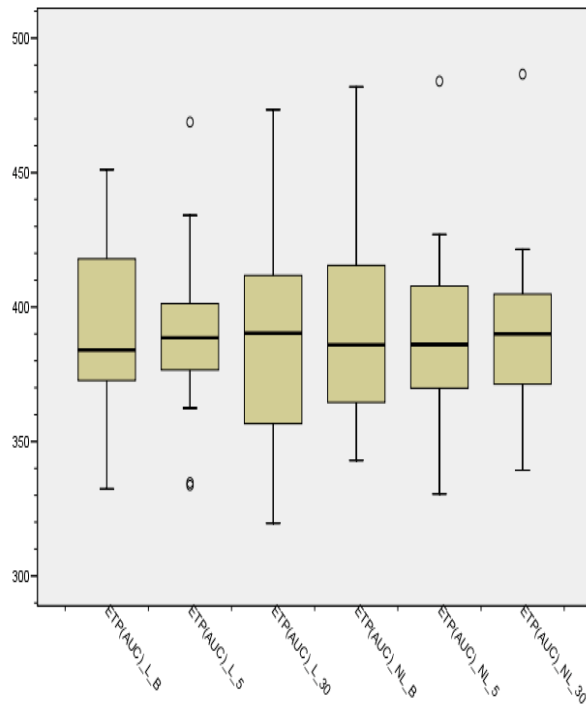
	DDIM_L_B	DDIM_L_5	DDIM_L_30	DDIM_NL_B	DDIM_NL_5	DDIM_NL_30
Median	117	122	120	116	116	118
25. Perzentil	94	92	97	99	100	92
75. Perzentil	162	169	161	143	145	170
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	DDIM_L_B- DDIM_L_5	DDIM_L_B- DDIM_L_30	DDIM_L_5- DDIM_L_30	DDIM_NL_B- DDIM_NL_5	DDIM_NL_B- DDIM_NL_30	DDIM_NL_B- DDIM_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,077	0,440	0,307	0,439	0,285	0,172

Abbildung 19:

Boxplots der Veränderung der D-Dimere ($\mu\text{g/L}$) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die D-Dimere ($\mu\text{g/L}$) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanzen (p) für die D-Dimere ($\mu\text{g/L}$) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: DDIM ($\mu\text{g/L}$) =D-Dimer, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der D-Dimere. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



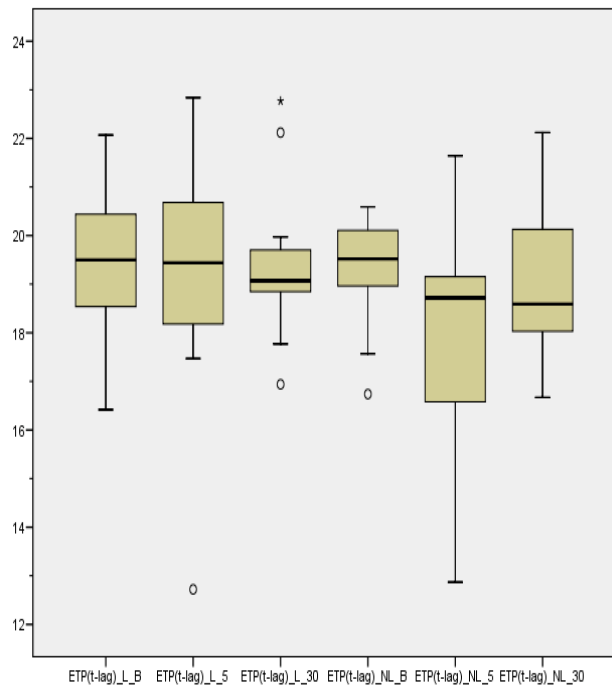
	AUC_L_B	AUC_L_5	AUC_L_30	AUC_NL_B	AUC_NL_5	AUC_NL_30
Median	384,0	388,6	390,3	385,9	386,1	390,0
25. Perzentil	370,2	373,6	356,3	362,8	367,2	368,8
75. Perzentil	418,1	404,0	416,6	417,1	412,9	407,8
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	AUC_L_B- AUC_L_5	AUC_L_B- AUC_L_30	AUC_L_5- AUC_L_30	AUC_NL_B- AUC_NL_5	AUC_NL_B- AUC_NL_30	AUC_NL_5- AUC_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,496	0,394	0,532	0,394	0,691	0,532

Abbildung 20:

Boxplots der Veränderung der AUC des ETP-Tests (mE) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P₂₅ und P₇₅) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die AUC des ETP-Tests (mE) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanzen (p) für die AUC des ETP-Tests (mE) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: AUC (mE)=Area Under the Curve; ETP=Endogenes Thrombinpotential, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der AUC des ETP. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



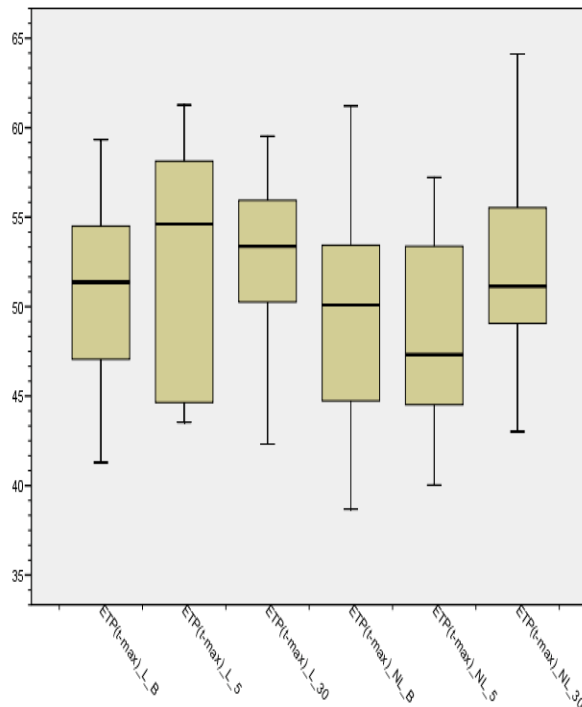
	T- LAG_L_B	T- LAG_L_5	T- LAG_L_30	T- LAG_NL_B	T- LAG_NL_5	T- LAG_NL_30
Median	19,50	19,44	19,07	19,52	18,72	18,59
25. Perzentil	18,29	17,77	18,82	18,89	16,54	18,02
75. Perzentil	20,64	21,12	19,84	20,12	19,17	21,12
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	T- LAG_L_B- T- LAG_L_5	T- LAG_L_B- T- LAG_L_30	T- LAG_L_5- T- LAG_L_30	T- LAG_NL_B- T- LAG_NL_5	T- LAG_NL_B- T- LAG_NL_30	T- LAG_NL_B- T- LAG_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,733	0,609	0,955	0,040	0,609	0,139

Abbildung 21:

Boxplots der Veränderung der T-Lag-Phase des ETP-Tests (sec) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die T-Lag-Phase des ETP-Tests (sec) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die T-Lag-Phase des ETP-Tests (sec) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: T-lag (sec)=lag phase; ETP=Endogenes Thrombinpotential, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der t-lag des ETP-Tests. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



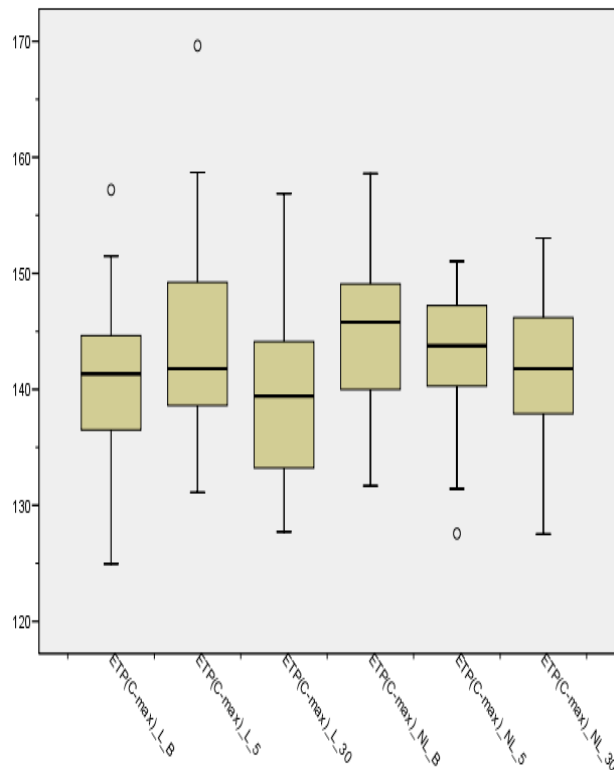
	T- MAX L B	T- MAX L 5	T- MAX L 30	T- MAX NL B	T- MAX NL 5	T- MAX NL 30
Median	51,37	54,62	53,37	50,09	47,32	51,14
25. Perzentil	46,82	44,32	50,07	44,57	44,00	48,54
75. Perzentil	54,50	58,82	56,29	56,62	54,17	56,37
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	T- MAX_L_B- T- MAX_L_5	T- MAX_L_B- T- MAX_L_30	T- MAX_L_5- T- MAX_L_30	T- MAX_NL_B- T- MAX_NL_5	T- MAX_NL_B- T- MAX_NL_30	T- MAX_NL_B- T- MAX_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,570	0,427	0,670	0,691	0,570	0,100

Abbildung 22:

Boxplots der Veränderung der T-max-Phase des ETP-Tests (sec) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die T-Max-Phase des ETP-Tests (sec) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die T-Max-Phase des ETP-Tests (sec) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: T-Max (sec)=Zeit bis zum maximalen Anstieg; ETP=Endogenes Thrombinpotential, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der t-max des ETP-Tests. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.



	C- MAX_L_B	C- MAX_L_5	C- MAX_L_30	C- MAX_NL_B	C- MAX_NL_5	C- MAX_NL_30
Median	141,3	141,8	139,4	145,8	143,8	141,8
25. Perzentil	136,3	138,5	131,3	137,8	140,0	137,4
75. Perzentil	145,2	150,8	146,3	150,9	148,3	147,7
Gültige N	15	15	15	15	15	15

	C- MAX_L_B- C- MAX_L_5	C- MAX_L_B- C- MAX_L_30	C- MAX_L_5- C- MAX_L_30	C- MAX_NL_B- C- MAX_NL_5	C- MAX_NL_B- C- MAX_NL_30	C- MAX_NL_B- C- MAX_NL_30
Asymptotische Signifikanz	0,125	0,427	0,100	0,256	0,256	0,460

Abbildung 23:

Boxplots der Veränderung der C-Max des ETP-Tests (mE/min) während des Luftanhalteversuchs und der Kontrolluntersuchung. Angegeben sind die Medianwerte, der zentrale Perzentilbereich (P_{25} und P_{75}) und der Perzentilbereich zwischen dem 5. und 95. Perzentil. Die einzelnen Werte für die C-Max des ETP-Tests (mE/min) während des Luftanhalteversuchs sind in der oberen Tabelle zusammengefasst. In der unteren Tabelle sind die asymptotischen Signifikanz (p) für die C-Max des ETP-Tests (mE/min) während des Luftanhalteversuchs zusammengefasst.

Abkürzungen: C-Max (mE/min)=maximale Bildungsgeschwindigkeit des Thrombins; ETP=Endogenes Thrombinpotential, L_B–L_30, NL_B–NL_30=Zeitpunkte der Messung der C- Max des ETP- Tests. L=Luftanhalten; NL=Nichtluftanhalten. Siehe auch Abkürzungsverzeichnis.

5 Diskussion

Aus der Literatur geht hervor, dass ein Zusammenhang zwischen dem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und einer Häufung von thromboembolischen und kardiovaskulären Ereignissen besteht⁷⁵⁻⁷⁹. Da ein OSAS sehr stark mit den bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren wie Adipositas, Insulinresistenz, Diabetes mellitus und Dyslipidämie assoziiert ist, ist das OSAS ein Risikofaktor für einen Hypertonus und wird als Verstärker eines pulmonalen Hypertonus, von Arrhythmien und Arteriosklerose angesehen^{22, 23, 80-83}. Adipositas ist extrem häufig mit einem OSAS verknüpft, woraus sich die Empfehlung zur Gewichtsreduktion ableitet. Desweiteren gibt es ein Standardverfahren zur Behandlung von OSAS: die nasale CPAP-Beatmung über Nacht (nasal continuous positive airway pressure). Die CPAP-Beatmung eliminiert die Apnoephasen und die daraus resultierenden akuten hämodynamischen Änderungen während des Schlafes⁸⁴⁻⁸⁷.

Da es immer mehr Beweise dafür gibt, dass ein OSAS zu sehr schweren kardiovaskulären Ereignissen führen kann stellt sich die Frage, welche Pathomechanismen dahinter stehen. Wolf et al postulierten 2007, dass eine chronische Aktivierung des sympathischen Nervensystems eine Schlüsselrolle spielt, welche ein OSAS mit kardiovaskulären Erkrankungen verknüpft⁸⁸. Andere potentielle Mechanismen beinhalten Entzündungen, endotheliale Dysfunktion, erhöhte Endothelinspiegel, Hyperkoagulabilität und die Stimulation des Renin-Angiotensin-Systems. Da ein obstruktives Schlafapnoesyndrom sehr häufig mit Adipositas und Hypertonie zusammen auftritt und interagiert und diese Krankheitsbilder zudem multiple gemeinsame pathophysiologische Mechanismen und kardiovaskuläre Konsequenzen teilen, sollte deren Behandlung oberstes Ziel sein. Die effektive Therapie eines OSAS kann die Blutdruckkontrolle verbessern und ebenfalls deutlich das Risiko von zukünftigen kardiovaskulären Ereignissen senken^{26, 89-95}.

Einen weiteren Ansatz verfolgten Can et al 2005⁸³. Da weithin bekannt ist, dass OSAS-Patienten unter einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität leiden und noch keine kardiovaskulären Marker, die mit einem OSAS assoziiert sind, definiert sind, sollte untersucht werden, ob es Serummarker gibt, die überdurchschnittlich häufig bei einem OSAS auftreten bzw. die in diesem Falle überdurchschnittlich oft erhöht sind, und somit zur Diagnostik herangezogen werden können. Es wurden 62 männliche Probanden in zwei Gruppen eingeteilt.

Die erste Gruppe hatte einen AHI > 5 und Gruppe 2 einen AHI < 5. Diese beiden Gruppen wurden mit einer Kontrollgruppe verglichen, die nicht unter einem OSAS leidet (AHI < 1). Bestimmt wurden: Serumcholesterin, Triglyceride, HDL, LDL, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B, Lipoprotein (a), CRP und Homocystein. Die beiden Gruppen mit einem bekannten OSAS, die sich nur in ihren AHI's unterschieden, zeigten keine signifikanten Unterschiede bezüglich Serumcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Apolipoprotein A-I, Apolipoprotein B und Lipoprotein (a). Das Homocystein war in Gruppe 1 im Vergleich zu Gruppe 2 erhöht. Das CRP war in beiden Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht. Das Homocystein war ebenfalls erhöht im Vergleich von Gruppe 1 zur Kontrollgruppe. Diese Ergebnisse lassen die Schlussfolgerung zu, dass die erhöhten CRP- und Homocysteinspiegel in der klinischen Praxis ein guter Indikator für die Langzeitprognose für kardiovaskuläre Erkrankungen und die Behandlung eines OSAS sein könnten.

Cheng et al bearbeiteten 2006 dieses Thema und fanden im Gegensatz zu der eben erwähnten Arbeit keine besondere Assoziation von erhöhten Homocysteinspiegeln und dem OSAS-Kollektiv⁹⁶. Untersucht wurden in dieser Studie 24 Probanden mit einem AHI > 5 und einer kardiovaskulären Vorerkrankung und als Kontrolle 65 gesunde Probanden. Die folgenden Daten wurden erhoben: Gewicht, Größe, BMI, der Umfang von Hals, Taille und Hüfte, der systolische und der diastolische Blutdruck, Serumcholesterin, LDL, HDL, Triglyceride, Kreatinin, Homocystein, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂ und Folsäure. Jedoch wurde hier ein Zusammenhang zwischen einem OSAS und erhöhten Serumcholesterinspiegeln gefunden. Cheng et al postulierten, dass zentrale Marker für Adipositas, wie der BMI und der Halsumfang, in einer Kombination mit dem Blutdruck und dem Serumcholesterin, regelhaft bei Patienten mit einem OSAS untersucht werden sollten, da es einen gesicherten Zusammenhang dieser Parameter mit einem OSAS gibt.

Ein weiterer Faktor, der für Thrombosen und generell thromboembolische Ereignisse prädisponiert ist die Arteriosklerose. Savransky et al publizierten 2006, dass chronisch intermittierende Hypoxie, wie sie auch bei Patienten mit einem OSAS beobachtet wird, arteriosklerotische Läsionen in der Aorta von C57BL/6J Mäusen generiert. Diese Mäuse waren resistent gegenüber der Arteriosklerose in Abwesenheit von Hypoxie. Es wurden 40 männliche C57BL/6J, acht Wochen alte Mäuse, entweder mit einer cholesterinreichen Nahrung oder einer regulären ausgewogenen Nahrung gefüttert. Zudem wurden die Mäuse entweder chronisch

intermittierender Hypoxie oder intermittierender Luft (Kontrollkonditionen) für 12 Wochen ausgesetzt⁹⁷.

Ein wichtiger Faktor bei einem OSAS ist die Abnahme der Sauerstoffsättigung während einer Apnoephase, welche je länger sie andauert, dann zu dem so genannten „arousal“ Phänomen führt, d.h. wenn ein bestimmter Sauerstoffpartialdruck unterschritten bzw. ein bestimmter pCO₂ überschritten wird, ist das ein extremer Atemantrieb und die Patienten beginnen plötzlich und stark wieder zu atmen und erwachen bei dieser Anstrengung. Dieser durch die Apnoephasen verursachte Sauerstoffmangel steht in dem Verdacht, die Gerinnung zu aktivieren und letztlich mit dafür verantwortlich zu sein, dass im Weiteren das Risiko für thromboembolische Ereignisse erhöht ist⁹⁷.

In der hier vorliegenden Arbeit sollten modellhaft die Effekte von kurzfristiger, wiederholter Hypoxie auf die Blutgerinnung untersucht werden. Der Versuchsaufbau sollte möglichst die akute Situation, wie sie bei einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom entsteht, simulieren. Die Probanden bildeten zusätzlich ihre eigene Kontrollgruppe, um den Versuch in sich selbst zu verifizieren und einen Vergleich bilden zu können zwischen dem Versuch mit Luftanhalten und dem Versuch ohne Luftanhalten.

Zunächst musste bewiesen werden, dass die Probanden tatsächlich in eine Hypoxämie gebracht werden. Dies wurde durch eine, simultan zum Luftanhalteversuch laufende, Pulsoximetrie objektiviert. Zudem wurde ebenfalls die Herzfrequenz festgehalten. Hierbei fiel auf, dass die Sauerstoffsättigung fiel und die Herzfrequenz langsamer wurde. Es ist allseits bekannt, dass Hypoxie zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung und einem Abfall der Herzfrequenz führt. Dies wurde, unter anderem, in der Sportmedizin schon früh herausgefunden, da körperliche Leistung mit kurzen, sich wiederholenden Apnoephasen verbunden ist.

Willkürliches Atemanhalten ist limitiert durch eine Vielzahl von Variablen. Ward et al fanden 2001 heraus, dass entsprechend der Vielzahl der Variablen auch die Zeiten für willkürliches Atemanhalten und der Abfall der O₂-Sättigung interindividuell unterschiedlich sind⁹⁸. Ebenfalls wurde früh festgestellt, dass Atemanhalten zu einer Bradykardie führt^{99, 100}. Ahn et al befassten sich wiederum mit den Ursachen dieses Phänomens und fanden in ihrer Arbeit heraus, dass dafür die peripheren Chemorezeptoren verantwortlich sein müssen, da diese früher als das vegetative Nervensystem auf Veränderungen im Plasma reagieren. Diskutiert wurden u.a. ein Anstieg der

K⁺-Konzentration, ein Anstieg des pCO₂ und ein Abfall des pO₂ als Stimulus für die Chemorezeptoren¹⁰¹.

Obwohl dies schon lange bekannte Faktoren sind, war es für diese Arbeit wichtig, die Vitalparameter zu objektivieren, um die Fragestellung anzuwenden. Es konnte also zunächst bewiesen werden, dass sich die Probanden während des Versuches in einem hypoxämischen Zustand befanden.

Da die Plättchenaktivierung eine wichtige Rolle bei Thrombosen bildet und dies wiederum eine zentrale Rolle bei einem Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod spielt und dies alles Langzeiteffekte sind, die aus einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom resultieren können, sollte untersucht werden, ob die Thrombozyten während des Versuches eine Änderung erfahren. Es wurde die absolute Thrombozytenzahl bestimmt und als Maß für die Plättchenaktivierung das MPC¹⁰².

Die üblicherweise verwendete flowzytometrische Analyse der Plättchen zur Bestimmung der Oberflächenexpression des CD62P, das sich in den α- Granula der Thrombozyten befindet, ist außerordentlich kompliziert und aufwändig, weswegen für die hier vorliegende Arbeit eine andere, einfachere Möglichkeit gewählt wurde, um die Plättchenaktivierung zu quantifizieren¹⁰³⁻¹⁰⁶, nämlich das MPC (Mean Platelet Component der Plättchen).

Das MPC korreliert sehr gut mit der Plättchenaktivität (Chapman et al). Eine thrombininduzierte Plättchenaktivierung führt zu einem Shift zu den niedrigdichten Plättchen hin (MPC von 27,4 g/dl zu 20,69 g/dl). Es besteht eine sehr gute Korrelation zwischen der Expression von CD62P zum MPC. Daher wurde das MPC als orientierende Untersuchung zur Plättchenaktivierung in dieser Arbeit verwendet.

Die Hypothese war, dass sich die Plättchenaktivierung unter der sich wiederholenden Hypoxie ändert, also in diesem Falle eine verstärkte Plättchendegranulation stattfindet. In dem hier durchgeführten Versuch ergaben sich jedoch keine relevanten Änderungen der Plättchenaktivierung, also des MPC. Da es sich bei hierbei jedoch nur um eine orientierende Untersuchung handelt, wäre es anzudenken, diesen Test noch einmal mit einer etablierten Methode wie der Flowzytometrie zu wiederholen, um die Ergebnisse zu vertiefen. Wallén et al hatten 1997 gezeigt, dass auch mentaler Stress eine Auswirkung auf die Plättchenaktivierung

haben kann^{107, 108}. Basierend auf dieser Hypothese, ist davon auszugehen, dass die kurzfristigen, sich wiederholenden Hypoxien, denen die Probanden dieses Versuchs ausgesetzt waren, nicht stark genug waren, um einen wirklichen mentalen Stress hervorzurufen. Zudem handelte es sich bei Wallén et al nicht ausschließlich um gesunde Nichtraucher wie in dem hier vorliegenden Experiment. Wallén et al trafen keine Aussage über die absolute Thrombozytenzahl.

Minoguchi et al postulierten 2007, dass ein gesicherter Zusammenhang zwischen dem Auftreten von stillen ischämischen Infarkten und dem Vorhandensein eines OSAS besteht. Bei 50 männlichen Patienten mit einem gesicherten OSAS und 15 adipösen Männern ohne weitere Vorerkrankungen wurden MRT's des Schädels zur Untersuchung von stillen Infarkten angefertigt. Zudem wurden die Effekte einer dreimonatigen CPAP-Therapie bei 24 Probanden mit einem moderaten OSAS untersucht. Untersucht wurde der direkte Zusammenhang zwischen stillen Infarkten, den Serumspiegeln von sCD40L und P-Selektin (erhöhte Plättchenaktivität) und einem OSAS. Zusammenfassend ergab diese Studie, dass sCD40L und P-Selektinspiegel bei Patienten mit einem stillen Infarkt eher erhöht sind, wenn diese Patienten ebenfalls an einem OSAS leiden. Ebenfalls postulierten Minoguchi et al, dass eine kontinuierliche nasale CPAP-Therapie das Risiko für dieses Patientenkollektiv deutlich senken kann¹⁰⁹.

Es wäre desweiteren zu vermuten gewesen, dass sich die absolute Zahl der Thrombozyten in der Luftanhaltegruppe geringfügig, im Sinne einer Erhöhung, ändert. Die Thrombozytenzahl zeigte einen Anstieg von 228 G/L auf 230 G/L von Luftanhalten Basis zu Luftanhalten 5 Minuten und einen Abfall von 230 G/L auf 220 G/L von Luftanhalten 5 Minuten auf Luftanhalten 30 Minuten. Der Wilcoxon Test hierfür fiel für alle Vergleiche signifikant aus ($p < 0,05$). In der Kontrollgruppe ergaben sich keine Änderungen.

Für diese Änderungen gibt es in der Literatur keinen Hinweis, da sich die gängigen Veröffentlichungen ausschließlich an der Plättchenaktivierung orientieren.

Neben der Plättchenaktivierung und der absoluten Anzahl der Thrombozyten wurden in der hier vorliegenden Arbeit auch die Globalteste der Gerinnung berücksichtigt. Diese Teste gehören zum Standard in der orientierenden Gerinnungsdiagnostik, weshalb sie auch bei dieser Arbeit hinzugezogen wurden.

Zunächst wurde die PTT ermittelt. Sie dient als Marker für das endogene Hämostasesystem. Die PTT, welche sehr empfindlich ist für die Vorphasenfaktoren, Faktor XII, Präkallikrein, HMW-Kininogen, Faktor XI, Faktor IX, Faktor VIII, und Faktor V ist, gilt dazu noch als besonderer Wert für die Hämophiliediagnostik, da die Faktoren VIII und IX bei Hämophilie A bzw. B vermindert sind.

Als hypothetische Annahme wurde vor Versuchsbeginn davon ausgegangen, dass sich die PTT zugunsten einer Verkürzung (gleichbedeutend mit einer schneller einsetzenden Gerinnung) ändert. Die PTT änderte sich jedoch weder in der Luftanhaltegruppe noch in der Kontrollgruppe. Es ist davon auszugehen, dass die PTT erst bei wesentlich längeren Apnoephasen und gegebenenfalls den entsprechenden Vorerkrankungen eine merkliche Änderung erfährt.

Ebenfalls als orientierende Untersuchung wurde die TPZ, der so genannte „Quick- Wert“ ermittelt. Die TPZ gilt im Allgemeinen als Globaltest des exogenen Gerinnungssystems und erfasst vorwiegend die Endphase der Blutgerinnung. Die TPZ ist besonders empfindlich gegenüber den Faktoren VII, X, V, II. Da die TPZ ein geläufiger Routineparameter ist, wurde sie in diesem Versuch bestimmt.

Vor Versuchsbeginn wurde davon ausgegangen, dass sich die TPZ (%) zugunsten eines hyperkoagulatorischen Zustandes ändert (Anstieg der TPZ). Diese Hypothese wurde anhand des Wilcoxon Testes bestätigt. Im Vergleich von Luftanhalten 5 Minuten zu Luftanhalten 30 Minuten ergab sich ein p von 0,049. Dies lässt den Schluss zu, dass die sich wiederholende kurzfristige Hypoxie in der langen Regenerationsphase bis zur letzten Blutentnahme nach 30 Minuten in Bezug auf die TPZ nachzieht und hier tatsächlich eine Aktivierung der Gerinnung entsteht. Dies ist ein Ergebnis, welches nicht außer Acht gelassen werden sollte, da es eventuell richtungweisend ist für weitere Untersuchungen, die sich mit diesem Thema befassen könnten.

Desweiteren wurde als einzelner Faktor der Faktor VIII als Marker für den intrinsischen Gerinnungsweg ermittelt. Es wurde davon ausgegangen, dass in der Luftanhaltegruppe mehr Faktor VIII gebildet werden müsste bzw. dass ein Anstieg von Faktor VIII über die Länge der Versuchszeit nachweisbar sein müsste. Es ergab sich auch ein p von 0,027 im Vergleich vom Luftanhalten 5 Minuten zum Luftanhalten 30 Minuten (L_5: 64,6 %, L_30: 64,7 %). Dies ist jedoch wohl eher eine statistisch relevante Änderung und biologisch in keinen relevanten Zusammenhang zu bringen. Das zeigt wiederum, dass der Faktor VIII etwas träge und nur wenig

auf die Noxe Hypoxie reagiert. Es ergaben sich auch Änderungen in der Kontrollgruppe, jedoch zeigen die Werte für den Faktor VIII alles in allem nur ein unregelmäßiges Muster, dass in keinen Zusammenhang mit den physiologischen Prozessen gebracht werden kann, auch wenn einige Änderungen ein $p < 0,05$ ergaben.

Ebenfalls in der Standardgerinnungsdiagnostik enthalten ist das Fibrinogen. Aus dem Fibrinogen wird das endgültige Fibringerinnsel gebildet. Das Fibrinogen wird hierfür von dem Thrombin, dem Produkt der vorhergehenden Gerinnungskaskade mit ihren unterschiedlichen Wegen, in Fibrin gespalten. Mehrere Fibrinpolymere bilden dann das Fibringerinnsel.

Da es Hinweise darauf gibt, dass ein OSAS zu Änderungen im hämostaseologischen Gleichgewicht führt, führten Känel et al 2007 eine Metaanalyse über mehrere Studien, die zu diesem Thema durchgeführt worden waren, durch. Daraus resultierte, dass OSAS Patienten im Vergleich zu gesunden Patienten einen erhöhten Fibrinogenspiegel, eine erhöhte Plättchenaktivität und eine reduzierte fibrinolytische Kapazität aufweisen⁷⁷.

In dem hier vorliegenden Versuch wäre eine Steigerung der vorliegenden Fibrinogenmenge im Sinne der Arbeitshypothese gewesen, nämlich dass kurzfristige, sich wiederholende Hypoxie eine Aktivierung der Blutgerinnung zur Folge hat.

Der Wilcoxon Test ergab tatsächlich signifikante Änderungen in der Luftanhaltegruppe. Die Vergleiche der Basismessung zu der 5 Minuten Messung (L_B zu L_5) und der Vergleich der 5 Minuten Messung zur 30 Minuten Messung (L_5 zu L_30) fielen signifikant aus. Es ist jedoch davon auszugehen, dass diese statistische Relevanz keine biologisch relevante Änderung darstellt, sondern dass es sich wohl eher um Flüssigkeitsverschiebungen handelt, da der Marker Fibrinogen ein recht träger Parameter ist von dem nicht auszugehen ist, dass er so schnell auf eine Noxe reagiert.

In der Kontrollgruppe ergaben sich ebenfalls signifikante Änderungen im Vergleich von NL_B zu NL_5 und NL_B zu NL_30. Für diese Änderungen gibt es aus physiologischer Sicht keine Erklärung.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden ebenfalls die Marker, die in der Thrombophiliediagnostik verwendet werden, bestimmt: die D-Dimere und der Plasminogenaktivatorinhibitor 1 (PAI-1).

Die D-Dimere sind Spaltprodukte, die bei der Spaltung des Fibringerinnsels durch Plasmin entstehen. Einer erhöhten D-Dimer Konzentration geht also eine ebenfalls erhöhte Fibrinproduktion voraus^{110, 111}.

Shitrit et al untersuchten 2005, ob zwischen einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom und erhöhten D-Dimer-Spiegeln ein Zusammenhang besteht. Sie verglichen jeweils ein Kollektiv mit normalen D-Dimer-Spiegeln mit einem Kollektiv mit hohen D-Dimer-Spiegeln. Das Kollektiv mit den höheren D-Dimer-Werten hatte eine niedrigere Sauerstoffsättigung als die Gruppe mit den niedrigeren D-Dimer-Werten ($72,1 \pm 16,4$ vs. $81,7 \pm 11,6$, $p= 0,008$) und im Mittel bestand eine längere Zeit, in welcher die Sauerstoffsättigung unter 90% lag ($84,1 \pm 86,2$ vs. $38,5 \pm 70,8$ Minuten, $p=0,032$). Daraus ist zu schließen, dass ein OSAS mit fibrinolytischer Aktivität assoziiert ist¹¹⁰.

Einen anderen Ansatz verfolgten von Känel et al 2002. Sie untersuchten in einer Studie, ob zwischen den D-Dimer-Werten und dem psychologischen Zustand ein Zusammenhang besteht. Es wurden vier Patientengruppen untersucht: Patienten mit/ohne Hypertonus und Patientin mit/ohne OSAS. Neben den meist üblichen Variablen wie Thrombin-Antithrombin III-Komplex (TAT-Komplex), D-Dimere, und das von Willebrand-Antigen, BMI und das Alter wurden verschiedene psychologische Variablen erhoben: Center for Epidemiological Studies-Depression Scale (CES-D), Cook- Medley Hostility Scale (CM), Profile of Mood States (POMS). Diese Studie ergab, dass Schlafapnoe, Hypertonus, Alter, BMI und die psychologischen Variablen zusammen 29% der Schwankungen in den D-Dimer-Werten erklärten ($p= 0,001$). Zusammenfassend ließ sich feststellen, dass psychologische Faktoren ebenso mit den D-Dimer-Werten assoziiert sind wie es auch schon für den Hypertonus und OSAS postuliert und nachgewiesen wurde¹¹¹⁻¹¹³.

Die Arbeitshypothese, dass die akute, sich wiederholende Hypoxie dieses Versuchsaufbaus, zu erhöhten D-Dimer-Spiegeln führt, konnte nicht bestätigt werden. Der Wilcoxon Test ergab nur $p>0,05$.

Der Plasminogenaktivatorinhibitor 1 wirkt als Inhibitor der Fibrinolyse. Eine wichtige Rolle fällt ihm schon beim primären Wundverschluss zu. Er wird von aktivierten Thrombozyten gebildet, um eine vorzeitige Lyse zu verhindern⁵⁴.

Da es einen beschriebenen Zusammenhang gibt zwischen der PAI-1 Aktivität und einem Insertions/Deletions Polymorphismus (4G/5G) in der Promotorregion des PAI-1-Gens, untersuchten Barceló et al 2001 welche Rolle diese genomische Region in der Pathogenese verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen spielt. Es wurde die Prävalenz dieses Polymorphismus bei Patienten mit OSAS und in einer gesunden Kontrollgruppe untersucht. Der 4G/5G Polymorphismus in der Promotorregion des PAI-1 Gens wurde bei 78 männlichen Probanden mit einem schweren OSAS (56 ± 2 Apnoen pro Stunde) und bei 70 gesunden, Nichtraucher des gleichen Alters, die keine persönliche oder familiäre Vorbelastung für kardiovaskuläre Erkrankungen aufwiesen, bestimmt. Die Häufigkeit der 4G/4G, 4G/5G und 5G/5G Genotypen bei den Patienten mit einem OSAS (18%, 62%, 19%) war nicht signifikant unterschiedlich von der Häufigkeit dieser Genotypen in der gesunden Kontrollgruppe (16%, 60%, 24%). So konnte nachgewiesen werden, dass die Verteilung des 4G/5G Polymorphismus in der Promotorregion des PAI-1 Gens bei den Probanden mit einem OSAS nicht unterschiedlich ist zu der Häufigkeit bei den gesunden Probanden. Die Schlussfolgerung zeigt also, dass das Auftreten des PAI-1 Polymorphismus keine Assoziation mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen bei Patienten mit einem OSAS beinhaltet¹¹⁴.

2007 untersuchten von Känel et al, ob sich zu der Aussage, dass erhöhte Plasmaspiegel von PAI-1 bei einem OSAS nachweisbar sind, Korrelationen zu dem metabolischen Syndrom herstellen lassen. Es wurde untersucht, ob der AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) und das metabolische Syndrom bei der Bestimmung des Plasmaspiegels von PAI-1 interagieren würden. Insgesamt wurden zwei Gruppen von insgesamt 180 Probanden mit und ohne Apnoen (welche anhand des AHI in verschiedene Schweregrade eingeteilt wurden) und mit oder ohne metabolisches Syndrom untersucht. Zusammenfassend belegte diese Studie, dass ein schweres OSAS mit hohen PAI-1-Spiegeln assoziiert ist, wenn die Patienten nicht unter einem metabolischen Syndrom leiden. Sobald das metabolische Syndrom klinisch manifest ist, scheint es großteils dafür verantwortlich zu sein, dass höhere PAI-1-Spiegel gemessen werden. Das Augenmerk liegt also dann mehr auf dem metabolischen Syndrom als auf der Apnoe als Ursache für die erhöhten Plasmaspiegel^{77, 115}.

2006 untersuchten von Känel et al, ob eine CPAP-Beatmung über Nacht eine Senkung der Plasmaspiegel für PAI-1 nach sich ziehen kann. Es wurden 44 OSA Patienten in einem Schlaflabor untersucht. Als Index für die Schwere der Erkrankung wurden der AHI und die

mittlere Sauerstoffsättigung gemessen. Die Studie wurde doppelblind, randomisiert über zwei Wochen durchgeführt und die Probanden wurden entweder einer therapeutischen CPAP-Behandlung zugeführt (Sauerstoff 3l/ Minute) oder einer Placebo-CPAP-Behandlung (<1cm H₂O). Neben den PAI-1 Spiegeln wurde das vWF-Antigen, der lösliche Tissue Faktor, und das D-Dimer bestimmt. Die Werte wurden jeweils vor und nach der Behandlung gemessen. Sowohl vor als auch nach der CPAP-Behandlung korrelierte PAI-1 mit der Schwere der OSA. Diese Ergebnisse konnten für die weiteren erhobenen Werte nicht bestätigt werden. Es muss berücksichtigt werden, dass das untersuchte Kollektiv mit 44 Probanden relativ klein war. Jedoch bleibt zu verzeichnen, dass eine CPAP-Behandlung zu einer Verringerung der PAI-1-Spiegel führt⁸⁷.

Die Arbeitshypothese, dass PAI-1 relevante Änderung erfahren würde, konnte nicht bestätigt werden. Der Wilcoxon Test ergab nur $p > 0,05$.

Als relativ neuer Test wurde in der hier vorliegenden Arbeit das Endogene Thrombinpotential bestimmt (ETP). Dieser Test erhält eine besondere Bedeutung, da er zum ersten Mal in der Hämostaseologie nicht nur bestimmte Abschnitte in einem großen System bestimmt, sondern das zentrale Enzym selbst, das Thrombin^{46, 47, 64, 116}.

So verfolgt die Bestimmung des ETP also einen anderen Ansatz als die in der Routine etablierten Globaltests^{117, 118}. Da dieser Test noch relativ neu ist und auf Reproduzierbarkeit und Präzision geprüft werden musste, führten Lawrie et al 2003 eine große Multicenterstudie durch. Sie fanden heraus, dass ein automatisierter ETP-Test standardisiert in verschiedenen Laboratorien durchgeführt werden kann und eine akzeptable Präzision erreicht. Es wurden verschiedene Geräte wie COBAS Mira und ACL-300R und zwei Thrombinsubstrate verwendet. Es ist davon auszugehen, dass routinemäßige ETP-Messungen in klinischen Laboratorien möglich sind¹¹⁹.

Bei der Messung des ETP erhält man eine Thrombingenerierungskurve bzw. ein Thrombogramm für das verwendete Plasma mit oder ohne Plättchen¹²⁰ (siehe auch Abbildung 9, Seite 44). Man bestimmt also das ETP als „Area under the curve“. Mit dem ETP wird die tatsächliche Thrombingenerierung als Maß für Hyper- oder Hypokoagulabilität gemessen. Man kann also tatsächlich eine Aussage darüber treffen, ob das Blut zu einem bestimmten Zeitpunkt mehr oder weniger gerinnbar ist.

Um die Thrombingenerierung zu messen, muss die Konzentration von Thrombin als Funktion von Zeit und Raum in einem Plättchenaggregat am Ort der Läsion gesehen werden. Zur Zeit ist dies technisch noch nicht möglich. Die beste Annäherung an dieses Modell erhält man, wenn man die Thrombingenerierung in plättchenreichem Plasma bei Vorhandensein von Elementen der Gefäßwand (Tissue Faktor und Thrombomodulin), misst^{64, 120}. Eine recht nützliche Information kann durch die Bestimmung der Thrombingenerierung in plättchenarmem Plasma erhalten werden. Generell ist jede Form des Thrombogramms unabhängig von dem verwendeten Messsystem und den durchgeführten Experimenten. Ein Thrombogramm lässt sich immer in derselben Form beschreiben: Start ist die Lag-Phase. In dieser Phase wird nur eine kleine Menge Thrombin gebildet. Nach dieser Lag-Phase startet die eigentliche Thrombingenerierung. Es ist schon seit längerer Zeit bekannt, dass die eigentliche Thrombusbildung zu diesem Zeitpunkt beginnt, wenn die explosionsartige Bildung von Thrombin startet. Die Gerinnungszeit ist also eine gute Referenz für die Dauer der Lag-Phase und ebenso andersherum ist die Lag-Phase eine gute Referenz für die Dauer der Gerinnungszeit. Die Lag-Phase wird ebenfalls als Initiationsphase bezeichnet¹¹⁸.

Chantarangkul et al untersuchten 2003, ob sich die Bestimmung des ETP dafür eignet, die verschiedenen hypo- und hyperkoagulablen Zustände zu untersuchen¹²¹. Es wurden mehrere Gruppen untersucht: gesunde Probanden als Ausdruck einer Hämostase im Gleichgewicht, Probanden mit Hämophilie als Ausdruck einer Hypokoagulabilität und Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen als Beispiel für einen hyperkoagulatorischen Zustand. Die Ergebnisse zeigen, dass sich das ETP gut für eine klinische Interpretation der Hämostase bei Patienten eignet.

In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle verschiedenen Parameter des Thrombogramms gemessen und statistisch ausgewertet. Zunächst die bereits oben beschriebene „Area under the curve“ (AUC), die lag-time als Zeit bis zur eigentlichen Thrombingenerierung, t-max als Zeit bis zum maximalen Anstieg (Peak) und C-max als maximale Geschwindigkeit der Thrombingenerierung.

Der einzige signifikante Wert, der bei dem durchgeführten Wilcoxon Test ermittelt wurde, war der Vergleich von NL_B zu NL_5 der lag-time. Da der Fokus jedoch auf den Werten und den Vergleichen innerhalb der Luftanhaltegruppe liegt, muss zusammenfassend gesagt werden, dass

entgegen der Arbeitshypothese, alle getesteten Parameter für das ETP im Wilcoxon Test keine signifikanten Änderungen erfahren haben ($p > 0,05$).

Der vorangegangenen Darstellung ist zu entnehmen, dass das obstruktive Schlafapnoesyndrom zu hyperkoagulatorischen Zuständen führen kann, welche im Weiteren für ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko verantwortlich sein können. Es bleibt jedoch noch immer zu klären, welche Variablen dafür verantwortlich sind, diese hyperkoagulatorischen Zustände hervorzurufen. In der hier vorliegenden Arbeit wurden alle auf den vorhergehenden Seiten genannten Variablen, d.h. Vorerkrankungen, bewusst eradiziert. Als Kollektiv standen nur junge, gesunde Männer zur Verfügung. So konnte sichergestellt werden, dass der einzige Einfluss auf die Blutgerinnung von der herbeigeführten Hypoxie stammen konnte.

Anhand des Versuchsaufbaus in der hier vorliegenden Arbeit konnten jedoch weder eine Thrombozytenaktivierung noch eine Gerinnungsaktivierung bei männlichen, gesunden Probanden nachgewiesen werden.

Es bleibt zu erwägen, diesen Versuch mit anderen Kollektiven erneut durchzuführen, um weiterhin zu ermitteln, welche Variable letztlich dafür verantwortlich ist, dass bei Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom eine Gerinnungsaktivierung vorliegt bzw. um zu ermitteln, ob es eine alleinige Variable gibt oder ob es sich bei diesem Krankheitsbild um ein multifaktorielles Geschehen handelt.

6 Zusammenfassung

In der hier vorliegenden Arbeit wurde der Einfluss von akutem Sauerstoffmangel auf die Blutgerinnung und die Thrombozytenaktivität bei 15 männlichen, gesunden Probanden untersucht.

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom, welches durch wiederholte Phasen von Apnoe und Hypopnoe gekennzeichnet ist, prädisponiert für kardiovaskuläre Erkrankungen und ist ein großer Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse. Es wird vermutet, dass dieses mit einer Gerinnungsaktivierung durch den akuten Sauerstoffmangel, der mit den Apnoephasen einhergeht, zusammenhängt. Anhand dieser Vorstellung wurde ein Versuchsaufbau generiert, der im Kleinen eine Situation wie bei einem OSAS simulieren sollte. Die Probanden wurden an zwei aufeinander folgenden Tagen einbestellt und der Versuch durchgeführt. Per Zufall wurde entschieden, ob zunächst der Luftanhalteversuch oder die Kontrolle durchgeführt wurde. Der Proband legte sich hin, es erfolgte die erste Blutentnahme, dann der Luftanhalteversuch (4x30 Sekunden Luftanhalten, jeweils im Wechsel mit 4x30 Sekunden Atmen, zum Schluss einmal solange wie möglich Luftanhalten), sofort im Anschluss erfolgte die nächste Blutentnahme und nach 30 Minuten die letzte Blutentnahme. Der Kontrolltag wurde in der gleichen Abfolge durchgeführt, nur der Luftanhalteversuch fehlte.

Es wurden die Herzfrequenz und die Sauerstoffsättigung bestimmt. Als Marker für das thrombozytäre System wurden die Thrombozytenzahl und die Thrombozytenaktivität anhand des MPC bestimmt. TPZ, PTT, Fibrinogen und Faktor VIII wurden als Marker für das Gerinnungssystem bestimmt. Um eine erhöhte Thromboseneigung nachzuweisen, wurden PAI-1 und die D-Dimere bestimmt. Ein weiterer, relativ neuer Parameter, das ETP, als Marker für eine Hypo- bzw. Hyperkoagulabilität, wurde ebenfalls bestimmt. Das ETP gilt als neuer Ansatz in der Gerinnungsdiagnostik, da mit diesem Parameter das Hämostasesystem als Ganzes untersucht wird. Es wird die Menge an gebildetem Thrombin gemessen.

Die Herzfrequenz sank im Mittel von 75 auf 63 Schlägen pro Minute ab. Die Sauerstoffsättigung sank im Mittel von 99% auf 94% ab.

Es wurde keine gesteigerte Thrombozytenaktivität gemessen. Das MPC, welches ein Parameter für die Thrombozytenaktivierung ist, blieb unverändert. Die Thrombozytenzahl änderte sich nur geringfügig und in einem physiologisch nicht relevanten Ausmaß.

Die PTT als Maß für das endogene Gerinnungssystem blieb unverändert. Die TPZ als Maß für das exogene Gerinnungssystem erfuhr keine wesentlichen Änderungen. Auch der Faktor VIII erfuhr ebenfalls keine signifikante Änderung. Das Fibrinogen zeigte keine biologisch relevanten Änderungen während des Luftanhalteversuchs.

Sowohl PAI-1 als auch die D-Dimere, als Maß für eine Thrombophilie, blieben unverändert. Das ETP, als Maß für die Gesamtkoagulabilität, erfuhr während des Versuches keine Änderungen.

Für gesunde männliche Probanden konnte damit weder eine Thrombozytenaktivierung noch eine Gerinnungsaktivierung bei akutem Sauerstoffmangel in dieser Versuchsanordnung nachgewiesen werden.

7 Literatur

1. Guilleminault, C, Tilkian, A, Dement, WC. The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med* 1976;27:465-84.
2. Banno, K, Kryger, MH. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med* 2007;8:400-26.
3. Guilleminault, C, Abad, VC. Obstructive sleep apnea syndromes. *Med Clin North Am* 2004;88:611-30, viii.
4. Guilleminault, C. Obstructive sleep apnea syndrome. A review. *Psychiatr Clin North Am* 1987;10:607-21.
5. Guilleminault, C, Anders, TF. The pathophysiology of sleep disorders in pediatrics. Part II. Sleep disorders in children. *Adv Pediatr* 1976;22:151-74.
6. Yumino, D, Bradley, TD. Central sleep apnea and cheyne-stokes respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:226-36.
7. Sanner, B, Schafer, T. Central sleep apnea syndrome. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:722-6.
8. Eckert, DJ, Malhotra, A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:144-53.
9. Eckert, DJ, Jordan, AS, Merchia, P, Malhotra, A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest* 2007;131:595-607.
10. Malhotra, A, White, DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002;360:237-45.
11. Mattei, A, Tabbia, G, Baldi, S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med* 2004;95:213-31.
12. Luthje, L, Andreas, S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008;12:19-31.
13. Jain, V. Clinical perspective of obstructive sleep apnea-induced cardiovascular complications. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:701-10.
14. Foucher, A. Cardiovascular consequences of sleep apnea. *Nephrol Ther* 2007;3:463-73.
15. Schulz, R, Grebe, M, Eisele, HJ, et al. Obstructive sleep apnea-related cardiovascular disease. *Med Klin (Munich)* 2006;101:321-7.
16. Plante, GE. Sleep and vascular disorders. *Metabolism* 2006;55:S45-9.
17. Gami, AS, Somers, VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J* 2004;25:709-11.
18. McNicholas, WT, Bonsignore, MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29:156-78.
19. Li, N, He, S, Blomback, M, Hjendahl, P. Platelet activity, coagulation, and fibrinolysis during exercise in healthy males: effects of thrombin inhibition by argatroban and enoxaparin. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:407-13.
20. von Känel, R, Le, DT, Nelesen, RA, et al. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *J Hypertens* 2001;19:1445-51.

21. Parati, G, Lombardi, C, Narkiewicz, K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1671-83.
22. Tasali, E, Ip, MS. Obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: alterations in glucose metabolism and inflammation. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:207-17.
23. Tasali, E, Mokhlesi, B, Van Cauter, E. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: interacting epidemics. *Chest* 2008;133:496-506.
24. Schulz, R, Eisele, HJ, Reichenberger, F, Seeger, W. Obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Pneumologie* 2008;62:88-91.
25. Riha, RL, Diefenbach, K, Jennum, P, McNicholas, WT. Genetic aspects of hypertension and metabolic disease in the obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med Rev* 2008;12:49-63.
26. Gozal, D, Kheirandish-Gozal, L. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:369-75.
27. Ryan, S, Nolan, GM, Hannigan, E, et al. Cardiovascular risk markers in obstructive sleep apnoea syndrome and correlation with obesity. *Thorax* 2007;62:509-14.
28. Arias, MA, Sanchez, AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007;18:1006-14.
29. Colman, RW, J., H, Marder, VJ, Salzman, EW. Overview of Hemostasis. In: Colman, RW, J., H, Marder, VJ, Salzman, EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd Edition Philadelphia, USA: J. B. Lippincott Company; 1994:3-18.
30. Afshar-Kharghan, V, Thiagarajan, P. Leukocyte adhesion and thrombosis. *Curr Opin Hematol* 2006;13:34-9.
31. Wu, KK, Thiagarajan, P. Role of endothelium in thrombosis and hemostasis. *Annu Rev Med* 1996;47:315-31.
32. Pries, AR, Kuebler, WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol* 2006:1-40.
33. Jurk, K, Kehrel, BE. Platelets: physiology and biochemistry. *Semin Thromb Hemost* 2005;31:381-92.
34. Jurk, K, Kehrel, BE. The role of platelets in haemostasis, thrombosis, immune defense and inflammation. *Dtsch Med Wochenschr* 2008;133:1130-5.
35. Davi, G, Patrono, C. Platelet activation and atherothrombosis. *N Engl J Med* 2007;357:2482-94.
36. Martorell, L, Martinez-Gonzalez, J, Rodriguez, C, et al. Thrombin and protease-activated receptors (PARs) in atherothrombosis. *Thromb Haemost* 2008;99:305-15.
37. Suttie, JW. Vitamin K Antagonists. In: Colman, RW, J., H, Marder, VJ, Salzman, EW, eds. *Hemostasis and Thrombosis: Basic Principles and Clinical Practice*. 3rd Edition Philadelphia, USA: J. B. Lippincott Company; 1994:1562-66.
38. Butenas, S, Mann, KG. Blood coagulation. *Biochemistry (Mosc)* 2002;67:3-12.
39. Green, D. Coagulation cascade. *Hemodial Int* 2006;10 Suppl 2:S2-4.

40. Gailani, D, Renne, T. Intrinsic pathway of coagulation and arterial thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:2507-13.
41. Gailani, D, Renne, T. The intrinsic pathway of coagulation: a target for treating thromboembolic disease? *J Thromb Haemost* 2007;5:1106-12.
42. Stassen, JM, Arnout, J, Deckmyn, H. The hemostatic system. *Curr Med Chem* 2004;11:2245-60.
43. Broze, GJ, Jr. Tissue factor pathway inhibitor and the current concept of blood coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 1995;6 Suppl 1:S7-13.
44. Mackman, N, Tilley, RE, Key, NS. Role of the extrinsic pathway of blood coagulation in hemostasis and thrombosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2007;27:1687-93.
45. Butenas, S, van't Veer, C, Mann, KG. "Normal" thrombin generation. *Blood* 1999;94:2169-78.
46. Di Cera, E. Thrombin. *Mol Aspects Med* 2008;29:203-54.
47. Di Cera, E. Thrombin as procoagulant and anticoagulant. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:196-202.
48. Cucuianu, M, Dican, L. Coagulation factor XIII and atherothrombosis. A mini-review. *Rom J Intern Med* 2003;41:339-55.
49. Medcalf, RL. Fibrinolysis, inflammation, and regulation of the plasminogen activating system. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:132-42.
50. Degen, JL, Bugge, TH, Goguen, JD. Fibrin and fibrinolysis in infection and host defense. *J Thromb Haemost* 2007;5 Suppl 1:24-31.
51. Gils, A, Declerck, PJ. Plasminogen activator inhibitor-1. *Curr Med Chem* 2004;11:2323-34.
52. Lijnen, HR. Pleiotropic functions of plasminogen activator inhibitor-1. *J Thromb Haemost* 2005;3:35-45.
53. Hoffman, M. Remodeling the blood coagulation cascade. *J Thromb Thrombolysis* 2003;16:17-20.
54. Hoffman, M, Monroe, DM. Coagulation 2006: A modern view of Hemostasis. *Hematol Oncol Clin N Am* 2007;21:1-11.
55. Hoffman, MM, Monroe, DM. Rethinking the coagulation cascade. *Curr Hematol Rep* 2005;4:391-6.
56. Butenas, S, Orfeo, T, Brummel-Ziedins, KE, Mann, KG. Tissue factor in thrombosis and hemorrhage. *Surgery* 2007;142:S2-14.
57. Lwaleed, BA, Cooper, AJ, Voegeli, D, Getliffe, K. Tissue factor: a critical role in inflammation and cancer. *Biol Res Nurs* 2007;9:97-107.
58. Mackman, N. Role of tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:104-7.
59. Mackman, N. Tissue-specific hemostasis: role of tissue factor. *J Thromb Haemost* 2008;6:303-5.
60. Tilley, R, Mackman, N. Tissue factor in hemostasis and thrombosis. *Semin Thromb Hemost* 2006;32:5-10.

61. del Conde, I, Nabi, F, Tonda, R, et al. Effect of P-selectin on phosphatidylserine exposure and surface-dependent thrombin generation on monocytes. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2005;25:1065-70.
62. Del Conde, I, Shrimpton, CN, Thiagarajan, P, Lopez, JA. Tissue-factor-bearing microvesicles arise from lipid rafts and fuse with activated platelets to initiate coagulation. *Blood* 2005;106:1604-11.
63. Mackman, N. Triggers, targets and treatments for thrombosis. *Nature* 2008;451:914-8.
64. Roberts, HR, Hoffman, M, Monroe, DM. A cell-based model of thrombin generation. *Semin Thromb Hemost* 2006;32 Suppl 1:32-8.
65. Dempfle, CE. The TAFI system. The new role of fibrinolysis. *Hamostaseologie* 2007;27:278-81.
66. Mutch, NJ, Thomas, L, Moore, NR, Lisiak, KM, Booth, NA. TAFIa, PAI-1 and alpha-antiplasmin: complementary roles in regulating lysis of thrombi and plasma clots. *J Thromb Haemost* 2007;5:812-7.
67. Schmaier, AH, McCrae, KR. The plasma kallikrein-kinin system: its evolution from contact activation. *J Thromb Haemost* 2007;5:2323-9.
68. Nilsson, IM. Coagulation and fibrinolysis. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1987;137:11-8.
69. Mann, KG, Brummel-Ziedins, K, Orfeo, T, Butenas, S. Models of blood coagulation. *Blood Cells Mol Dis* 2006;36:108-17.
70. Levi, M, van der Poll, T. Recombinant human activated protein C: current insights into its mechanism of action. *Crit Care* 2007;11 Suppl 5:S3.
71. Tripodi, A, Valsecchi, C, Chantarangkul, V, Battaglioli, T, Mannucci, PM. Standardization of activated protein C resistance testing: effect of residual platelets in frozen plasmas assessed by commercial and home-made methods. *Br J Haematol* 2003;120:825-8.
72. Cerchiara, E, Tirindelli, MC, Giannetti, B, Dicuonzo, G, Avvisati, G. The numerous properties of the anticoagulant protein C. *Clin Ter* 2007;158:181-7.
73. Esmon, CT. Protein C pathway in sepsis. *Ann Med* 2002;34:598-605.
74. Westrick, RJ, Eitzman, DT. Plasminogen activator inhibitor-1 in vascular thrombosis. *Curr Drug Targets* 2007;8:966-1002.
75. Lattimore, JD, Wilcox, I, Nakhla, S, et al. Repetitive hypoxia increases lipid loading in human macrophages-a potentially atherogenic effect. *Atherosclerosis* 2005;179:255-9.
76. Lattimore, JD, Celermajer, DS, Wilcox, I. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2003;41:1429-37.
77. von Känel, R, Loredo, JS, Ancoli-Israel, S, et al. Association between polysomnographic measures of disrupted sleep and prothrombotic factors. *Chest* 2007;131:733-9.
78. Wolk, R, Somers, VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol* 2007;92:67-78.
79. Munoz, R, Duran-Cantolla, J, Martinez-Vila, E, et al. Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly. *Stroke* 2006;37:2317-21.
80. Pillar, G, Shehadeh, N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care* 2008;31 Suppl 2:S303-9.

81. Golbin, JM, Somers, VK, Caples, SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and pulmonary hypertension. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:200-6.
82. Tan, KC, Chow, WS, Lam, JC, et al. HDL dysfunction in obstructive sleep apnea. *Atherosclerosis* 2006;184:377-82.
83. Can, M, Acikgoz, S, Mungan, G, et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest* 2006;129:233-7.
84. Teramoto, S, Yamaguchi, Y, Yamamoto, H, et al. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2008;31:223-5.
85. Does CPAP for mild sleep apnea lower the risk of cardiovascular events? *J Fam Pract* 2008;57:155.
86. McNicholas, WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1666-70.
87. von Känel, R, Loreda, JS, Ancoli-Israel, S, Dimsdale, JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006;10:139-46.
88. Wolf, J, Lewicka, J, Narkiewicz, K. Obstructive sleep apnea: an update on mechanisms and cardiovascular consequences. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2007;17:233-40.
89. de la Pena, M, Barcelo, A, Barbe, F, et al. Endothelial Function and Circulating Endothelial Progenitor Cells in Patients with Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 2007.
90. Marney, AM, Brown, NJ. Aldosterone and end-organ damage. *Clin Sci (Lond)* 2007;113:267-78.
91. Rubinsztajn, R, Kumor, M, Byskiniewicz, K, Chazan, R. Angiotensin-converting enzyme gene polymorphism in patients with obstructive sleep apnea. *Pol Arch Med Wewn* 2004;112:817-22.
92. Fletcher, EC, Bao, G, Li, R. Renin activity and blood pressure in response to chronic episodic hypoxia. *Hypertension* 1999;34:309-14.
93. Saarelainen, S, Seppala, E, Laasonen, K, Hasan, J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997;5:115-8.
94. Williams, A, Scharf, SM. Obstructive sleep apnea, cardiovascular disease, and inflammation--is NF-kappaB the key? *Sleep Breath* 2007;11:69-76.
95. Kasasbeh, E, Chi, DS, Krishnaswamy, G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *South Med J* 2006;99:58-67; quiz 8-9, 81.
96. Cheng, C, Huang, M, Liu, S, Lin, K, Huang, Y. Traditional cardiovascular risk factors but not homocysteine are associated with obstructive sleep apnea. *Nutr Res* 2006;26:59-64.
97. Savransky, V, Nanayakkara, A, Li, J, et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:1290-7.
98. Ward, SA, Macias, D, Whipp, BJ. Is breath-hold time an objective index of exertional dyspnoea in humans? *Eur J Appl Physiol* 2001;85:272-9.
99. Albano, G, Guagliardo, F. Regulation of the heart rate in humans. I. Behavior of the heart rate during voluntary apnea. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1974;50:1765-9.

100. Albano, G, Guagliardo, F. Regulation of the heart rate in humans. II. Characteristics of the response during voluntary apnea. *Boll Soc Ital Biol Sper* 1974;50:1770-4.
101. Ahn, B, Nishibayashi, Y, Okita, S, et al. Heart rate response to breath-holding during supramaximal exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol* 1989;59:146-51.
102. Chapman, ES, Sorette, M, Hetherington, E, et al. A rapid, automated flow cytometric method to measure activated degranulated platelets by density determination. *Thromb Haemost* 2003;89:1004-15.
103. Briggs, C, Harrison, P, Machin, SJ. Continuing developments with the automated platelet count. *Int J Lab Hematol* 2007;29:77-91.
104. Harrison, P, Briggs, C, Machin, SJ. Platelet counting. *Methods Mol Biol* 2004;272:29-46.
105. Linden, MD, Freglinger, AL, Barnard, MR, et al. Application of flow cytometry to platelet disorders. *Semin Thromb Hemost* 2004;30:501-11.
106. Harrison, P, Horton, A, Grant, D, Briggs, C, Machin, S. Immunoplatelet counting: a proposed new reference procedure. *Br J Haematol* 2000;108:228-35.
107. Wallen, NH, Goodall, AH, Li, N, Hjemdahl, P. Activation of haemostasis by exercise, mental stress and adrenaline: effects on platelet sensitivity to thrombin and thrombin generation. *Clin Sci* 1999;97:27-35.
108. Wallen, NH, Held, C, Rehnqvist, N, Hjemdahl, P. Effects of mental and physical stress on platelet function in patients with stable angina pectoris and healthy controls. *Eur Heart J* 1997;18:807-15.
109. Minoguchi, K, Yokoe, T, Tazaki, T, et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;175:612-7.
110. Shitrit, D, Peled, N, Shitrit, AB, et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005;94:544-7.
111. von Känel, R, Bardwell, WA, Berry, CC, Dimsdale, JE. Independent contribution of psychological factors to fibrin turnover in subjects with sleep apnoea and/or systemic hypertension. *Clin Sci* 2002;103:331-7.
112. von Känel, R, Dimsdale, JE, Ancoli-Israel, S, et al. Poor sleep is associated with higher plasma proinflammatory cytokine interleukin-6 and procoagulant marker fibrin D-dimer in older caregivers of people with Alzheimer's disease. *J Am Geriatr Soc* 2006;54:431-7.
113. Mausbach, BT, Ancoli-Israel, S, von Känel, R, et al. Sleep disturbance, norepinephrine, and D-dimer are all related in elderly caregivers of people with Alzheimer disease. *Sleep* 2006;29:1347-52.
114. Barcelo, A, Llompарт, E, Barbe, F, et al. Plasminogen activator inhibitor-I (PAI-I) polymorphisms in patients with obstructive sleep apnoea. *Respir Med* 2002;96:193-6.
115. Zamarron, C, Ricoy, J, Riveiro, A, Gude, F. Plasminogen Activator Inhibitor-1 in Obstructive Sleep Apnea Patients with and without Hypertension. *Lung* 2008.
116. Davie, EW, Kulman, JD. An overview of the structure and function of thrombin. *Semin Thromb Hemost* 2006;32 Suppl 1:3-15.
117. Hemker, HC. Recollections on thrombin generation. *J Thromb Haemost* 2008;6:219-26.

118. Hemker, HC, Al Dieri, R, De Smedt, E, Beguin, S. Thrombin generation, a function test of the haemostatic-thrombotic system. *Thromb Haemost* 2006;96:553-61.
119. Lawrie, AS, Gray, E, Leeming, D, et al. A multicentre assessment of the endogenous Thrombinpotential using a continuous monitoring amidolytic technique. *Br J Haematol* 2003;123:335-41.
120. Hemker, HC, Al Dieri, R, Beguin, S. Thrombin generation assays: accruing clinical relevance. *Curr Opin Hematol* 2004;11:170-5.
121. Chantarangkul, V, Clerici, M, Bressi, C, Giesen, PL, Tripodi, A. Thrombin generation assessed as endogenous thrombin potential in patients with hyper- or hypo-coagulability. *Haematologica* 2003;88:547-54.

Abkürzungsverzeichnis

ADP	Adenosindiphosphat
AHI-Index	Apnoe-Hypopnoe-Index
APC	Aktiviertes Protein C
AT III	Antithrombin III
AT II	Angiotensin II
AUC	Area Under the Curve
BMI	Body Mass Index
CD	Cluster of Differentiation
CES-D	Center for Epidemiological Studies- Depression Scale
CM	Cook-Medley Hostility Scale
C-max	Maximale Anstiegsgeschwindigkeit
COX-1	Cyclooxygenase-1
COX-2	Cyclooxygenase-2
(n) CPAP	(nasal) Continuous Positive Airway Pressure
CRP	C-Reaktives Protein
DAG	Diacylglycerol
DDIM	D-Dimer
ETP	Endogenes Thrombin Potential
F	Faktor
FBG	Fibrinogen
FDP	Fibrinogendegradationsprodukte
FGF	Fibroblast Growth Factor
Gla	γ -carboxylierte Glutaminsäure
gp/GP	Glykoprotein
HDL	High Density Lipoproteins
HF	Herzfrequenz
HF.L1	Herzfrequenz während der ersten 30 Sekunden Luftanhalten
HF.L2	Herzfrequenz während der zweiten 30 Sekunden Luftanhalten
HF.L3	Herzfrequenz während der dritten 30 Sekunden Luftanhalten
HF.L4	Herzfrequenz während der vierten 30 Sekunden Luftanhalten
HF.L5	Herzfrequenz während des letzten unbegrenzten Luftanhaltens
HF.Leer	Herzfrequenz bei Beginn des Versuchs
HMWK	High Molecular Weight Kininogen
ICAM-1	Intracellular Adhesion Molecule 1
IL6	Interleukin 6
IL8	Interleukin 8
INR	Internationale normalisierte Ratio

IP3	Inositoltriphosphat
L_30	Luftanhalten 30 Minuten
L_5	Luftanhalten 5 Minuten (nach dem Luftanhalteversuch)
L_B	Luftanhalten Basis
LDL	Low Density Lipoproteins
MPC	Mean Platelet Component
Mr	Relatives Molekulargewicht
MRT	Magnetresonanztomographie
NL_30	Nichtluftanhalten 30 Minuten
NL_5	Nichtluftanhalten 5 Minuten
NL_B	Nichtluftanhalten Basis
NO	Stickstoffmonoxid
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
P ₂₅	25. Perzentile
P ₇₅	75. Perzentile
PAI-1	Plasminogenaktivatorinhibitor 1
PAR	Proteaseaktivierte Rezeptoren
PDGF	Platelet-derived Growth Factor
PECAM-1	Platelet/endothelial Zelladhäsionsmolekül
PF	Plättchenfaktor
PGI ₂	Prostazyklin
PIVKA	Proteins Induced in Vitamin K Absence
POMS	Profile of Mood States
PSGL-1	P-Selektin Glykoproteinligand-1
(a)PTT	(aktivierte) partielle Thromboplastinzeit
RAGE	Receptors for advanced glycosylation endproducts
sO ₂	Sauerstoffsättigung
sO ₂ .L1	Sauerstoffsättigung während der ersten 30 Sekunden Luftanhalten
sO ₂ .L2	Sauerstoffsättigung während der zweiten 30 Sekunden Luftanhalten
sO ₂ .L3	Sauerstoffsättigung während der dritten 30 Sekunden Luftanhalten
sO ₂ .L4	Sauerstoffsättigung während der vierten 30 Sekunden Luftanhalten
sO ₂ .L5	Sauerstoffsättigung während des letzten unbegrenzten Luftanhaltens
sO ₂ .Leer	Sauerstoffsättigung bei Beginn des Versuches
T-lag	Lag-time
T-max	Zeit bis zum maximalen Anstieg
t-PA	Tissue Plasminogenaktivator
TAFI	Thrombin-activable inhibitor of fibrinolysis
TAT	Thrombin-Antithrombin III-Komplex
TF	Tissue Faktor

TFPI	Tissue Factor Pathway Inhibitor
TGF- β	Transformation Growth Factor- β
Thr	Thrombozyten
TM	Thrombomodulin
TPZ	Thromboplastinzeit
TXA ₂	Thromboxan A ₂
VCAM-1	Vascular Cell Adhesion Molecule-1
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
vWF	von-Willebrand-Faktor
ZSA	Zentrale Schlafapnoe
ZSAS	Zentrales Schlafapnoesyndrom
α_2 AP	α_2 -Antiplasmin
α_2 M	α_2 -Makroglobulin

Erklärung

„Ich, Nathalie Julia Rashmi Edle von Jaschke, geb. 01.12.1982 in Berlin, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertationsschrift mit dem Thema: *„Die Auswirkung von Apnoe auf hämostaseologische Kenngrößen bei gesunden männlichen Probanden“* selbst verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel benutzt, ohne die (unzulässige) Hilfe Dritter verfasst und auch in Teilen keine Kopien anderer Arbeiten dargestellt habe.“

Danksagung

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Prof. Röcker für die Überlassung des Themas und die freundliche Betreuung. Die Abfassung der hier vorliegenden Arbeit war nur durch seine stetige Motivation möglich.

Ebenfalls bedanken möchte ich mich bei Frau Meier-Buttermilch und allen Mitarbeitern des Labor 28, die einen reibungslosen organisatorischen Ablauf möglich gemacht haben. Mein Dank gilt auch Frau Dr. Ziemer, die die Durchführung des ETP-Tests im ZLP der Charité ermöglichte.

Bei Herrn Prof. Hopfenmüller möchte ich mich für die freundliche Unterstützung bei der statistischen Auswertung bedanken.

Bedanken möchte ich bei Herrn Herrmann Huber von der Firma Dade Behring für die Überlassung der Testkits und bei Herrn Dipl.-Ing. Koralewski, der mir freundlicherweise das Pulsoximeter zur Verfügung gestellt hat.

Lebenslauf

„Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.“