

» Obstruktive Schlaf-Apnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen – Hypothese pathophysiologischer Zusammenhänge

Einleitung

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei obstruktiver Schlaf-Apnoe (OSA) sind in den Mittelpunkt des Interesses gerückt, da hierauf im allgemeinen die erhöhte Mortalität unbehandelter OSA-Patienten zurückgeführt wird [1,2]. Der kausale Zusammenhang zwischen kardiovaskulären Erkrankungen und OSA wird jedoch von vielen Autoren immer noch angezweifelt [3,4]. Angeführt wird in diesem Zusammenhang vor allem, dass OSA-Patienten häufig an weiteren Erkrankungen leiden, die per se das kardiovaskuläre Risiko erhöhen können (z.B. Adipositas, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie).

Quasi in Antwort auf diese Kritik sind in den letzten Jahren mehrere Arbeiten publiziert worden, die einen direkten Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen immer wahrscheinlicher machen. Diese Arbeiten haben einerseits einen epidemiologischen Ansatz verfolgt (Übersicht z.B. bei [5]), andererseits wächst aber auch das Verständnis für den pathophysiologischen Zusammenhang von OSA und kardiovaskulären Erkrankungen auf der biochemischen bzw. zellbiologischen Ebene. Ziel der vorliegenden Übersichtsarbeit ist es, den letzteren Aspekt detaillierter darzustellen.

Kardiovaskuläre Erkrankungen bei obstruktiver Schlaf-Apnoe

Prinzipiell zu unterscheiden ist zwischen den „akuten“, direkt apnoeassoziierten Auswirkungen der OSA, die nur während der Nacht zu beobachten sind, und den „chronischen“ Effekten der OSA auf das Herz-Kreislauf-System am Tage (Tab. 1).

Akute Effekte

Die akuten Effekte beinhalten vor allem repetitive, apnoegetriggerte Anstiege des Blutdrucks im großen und kleinen Kreislauf, die vermutlich bei fast allen OSA-Patienten in unterschiedlich starkem Ausmaß zu beobachten sind [6]. Weiterhin sind dazu die nächtlichen Herzrhythmusstörungen zu rechnen, deren Prävalenz jedoch sicherlich deutlich geringer ist als noch vor einigen Jahren angenommen wurde [7,8]. Sinusarrhythmien, d.h. Abnahme der Herzfrequenz während der Apnoen und Steigerung während der Hyperventilationsphasen, sind das am häufigsten zu beobachtende Phänomen

R. Schulz, H. Olschewski, F. Grimminger, W. Seeger

Medizinische Klinik II, Justus-Liebig-Universität, Gießen
(Direktor: Prof. Dr. med. W. Seeger)

Tab. 1 Prävalenz und Evidenz akuter und chronischer Effekte der OSA auf das Herz-Kreislauf-System

	Prävalenz	Grad der Evidenz
akute Effekte („Nacht“)		
– Blutdruckanstiege		
großer/kleiner Kreislauf	bis 100% [6]	I
– Herzrhythmusstörungen		
Sinusarrhythmien	bis 100% [9]	I
SA/AV-Blöcke	5–10% [7, 8, 10]	II
ventrikuläre Extrasystolen	5–10% [7, 8, 11]	III
chronische Effekte („Tag“)		
– arterielle Hypertonie	40–60% [13, 14]	I [15–17]
– pulmonale Hypertonie	10–20% [18]	II–III
– koronare Herzerkrankung	20–30% [14, 20]	I–II [24]
– Apoplex	5–10% [21]	I–II [24]

Evidenzbasierte Graduierung der Studienlage: I bis IV (= hohes bis niedriges Evidenzniveau). Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die entsprechenden Literaturstellen.

[9]. Bradykarde Rhythmusstörungen wie SA- oder AV-Blöcke treten vor allem bei hochgradiger OSA (Apnoe-Hypopnoe-Index > 60/h) und bevorzugt im REM(rapid eye movement)-Schlaf auf [10]. Ventrikuläre Extrasystolen sind bei OSA nur dann gehäuft anzutreffen, wenn ausgeprägte nächtliche Ent-sättigungen auftreten (SaO₂ < 60%) und zusätzlich eine struk-turelle kardiale Schädigung wie z.B. eine koronare Herzerkrankung (KHK) besteht [11]. Pathogenetisch werden die akuten Herz-Kreislauf-Veränderungen bei OSA u.a. auf Blut-gasveränderungen (Hypoxie, Hyperkapnie), intrathorakale Druckschwankungen, Arousals und Oszillationen im vegetati-ven Tonus zurückgeführt, worauf an dieser Stelle nicht explizit eingegangen werden soll (Übersicht z.B. bei [12]).

Chronische Effekte

Zu den chronischen Effekten der OSA auf das kardiovaskuläre System zählen die Entwicklung von system- und pulmonalarteriellem Hypertonus sowie einer z.B. koronar oder zerebrovaskulär lokalisierten Atherosklerose. Am Tage ist ein erhöhter systemischer Blutdruck bei 40–60% der OSA-Patienten nachweisbar [13,14]. Mittlerweile haben epidemiologi-sche Studien wie die Wisconsin Sleep Cohort Study belegt, dass hierbei die OSA unabhängig von anderen Einflussgrößen wie z.B. Körpergewicht, Alter, Geschlecht etc. als eigenständi-

ger Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie anzusehen ist [15–17]. Im Gegensatz zur hohen Prävalenz der arteriellen Hypertonie bei OSA ist eine pulmonale Hypertonie im Wachzustand nur bei 10–20% der Patienten nachweisbar. Sie ist meistens nur geringgradig ausgeprägt und betrifft in der Regel nur solche Patienten, die gleichzeitig an einer chronisch-obstruktiven Atemwegserkrankung mit respiratorischer Partial- oder Globalinsuffizienz leiden [18,19]. Ob die OSA per se eine pulmonale Hypertonie auslösen kann, ist hingegen noch umstritten. Die Prävalenzraten der KHK und des Apoplex bei OSA betragen ca. 20% bzw. 10% [20,21]. Ein epidemiologischer und kausaler Zusammenhang zwischen diesen Erkrankungen und der OSA wurde schon länger postuliert [22,23] und kann nach neuesten Daten der Sleep Heart Health Study mittlerweile auch angenommen werden [24]. Im Folgenden möchten wir ein biochemisch bzw. zellbiologisch orientiertes pathophysiologisches Modell zur Entstehung der genannten kardiovaskulären Erkrankungen bei OSA entwickeln.

Biochemische Veränderungen im vaskulären Milieu

Vasoaktive Mediatoren

Im Rahmen der OSA findet sich oft eine erhöhte Sympathikusaktivität, die auch im Wachzustand bestehen bleibt. Dies konnte u. a. durch Messung der Katecholamine Adrenalin und Noradrenalin im Plasma und im 24-Stunden-Sammelurin sowie durch mikroneurographische Bestimmung der sympathischen Nervenaktivität des Musculus tibialis nachgewiesen werden [25–27]. Die Sympathikusaktivierung wird nach heutiger Auffassung reflektorisch durch apnoeassozierte Blutgasveränderungen und Arousals hervorgerufen und ist über eine Erhöhung des Vasokonstriktoren-Tonus für die Entwicklung der arteriellen Hypertonie bei OSA maßgeblich verantwortlich. Eine erfolgreiche CPAP-Therapie reduziert den Sympathikotonus bei OSA [28,29].

Die endothelabhängige Vasodilatation ist bei Patienten mit OSA unabhängig vom Vorhandensein kardiovaskulärer Erkrankungen reduziert. Dies ist sowohl für das venöse als auch das arterielle Stromgebiet mit unterschiedlichen Methoden gezeigt worden (dorsale Handvenentechnik, Verschlussplethysmographie [30–32]). Nach CPAP-Therapie kommt es gleichsam zu einer „Restauration“ der endothelabhängigen Vasodilatation. Grundlage dieser Beobachtungen sind wahrscheinlich Störungen im Stickstoffmonoxid(NO)-Metabolismus. So konnten wir und später auch andere Autoren nachweisen, dass bei unbehandelter OSA NO-Metabolite (Nitrit und Nitrat) im venösen Plasma verringert sind und nach einer effektiven CPAP-Therapie im kurz- und langfristigen Verlauf signifikant ansteigen (Abb. 1 [33–35]).

Die NO-Defizienz könnte ebenfalls zur Pathogenese des arteriellen Hypertonus bei OSA beitragen. Da NO neben den vasodilatatorischen auch antiproliferative und antiadhäsive Eigenschaften besitzt, ist gleichzeitig zu vermuten, dass darüber der Atherosklerose-Prozess bei OSA akzeleriert wird.

Die aktuelle Datenlage bezüglich anderer vasoaktiver Mediatoren ist weniger einheitlich. So fand eine Studie erhöhte Plasmaspiegel des durch das Endothel sezernierten, vasokonstriktiv wirkenden Mediators Endothelin, während andere

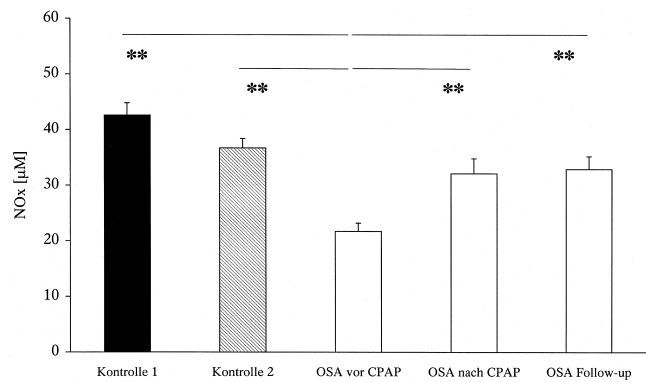


Abb. 1 Serumspegel von Nitrit und Nitrat (NO_x) bei OSA-Patienten (n = 21) vor CPAP-Therapie, nach 2 Nächten CPAP-Therapie und nach 6 Monaten Follow-up im Vergleich zu gesunden Probanden (Kontrolle 1, n = 13) und Patienten mit ähnlichen Begleiterkrankungen, aber ohne OSA (Kontrolle 2, n = 18). Die Daten sind als Mittelwert ± SEM angegeben. ** p < 0,01.

Autoren dies nicht bestätigen konnten [36,37]. Insbesondere fand sich in keiner der beiden Untersuchungen ein Rückgang der Endothelin-Spiegel nach CPAP-Therapie.

Auch die Ergebnisse bisheriger Untersuchungen zum Prostacyclin/Thromboxan-Gleichgewicht bei OSA sind widersprüchlich. Es wurde über eine erniedrigte Ratio von 6-keto-PGF₁-alpha/Thromboxan B₂ im Urin berichtet [38]. Unter CPAP-Beatmung war diese Veränderung reversibel. Eine neuere Studie fand hingegen eine erhöhte 6-keto-PGF₁-alpha/Thromboxan B₂-Ratio bei unbehandelter OSA, was als kompensatorischer Mechanismus gewertet wurde [39].

Oxidativer Stress

Neuere Daten sprechen für einen erhöhten oxidativen Stress bei OSA, der für die Entstehung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen bei diesen Patienten von großer Bedeutung sein könnte. Wir konnten zeigen, dass neutrophile Granulozyten von OSA-Patienten im Vergleich zu Gesunden und Patienten mit ähnlichen Begleiterkrankungen (aber ohne schlafbezogene Atemstörungen) vermehrt freie Sauerstoffradikale freisetzen.

Weiterhin stellten wir eine signifikante Abnahme des oxidativen Burst bereits nach 2 Nächten CPAP-Therapie fest (Abb. 2 [40]). Die vermehrte Bildung von Superoxidanionen könnte hierbei in Analogie zum myokardialen Ischämie-Reperfusionsschaden durch den Prozess der Hypoxie-Reoxygenation, d. h. Abfall der Sauerstoffsättigung im Rahmen der Apnoe und Wiederanstieg durch die nachfolgende Hyperventilation, zustande kommen. Der oxidative Stress bei OSA könnte die bereits angeführte Reduktion von NO erklären („Scavenging“ von NO durch Interaktion mit Superoxidanionen [41]) und auch eine verstärkte Lipidperoxidation verursachen. Die letztere Hypothese wurde bereits in zwei Untersuchungen überprüft, wobei sich allerdings konträre Ergebnisse bezüglich des Grades der LDL-Cholesterin-Oxidation bei OSA ergaben [42,43].

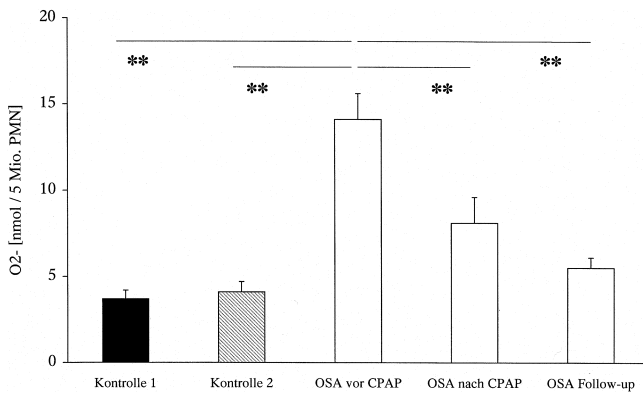


Abb. 2 Freisetzung von Superoxidanionen (O₂⁻) aus isolierten neutrophilen Granulozyten (PMN) nach In-vitro-Stimulation mit fMLP (formyl-Methionin-Leucin-Phenylalanin) bei OSA-Patienten (n = 18) vor CPAP-Therapie, nach 2 Nächten CPAP-Therapie und nach 6 Monaten Follow-up im Vergleich zu gesunden Probanden (Kontrolle 1, n = 10) und Patienten mit ähnlichen Begleiterkrankungen, aber ohne OSA (Kontrolle 2, n = 10). Die Daten sind als Mittelwert +/- SEM angegeben. ** p < 0,01.

Proinflammatorische Substanzen

Die Atherosklerose wird mittlerweile als ein entzündlicher Prozess verstanden, bei dem es zu einer Interaktion der Gefäßwand mit zirkulierenden Blutzellen (vor allem Monozyten) kommt. Maßgeblich beteiligt sind daran endotheliale Adhäsionsmoleküle und Zytokine, die durch die Effektorzellen sezerniert werden. Bei Patienten mit OSA kommt es zu einer Hochregulation von Adhäsionsmolekülen, wie von Ohga et al. und Chin et al. anhand von Messungen löslicher ICAM, VCAM und E-Selektin gezeigt werden konnte [44,45]. Schließlich führt die CPAP-Therapie zu einer Reduktion der erhöhten Adhäsionsmolekül-Spiegel. Veränderungen im Zytokinmuster sind ebenfalls bei OSA beschrieben worden. So wurde über Erhöhungen von TNF-alpha und IL-6 berichtet, beides Substanzen, die die Atherosklerose-Entwicklung fördern [46-48]. Unbekannt ist noch, ob die CPAP-Therapie die erhöhten Zytokin-Spiegel bei OSA wieder zu senken vermag.

Hämostatische Veränderungen

Mehrere Untersuchungen haben gezeigt, dass es bei OSA zu hämostatischen Veränderungen kommt, die eine erhöhte Thrombogenität des Blutes bewirken. Am längsten bekannt ist in diesem Zusammenhang die über eine vermehrte renale Bildung von Erythropoietin getriggerte Hämatokrit-Erhöhung [49,50]. Einige Studien sprechen auch für eine verstärkte Aggregation und Aktivierung von Thrombozyten bei unbehandelter OSA [50-53]. Schließlich sind erhöhte Fibrinogen-Spiegel bei OSA gefunden worden [54,55]. Die Daten zu Alterationen einzelner Gerinnungsfaktoren (z.B. Faktor VII) und des Fibrinolyse-Systems bei OSA sind noch nicht ausreichend [56,57], um diesbezüglich valide Aussagen treffen zu können.

Kompensatorische Mechanismen

Es ist eine geläufige klinische Beobachtung, dass nicht alle OSA-Patienten an kardiovaskulären Erkrankungen leiden, auch wenn sie deutliche nächtliche Desaturationen aufweisen. Hierfür könnte die Aktivierung verschiedener „Schutzmechanismen“ verantwortlich sein.

Angesichts der erhöhten Sympathikusaktivität kommt es vermutlich zu einer Downregulation sympathoadrener Gefäßrezeptoren, vergleichbar der Situation bei der chronischen Linksherzinsuffizienz. Darauf deuten von Grote u. Mitarb. durchgeführte Messungen der adrenergen vaskulären Antwort nach intraarterieller Infusion verschiedener Pharmaka bei Patienten mit OSA hin [58].

Die Veränderungen, die bezüglich volumenregulierender Hormone bei OSA gefunden worden sind, können ebenfalls als Versuch des Organismus interpretiert werden, erhöhte Blutdruckwerte zu senken. So sind bei OSA erniedrigte Plasmaspiegel von Renin, Aldosteron und antidiuretischem Hormon (Vasopressin) vorhanden, während es zu einer Erhöhung des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) kommt [59-64]. Die genannten Veränderungen bewirken eine vermehrte Diurese, was klinisch in der bei OSA oft zu beobachtenden Nykturie zum Ausdruck kommt.

Als weiterer kompensatorischer Mechanismus könnte eine gesteigerte Expression von vaskulären Wachstumsfaktoren bei OSA angesehen werden. So konnten wir kürzlich zeigen, dass es bei OSA-Patienten in Abhängigkeit vom Grad der nächtlichen Hypoxie zum Anstieg der Serumspiegel des vaskulären endothelialen Wachstumsfaktors (VEGF) kommt (Abb. 3 [65]). VEGF stimuliert die Neoangiogenese und könnte rein hypothetisch zu einer (Re-)Vaskularisation ischämischer bzw. hypoxischer Gewebeareale bei OSA-Patienten führen.

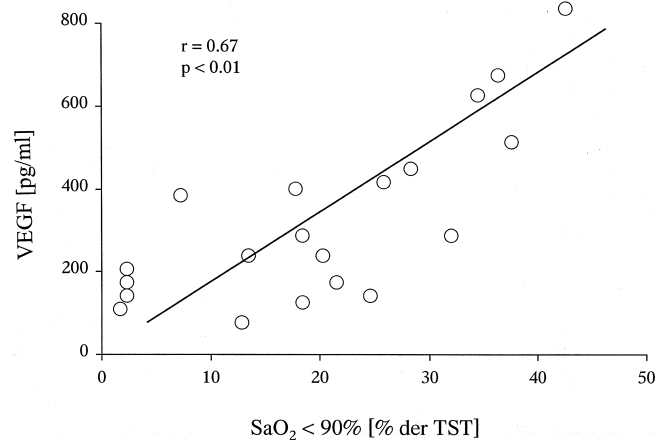


Abb. 3 Serumspiegel von vaskulären endothelialen Wachstumsfaktor (VEGF) bei unbehandelten OSA-Patienten (n = 20) in Abhängigkeit vom Grad der nächtlichen Desaturation.

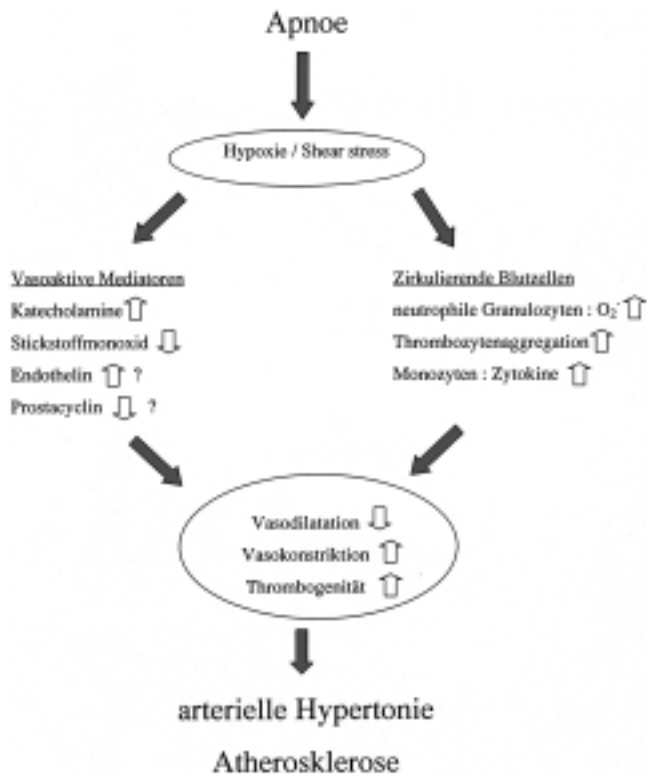


Abb. 4 Hypothese zum pathophysiologischen Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen.

Fazit

Zusammenfassend besteht heute ein begründetes pathophysiologisches Konzept zur Erklärung der Assoziation von OSA und kardiovaskulären Erkrankungen (Abb. 4). Es ist zu vermuten, dass es durch apnoeassoziierte Stimuli wie Hypoxie und Shear stress zur Beeinflussung der Transkription endothelialer Gensequenzen kommt (Stickstoffmonoxid-Synthase, Adhäsionsmoleküle, VEGF und evtl. auch Endothelin [66–75]). Weiterhin wird die biologische Aktivität zirkulierender Blutzellen moduliert (Freisetzung von O₂-Radikalen aus neutrophilen Granulozyten, evtl. von Zytokinen aus Monozyten; verstärkte Thrombozytenaggregation und -aktivierung). Durch diese Veränderungen kann direkt oder über Beeinflussung metabolischer Prozesse wie der Lipidperoxidation ein proatherogenes Potenzial im vaskulären Milieu aufgebaut werden.

Wichtig erscheint, dass zahlreiche der genannten Veränderungen durch eine effektive CPAP-Therapie reversibel gestaltet sind. Hier ergeben sich unmittelbare Erklärungsansätze für den seit langer Zeit postulierten günstigen Effekt der CPAP-Therapie auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität von OSA-Patienten [76–78].

Interessant ist, dass es bei OSA offenbar auch zur Aktivierung von protektiven Mechanismen kommt, die hypothetisch der Entstehung bzw. Aggravation von arterieller Hypertonie und möglicherweise auch von atherosklerotischen Folgeerkrankungen vorbeugen könnten (Downregulation sympathoadrener Gefäßrezeptoren, reaktive Veränderungen volumenregulierender Hormone, Induktion von VEGF).

Abschließend muss bemerkt werden, dass das in dieser Übersicht entworfene Bild keinesfalls als definitiv bewiesen zu betrachten ist und in vielen Punkten noch der Klärung bedarf (siehe Tab. 2). Zu mehreren Aspekten liegen aktuell wider-

Tab. 2 Zusammenfassung der aktuellen Datenlage zu Veränderungen biochemischer Marker bei OSA

biochemischer Marker	beschriebene Veränderung	Kontrollen	Veränderung nach CPAP reversibel	Korrelation OSA-Schweregrad
A, NA	erhöht [25–27]	B	ja	ja
NO	reduziert [33–35]	B	ja	ja
Endothelin	erhöht? [36,37]	A	?	?
Prostacyclin/Thromboxan	Ratio im Urin reduziert? [38,39]	A	ja	?
O ₂ ⁻	erhöht [40]	B	ja	?
ICAM/VCAM	erhöht [44,45]	A	ja	?
TNF/IL-6	erhöht [46–48]	A	?	?
Hkt	erhöht [49,50]	A	ja	ja
Thrombozyten	aktiviert [50–53]	A	ja	?
Fibrinogen	erhöht [54,55]	A	ja	ja
RAA-System	reduziert [59–61]	A	ja	?
Vasopressin	reduziert [62]	A	ja	?
ANP	erhöht [62–64]	A	ja	?
VEGF	erhöht [65]	A	?	ja

A, NA=Adrenalin, Noradrenalin / NO=Stickstoffmonoxid / O₂⁻=Superoxidanion / ICAM, VCAM=intercellular and vascular cell adhesion molecule / TNF=Tumornekrosefaktor / IL-6=Interleukin-6 / Hkt=Hämatokrit / RAA-System=Renin-Angiotensin-Aldosteron-System / ANP=atria natriuretisches Peptid / VEGF=vascular endothelial growth factor.

A=keine oder nur gesunde Kontrollen, B=gesunde Kontrollen und mit OSA gematchte Kontrollen. Die Zahlen in Klammern beziehen sich auf die entsprechenden Literaturstellen.

sprüchliche bzw. unzureichende Daten vor. So ist z.B. die Rolle einiger vasoaktiver Mediatoren (Endothelin, Prostacyclin, Thromboxan) sowie des Gerinnungs- und Fibrinolyse-systems bei der Entstehung der OSA-assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen noch nicht abschließend beurteilbar. Einige der zitierten Studien sind an nur geringen Patientenzahlen durchgeführt worden bzw. haben inadäquate Kontrollgruppen untersucht, wodurch die statistische Aussagekraft sinkt. Für einige Veränderungen ist noch nicht nachgewiesen, ob sie unter CPAP-Therapie reversibel sind. Weiterhin besteht weitgehend Unklarheit über die Korrelation der geschilderten biochemischen Alterationen im vaskulären Milieu mit Parametern des OSA-Schweregrades. Schließlich ist zu bedenken, dass es sich eventuell auch um Epiphänomene handeln kann, die nicht zwangsläufig in einen direkten Zusammenhang mit der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen gebracht werden können. Es ist zu hoffen, dass zukünftig die noch offenen Fragen geklärt werden können, um ein definitives Bild des pathophysiologischen Kausalzusammenhanges zwischen OSA und kardiovaskulären Folgeprozessen zu erhalten.

Literatur

- 1 Hedner J, Grote L. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir Mon* 1998; 10: 227–265
- 2 Weiss JW, Launois S, Anand A, Garpestad E. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnoea. *Progr Cardiovasc Dis* 1999; 41: 367–376
- 3 Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ* 1997; 314: 851–860
- 4 Stradling J, Davies RJO. Sleep apnoea and hypertension – what a mess! *Sleep* 1997; 20: 789–793
- 5 Young T, Peppard P. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: epidemiologic evidence for a relationship. *Sleep* 2000; 23: S122–S126
- 6 Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1972; 8: 1159–1172
- 7 Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983; 52: 490–494
- 8 Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 618–621
- 9 Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984; 1 (8369): 126–131
- 10 Becker HF, Koehler U, Stammnitz A, Peter JH. Heart block in patients with sleep apnoea. *Thorax* 1998; 53: S29–32
- 11 Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1985; 88: 335–340
- 12 Bonsignore MR, Marrone O, Insalaco G, Bonsignore G. The cardiovascular effects of obstructive sleep apnoeas: analysis of pathogenic mechanisms. *Eur Respir J* 1994; 7: 786–805
- 13 Carlson J, Hedner J, Ejjnell H, Peterson L. High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72–77
- 14 Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 717–720
- 15 Young T, Peppard P, Palta M, Hla M, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746–1752
- 16 Peppard PE, 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
- 17 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000; 283: 1829–1836
- 18 Kessler R, Chaouat A, Weitzenblum E, Oswald M, Ehrhart M, Apprill M, Krieger J. Pulmonary hypertension in the obstructive sleep apnoea syndrome: prevalence, causes and therapeutic consequences. *Eur Respir J* 1996; 9: 787–794
- 19 Steiner S, Perings C. Pulmonalarterielle Hypertonie und Cor pulmonale bei obstruktiver Schlafapnoe. *Internist* 1999; 40: 739–746
- 20 Maekawa M, Shiomi T, Usui K, Sasanabe R, Kobayashi T. Prevalence of ischemic heart disease among patients with sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci* 1998; 52: 219–220
- 21 Schulz R, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Prävalenz von Schlaganfall und transitorischer ischämischer Attacke (TIA) bei obstruktiver Schlaf-Apnoe: eine retrospektive Erhebung an 187 konsekutiven Patienten. *Pneumologie* 2000; 54: 575–579
- 22 Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillmann DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261–264
- 23 Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27–32
- 24 Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. Cross sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25
- 25 Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejjnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763–1768
- 26 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904
- 27 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–776
- 28 Hedner J, Darpo B, Ejjnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222–229
- 29 Waradekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1333–1338
- 30 Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *J Hypertens* 1996; 14: 577–584
- 31 Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffmann BB, Blaschke TF. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187–191
- 32 Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2000; 102: 2607–2610

- ³³ Schulz R, Schmidt D, Mayer K, Blum A, Olschewski H, Grimminger F, Seeger W. Plasma levels of NOx in obstructive sleep apnea before and after CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: A777
- ³⁴ Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopes-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046–1051
- ³⁵ Ip MS, Lam B, Chan LY, Zheng L, Tsang FW, Fung PC, Lam WK. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166–2171
- ³⁶ Saarelainen S, Seppala E, Laasonen K, Hasan J. Circulating endothelin-1 in obstructive sleep apnea. *Endothelium* 1997; 5: 115–118
- ³⁷ Grimpen F, Kanne P, Schulz E, Hagenah G, Hasenfuß G, Andreas S. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 15: 320–325
- ³⁸ Krieger J, Benzoni D, Sforza E, Saasard J. Urinary excretion of prostanoids during sleep in obstructive sleep apnoea patients. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1991; 18: 551–555
- ³⁹ Kimura H, Nijijima M, Abe Y, Edo H, Sakabe H, Kojima A, Hasako K, Masuyama S, Tatsumi K, Kuriyama T. Compensatory excretion of prostacyclin and thromboxane metabolites in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 1998; 37: 127–133
- ⁴⁰ Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–570
- ⁴¹ Fletcher EC. Hypertension in patients with sleep apnoea, a combined effect? *Thorax* 2000; 55: 726–728
- ⁴² Wali SO, Bahammam AS, Massaeli H, Pierce GN, Iliskovic N, Singal PK, Kryger MH. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1998; 21: 290–296
- ⁴³ Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti AGN. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644–647
- ⁴⁴ Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87: 10–14
- ⁴⁵ Chin K, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Nakamura T, Miyasaka M, Ohi M. Effects of nasal continuous positive airway pressure on soluble cell adhesion molecules in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Med* 2000; 109: 562–567
- ⁴⁶ Entzian P, Linnemann K, Schlaak M, Zabel P. Obstructive sleep apnea syndrome and circadian rhythms of hormones and cytokines. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1080–1086
- ⁴⁷ Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab* 1997; 82: 1313–1316
- ⁴⁸ Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab* 2000; 85: 1151–1158
- ⁴⁹ Krieger J, Sforza E, Barthelmebs M, Imbs JL, Kurtz D. Overnight decrease in hematocrit after nasal CPAP treatment in patients with OSA. *Chest* 1990; 97: 729–730
- ⁵⁰ Krieger J, Sforza E, Delanoë C, Petiau C. Decrease in hematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients. *Eur Respir J* 1992; 5: 228–233
- ⁵¹ Bokinsky G, Miller M, Ault K, Husband P, Mitchell J. Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1995; 108: 625–630
- ⁵² Eissehr I, Ehrenberg BL, Noachtar S, Korbett K, Byrne A, McAuley A, Palabrica T. Platelet activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Neurology* 1998; 51: 188–195
- ⁵³ Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648–652
- ⁵⁴ Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972–1976
- ⁵⁵ Wessendorf TE, Thilmann AF, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039–2042
- ⁵⁶ Rangemark C, Hedner JA, Carlson JT, Gleerup G, Winther K. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep* 1995; 18: 188–194
- ⁵⁷ Chin K, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Nakamura T, Shimizu K, Mishima M, Ohi M. Improvement of factor VII clotting activity following long-term NCPAP treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. *QJM* 1998; 91: 627–633
- ⁵⁸ Grote L, Kraiczki H, Hedner J. Reduced alpha- and β_2 -adrenergic vascular response in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1480–1487
- ⁵⁹ Follenius M, Krieger J, Krauth MO, Sforza F, Brandenberger G. Obstructive sleep apnea treatment: peripheral and central effects on plasma renin activity and aldosterone. *Sleep* 1991; 14: 211–217
- ⁶⁰ Saarelainen S, Hasan J, Siitonen S, Seppala E. Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1996; 5: 181–185
- ⁶¹ Rodenstein DO, D'Odemont JP, Pieters T, Aubert-Tulkens G. Diurnal and nocturnal diuresis and natriuresis in obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 1367–1371
- ⁶² Ichioka M, Hirata Y, Inase N, Tojo N, Yoshizawa M, Chida M, Miyazato I, Tani ai S, Marumo F. Changes of circulating atrial natriuretic peptide and antidiuretic hormone in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 1992; 59: 164–168
- ⁶³ Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M, Lugaresi E. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14: 83–86
- ⁶⁴ Krieger J, Laks L, Wilcox I, Grunstein RR, Costas LJ, McDougall JG, Sullivan CE. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Clin Sci* 1989; 77: 407–411
- ⁶⁵ Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F. Serum levels of vascular endothelial growth factor (VEGF) are elevated in patients with obstructive sleep apnea and severe night-time hypoxia. Submitted.
- ⁶⁶ Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: S15–22
- ⁶⁷ Kourembanas S, Morita T, Christou H, Liu Y, Koike H, Brodsky D, Arthur V, Mitsial SA. Hypoxic responses of vascular cells. *Chest* 1998; 114: 255–285
- ⁶⁸ Kourembanas S, Morita T, Liu Y, Christou H. Mechanisms by which oxygen regulates gene expression and cell-cell interaction in the vasculature. *Kidney Int* 1997; 51: 438–443

- ⁶⁹ Faller DV. Endothelial cell responses to hypoxic stress. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1999; 26: 74–84
- ⁷⁰ Ballermann BJ, Dardik A, Eng E, Liu A. Shear stress and the endothelium. *Kidney Int* 1998; 67: S100–S108
- ⁷¹ Resnick N, Gimbrone Jr MA. Hemodynamic forces are complex regulators of endothelial gene expression. *FASEB J* 1995; 9: 874–882
- ⁷² Chien S, Li S, Shyy YJ. Effects of mechanical forces on signal transduction and gene expression in endothelial cells. *Hypertension* 1998; 31: 162–169
- ⁷³ Resnick N, Yahav H, Khachigian LM, Collins T, Anderson KR, Dewey FC, Gimbrone Jr MA. Endothelial gene regulation by laminar shear stress. *Adv Exp Med Biol* 1997; 430: 155–164
- ⁷⁴ Semenza GL, Agani F, Iyer N, Jiang BH, Leung S, Wiener C, Yu A. Hypoxia-inducible factor 1. From molecular biology to cardiopulmonary physiology. *Chest* 1998; 114: 40S–45S
- ⁷⁵ Semenza GL, Agani F, Feldser D, Iyer N, Kotch L, Laughner E, Yu A. Hypoxia, HIF-1 and the pathophysiology of common human diseases. *Adv Exp Med Biol* 2000; 475: 123–130
- ⁷⁶ He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9–14
- ⁷⁷ Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients; mortality. *Chest* 1988; 94: 1200–1204
- ⁷⁸ Peker Y, Hedner J, Johansson A, Bende M. Reduced hospitalization with cardiovascular and pulmonary disease in obstructive sleep apnea patients on nasal CPAP treatment. *Sleep* 1997; 20: 645–653

Dr. med. R. Schulz

Medizinische Klinik II
Justus-Liebig-Universität
Klinikstr. 36
35392 Gießen

E-mail: Richard.Schulz@innere.med.uni-giessen.de