

Aus dem Vivantes Klinikum Berlin-Neukölln  
Abteilung für Innere Medizin I ( Kardiologie u. Intensivmedizin)  
Abteilung für Innere Medizin III ( Pneumologie)  
Akademisches Lehrkrankenhaus  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Obstruktive Schlafapnoe und Hypertonus: Einfluss einer  
einwöchigen Therapiepause von nCPAP auf den Blutdruck

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Sven Löck

aus Hildesheim

Gutachter: 1. Prof. Dr. med. P. Dorow  
2. Priv.-Doz. Dr. med. I. Fietze  
3. Prof. Dr. med. F.W. Lohmann

Datum der Promotion: 23. September 2009

# Inhaltsverzeichnis

	Seite
<b>1. Einleitung</b> .....	1
<b>2. Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom und arterieller Hypertonus: Einfluss der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck</b> .....	1
2.1 Obstruktive Schlafapnoe.....	1
2.1.1 Symptomatik der OSA.....	3
2.1.2 Morbidität und Mortalität.....	3
2.1.3 Diagnostik.....	3
2.1.4 Therapie der OSA.....	4
2.2 Arterieller Hypertonus.....	5
2.2.1 Zusammenhang von OSA und Hypertonus.....	6
2.2.2 Begleiterkrankungen und Prognose.....	7
2.2.3 Pathomechanismen der Blutdruckveränderung bei OSA.....	8
2.2.4 Kurzfristig wirksame Blutdruckmodulatoren.....	10
2.2.5 Längerfristig wirksame Blutdruckmodulatoren.....	11
<b>3. Fragestellung</b> .....	11
<b>4. Patientenauswahl und Methoden</b> .....	12
4.1 Patienten.....	12
4.2 Polysomnographie.....	14
4.3 Blutdruckmessung.....	15
<b>5. Studienprotokoll</b> .....	16
<b>6. Statistik</b> .....	18

<b>7.</b>	<b>Ergebnisse</b> .....	19
7.1	Demographische Daten.....	19
7.2	Einfluss der nCPAP-Therapiepause auf die nächtliche Atmung.....	21
7.3	Einfluss der nCPAP-Therapiepause auf den Blutdruck und die Herzfrequenz.....	22
<b>8.</b>	<b>Diskussion</b> .....	23
8.1	Ergebnisse in Bezug auf die Ausgangshypothese.....	23
8.2	Einfluss der nCPAP-Therapieunterbrechung auf den Blutdruck.....	23
8.3	Ursachen der längerfristigen Blutdruckmodulation.....	26
8.4	Einfluss der nCPAP-Therapieunterbrechung auf die Schlafapnoe.....	27
8.5	Einfluss der nCPAP-Therapieunterbrechung auf die Herzfrequenz.....	28
8.6	Konsequenzen für die Praxis.....	28
9.	<b>Zusammenfassung</b> .....	30
10.	<b>Literaturverzeichnis</b> .....	31
11.	<b>Verzeichnis der Abkürzungen</b> .....	41

**Lebenslauf**

**Selbstständigkeitserklärung**

**Danksagung**

# **Obstruktive Schlafapnoe und Hypertonus: Einfluss einer einwöchigen Therapiepause von nCPAP auf den Blutdruck**

## **1. Einleitung**

Das Verhältnis von schlafbezogenen Atmungsstörungen und kardiovaskulären Erkrankungen hat in den letzten 10 Jahren erhöhte Aufmerksamkeit gefunden (6,7,8,32,63,73). Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ein unabhängiger Risikofaktor für den arteriellen Hypertonus ist (8,13,14,21,57,117). Diese Erkenntnis wird u. a. dadurch untermauert, dass die Therapie der OSA mittels nasaler Überdruckbeatmung (nCPAP) den Blutdruck senken kann (1,5,23,37,55). Es ergibt sich im Umkehrschluss die Frage nach der klinischen Relevanz hinsichtlich des Blutdruckverhaltens oder eines möglicherweise kritischen Anstiegs des Blutdrucks mit konsekutiven kardiovaskulären Risiken infolge einer Pause der nCPAP-Therapie bzw. infolge einer unzureichenden Therapiecompliance oder eines plötzlichen Therapieabbruchs.

Zu diesem Problem, speziell zum Blutdruckverhalten in einer solchen Situation, sind bisher keine Daten bekannt. Der Schwerpunkt unseres Interesses lag daher auf der Untersuchung des Blutdruckverhaltens nach 7- bis 10-tägiger Therapiepause der bestehenden nCPAP-Therapie.

## **2. Obstruktive Schlafapnoe und Hypertonus: - Einfluss der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck**

### **2.1 Obstruktive Schlafapnoe**

OSA ist eine Erkrankung, deren pathophysiologische Konsequenzen auf kardiovaskuläre Erkrankungen erst in den letzten Jahren systematisch untersucht werden. Bei OSA handelt es sich dabei um eine schlafbezogene Atemstörung, die mit Atempausen, den Apnoen und Phasen von Hypoventilationen, den Hypopnoen einhergeht. Diese Ventilationsstörungen treten unter gewissen Voraus-

setzungen auch physiologischerweise im Schlaf auf. Bei OSA sind sie jedoch gehäuft und verlängert und als Folge dessen mit einer deutlichen Abnahme der O<sub>2</sub>-Sättigung im Blut verbunden.

Die Häufigkeit des Auftretens der obstruktiven Schlafapnoe in der Bevölkerung wird oft unterschätzt. Epidemiologische Untersuchungen haben gezeigt, dass die Häufigkeit bei 1 bis 2 % der Frauen und 4 % der Männern liegt (116), im Alter zwischen 40 und 60 Jahren sogar bei bis zu 10 % der männlichen Bevölkerung in Westeuropa (65).

Faktoren, die die Ausbildung einer OSA unterstützen, sind habitusbedingte anatomische Eigenarten wie z.B. Adipositas, ein enger Oropharynx, Tonsillar- und Uvulahypertrophie. Zusätzlich geht man auch von einer zentralen Atemregulationsstörung als einem in verschiedener Ausprägung vorhandenem Faktor aus. Dabei kommt es im Schlaf durch den nachlassenden Muskeltonus im Oropharynx zu einem Kollaps der oberen Atemwege, der eine Belüftung der unteren Atemwege verhindert. Die Ursache der Atemregulationsstörung ist unklar.

Die resultierende Hypoxämie führt zu einer zentralnervös induzierten, sich langsam aufschaukelnden Gegenbewegung der inspiratorischen Atemmuskeln. Diese Bewegungen führen zu einem negativen intrathorakalen Druckanstieg. Ab einem bestimmten Punkt tritt, bedingt durch den progressiven O<sub>2</sub>-Sättigungsabfall und die frustranen, auf eine Inspiration ausgerichteten Bewegungen der Atemhilfsmuskulatur, eine zentralnervöse Weckreaktion (Arousal) ein. Sie bewirkt eine Tonuszunahme der Muskulatur der oberen Atemwege, die die Atemwege wieder öffnet.

Dieser Mechanismus kann sich in einer Nacht bis zu mehrere hundert Mal wiederholen. Die Apnoe- oder Hypopnoephasen (Teilverschluss der Atemwege) sind unterschiedlich lang und können bis zu einer Dauer von über 2 Minuten anhalten.

Als Folge von gehäuften Arousals kommt es zu einer Veränderung des physiologischen Schlafprofils. Man spricht dann von einer Zerstückelung oder Fragmentierung des Schlafes. Durch das veränderte Schlafprofil werden tiefere Schlafstadien gar nicht oder nicht mehr ausreichend lange erreicht - der Schlaf ist dadurch nicht erholsam.

### **2.1.1 Symptomatik der OSA**

Das Leitsymptom der OSA ist die vermehrte Tagesmüdigkeit trotz ausreichend langer Schlafdauer (Hypersomnie). Weitere häufig anzutreffende Symptome sind: Einschlafneigung am Tage, speziell bei monotonen Tätigkeiten, unregelmäßiges, lautes Schnarchen, generelle Adynamie, abnehmende Libido, morgendliche Unausgeschlafenheit und Cephalgien, Konzentrations- und Hirnleistungsstörungen. Nicht selten beobachtet der Partner Atempausen im Schlaf.

Diese Symptome sind meist der Auslöser dafür, einen Arzt zu konsultieren. In Abhängigkeit von der Ausprägung der Atemstörung und der Symptomatik wird die Indikation zur Behandlung gestellt.

### **2.1.2 Morbidität und Mortalität**

Neben der Akutsymptomatik besteht eine weitere wichtige klinische Bedeutung der OSA in den Komplikationen und Folgeerkrankungen.

Mehrere retrospektive Studien fanden eine erhöhte Morbidität und Mortalität bei Schlafapnoe-Patienten. Die 5-Jahres-Letalität der unbehandelten OSA wird in der Literatur mit 11 bis 15 % angegeben (39,85,94). Dabei besteht allerdings ein Zusammenhang mit dem Schweregrad der Atmungsstörung. In einer retrospektiven Studie von He et al. (39) war die Mortalität bei unbehandelten Schlafapnoe-Patienten mit einem Befund mittleren Schweregrades um 37 % gegenüber der normalen Sterblichkeit gesteigert.

Es wird vermutet, dass diese Morbiditäts- und Mortalitätszunahme Folge kardiovaskulärer Begleiterkrankungen ist. Der arterielle Hypertonus steht dabei im Mittelpunkt der Betrachtungen (s. **1.2**) (15,33,62,75).

### **2.1.3 Diagnostik**

Anhand der Symptomatik von Tagesmüdigkeit, unregelmäßigem Schnarchen und fremdanestisch beobachteten Apnoen im Schlaf, wird in den meisten Fällen bereits die Verdachtsdiagnose einer schlafbezogenen Atmungsstörung gestellt werden können. Meist führt der Weg bis zur endgültigen

Diagnose einer OSA zunächst über eine pneumologische oder HNO-ärztliche Untersuchung. Daran schließt sich in Deutschland üblicherweise eine ambulante Screening-Untersuchung mittels eines mobilen Polygraphiegeräts an.

Diese Screeninggeräte leiten in der Mehrzahl bereits die gleichen respiratorischen Parameter ab, die auch später in der eigentlichen Polysomnographie aufgezeichnet werden. Nicht erfasst werden dagegen die neurologischen Parameter zur Qualifizierung der Schlafstadien. Anhand der Voruntersuchungen lässt sich bereits recht genau eingrenzen, ob eine OSA vorliegt oder nicht.

Die definitive Diagnose wird mittels einer vollständigen Polysomnographie im Schlaflabor gestellt. Dabei wird die Schlafqualität in Hinblick auf die Länge des Nachtschlafs sowie die Dauer und Abfolge der verschiedenen Schlafstadien und die Häufigkeit der Unterbrechungen beurteilt. Die nächtlichen Atemstörungen werden als Apnoen oder Hypopnoen klassifiziert und pro Stunde gemittelt in der Polysomnographie als **Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)** oder in der Polygraphie als **Respiratory Disturbance-Index (RDI)** bezeichnet. Kommt es zum Zusammentreffen von typischer Symptomatik in Verbindung mit einer Häufung nächtlicher Apnoe- oder Hypopnoephasen, in der Regel von 10 oder mehr pro Stunde, und einem dadurch beeinträchtigten Nachtschlaf der Patienten, sollte eine Therapie eingeleitet werden (4,20).

#### **2.1.4 Therapie der OSA**

Zur Therapie der OSA bestehen verschiedene Möglichkeiten, die oft miteinander kombiniert werden. Empfohlen wird die Einhaltung eines ausreichend langen und zeitlich annähernd geregelten Nachtschlafes. Beruhigende oder relaxierende Substanzen in den Stunden vor Beginn der Schlafperiode wie z.B. Alkohol, Schlaf- oder Beruhigungsmittel sollten vermieden werden, da diese eine Zunahme der Symptomatik verursachen. Diese Maßnahmen werden im Allgemeinen als „Schlafhygiene“ bezeichnet.

Aufgrund des Zusammenhanges der Erkrankung mit dem Übergewicht, sollte eine deutliche Gewichtsabnahme mit dem Ziel der Normalisierung des Körpergewichtes bzw. des Body-Mass-Index (BMI) angestrebt werden. Bei ausschließlich lageabhängigen Apnoen oder Hypopnoen, in der Regel in Rückenlage auftretend, kann ein Versuch mit Maßnahmen zur Verhinderung der entsprechenden Körperposition indiziert sein (Spezialkissen, etc.). Diese Maßnahmen sind in der Regel jedoch nur

bei leichteren Befunden ausreichend.

In der Behandlung der ausgeprägten OSA hat sich bereits seit mehr als 20 Jahren die nächtliche Applikation eines Überdruckes über eine Nasenmaske, kurz nCPAP-Therapie (nasal Continuous Positive Airway Pressure), etabliert. Dabei benutzt der Patient ein Gerät, das ihm über eine Nasenmaske mit einem individuell, je nach Bedarf eingestellten Druck kontinuierlich Raumluft zuführt und dadurch den Kollaps der oberen Atemwege mechanisch verhindert.

Die nCPAP-Therapie hat die früher in Einzelfällen durchgeführte Tracheotomie fast vollständig abgelöst. Es wurde im Rahmen von mehreren Studien belegt, dass es durch die Behandlung der OSA, insbesondere durch die nCPAP-Therapie (1,24,52,70,110), aber auch durch Tracheotomie (34,35,83) und in einigen Fällen auch durch UPPP [= Uvulo-Palato-Pharyngo-Plastik ](60) zu einer deutlichen Besserung bis vollständigen Reversibilität der Atemstörungen kommt. Eine Auswirkung auf die Langzeitprognose der Erkrankung konnte durch die bisherigen Untersuchungen jedoch noch nicht gesichert werden. Dies müssen Ergebnisse von Langzeitstudien in den nächsten Jahren belegen.

Durch prospektive Untersuchungen (4,20,88) konnte ein positiver Effekt auf die Vigilanz und Leistungsfähigkeit nachgewiesen werden. Alternativ kann in Einzelfällen, bei therapierefraktären Patienten oder Complianceproblemen, eine operative Maßnahme im Bereich der oberen Atemwege (Entfernung von Gaumensegel, Zäpfchen, Tonsillen etc. und Straffung des Zungengrunds) indiziert sein. Bei anatomischen Besonderheiten im Rachenbereich wie einem überlangen Zäpfchen oder einer Tonsillarhypertrophie, kann eine Operation ebenfalls hilfreich sein. Erweiterte Operationen am weichen Gaumen (z.B. UPPP) sind jedoch nur bei leichtgradiger OSA ausreichend wirksam, Gleiches gilt für die Zungengrundstraffung (77,96,100).

## **2.2 Arterieller Hypertonus**

Die OSA ist überdurchschnittlich häufig mit einem Hypertonus vergesellschaftet (14,36,46,56,58,65). Die Prävalenz der arteriellen Hypertonie in der Bevölkerung liegt bei 20 %. Patienten mit einer OSA haben demgegenüber in mehr als 50 % einen Hypertonus. Umgekehrt ist die Prävalenz der OSA bei Patienten mit Bluthochdruck auf 30 bis 40 % erhöht (58,74). Diese Korrelation beweist aber noch nicht die kausale Beziehung beider Erkrankungen. Der Hypertonus kann

bereits unabhängig vom der OSA bestanden haben und durch gemeinsame Faktoren wie die Adipositas aggraviert worden sein.

Durch aktuelle Studien konnte gezeigt werden, dass eine Verbindung zwischen Hypertonus und OSA auch bei Berücksichtigung gemeinsamer Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, Body-Mass-Index, Alkohol- oder Nikotinkonsum (8,21) besteht. Dies legt eine kausale Beziehung beider Erkrankungen nahe. Ein Hypertonus, der durch eine OSA ausgelöst wird, muss dann als sekundärer Hypertonus verstanden werden (79). Die Annahme einer kausalen Beziehung wird durch die Beobachtung mehrerer Phänome unterstützt.

### **2.2.1 Zusammenhang von OSA und Hypertonus**

Das Postulat eines Zusammenhanges von OSAS und arteriellem Hypertonus wird durch mehrere Studien untermauert. Epidemiologische Untersuchungen wie beispielsweise die Arbeiten von Young et al. (116,117) und Peppard et al. (87) konnten einen Zusammenhang zwischen der Wahrscheinlichkeit, nach Jahren einen arteriellen Hypertonus zu entwickeln, und dem Schweregrad einer bestehenden schlafbezogenen Atmungsstörung herstellen.

In verschiedenen tierexperimentellen Anordnungen konnte durch Atempausen eine Blutdrucksteigerung induziert werden. Bei Ratten und Hunden konnte eine Blutdruckerhöhung als Folge wiederholter Hypoxien ausgelöst werden. Diese Blutdruckerhöhung war auch über den Zeitraum des Experiments wirksam. Der blutdrucksteigernde Effekt war durch die Hypoxie verursacht, denn Untersuchungen bei gleichzeitiger Hyperkapnie bzw. Hypokapnie erbrachten keinen Unterschied im Ergebnis (6,27,28).

Beim Menschen ließ sich als Folge nächtlicher Hypoxien eine Steigerung der Sympathikusaktivität auch am Tage nachweisen (27,41,71). Als Beleg dafür wurden Auswirkungen der Apnoen auf neurohormonale Faktoren gefunden. So konnten bei Patienten mit OSA z. B. erhöhte Katecholaminspiegel (Noradrenalin) im Urin während des Tages, aber auch nachts, und eine aufgehobene Tagesrhythmik der Katecholaminausschüttung nachgewiesen werden (30) (siehe auch unter 1.2.3.2). Diese pathologischen Veränderungen waren nach der Therapie der Apnoen wieder normalisiert, bzw. in Kontrollen an gesunden Probanden nicht vorhanden (43). Weitere Beeinflussung der Tag-Nacht-Rhythmik des Blutdrucks werden verschiedenen vasoaktiven Substanzen wie z. B. dem En-

dothelin zugeschrieben, das bei OSA-Patienten im Vergleich zu Kontrollen signifikant erhöht ist (10).

Als wichtigster und entscheidender Hinweis für den Zusammenhang nächtlicher Apnoephasen mit einer prolongierten Blutdruckerhöhung gilt der positive Einfluss der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck. Durch Beseitigung der nächtlichen Apnoephasen konnte eine Normalisierung des Blutdruckes erreicht werden. Anfangs gelang dies mittels Tracheotomie, später mittels nCPAP-Therapie. So zeigten bereits Anfang der siebziger Jahre Coccagna et al. (11) einen Zusammenhang von Tagesmüdigkeit, nächtlicher periodischer Atmung und arteriellem Hypertonus sowie die Reversibilität des bestehenden Hypertonus nach Tracheotomie. Guilleminault et al. (34,35) kamen 1975/76 zu ähnlichen Ergebnissen bei der Untersuchung von 8 Kindern, die unter einem Schlafapnoe-Syndrom litten und ebenfalls mittels Tracheotomie behandelt wurden. Nach der Einführung alternativer Behandlungsmethoden, speziell der nicht-invasiven und bis heute als Standardtherapie etablierten nCPAP-Therapie, zeigten Studien von Guilleminault und Suzuki (37) oder von Mayer et al. (63) sowie zahlreichen anderen Autoren Anfang der neunziger Jahre Blutdruck-senkende Auswirkungen auch für diese Therapieform (1,5,24,43,69,104,109,110).

Untersuchungen über die Langzeitauswirkungen der OSA, die Prävalenz des arteriellen Hypertonus bei OSA und die Assoziation beider Erkrankungen zeigten eine deutliche Erhöhung der Morbidität und Mortalität bei OSA im Allgemeinen und bei OSA mit begleitendem arteriellem Hypertonus im Besonderen (57,65,68,112).

Die pathogenetische Beziehung zwischen OSA und Hypertonus ist im Einzelnen noch unklar. Die Absenkung des Blutdruckes durch Therapie der OSA ist aber ein deutlicher Hinweis auf eine kausale Verknüpfung beider Erkrankungen. Daraus ergibt sich die Hoffnung, mit der nCPAP-Therapie, neben der Besserung der klinischen Symptomatik, auch eine Reduktion der Erkrankungshäufigkeit und der Sterblichkeit zu erreichen (42,52,62,64,83,93).

### **2.2.2 Begleiterkrankungen und Prognose**

Weitere Begleit- und Folgeerkrankungen der OSA könnten für eine zusätzliche Prognoseverschlechterung verantwortlich sein (47,62,66,70,84,107). Die Entwicklung einer linksventrikulären Hypertrophie durch einen langjährigen Hypertonus ist beispielsweise ein bekanntes Phänomen

(15,38,107). Es konnte in diesem Zusammenhang auch nachgewiesen werden, dass es bei OSA auch ohne Anzeichen eines manifesten Hypertonus zur Entwicklung einer Linksherzhypertrophie kommen kann (40). Als ursächlich für die morphologisch-anatomische Veränderung wird dabei die auch ohne manifesten Hypertonus erhöhte Sympathikusaktivität bei OSA mit gleichzeitiger Störung der Regulation von verschiedenen Wachstumshormonen angeschuldigt. Verantwortlich dafür könnten die Apnoe-assoziierten akuten Blutdruckspitzen und andere pathophysiologische Faktoren wie akute rezidivierende Hypoxien, Hyperkapnie, Azidose, Arousals und Tachykardien sein.

Es gibt Hinweise auf eine gesteigerte Komorbidität zwischen OSA und koronarer Herzkrankheit (KHK). Eine kausale Beziehung beider Erkrankungen ist nicht bewiesen. Jedoch besteht bei OSA aufgrund der häufigen Komorbidität mit Adipositas und Hypertonus ein ähnliches Risikoprofil wie bei der KHK. Durch die gehäuft auftretenden nächtlichen Hypoxämien kommt es auch zu Myokardhypoxien, die zu elektrischer Instabilität mit dem Risiko maligner Herzrhythmusstörungen und auch zu Infarzierungen führen könnten (54). Als weitere, mit einer OSA assoziierten Komplikation, wird der ischämische Insult angesehen. So zeigte sich bei Patienten mit Hinweisen auf eine schlafbezogene Atmungsstörung ein deutlich erhöhtes Schlaganfallrisiko (78). Als ursächlich nimmt man eine Änderung der rheologischen Verhältnisse (Blutviskosität), einen apnoeassoziierten intrakraniellen Druckanstieg und plötzliche Änderungen des cerebralen Perfusionsdruckes an. Für die Verbindung von OSA und Schlaganfall spricht auch die beschriebene Häufung ischämischer Insulte in den frühen Morgenstunden.

### **2.2.3 Pathomechanismen der Blutdruckveränderung bei OSA**

Der Einfluss der nächtlichen Apnoe-/bzw. Hypopnoephasen auf den Blutdruck und die daraus folgenden Konsequenzen wurde in mehreren Studien untersucht.

Obstruktive Apnoen bedingen eine Steigerung der sympathikotonen Aktivität. Dafür spricht die erhöhte Katecholaminausscheidung im Urin (30) sowie die am N. peronäus abgeleitete gesteigerte Nervenaktivität. Apnoen bewirken auch eine periphere Vasokonstriktion bzw. die Verhinderung einer physiologischen Vasodilatation durch Veränderung endothelabhängiger Mediatoren (36).

Als ursächlich für die Blutdruckerhöhung wurden hauptsächlich die begleitenden Hypoxien angeschuldigt (29,37,41,98). In weiteren Untersuchungen wurde gefunden, dass zusätzlich zu den rezidi-

vierenden Hypoxien und der teilweise bestehenden Hyperkapnie auch die gehäuften Arousals über eine Erhöhung des Sympathikotonus und des totalen peripheren Widerstands einen Blutdruckanstieg verursachen (71). Am deutlichsten werden die Veränderungen des Blutdrucks anhand von 24-h-Blutdruckprofilen, die im Vergleich mit Kontrollpersonen ein fehlendes Absinken des Blutdruckes während der Nachtphase zeigen (51,66,76,105). Dieses als „Non-Dipping“ (im Vergleich zum physiologischen „Dipping“) bezeichnete Verhalten ist typisch für sekundäre Hypertonieformen und wird als weiteres Argument dafür angeführt, den Hypertonus bei OSA als sekundäre Hypertonie zu klassifizieren, wie in der amerikanischen und mittlerweile auch deutschen Hypertonieklassifikation bereits praktiziert.

Zusätzlich zu den beschriebenen hormonellen, hämodynamischen und lokal gefäßregulatorischen Regelkreisen kommt es durch die starken intrathorakalen Druckschwankungen zu unphysiologischen Volumenverschiebungen. Die Druckschwankungen entstehen durch eine frustrane Atemanstrengung während der Obstruktion, das sog. „Müller-Manöver“, mit der Entwicklung starker negativer intrathorakaler Drücke (15,37). Dabei kommt es bei einigen Patienten während einer Apnoephase zu kurzzeitigen Blutdruckspitzen von 150 bis 300 mmHg (64,65).

Häufig treten in einer Nacht 300 bis 500 Apopnoe/Hypopnoephasen mit erheblichen Blutdruckschwankungen auf. Der physiologische Tag-Nacht-Rhythmus ist hierdurch oft aufgehoben. Die nächtliche Blutdruckkurve verläuft bei OSA nicht selten auf dem gleichen oder sogar einem höheren Niveau im Vergleich zu den tagsüber gemessenen Werten (47,76,79,98,107). Die Erhöhung des systemischen Blutdruckes bis zu o. g. extremen Werten findet ausschließlich während bzw. direkt im Anschluss an eine obstruktive Apnoe statt. Es kommt jedoch auch am Tage zu einer andauernden Blutdrucksteigerung, i. S. eines manifesten arteriellen Hypertonus (13,14,22,33,37,41). Zur Erklärung dieses Phänomens wurden verschiedene Untersuchungen, teilweise auch im Rahmen von Tierversuchen, durchgeführt (6,49). Die Ergebnisse der Untersuchungen weisen überwiegend auf fünf pathophysiologische Mechanismen der Zusammenhänge des arteriellen Hypertonus mit der OSA hin:

- die Hypoxämie (29,41,111),
- intrathorakale Druckschwankungen (111),
- wechselnde Volumenbelastungen (65) und
- die Herzfrequenzvariabilität (via Modulation des autonomen Nervensystems) (85,113)
- gehäuften Arousals (2,41,65,104,113).

Diese Faktoren verändern das kardiovaskuläre System und den Blutdruck kurzfristig und langfristig über verschiedene Ansatzpunkte:

Über pulmonale, kardiale und cerebrale hämodynamische Einflüsse, einschließlich der Herzfrequenzvariabilität; über das autonome Nervensystem, speziell den Sympathikus;

über die Verschiebung intravasaler Volumina sowie den Einfluss hormoneller Faktoren und letztlich über die Einflüsse lokaler gefäßregulatorischer Mechanismen auf den Blutdruck (65,67).

#### **2.2.4 Kurzfristig wirksame Blutdruckmodulatoren**

Die kurzfristigen Veränderungen des Blutdrucks lassen sich mit dem Ablauf einer obstruktiven Apnoe in einen zeitlichen Zusammenhang bringen. Dazu wird die Apnoephase grob in drei Abschnitte eingeteilt (89):

In der ersten Phase, nach Obstruktion der oberen Atemwege, kommt es meist zu einer noch geringen gegenregulatorischen Atemanstrengung mit der Entwicklung eines leichten intrathorakalen Unterdruckes, einem minimalen Abfall der O<sub>2</sub>-Sättigung und des Blutdrucks bei nahezu unveränderter Herzfrequenz und konstantem Sympathikotonus. In der zweiten Phase steigern sich die Atemanstrengungen mit konsekutiv zunehmenden intrathorakalen Druckschwankungen, einer Abnahme der Herzfrequenz (Bradykardie) und der Sauerstoffsättigung, einer Zunahme der Frequenzvariabilität und des Blutdrucks. Die dritte Phase beendet die Apnoe und zeichnet sich durch eine ausgeprägte kompensatorische Hyperventilation aus. Es kommt dabei zu einer starken Zunahme der Herzfrequenz und des Sympathikotonus, der sich auch in einem Anstieg des transmuralen pulmonalarteriellen, des transmuralen pulmonalkapillären Druckes und des systemischen Blutdrucks widerspiegelt. Die Sauerstoffsättigung nimmt wieder leicht zu, die intrathorakalen Druckschwankungen etwas ab. In der Folge kommt es wieder zu einem kurzzeitigen Absinken des Blutdruckes, einer Normalisierung der Herzfrequenz und der übrigen Parameter, bis zum Beginn eines erneuten Apnoezyklus.

Diese akut auftretenden Veränderungen können die nächtlichen Blutdruckspitzen und den generell erhöhten Blutdruck während der Nacht sowie das häufig bei Schlafapnoe-Patienten beschriebene Non-Dipping bewirken. Die persistierende Blutdruckerhöhung, auch während des Tages, wird dadurch aber nicht ausreichend erklärt.

### **2.2.5 Längerfristig wirksame Blutdruckmodulatoren**

Für die persistierende Blutdruckerhöhung, auch während des Tages, werden hormonale Faktoren und eher längerfristig wirksame Faktoren postuliert wie eine Downregulation oder Adaptation von Rezeptoren, beispielsweise der arteriellen Barorezeptoren. Dieser Mechanismus wiederum führt zu einem erhöhten Sympathikotonus, der auch am darauf folgenden Tage persistiert und als „hang over“ der Sympathikusaktivierung anzusehen ist. Als weitere wichtige Ursache für den kontinuierlich gesteigerten Sympathikotonus werden die rezidivierenden Hypoxämien und die zentralnervösen Aktivierungsreaktionen durch gehäufte Arousals angeschuldigt. Dazu passend hatte eine Sympathektomie im Tierexperiment (29) bzw. Untersuchungen bei herztransplantierten Patienten gezeigt, dass ein fixierter Blutdruckanstieg nicht festzustellen war (61).

Hinzu kommen weitere lokale gefäßregulatorisch wirksame Veränderungen, die durch endothelaktive Faktoren wie NO, Adenosin und Endothelin bedingt sind und ebenfalls zu einer Erhöhung des totalen peripheren Widerstandes führen (7,16,25,97,106). Weitere hormonelle Regelkreise, die an der Blutdruckmodulation beteiligt sind und durch OSA beeinflusst werden, sind die Suppression des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (18,31), die erhöhte Sekretion von ANP (19,48) und des Digitalis-like-factors (17).

In diese Regelkreise eingreifend und durch Feedbackmechanismen beeinflusst, spielen auch Volumenverschiebungen eine Rolle. So wird beispielsweise durch den verstärkten negativen intrathorakalen Druck ein vermehrter Bluteinstrom in den Lungenkreislauf und die thorakalen Gefäße bewirkt. Diese sog. zentrale Hypervolämie kann zur Ausbildung einer manifesten Hypertonie beitragen (79).

## **3. Fragestellung**

Anhand der bisher durchgeführten Studien gilt als gesichert, dass die nCPAP-Therapie den Blutdruck bei Hypertonikern mit OSA senkt.

Unbekannt ist bisher, wie sich der Blutdruck bei einer mehrtägigen Therapieunterbrechung verhält. Es ist zu vermuten, dass der Blutdruck nach Auslassen der nCPAP-Therapie wieder ansteigt. Diese Problematik wurde bisher noch nicht untersucht. Es gilt zu klären, ob der Blutdruck nach Aussetzen

der nCPAP-Therapie überhaupt wieder ansteigt. Sollte dies der Fall sein ist von Interesse, in welchem Zeitraum sich der Anstieg bemerkbar macht und in welchem Ausmaß es zu einem Wiederanstieg kommt.

Diese Frage ist von großer praktischer Bedeutung. Die Compliance der Patienten ist im Allgemeinen gut und variiert in den zitierten Studien zwischen 75 % und 90 % in Abhängigkeit der Therapiedauer und des Schweregrades der Erkrankung (12,86,118). Es kommt jedoch immer wieder zu kürzeren Therapiepausen. Diese Pausen werden beispielsweise durch Erkältungskrankheiten, Urlaub oder Krankenhausaufenthalte verursacht. Dabei wurde ein Wiederauftreten des klinischen Symptoms Tagesmüdigkeit meist innerhalb weniger Tage beobachtet. Dies deutet darauf hin, dass die Apnoen mit ihren Begleiterscheinungen schnell wiederkehren.

Die vorliegende Studie sollte das Blutdruckverhalten, aber auch die Herzfrequenz und die nächtliche Atmung während und nach einer Therapiepause, untersuchen, mit dem Ziel, eine dadurch bedingte mögliche Gefährdung von Patienten zu erkennen. Unter der Prämisse, dass ein Einfluss der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck bei Hypertonikern gesichert ist, lautet die Fragestellung dieser Studie:

*Hat ein mehrtägiges Aussetzen der nCPAP-Therapie eine klinisch relevante Blutdrucksteigerung oder Herzfrequenzänderung bei Hypertonikern mit OSA zur Folge?*

Als klinisch relevante Veränderung nach Absetzen der nCPAP-Therapie postulierten wir einen mittleren Blutdruckanstieg über 24 Stunden von systolisch  $\geq 10$ mmHg und diastolisch  $\geq 5$ mmHg (59). Wir erwarteten diesen Effekt innerhalb weniger Tage, da durch einen Wegfall der Atemwegsstenose die ursprünglichen Pathomechanismen der Atemwegsobstruktion mit den pathophysiologischen Folgeerscheinungen sofort wieder zum Tragen kommen. Zweitens erwarteten wir, dass die Schlafapnoe nach einer einwöchigen Therapiepause wieder auftreten würde im Sinne einer deutlichen Zunahme der nächtlichen Ventilationsstörungen.

## **4. Patientenauswahl und Methoden**

### **4.1 Patienten**

In der vorliegenden Studie untersuchten wir 18 Patienten mit OSA unter nCPAP-Therapie, bei denen gleichzeitig ein arterieller Hypertonus bekannt war. Die Auswahl der an der Studie teilneh-

menden Personen erfolgte zufällig aus einem Pool von Patienten, die im Laufe mehrerer Jahre im Schlaflabor des Neuköllner Krankenhauses eine Polysomnographie erhalten hatten und bei denen zusätzlich ein arterieller Hypertonus festgestellt worden war oder bereits als bekannte Diagnose bestanden hatte. Der Hypertonus war in der Regel im Rahmen eines stationären Voraufenthalts (s. u.) diagnostiziert bzw. bestätigt worden. Definitionsgemäß bestand ein arterieller Hypertonus bei drei unabhängig voneinander gemessenen erhöhten Gelegenheitsblutdrücken, bei einer vorausgegangenen pathologischen 24-h-Blutdruckmessung oder bei einer bestehenden antihypertensiven Therapie (nach WHO-Kriterien bzw. Kriterien der Deutschen Hochdruckliga) (3).

Bei allen Patienten war dabei, während eines früheren stationären Aufenthaltes, eine OSA mittels vollständiger Polysomnographie diagnostiziert und eine nCPAP-Therapie eingeleitet worden. Die nCPAP-Therapie bestand zum Zeitpunkt der Messungen, die im Rahmen dieser Studie durchgeführt wurden, bereits seit mindestens zwei Monaten. Die Therapiecompliance wurde anhand des geräte-eigenen Stundenzählers ermittelt (12). Dabei wurden die Betriebsstunden auf die Anzahl der Therapietage umgerechnet. Neben diesen Bedingungen war lediglich das Einverständnis der Patienten Eingangsvoraussetzung, um an der Studie teilzunehmen.

Obwohl man davon ausgehen kann, dass kurzzeitige Therapiepausen mit nCPAP aus den o. g. Gründen (interkurrente Infekte etc.) häufiger stattfinden, wurden aus Sicherheitsgründen nur solche Patienten in die Studie aufgenommen, bei denen keine Vorerkrankungen mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko wie z. B. eine koronare Herzerkrankung oder ischämische Insulte in der Vorgeschichte bekannt waren.

Zunächst wurde bei den Patienten, nach einer Aufklärung über das Untersuchungsprogramm, eine Einverständniserklärung eingeholt. Die Abfolge der Messungen sah eine erste nächtliche Polysomnographie unter nCPAP-Behandlung vor, am darauf folgenden Tag eine ambulante 24-h-Blutdruckmessung, ebenfalls unter Therapie. Auf diese ersten beiden Messungen folgte eine mindestens 7-tägige, längstens 10-tägige nCPAP-Therapiepause mit anschließender Polysomnographie und wiederum einer 24-h-Blutdruckmessung. Anschließend wurde die nCPAP-Therapie wieder aufgenommen und nach einer weiteren Woche eine erneute ambulante 24-h-Blutdruckmessung unter Therapie durchgeführt.

## 4.2 Polysomnographie

Als Messmethode zur Beurteilung der OSA wurde jeweils eine vollständige Polysomnographie an einem PC-unterstützten Polysomnographiemessplatz durchgeführt. Bei der Auswertung der Polysomnographien wurden die Anzahl und die Art (Hypopnoe bzw. Apnoe) der respiratorischen Ereignisse und auch die neurologischen Parameter zur Beurteilung der Schlafstadien und dem Ausmaß der Schlafragmentierung bewertet. Zur polysomnographischen Messung verwendeten wir ein 12-Kanal-Polysomnographiegerät (Sleep Analysing Computer der Firma Stimotron, Wendelstein). Dieses besteht aus einem Personalcomputer als zentraler Messeinheit, einer Datensammelbox und den verschiedenen Ableitungskabeln zur Registrierung der einzelnen Messparameter.

Die Ableitungen der Polysomnographie umfassten die Registrierung von: Atemexkursionen mittels Induktionsplethysmographie über Thorax und Abdomen, Airflow mittels Flowthermistor, Schlaf- bzw. Wachphasen durch die Ableitung von je zwei EEG-, zwei submentalen EMG- und zwei an den Schläfen fixierten EOG-Elektroden, Körperposition durch einen Lagesensor, Schnarchgeräuschen über Kehlkopfmikrofon, Herzfrequenzvariation über Zweikanal-EKG, Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter. Anhand der EEG-Ableitungen, der Augenbewegungen und des Muskeltonus wird nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales (88) die Qualität des Nachtschlafes durch Ermittlung der Schlafphasen beurteilt. Dabei werden fünf Schlafphasen unterschieden: Die Leichtschlafphasen eins und zwei, die Tief- oder Deltaschlafphasen drei und vier sowie die REM-Phase.

Die Auswertung der Messergebnisse erfolgte nach den standardisierten Diagnosekriterien von Lavie et al. (57), wobei eine Apnoephase als Atemunterbrechung, mit einer begleitenden Sauerstoffentsättigung von  $\geq 4\%$ , ausgehend von der vorherigen Baseline und mindestens 10 Sekunden Länge definiert ist. Waren diese Kriterien erfüllt, wurde das Ereignis bei einem völligen Sistieren des Atemflusses als Apnoe, bei einer Restventilation von weniger als 50 % der normalen Ventilationsamplitude als Hypopnoe klassifiziert.

Zusätzlich wurde anhand der Mitbeteiligung der Atemhilfsmuskulatur in obstruktive Apnoen (bzw. Hypopnoen), zentrale Apnoen und die am häufigsten auftretende gemischte Form unterschieden. Bei einer reinen obstruktiven Apnoe kommt es gegen die „Obstruktion“ im Bereich der oberen Atemwege zu einer frustrierten kompensatorischen Bewegung der Atemhilfsmuskulatur von Thorax und Abdomen. Bei einer zentral bedingten Apnoe fehlen diese Atemexkursionen, während die gemischten Formen meist aus einem initialen zentralen und einem zweiten obstruktiven Anteil bestehen. Da

die Mehrzahl der Patienten nicht ausschließlich Apnoen, sondern in einem hohen Anteil auch Hypopnoen aufweist, wurden Hypnoen und Apnoen zu einem sog. Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) zusammengefasst.

### **4.3 Blutdruckmessung**

Das Blutdruckverhalten vor und nach der Therapiepause wurde mittels einer nicht-invasiven 24-h-Blutdruckmessung (ABDM) erfasst. Bei der Auswertung wurden die Messwerte zu einem Tagesmittelwert, einem Nachtmittelwert und einem 24-h-Gesamtmittelwert zusammengefasst. Diese Form der Blutdruckmessung ist durch vielfache Studien ausreichend validiert und gibt einen guten Überblick, sowohl über das durchschnittliche Blutdruckniveau als auch über die Blutdruckvariabilität innerhalb des Untersuchungszeitraumes von 24 Stunden (45,101,102,104,107,108). Außerdem können nachts kaum Gelegenheitsblutdruckmessungen durchgeführt werden, ohne den Schlaf zu unterbrechen. Dagegen ist keine negative Beeinflussung des Nachtschlafes durch das regelmäßige Aufpumpen der Armmanschette oder eine daraus resultierende artifizielle Blutdruckerhöhung, nach Einhaltung einer kurzen Gewöhnungsphase, festgestellt worden (82,108).

Als Eingewöhnungsphase benutzten wir daher die Tagesstunden vor Beginn der Nachtphase. Aus diesem Grund und um eine komplette 24-stündige Messung zu gewährleisten, wurde den Patienten das ABDM-Gerät bereits am Morgen angelegt. Die Langzeitblutdruckmessung entspricht in dieser Form dem Standard der Hypertoniediagnostik und der Therapiekontrolle im klinischen Bereich (44,45,98,101). Als Messinstrumente wurden oszillometrisch messende Blutdruckmonitorsysteme der Fa. Spacelabs (SL 90207; Fa. Spacelabs, Kaarst) eingesetzt.

Die Größe der Blutdruckmanschette wurde dem Umfang des Oberarmes angepasst und am jeweils nichtdominanten Arm angelegt. Die Intervallzeiten der einzelnen Messungen waren, bezogen auf je eine Tag- und eine Nachtphase, konstant. Für die Messintervalle am Tag wurde ein zeitlicher Abstand von 15 min., für die Messintervalle in der Nachtphase ein Abstand von 30 min. festgelegt. Für die Tagphase wurde der Zeitraum von 6:00 bis 22:00 Uhr, für die Nachtphase der Zeitraum von 22:00 bis 6.00 Uhr definiert. Bei artefiziell bedingten Fehlmessungen des Gerätes wird in kurzfristigem Abstand von der Fehlmessung eine automatische Nachmessung vom Gerät ausgelöst.

## 5. Studienprotokoll

Bei Aufnahme ins Krankenhaus wurden, nach einer ca. 15- bis 30-minütigen Eingewöhnungsphase für die Patienten, im Sitzen drei konventionelle Blutdruckmessungen nach Riva-Rocci im Abstand von mindestens 10 Minuten durchgeführt. Nachts erfolgte dann eine Polysomnographie unter laufender nCPAP-Therapie.

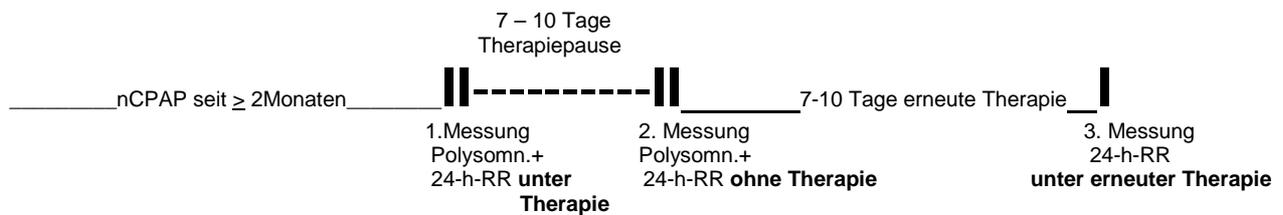
Ab dem Morgen des darauf folgenden Tages, an dem die Patienten wieder in ihre gewohnte Umgebung entlassen wurden, wurde eine ambulante 24-h-Blutdruckmessung begonnen. Dabei wurde das Gerät noch im Krankenhausbereich angelegt. Die Patienten wurden instruiert, in der folgenden Nacht noch einmal ihr nCPAP-Gerät zu benutzen und das Blutdruckmessgerät bis zum folgenden Morgen für die Dauer von 24h zu tragen. Im Anschluss daran sollte für 7 bis 10 Tage das nCPAP-Gerät nicht benutzt werden. Die Therapiepause wurde vor der erneuten Polysomnographie anhand des geräteeigenen Stundenzählers verifiziert.

Am vorletzten Tag der Therapiepause erfolgte die erneute Aufnahme ins Krankenhaus mit einer weiteren Polysomnographie, ohne nCPAP-Therapie. Am folgenden Tag wurde der Patient entlassen, wieder mit einem 24-h-Blutdruckgerät und der Auflage, die nCPAP-Therapie eine letzte Nacht zu pausieren. Nach Wiederaufnahme der nCPAP-Therapie wurden die Patienten nach 7 bis 10 Tagen erneut zur Anlage des 24-h-Blutdruckgerätes einbestellt und unter nCPAP-Therapie eine letzte Messung durchgeführt. Erfasst wurden Veränderungen des durchschnittlichen Blutdruckniveaus und der Herzfrequenz, ermittelt durch eine größere Anzahl von Einzelmessungen über einen Zeitraum von ca. 24 Stunden. Wir verglichen daher die gemittelten Messwerte während der Tag- und der Nachtphase mit den gemittelten Werten nach Aussetzen der Therapie. Um andere, den Blutdruck beeinflussende Variablen auszuklammern, entschieden wir uns, die bestehende medikamentöse antihypertensive Therapie unverändert zu lassen und die Patienten für sich selbst durch intraindividuellen Vergleich als Kontrollperson bzw. -gruppe fungieren zu lassen.

Da bisher nur Daten zu einer stundenweisen Therapiepause vorlagen (103), wir aber davon ausgingen, dass eine klinisch relevante Blutdruckänderung möglicherweise erst nach einem längeren Intervall eintritt, entschlossen wir uns zu einer mehrtägigen Behandlungspause von 7 bis 10 Tagen.

Aus ethischen Gesichtspunkten, um eine Gefährdung der Studienpatienten weitgehend auszuschließen, wurde - neben der Beibehaltung der Blutdruck-medikation - kein längerer Zeitraum gewählt. Zudem erschien uns der gewählte Zeitraum anhand der bisherigen Erfahrungen realistisch in Bezug auf tatsächliche Therapieunterbrechungen (Urlaub, Krankheit, etc.).

### ***Graphische Darstellung des Studienprotokolls***



Die Auswertung der Polysomnographiemessungen mit detaillierter Erfassung der Atmung und Erstellung des Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI) sowie die Erstellung des Schlafprofils durch Erfassung der Schlafstadien über die neurologischen Parameter, erfolgte jeweils kurzfristig nach der Untersuchung, meist bereits am Folgetag, und wurde von einer zweiten, in der Auswertung erfahrenen Person, auf Richtigkeit der Befunde kontrolliert. Die Auswertung der ambulanten 24-h-Blutdruckmessungen erfolgte ebenfalls zeitnah, meist am Folgetag, über ein entsprechendes Softwareprogramm der Fa. Spacelab an einem Personalcomputer. Hierbei wurden die Einzelmessungen für den systolischen, den diastolischen und den Mitteldruck erfasst und durch den Computer für die definierten Zeiträume tags (6:00 bis 18:00 Uhr), nachts (18:00 bis 6:00 Uhr) und über 24h gemittelt. Ebenso erfasst wurde die durchschnittliche Herzfrequenz am Tage, in der Nacht und über die gesamten 24 Stunden.

## 6. Statistik

Die Messwerte der Atmung und des Blutdrucks wurden mittels Personalcomputer und einer Standard-Statistiksoftware (SPSS für Windows) aufbereitet. Die Mittelwerte und Standardabweichungen wurden errechnet, durch einen gepaarten T-Test miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede überprüft. Verglichen wurden dabei jeweils die Blutdruckwerte unter nCPAP-Therapie mit den Werten nach der Therapiepause sowie die Blutdruckwerte nach Wiederaufnahme der nCPAP-Therapie mit den Werten vor und nach Therapiepause.

Die Messungen der beiden polysomnographischen Aufzeichnungen, einmal unter nCPAP-Therapie und einmal nach 7 bis 10-tägiger nCPAP-Therapiepause sowie nach dem Wiedereinsetzen der Therapie, wurden ebenfalls verglichen.

Eine Kontrollgruppe im Sinne eines zweiten ähnlichen Patientenkollektivs stand nicht zur Verfügung. Aus diesem Grund dienten die Patienten als eigene Kontrollen. Dadurch entfielen andere Kofaktoren als möglicherweise das Studienergebnis verfälschende Einflüsse (Alter, Gewicht, Alkohol und Nikotinkonsum, etc.).

Primäre Vergleichsparameter waren die mittleren systolischen und diastolischen Blutdrücke über 24 Stunden (RRsys24h, RRdia24h). Orientierend wurden auch die mittleren systolischen und diastolischen Blutdrücke für den Tag (RRsysTag, RRdiaTag) und für die Nacht (RRsysNacht, RRdiaNacht) getrennt betrachtet.

Als klinisch relevant wurde eine Blutdruckerhöhung bzw. ein Blutdruckabfall von  $\geq 10$  mmHg für den systolischen Blutdruck und  $\geq 5$  mmHg für den diastolischen Blutdruck gewertet. Des Weiteren wurden die jeweiligen mittleren Herzfrequenzen der Tagphase, der Nachtphase und der gesamten 24 Stunden erfasst. Eine Änderung der mittleren Herzfrequenz von  $\geq 15$ /min. wurde als klinisch relevant angesehen. Die Auswertung erfolgte ebenfalls mit der o. g. Software. Für die statistische Signifikanz beim Vergleich der Medianwerte wurde ein p-Wert  $< 0.05$  angenommen. Die Werte für Patientengröße und Patientengewicht, ausgedrückt als BMI, wurden zwar erhoben, da es sich jedoch um einen intraindividuellen Vergleich mit nur kurzem Zeitintervall zwischen den Messungen handelte, als irrelevante Parameter nicht in die Auswertungen mit einbezogen.

## 7. Ergebnisse

### 7.1 Demographische Daten

Die Versuchspersonen, die die Daten für diese Studie lieferten, waren aufgrund des limitierten Patientenkontingents und der notwendigen (nicht geschlechtsspezifischen) Eingangskriterien, ausschließlich Männer. Ein OSA und ein arterieller Hypertonus war seit mindestens einem Jahr bekannt und im Rahmen eines stationären Voraufenthalts diagnostiziert worden. Von den ursprünglich 20 Patienten, bei denen Polysomnographien und 24-h-RR-Messungen durchgeführt wurden, konnten nur 12 Patienten in der abschließenden Auswertung berücksichtigt werden. Alle o. g. Messungen konnten bei diesen Patienten erfolgreich durchgeführt werden.

Gründe für einen Ausschluss aus der Studie waren Noncompliance hinsichtlich des Studienprotokolls (Nichterscheinen zu Kontrollmessungen, Fehler bei der Therapiepause, Abfolge der 24-h-RR-Messung und der Kontrollpolysomnographie = 3 Patienten), eine initial schlecht eingestellte OSAS-Therapie mit einem  $AHI \geq 10/\text{Std.}$  unter nCPAP in der ersten Messung (= 1 Patient), mangelnde Auswertbarkeit der Befunde durch Gerätefehler (= 1 Patient) und eine Verschlechterung einer endogenen Depression (= 2 Patienten). Überraschenderweise musste nur ein einziger Patient mit einem leicht- bis mittelgradiger OSA aufgrund von Noncompliance hinsichtlich der Gerätebenutzung ausgeschlossen werden. Die ausgewerteten Patienten unterschieden sich hinsichtlich Alter, BMI und Gelegenheitsblutdruck nicht vom Gesamtkollektiv.

Die demographischen Daten der 12 Studienpatienten sind in der nachfolgenden Tabelle aufgeführt: Das Patientenalter reichte von 35 bis 63 Jahren, das Gewicht von 78 bis 121 Kilogramm KG (BMI 27,0 – 46,5 kg/m<sup>2</sup>). Das Durchschnittsalter betrug 55 +/- 7,5 Jahre und das mittlere Gewicht 101 +/- 15 kg.

**Tabelle 1**

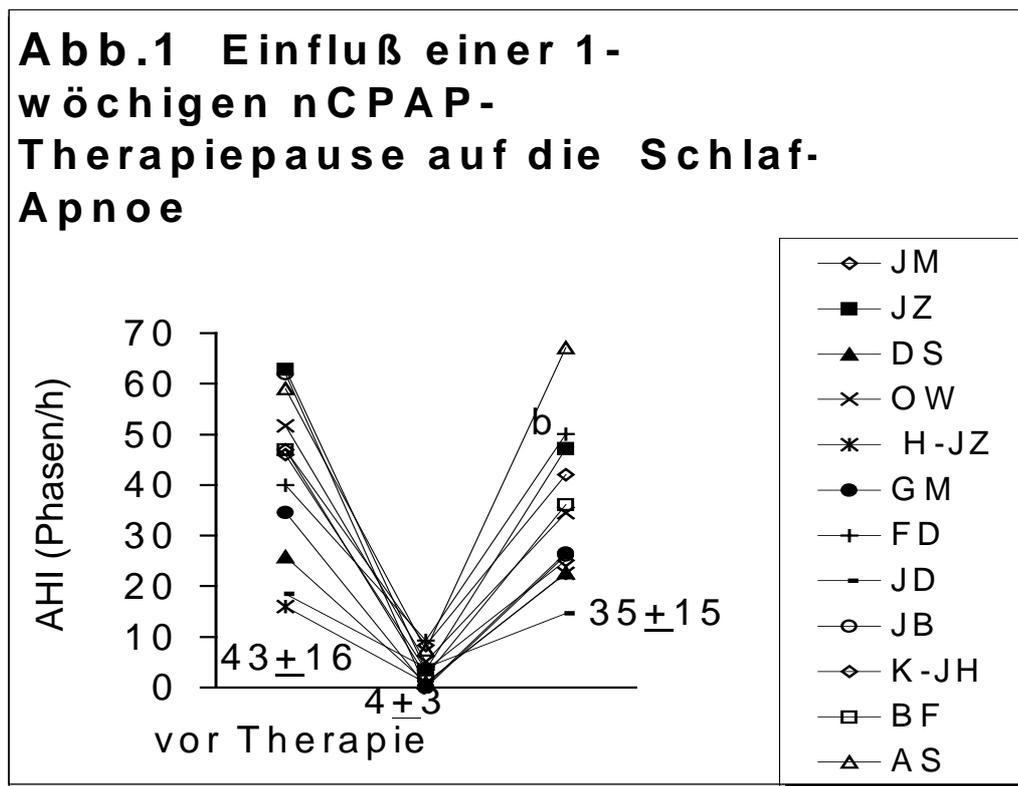
Patient	Alter (Jahre)	BMI (kg/m <sup>2</sup> )	nCPAP- Therapie- dauer (Jahre)	Benut- zungszeit (h/Tag)	antihypertensive Medikation
JM	63	34,4	2,5	4,3	keine
JZ	51	40,4	2,5	6,9	keine
DS	56	29,1	4,9	3,7	β-Blocker
OW	55	28,7	3,4	5,0	ACE-Hemmer
H-JZ	62	34,0	2,9	6,4	ACE-Hemmer+Ca- Antagonist
GM	53	36,5	5,8	5,3	Ca- Antagonist+Diuretikum
FD	62	46,5	3,0	2,0	ACE-Hemmer+alpha- Blocker+Diuretikum
JD	52	36,0	1,1	7,2	ACE-Hemmer
JB	54	27,0	6,6	2,8	Diuretikum
K-JH	57	31,4	2,8	4,3	ACE-Hemmer
BF	35	33,1	1,9	5,2	β-Blocker
AS	60	28,7	2,8	6,8	Diuretikum
	<b>55,0 ± 7,5</b>	<b>33,8 ± 5,6</b>	<b>3,4 ± 1,6</b>	<b>5,0 ± 1,7</b>	

Tabelle 1: Antropometrische Daten der einzelnen Patienten, die an der Studie teilgenommen haben. Außerdem wird die durchschnittliche Nutzungszeit der nCPAP-Geräte in Stunden pro Nacht und die Blutdruckmedikation aufgeführt.

## 7.2 Einfluss der nCPAP-Therapiepause auf die nächtliche Atmung

Das Ausmaß der Atemstörungen (AHI) vor Beginn der nCPAP-Therapie und die deutliche Besserung der Atemstörungen unter suffizienter Therapie sowie das Wiederauftreten der Atemstörung in der Therapiepause in etwas geringerer Ausprägung zeigt Abbildung 1.

Abb.1 AHI – Verlauf



### 7.3 Einfluss der nCPAP-Therapiepause auf den Blutdruck und die Herzfrequenz

In der Betrachtung des Blutdrucks über 24 Stunden zeigt sich ein eindeutiger Trend i. S. eines Blutdruckanstiegs nach Therapiepause und ein Blutdruckabfall nach Wiedereinsetzen der nCPAP-Therapie. Nur der diastolische Blutdruck nachts und der systolische Blutdruck tagsüber erreichen keine Signifikanz im Vergleich zur Therapiepause. Betrachtet man die Tag- und Nachtwerte gesondert, bestätigt sich die Tendenz eines Blutdruckanstiegs nach Therapiepause. Ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks - vor und nach Therapiepause - findet sich im Vergleich der systolischen und diastolischen 24h-Blutdrücke und des diastolischen Blutdrucks tagsüber und nachts, die Änderung des systolischen Tagesblutdrucks zeigt nur in der zweiten Kontrolle - im Vergleich mit der Auslassphase - eine Signifikanz, während der Vergleich der diastolischen Nachtblutdrücke keine Signifikanz erreicht. ( s. Tabelle 2).

**Tabelle 2**

	<b>on CPAP 1</b>	<b>off CPAP</b>	<b>on CPAP 2</b>	(P value) on1 vs. off ANOVA	(P value) on1 vs. on2 ANOVA	(P value) off vs. on2 ANOVA
BPsys 24h (mm Hg)	133 (117 - 158)	137 (123 - 163)*	133 (116 - 156)	0,04	0,93	0,01
BPdia 24h (mm Hg)	82 (68 - 94)	84 (72 - 98)*	81 (75 - 95)	0,03	0,78	0,02
BPsys daytime (mm Hg)	134 (115 - 161)	140 (123 - 164)	135 (114 - 158)	0,08	0,77	0,03
BPdia daytime (mm Hg)	83 (70 - 97)	87 (76 - 98)*	83 (74 - 97)	0,04	0,94	0,01
BPsys night (mm Hg)	127 (104 - 151)	132 (105 - 160)*	129 (112 - 153)	0,04	0,94	0,01
BPdia night (mm Hg)	77 (62 - 91)	80 (58 - 103)	79 (66 - 89)	0,31	0,18	0,81
HR daytime (min <sup>-1</sup> )	80 (72 - 99)	83 (67 - 98)**	76 (63 - 91)	0,17	0,07	0,002
HR night (min <sup>-1</sup> )	72 (58 - 93)	74 (56 - 98)	70 (54 - 93)	0,45	0,20	0,11

**Die Daten werden als Medianwerte dargestellt (Bereich min.-max.). CPAP = continuous positive airway pressure, ANOVA = analysis of variance, BPsyst = systolischer Blutdruck, BPdia = diastolischer Blutdruck, HR = Herzfrequenz, \*  $P < 0.05$  off CPAP vs. on CPAP 1 and off CPAP vs. on CPAP 2, \*\*  $P < 0.005$  off CPAP vs. on CPAP 2**

Bei der Betrachtung der Herzfrequenz zeigt sich in der Auslassphase tagsüber und nachts ein Anstieg im Vergleich mit den Werten vor und nach Therapiepause. Der Herzfrequenzanstieg zeigt aber nur während des Tages eine Signifikanz. Der Herzfrequenzanstieg war in allen Fällen klinisch symptomlos, die absolute Herzfrequenz war immer im normofrequenten Bereich und erforderte keinerlei medizinische Intervention.

## **8. Diskussion**

### **8.1 Ergebnisse in Bezug auf die Ausgangshypothese**

Die Fragestellung dieser Studie ergab sich aus der im klinischen Alltag immer wieder auftauchenden Problematik von kurz- bis mittelfristigen (mehrtägigen) Therapieunterbrechungen der nCPAP-Behandlung bei Patienten mit OSA. Ausgangshypothese war, dass die Schlafapnoe ohne nCPAP-Therapie sofort wieder manifest werden und dadurch auch der Blutdruck ansteigen würde. Tatsächlich führte die einwöchige Therapieunterbrechung zum Wiederauftreten nächtlicher Atemstörungen. Dies wurde durch einen Blutdruckanstieg begleitet. Entgegen der Ausgangshypothese war der Blutdruckanstieg jedoch so gering, dass er vermutlich ohne klinische Relevanz ist.

### **8.2 Einfluss der nCPAP-Therapieunterbrechung auf den Blutdruck**

Die Beeinflussung des Blutdrucks entwickelte sich anders als erwartet nur im Sinne einer geringgradigen Modulation. Die differenzierte Betrachtung mit Unterscheidung der systolischen und diastolischen Werte ergab nur geringe Unterschiede.

Unter Berücksichtigung der Ausgangshypothese, dass systolisch Blutdruckunterschiede  $\geq 10$  mmHg und diastolisch Blutdruckunterschiede  $\geq 5$  mmHg als klinisch relevant angesehen werden, hatte unser Experiment somit aber keinen klinisch relevanten Einfluss auf das Blutdruckverhalten.

Lediglich in einem Fall beobachteten wir einen deutlichen Blutdruckanstieg im Anschluss an die nCPAP-Therapiepause. Auffällig war dabei, dass es sich um den jüngsten Patienten (35 J.) der untersuchten Gruppe handelte. Möglicherweise ist dies Ausdruck einer altersbedingten schnelleren Anpassung an die veränderte Physiologie. Bei insgesamt 7/12 Patienten kam es zu einem Anstieg der Blutdruckwerte, jedoch wurde dabei nicht der als klinisch relevant betrachtete Bereich erreicht.

Uns ist bisher nur eine Studie bekannt, die sich mit den Auswirkungen einer Therapiepause bzw. eines Therapieentzugs von nCPAP auf den Blutdruck beschäftigt hat. Stradling und Mitarbeiter (103) hatten ebenfalls die Zielsetzung, den Zusammenhang der OSA mit einer kontinuierlichen Blutdruckerhöhung am Tage zu sichern. Die untersuchte Patientengruppe war dabei kleiner als in der vorliegenden Studie (6 Patienten) und der Blutdruck als entscheidender Parameter wurde durch gemittelte Werte aus drei verschiedenen Einzelmessungen zwischen 10:00 Uhr und 12:00 Uhr im Laufe des Vormittags erhoben. Die Autoren hatten das Problem der unzureichenden Datenerhebung durch diese Form der Blutdruckmessung bereits erkannt und auf die sinnvollere Verwendung einer 24-h-Langzeitblutdruckmessung bei zukünftigen Untersuchungen als möglicherweise besser geeignete Messmethode hingewiesen. Zudem wurde die nCPAP-Therapie nicht gänzlich pausiert, sondern nur innerhalb eines Zeitraumes von einigen Stunden in einer Nacht fraktioniert reduziert und variiert, zwischen einem minimalen Therapiedruck von 3 cmH<sub>2</sub>O und einem als suffizient definierten Therapiedruck. Dabei kam es nicht, wie erwartet und passend zu Ergebnissen früherer Studien der gleichen Arbeitsgruppe, zu einem An- bzw. Abschalten der OSA unter den verschiedenen nCPAP-Drücken. In der Diskussion der Ergebnisse postulierten die Autoren einen längerfristigen Mechanismus, der die Reversibilität der Atemstörung verhinderte. Dies könnte beispielsweise die Bildung bzw. Rückbildung eines pharyngealen Ödems sein.

Im Gegensatz dazu zeigen unsere Ergebnisse, dass schon nach 7- bis 10-tägiger vollständiger nCPAP-Therapiepause, nahezu das Vollbild des Ausgangsbefundes hinsichtlich der respiratorischen Ereignisse (AHI) wieder eingetreten war (s. Abb. 8).

Der Blutdruckanstieg zeigte jedoch geringere Veränderungen als nach der Studie von Stradling et al. zu erwarten gewesen wären. Hier waren Anstiege des systolischen Blutdrucks von durchschnittlich 4,2 % und des diastolischen Blutdrucks von 4,7 % festgestellt worden, also nach kurzer und unvollständiger Therapieunterbrechung immerhin Schwankungen zwischen 4 und 5mmHg. Diese Größenordnung der Blutdruckveränderung wurde in unseren Untersuchungen bestätigt, die erwartete Zunahme der Blutdruckveränderungen aufgrund der längeren Therapieunterbrechung beobachteten

wir dagegen nicht.

Das Ergebnis unserer Studie ist unerwartet, weil frühere Untersuchungen ein anderes Ergebnis nahe gelegt hatten. Eine signifikante, vor allem aber auch klinisch relevante Blutdrucksenkung bei hypertensiven und teilweise normotensiven OSA-Patienten wurde nach Einleiten einer nCPAP-Therapie in mehreren Studien bereits nach einer Therapiedauer von 2 bis 10 Tagen beobachtet (50,52,72,79).

Als Erklärung für den fehlenden bzw. nur geringen Blutdruckanstieg in der nCPAP-Therapiepause bieten sich drei Möglichkeiten, vielleicht auch in Kombination, an:

Der Wiederanstieg des Blutdruckes nach Aussetzen der Therapie könnte durch die bestehende medikamentöse antihypertensive Therapie verschleiert worden sein. Da die vorbestehende antihypertensive Therapie nicht verändert wurde und auch hinsichtlich der unterschiedlichen Substanzen keine Differenzierung bzw. Zuordnung zum Blutdruckprofil erfolgte, könnte - wie von Schmidt (95) beschrieben - eine Beeinflussung des Blutdruckprofils in unterschiedlichem Ausmaß stattgefunden haben. Allerdings kam es bei den zwei Patienten ohne antihypertensive Therapie ebenfalls zu keinem relevanten Blutdruckanstieg nach Aussetzen der nCPAP-Therapie.

Die andere Möglichkeit wäre, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen der OSA und dem arteriellen Hypertonus der Patienten besteht. Dieses erscheint aufgrund zahlreicher durchgeführter Untersuchungen, die eine Kausalität in der Beziehung von Hypertonus und OSA nahe legen (52,59,63,79,101) und als Erklärung für die Blutdruckentwicklung des Gesamtstudienkollektivs, eher unwahrscheinlich. Es könnte schließlich sein, dass die Mechanismen, die zu einer Erhöhung bzw. zu einer Rückbildung des Blutdruckes führen, multifaktorieller Genese sind und zumindest teilweise adaptiven Effekten unterliegen, die erst nach einem gewissen Zeitraum, der größer als die in der Studie gewählte Therapiepause ist, voll zum Tragen kommen. Demnach würde die sofort nach Beendigung der nCPAP-Therapie wieder einsetzende Schlafapnoe noch nicht unmittelbar zu einer klinisch relevanten Blutdruckerhöhung führen, sondern wäre nur als diskreter Blutdruckanstieg messbar. Dies passt zu den Ergebnissen von Stradling et al. (103). Bei dessen Untersuchungen war es zwar zu einem leichten Blutdruckanstieg bei Therapieunterbrechung gekommen, dieser war aber nur in den Morgenstunden signifikant. Die Autoren folgerten aus ihren Daten, dass es nach Entzug der nCPAP-Therapie zwar für wenige Stunden zu einer akuten Blutdruckerhöhung kommt, diese jedoch nicht ausreichend für eine vollständige Konsolidierung des Blutdrucks auf erhöhtem (hypertensivem) Niveau ist.

In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass auch unsere Ergebnisse mit gewissen Einschränkungen zu betrachten sind: Das Patientenkollektiv ist relativ klein. Zudem lag bei allen Patienten nur ein mäßiggradiger Hypertonus vor und die meisten der Studienteilnehmer waren antihypertensiv vorbehandelt. Hinzu kommt, dass Patienten mit entsprechender Komorbidität (KHK, Insulte, etc.) bereits im Vorfeld von der Untersuchung ausgeschlossen worden waren, um eine mögliche Gefährdung zu vermeiden. Das nur kurze Zeitintervall von wenigen Tagen wurde ebenfalls aus diesem Grund gewählt und verhinderte so möglicherweise längerfristige Blutdruckadaptation.

### **8.3 Ursachen der längerfristigen Blutdruckmodulation**

Da die respiratorischen und akut-kardiovaskulären Pathomechanismen sofort nach Aussetzen der nCPAP-Therapie wieder zum Tragen kommen, könnten andere, langsamer reagierende Faktoren eine Rolle als längerfristig wirksame Blutdruckmodulatoren spielen.

Als Blutdruckmodulatoren kommen in erster Linie hormonelle und andere vasoaktive Substanzen unter Mitwirkung des teilweise durch diese Faktoren beeinflussten autonomen Nervensystems in Frage. Die vasoaktiven Substanzen, für die ein Zusammenhang mit OSA als den Blutdruck beeinflussende Faktoren gezeigt wurde, sind ANP, ADH, das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System, Endothelin, Adenosin, NO, Steroide und Katecholamine. So zeigten Follenius et al. (31) an sieben Patienten, dass ein Hypoxie-bedingter erhöhter Plasma-ANP-Spiegel bei OSA durch eine nCPAP-Therapie gesenkt wird. Eine andere Untersuchung wies nach, dass bei OSA unter nCPAP die Renin und Aldosteronausscheidung erhöht ist (31,48). Dies führt längerfristig zu einer Abnahme des Blutvolumens und konsekutiv des Blutdrucks.

Auch andere Studien untermauern die Hypothese einer längerfristigen Blutdruckmodulation. Fletcher et al. (28) demonstrierten an Ratten, dass es durch intermittierende Hypoxien nach 35 Tagen zu einer Blutdruckerhöhung und zu einer linksventrikulären Hypertrophie kam. Somers et al. (99) und andere Gruppen (114,115) zeigten, dass Hypertoniker einen Hypoxiereiz mit einer gesteigerten Sympathikusaktivität beantworten. Eine erhöhte Sympathikusaktivität und erhöhte Noradrenalinpiegel durch rezidivierende Hypoxien und Arousals konnte durch Carlson et al. (9) auch bei Patienten mit OSA nachgewiesen werden.

Ci et al.(10) zeigte bei Patienten mit Hypertonus und OSA eine vermehrte Ausschüttung von Endothelin bei Hypoxämie, die auf eine gesteigerte Endothelin-Genexpression als Folge des Hypoxämieereizes zurückgeführt wurde - ein weiterer längerfristig wirksamer Mechanismus der Blutdruckalteration.

Es ist bekannt, dass vasoaktive Substanzen teilweise direkt lokal am Gefäß, teilweise indirekt über periphere Chemorezeptoren zu einem veränderten Gefäßtonus führen. In den meisten Fällen kommt es dabei zu einer Tonussteigerung mit konsekutiver Erhöhung des totalen peripheren Widerstands und damit des Blutdrucks insgesamt. Ob dieser Mechanismus auch bei OSA-Patienten als Ursache der erhöhten Sympathikusaktivität und der Blutdruckerhöhung zugrunde liegt, konnte noch nicht bewiesen werden. Die Ergebnisse von Untersuchungen über die sympathische Aktivität bei OSA-Patienten nach Hypoxie mit fehlender anschließender Vasodilatation deuten jedoch daraufhin (93).

Ein anderer Faktor, der zu einer längerfristigen Anhebung des Blutdrucks auf ein erhöhtes Niveau beiträgt, ist das „Resetting“ von Barorezeptoren durch kurzzeitige, rezidivierende Blutdruckspitzen im Zuge der akuten hämodynamischen Veränderungen während der Apnoen bzw. Hypopnoen, wie durch Xie et al. (114,115) festgestellt werden konnte. Aufgrund der Vielzahl von physiologischen, tierexperimentellen und epidemiologischen Daten, die eine kausale Beziehung zwischen OSA und arteriellem Hypertonus nahe legen, ist ein langfristiger und nachhaltiger Einfluss eines Therapieabbruchs auf den Blutdruck durchaus wahrscheinlich.

Unsere Ergebnisse könnten dafür sprechen, dass Hypertoniker mit OSA mit einem langsamen oder verzögerten Blutdruckanstieg reagieren. Es liegen aber keine Daten vor, die diese Hypothese z. Zt. untermauern. Nur Studien, die die Auswirkungen einer mehrwöchigen bis mehrmonatigen Therapiepause auf das Blutdruckverhalten zum Ziel haben, könnten diese Hypothese bestätigen. Derartige Studien sind jedoch unter ethischen Aspekten schwer vorstellbar, da den Studienteilnehmern die für sie wichtige nCPAP-Therapie für einen längeren Zeitraum vorenthalten werden müsste.

#### **8.4 Einfluss der nCPAP-Therapieunterbrechung auf die Schlafapnoe**

Die Patienten der vorliegenden Studie waren unter nCPAP gut therapiert. Die Schlafapnoe kehrte nach Therapiepause in allen Fällen zurück. Der AHI lag dabei in den meisten Fällen nur wenig unter dem Ausgangsbefund vor Einleitung der nCPAP-Therapie, in zwei Fällen sogar über dem Aus-

gangsbefund. Damit bestätigt sich, dass die respiratorischen Pathomechanismen der Schlafapnoe nach Absetzen der nCPAP-Therapie wieder wirksam werden. Dazu passen auch die Ergebnisse der Untersuchung von Kribbs (53), die nach einer nCPAP-Pause von einer Nacht im Anschluss an eine längerfristige Therapiephase von 30 Tagen eine völlige Reversibilität der Symptomatik hinsichtlich Tagesmüdigkeit und Beeinträchtigung des Schlafprofils der Patienten feststellten. Jedoch kehrte die Schlafapnoe nicht sofort zu ihrem Ausgangsniveau zurück (AHI 36,8 unter Therapiepause vs. 56,6 vor Therapie). Als Ursache dieser leichten Befundverbesserung wurden therapiebedingte Effekte wie z.B. die Rückbildung des pharyngealen Ödems postuliert. In unserer Studie wurde eine längere Therapiepause von 7 bis 10 Tagen gewählt. Der Unterschied zwischen dem AHI vor Therapie und dem AHI am Ende des Auslassversuchs war geringer als in der genannten Studie. Dies spricht dafür, dass kurzfristige Effekte wie z.B. das (Wieder-) Erschlaffen der Pharynxmuskulatur als Hauptursache für das schnelle Wiederauftreten der Atemstörungen anzusehen sind. Dass in der kurzen Zeit das vollständige Ausmaß der Atemstörungen noch nicht wieder erreicht wird, könnte durch die noch inkomplette Ausbildung des pharyngealen Ödems bedingt sein.

## **8.5 Einfluss der nCPAP-Therapiepause auf die Herzfrequenz**

Im Unterschied zu den Atemstörungen und analog zum Blutdruckverhalten traten im untersuchten Zeitraum von wenigen Tagen ohne nCPAP-Therapie nur geringgradige Schwankungen der mittleren Herzfrequenz auf. Dies könnte dafür sprechen, dass die Sympathikus-Aktivierung durch Hypoxien, Hyperkapnie und Arousals erst verzögert einsetzt. Die nur geringe Blutdrucksteigerung könnte ebenso Folge dieses verzögerten Mechanismus sein.

## **8.6 Konsequenzen für die Praxis**

Unsere Untersuchungen haben Konsequenzen für die klinische Praxis: Eine kurzzeitige Therapieunterbrechung, die viele Patienten im täglichen Leben häufiger praktizieren, führt offenbar zu keiner akuten Gefährdung durch eine klinisch relevante Blutdruckerhöhung. Exzessive Blutdruckspitzen, wie sie vor Einleitung einer nCPAP-Therapie beschrieben werden (64) mit der Gefahr von zerebra-

len Insulten oder akuten Koronarsyndromen, haben wir nicht beobachtet. Dies gilt auch für die Herzfrequenz. Es traten keine relevanten Tachykardien unter der Therapiepause auf, so dass auch hier nicht mit einer Gefährdung der Patienten zu rechnen ist.

Diese Aussage gilt aber nur mit Einschränkungen. Zum einen haben wir nur ein verhältnismäßig kleines Kollektiv untersucht und können daher überschießende Blutdrucksteigerungen nicht grundsätzlich ausschließen. Derartige Krisen werden im klinischen Alltag allerdings nicht beobachtet. Zudem ist der blutdrucksenkende Effekt der nCPAP-Therapie nur mäßig ausgeprägt (43). Zum anderen kann nicht ausgeschlossen werden, dass kardiovaskulär vorgeschädigte Patienten wie z. B. bei vorbekannter koronarer Herzerkrankung, Apoplex oder tachykarden Herzrhythmusstörungen empfindlicher auch auf geringe Unterschiede von Blutdruck und Herzfrequenz reagieren könnten. Diese Patienten waren bereits vorab von der Studie ausgeschlossen worden.

## 9. Zusammenfassung

Vorangegangene Studien haben gezeigt, dass die nCPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und Hypertonus einen blutdrucksenkenden Effekt hat. Aus unterschiedlichen Gründen kommt es unter Alltagsbedingungen nicht selten zu Unterbrechungen der nCPAP-Therapie. Die Auswirkungen solcher Therapiepausen auf das Blutdruckverhalten und die Herzfrequenz waren bisher unklar.

Im Rahmen einer Studie an 18 Patienten mit OSA und Hypertonus, die über mehrere Monate bis Jahre suffizient mit einer nCPAP-Therapie behandelt wurden, wurde daher der Einfluss einer 7- bis 10-tägigen Therapiepause auf den Blutdruck und die Herzfrequenz untersucht.

Vollständig auswertbar waren die Daten von 12 Patienten. Als Messmethode der Variabilität des Blutdrucks und der Herzfrequenz wurde die ambulante 24-h-Blutdruckmessung (ABDM) benutzt. Die Auswirkungen der Therapiepause auf die Schlafapnoe wurden durch wiederholte Polysomnographien erfasst.

Fokussiert wurde auf den Vergleich der mittleren Blutdruckwerte über 24 Stunden vor und nach Therapiepause und nach Wiedereinsetzen der Therapie. Gesondert verglichen wurden auch die Blutdruckwerte am Tag und in der Nacht. Die Patienten fungierten dabei während der Messungen jeweils als ihre eigenen Kontrollen, sodass eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse vor und nach Therapiepause gegeben war.

Die nCPAP-Therapiepause bewirkte ein sofortiges Wiederauftreten der Schlafapnoe. Die Therapieunterbrechung bewirkte einen signifikanten Anstieg des systolischen 24-h-Blutdrucks um 4mmHg und einen signifikanten Anstieg des diastolischen 24-h-Blutdrucks um 2 respektive 3mmHg. Dieser Blutdruckanstieg wurde von uns jeweils als klinisch nicht relevant eingeschätzt. Die Blutdruckveränderungen können aber als Indiz für die enge Beziehung zwischen OSA und Blutdruckregulation gewertet werden.

Die Herzfrequenz veränderte sich nur tagsüber signifikant unter Therapiepause und lag aber immer unter 100/min. Eine dadurch bedingte Gefährdung der Patienten ist ebenfalls nicht zu erwarten.

Aus diesen Ergebnissen lässt sich schließen, dass eine nCPAP-Therapiepause von wenigen Tagen bei Patienten mit OSA und arteriellem Hypertonus, zu einer geringen aber wahrscheinlich klinisch nicht relevanten Blutdruckerhöhung führt. Dies spricht dafür, dass das Risiko eines durch Therapieunterbrechung ausgelösten kardiovaskulären Ereignisses gering einzustufen ist.

## 10. Literaturverzeichnis

1. Akashiba T., Minemura H., Horie T.: The influence of nasal continuous airway pressure (CPAP) on nocturnal hypertension in obstructive sleep apnea (OSA) patients; *Sleep*1993;16:35-36.
2. Ali N.J., Davies R.J.O., Fleetham J.A., Stradling J.R.: The acute effects of continuous positive airway pressure and oxygen administration on blood pressure during obstructive sleep apnea; *Chest* 1992;101:1526-32.
3. Arterial hypertension: Report of a WHO expert committee. technical report series 628. Geneva: WHO, 1978;14-17.
4. Ballester E., Badia J.R., Hernandez L., Carrasco E., De Pablo J., Fornas C., Rodriguez-Roisin R., Montserrat J.M.: Evidence of the effectiveness of CPAP in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome; *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:495-501.
5. Becker H.F., Jerrentrup A., Ploch T., Grote L., Penzel T., Sullivan C.E., Peter J.H.: Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; *Circulation*; 2003;107:68-73.
6. Brooks D., Horner Richard L., Kozar Louise F., Render-Teixeira Caroline L., Phillipson Elliot A.: Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension – evidence from a canine model; *J Clin Invest* 1997;99:106-109.
7. Carlson J.T., Davies R., Ehlenz K., Grunstein R., Hedner J., Podszus T., Sinoway L., Stradling J., Telakivi T., Zwillich C.: Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: what is the relationship?; *Blood Pressure* 1993;2:166-182.
8. Carlson J.T., Hedner J. A., Ejjnell H., Peterson L.E.: High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity; *Am J Respir Crit Care Med*1994;150: 72-77.
9. Carlson J.T., Hedner J., Elam M., Ejjnell H., Sellgren J., Wallin B.G.: Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea; *Chest* 1993;103:1763-8.
10. Ci S., Li H., Song H.: Effects of blood pressure day-nocturnal rhythm and endothelin in patients of sleep apnea syndrome; *Zhonghua Jie He He Hu Xi za Zhi* 1996;19:229-31.
11. Coccagna G., Mantovani M., Brigani P., Parchi C., Lugaresi E.: Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing; *Bull Physiol Pathol Respir* 1972;8:1159-72.

12. Collard P., Pieters T., Aubert G., Delguste P., Rodenstein D.O.: Compliance with nasal CPAP in obstructive sleep apnea patients; *Sleep Med Rev* 1997;1:33-44.
13. Coy V.T., Dimsdale J.E., Ancoli-Israel S., Clausen J.L.: The role of sleep-disordered breathing in essential hypertension; *Chest* 1996;108:890-95.
14. Davies R.J.O., Vardi-Visky K., Clarke M., Stradling J.R.: Night time blood pressure in obstructive sleep apnoea, snoring, and normal sleep; *Thorax* 1992;47:2092-93.
15. Devereux R.B., Koren M.J., de Simone G., Roman M.J., Laragh J.H.: Left ventricular mass as a measure of preclinical hypertensive disease; *Am J Hypertens* 1992;5:175-181.
16. Ehlenz K., Herzog P., von Wichert P., Kaffarnik H., Peter J.H.: Renal excretion of endothelin in obstructive sleep apnea syndrome; In: Gaultier, Escourrou, Curzi-Dascalova (eds) *Sleep and cardiorespiratory control. Colloque Insem* 1991;217-226.
17. Ehlenz K., Peter J.H., Kaffarnik H., von Wichert P.: Disturbances in volume regulating hormone system. – A key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome?; *Pneumologie* 1991;45:239-245.
18. Ehlenz K., Peter J.H., Schneider H., Elle T., Kaffarnik H., von Wichert P.: Changes in volume regulating hormones during treatment of obstructive sleep apnea (OSA) indicating disturbances in volume homeostasis; *Sleep Res* 1991;20:94.
19. Ehlenz K., Schmidt P., Podszus T., Becker H., Peter J.H., von Wichert P., Kaffarnik H.: Plasma levels of atrial natriuretic factor in patients with sleep apnea syndrome. *Acta Endocrinol* 1988; 287 suppl:234-235.
20. Engleman H.M., Martin S.E., Deary I.J., Douglas N.J.: Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome; *Thorax* 1997; 52:114-9.
21. Escourrou P., Jirani A., Nedelcoux H., Duroux P., Gaultier C.: Systemic hypertension in sleep apnea syndrome; *Chest* 1990;98:1362-65.
22. Evéquo D., Michel F., Solér M., Dubach U.C., Perruchoud A.P., Erne P.: Sleep apnea syndrome and hypertension: lack of nocturnal blood pressure reduction; *Eur J Intern Med* 1992;4:131-6.
23. Faccenda J.F., Boon N.A., Douglas N.J.: Randomised trial of CPAP on blood pressure in SAHS; *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159 (suppl): A527 (abstract).

24. Fatah N.S.A., Eziri E.M., Sharma R., Kavathia S.G., Li M., Nahmias J., Karetzky M.: The effect of treatment of OSA by nCPAP on blood pressure in hypertensive patients; *Sleep* 1998; 21 (suppl):84 (abstract).
25. Findley L., Boykin M., Fallo T., Belardinelli L.: Plasma adenosine and hypoxemia in patients with sleep apnea; *J Appl Physiol* 1988;64:556-561.
26. Fletcher E.C.: Sympathetic over activity in the etiology of hypertension of obstructive sleep apnea; *Sleep* 2003;26:15-9.
27. Fletcher E.C.: An animal model of the relationship between systemic hypertension and repetitive episodic hypoxia as seen in sleep apnoea; *J Sleep Res* 1995;4(S1):71-77.
28. Fletcher E.C., Bao G.: The rat as a model of chronic recurrent episodic hypoxia and effect upon systemic blood pressure; *Sleep* 1996;19(10 suppl):S210-2.
29. Fletcher E.C., Lesske J., Qian W., Millar C.C., Unger T.: Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats; *Hypertension* 1992;19:555-561.
30. Fletcher E.C., Miller J., Schaaf J.W., Fletcher J.G.: Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension; *Sleep* 1987;10:35-44.
31. Follenius M., Krieger J., Krauth M.O., Sforza F., Brandenberger G.: Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone; *Sleep* 1991;14:211-217.
32. Garcia-Rio F., Racionero M.A., Pino J.M., Martinez I., Ortuno F., Villasante C., Villamor J.: Sleep apnea and hypertension; *Chest* 2000;117:1417-25.
33. Gislason T., Benediktsdottir B., Björnsson J.K., Kjartansson G., Kjeld M., Kristbjarnarson H.: Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome; *Chest* 1993;103:1147-51.
34. Guilleminault C., Eldrich F., Simmons F.B., Dement W.C.: Sleep apnea syndrome: can it induce hemodynamic changes; *West J Med* 1975;123:7-16.
35. Guilleminault C., Eldrich F., Simmons F.B., Dement W.C.: Sleep apnea in eight children; *Pediatrics* 1976;58:23-30.
36. Guilleminault C., Robinson A.: Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions; *Sleep* 1997;20:806-811.
37. Guilleminault C., Suzuki M.: Sleep-related hemodynamics and hypertension with partial or complete upper airway obstruction during sleep; *Sleep* 1992;15:20-24.

38. Hartford M.: Adrenergic influence on cardiac structure. In: Birkenhäger W.H., Folkow B., Struyker Boudier H.A.J. (Hrsg.), Adrenergic blood pressure regulation. Elsevier Science Publishers (Excerpta Medica); Current Clinical Practice 1985;14:8-15.
39. He J., Kryger M.H., Zorick F.J, Conway W, Roth T.: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients; Chest 1988;94:9-14.
40. Hedner J., Ejnell H., Caidahl K.: Left ventricular hypertrophy independent of hypertension in patients with obstructive sleep apnea; J Hypertens 1990;8:941-46.
41. Hedner J.A., Wilcox I., Laks L., Grunstein R.R., Sullivan C.E.: A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea; Am Rev Respir Dis 1992;146:1240-1245.
42. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T., Becker H., Grote L., Voigt KH., Peter JH.: Einfluss von nCPAP auf das kardiovaskuläre System bei obstruktiver Schlafapnoe; Somnologie 1999;3 (Suppl 1):32(Abstract).
43. Heitmann J., Ehlenz K., Penzel T., Becker H., Grote L., Voigt K.H., Peter J.H., Vogelmeier C.: Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients; Eur Respir J. 2004;23:255-62.
44. Heppeler M.: ABDM-ambulantes blutdruck-monitoring (24 Stunden) zur Abschätzung und Überprüfung des Therapieerfolges einer antihypertensiven Therapie; Periskop 1991;Vol. 21 – Nr. 12.
45. Heppeler M.: Reproduzierbarkeit von Blutdruckprofilen bei der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung; Periskop 1992;Vol. 22 – Nr. 2.
46. Hla K.M., Young T.B., Bidwell T., Palta M., Skatrud J.B., Dempsey J.: Sleep apnea and hypertension; Ann Intern Med 1994;120:382-388.
47. Hoyningen-Huene K.v., Mack B., Gonschior P., Höfling B.: Tag-Nacht-Rhythmus im 24-Stunden-Blutdruckprofil; Dtsch med Wschr 1992;613-618.
48. Ichioka M., Hirata Y., Inase N, Tojo N., Yoshizawa M., Chida M., Miyazato I., Taniai S, Marumo F.: Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome; Respiration 1992;59:164-168.
49. Iwase N., Kikuchi Y., Hida W.: Effects of repetitive airway obstruction in O<sub>2</sub> saturation and systemic and pulmonary arterial pressure in anesthetised dogs; Am Rev Respir Dis 1992;146:1402-10.

50. Jennum P., Wildschiodtz G., Christensen N.J., Schwartz T.: Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment; *Am J Hypertens* 1989;2: 847-52.
51. Kales A., Cadieux R.J., Shaw L.C., Vela-Bueno A., Bixler E.O., Schneck D.W., Locke T.W., Soldatos C.R.: Sleep apnoea in a hypertensive population; *Lancet* 1984;2:1005-1008.
52. Kellner C., Kirchheiner T., Rühle K.H.: Kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom ohne und mit nasaler CPAP-Therapie; *Pneumologie* 1993; 47:178-180.
53. Kribbs N.B., Pack A.I., Kline L.R., Getsy J.E., Schuett J.S., Henry J.N., Maislin G., Dinges D.F.: Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea; *Am Rev Respir Dis* 1993;147:1162-8.
54. Köhler U., Dübler H., Glaremin T., Junkermann H., Lübbers C., Ploch T., Peter J.H., Pomykaj T., v Wichert P.: Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wochenschr* 1991;69:474-482.
55. Lacassagne L., Didier A., Doussau S., Murriss-Espin M., Birot P., Charlet J.P., Thach K.S., Tiberge M., Paoli J.R., Pessey J.J., Leophonte P.: Results of 248 patients with sleep apnea syndrome treated by continuous positive airway pressure ventilation between 1990 and 1995. A study of compliance and outcome of the apnea-hypopnea index; *Rev Mal Respir* 2000;17:467-74.
56. Lavie P., Yoffe N., Berger I., Peled R.: The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h Blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea; *Chest* 1993;103:717-21.
57. Lavie P., Ben-Yosef R., Rubin A.E.: Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension; *Am Heart J* 1984;108:373-6.
58. Leung R.S., Bradley T.D.: Sleep apnea and cardiovascular disease; *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164:2147-65.
59. Lies A., Nabe B., Pankow W., Kohl F. V., Lohmann F.W.: Hypertension and obstructive sleep apnea, ambulatory blood pressure monitoring before and with nCPAP-therapy; *Z Kardiol* 1996;85:Suppl 3:140-142.
60. Lund-Johansen P., White W.B.: Central hemodynamics and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome: effects of corrective surgery; *Am J Med* 1990;88:678-82.

61. Madden B.P., Shenoy V., Dalrymple-Hay M., Griffiths T., Millard J., Backhouse L., Clarke J., Murday A.: Absence of bradycardic response to apnea and hypoxia in heart transplant recipients with obstructive sleep apnea; *J Heart Lung Transplant* 1997;16:394-7.
62. Marin J.M., Carrizo S.J., Vicente E., Agusti A.G.: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study; *Lancet* 2005;365:1046-53.
63. Mayer J., Becker H., Brandenburg U., Penzel T., Peter J.H., v. Wichert P.: Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy; *Cardiology* 1991;79:84-92.
64. Mayer J., Peter J.H.: Sleep-related breathing disorders and nocturnal hypertension; temporal variations of the cardiovascular system; In: (Hrsg.), Schmidt et al. Springer-Verlag, Berlin Heidelberg 1992;pp.332-343.
65. Mayer J.: Zusammenhänge zwischen arterieller Hypertonie und Schlafapnoe; *Cardiology* 1993;82(suppl 1):55-68.
66. Mayer J., Stahlschmidt J., Ploch T., Penzel T., Peter J.H., v. Wichert P.: Circadian blood pressure profile and sleep apnea. *The European Respiratory Journal* 1993;6(suppl 17):467 (abstract).
67. Mayer J.: Störungen des zirkadianen Blutdruckverhaltens; *Internist* 1991; 32:418-424.
68. Millman R.P., Redline S., Carlisle C.C., Assaf A.R., Levinson P.D.: Daytime hypertension in obstructive sleep apnea; *Chest* 1991;99:861-66.
69. Minemura H., Akashiba T., Yamamoto H., Akahoshi T., Kosaka N., Horie T.: Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea; *Intern Med* 1998; 37:1009-1013.
70. Nabe B., Lies A., Fett I., Pankow W., Kohl F.V., Lohmann F.W.: Circadian blood pressure variation in hypertensive patients with obstructive sleep apnea; 3.rd International Marburg Symposium 1994 „Cardiocirculatory Function during sleep“.
71. Narkiewicz K., Somers V.K.: The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension; *J Hypertens* 1997;15:1613-9.
72. Naughton M., Pierce R.: Effects of nasal continuous positive airway pressure and body mass index; *Aust NZ J Med* 1991;21:917-9.

73. Nieto F.J., Young T.B., Lind B.K., Shahar E., Samet J.M., Redline S., D'Agostino R.B., Newman A.B., Lebowitz M.D., Pickering T.G.: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study; Sleep Heart Health Study; JAMA 2000;283:1829-36.
74. Noda A., Okada T., Hayashi H., Yasuma F., Yokota M.: 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome; Chest 1993;103:1343-47.
75. Noda A., Okada T., Yasuma F., Sobue T., Nakashima N., Yokota M.: Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome; Psychiatry Clin Neurosci 1998; 52(1):79-85.
76. O'Brien E., Sheridan J., O'Malley K.: Dippers and non-dippers; The Lancet 1988; 13:397.
77. Omur M., Ozturan D., Elez F., Unver C., Derman S.: Tongue base suspension combined with UPPP in severe OSA patients; Otolaryngol Head Neck Surg 2005;133:218-23.
78. Palomäki H.: Snoring and the risk of ischemic brain infarction; Stroke 1991;22:1021-1025.
79. Pankow W., Nabe B., Lies A., Becker H.F., Köhler U., Kohl F.V., Lohmann F.W.: Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. Chest 1997; 112:1253-1258.
80. Pankow W., Lies A., Nabe B., Becker H.F., Ploch T., Lohmann F.W.: Continuous positive airway pressure lowers blood pressure in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. Somnologie 2003; 7:17-22.
81. Pankow W., Löck S., Lies A., Becker H.F., Penzel T., Lohmann F.W.: 24-hour blood pressure on and off continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. Somnologie 2004; 8:42-45.
82. Parati G., Pomidossi G., Casadel R., Mancina G.: Lack of alerting reactions to intermittent cuff inflations during noninvasive blood pressure monitoring; Hypertension 1985;7:597-601.
83. Partinen M., Guilleminault C.: Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year-follow-up in obstructive sleep apnea patients; Chest 1990;97:27-32.
84. Partinen M., Jamieson A., Guilleminault C.: Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality; Chest 1988;94:703-4.
85. Penzel T., Bunde A., Grote I., Kantelhardt J.W., Peter J.H., Voigt K.: Heart rate variability during sleep stages in normals and in patients with sleep apnea; Stud Health Technol Inform 2000;77:1256-60.

86. Pepin J.L., Krieger J., Rodenstein D., Cornette A., Sforza E., Delguste P., Deschaux C., Grillier V., Levy P.: Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients; *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:1124-9.
87. Peppard P.E., Young T., Palta M., Skatrud J.: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension; *N Engl J Med* 2000; 342:1378-1384.
88. Pichel F., Zamarron C., Magan F., del Campo F., Alvarez-Sala R., Suarez J.R.: Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effects of long-term positive airway pressure treatment; *Respir Med.* 2004;98:968-76.
89. Podszus T., Mayer J., Penzel T., Peter J.H., von Wichert P.: Nocturnal hemodynamics in patients with sleep apnea. *Eur J Respir Dis Suppl.* 1986;146:435-42.
90. Rauscher H., Formanek D., Popp W., Zwick H.: Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea; *Thorax* 1993;48:529-533.
91. Rechtschaffen A., Kales A. (Hrsg.): A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of normal subjects. Bethesda: National Institutes of Health 1968 (Publication No. 204).
92. Remsburg S., Launois S.H., Weiss J.W.: Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia; *J Appl Physiol* 1999; 87:1148-1153.
93. Ringler J., Basner R.C., Shannon R., Schwartzstein R., Manning H., Weinberger S.E., Weiss J.W.: Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas; *J Appl Physiol* 1990; 69:2143-2148.
94. Rossner S., Lagerstrand L., Persson H.E., Sachs C.: The sleep apnoea syndrome in obesity: risk of sudden death; *J Intern Med* 1991;230:135-41.
95. Schmidt J.: Die Wirkung von Antihypertensiva auf das Blutdrucktagesprofil; *Periskop* 1991 Vol. 21 – Nr. 11.
96. Senders C.W., Strong E.B.: The surgical treatment of obstructive sleep apnea; *Clin Rev Allergy Immunol* 2003;25:213-20.
97. Silverberg D.S., Oksenberg A.: Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep; *Sleep* 1997;20:794-806.
98. Somers V.K., Mark A.L., Abboud F.M.: Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans; *J Clin Invest* 1991; 87:1953-1957.

99. Somers V.K., Mark A., Abboud F.M.: Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia-implications for sleep apnea; *Clin Exp Hypertens A* 1988; 10 Suppl 1:413-22.
100. Sorrenti G., Piccin O., Latini G., Scaramuzzino G., Mondini S., Rinaldi Ceroni A.: Tongue base suspension technique in obstructive sleep apnea: personal experience; *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2003;23:274-80.
101. Staessen J., Bullpitt C.J., O'Brien E., Cox J., Fagard R., Stanton A., Thijs L., Van Hulle S., Vyncke G., Amery A.: The diurnal blood pressure profile a population study; *Am J Hypertension* 1992;5:386-392.
102. Statement der Sektion Blutdruckmessung, Deutsche Liga zur Bekämpfung des hohen Blutdrucks e.v., Heidelberg: Ambulante blutdruck-langzeitmessung (ABDM) 1992; *Münch. Med. Wschr.* 1991;133 Nr. 48.
103. Stradling J.R., Partlett J., Davies R.J.O., Siegwart D., Tarassenko L.: Effect of short term graded withdrawal of nCPAP on systemic blood pressure in patients with OSA; *Blood pressure* 1996;5:234-40.
104. Suzuki M., Otsuka K., Guilleminault C.: Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients; *Sleep* 1993;16:545-549.
105. Suzuki M., Guilleminault C., Otsuka K., Shiomi T.: Blood pressure „dipping“ and „non-dipping“ in obstructive sleep apnea syndrome patients; *Sleep* 1996; 19:382-387.
106. Trakada G., Marangos M., Spiropoulos K.: Mechanisms of endothelin-1 elevation in chronic obstructive pulmonary disease patients with nocturnal oxyhemoglobin desaturation; *Respiration* 2001;68:134-9.
107. Verdecchia P., Schillaci G., Guerrieri M., Gatteschi C., Benemio G., Boldrini F., Porcellati C.: Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension; *Circulation* 1990;81:528-536.
108. Villani A., Parati G., Gropelli A., Omboni S., Di Renzo M., Mancia G.: Noninvasive automatic blood pressure monitoring does not attenuate nighttime hypotension; *Am J Hypertens* 1992;5:744-747.
109. Voogel A.J., van Steenwijk R.P., Karemaker J.M., van Montfrans G.A.: Effect of treatment with continuous positive airway pressure on circadian haemodynamics in obstructive sleep apnea; *Biolog Rhythm Res* 1995; 26:454 (Abstract).

110. Wilcox I., Grunstein R.R., Hedner J.A., Doyle J., Collins F.L., Fletcher P.J., Kelly D.T., Sullivan C.E.: Effect of nasal continuous airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea; *Sleep* 1993; 16:539-544.
111. Williams A.J., Houston D., Finberg S., Lam C., Kinney J.L., Santiago S.: Sleep apnea syndrome and essential hypertension; *Am J Cardiol* 1985;55:1019-1022.
112. Worsnop C.J., Naughton M.T., Barter C.E., Morgan T.O., Anderson A.I., Pierce R.J.: The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives; *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:111-115.
113. Xiao D., Kang J., Hu X.: Effects of sleep stage on blood pressure and heart rate in patients with obstructive sleep apnea syndrome; *Zhonghua Jie He He Hu Xi za Zhi* 1999;79(10):742-4.
114. Xie A., Skatrud J.B., Crabtree D.C., Puleo D.S., Goodman B.M., Morgan B.J.: Neurocirculatory consequences of intermittent asphyxia in humans; *J Appl Physiol* 2000;89:1333-9.
115. Xie A., Skatrud J.B., Puleo D.S., Morgan B.J.: Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans; *J Appl Physiol* 2001; 91:1555-62
116. Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S.: The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults; *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
117. Young T., Palta M., Hla K. M., Finn L., Morgan B., Skatrud J.: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension; *Arch Intern Med.* 1997; 11-25;157:1746-52.
118. Zgierska A., Pietrzyk A., Plywaczewski R., Zielinski J.: Compliance to treatment recommendations in patients with obstructive sleep apnea at least one year after diagnosis; *Pneumonol Alergol Pol* 2000;68:11-20.

## 11. Liste der Abkürzungen:

ABDM	Ambulante Blutdruckmessung
ADH	Antidiuretisches Hormon
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
Ausl.	Auslass
Basl.	Baseline
BMI	Body mass Index
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyelogramm
EOG	Elektrookulogramm
HF	Herzfrequenz
KHK	Koronare Herzerkrankung
MW	Mittelwert
nCPAP	nasal continuous positive airway pressure
NO	Stickstoffmonoxid
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
Pdia	Diastolischer Druck
Pm	Mitteldruck
Psys	Systolischer Druck
REM	Rapid eye movement
RDI	Respiratory Disturbance Index
RR	Riva Rocci
Staw	Standardabweichung
UPPP	Uvulo-Palato-Pharyngoplastik
WHO	World Health Organisation

### ***Ad 11.***

Zhonghua jie he he hu xi za zhi = Zhonghua jiehe he huxi zazhi = Chinese journal of tuberculosis and respiratory diseases

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

## **Erklärung**

„Ich, Sven Löck, erkläre, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema:  
Obstruktive Schlafapnoe und Hypertonus: Einfluss einer einwöchigen Therapiepause  
von nCPAP auf den Blutdruck 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**

Für die freundliche Überlassung des Themas, die Unterstützung und die Geduld während der Erstellung der Arbeit, möchte ich meinem wissenschaftlichen Betreuer, Herrn Prof. Dr. Wulf Pankow meinen Dank aussprechen.

Mein Dank gilt auch dem Pflegepersonal der Abteilung für Pneumologie des Vivantes Klinikum Neukölln, insbesondere der Station 31 nebst dazugehörigem Schlaflabor, ohne deren tatkräftige Unterstützung diese Arbeit wohl nicht zustande gekommen wäre.