

### Zusammenfassung

Ca. 1,9% der Bevölkerung haben ein obstruktives Schlafapnoe-syndrom (OSAS). Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beträgt die Häufigkeit etwa 3%. Bei Patienten mit OSAS werden gehäuft Herz-Kreislauferkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien und ein arterieller Hypertonus diagnostiziert. Pathophysiologisch ist eine Vielzahl von Veränderungen nachweisbar. Die erhöhte Aktivität des Sympathikus, rezidivierende Hypoxämien, Scherstress, Störungen der mikrovaskulären Milieus, eine endotheliale Dysfunktion, erhöhte oxidative Kapazität sowie eine verminderte vaskuläre Reagibilität werden mit der Folgeerkrankung der Arteriosklerose in Verbindung gebracht. Verschiedene biochemische Marker, die als Risikofaktoren bzw. Marker kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen werden, sind bei Patienten mit OSAS verändert (hochsensitives CRP, Interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , VEGF, ICAM-1, VCAM-1 und L-Selectin) und es bestehen Zeichen einer Insulinresistenz. Außerdem sind Störungen der Mikrozirkulation nachweisbar. Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom haben verglichen mit Personen ohne Schlafapnoe auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren erhöhte Blutdruckwerte. Die Inzidenz einer koronaren Herzkrankheit bei Patienten mit OSAS ist erhöht. Verschiedene Untersuchungen zeigen eine erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen. Viele der pathologisch veränderten Werte bessern sich unter einer CPAP-Therapie.

### Abstract

About 1.9% of the population suffer from an obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). At the age of between 30 and 60 years it occurs in 3%. Patients with OSAS develop more frequently such disorders as arteriosclerosis, cardiac arrhythmias and arterial hypertension. A host of pathophysiological changes can be diagnosed. The elevated sympathetic activity, recurrent hypoxemias, stress, disturbances in the microvascular milieu, endothelial dysfunction, elevated oxidative capacity as well as a reduced vascular reactivity are deemed to be factors connected to arteriosclerosis. Different biochemical markers, which are seen as risk factors or as markers of cardiovascular diseases, are altered in patients with OSAS (high-sensitive CRP, Interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10, TNF- $\alpha$ , VEGF, ICAM-1, VCAM-1 and L-Selectin). Patients with OSAS exhibit signs of an impaired insulin sensitivity. Disturbances in microcirculation are also evident. Patients with OSAS have, compared to patients without sleep apnea, elevated blood pressure measurements, even given other common risk factors. The incidence of coronary heart diseases is increased in patients with OSAS. Morbidity and mortality, especially of arteriosclerotic diseases are elevated. Many of the aforementioned disturbances can be improved by a CPAP-therapy.

### Institutsangaben

Krankenhaus Großhansdorf, Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie  
(Ärztlicher Direktor: Prof. Dr. med. H. Magnussen), Großhansdorf

### Widmung

Herrn Prof. Dr. H. Magnussen zum 60. Geburtstag gewidmet

### Korrespondenzadresse

Holger Hein · Krankenhaus Großhansdorf · Zentrum für Pneumologie und Thoraxchirurgie ·  
Wöhrendamm 80 · 22927 Großhansdorf · E-mail: Holger.Hein@t-online.de

**Eingang:** 12. April 2004 · **Nach Revision akzeptiert:** 28. Mai 2004

### Bibliografie

Pneumologie 2004; 58: 505–509 · © Georg Thieme Verlag KG Stuttgart · New York  
DOI 10.1055/s-2004-818532  
ISSN 0934-8387

## Einleitung

Zeichen eines obstruktiven Schlafapnoesyndrom finden sich bei ca. 1,9% der Bevölkerung [1]. Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beträgt die Häufigkeit etwa 3% [2]. Die Ursache der Erkrankung ist ein repetitiver Kollaps der pharyngealen Atemwege während des in der Inspiration negativen Atemwegdruckes. Die pharyngealen Obstruktionen führen zu Sauerstoffentsättigungen und/oder einer zentralnervösen Aktivierungsreaktion, zu Arousals [3]. Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist ein wichtiger Risikofaktor für nicht-erholsamen Schlaf [4, 5] aber auch Herz-Kreislaufkrankungen [6–8]. Im Unterschied dazu ist das primäre Schnarchen nur durch laute Atmungsgeräusche charakterisiert, die durch Schwingungen im Bereich des Pharynx entstehen. Die Betroffenen haben keine Symptome, weder Insomnie noch Hypersomnie. Im 20. Lebensjahr schnarchen ca. 10% der Bevölkerung, ab dem 60. Lebensjahr etwa 50% [9].

## Folgeerkrankungen

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, also mit einer signifikant erhöhten Zahl obstruktiver Apnoen bzw. Hypopnoen [4] werden in den 5 Jahren vor Diagnose der Erkrankung häufiger als Personen aus Vergleichskollektiven aufgrund folgender Komorbiditäten behandelt (nach [10], Tab. 1):

Tab. 1 Komorbiditäten über 5 Jahre vor Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe (nach [10])

Diagnose	Odds-Ratio	95%-Konfidenzintervall
Herz-Kreislaufkrankungen	2,6	2,0–3,3
arterieller Hypertonus	2,5	2,0–3,3
ischämische Herzerkrankungen	1,3	0,8–1,9
(kardiale) Arrhythmien	2,2	1,2–4,0
COPD	1,6	1,2–2,0
Gelenkerkrankungen	1,2	0,9–1,5
Depression	1,4	1,0–1,9

Bemerkenswert ist die in dieser Studie erhöhte Odds-Ratio für die COPD, die sich in anderen Untersuchungen nicht bestätigen ließ [11, 12]. Besonders häufig finden sich in der genannten Arbeit jedoch Herz-Kreislaufkrankungen, wie auch bei anderen Autoren beschrieben [13–15]. Es ist allerdings zu bedenken, dass die Mehrzahl der Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen übergewichtig ist. Auch Übergewicht ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen, ebenso wie die in diesem Kollektiv häufige arterielle Hypertonie. Es stellt sich daher die Frage nach Ursache und Wirkung. In der Mehrzahl der in diesem Artikel aufgeführten Studien wurden Kollektive verglichen, die sich nur bezüglich des Vorliegens eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms unterschieden.

## Pathophysiologie kardiovaskulärer Folgeerkrankungen

Eine Arteriosklerose ist der Endpunkt einer Gefäßerkrankung, die als Kombination von Funktionsstörungen der Endothelzellen, der glatten Gefäßmuskulatur, der Blutzellen und der Plasmabestandteile beginnt. Schlafbezogene Atmungsstörungen können über verschiedene Mechanismen zu Herz-Kreislaufkrankungen führen (nach [6]). Eine erhöhte Aktivität des Sympathikus, rezidivierende Hypoxämien, Scherstress, Störungen der mikrovaskulären Milieus, endotheliale Dysfunktion, erhöhte oxidative Kapazität sowie eine verminderte vaskuläre Reagibilität werden mit dem Entstehen einer Arteriosklerose in Verbindung gebracht.

Ein gesteigerter Sympathikotonus steht möglicherweise am Anfang der Erkrankung. Er ist sowohl humoral [16–19] als auch neural nachweisbar [20–22]. Der Tonus ist nicht nur in der Nacht, sondern auch am Tag erhöht [20]. Eine Hypoxie ist als Ursache für einen Tonusanstieg beschrieben [23]. Unter einer Therapie mit CPAP sinkt ein vorher erhöhter Sympathikotonus ab [15], möglicherweise aber nur bei hypertensiven Patienten [24].

Die Endothelfunktion, gemessen als Ischämie-induzierte oder durch Bradykinin-vermittelte Flusszunahme, ist vermindert [25, 26]. Die Endothelzellen werden durch den Sympathikus/Parasympathikus sowie hormonelle Faktoren kontrolliert und steuern Immunprozesse, Permeabilität und Wachstum. Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe haben Apnoe-Hypopnoe-Index-abhängig verminderte NO-Serum-Werte, die auch mit dem systolischen Blutdruck korrelieren [27] und unter CPAP wieder ansteigen [28]. Ein verminderter NO-Spiegel könnte eine Ursache der o. g. gestörten Endothelfunktion sein.

Die Leukozyten von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen geben leichter Sauerstoffradikale ab [29, 30]. Die Sauerstoffradikale können in Kombination mit erhöhten Peroxidase-spiegeln bei gleichzeitig verminderten protektiven Faktoren (PON1) Lipide und damit z. B. Zellwände schädigen [31, 32]. Die Lymphozyten von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen sind aktiviert und können zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwände beitragen [33].

Eine Arteriosklerose ist ein chronischer Entzündungsprozess der Blutgefäße, der zu Erhöhungen des CRP-Spiegels führt [34]. Bei Patienten mit OSAS sind die Werte etwa 3-fach erhöht und normalisieren sich unter einer CPAP-Therapie [35]. Auch die Werte für Interleukin-6, TNF- $\alpha$  (ein zytotoxisch, atherogen und thrombogen wirkendes Produkt), IL-8 (ein chemotaktisches Interleukin, welches die natural Killer-Cells aktiviert) und IL-10 (bei Ischämien protektiv) sind verändert [36]. Durch die chronische Entzündung sind Faktoren, die Gefäßschäden anzeigen wie VEGF (v. a. unter hypoxischen Bedingungen, [37, 38]) ICAM-1, VCAM-1 und L-Selectin [39], vermehrt nachweisbar.

Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen haben verglichen mit Kontrollpersonen eine höhere Gefäßdicke, gemessen als Intima-Media-Dicke an der A. carotis. Die Intima-Media-Dicke korreliert signifikant mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index ( $r = 0,327$ ,  $p < 0,001$ , nach [40]). Der Durchmesser der A. carotis nimmt mit steigender Anzahl schlafbezogener Atmungsstörun-

gen zu, wie die Daten von 1037 Untersuchten der Sleep Heart Health/Cardiovascular Health Study zeigen, zugleich nimmt die Reagibilität parallel zum Apnoe-Hypopnoe-Index ab [41]. Auch in anderen Gefäßprovinzen ist eine reduzierte Gefäßreagibilität nachweisbar [25,42,43].

Die Leptinspiegel sind höher verglichen mit Kontrollen und fallen unter einer CPAP-Therapie ab [44]. Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen zeigen eine Insulinresistenz [45,46], auch unter Berücksichtigung der häufig vorhandenen Adipositas. Die Ursache der Insulinresistenz ist nicht vollständig geklärt, möglicherweise ist die durch den erhöhten Sympathikotonus gesteigerte Lipolyse verantwortlich [47]. Unter einer CPAP-Therapie nimmt die Insulinsensitivität vor allem bei Obesitas wieder zu [48]. Die Fibrinogen-Spiegel sind bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom um mehr als 10% erhöht. Dadurch nimmt die Plasmaviskosität zu [49,50]. Unter einer CPAP-Therapie fallen die Werte um etwa den gleichen Betrag ab [51]. Die Thrombozyten von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen aggregieren leichter [52].

### Arterieller Hypertonus

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom haben verglichen mit Personen ohne Schlafapnoe auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren erhöhte Blutdruckwerte. So zeigte z. B. eine Untersuchung, dass der diastolische mittlere Blutdruck tagsüber 4,6 (95% [CI] Konfidenzintervall 0,7–8,6) mmHg und nachts 7,2 (95% Konfidenzintervall [CI] 3,7–10,6) mmHg höher lag verglichen mit Kontrollpersonen, auch war der systolische mittlere Blutdruck in der Nacht um 9,2 (95% CI 2,3–16,1) mmHg höher [53]. Bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 40/Std. ist das relative Risiko einer arteriellen Hypertonie auch nach Korrektur anderer Risikofaktoren 4,15fach erhöht [95% CI 2,7–6,5]. Vor allem jüngere Patienten (< 50 Jahre) sind gefährdet (Odds Ratio 7,15 versus 2,70 bei einem RDI > 40 versus < 5/Std., nach [54]). Kohortenstudien zeigen erhöhte Blutdruckwerte für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe [55,56]. Verglichen mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index von 0 ist die Wahrscheinlichkeit, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, nach vier Jahren bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index bis zu 5/Std. 1,42fach, bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index bis 15 2,02fach und bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 15/Std. 2,89fach erhöht (Abb. 1, nach [57]).

Unter einer Therapie mit CPAP sinken vorher erhöhte Blutdruckwerte ab [58] sofern die eingesetzten Drucke effektiv sind. Eine Sham-Therapie führt dagegen nicht zu einem Abfall des Blutdruckes [59].

### Morbidität und Mortalität

Verschiedene Untersuchungen sprechen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen [60–64]. Das Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom erhöht, obwohl unterschiedliche Studien deutliche Unterschiede zeigen: 1,13fach [13] bis 23,3faches Risiko [13]. Schlafbezogene kardiale Ischämien werden bei bis zu 31% aller Patienten mit

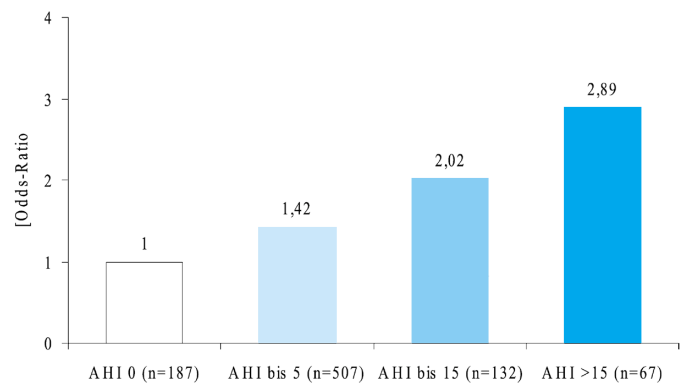


Abb. 1 4-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie, abhängig vom Apnoe-Hypopnoe-Index (nach [58]).

schlafbezogenen Atmungsstörungen beobachtet [65]. Durch die Arteriosklerose kann eine koronare Herzerkrankung mit der Folge einer Linksherzinsuffizienz entstehen. Unter einer CPAP-Therapie nimmt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu, der Sympathikotonus sinkt [66–68]. Herzrhythmusstörungen werden bei Patienten mit Schlafapnoesyndromen vermehrt beobachtet [69].

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom zeigen kernspintomographisch Änderungen des Hirnstoffwechsels (N-Acetylaspartat/Cholin-Verhältnis, nach [70]). Welchen Stellenwert dieser Befund hat, ist zur Zeit noch offen. Damit gibt es aber Hinweise auf hirnorganische Folgen obstruktiver Apnoen. Das Risiko eines Schlaganfalls ist erhöht (2,1fach, nach [71,72]).

### Konklusion

Aufgrund des retrospektiven Designs der meisten Studien, der unterschiedlichen Schweregrade der Patienten und der teils uneinheitlichen Therapie fällt es schwer, zuverlässige Angaben über die langfristigen kardiovaskulären Folgen schlafbezogener obstruktiver Atmungsstörungen auszusprechen. Die aufgeführten Daten und pathophysiologischen Zusammenhänge weisen jedoch auf eine deutlich erhöhte Morbidität vor allem von Herz-Kreislaufkrankungen und ein verglichen mit Kontrollkollektiven vermindertes langfristiges Überleben hin.

### Literatur

- Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T et al. An international study on sleep disorders in the general population: methodological aspects of the use of the Sleep-EVAL system. *Sleep* 1997; 20: 1086–1092
- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235
- American Sleep Disorders Association. EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 1992; 15: 174–184
- Guilleminault C, Hoed J van den, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WE (Hrsg.). *Sleep apnea syndromes*. New York: Alan R Viss, 1978
- Guilleminault C, Elridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973; 181: 856–858

- 6 Duchna HW, Grote L, Andreas S et al. Sleep-Disordered breathing and cardio- and cerebrovascular diseases: 2003 update of clinical significance and future perspectives. *Somnology* 2003; 3: 101–121
- 7 Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003; 290: 1906–1914
- 8 Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9–12
- 9 Lugaresi E, Coccagna C, Cirignotta F et al. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 1980; 3: 221–224
- 10 Smith R, Ronald J, Delaive K et al. What are Obstructive Sleep Apnea Patients Being Treated for Prior to This Diagnosis? *Chest* 2002; 121: 164–172
- 11 Chaouat A et al. Association of chronic-obstructive pulmonary disease and sleep apnoea syndrome. *AJRCCM* 1995; 151: 82–86
- 12 Sanders MH et al. Sleep and Sleep-disordered Breathing in Adults with Predominantly Mild Obstructive Airway Disease. *AJRCCM* 2003; 167: 7–14
- 13 Hung J, Whitford E, Parsons R et al. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261–264
- 14 Bassetti C, Aldrich MS. Sleep Apnea in Acute Cerebrovascular Diseases: Final Report on 128 Patients. *Sleep* 1999; 22: 217–223
- 15 Peker Y, Hedner J, Kraiczi H et al. Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81–86
- 16 Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F et al. Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 1991; 14: 83–86
- 17 Hedner J, Darpö B, Ejnell H et al. Reduction in sympathetic activity after long-term treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222–229
- 18 Ziegler MG, Nelesen R, Mills P et al. Sleep Apnea, Norepinephrine-Release Rate, and Daytime Hypertension. *Sleep* 1997; 20: 224–231
- 19 Solin P, Kaye DM, Little PJ et al. Impact of Sleep Apnea on Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure. *Chest* 2003; 123: 1119–1126
- 20 Narkiewicz K, Borne P van de, Montano N et al. Contribution of Tonic Chemoreflex Activation to Sympathetic Activity and Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 1998; 97: 943–945
- 21 Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071–1077
- 22 Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA et al. Impaired Vasodilator Responses in Obstructive Sleep Apnea Are Improved with Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 61–66
- 23 Heindl S, Lehnert M, Criege CP et al. Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 597–601
- 24 Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J* 2004; 23: 255–262
- 25 Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187–191
- 26 Ip MSM, Tse H, Lam B et al. Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348–353
- 27 Ip MSM, Lam B, Chan LY et al. 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
- 28 Schulz R, Schmidt D, Blum A et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046–1051
- 29 Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K et al. Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566–570
- 30 Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecule expression and production of reactive oxygen species in leucocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934–939
- 31 Barcelo A, Miralles C, Barbe F et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644–647
- 32 Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P. Evidence for Lipid Peroxidation in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2004; 27: 123–128
- 33 Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934–939
- 34 Ridker PM. High-Sensitivity C-Reactive Protein. Potential Adjunct for Global Risk Assessment the Primary Prevention of Cardiovascular Disease. *Circulation* 2001; 103: 1813–1818
- 35 Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H et al. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation* 2003; 107: 1129–1134
- 36 Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gamma delta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 242–249
- 37 Schulz R, Hummel C, Heinemann S et al. Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Are Elevated in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Severe Nighttime Hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67–70
- 38 Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A et al. Plasma Vascular Endothelial Growth Factor in Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624–1628
- 39 Ohga E, Nagase T, Tomita T et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 1999; 87: 10–14
- 40 Suzuki T, Nakano H, Maekawa J et al. Obstructive Sleep Apnea and Carotid-Artery Intima-Media Thickness. *Sleep* 2004; 27: 129–133
- 41 Nieto FJ, Herrington DM, Redline S et al. Sleep Apnea and Markers of Vascular Endothelial Function in a Large Community Sample of Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354–360
- 42 Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 187–191
- 43 Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS et al. Obstructive Apnea during Sleep is Associated with Peripheral Vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 950–953
- 44 Ip MS, Lam KS, Ho C et al. Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 118: 580–586
- 45 Ip MSM, Lam B, Ng MMT et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670–676
- 46 Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI et al. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677–682
- 47 Börntop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diab Care* 1991; 14: 1132–1143
- 48 Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 156–162
- 49 Wessendorf TE, Thilmann A, Wang YM et al. Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039–2042
- 50 Steiner S, Evers S, Heidland UE et al. Plasma viscosity and fibrinogen in obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003; 4S1: S44
- 51 Chin K, Ohi M, Kita H et al. Effects of NCPAP-Therapy on Fibrinogen Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972–1976
- 52 Sanner BM, Konermann M, Tepel M et al. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648–652
- 53 Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736–740
- 54 Grote L, Ploch T, Heitmann J et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 1875–1882
- 55 Morrell MJ, Finn L, Kim H et al. Sleep Fragmentation, Awake Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in a Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2091–2096
- 56 Nieto FJ, Young TB, Lind BK et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 2000; 283: 1829–1836
- 57 Peppard PE, Young T, Palta M et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 342: 1378–1384

- <sup>58</sup> Sullivan CE, Berthon-Jones M, Issa FG et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1: 862 – 865
- <sup>59</sup> Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 68 – 73
- <sup>60</sup> He J, Kryger MH, Zorick FJ et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385-male patients. *Chest* 1988; 94: 9 – 14
- <sup>61</sup> Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27 – 32
- <sup>62</sup> Mooe T, Franklin KA, Holmström K et al. Sleep-Disordered Breathing and Coronary Artery Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910 – 1913
- <sup>63</sup> Marti S, Sampol G, Munoz X et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002; 20: 1511 – 1518
- <sup>64</sup> Peker Y, Hedner J, Norum J et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 159 – 165
- <sup>65</sup> Mooe T, Franklin K, Wiklund U et al. Sleep disordered breathing in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597 – 1602
- <sup>66</sup> Kaneko Y, Floras JS, Usui K et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2003; 348: 1233 – 1241
- <sup>67</sup> Heindl S, Dodt C, Krahwinkel M et al. Short term effect of continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Heart* 2001; 85: 185 – 190
- <sup>68</sup> Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM et al. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 361 – 366
- <sup>69</sup> Fichter J, Bauer D, Arampatzis S et al. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter defibrillator. *Chest* 2002; 122: 558 – 561
- <sup>70</sup> Kamba M, Suto Y, Ohta Y et al. Cerebral Metabolism in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 296 – 298
- <sup>71</sup> Palomaki H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22: 1021 – 1025
- <sup>72</sup> Dyken ME, Somers VK, Yamada T et al. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401 – 407