

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Auswirkungen der Continuous Positive Airway Pressure-Therapie bei Patienten mit
schwerer obstruktiver Schlafapnoe und endothelialer Dysfunktion
auf das 24-Stunden Blutdruckprofil**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Fabian Alexander Bischof

2017

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II
DIREKTOR PROF. DR. LARS MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN
DER UNIVERSITÄT REGENSBURG

**Auswirkungen der Continuous Positive Airway Pressure-Therapie bei Patienten
mit schwerer obstruktiver Schlafapnoe und endothelialer Dysfunktion
auf das 24-Stunden Blutdruckprofil**

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Fabian Alexander Bischof

2017

Dekan:	Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. Michael Arzt
2. Berichterstatter:	PD Dr. Roland Popp
Tag der mündlichen Prüfung:	17.07.2017

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	IV
Abkürzungsverzeichnis	VII
Abbildungsverzeichnis	X
Tabellenverzeichnis.....	XI
Formelverzeichnis	XII
1 Einleitung	1
1.1 Schlaf und Schlafapnoe	1
1.1.1 Schlaf.....	1
1.1.2 Schlafapnoe	3
1.1.3 OSA.....	5
1.1.4 Zentrale Schlafapnoe.....	9
1.1.5 CPAP-Therapie	10
1.2 Endotheliale Dysfunktion (EndoD).....	12
1.2.1 Auswirkungen der OSA auf die Endothelfunktion.....	12
1.2.2 Zusammenhang zwischen EndoD und Erektile Dysfunktion (ED).....	17
1.3 Arterielle Hypertonie.....	21
1.3.1 Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und arterieller Hypertonie.....	22
1.3.2 Die Rolle der CPAP-Therapie in Bezug auf arterielle Hypertonie und EndoD	31
1.3.3 Verschiedene Arten der Blutdruckmessung	34
1.3.4 Zirkadiane Rhythmik und kardiovaskuläres Risiko	37
1.3.5 Bloodpressure Load (BP-Load).....	38
1.3.6 Blutdruckvariabilität.....	39
1.3.7 Dipping.....	41
1.3.8 Pulsdruck	43
1.3.9 IMD	44
1.3.10 Ambulanter arterieller Steifigkeitsindex (AASI)	46
1.4 Fragestellung	49
2 Patienten und Methoden.....	50
2.1 Studiendesign	50
2.1.1 Einschlusskriterien	50

2.1.2	Ausschlusskriterien	51
2.2	Patienten und Studienzeitraum	51
2.2.1	Vorbereitung der Patienten	52
2.3	Messungen	53
2.3.1	PSG	53
2.3.2	CPAP-Therapie	57
2.3.3	Initiierung der CPAP-Therapie	57
2.3.4	Ambulante arterielle 24-Stunden-Blutdruckmessung	58
2.3.5	Erfassung der IMD der Arteria carotis	60
2.3.6	Besonderheiten bei Messung von Laborparametern	62
2.3.7	Fragebögen	63
2.3.8	Nachuntersuchungen	68
2.3.9	Statistische Analyse	68
3	Darstellung und Beurteilung der Ergebnisse	69
3.1	ITT-Analyse	69
3.1.1	Patientencharakteristika	69
3.1.2	Baselinecharakteristika	71
3.1.3	Ergebnisse nach der follow-up Untersuchung	74
3.2	Per-Protocol (PP)-Analyse	94
3.2.1	Patientencharakteristika	94
3.2.2	Baselinecharakteristika	97
3.2.3	Ergebnisse nach der follow-up Untersuchung	100
4	Diskussion	120
4.1	CPAP und Hypertonie	120
4.2	Sympathische Dysfunktion und OSAS	124
4.3	Auswirkung der CPAP-Therapie auf das Dipping- und Rising-Verhalten	125
4.4	Einfluss der CPAP-Therapie auf den AASI	126
4.5	CPAP und IMD	128
4.6	CPAP und big-ET-1	130
4.7	CPAP und ED	131
4.8	Einfluss der CPAP-Therapie auf die Lebensqualität	133
4.9	Einfluss der CPAP-Therapie auf Depression	134
4.10	Zusammenfassung der Ergebnisse	135
4.11	Stärken und Limitationen der Studie	136

4.12	Schlussfolgerung und klinische Relevanz	138
5	Zusammenfassung	139
6	Literaturverzeichnis	VIII
7	Danksagung	XXXIII
8	Lebenslauf	XXXIV
9	Eidesstattliche Erklärung	XXXVI

Abkürzungsverzeichnis

AASI	Ambulanter arterieller Steifigkeitsindex
AASM	American academy of sleep medicine; amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin
ABDM	ambulante Blutdruckmessung
ACE	Angiotensin-Converting-Enzyme
ADMA	asymmetrisches Dimethylarginin
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apopnoe-Index
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AT	Angiotensin
big-ET-1	big-Endothelin-1
bipap-SV	Flussbezogene, dynamische, positive Bilevel-Beatmung
BP-Load	Blood Pressure-Load
Bpm	Beats per minute
CO ₂	Kohlenstoffdioxid
CPAP	continuous positive airway pressure-Therapie
CRP	C-reaktives Protein
CI	Confidence interval
CV	Coefficient of Variation
ED	Erektile Dysfunktion
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EndoD	Endotheliale Dysfunktion
EOG	Elektrookulogram
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ET	Endothelin
ET-1	Endothelin-1

GERSAN	German Sleep Apnea Network
ICD	Internationale statistische Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme
ICSD	International classification of sleep disorders; Internationale Klassifikation von Schlafstörungen
IIEF	International index of erectile function
IL	Interleukin
IMD	Intima-Media-Dicke
ITT	Intention-to-treat
KHK	Koronare Herzerkrankung
LH	Luteinisierendes Hormon
MDI	Major depression inventory
NA	Noradrenalin
NADPH	Nicotinamidadenindinukleotidphosphat
NO	Stickstoffmonoxid
NOS	NO-Synthethase
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
pAVK	periphere arterielle Verschlusskrankheit
PG	Polygraphie
PLM	Periodic limb movement
PP	Per-protocol
PSG	Polysomnographie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDI	Respiratory disturbance index
REM	Rapid eye movement
RERA	respiratory effort related arousals
ROS	reaktive Sauerstoffspezies
SpO2	Sauerstoffsättigung
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung

SD	Standardabweichung
TIB	Time in bed
TNF	Tumornekrosefaktor
TST	Total sleep time
WHO	World health organisation

Abbildungsverzeichnis

ITT:

Abbildung 1 Darstellung eines typischen Verlaufs bei OSAS	6
Abbildung 2 Pathogenetischer Zusammenhang von OSA und kardiovaskulärem Risiko	14
Abbildung 3 Einfluss der CPAP-Therapie auf die endotheliale Funktion und das kardiovaskuläre Risiko	32
Abbildung 4 Schematische Darstellung der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks	37
Abbildung 5 Einflussfaktoren der Blutdruckvariabilität	40
Abbildung 6 Darstellung der Regressionsgeraden zur Bestimmung des AASI	47
Abbildung 7 Schematische Darstellung der einzelnen Gefäßschichten	61
Abbildung 8 Darstellung der IMD-Messung in QLAB.....	61
Abbildung 9 Flussdiagramm des Patientenaquirierung ITT.....	70
Abbildung 10 Blutdruckmedikation zum baseline-Zeitpunkt	73
Abbildung 11 Diastolisches und systolisches Non-dipping zum baseline-Zeitpunkt und nach 6-monatige CPAP-Therapie	78
Abbildung 12 Rising-Verhalten zum baseline- und zum follow-up-Zeitpunkt.....	78
Abbildung 13 Überblick über das mittlere systolische und diastolische 24-Stunden-Blutdruckprofil he 24- Stunden-Blutdruckprofil.....	79
Abbildung 14 Übersicht über die Herzfrequenz vor und nach CPAP-Therapie	84
Abbildung 15 AASI baseline und nach 6 Monaten CPAP-Behandlung	86
Abbildung 16 Verbesserung des Wohlbefindens nach CPAP-Therapie	87
Abbildung 17 Eingeschränktes Wohlbefinden [%] zum baseline-Zeitpunkt im Vergleich zum follow-up- Zeitpunkt (ITT).....	88
Abbildung 18 Erfüllung der Diagnosekriterien für Depression	89
Abbildung 19 Anzahl der Punkte des EES.....	90
Abbildung 20 NA-Plasmaspiegel zum baseline-Zeitpunkt und nach 6 Monaten CPAP (ITT).....	93
Abbildung 21 Patientenbaum der PP-Analyse	95
Abbildung 22 Bestehende Medikation zum baseline-Zeitpunkt	99
Abbildung 23 Überblick über das mittlere systolische und diastolische 24-Stunden-Blutdruckprofil (PP)	102
Abbildung 24 systolisches und diastolisches Non-dipping baseline und nach 6-monatiger CPAP-Therapie	104
Abbildung 25 Rising-Verhalten nach CPAP-Therapie	105
Abbildung 26 Darstellung der Herzfrequenz zum baseline- und zum follow-up-Zeitpunkt.....	109
Abbildung 27 mittlere Herzfrequenz am Tag, in der Nacht und über 24h im Vergleich vor und nach CPAP-Behandlung	110
Abbildung 28 mittlerer AASI nach 6 Monate CPAP-Therapie.....	112
Abbildung 29 Mittelwerte des WHO-5-Fragebogen.....	113
Abbildung 30 Eingeschränktes Wohlbefinden baseline und follow up (PP)	114
Abbildung 31 Prävalenz von Depression	115
Abbildung 32 Veränderung der Tagesschläfrigkeit nach 6-monatiger CPAP-Behandlung	116
Abbildung 33 Serumspiegel von NA nach 6-monatiger CPAP-Therapie (PP).....	119

Tabellenverzeichnis

ITT:

Tabelle 1 Schweregrade des obstruktiven Schlafapnoesyndroms	5
Tabelle 2 Indikationen für die Durchführung von ambulanter Blutdruckmessung	35
Tabelle 3 Normwerte und Schweregrade bei ambulant durchgeführter Blutdruckmessung	36
Tabelle 4 Normwerte bei ambulanter Blutdruckmessung	58
Tabelle 5 Diagnosecode für Depression gemäß ICD-10	66
Tabelle 6 Schweregrad gemäß des MDI-Fragebogens	66
Tabelle 7 Baselinecharakteristika und vorliegende Komorbiditäten der Patientenpopulation	72
Tabelle 8 Outcome-Parameter der Patientenpopulation	74
Tabelle 9 continuous positive airway pressure-Nutzungsdaten	75
Tabelle 10 Blutdruckverhalten vor und nach der Behandlung	76
Tabelle 11 Dipping und Rising	77
Tabelle 12 Prävalenz der Hypertonie	80
Tabelle 13 blood pressure-Load systolisch, diastolisch und gesamt am Tag und in der Nacht	81
Tabelle 14 Blutdruckvariabilität, SD= standard deviation, CV = coefficient of variation	82
Tabelle 15 Herzfrequenz	83
Tabelle 16 Endotheliale Funktion nach IIEF-5-Score	85
Tabelle 17 Intima-Media-Dicke	86
Tabelle 18 Diagnose der Depression gemäß MDI	89
Tabelle 19 Lebensqualität in Form von MDI, WHO, ESS	91
Tabelle 20 Blutparameter	92
Tabelle 21 Pulsdruck	93

PP:

Tabelle 22 Medikamentenveränderung innerhalb des 6-monatigen Beobachtungszeitraums	96
Tabelle 23 Baselinecharakteristika und Komorbiditäten der Patientenpopulation	98
Tabelle 24 Compliance-Daten der CPAP-Anwendung und applizierte Drücke	100
Tabelle 25 Gerätenutzung und mittlerer CPAP-Druck	100
Tabelle 26 Blutdruckverhalten nach 6-monatiger CPAP-Behandlung	103
Tabelle 27 Rising- und Dipping-Verhalten vor und nach 6 Monate CPAP-Behandlung	104
Tabelle 28 Pathologische Werte, die die Definition der Hypertonie erfüllten im Vergleich baseline und follow up	105
Tabelle 29 Blood pressure-Load	106
Tabelle 30 Blutdruckvariabilität und Variabilitätskoeffizient	107
Tabelle 31 Herzfrequenz baseline und follow up	108
Tabelle 32 Endotheliale Funktion gemäß IIEF-5	111
Tabelle 33 IMD rechts und links	112
Tabelle 34 Erfüllte Diagnosekriterien einer Depression nach MDI	115
Tabelle 35 Lebensqualität MID, WHO und ESS (PP)	117
Tabelle 36 Blutparameter	118
Tabelle 37 Pulsdruck	119

Formelverzeichnis

Formel 1 Formeln zur Berechnung der Blutdruckvariabilität und des Variabilitätskoeffizienten	59
--	----

1 Einleitung

1.1 Schlaf und Schlafapnoe

1.1.1 Schlaf

Der Schlaf entspricht einem erholsamen Ruhezustand, der durch eingeschränktes oder fehlendes Bewusstsein gekennzeichnet ist. Er dient der physiologischen Regeneration der Stoffwechsellvorgänge im Gehirn, welche phasenhaft abläuft. Gesteuert wird der Schlaf durch das Schlafzentrum, das für den endogenen Tag-Nacht-Rhythmus verantwortlich ist.

Im Schlaf kommt es zu Veränderungen der Wahrnehmungsbereitschaft gegenüber der Umwelt und einer Umstellung des vegetativen Nervensystems. Folglich sind die Atem- und Herzfrequenz niedriger als im Wachzustand. Außerdem ist die Körperaktivität stark gemindert.¹

Das Schlafprofil einer normalen Nacht besteht aus circa vier bis fünf Schlafzyklen, wobei die jeweils unterschiedlichen Schlafstadien pro Zyklus durchlaufen werden.

Die Schlafstadien lassen sich in rapid eye movement (REM)-Schlafphasen und in die Non-REM-Schlafstadien (Wach, N1-N3) unterteilen. Üblicherweise treten im Verlauf der Nacht die Non-REM-Stadien III und IV seltener auf, wohingegen die REM-Phase dafür an Dauer von Zyklus zu Zyklus zunimmt.^{2,3}

Während des Wachzustandes lassen sich mittels Elektroenzephalogramm (EEG) Beta-Wellen (> 12 Hertz) und bei geschlossenen Augen alpha-Wellen (8-12 Hertz) detektieren. Am Anfang der Nacht steht das Stadium I, die sogenannte Einschlafphase mit Reduktion der Muskelspannung, gelegentlichen Muskelzuckungen, Temperaturabfall, Senkung des Blutdrucks und der Herzfrequenz, sowie traumartigen Erscheinungen. Die Einschlafphase, die wenige Minuten dauert, ist durch kurze Wachperioden gekennzeichnet, was sich in auftretenden Alpha- sowie Theta-Wellen (4-7 Hertz) widerspiegelt.

Das Stadium II der Schlafstadien, der sogenannte Schlafbeginn, ist gekennzeichnet durch eine zunehmende höhere Weckschwelle. Im EEG zeigen sich Theta-Wellen, Schlafspindeln und K-Komplexe.

Anschließend erfolgt im Stadium III der Übergang in den Tiefschlaf mit zunehmender Weckschwelle und weiterer Reduktion der Muskelspannung.

Es schließt sich dann Stadium IV, die Tiefschlafphase an. Sie zeichnet sich durch eine hohe Weckschwelle, sowie Delta-Wellen ($> 50\%$, 0,5-3 Hertz) aus. Man geht davon aus, dass diese Phase vor allem der körperlichen Regeneration dient. Sie dauert circa 20 Minuten. Als letztes folgt die REM-Schlafphase. Sie wird auch als Traumschlafphase aufgrund nachweisbarer erhöhter Traumaktivität bezeichnet und dient neben der psychischen Regeneration auch der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten. In ihr zeigt sich eine hohe Weckschwelle, trotz einer EEG-Aktivität, die dem Wachzustand entspricht (vor allem Beta-Wellen). Es erfolgt die Aktivierung der vegetativen Funktionen, sowie eine maximale Reduktion der Muskelspannung. Davon ausgenommen allerdings ist die Muskulatur zur Bewegung der Bulbi. Die REM-Schlafphase dauert circa 10-30 Minuten und nimmt an Häufigkeit im Verlauf der Nacht zu.^{4,5}

R. Gardner zeigte in einem Selbstversuch 1963, zu welchen gravierenden Veränderungen es nach elftägiger Schlafdeprivation kommt: reduzierte kognitive Leistungen, Veränderung der sensorischen Wahrnehmungsschwelle, massive Veränderung der Stimmungslage bis hin zu Halluzinationen.²

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass der Schlaf mit seiner physiologischen Struktur nicht nur der körperlichen und psychischen Regeneration dient, sondern darüber hinaus eine existenzielle Bedeutung für unseren Organismus besitzt. Durch Störung dieses natürlichen Prozesses, wie er bei Patienten mit Schlafapnoe vorliegt, kommt es zu Entstehung von gesundheitlichen Komplikationen.

1.1.2 Schlafapnoe

Nach der Internationalen Klassifikation für Schlafstörungen gehört die obstruktive Schlafapnoe (OSA) zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS).

Schlafstörungen werden gemäß der internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD)-3 der amerikanischen Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) wie folgt unterteilt:⁶ (in Auszügen dargestellt)

1. Insomnien
2. Schlafbezogene Atmungsstörungen
 - a. OSA (ICSD-Code / 780.53-0)
 - b. Zentrale Schlafapnoe (ICSD-Code 780.51-0)
 - c. Schlafbezogene Hypoventilationssyndrome
3. Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
 - a. Narkolepsie
 - b. Kleine-Levine Syndrom
 - c. Idiopathische Hypersomnie
4. Zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen
 - a. Typ Schichtarbeit
 - b. Typ Jetlag
5. Parasomnien
 - a. Arousal-Störungen (NREM-Schlaf)
 - i. Schlafwandeln
 - ii. Pavor nocturnus
 - b. REM-Schlaf gebunden
 - i. REM-Schlaf Verhaltensstörung
 - ii. Nächtliche Alpträume
 - c. Andere Parasomnien:
 - i. Schlafbezogene Enuresis
 - ii. Schlafbezogene Halluzination
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen
 - a. Restless leg syndrom
 - b. Periodische Bewegungsstörungen der Gliedmaßen

Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch das Auftreten von Atemstillständen, sogenannten Apnoephasen, während des Schlafs, die in einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit und Durchschlafstörungen resultieren.

Eine Apnoe ist definiert als eine Atempause mit vollständigem Sistieren des Atemstroms der oberen Luftwege für eine Dauer > 10 Sekunden.⁷

Die Hypopnoe dagegen stellt

- eine Reduktion des Atemflusses ≥ 30 % von mindestens 10 Sekunden + gleichzeitiger Sättigungsabfall ≥ 4 % oder
- einen verminderten Atemfluss ≥ 50 % + Sauerstoffsättigungsabfall ≥ 4 % oder Arousal dar.

Man unterscheidet hierbei die SBAS mit Obstruktion, von der SBAS ohne Obstruktion.⁸

- I. SBAS mit Obstruktion der oberen Atemwege
 - a. Komplette Obstruktion (OSA)
 - b. Partielle Obstruktion (obstruktives Schnarchen)
 - c. Upper airway resistance syndrome
- II. SBAS ohne Obstruktion der oberen Atemwege
 - a. Zentrale Schlafapnoe (Fehlen des zentralen Atemantriebs)
 - b. Sekundäre alveoläre Hypoventilation bei zum Beispiel neuromuskulären, kardiovaskulären, zerebralen oder pulmonalen Erkrankungen

Die Klassifikation des Schweregrades der unbehandelten Schlafapnoe erfolgt anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und anhand des klinischen Beschwerdebildes. Der AHI repräsentiert die Anzahl der Apnoen beziehungsweise Hypopnoen bezogen auf eine Stunde.

Die nachfolgende Tabelle zeigt die Schweregradeinteilung der Schlafapnoe.

Tabelle 1 Schweregrade des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Schweregrad	AHI
Leichtes Schlafapnoesyndrom	AHI=5-14/Stunde
Moderates Schlafapnoesyndrom	AHI=15-29/Stunde
Schweres Schlafapnoesyndrom	AHI \geq 30/Stunde

1.1.3 OSA

Bei der OSA handelt es sich um ein SBAS mit teilweise oder vollständigem Verschluss der oberen Atemwege. Die Pathophysiologie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) ist multifaktoriell und beinhaltet eine erhöhte Kollapsneigung der oberen Atemwegsmuskulatur, enge obere Atemwege (gefördert durch Übergewicht oder kraniale anatomische Abnormalitäten) und einen verminderten protektiven pharyngealen Reflex.⁹ Dies führt zur Atemwegsobstruktion während des Schlafs. Daraus resultieren Apnoe-Phasen oder Hypopnoen, Schlafragmentierung, Hypoxämie, Hyperkapnie und intrathorakale Druckschwankungen. Durch die zunehmende Hyperkapnie während einer Apnoe, wird der Atemantrieb und damit die inspiratorische Anstrengung im Rahmen einer zentralnervösen Aktivierungsreaktion, dem sog. Arousal, gesteigert. Über die Tonisierung der oberen Atemwegsmuskulatur erfolgt die Wiedereröffnung der Atemwege, oft verbunden mit einem lauten Schnarchgeräusch und reaktiver Hyperventilation. Der Atemantrieb und die Atembewegungen bleiben erhalten.

Abbildung 1 zeigt einen typischen Verlauf einer obstruktiven Apnoephase bei Patienten mit OSA.

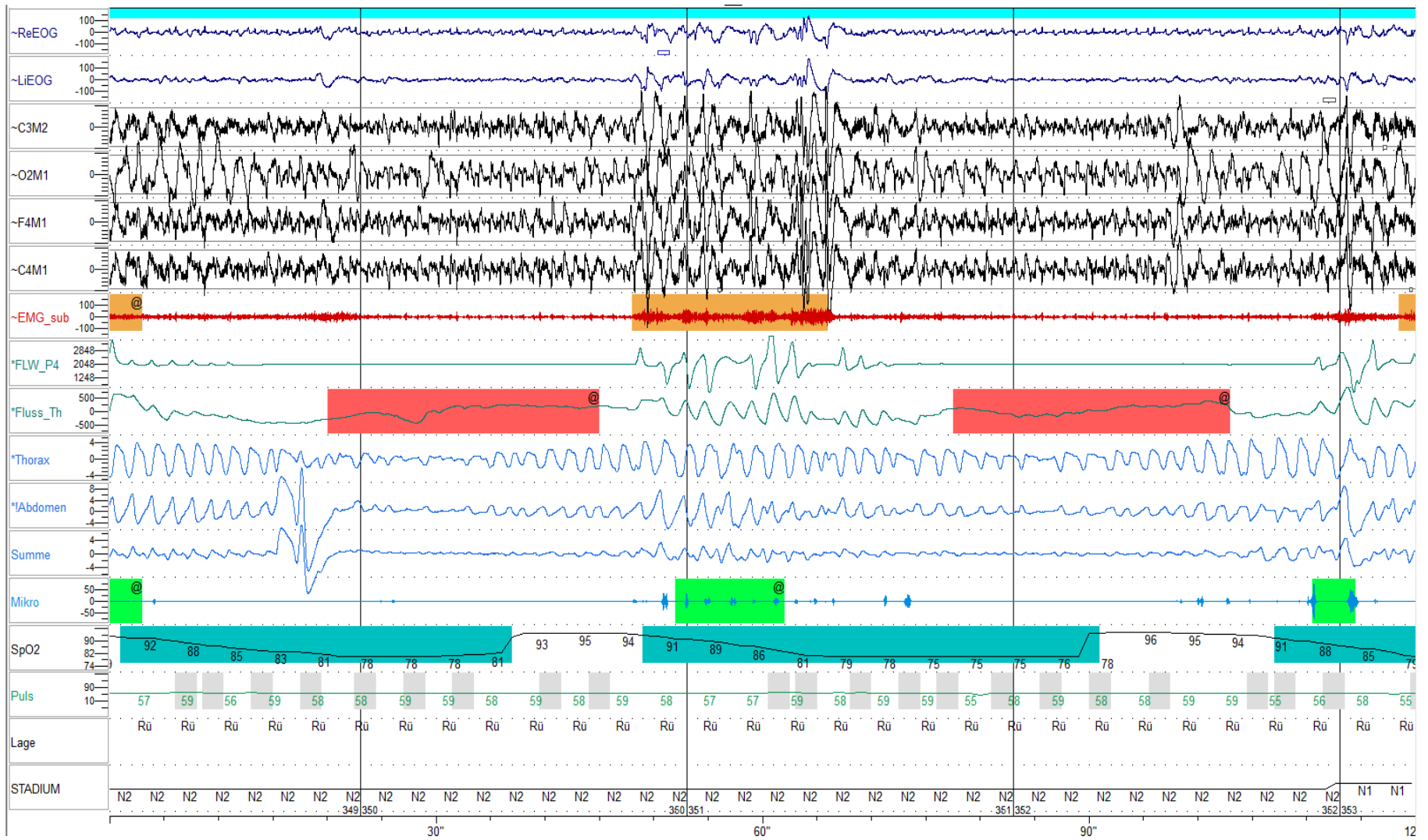


Abbildung 1 Darstellung eines typischen Verlaufs bei OSAS

Die Prävalenz der OSA variiert innerhalb der Studienpopulation aufgrund unterschiedlich angewendeter Definitionen eines OSAS und differierender Populationscharakteristika. Schwere OSA liegt weltweit geschätzt bei circa 3 % – 7 % der Männer und bei circa 2 % – 5 % der Frauen vor,¹⁰ wobei davon auszugehen ist, dass die Schlafapnoe insgesamt deutlich unterdiagnostiziert ist.¹¹

Risikofaktoren für die Entstehung von OSA sind vor allem abendlicher Alkoholkonsum mit einhergehender verminderter Aktivierung der Mundbodenmuskulatur. Außerdem spielen respiratorische Allergika und Sedativa, Tonsillenhypertrophie, vergrößerte Uvula, nasale Polypen, Retrognathie, unzureichende Reflexaktivierung der dilatierenden Pharynxmuskulatur, positive Familienanamnese (genetische Komponente) sowie Übergewicht eine Rolle.

Die Patienten klagen über folgende Symptome:¹²⁻¹⁴

- Tagesschläfrigkeit als häufigstes Symptom und Ausdruck von Schlafmangel und Schlaffragmentierung
- verminderte Leistungsfähigkeit
- lautes Schnarchen
- Atemunterbrechungen
- häufiges Aufwachen um nach Luft zu schnappen und
- Erstickungsgefühl

Außerdem berichten sie über morgendliche Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Nykturie oder ungewollte Gewichtszunahme. Fremdanamnestisch lassen sich oft lautes Schnarchen, sowie anhaltende Atempausen eruieren. Des Weiteren können veränderte Persönlichkeitsfaktoren wie gesteigerte Aggressivität oder depressive Episoden vorkommen.¹⁵

Als Folge des unbehandelten OSAS lassen sich Störungen hinsichtlich des Herz/Kreislaufsystems wie Hypertonie, Rechtsherzinsuffizienz, erhöhte Anzahl an Myokardinfarkten sowie Schlaganfälle beobachten.¹⁶⁻¹⁸ Auch andere Erkrankungen wie gastrale Ulcera, Tinnitus, Hörsturz, Diabetes mellitus Typ 2 werden immer häufiger mit OSAS in Verbindung gebracht.¹⁹ Letztlich haben Studien gezeigt, dass Patienten mit einer Schlafdauer <7 Stunden pro Nacht, ein erhöhtes Risiko für die Entstehung eines metabolischen Syndroms aufweisen.²⁰

Als Therapiemöglichkeiten stehen Allgemeinmaßnahmen, wie zum Beispiel Gewichtsreduktion, Schlafhygiene (Verzicht auf abendliche Alkoholeinnahme) an erster Stelle. Als Goldstandard in der Therapie der SBAS gilt jedoch die continuous positive airway pressure (CPAP)-Therapie. Hierbei wird über ein Gerät mit Maske ein kontinuierlich positiver Druck appliziert.

Andere Therapieformen wie die Unterkieferprotrusionsschiene können bei Patienten mit mittelgradiger OSA angewendet werden. Auch operative Eingriffe, wie die Uvulopalatopharyngoplastik, Unterkieferprotrusion oder Tonsillektomie stehen zur Verfügung. Diese Maßnahmen werden jedoch erst nach Ausschöpfung der konservativen Therapieansätze bei mangelndem klinischen Erfolg oder bei Intoleranz der CPAP-Therapie erwogen. Die medikamentöse Therapie spielt in diesem Zusammenhang kaum eine Rolle.²¹

1.1.4 Zentrale Schlafapnoe

Bei der zentralen Schlafapnoe handelt es sich um eine zentrale Dysregulation des Atemzentrums und damit des Atemantriebs ohne Obstruktion der oberen Atemwege. Durch temporär fehlende Innervation der Atemmuskulatur sistieren thorakale und abdominelle Atembewegungen. Diese entstehen durch eine primäre Atemmuskelschwäche durch eingeschränkte Kohlenstoffdioxid (CO₂-) Empfindlichkeit oder durch Erschöpfung der Atempumpe.²² Während der Atempausen lassen sich daher keine Atembewegungen messen.

Die Symptome bei zentraler Schlafapnoe sind meist unspezifisch und oft nur gering ausgeprägt. Es zeigen sich Tagesschläfrigkeit, Konzentrationsschwächen und Leistungsminderung, sowie Ein- oder Durchschlafstörungen. Zudem ist ein deutlich erhöhtes Risiko für eine begleitende Herzinsuffizienz bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe feststellbar.^{23,24}

Therapeutisch werden atemantriebstimulierende Medikamente wie Azetazolamid, aber auch Beatmungsgeräte angewendet. Eingesetzt werden vor allem CPAP, flussbezogene, dynamische, positive Bilevel-Beatmung (bipap-autoSV) und adaptive Seroventilationsgeräte (zum Beispiel bei Cheyne-Stokes-Atmung).

1.1.5 CPAP-Therapie

Erstmals beschrieben wurde die CPAP-Therapie im Jahr 1981.²⁵ Sie gilt heute als Therapie der Wahl bei OSAS.²⁶ Die Indikation für eine CPAP-Therapie liegt vor bei einem AHI > 15/Stunde oder bei ausgeprägten klinischen Symptomen des Patienten. Bei einer schwergradigen OSA (AHI > 30/Stunde) ist eine therapeutische Intervention obligatorisch.

Ihre Funktion gleicht der einer pneumatischen Schiene, die den Kollaps der oberen Atemwegsmuskulatur verhindert. Dadurch werden Apnoe- sowie Hypopnoephasen und der AHI reduziert.²⁷ In kontrollierten Studien wurde gezeigt, dass durch CPAP-Behandlung die Symptome deutlich verbessert und die Lebensqualität gesteigert werden konnte.²⁸⁻³⁰

Eine weitere Funktionsweise ist die Aktivierung der Druckrezeptoren und demzufolge ein gesteigerter Muskeltonus im pharyngealen Bereich. Aufgrund von chronischen Vibrationen und Atemwegsobstruktionen entwickeln sich vermehrt Ödeme im Bereich der oberen Atemwege. Ebenso zeigt sich eine Zunahme der pharyngealen Wanddicke. Beide Vorgänge werden durch die CPAP-Therapie reduziert, wodurch das Risiko für eine Obstruktion sinkt.³¹

Durch Normalisierung der Ventilation während des Schlafs wird die vor allem am Ende eines jeden respiratorischen Events auftretende starke Sympathikusaktivierung verhindert.³² Dies äußert sich in einer Reduktion der im Urin gemessenen Katecholamine und der Sympathikusaktivität sowohl in der Nacht als auch am Tag.³³ Durch die reduzierte Sympathikusaktivität kommt es unter anderem zu einer verbesserten endothelabhängigen Vasodilatation und damit zu einer Reduktion des Blutdrucks.³³⁻³⁶ Folglich können Risikofaktoren wie Hypertonie und somit auch das kardio- und zerebrovaskuläre Risiko gesenkt werden.

Viele Patienten berichten, dass eine permanente Anwendung der CPAP-Therapie nicht für sie tolerabel sei, daher liegt die durchschnittliche Benutzung des CPAP-Gerätes bei circa 4-5 Stunden/Nacht. Ursachen für diese Non-compliance sind vor allem trockene Nasenschleimhäute und allgemeines pharyngeales Trockenheitsgefühl, Stau des Luftflusses, Gefühl der abdominalen Überblähtheit, Undichtigkeit der Maske und Klaustrophobie.³⁷

Zusammenfassend ist daher festzuhalten, dass sich durch die CPAP-Therapie eine Abnahme der Kollapsneigung der oberen Atemwege, eine Reduktion des Schnarchens sowie eine Verbesserung der Hypoxämie und Hyperkapnie erreichen lässt. Neben der Schlafqualität verbessert sich

aufgrund von verringerter Anzahl von Arousals die Tagesschläfrigkeit und somit auch die Lebensqualität.³⁸

1.2 Endotheliale Dysfunktion (EndoD)

1.2.1 Auswirkungen der OSA auf die Endothelfunktion

Das Endothel ist eine selektiv permeable Schicht zwischen Blut und Gewebe. Sie steuert über Bildung von Wachstumsfaktoren und unterschiedlichen vasoaktiven Mediatoren die physikalischen und biochemischen Vorgänge der Venen, die vaskuläre Kontraktilität und das Zellwachstum.

Des Weiteren spielt das Endothel eine Schlüsselrolle bei der vaskulären Funktionalität, der Hämostase, der Regulation der Vasodilatation und der Vasokonstriktion, der Gerinnung und der Inflammation. EndoD wird definiert als pathologisches Ungleichgewicht zwischen vasodilatatorischen und vasokonstriktorisches Substanzen.³⁹

Das Vorliegen von EndoD ist bei Schlafapnoe durch mehrere Studien belegt.^{40,41} Im Gegensatz zu gesunden Patienten liegt bei Patienten mit unbehandelter OSA neben einem höheren oxidativen Stress auch eine übergesteigerte Inflammation in Endothelzellen vor.⁴² Sogar schon eine milde OSA ist mit einer reduzierten endothel-abhängigen Vasodilatation assoziiert, da die wichtigste vasodilatatorisch wirkende Substanz, Stickstoffmonoxid (NO) vermindert ist.⁴³⁻⁴⁶

NO wird von Endothelzellen produziert und nimmt eine zentrale Rolle bei der Regulation von protektiven anti-inflammatorischen Substanzen, Antioxidantien und anti-thrombotischen Funktionen ein. Außerdem verringert NO die Expression von Adhäsionsmolekülen auf Leukozyten, Thrombozyten und Endothelzellen. Es trägt also stark zur Verhinderung von Endothelzellschädigung bei und senkt so das Risiko für EndoD.

Repetitive Sequenzen von Hypoxie und Reoxygenierung, wie sie bei OSAS Patienten vorkommt, reduzieren die endotheliale NO-Produktion auf transkriptionaler und postranskriptionaler Ebene. Außerdem steigern sie die Produktion von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) und führen so zu gesteigertem oxidativem Stress.⁴⁷⁻⁴⁹

Oxidativer Stress entsteht durch das Ungleichgewicht zwischen Oxidantien und Antioxidantien. Die Gleichgewichtsverlagerung ist eine Folge des Mangels an pro-oxidativen Substanzen während der Apnoephasen und der ROS-Bildung. Die ROS entstehen während der Reoxygenation, sobald der Atemfluss wiederhergestellt ist.⁴⁸

Diese ROS werden aufgrund einer Funktionsstörung im Bereich der Mitochondrien gebildet.

Darüber hinaus kommt es zur Aktivierung der Nicotinamidadenindinukleotidphosphat (NADPH)-Oxidase und Xanthin-Oxidase, sowie zu einer Fehlfunktion der NO-Synthetase (NOS).^{50,51} Der so entstehende oxidative Stress destabilisiert die endotheliale NOS-micro-Ribonukleinsäure und limitiert so die Verfügbarkeit der für die NO-Produktion wichtigen Kofaktoren.⁵²⁻⁵⁵ Aufgrund von fehlenden Kofaktoren produziert die endotheliale NOS bevorzugt Superoxide, welche wiederum den NO-Abbau beschleunigen und somit den NO-Spiegel senken.^{56,57} Zusätzlich haben Untersuchungen gezeigt, dass eine verminderte Bioverfügbarkeit von NO mit einer erhöhten Endothelinproduktion assoziiert ist. Diese Substanz fungiert als Vasokonstriktor.^{58,59} Folglich zeigen sich erhöhte Endothelin-1 (ET-1) Spiegel bei Schlafapnoepatienten, was in einer gestörten endothelabhängigen Vasodilatation resultiert.⁶⁰

Die ROS führen darüber hinaus zu gesteigerter Leukozytenaktivierung und vermehrter Sekretion von Adhäsionsmolekülen. Als Resultat wird die systemische Inflammation gefördert.^{47,61-63}

Neben Störungen im Bereich der endokrinen Funktionalität spielt auch die inflammatorische Komponente eine wesentliche Rolle bei der Entstehung von EndoD. C-reaktives Protein (CRP), ein Entzündungsparameter, spiegelt den vaskulären Entzündungsprozess wider und ist bei Patienten mit OSA erhöht.⁶⁴ Mehrere Studien beschreiben eine inverse Assoziation zwischen CRP und endothelialer Funktion.⁶⁵

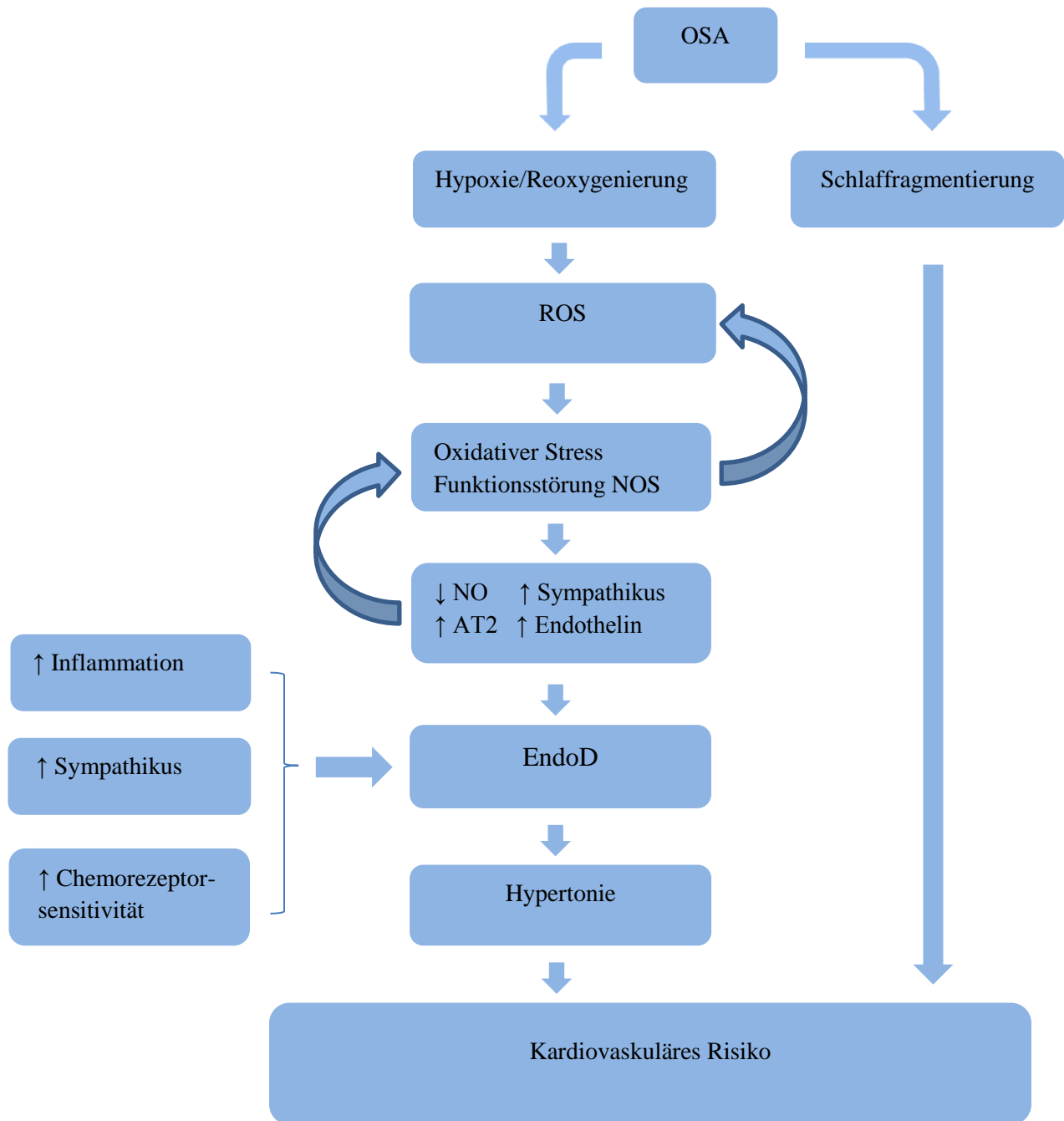


Abbildung 2 Pathogenetischer Zusammenhang von OSA und kardiovaskulärem Risiko

In Anbetracht der bisher dargestellten Pathogenese ergibt sich ein Teufelskreis: Oxidativer Stress fördert die sympathische Überaktivität und Inflammation, die selbst wiederum oxidativen Stress erzeugen. Die Kombination aus oxidativem Stress, Sympathikusaktivierung und Inflammation führt somit wahrscheinlich zu EndoD, Hypertonie und vorzeitiger Atherosklerose.^{50,66}

Des Weiteren repräsentiert EndoD einen der ersten Marker für vaskulären Schaden. Dieser geht den klinisch apparenten vaskulären Erkrankungen voraus und ist ein wichtiger Promotor für kardiovaskulären Folgeerscheinungen bei Patienten mit OSAS.⁶⁷⁻⁶⁹ Die bisherigen Forschungsergebnisse zeigen, dass je ausgeprägter die Schlafapnoe, desto größer die Beeinträchtigung der endothelialen Funktion ist.^{42,70-72}

Im Allgemeinen trägt die Verlagerung des Hämostasegleichgewichts auf die prokoagulatorische Seite zur Progression der Atherosklerose bei.⁷³ Besonders bei OSA ließ sich eine erhöhte Koagulationsneigung und eine übersteigerter Plättchenaktivierung nachweisen.⁷⁴ Dieser prothrombotische Status ist mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vergesellschaftet.⁷⁵

Dennoch bleibt die Frage offen, welchen Stellenwert die OSA als unabhängiger prokoagulatorische Stimulus tatsächlich einnimmt. Die Serumspiegel von Plasminogenaktivator-Inhibitor Typ I, einem Marker für Prokoagulabilität, ist bei OSA Patienten im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe identisch.⁷⁶ Andere hyperkoagulatorische Marker wie Trombin/Antithrombin-III-Komplex und D-Dimere stehen wahrscheinlich mehr mit der gehäuft auftretenden koexistenten Hypertonie in Verbindung als mit der OSA.⁷⁷ Daraus folgt, dass die oft gleichzeitig bestehende Hypertonie wahrscheinlich mehr als die OSA selbst zur gesteigerten Hyperkoagulabilität beiträgt.

Neben den oben genannten Faktoren spielen auch molekulare Mechanismen, die zur OSAS-induzierten EndoD beitragen, eine wichtige Rolle.^{32,67}

Zu ihnen gehören:

- Interleukin (IL)-1, IL-6, IL-8
- Tumornekrosefaktoren (TNF)
- Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)

IL-6 zählt zu den Zytokinen mit großer Relevanz für die Atherogenese.⁷⁸ Patienten mit OSAS wiesen einen erhöhten Plasmaspiegel auf.⁷⁹ Neben vermehrter Leukozytenaktivität⁸⁰ zeigte sich

in Studien außerdem eine vermehrte Produktion von Adhäsionsfaktoren, welche verantwortlich für übersteigerte Avidität der Endothelzellen sind und so die Atherogenese begünstigen.

Erwähnenswert ist, dass EndoD zum einen durch direkten Schaden am Endothel, aber auch durch eine verringerte endotheliale Reparationskapazität entsteht. Im Allgemeinen zeigen reduzierte Level von aus dem Knochenmark stammenden endothelialen Progenitorzellen eine gestörte vasculäre Endothelfunktion und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko an. Darüber hinaus sind sie aber auch ein Marker für die endotheliale Reparaturkapazität.^{81,82} Bei Patienten mit OSAS konnte eine verringerte Anzahl von ebendiesen zirkulierenden endothelialen Progenitorzellen nachgewiesen werden. Ebenso zeigte sich eine erhöhte endotheliale Zellapoptose, die die reduzierte Reparationskapazität und somit die EndoD verstärkt.^{42,83-85}

Auch die wiederholt auftretenden Arousals, die mit einem chronischen Schlafmangel assoziiert sind, scheinen einen nachteiligen Effekt auf die Endothelfunktion zu haben. Dieser chronische Schlafmangel ist mit einer bis zu 50 %igen Reduktion der endothelabhängigen Vasodilatation assoziiert.⁸⁶

Das Plasmalevel proinflammatorischer Marker wie CRP, IL-6, TNF- α war bei gesunden Menschen nach Schlafentzug erhöht.^{87,88} Daraus kann abgeleitet werden, dass anhaltender Schlafentzug einen proinflammatorischen Stimulus repräsentiert.

Aufgrund bestehender Evidenz führt Schlafentzug allein, wie lange zuvor angenommen, jedoch nicht zu gesteigertem oxidativem Stress, denn er beeinflusst weder die Oxidanzienproduktion noch die Lipidperoxidation.⁸⁹

Ein weiterer Faktor, der für die EndoD mitverantwortlich ist, ist die erhöhte sympathische Aktivität. Anhaltender Schlafentzug für 36 Stunden steigert die sympathische und reduziert die parasympathische Aktivität, gemessen anhand von Herzfrequenz und Blutdruckvariabilität.⁹⁰ Dies führt plausibel zu einem erhöhten kardiovaskulären Risiko bei Patienten mit OSA. Chronischer Schlafmangel bei OSA potenziert somit den negativen Effekt der Hypoxie/Reoxygenierung im Hinblick auf die kardiovaskuläre Funktion.

Die EndoD bei OSAS ist unabhängig von Übergewicht oder anderen Risikofaktoren für Arteriosklerose, wie zum Beispiel Dyslipidämie, Diabetes oder Rauchen.⁹¹

Darüber hinaus haben einige Studien gezeigt, dass CPAP die EndoD verbessert, indem die endothel-abhängige Vasodilatation wiederhergestellt wird.⁹²⁻⁹⁴ Schon nach einer 4-wöchigen

CPAP-Therapie zeigte sich eine Reduktion der Downregulation von endothelialer NOS. Ebenso normalisierten sich die Anzahl der erhöhten Marker für oxidativen Stress und Inflammation.^{42,47,80,95,96}

Abschließend lässt sich feststellen, dass neben Hypoxämie mit ROS-Bildung und systemischer Inflammation, hervorgerufen durch die OSA, in Zusammenspiel mit dem gleichzeitigen Vorliegen assoziierten Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Hypertonie und metabolische Dysregulation die endothelialen Funktion deutlich einschränkt wird.

1.2.2 Zusammenhang zwischen EndoD und Erektile Dysfunktion (ED)

Die Schätzungen der Prävalenz von ED liegt in westlichen Ländern bei circa 2-9 % bei den unter 40-jährigen Männern. Bei Männern älter als 70 Jahre liegt sie sogar bei bis zu 70 %.⁹⁷ ED ist definiert als die Unfähigkeit eine suffiziente Erektion für einen befriedigenden Geschlechtsverkehr herzustellen und/oder aufrechtzuerhalten.⁹⁸ Um die Definition zu erfüllen, sollte diese Störung für mindestens 6 Monate bestehen.

Die ED kann aufgrund verschiedener Ursachen wie folgt klassifiziert werden:

- organisch
 - neurologisch
 - hormonell
 - vaskulär
- psychogen
 - generalisiert: Libidomangel, altersabhängige Abnahme des sexuellen Interesses
 - situativ: partner- oder konfliktbezogen
- gemischt

Das Risiko der ED steigt mit Vorliegen von Komorbiditäten wie Diabetes mellitus^{99,100}, Hypercholesterinämie^{101,102}, Hypertonie^{101,103}, Atherosklerose¹⁰⁴ und Niereninsuffizienz.¹⁰⁵ Bei all diesen Erkrankungen beziehungsweise Faktoren ist bekannt, dass sie auch mit EndoD assoziiert sind.¹⁰⁶⁻¹⁰⁸

Klinische Untersuchungen aber zeigen, dass OSAS auch noch dann stark mit ED assoziiert ist, wenn bereits bekannte andere Risikofaktoren für ED vorliegen.¹⁰⁹

EndoD führt neben ED auch zu Vasokonstriktion, Proliferation der glatten Gefäßmuskulatur, Hyperkoagulabilität, Thrombose und letztlich zu kardiovaskulären Ereignissen.¹¹⁰

Die Mechanismen die die Entwicklung der ED beeinflussen und die Frage wie groß der relevante Anteil der OSA an dieser Entwicklung ist, sind noch nicht vollständig erforscht. Angenommen wird, dass neben hormonellen auch neurale, psychologische und vaskuläre Veränderungen einen Einfluss haben.^{111,112} Aus der Massachusetts Male Aging Study¹¹³ geht hervor, dass Patienten mit OSA ein zweifach erhöhtes Risiko für ED haben. Klinische Studien wiederum berichten über einen 40-70 %igen Anteil an Schlafapnoe-Patienten, die auch über ED klagten.^{30,114} Es wird weiterhin angenommen, dass die unabhängige Relation zwischen OSA und ED aufgrund von EndoD mit einem schlechteren kardiovaskulären Outcome assoziiert ist.¹¹⁵

Auch wenn die Pathogenese der ED multifaktoriell ist, spielt doch ein spezifischer Faktor eine Schlüsselrolle: das vom Endothel produzierte NO.^{116,117}

Die NO-vermittelte Relaxation der glatten Muskulatur ist verantwortlich für den initiiierenden Schritt im Rahmen des Prozesses zur Entstehung einer penilen Erektion.¹¹⁸ Eine gestörte NO-Synthese ist somit ein wichtiger Faktor in Bezug auf die Pathomechanismen sowohl bei EndoD^{119,120} als auch bei ED.^{121,122}

Bei EndoD ist die Kapazität der Endothelzellen NO freizusetzen gestört. Dies führt zu einer gestörten Relaxation der glatten Muskulatur. Folglich kommt es zu inadäquater endothelialer Vasodilatation und einem reduzierten Blutfluss innerhalb der Corpora cavernosa, woraus die ED resultiert. Gezeigt wurde dieses Verhalten in vitro durch gestörte neurogene und endothelabhängige Relaxierung in isolierten Corpus cavernosum-Streifen von Patienten mit ED.¹²³ Aufgrund des kleinen Diameters der penilen Gefäße wird davon ausgegangen, dass generalisierte Atheromatose, welche aufgrund von EndoD entsteht, als erstes in Form von ED in Erscheinung tritt.¹¹⁵

Durch die Reaktion von ROS mit NO selbst und durch Interaktion mit NO-vermittelten Signalwegen, trägt oxidativer Stress sowohl zur EndoD als auch zur ED bei. Bei der direkten Reaktion zwischen Superoxid-Anionen und NO entstehen sogenannte Peroxynitrite, die die Funktion von weiteren vasodilatatorischen Substanzen einschränken.^{124,125}

Diese vermehrte Bildung von freien Radikalen wird außerdem durch repetitive Hypo-

xie/Reoxygenierung-Zyklen und durch Sympathikusaktivierung, wie sie bei OSAS Patienten vorkommen, begünstigt.¹²⁶

Kim et al.^{127,128} zeigten, dass die NO-Produktion außerdem vom Sauerstoffpartialdruck abhängig ist. Eine elektrisch induzierte Relaxation zeigte sich verstärkt gehemmt unter niedrigen Sauerstoffpartialdrücken (<50 mmHg). Diese erniedrigten Sauerstofflevel könnten auch bei OSAS-Patienten eine Rolle spielen.

Ebenso unterliegt die Expression von endothelialen NOS unterschiedlichen Regulationsmechanismen.¹²⁹ Es ist bekannt, dass kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie ein erhöhter low-density-Lipoproteinplasmaspiegel oder Hypertonie mit einem Downregulationsmechanismus der endothelialen NOS assoziiert sind.^{130,131} Des Weiteren trägt der oxidative Stress zur vermehrten Bildung von NOS-Inhibitoren wie zum Beispiel asymmetrisches Dimethylarginin (ADMA) (L-Arginin-Analoga) bei. Letzteres senkt zusätzlich den NO-Plasmaspiegel.^{122,132} Da erhöhte ADMA-Spiegel mit EndoD und kardiovaskulären Risikofaktoren assoziiert sind,¹³³⁻¹³⁶ wird vermutet, dass ADMA auch einen Einfluss auf die Entstehung von ED hat.^{44,137}

Durch steigende Evidenz, dass oxidativer Stress eine kausale Rolle im Hinblick auf Atherosklerose und EndoD spielt, lässt sich vermuten, dass dieser auch zur Entstehung von ED beiträgt.¹³⁸⁻¹⁴⁰ Die ED repräsentiert somit einen frühen Zeitpunkt systemischer Inflammation und atherosklerotischer Prozesse im Gefäßsystem.^{141,142}

Pathogenetisch führt also die EndoD über reduzierte NO-Produktion und erhöhte ET-Spiegel zu Vasokonstriktion und gestörter peniler Tumescenz.^{91,143} Vor allem Hypoxie stimuliert die erhöhte ET-Freisetzung, demonstriert in experimentellen Studien und bei Patienten mit OSAS.^{144,145} Letztlich muss man feststellen, dass der zu erwartende verbessernde Effekt durch CPAP-Behandlung bei ED in Abhängigkeit von der Irreversibilität und Persistenz des bereits verursachten hypoxischen Schadens, eher geringfügig ausgeprägt ist.¹⁴⁶

In anderen Studien wurde darüber hinaus bereits gezeigt, dass Patienten mit OSA unter peripherer Nervendysfunktion leiden und dass die Schwere dieser Dysfunktion teilweise abhängig von nächtlicher Hypoxie ist.¹⁴⁷ Diese Erkenntnisse beruhen auf einer Messung des Bulbus-cavernosus-Reflexes bei 25 OSA-Patienten. Bei 44 % zeigte sich eine verlängerte Bulbus-cavernosus-Reflex-Latenzzeit und bei 24 % ein gänzlich fehlendes Bulbus-cavernosus-Reflexes.¹⁴⁸ Das Ausmaß des veränderten Bulbus-cavernosus-Reflexes korrelierte dabei mit dem Schweregrad der OSA und dem hypoxischen Level.

Abschließend ist es plausibel anzunehmen, dass die Kombination von oxidativem Stress, gesteigerter Sympathikusaktivierung und Inflammation wahrscheinlich zu EndoD und somit zu Hypertonie, Atherosklerose und letztlich zu ED führen.^{50,66}

1.3 Arterielle Hypertonie

Die arterielle Hypertonie stellt eine häufige Erkrankung dar und gilt als weit verbreiteter Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. In Deutschland sind zurzeit über 50 % der über 50-Jährigen betroffen. Da arterielle Hypertonie häufig gleichzeitig mit anderen Risikofaktoren wie Diabetes mellitus, Adipositas und Nikotinkonsum vorliegt, steigt das Risiko für kardio- und zerebrovaskulärer Erkrankungen stark an. Hinzu kommt, dass die Hypertonie oft anfangs symptomlos bleibt und damit die Compliance des Patienten bezüglich einer frühwirksamen Therapie eingeschränkt ist.^{149,150}

Zu unterscheiden ist die essentielle (primäre) Hypertonie von einer sekundären Hypertonie. Über 90 % der Hypertoniker leiden unter essentieller Hypertonie, welche häufig in Zusammenhang mit den oben genannten Risikofaktoren auftritt.

Die sekundäre Hypertonie betrifft, im Vergleich zur primären Hypertonie, nur einen geringeren Anteil der Hypertoniker und entsteht als Folge einer komorbiden Grunderkrankung. Als wahrscheinlich häufigste Ursache wird dabei das Schlafapnoe-Syndrom angesehen, berücksichtigend, dass beide Erkrankungen mit sehr hoher Prävalenz auftreten.^{151,151} Daneben gelten aber auch die renale Hypertonie, die Aortenisthmusstenose und die endokrine Hypertonie als Ursache für eine sekundäre Hypertonie. Das Schlafapnoe-Syndrom wurde erstmals 2003 offiziell als Ursache für die arterielle Hypertonie eingestuft.¹⁵²

Die durch Schlafapnoe verursachte arterielle Hypertonie ist oft gekennzeichnet durch eine ausgeprägte Therapieresistenz und zeigt oft das Non-dipping Verhalten. Das Non-dipping kann daher als ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor angesehen werden.¹⁵³

Insgesamt folgt daraus, dass der Schlaf eine größere Funktion für das kardiovaskuläre Risiko besitzt, als lange Zeit angenommen.

1.3.1 Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und arterieller Hypertonie

Schlafapnoe ist ein anerkanntes, die gesamte Bevölkerung betreffendes Gesundheitsproblem beziehungsweise -risiko, nicht nur wegen seiner hohen Prävalenz, sondern vor allem aufgrund des erhöhten Risikos für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, insbesondere hinsichtlich einer arteriellen Hypertonie.¹⁵⁴⁻¹⁵⁷

Mehr als 50 % der Patienten mit OSA leiden gleichzeitig unter einem Hypertonus,^{158,159} wohingegen sich bei circa einem Drittel der Hypertoniker eine schlafbezogene Atmungsstörung nachweisen lässt.¹⁶⁰⁻¹⁶³ Somit ist die OSA eine der häufigsten Ursachen für sekundäre Hypertonie.¹⁵¹ Aus der Wisconsin sleep cohort Studie geht nach Peppard et al.¹⁵⁴ hervor, dass bei Patienten mit einem AHI > 15/Stunde die Odds Ratio für das Vorliegen von Hypertonie 2,66 [95 % confidence interval (CI): 1,13 bis 6,25] betrug. Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass das Vorliegen einer Hypertonie unabhängig von confounding Faktoren war.¹⁵⁴

In einer anderen Studie konnte außerdem nachgewiesen werden, dass bei gesunden Probanden, die sich einer 24-stündigen Schlafentzug unterzogen, im Vergleich zur Gruppe, die ihre normalen Schlafgewohnheiten beibehielt, die systolischen Blutdruckwerte um 13 mmHg und die diastolischen Werte um 7 mmHg erhöht waren.¹⁶⁴

Des Weiteren belegen andere große Studien, dass das Risiko für die Entstehung von sekundärer arterieller Hypertonie maßgeblich von der Schlafapnoe abhängt. Die OSA stellt dabei einen unabhängigen Risikofaktor dar.¹⁶⁵⁻¹⁶⁷ Das somit erhöhte Risiko für Apoplex oder KHK wurde durch zwei kürzlich durchgeführte Meta-Analysen bestätigt.^{168,169} Außerdem zeigt sich bei Patienten mit schwerer OSAS eine erhöhte Gesamtmortalität im Vergleich zu nicht betroffenen Patienten.¹⁶⁸

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Schlafapnoe in einer Dosis-Wirkungs-Beziehung mit dem Blutdruck am Tag steht, unabhängig von anderen Kofaktoren wie etwa Übergewicht. Daraus resultiert, dass Schlafapnoe den Blutdruck erhöht.^{141,170}¹⁵⁴ Auch der Umkehrschluss ist zulässig: Patienten mit unvollständig kontrollierter Hypertonie leiden vermehrt unter OSA.^{171,172}

Dies stimmt mit den Erkenntnissen von Duran et al.¹⁷³ über ein, der einen linearen Zusammenhang zwischen AHI und dem Schweregrad der Hypertonie belegen konnte. Dieser Zusammenhang wurde durch einige andere Untersuchungen bestätigt.^{155,165,166,174,175} Lavie et al.¹⁷⁴ postuliert, dass pro einem Event, welches zur AHI-Zunahme führt, das Risiko für Hypertonie um 1 % steigt. Langzeitstudien bestätigen darüber hinaus den Zusammenhang zwischen schwerer OSA (AHI \geq 30 pro Stunde) und neudiagnostizierter arterieller Hypertonie bei älteren Patienten.¹⁷⁶

Pathogenese

Untersuchungen haben gezeigt, dass sich parallel zum Stattfinden einer obstruktiven Apnoe ein kontinuierlicher Anstieg sowohl des diastolischen als auch systolischen Blutdrucks detektieren lässt. Das Blutdruckmaximum liegt dabei in der post-apnoeischen Hyperventilationsphase. Je länger die Atempause und je stärker die zentral-nervöse Weckreaktion, die die Atempause beendet, umso ausgeprägter der Blutdruckanstieg. Daraus lässt sich ableiten, dass eine Beziehung zwischen der Schwere der Schlafapnoe und dem Non-dipping besteht.¹⁷⁷

Während des Schlafes kommt es physiologisch zu Veränderungen im autonomen Nervensystem. Normalerweise zeigt sich bei Gesunden in der Non-REM Schlafphase eine Aktivitätsabnahme des Sympathikus und eine Zunahme der parasympathischen Aktivität, wohingegen sich diese Mechanismen während der REM-Schlafphase gegensätzlich verhalten.¹⁷⁸ Änderungen in Bezug auf die Schlafqualität und -quantität, haben somit direkten Einfluss auf das vegetative Nervensystem, resultierend in übersteigerter sympathischer Aktivität.¹⁷⁹

Die Sympathikusaktivierung führt zu erhöhtem peripherem arteriellem Widerstand. Dies wiederum erklärt, wieso es bei OSAS vor allem zu diastolisch hypertonen Blutdruckwerten kommt.^{180,181}

Nächtliche Apnoen und Hypopnoen, intrathorakaler Druckschwankungen und intermittierende Blutgasveränderungen wie Hypoxämie und Hyperkapnie führen neben EndoD auch zu einem gestörten Lipidmetabolismus und zur Erhöhung des oxidativen Stresses. Vor allem bei Arousals kommt es zur einer zentral-nervösen Weckreaktion und damit zu einer Erhöhung des Sympathikotonus.¹⁸²⁻¹⁸⁴

Auf die Frage, wieso es neben den nächtlich hypertonen Blutdruckwerten auch zu erhöhten Werten am Tag kommt, gibt es unterschiedliche Aspekte die zu beachten sind.

Neben der transienten Sympathikusaktivierung kommt es durch die episodisch auftretende Hypoxie und Hyperkapnie zu einer persistierenden Aktivierung des autonomen Nervensystems. Hierbei werden periphere und zentrale Chemorezeptoren und die Adaptation des Baroreflexes beeinflusst. Es kommt zur Stimulierung der glatten Gefäßmuskulatur, die zu anhaltend hohen Blutdruckwerten auch tagsüber beitragen.^{154,185-189}

Die Beeinflussung der Blutdruckwerte am Tag durch Schlafapnoe, ist außerdem durch erhöhte Katecholaminspiegel¹⁹⁰ und über die Ableitung der sympathischen Nervenaktivität belegt worden.^{191,192}

Es wird vermutet, dass die erhöhte Chemorezeptoraktivierung^{193,194} und die verminderte Barorezeptorreflexsensitivität^{195,196} zu hypertensiven Blutdruckwerten auch am Tag beitragen.

Die intermittierende Hypoxie und Reoxygenierung, der oxidative Stress und die begleitende systemische Entzündung⁶² führen zur Beeinträchtigung der endothelialen Funktion.^{197,198} Neben dem erhöhten oxidativen Stress zeigt sich auch, dass intermittierende Hypoxie zu einer Erhöhung der Plasmalevel von Endothelin (ET) führt.¹⁹⁹

Langfristige Faktoren für hypertone Blutdruckwerte sind:

- Verstellung von Regelkreisen der Atmungs- und Kreislaufkontrolle (Chemosensitivität²⁰⁰ und Baroreflex¹⁹⁵)
- Sympathikusaktivierung und dadurch bedingte Veränderungen im Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS)²⁰¹⁻²⁰³
- Veränderung der Volumenhomöostase über eine Veränderung der pulsatilen Sekretionsmuster des atrialen natriuretischen Peptids (ANP) aufgrund von Apnoephasen²⁰⁴
- Verminderte endothelabhängige Vasodilatation⁴³

Chemosensitivität

Die Chemoreflexmodulation übt über das autonome Nervensystem Einfluss auf den peripheren Gefäßwiderstand im Sinne einer Vasokonstriktion aus.²⁰⁵ Hypoxämie, wie sie bei OSAS vorkommt, führt über Chemosensoren zu einer Aktivierung der vagalen Strukturen am Herzen bei gleichzeitiger systemischer sympathischer Aktivierung. Dies bedeutet letztlich eine Vasokonstriktion der meisten Gefäßbetten^{178,206,207} und führt so zu hypertonen Blutdruckwerten.

Baroreflex

Die Barorezeptoren nehmen die intrathorakalen Druckschwankungen über den Blutdruck wahr. Es besteht die Annahme, dass die Rezeptoren diese Druckschwankungen als erniedrigten Blutdruck detektieren und sich somit die Sensitivität des Baroreflexes verändert. Folglich werden erhöhte Blutdruckwerte als „normal“ akzeptiert, es kommt zu einer Sollwertverstellung.²⁰⁸ Eine länger dauernde, repetitive Stimulierung der Barorezeptoren führt außerdem zur Dämpfung der Reflexantwort. Studien zeigen, dass diese Baroreflexantworten bei Patienten mit OSA verringert sind.¹⁹⁵

RAAS

Bei Patienten mit OSA wurden erhöhte Renin-, Angiotensin- und Aldosteronlevel festgestellt, die sich wahrscheinlich unter CPAP-Therapie normalisieren.²⁰⁹ Es ist bekannt, dass OSAS gehäuft bei Patienten mit resistenter Hypertonie auftritt. Diese Aussage unterstützend konnte eine signifikante Korrelation zwischen Plasmaaldosteronlevel und OSAS Schweregrad vor allem bei Patienten mit resistenter Hypertonie, aber nicht in der Kontrollgruppe nachgewiesen werden.²¹⁰

Diese Ergebnisse lassen darauf schließen, dass ein Aldosteronüberschuss mit der Schwere des OSAS korreliert.

Die erhöhten Aldosteronplasmalevel bei Patienten mit OSAS sind das Ergebnis einer erhöhten RAAS-Aktivität aufgrund von vermehrter sympathischer Stimulierung und des oft vorliegenden abdominellen Übergewichts.^{211,212}

Erwähnenswert ist, dass neben der sympathischen Aktivierung auch alternative Aktivierungswege zur Alteration des RAAS beitragen. Die mit Apnoen assoziierten negativen intrathorakalen Druckschwankungen führen zu einem erhöhten venösen Rückfluss zum rechten Herzen und somit zu einer Zunahme des zentralen Blutvolumens. Daraus folgt die vermehrte nächtliche Freisetzung von ANP und eine reduzierte Reninaktivität in der Nacht.²⁰⁴ Diese wiederum bewirkt eine überschießende Aktivierung des RAAS am Tag und somit die Steigerung des Blutdrucks.²⁰¹ Auch Angiotensin II wirkt über die Induktion der Expression von ET-1 in Endothelzellen zusätzlich vasokonstriktorisch.²¹³

Jedoch muss erwähnt werden, dass die Evidenz bezüglich des Zusammenhangs von OSAS und RAAS bisher noch limitiert ist. Die Untersuchung der Rolle des RAAS in der OSA-Blutdruckbeziehung stellt daher einen interessanten Ansatzpunkt für zukünftige Forschung dar, gerade weil die Medikamente zur Therapie für solche Patienten bereits verfügbar sind.²¹⁰

Ein weiterer zu berücksichtigender Faktor sind Entzündungsmarker wie das CRP. Sie spielen eine wichtige Rolle bei Hypertonie und zeigen erhöhte Level bei Patienten mit OSAS.^{214,215} Shamsuzzaman et al.²¹⁴ berichtete, dass die CRP-Plasmaspiegel signifikant höher waren bei Patienten mit OSAS im Vergleich zur Kontrollgruppe. Die Vermutung liegt nahe, dass sich die Schwere der OSAS proportional zum CRP-Level verhält. Diese Hypothese wurde durch zahlreiche Fall-Kontroll- und nicht-randomisierte Interventionsstudien bestätigt.²¹⁶⁻²¹⁹

Jene Annahme unterstützend, konnte auch Jelic et al.⁴² 2008 eine Upregulation der Cyclooxygenase-2 bei Patienten mit unbehandelter Schlafapnoe nachweisen.

Zu den Medikamenten die eine Inflammation reduzieren gehört auch das Atorvastatin. Aus einer Studie mit Mäusen ist bekannt, dass Atorvastatin nachteilige kardiovaskuläre Prozesse aufgrund von intermittierender Hypoxie verhindert.²²⁰

Ob diese Marker jedoch tatsächlich signifikant die Prognose von Patienten mit OSA verschlechtern und bis zu welchem Ausmaß sie eine potenzielle therapeutische Interventionsmöglichkeit darstellen bleibt unklar.

Shamsuzzaman et al.²¹⁴ hat gezeigt, dass sich bei Patienten mit Apnoe eine systemische Inflammation zeigt, widergespiegelt durch erhöhte Level von CRP, IL-6 TNF- α . Darüber hinaus sind erhöhte TNF- α Levels mit einer vermehrten Tagesschläfrigkeit assoziiert. Ebenso wurden erhöhte IL-8 und IL-6 Levels bei Patienten mit OSAS gefunden.^{221,222} Diese erhöhte Inflammation scheint, aufgrund der Induktion einer EndoD, mit einem erhöhten Risiko für Hypertonienentwicklung assoziiert zu sein.^{223,223}

Darüber hinaus führt die Akkumulation und Adhäsion von Leukozyten am vaskulären Endothel zudem zu einer Gefäßentzündung und fördert die Progression der Atheroskleroseentstehung.²²⁴

Ein weiterer interessanter Aspekt sind die erhöhten vasokonstriktorisch wirkendem ET-1 Plasmaspiegel. Sowohl die Induktion systemischer Inflammation, als auch der oxidativen Stress und die intermittierende Hypoxie werden hierfür verantwortlich gemacht.

ET

ET ist einer der stärksten Vasokonstriktoren im menschlichen Körper. Das primäre Translationsprodukt der ET Gene, wird durch eine intrazelluläre Endopeptidase bearbeitet. Anschließend wird als Produkt big-Endothelin-1 (big-ET-1) freigesetzt. Dieses besteht aus 38 Aminosäuren. Es erfolgt eine weitere Verarbeitung mittels des ET-converting Enzyms, welche das hochwirksame ET abspaltet. ET besteht letztlich aus 21 Aminosäuren und wird von unterschiedlichen Zellen des menschlichen Körpers gebildet. Man unterscheidet 3 Isopeptide. ET-1 entsteht vor allem in Endothelzellen, wohingegen die Produktion von ET-2 und -3 hauptsächlich in den Nieren und im Magen-Darm-Trakt stattfindet.²²⁵

Die Sekretion von ET-1 wird durch chemische und physikalische Stimuli induziert, wie zum Beispiel Hypoxie oder Scherbelastung.^{226,227} Des Weiteren wird angenommen, dass die Hochregulation der ET-1 Produktion durch verminderte NO-Bioverfügbarkeit vermittelt wird, da NO die Konversion von big-ET-1 zu ET-1 hemmt.²²⁸

Big-ET-1 und ET-1 unterscheiden sich neben ihrer unterschiedlichen Wirkstärke auch hinsichtlich ihrer Halbwertszeit. ET-1 besitzt eine sehr kurze Halbwertszeit von 40-70 s²²⁹, wohingegen 50 % vom Ausgangswert des big-ET-1 noch nach 23 Minuten nachweisbar ist.²³⁰

Außerdem haben Studien gezeigt, dass die Eliminationsrate von ET-1 sehr viel höher ist, als die seiner Vorstufe. All diese Aspekte deuten darauf hin, dass die Vorstufe einen besseren Indikator zur Quantifizierung der endothelialen Freisetzung darstellt.²³¹

Die Evidenz für eine erhöhte Produktion von ET-1 bei OSAS-Patienten ist nach wie vor inkonsistent. Einige Studien weisen einen, durch die OSAS induzierte Hypoxie, erhöhten Serumspiegel von ET-1 nach.^{145,232} Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Grimpen und Saarelainen.^{233,234} Die Unterschiede könnten darauf beruhen, dass die Blutentnahme zur Messung von ET zu unterschiedlichen Tageszeitpunkten erfolgte.

Eine weitere mögliche Erklärung für die unterschiedlichen Ergebnisse liefert Gjorup et al.²³⁵ Er konnte, im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe, bei hypertensiven OSAS-Patienten höhere ET-Plasmaspiegel nachweisen. Weiterhin zeigte sich in einer anderen Studie ein Ungleichgewicht innerhalb der endothelial sezernierten Faktoren zu Gunsten vasokonstriktorischer Substanzen bei gleichzeitigem Vorliegen von pathologischen Zuständen wie die arterielle Hypertonie.²³⁶ Diese Ergebnisse deutet daraufhin, dass OSAS die ET-1 Spiegel in Abwesenheit von kar-

diovaskulären Erkrankungen nur geringgradig beeinflusst.^{235,237}

Auch Anunciato et al.²³⁸ stellte erhöhte big-ET-1 Konzentrationen fest, jedoch nur zum morgendlichen Messzeitpunkt um 7 Uhr nach dem Aufwachen.

Bei genauerer Betrachtung liegt die Vermutung nahe, dass die unterschiedlichen Ergebnisse aufgrund von unterschiedlichen Bestimmungsmethoden, „ungemachten“ Teilnehmergruppen und das unterschiedliche Vorhandensein von Komorbiditäten zu stande kommen.^{145,212,233,235,237,239,240}

Auch bezüglich der Effektivität der CPAP-Therapie existieren unterschiedliche Ergebnisse. Nach durchgeführter CPAP-Therapie, welche effektiv die nächtlichen hypoxämischen Episoden reduzierte, zeigten sich erniedrigte Noradrenalinpiegel. Der ET-1 Plasmaspiegel zeigte sich jedoch unbeeinflusst.^{232,241,242} Dem entgegen stehen die Ergebnisse von Reinbacher et al.²³⁹, die über eine signifikante Reduktion der big-ET-1 Konzentrationen berichten.

Abschließend kann man also sagen, dass zur Beantwortung der Frage nach der Größe des Einflusses der CPAP-Therapie auf erhöhte ET-1 und big-ET-1 Konzentrationen bei unbehandelten Patienten mit OSAS weitere Studien notwendig sind.^{145,233,234}

Der Vermutung ob nächtliche Flüssigkeitsresorption eine signifikante Rolle bei Patienten mit arterieller Hypertonie und OSA spielt, wurde in einer erst kürzlich durchgeführten Studie untersucht.²⁴³ Die Autoren berichteten, dass sich bei Patienten mit arterieller Hypertonie der mittlere Querschnitt der oberen Atemwege direkt proportional zur Menge der resorbierten Flüssigkeit aus den Beinen verkleinert. Die Verkleinerung des Querschnitts war signifikant höher bei Patienten mit resistenter Hypertonie, verglichen mit Probanden mit kontrollierter Hypertonie. Diese Daten unterstützen die Vermutung, dass sich die Hypertonie teils über den Signalweg der OSA selbst unterhält: Patienten mit Hypertonie könnten zu vermehrter Flüssigkeitsverschiebung bei gleichzeitiger erniedrigter Rückresorption neigen, welche ihre OSA verschlechtert. Dies wiederum führt zu erhöhten Blutdruckwerten und letztlich zu resistenter Hypertonie, eine Korrelation in der OSA gehäuft auftritt.

Mikroarousals

Das Vorliegen eines Mikroarousals reicht aus um eine Blutdruckspitze zu erzeugen.²⁴⁴ Dies zeigten Versuche bei Patienten die mit CPAP-Therapie behandelt wurden und bei denen eine Schlaf-fragmentation mittels auditorischem Stimulus erzeugt wurde. Diese These unterstützend konnte Davies et al.²⁴⁵ zeigen, dass der Blutdruckanstieg proportional zur Intensität der nicht-respiratorischen Mikroarousals ist.

Des Weiteren haben Patienten mit OSA nicht nur erhöhte Katecholaminwerte im Blutplasma,²⁴² sondern zeigen auch eine verminderte α - und β_2 -rezeptorvermittelte vaskuläre Reaktion. Dies ist Ausdruck der Downregulation im Rahmen einer chronischen Überaktivität.²⁴⁶

Zusammenfassend kann man also sagen, dass intermittierende Hypoxie, Hyperkapnie, intrathorakale Druckveränderung und Arousals, die eine EndoD, eine Inflammation, eine Sympathikusaktivierung, eine Schlaffragmentierung und einen erhöhten oxidativen Stress induzieren, den arteriellen Tonus und die arterielle Steifigkeit steigern. Unter Berücksichtigung allgemeiner Risikofaktoren für Bluthochdruck wird so das Risiko für Hypertonie und weitere kardiovaskuläre Erkrankungen wie Schlaganfall und Myokardinfarkt erhöht.

1.3.2 Die Rolle der CPAP-Therapie in Bezug auf arterielle Hypertonie und EndoD

Die CPAP-Therapie kann durch die anfangs beschriebene Funktionsweise die zur EndoD beitragende pathophysiologische Reaktionskette unterbrechen und so zur Verminderung des kardiovaskulären Risikos beitragen. Neben der verbesserten Schlafarchitektur und einer regredienten klinischen Symptomatik führt die CPAP-Therapie außerdem zu einer deutlichen Normalisierung der nächtlichen Oxygenierung und somit zur Wiederherstellung des normalen vaskulären Milieus und der endothelialen Funktion.^{41,247}

Die CPAP-Therapie reduziert eindeutig den für die hypertonen Blutdruckwerte mitverantwortlichen Sympathikotonus.²⁴⁸ Narkiewicz et al.²⁴⁹ konnte dabei aufzeigen, dass der Sympathikotonus nachts unter CPAP-Therapie sofort sinkt, das Herunterregulieren am Tag sich jedoch erst nach einer Therapiedauer von 6 Monaten einstellt.

Die CPAP-Therapie verbessert sowohl die flussvermittelte als auch die endothel-abhängige Vasodilatation, wohingegen die endothelunabhängige Vasodilatation unverändert bleibt. Dies geschieht über eine gesteigerte basale NO-Produktion.^{41,96} Schulz et al.²⁵⁰ hat gezeigt, dass bereits nach zwei Nächten mit CPAP-Therapie die Plasmaspiegel von NO-Derivaten stiegen und auch nach 5-Monaten follow-up konstant erhöht blieben.

Darüber hinaus erhöht eine langfristig durchgeführte CPAP-Therapie die endotheliale Reparaturkapazität nachweislich durch:

- a. gesteigerte Zirkulation von endothelialen Progenitorzellen und
- b. verringerter Anzahl von apoptotischen Endothelzellen.^{42,251}

Bei adäquater Compliance zeigten sich neben verringerter Leukozytenaktivierung auch verringerte Level von Adhäsionsmolekülen und TNF- α , welches die Adhäsionskapazität von Endothelzellen reduziert. Folglich wird somit die vaskuläre Inflammation erkennbar gesenkt.^{80,221}

Die erhöhten oxidativen Stresslevels und die Produktion von freien oxidativen Radikalen normalisieren sich nach 4-monatiger effektiver CPAP-Therapie.⁴⁷

Somers et al.²⁵² hat gezeigt, dass durch nasale CPAP-Therapie die mittlere sympathische Aktivität während der NREM-Schlafphase gesenkt werden kann. Dieses reduzierte Aktivitätsniveau entspricht dem von wachen gesunden Patienten.

Zusätzlich stellt sich eine Normalisierung des CRP, des IL-6, der negativen vasoaktiven Hormone und der Baroreflexsensitivität unter nasaler CPAP ein.^{42,143,212,253–255}

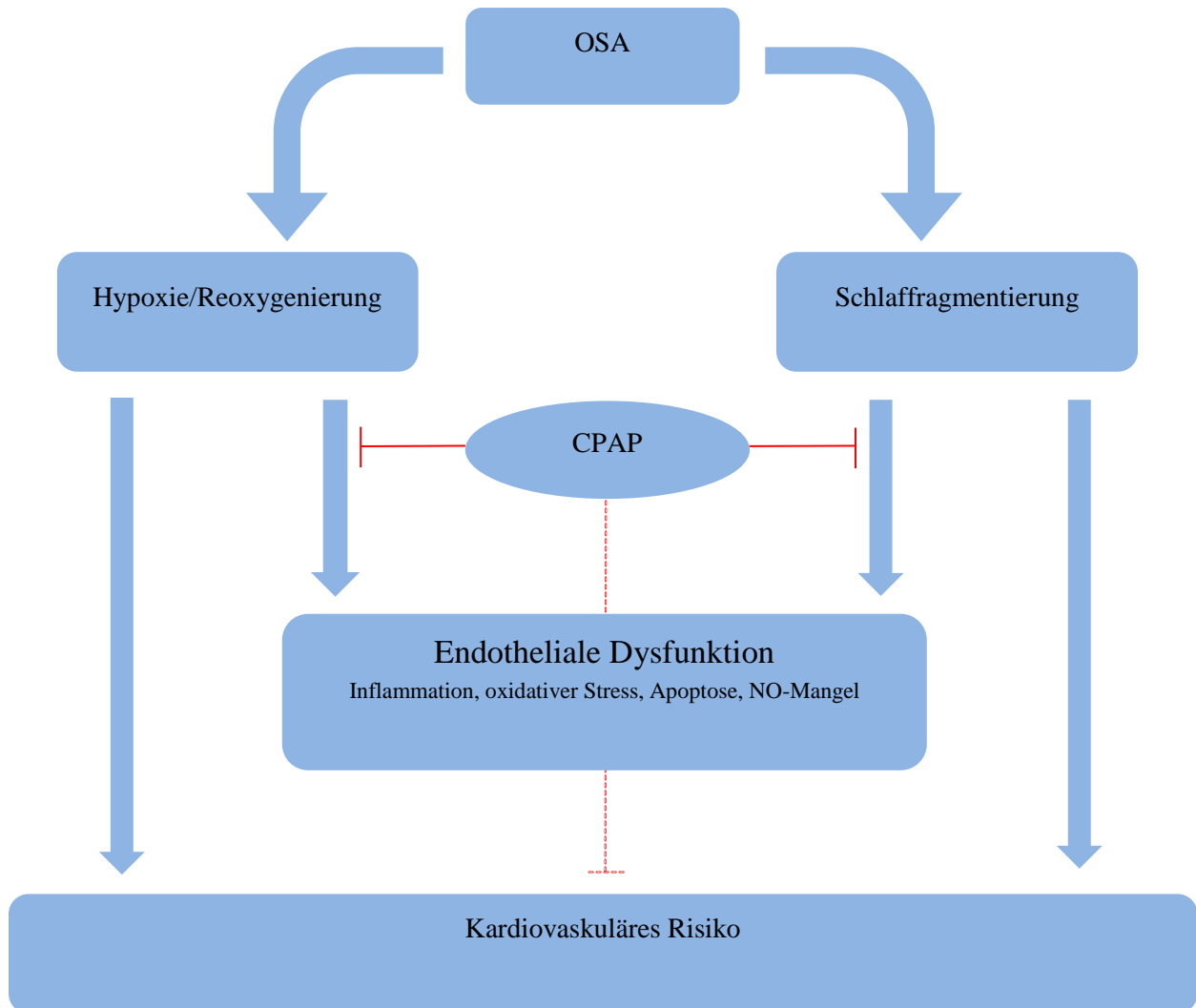


Abbildung 3 Einfluss der CPAP-Therapie auf die endotheliale Funktion und das kardiovaskuläre Risiko

Zieht man in Betracht, dass sich hypertensive Werte bei OSAS-Patienten durch Langzeit CPAP-Therapie verbessern und die CPAP-Therapie somit kardioprotektiv wirkt, liegt die Vermutung nahe, dass die Verbesserung der EndoD ein wesentlicher Anteil daran hat. So können nächtliche myokardiale Ischämien, Myokardinfarkt und Schlaganfälle reduziert werden.^{256,257}

Arzt und Fritz haben festgestellt, dass eine effektive CPAP-Therapie bei Patienten mit schwerer OSAS und schwergradiger Hypertonie einen relevanten Beitrag zur Normalisierung des 24-Stunden-Blutdruckprofils leisten kann.^{151,258,259}

Die Ergebnisse der bisherigen Studien zeigen eine Reduktion der Blutdruckwerte am Tag von $2,2 \pm 0,7$ mmHg systolisch und $1,9 \pm 0,6$ mmHg diastolisch. Für die nächtlichen Werte konnte eine Reduktion von $3,8 \pm 0,8$ mmHg systolisch und $1,8 \pm 0,6$ mmHg diastolisch detektiert werden.²⁶⁰ Die Werte differieren jedoch von Studie zu Studie.^{261–263} Als limitierender Faktor hierfür wurde unter anderem die nächtliche Blutdruckmessung mittels Oberarmmanschette diskutiert, die Aufweckreaktionen auslöst. Stärkere blutdrucksenkende Effekte hingegen wurden in Studien mit adäquater nächtlicher Blutdruckmessung, zum Beispiel mittels Fingerclip, erzielt.^{36,264} Ein weiterer Faktor, der die Vergleichbarkeit erschwert ist die Erkenntnis, dass der Einfluss der CPAP-Therapie auf das Blutdruckverhalten abhängig ist vom Ausmaß der OSA: je schwerer die OSA, desto ausgeprägter der Blutdruckabfall unter CPAP-Therapie.²⁶⁴

Außerdem haben Barbé et al.²⁴³ und Marin et al.^{257,265} gezeigt, dass es eine lineare Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen CPAP-Compliance und Symptomreduktion gibt: je intensiver die CPAP-Anwendung, desto stärker die Verbesserung der Tagesschläfrigkeit, der Lebensqualität und des Blutdruckverhaltens.

Aus der HeartBEAT-Studie geht hervor, dass sich pro eine Stunde CPAP-Anwendung der nächtliche systolische Blutdruck signifikant reduzierte ($-0,93$ mmHg).²⁶⁶

All diese Faktoren tragen zu den inkonsistenten Ergebnissen bei und machten somit die Vergleichbarkeit des tatsächlichen Einflusses der CPAP-Therapie schwierig.

Die CPAP-Behandlung alleine, hat aber selbst auch Limitationen. Deswegen wird aktuell oft eine Kombinationstherapie aus CPAP und Gewichtsreduktion oder CPAP und spezieller antihypertensiver Medikation angestrebt. Diese multimodalen Therapieansätze besitzen einen größeren Benefit für die Patienten als die alleinige CPAP-Therapie. Durch dieses Behandlungsregime erhofft man sich einen Einfluss auf die Reversibilität der chronischen Veränderungen durch OSAS nehmen zu können.

Zusammenfassend stellt, unter den aktuell verfügbaren OSA Therapiestrategien, die CPAP-Behandlung neben der empfohlenen Gewichtsreduktion, die wichtigste Option dar, zumal sie einen positiven Effekt für die Minimierung des kardiovaskulären Risikos mit sich bringt.^{265,267–269}

1.3.3 Verschiedene Arten der Blutdruckmessung

Zum Blutdruckmonitoring stehen unterschiedliche Verfahren zur Verfügung. Man unterscheidet prinzipiell direkte (invasive) von indirekten (non-invasiven) Methoden.

Die direkte invasive, kontinuierliche Blutdruckmessung erfolgt innerhalb des stationären Settings über eine direkte Registrierung der Pulskurve einer Arterie.

Zu der kontinuierlichen non-invasiven Messung des Blutdrucks gehört außerdem die Fingerpulsdruckmessung. Sie findet vor allem bei Testung der kardiovaskulären autonomen Regulation Anwendung.

Zu den indirekten, non-invasiven Blutdruckmessmethoden gehört an erster Stelle die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung. Es erfolgt die Messung über eine Oberarmmanschette gemäß dem Korotkoff- oder dem oszillatorischen Prinzip.

Bei Messung nach Riva-Rocci und dem Korotkoff-Prinzip erfolgt die Detektion der sogenannten Korotkoff-Geräusche mittels Mikrofon. Sie entstehen bei langsamer Deflation der Manschette. Bei Anwendung des oszillatorischen Prinzips werden Druckschwankungen registriert, die sich beim Durchlaufen der Pulswelle durch die komprimierte Gefäßstrecke auf die Oberarmmanschette überträgt.

Weitere Möglichkeiten der Blutdruckmessung sind die selbstständige Heimmessung unter Ruhebedingung oder die Messung in der Arztpraxis.

Der Goldstandard zur besten Abbildung der tatsächlichen Blutdruckwerte und das wichtigste Instrument zur Detektion und im Management der arteriellen Hypertonie stellt die ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung dar. Die ambulante Blutdruckmessung (ABDM) ist eine validierte Methode zur Blutdruckbestimmung sowohl bei jungen, alten, übergewichtigen oder auch bei schwangeren Patienten. Sie ermöglicht im Gegensatz zur Auswertung der Einzelwertmessungen die Analyse zahlreicher Messparameter über das gesamte Tag-Nacht-Profil hinweg. Dabei werden neben den systolischen, diastolischen und mittleren Druckwerten auch die Herzfrequenz, die Blutdruckvariabilität und das Dipping-Verhalten analysiert.

Durch die hohe Messdichte steigt die Sicherheit bezüglich der Bewertung des tatsächlichen Blutdrucks.

Weitere Vorteile der ABDM sind die Bestimmung des Blutdrucks unter alltäglicher Belastung, ein geringer Placeboeffekt, sowie die Bewertung des nächtlichen Blutdruckverhaltens und der Überblick über die zirkadiane Rhythmik.

Tabelle 2 Indikationen für die Durchführung von ambulanter Blutdruckmessung

Verdacht auf paroxysmale Hypertonie	zum Beispiel Phäochromozytom
Dipping-Verhalten	
Nächtliche arterielle Hypertonie	zum Beispiel Diabetes mellitus, Schlafapnoe, Herzinsuffizienz
Ausschluss Weißkittelhypertonie	
Morgendliche Blutdruckspitzen	
Vegetative Dysregulation	zum Beispiel Morbus Parkinson, Diabetes mellitus
Therapieresistente Hypertonie	
Hypertonie in der Schwangerschaft	
Wirksamkeitsanalyse bei antihypertensiver Medikation	
Maskierte Hypertonie (Druckunterschiede > 20/10 mmHg zwischen Praxis- und Selbstmessung)	
Synkopen	
Verdacht auf Schlafapnoe	

Die Entscheidung, welche Werte der ABDM als normal und welche als abnormal angesehen werden, ist Gegenstand aktueller Diskussionen. Die folgenden Normalwerte und Schweregrade werden als allgemeingültig angesehen und dienen in vielen Studien^{270–272} als Referenzwerte.²⁷³

Tabelle 3 Normwerte und Schweregrade bei ambulant durchgeführter Blutdruckmessung

Normalwerte	
Mittelwert am Tag	< 135/85 mmHg
Mittelwert in der Nacht	< 120/75 mmHg
24-Stunden-Mittelwert	< 130/80 mmHg
Schweregrade [Mittelwerte]	
Leichte Hypertonie	135-146/85-89 mmHg
Mittelschwere Hypertonie	147-156/90-95 mmHg
Schwere Hypertonie	> 157/>96 mmHg

Nachteile der ABDM sind die nicht verlässlichen Messungen zum Beispiel bei körperlicher Betätigung. Auch bei Herzrhythmusstörungen und Vorhofflimmern ist die Messgenauigkeit eingeschränkt. Neben kardialen Erkrankungen bringen auch Bewegungsstörungen wie beispielweise Morbus Parkinson bei der ABDM gewisse Ungenauigkeiten mit sich.

Die ABDM erlaubt neben der diagnostischen Möglichkeit einer Hypertonie auch prognostische Aussagen. Es zeigte sich eine enge Korrelation zur linksventrikulären Hypertrophie, zur Intima-Media-Dicke (IMD), zur Myokardischämie, sowie zu weiteren kardiovaskulären Komplikationen und deren Folgeschäden.^{274,275} Die ABDM ermöglicht außerdem eine bessere Risikoabschätzung der oben genannten Komplikationen und der Mortalität im Vergleich zur konventionellen Gelegenheitsmessung.^{276–278}

Letztlich bleibt festzuhalten, dass die nicht-invasive ABDM einen wichtigen Faktor im Bereich der klinischen Hypertonieforschung darstellt und als wesentliches Instrument in der klinischen Praxis eingesetzt wird.

1.3.4 Zirkadiane Rhythmik und kardiovaskuläres Risiko

Der Blutdruck, gemessen über 24 Stunden, unterliegt einem charakteristischen Tag-Nacht-Rhythmus. Die minimalen Werte werden hierbei um 03.00 Uhr gemessen, wohingegen sich kurz nach dem Aufwachen und am Vormittag ein steiler Anstieg verzeichnen lässt. Es folgt eine kleine Absenkung der Werte am Mittag und ein Wiederanstieg des Blutdrucks am Nachmittag beziehungsweise Abend. Zur Nacht hin zeigten sich ein Abfall der systolischen Mittelwerte um circa 10-15 % und ein Abfall der diastolischen Mittelwerte um 15-20 %.

Es ergeben sich somit zwei Blutdruckgipfel: ein großer morgens um 09.00 Uhr und ein etwas kleinerer gegen 19.00 Uhr. Während einer Blutdruckmessung zeigt sich somit eine physiologische Fluktuation von mehr als 20 mmHg in Abhängigkeit vom Messzeitpunkt. Dies verdeutlicht, welche Rolle der Zeitpunkt einer Messung spielt und dass eine 24-Stunden-Blutdruckmessung einen verlässlichen Überblick verschafft.

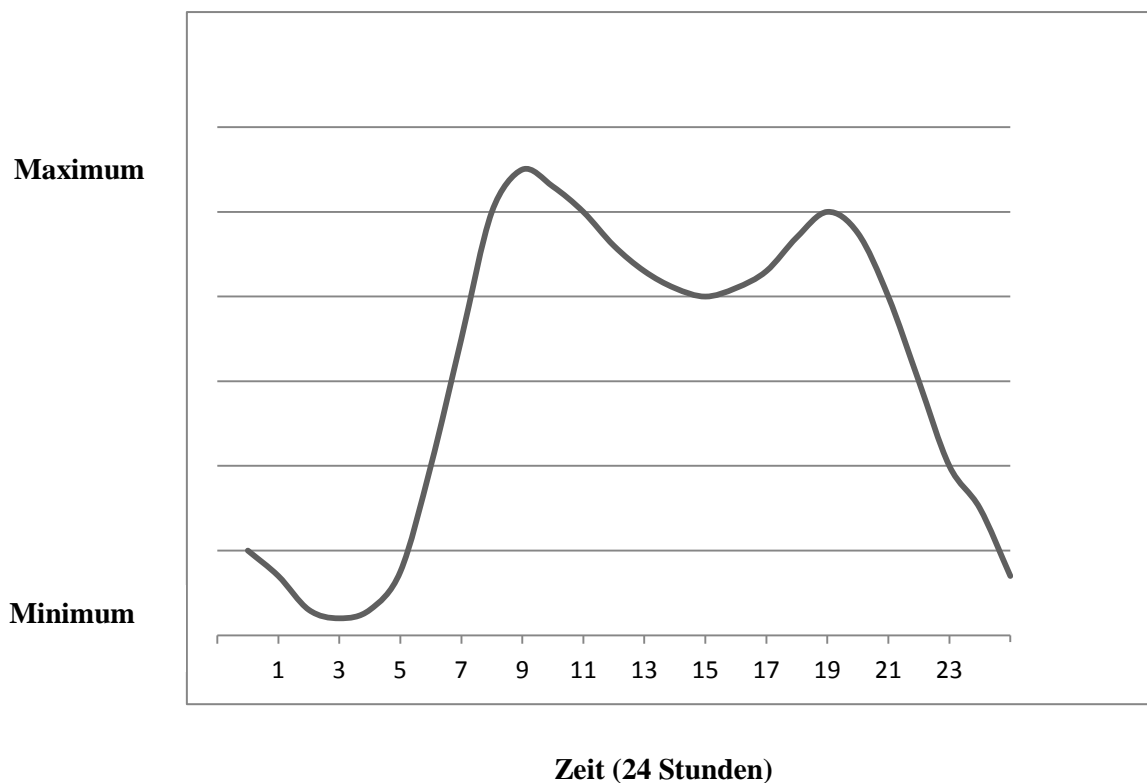


Abbildung 4 Schematische Darstellung der zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks

Das 24-Stunden-Blutdruckprofil wird vor allem durch den Wechsel von Arbeit und Entspannung beziehungsweise von Wach- und Schlafphasen bestimmt. Diese exogenen Faktoren maskieren den eigentlich vorhandenen endogenen Rhythmus. Hieraus lässt sich ableiten, dass bei Patienten mit OSA und multiplen Arousals vor allem der nächtliche, aber auch der Blutdruck am Tag stark beeinflusst wird.

Studien haben gezeigt, dass nächtliches Non-dipping und Rising maßgeblich zur Entstehung einer sekundären Hypertonie mit der Folge von schweren Endorganschäden beitragen.^{279–281}

Des Weiteren führt Non-dipping zu einer vermehrten linksventrikulären Hypertrophie und besitzt einen hohen Vorhersagewert für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität.²⁸²

Es ist bekannt, dass das höchste Risiko für die Manifestation einer kardiovaskulären Erkrankung in den Morgenstunden besteht.²⁸³ Im Zusammenspiel zwischen OSA und einer nicht 24-Stunden wirksamen Blutdruckmedikation ergibt sich somit eine therapeutische Lücke in den Morgenstunden. Eine effektive CPAP-Therapie, die nachweislich die Blutdruckwerte auch noch einige Stunden nach Anwendung senkt, kann diesen kritischen Bereich abdecken.

1.3.5 Bloodpressure Load (BP-Load)

BP-Load ist definiert als Menge der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte überhalb der Normobergrenze. Dies bedeutet Werte $> 140/90$ mmHg am Tag und $> 120/80$ mmHg in der Nacht. Die Angabe erfolgt in Prozent. Die Berechnung geschieht separat für Tag- und Nacht-Werte aber auch auf 24-Stunden bezogen. Das Ausmaß der Überschreitung der Grenzwerte wird hierbei nicht berücksichtigt. Bei Werten > 40 % zeigt sich ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko.^{284,285}

Beschrieben wurde dieser Parameter erstmals von Zachariah et al.²⁸⁶ 1988. Ein Jahr später zeigte White et al.^{287,288}, dass BP-Load einen besseren Vorhersagewert bezüglich kardialer Endorganschäden besitzt als die mittleren ambulant gemessenen Blutdruckwerte.

1.3.6 Blutdruckvariabilität

Die Durchführung von ABDM aus den letzten 30 Jahren, erlaubt die Schlussfolgerung, dass der Blutdruck spontanen Schwankungen über 24 Stunden unterliegt. Diese sogenannte Blutdruckvariabilität lässt neben Rückschlüssen auf primäre und sekundäre Hypertonie und kardiovaskuläre Erkrankungen auch Aussagen zum Endorganschaden und dessen Progression, wie zum Beispiel die IMD, über Jahre hinweg zu.²⁸⁹ Man unterscheidet dabei sogenannte kurzzeitige Fluktuationen (beat to beat, minute to minute, hour to hour), die innerhalb einer 24-Stunden Periode auftreten, von längerfristigen Fluktuationen, die über einen größeren Zeitraum hinweg auftreten (Tage, Wochen, Monate, Jahreszeiten).²⁸⁹

Blutdruckvariabilität wird als die Standardabweichung (SD) der im 24-Stunden-Profil gemessenen systolischen und diastolischen Werte angegeben. Studien haben gezeigt, dass die Variabilität des systolischen Blutdrucks größer ist als die des diastolischen.²⁹⁰

Des Weiteren bildet dieser Parameter neben obengenannten Punkten auch die Tag/Nacht-Schwankungen ab.²⁸⁹ Diese entstehen durch eine kurzwirksame Aktivität der Pressorezeptoren, die eine Beeinflussung des arteriellen Widerstandes und eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems verursachen.

Die Blutdruckvariabilität ist aber auch abhängig von körperlicher sowie geistiger Aktivität, vom emotionalen Befinden und psychosozialen Faktoren.

Auf vaskulärer Ebene spielen vor allem der Gefäßtonus und die Gefäßelastizität eine Rolle. Sie werden wiederum durch vasomotorische Substanzen, wie Angiotensin, Bradykinin-II, ET und Stickoxide reguliert.

Zuletzt sind neben der Atmung und der Baroreflexaktivität auch das vegetativen Nervensystem an der Entstehung der Blutdruckvariabilität beteiligt.^{289,291–293}

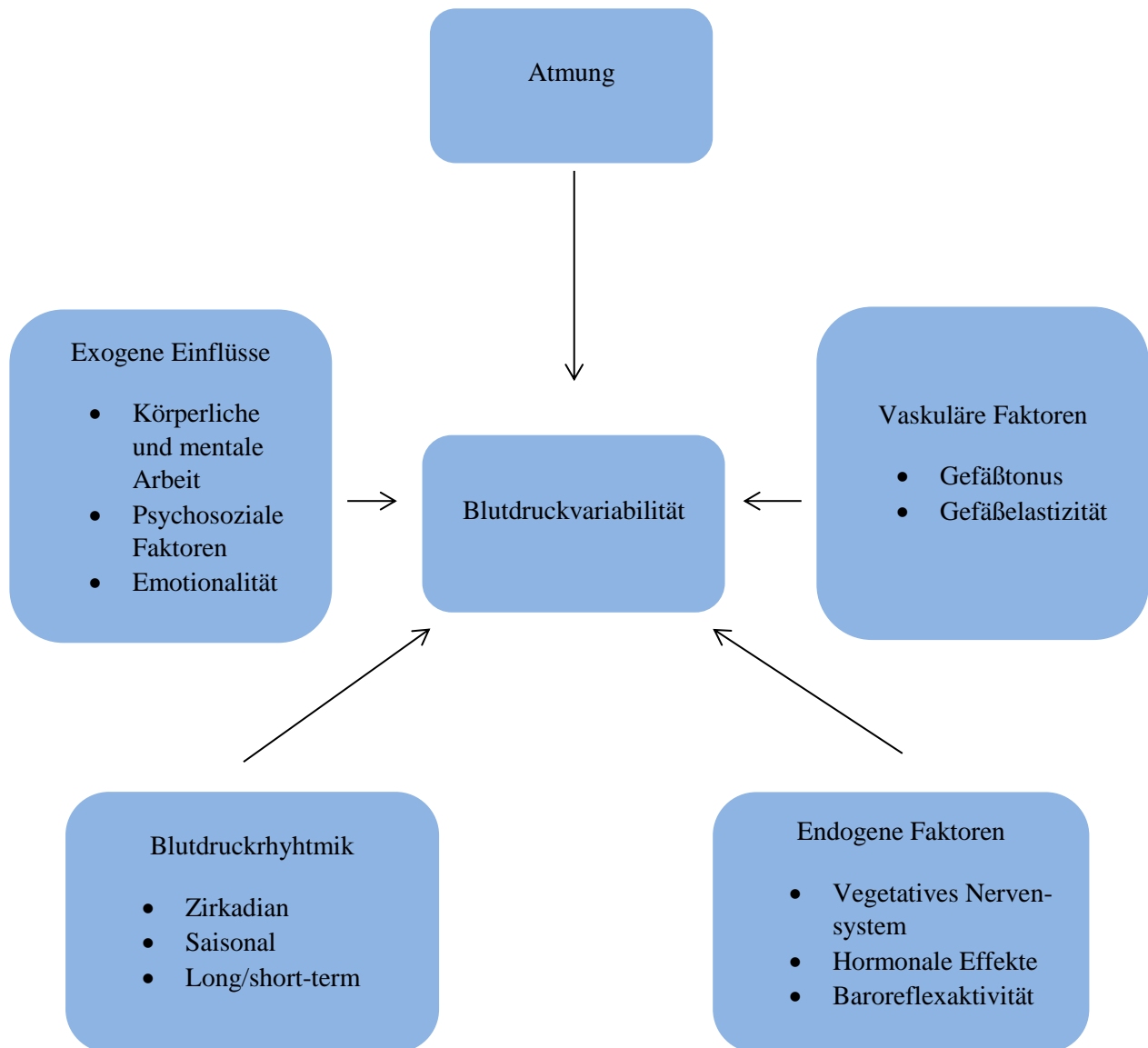


Abbildung 5 Einflussfaktoren der Blutdruckvariabilität

Die Blutdruckvariabilität gilt als unabhängiger Prädiktor für Entwicklung, Progression und Schwere kardio- und zerebrovaskulärer Ereignisse.^{294–297}

Eine gesteigerte Blutdruckvariabilität zeigt sich bei OSAS-Patienten vor allem während des Schlafes.²⁹⁸

Da die Blutdruckvariabilität abhängig von Veränderungen im Bereich der Atmung, ebenso wie von rhythmischen Veränderungen der zentralen autonomen Steuerung (vermittelt über den Ba-

roreflexmechanismus) ist, lässt sich somit vermuten, dass es über die veränderten Baroreflexmechanismen bei OSAS zur Steigerung der sympathischen Aktivität kommt.^{291,293,299}

1.3.7 Dipping

Dipping bezeichnet das Absinken des nächtlichen Blutdrucks in % im Vergleich zum Tagesmittelwert. Dabei werden folgende Patientengruppen definiert:

- Normal dipper: 10-20 %
- Non-dipper: < 10 %
- Inverted dipper/Riser: ≥ 0 %
- Extrem dipper: > 20 %

OSAS erhöht sowohl die am Tag gemessenen, als auch die nächtlichen Blutdruckwerte durch Aktivierung verschiedener neurohumoraler Faktoren. Die Blutdruckwerte während des Schlafes werden durch OSAS vergleichsweise stärker erhöht, als die während der Wachperiode. Daraus resultiert, dass OSAS wahrscheinlich mit dem Non-dipping assoziiert ist.^{156,300-303}

Dipping korreliert direkt mit dem Anteil von Tiefschlaf und indirekt mit dem Anteil der Schlaffragmentierung.³⁰⁴ Dies untermauernd, konnte Pankow et al.³⁰⁵ eine Verbindung zwischen Non-dipping und Apnoeschweregrad herstellen. Diese Schlussfolgerung wurde von Suzuki et al.²⁸⁴ bestätigt. Zusätzlich konnte Seif et al.³⁰⁶ eine positive Korrelation zwischen hohem AHI und Non-dipping nachweisen.

Wahrscheinlich ist der Verlust des natürlichen Dipping-Verhaltens bei Patienten mit OSA vermutlich multifaktoriell verursacht. Zu den beeinflussenden Parametern gehören:³⁰⁷

- direkte Effekte der episodischen Hypoxämie und Hyperkapnie auf die Chemorezeptoren
- Aktivierung des sympathischen Nervensystems
- erhöhte kardiovaskuläre Hämostase aufgrund von intrathorakalen Druckschwankungen
- Schlaffragmentierung

Andere Faktoren die das Non-dipping bei OSA Patienten verursachen, sind gestörte endothel-abhängige Vasodilatation^{40,91}, supprimierte NO-Produktion^{46,143}, erhöhte Level von ADMA⁴⁴, oxidativer Stress^{47,308}, erhöhte ET-1 Konzentration¹⁴⁵, Inflammation^{217,309} und gesteigerte Level von Adhäsionsmolekülen und L-Selectin.³¹⁰

Hla et al.³¹¹ zeigte, dass Patienten mit moderater bis schwerer OSA, im Vergleich zu Patienten ohne OSA, eine Odds Ratio von 4,4 (95 % CI, 1,2 bis 16,3) für systolisches Non-dipping besitzen. Eine etwas schwächere Assoziation wurde auch für diastolisches Non-dipping gefunden. Ein Blutdruckunterschied < 10 % zwischen Tag und Nacht und somit eine verminderte Blutdruckvariabilität sind ebenso wie eine Nachtabsenkung > 20 % des Blutdrucks (Extrem-dipping) mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert.³¹²⁻³¹⁷

Daneben stellt auch das Rising einen zweifelsfreien Risikofaktor für Endorganschäden dar.^{279-281,318,319} Bei einer 5 %igen Reduktion der normalen Blutdruckabnahme zur Nacht, ist das Risiko für kardiovaskuläre Mortalität bereits um 20 % erhöht.^{153,313,320,321}

Bei Patienten mit OSAS zeigen sich periodische nächtliche Blutdruckanstiege.³²² Die höchsten Blutdruckwerte treten kurz nach jeder Apnoephase aufgrund der Aktivierung des sympathischen Nervensystems auf. Diese Erhöhung des nächtlichen Blutdrucks ist assoziiert mit einer gesteigerten Blutdruckvariabilität während des Schlafs.²⁹⁸

Es zeigte sich, dass der Blutdruck und die sympathische Aktivierung während des REM-Schlafs am höchsten ist. Dies wird mitbedingt durch die Apnoephasen, die in diesem Schlafstadium am längsten dauern.³⁰²

Abschließend kann man sagen, dass die Therapie mit nasaler CPAP-Beatmung die Anzahl der Apnoephasen, sowie die Aktivität des sympathischen Nervensystems reduziert und somit eine Wiederherstellung des natürlichen 24-Stunden- Blutdruckprofils ermöglicht.^{35,36,323}

1.3.8 Pulsdruck

Ein weiterer Parameter, der Aussagen über die vaskuläre Funktionalität zulässt, ist der Pulsdruck. Neben der arteriellen Steifigkeit und Herzfrequenz ist auch der Pulsdruck ein unabhängiger Marker für Schlaganfall, Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und kardiovaskulärer Mortalität. Außerdem haben andere Studien eine enge Assoziation zwischen hohem Pulsdruck und Karotisstenosen sowie IMD gezeigt.^{324–327}

Der Pulsdruck spiegelt die Amplitude der Druckwellensignale wider und berechnet sich aus der Subtraktion von systolischem und diastolischem Blutdruck. Er repräsentiert somit die Druckzunahme oberhalb des vorherrschenden diastolischen Blutdrucks, der durch die ventrikuläre Kontraktion des Herzens erzeugt wird.³²⁸

Außerdem ist er abhängig von der Herzfrequenz, der arteriellen Steifigkeit und der Reflektion der Pulswelle.

Erhöhte systolische Blutdruckwerte weisen unter anderem auf eine verringerte Gefäßelastizität oder einen erhöhten systolischen Blutausschlag hin. Relevante erniedrigte diastolische Werte zeigen sich physiologisch ab einem Alter von 60 Jahren.³²⁹

Arterielle Steifigkeit stellt einen der hämodynamischen Hauptfaktoren dar, der den Pulsdruck beeinflusst.³²⁷ Schon in einem frühen Anfangsstadium von kardiovaskulären Erkrankungen konnte eine erhöhte arterielle Steifigkeit nachgewiesen werden,³³⁰ was den Pulsdruck zu einem frühzeitigen Marker für ebendiese Erkrankungen macht.

1.3.9 IMD

Die IMD wurde erstmals 1986 von P. Pignoli erwähnt. Pignoli maß mittels Ultraschall den Abstand zwischen zwei echoreichen Linien (B-Mode Abbildung der Intima und der Media), die durch eine echoärmere Schicht getrennt waren. Es zeigten sich keine signifikanten Unterschiede im Vergleich zu den Messergebnissen aus pathologischen Untersuchungen im Rahmen von Autopsien. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass diese Ultraschalluntersuchung als eine nützliche Methode in der in vivo Diagnostik der IMD betrachtet werden kann.³³¹

Die IMD findet Anwendung in der Diagnostik und bei der Beurteilung von Regression oder Progredienz von Arteriosklerose im zeitlichen Verlauf.³³² Im klinischen Alltag dient zusätzlich sie als Vorhersagewert für zukünftige kardiovaskuläre Erkrankungen.^{333–335}

Die IMD liegt bei Menschen mittleren Alters bei circa 0,4–0,6 mm³³⁶ und nimmt pro Dekade um circa 0,1 mm zu.^{337,338} Eine Zunahme der Wanddicke größer als die 75. Perzentile (> 0,9mm) gilt als Frühzeichen einer subklinischen Atherosklerose mit eventueller Therapiebedürftigkeit.³³⁵ Zur Zunahme der IMD tragen neben der EndoD und der übersteigerten endothelialen Zelladhäsionsneigung, auch prokoagulatorische Faktoren, eine Vasokonstriktion und inflammatorische Mediatoren bei. Das durch übersteigerten oxidativen Stress induzierte Wachstum der glatten Muskulatur ist ebenfalls relevant.

Da die Messung der IMD mittels Ultraschall eine non-invasive, gut validierte, sensitive und reproduzierbare Untersuchungsmethode darstellt um subklinische vaskuläre Erkrankungen zu identifizieren und quantifizieren,³³⁴ findet sie immer mehr Anwendung in der klinischen Routine.^{339–}

341

Indikationen zur Messung der IMD sind vor allem Erkrankungen und Lebensstile, die mit einem erhöhten Risiko für künftige Atherosklerosebildung einhergehen oder durch bereits bestehende Atherosklerose verursacht werden. Allgemein bekannte mehrfach beschriebene Risikofaktoren für das Auftreten einer erhöhten IMD sind unter anderem Adipositas, Nikotinabusus, Diabetes mellitus, Hypertonie, OSAS, Geschlecht, Alter, genetische Merkmale, Hypercholesterinämie, periphere arterielle Verschlusskrankheit (pAVK), koronare Herzerkrankung (KHK), Apoplex, erhöhte Entzündungswerte (CRP) und Vaskulitis.

Neben der Anwendung als Marker für präklinische Atherosklerose erlaubt die IMD auch Aussagen über das Risiko eines zukünftigen Myokardinfarktes oder Schlaganfalls.³⁴²⁻³⁴⁵ Bekannt ist, dass der Zuwachs der IMD der Entstehung von atherosklerotischen Plaques und Stenosen um Jahre vorausgeht. Studien haben gezeigt, dass eine Zunahme der IMD um 0,1mm gleichbedeutend mit einem Risikoanstieg für ein major adverse cardiac event von 11 % ist.³⁴⁶

Bei Patienten mit OSAS zeigte sich eine erhöhte IMD.³⁴⁷⁻³⁵⁰ Experimentelle Studien gaben wieder, dass bei Patienten mit OSA ein direkter Zusammenhang zwischen Sauerstoffentsättigung (Apnoephasen) und degenerativen Veränderungen, sowie Auftreten von Plaques im Bereich der arteriellen Wand besteht.^{351,352} Daneben trägt auch die kardiovaskuläre Instabilität aufgrund der Veränderungen im Bereich des Blutdrucks und der Blutviskosität zu pathologischen Veränderungen bei.

Sowohl die Dauer eines bestehenden OSAS, als auch der Schweregrad sind assoziiert mit einer erhöhten IMD und erhöhen so das Atheroskleroserisiko.^{353,354} Die Bedeutung dieser Erkenntnisse ist allerdings umstritten.^{348,355}

Bezüglich der Zunahme der IMD ist außerdem das steigende Alter zu berücksichtigen.^{338,356} Speziell bei OSAS-Patienten spielt es jedoch nur eine untergeordnete Rolle.³⁵⁷

Eine IMD-Progression kann durch eine pharmakologische Therapie mit Statinen,^{358,359} Calciumantagonisten³⁶⁰, Sartanen und Betablockern³⁶¹ gehemmt werden. Auch unter CPAP-Therapie zeigte sich ein Rückgang oder zumindest keine Zunahme der IMD.³⁶²

1.3.10 Ambulanter arterieller Steifigkeitsindex (AASI)

Der AASI stellt ein Maß für die arterielle Steifigkeit dar und ist somit ein Indikator für erhöhtes kardiovaskuläres Risiko^{363,364} und Schlaganfall.³⁶⁵

Zuerst veröffentlicht wurde der AASI im Jahre 2006.^{366,367} Dolan et al.³⁶⁷ stellt die Hypothese auf, dass das dynamische Verhältnis zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck über 24 Stunden eine Methode zur Abschätzung der arteriellen Steifigkeit darstellt.

Der AASI ist im Vergleich zu den klassischen Risikofaktoren wie Nikotinkonsum oder Hypertonie präziser.^{367,368} Außerdem ist er assoziiert mit erhöhtem Auftreten von Endorganschäden wie linksventrikulärer Hypertrophie, Veränderungen im Bereich der Karotiden und renaler Dysfunktion.^{369,370} Er korreliert hoch signifikant mit bereits in der Praxis gängigen Indikatoren für arterielle Steifigkeit, wie dem zentrale und periphere systolische Augmentationsindex und dem zentralen Pulsdruck. Des Weiteren stellt er ein Maß für die Blutdruckvariabilität dar und korreliert mit der Pulswellengeschwindigkeit.³⁶⁶

Die Relevanz der arteriellen Steifigkeit als sinnvollem Marker für kardiovaskuläres Risiko wurde bereits in einigen Studien bei Patienten mit OSAS bestätigt.^{349,371}

Die arterielle Steifigkeit ist unabhängig von anderen Risikofaktoren mit OSAS assoziiert. Eine deutliche Zunahme der arteriellen Steifigkeit findet man, wenn neben OSAS, Komorbiditäten wie Hypertonie³⁷² oder das metabolische Syndrom vorliegen.³⁷³

Der AASI wird durch non-invasives ABDM von systolischen und diastolischen Werten berechnet. Durch Erstellen eines Graphs mit den individuellen Blutdruckwerten ergibt sich eine lineare Regressionsgerade der diastolischen Werte über den systolischen Werten. Eins minus die Regressionsgerade stellt dann den AASI dar.³⁶⁷

Somit reflektiert der AASI die dynamischen Veränderungen zwischen systolischem und diastolischem Blutdruck, die aufgrund der hämodynamischen arterio-ventrikulären Arbeit entstehen.³⁷⁴

Bei steigendem mittleren arteriellen Druck steigt die Steifigkeit exponentiell an.³⁷⁵

Die folgende Abbildung 6 zeigt die Regressionsgerade und den AASI

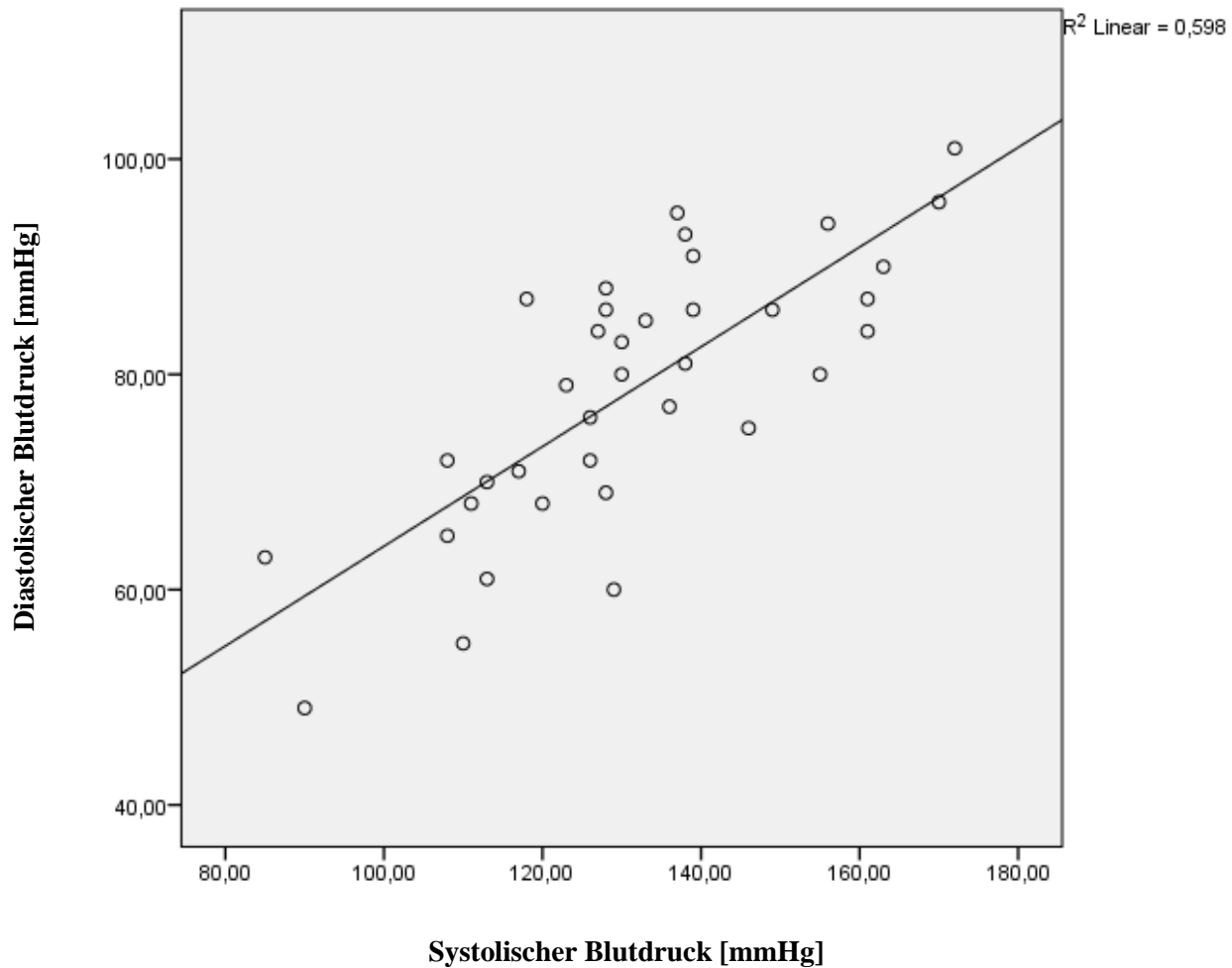


Abbildung 6 Darstellung der Regressionsgeraden zur Bestimmung des AASI

Es konnte gezeigt werden, dass auch bei ähnlichen Werten in der 24-Stunden-Blutdruckmessung und hinsichtlich der Pulsdruckwerte, der AASI stark variiert. Daraus lässt sich schließen, dass der AASI zusätzliche Informationen in Bezug auf die Hämodynamik liefert. Je steifer die arteriellen Gefäße, desto näher ist der AASI am Wert 1.³⁶⁷

Die Abhängigkeit zwischen diastolischem und systolischem Blutdruck wurde in Form des sogenannten Pulsdrucks untersucht. Der Pulsdruck ist primär abhängig vom Auswurfvolumen, der aortalen Compliance und dem diastolischen Fluss der Aorta, also somit von der Ejektionsfunktion des linken Ventrikels. Dadurch, dass der AASI in Beziehung mit dem Pulsdruck steht, wird angenommen, dass eine Veränderung der obengenannten Variablen auch eine Veränderung des AASI bedingt.

Der AASI ist außerdem abhängig vom nächtlichen Dipping, der Tag/Nacht-Ratio der Blutdruckmessung, der Herzfrequenz und dem peripheren Widerstand.

Bei Individuen mit unzureichendem nächtlichem Blutdruckabfall (Non-dipper) zeigt sich eine verringerte Spannbreite hinsichtlich der gemessenen diastolischen Blutdruckwerte. Diese Spannbreite stellt die abhängige Variable bei der Regressionsberechnung dar, aus der der AASI resultiert. Folglich reduziert sich der Regressionskoeffizient aus diastolischen und systolischen Blutdruckwerten und der Umkehrwert (AASI) steigt an.

Studien haben gezeigt, dass vor allem bei jungen Patienten < 40 Jahre der AASI gut mit dem systolischen Blutdruckanstieg korrelierte. Daraus ergab sich die Schlussfolgerung, dass der AASI ein guter Indikator der arteriellen Dysfunktion schon für junge Patienten ist.³⁶⁶

Aus dem vorher Erläuterten lässt sich schließen, dass der AASI Einsicht in die Lage und den Verlauf der Druck-Steifigkeits-Kurve und somit in die intrinsische Wandsteifigkeit erlaubt. Dies ist wichtig für die Prognose des Schlaganfallrisikos und für das Outcome bei Patienten mit gut eingestellter Hypertonie.³⁶⁷

1.4 Fragestellung

Klinische Studien haben gezeigt, dass Patienten mit schwerer OSA besonders häufig auch unter ED leiden³⁷⁶ und dass OSA einen unabhängigen Risikofaktor für ED darstellt.¹⁰⁹ Neben anderen Pathomechanismen, die zu Entstehung von EndoD führen, weisen diese Patienten vor allem eine Verminderung der NO-abhängigen Vasodilatation auf.²⁵⁰ Von dieser Störung können auch die penilen Gefäße betroffen sein und somit eine ED hervorrufen.¹⁰⁹

Die bis dato gewonnenen Informationen weisen einen positiven Effekt der CPAP-Therapie bezüglich des 24-Stunden-Blutdruckprofils nach. Des Weiteren wurde die Annahme bestätigt, dass eine längerfristige CPAP-Therapie die sexuelle Funktion von Patienten mit Schlafapnoe und periodischer nächtlicher Hypoxämie möglicherweise erhalten oder verbessern kann.³⁷⁷

Gemäß unserer Recherchen gibt es bisher keine Studie, die untersucht hat, ob bei Patienten mit EndoD, in Form von ED, die CPAP-Therapie ebenfalls hypertonen Blutdruckwerte senken kann und so zur Verbesserung des 24-Stunden-Blutdruckprofils unter Wiederherstellung des Dipping-Verhaltens beiträgt.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Im Rahmen unserer klinisch prospektiven Interventionsstudie wurden im Zeitraum von Januar 2013 bis April 2015 Patienten mit schwerem OSAS und EndoD rekrutiert. Die Patienten stellten sich zunächst im Schlaflabor des Universitätsklinikums Regensburg vor. Diese Studie führten wir im Rahmen einer Multicenterstudie für das German Sleep Apnea Network (GERSAN) durch. In dieser Dissertation werden die Daten, die aus den am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführten Untersuchungen stammen, präsentiert. Es handelt sich somit um eine Substudie im Sinne einer Singlecenterstudie. Das Screening auf OSA erfolgte aufgrund klinischer Symptomatik (ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, morgendliche Müdigkeit, starkes Schnarchen, Konzentrationschwäche) mittels Polysomnographie (PSG) beziehungsweise mittels ambulant durchgeführter Polygraphie (PG), der sich die Patienten vor der Überweisung an das Schlaflabor unterzogen hatten.

2.1.1 Einschlusskriterien

Einschlusskriterien waren:

- I. Männliches Geschlecht
- II. Alter 18-80 Jahre
- III. AHI > 30/h
- IV. Stabile Beziehung mit Gelegenheit zum Geschlechtsverkehr

Es sollte außerdem unabhängig vom Vorhandensein einer Tagesschläfrigkeit eine CPAP-Therapie falls medizinisch indiziert eingeleitet werden.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausschlusskriterien waren:

- I. vorbekannte oder bereits therapierte ED
- II. Neueinnahme von Nitraten, Statinen, Phosphodiesterase-5-Hemmern in den letzten 4 Wochen vor Studienbeginn

2.2 Patienten und Studienzeitraum

Es wurden insgesamt 39 Patienten mit der Angabe „sexueller und funktionaler Störungen“ gescreent, von denen nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien 14 aufgrund nachfolgender Punkte nicht weiter berücksichtigt werden konnten. Bei 8 Patienten wurden die Einschlusskriterien nicht erfüllt, davon hatten 5 Patienten keine relevante ED. 1 Patient zeigte eine zentrale Schlafapnoe, 1 Patient hatte keine stabile Beziehung mit Gelegenheit zum Geschlechtsverkehr und 1 weiterer Patient erhielt eine Prostataoperation innerhalb der letzten 3 Monate. Außerdem lag bei 4 Patienten aus persönlichen Gründen kein Einverständnis zur Studienteilnahme vor und 2 Patienten konnten aufgrund längerer beruflich bedingter Abwesenheitszeiten nicht an der Studie teilnehmen.

Es wurden somit 25 Patienten in die Studie eingeschlossen und einer 6-monatigen CPAP-Therapie unterzogen. Im weiteren Verlauf konnten bei 2 weiteren Patienten keine follow-up-Untersuchung nach 6 Monaten durchgeführt werden, da sie die CPAP-Therapie vorzeitig beendeten.

Für die intention-to-treat (ITT) -Analyse ergab sich somit eine Patientenzahl von 23.

Bei allen Studienteilnehmern lag das Einverständnis zur Studienteilnahme in schriftlicher Form vor.

2.2.1 Vorbereitung der Patienten

Die medizinische Vorgeschichte wurde bei den Patienten anamnestisch erhoben und aktuell bestehende Medikamenteneinnahme entweder erfragt oder aus bereits vorhandenen Arztbriefen, nach erneuter Rücksprache mit den Patienten, entnommen. Speziell erfasst wurden lipophile β -Blocker, Thiaziddiuretika, Phenytoin und Haarwuchsmittel. Des Weiteren wurden anthropometrische Daten anamnestisch (Alter) oder mittels digitaler Personenwaage (BMI) erhoben. Für die Studie wurden darüber hinaus klinisch relevante Begleiterkrankungen (Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie, KHK, pAVK) und zu beachtende Einflussgrößen der erektilen, und somit EndoD (Rauchen, Prostata-Operation, Multiple Sklerose, Radiatio Becken, Wirbelsäulentrauma) separat anhand des Case report Formulars erfragt.

Die in die Studie eingeschlossenen Patienten erhielten in der ersten Nacht nach Aufnahme im Schlaflabor eine polysomnographisch durchgeführte Diagnostiknacht, sofern nicht eine ambulante PG bereits vorlag. Bei allen Patienten wurde bei bestätigter OSA die Einleitung der CPAP-Therapie in der darauffolgenden Nacht veranlasst.

Es wurden sowohl nach der Diagnostik- als auch nach der CPAP-Einstellungsnacht folgende Parameter, sofern vorhanden, dokumentiert:

- I. Time in bed (TIB) (min.)
- II. Total sleep time (TST) (min.)
- III. AHI (n/h)
- IV. Sauerstoffsättigung (SpO_2) mean (%)
- V. SpO_2 min (%)
- VI. $SpO_2 < 90\%$ (% TIB)
- VII. REM (min.)
- VIII. N3 (min.)

2.3 Messungen

2.3.1 PSG

Die PSG gilt als Goldstandard in der schlafmedizinischen Diagnostik und Therapieüberwachung. Sie wird stationär im Schlaflabor durchgeführt. Mittels PSG gelingt die Aufzeichnung und Diagnostik der physiologischen Schlafarchitektur (Schlaftiefe, Schlafverlauf und Schlafqualität) und die Überwachung der autonomen Funktionen im Schlaf.

Bei allen Patienten wurde eine polysomnographische Diagnostik durchgeführt (Alice System, Respironics, Herrsching, Deutschland), sofern nicht bereits eine ambulante PG vorlag.

Gemessen wurden die Hirnströme mittels (EEG) zur Erfassung der jeweiligen Schlafstadien. Mittels Elektrokardiogramm (EKG) wurde die Herzfunktion und durch ein Elektromyogramm (EMG) der Muskeltonus (an Unterkiefer und Bein), sowie die Beinbewegungen überwacht. Die eindeutige Identifikation der REM-Schlafphase gelang mittels Elektrookulogramm (EOG).

Des Weiteren wurde kontinuierlich die venöse Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymeter gemessen und Schnarchgeräusche über ein Mikrofon aufgenommen. Sowohl der Atemfluss über die Nase, als auch die Atemexkursionen von Thorax oder Abdomen, erfasst über induktive Plethysmographie, erlaubten die Beurteilung der Atemanstrengung. Außerdem wurde eine Videoaufzeichnung des Patienten während der Nacht angefertigt und es erfolgte die Dokumentation der Körperhaltung während des Schlafs (Rückenlage, Seitenlage oder Bauchlage).

Der AHI wurde gemäß der Definition der AASM als Anzahl der Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf definiert. Berechnet wird dieser durch Bildung der Summe aus der Anzahl von Apnoen und Hypopnoen, welche dann mit 60 multipliziert und durch die Gesamtschlafzeit („TST“) dividiert wird.³⁷⁸

Es gibt keine einheitliche Definition der Schweregrade des OSAS, deren Einteilung unter Verwendung des AHI erfolgt.³⁷⁹ Gemäß der Definition der AASM lässt sich das OSAS jedoch wie folgt einteilen: AHI 5-14/Stunde - mild, AHI 15-29/Stunde - moderat, AHI \geq 30/Stunde - schwer.³⁷⁸

Ein Aussetzen der Atmung ≥ 10 Sekunden wurde als Apnoe definiert. War während dieser Phase eine Atemanstrengung von Thorax und/oder Abdomen erhalten, wurde diese Apnoe als obstruktive, bei Fehlen der Anstrengung als zentrale Apnoe eingestuft.

Als Hypopnoe wurde definiert:

1. Atemereignisse, die zu einer ≥ 30 %igen Reduktion des nasalen Atemflusses über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden, sowie einem gleichzeitigen Sättigungsabfall um ≥ 4 % führten oder
2. ein verminderter Atemfluss ≥ 50 % in Kombination mit einem Sauerstoffsättigungsabfall ≥ 4 % oder einem Arousal

Die Schlafstadien wurden gemäß der Definitionen der AASM bestimmt.³⁷⁸

Neben den oben genannten Parametern wurden noch weitere Werte mittels PSG erfasst:

Atemparameter

Apopnoe-Index (AI (1/h):	Anzahl der Apnoen pro Stunde Schlaf
Mittlere Apnoedauer(Sek):	durchschnittliche Dauer der Apnoen
Mittlere Hypopnoedauer (Sek):	durchschnittliche Dauer der Hypopnoen
Respiratory disturbance Index (RDI) (1/h):	Anzahl der Apnoen, Hypopnoen und Respiratory Effort Relates Arousals (RERAs) pro Stunde Schlaf
Minimale SpO ₂ (%)	
Mittlere SpO ₂ (%)	
Zeit der SpO ₂ < 90 % (% TIB)	
Desaturierungsindex (1/h):	Entsättigungen > 4 % bezogen auf TIB
TST (min):	Zeit während der Schlafstadien
TIB (min):	Zeitraum zwischen Licht an und Licht aus

Schlafstadien

Zeit im Schlafstadium I (min)

Prozentualer Anteil des Schlafs im Schlafstadium I (%)

Zeit im Schlafstadium II (min)

Prozentualer Anteil des Schlafs im Schlafstadium II (%)

Zeit im Schlafstadium III (min)

Prozentualer Anteil des Schlafs im Schlafstadium III (%)

Zeit im Schlafstadium wach (min)

Prozentualer Anteil des Schlafs im Schlafstadium wach (%)

Zeit im Schlafstadium REM (min)

Prozentualer Anteil des Schlafs im Schlafstadium REM (%)

Latenz zu den jeweiligen Stadien

Sonstiges

AI (1/h): Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde Schlaf

Periodic limb movement (PLM) in (1/h): Periodisch auftretende Beinbewegung pro Stunde Schlaf

Jede Aufzeichnung wurde von einem/r geschulten schlafmedizinischen Mitarbeiter/in durchgeführt und ausgewertet. Jeder polysomnographische und polygraphische Report wurde von einem/r erfahrenen Somnologen/in validiert.

Screening mittels PG

Einige unserer Patienten stellten sich bei Aufnahme im Schlaflabor mit einer bereits ambulant durchgeführten PG vor. Es erfolgte die Aufzeichnung der elektrischen Herzfunktion mittels EKG und der Bewegung von Thorax und Abdomen durch entsprechende Bewegungssensoren. Schnarchgeräusche wurden über ein Mikrofon erfasst, der Atemfluss mit Hilfe einer Nasenstaudruckbrille aufgezeichnet und die periphere venöse Sauerstoffsättigung mittels Fingerclip pulsoxymetrisch gemessen.

Nach 6-monatiger CPAP-Therapie erfolgte bei allen Patienten eine ambulante kardiorespiratorische PG (SomnoscreenTM plus, Randersacker, Deutschland) unter Verwendung des eigenen CPAP-Geräts der Patienten.

Respiratorische Analyse

Anzahl der Apnoen

Maximale und durchschnittliche Apnoe-Dauer (s)

Anzahl der Hypopnoen

Maximale und durchschnittliche Hypopnoe-Dauer (s)

AHI (n/h)

RDI (n/h)

Time in Bed (TIB) (min)

Sauerstoffsättigung

Minimale SpO₂ (%)

Mittlere SpO₂ (%)

Zeit der SpO₂ < 90 % (% TIB)

Sonstiges:

Herzfrequenz

Schnarchen

Körperlage

Es gelten die gleichen Bewertungskriterien wie bei der PSG gemäß der Richtlinien der AASM. Die Auswertung erfolgte von einer/m erfahrenen Mitarbeiter/in des Schlaflabors der Universitätsklinik Regensburg.

2.3.2 CPAP-Therapie

Die CPAP-Therapie gilt als Goldstandard in der Therapie der mittel- bis schwergradigen OSA.^{4,380} Bei allen Patienten wurde die nasale und/oder orale CPAP-Therapie induziert und für eine Dauer von mindestens 6 Monate durchgeführt.

2.3.3 Initiierung der CPAP-Therapie

Während der Initiierung der CPAP-Therapie wurde die optimale individuelle Druckeinstellung gesucht. Hierzu wurde dieselbe apparative Diagnostik wie bei der PSG verwendet, mit dem Unterschied, dass anstelle der Nasendruckmaske eine nasale oder orale CPAP-Maske mit dem Beatmungsgerät verbunden wurde. Gestartet wurde mit einem applizierten Druck von 5 mbar. Dieser wurde alle 30 Minuten stufenweise um jeweils 1 mbar erhöht, bis der Maximaldruck von 12 mbar erreicht war. In Abhängigkeit von individuellen Flusslimitationen, respiratory effort related arousals (RERA) und Apnoe/Hypopnoen kann sich die Dauer der einzelnen Phasen unterscheiden.

Primäres Ziel war es bis circa 02.00 Uhr ein optimales Einstellungslevel gefunden zu haben. In den darauffolgenden Stunden wurde dann jeweils die Feineinstellung vorgenommen. Eine Verbesserung der Schlafarchitektur wurde als Zeichen eines effektiven Beatmungsdrucks gewertet. Die alleinige Vermeidung/Reduktion von Apnoen und Oxyhämoglobinsättigungen waren nicht primärer Endpunkt der Initiierung der CPAP-Therapie. Vor allem auch die Anzahl der RERAs in Bezug auf die unterschiedlichen Schlafstadien und Schlafpositionen sollte vermindert werden.³ Bei der Beatmungsdrucküberwachung wurde darauf geachtet, dass es zu keiner partiellen Atemwegsobstruktion kam, weil dies das Auftreten von Arousals verursacht hätte.³⁸¹

2.3.4 Ambulante arterielle 24-Stunden-Blutdruckmessung

Bei 20 von 23 Patienten wurde eine ambulante nicht-invasive sphygmomanometrische 24-Stunden-Blutdruckmessung durchgeführt. Die Erfassung der Korotkow-Geräusche durch ein Mikrophon erfolgte unter Verwendung des BR102+-Holter (Schiller Medizintechnik, Schweiz). Bei 3 Patienten konnten aus beruflichen Gründen (Taxifahrer, Fernfahrer) keine Messung vorgenommen werden oder es lagen keine ausreichenden Blutdruckergebnisse vor. Zwischen der CPAP-Einstellungsnacht und der Blutdruckmessung lagen zu Beginn mindestens 2 Tage. In dieser Zeit normalisierte sich der aufgrund der CPAP-Einstellungsnacht veränderte Blutdruck wieder. Die Messung wurde nach 6 Monaten wiederholt. Sie erfolgten bei locker und ruhig am Körper herabhängenden Armen, jeweils auf der nicht dominanten Seite mit einer auf Herzhöhe angebrachten Manschette. Neben den systolischen, mittleren und diastolischen Tages- und Nachtmittelwerten wurde auch die Pulsfrequenz aufgezeichnet. Festgelegt wurden ein Messintervall von 30 Minuten über die 24-Stunden-Messperiode.

Gemessene Werte zwischen 06.00 Uhr und 22.00 Uhr wurden als Tag-Werte, alle anderen Werte als Nacht-Werte deklariert. Bei Patienten, die Schicht arbeiteten, erfolgte eine individuelle Einteilung in Tag/Nacht-Werte gemäß anamnestischer Angaben.

Die Durchführung der ambulanten 24-Stunden-Blutdruckmessung erfolgte gemäß der Empfehlungen der European Society for Hypertension.³⁸²

Es wurde, in Anlehnung an die aktuell gültigen Grenzwertbestimmungen,^{270,383–385} folgende Einteilung vorgenommen:

Tabelle 4 Normwerte bei ambulanter Blutdruckmessung

Normalwerte	Blutdruckwerte [mmHg]
Tagesmittelwerte	< 135 und/oder < 85
Nachtmittelwerte	< 120 und/oder < 75
24-h-Mittelwert	< 130 und/oder < 80

Eine Reduktion der systolischen Blutdruckwerte um $\geq 10\%$ wurde als Dipping,³⁸⁶ ein Anstieg um $\geq 10\%$ als Rising definiert.³⁸⁷

Eine BP-Load $> 40\%$ ²⁸⁵ und ein Pulsdruck > 60 wurden gemäß der 2013 ESH/ESC Guidelines for the management of arterial hypertension³⁸⁶ als pathologisch definiert.

Die Blutdruckvariabilität wurde als SD im Verhältnis zu den Mittelwerten der gemessenen Blutdruckwerte berechnet und mit 100 multipliziert (Coefficient of Variation, (CV)).

SD	Standardabweichung	$\sqrt{\frac{\sum_{i=1}^n (x_i - \bar{x})^2}{(n-1)}}$
CV	Variabilitätskoeffizient	100 x SD/ \bar{x}

Formel 1 Formeln zur Berechnung der Blutdruckvariabilität und des Variabilitätskoeffizienten

2.3.5 Erfassung der IMD der Arteria carotis

Zur Erfassung der IMD wurde die Dicke von Intima und Media, die beiden innersten Schichten der Arteria carotis mittels hochauflösendem B-Mode Ultraschall (Phillips iE33 Ultraschallgerät) im Longitudinalschnitt gemessen. Die durch Ultraschall gewonnenen Bilder entstehen durch die Impedanzunterschiede zwischen zwei Gewebeschichten, die durch ein Interface getrennt sind.³⁸⁸

Die Ultraschall-Bildgebung der vom Schallkopf entfernten Wand der Arteria carotis erzeugt zwei echoreiche Linien. Anatomische in-situ- und histologische in-vitro-Studien bestätigten, dass es sich bei diesen Linien um das Lumen-Intima Interface und das Media-Adventitia Interface handelt.^{331,389} Somit entspricht die Strecke von der Vorderkante der ersten Linie bis zur Vorderkante der zweiten Linie der IMD³⁹⁰ (leading edge to leading edge).

Die Patienten lagen dabei mit rekliniertem und jeweils um circa 45° rotiertem Kopf in Rückenlage.

Alle gemessenen Werte $\geq 0,9$ mm wurden als pathologisch definiert.³⁹¹ IMD, die diesen Wert überschreiten, zeigen hochwahrscheinlich das Vorliegen einer Atherosklerose an und gehen mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen einher.³⁹²

Die Messung der IMD erfolgte unter Verwendung des Programms Phillips QLAB 10 Quantifikationssoftware.

Zur Detektierung der IMD wurde die dem Schallkopf entfernte Wand der Arteria carotis verwendet, da diese Ergebnisse die höchste Reliabilität aufweisen. In einigen Arbeiten wurden sowohl die schallkopfnaher als auch die ferne Wand gemessen, wohingegen andere Autoren nur die schallkopfferne Wand berücksichtigten. Da die Messung der schallkopffernen Wand als akkurater angesehen wird, wurde diese Methode zur Berechnung herangezogen.³⁹³

Der Messpunkt wurde auf beiden Seiten auf circa 1 cm proximal des Bulbus der Arteria carotis communis festgelegt.

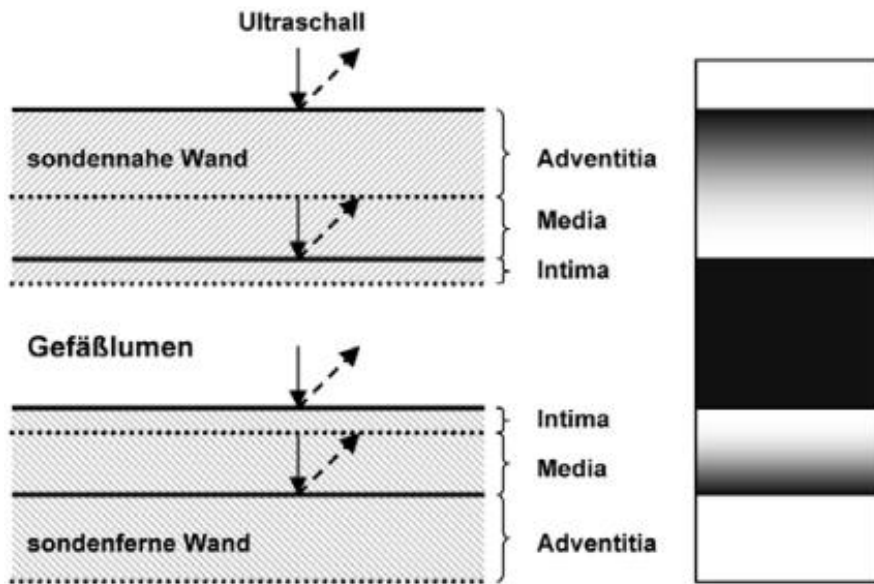


Abbildung 7 Darstellung des unterschiedlichen Verhaltens der Schallwellen an der sondennahen und an der sondenfernen Gefäßwand. Schematische Darstellung der einzelnen Gefäßschichten (links), jeweilige Darstellung im sonographischen B-Bild (rechts)³⁹⁴

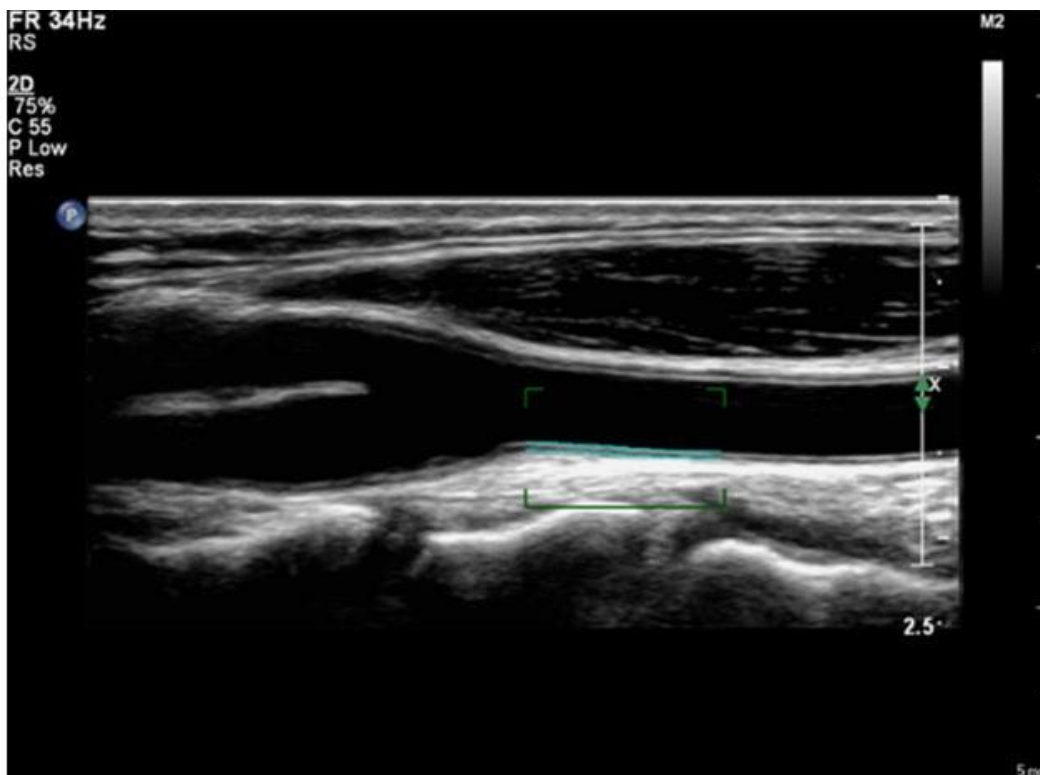


Abbildung 8 Darstellung der IMD-Messung in QLAB

Die gesamte IMD-Messung wurde gemäß den Empfehlungen des Untersuchungsprotokolls für Bewertung der IMD und Plaquebildung der Arteria carotis communis der American Society of Echocardiography, Carotid Intima-Media Thickness Task Force durchgeführt.³³⁴

2.3.6 Besonderheiten bei Messung von Laborparametern

Im Rahmen unserer klinischen Studie wurden folgende Blutparameter erhoben:

- Nüchtern Blutglukosespiegel [mg/dl]
- HbA_{1c} [%]
- Gesamtcholesterin [mg/dl]
- HDL-Cholesterin [mg/dl]
- LDL-Cholesterin [mg/dl]
- ET [pg/ml]
- NA [ng/l]
- TNF- α [pg/l]
- Interleukin-6 [pg/l]
- Testosteron [μ g/l]
- Luteinisierendes Hormon (LH) [IU/l]
- CRP [mg/l]

Der Noradrenalin Spiegel wurde aus dem Plasma bestimmt, da im Vergleich zur Analyse aus einer Urinprobe, gemäß der National Institute of Health-Conference,³⁹⁵ Plasmanoradrenalin den besten Screeningparameter (Sensitivität 97 %, Spezifität 87 %) für Phäochromozytome und endothelialen Stress darstellt.

Um Schwankungen und somit Verfälschungen bei der Analytik der Noradrenalin Spiegel aufgrund von Bewegung zu vermeiden, wurde gemäß den Empfehlungen der aktuellen labormedizinischen Untersuchungen bei allen Patienten erst nach einer Liegephase von mindestens 30 Minuten die Blutentnahme durchgeführt.³⁹⁶ Um die Probenstabilität zu gewährleisten, wurden alle Ethylendi-aminetraessigsäure-Plasmaröhrchen, aus denen der Noradrenalin Spiegel bestimmt wurde, mittels

Kühltransport umgehend nach Abnahme an das Zentrallabor zur weiteren fachgerechten Bearbeitung versendet.

Für die Analyse des Blutzuckerspiegels wurde gemäß anamnestischer Angaben auf eine Nüchtern-Blutentnahme geachtet. Nüchternheit wurde definiert als Nahrungs- und Flüssigkeitskarenz von mindestens 6 Stunden.

Um möglichen Problemen bei der Spiegelbestimmung von ET-1, begründet in dessen Kinetik, zu vermeiden, wurde in unserer Studie der big-ET-1 Plasmaspiegel bestimmt.

2.3.7 Fragebögen

2.3.7.1 Fragebogen zum Wohlbefinden

Das allgemeine und psychische Wohlbefinden wurde bei jedem Patienten am Aufnahmetag mittels des World Health Organisation (WHO)-(5)-Fragebogens zum Wohlbefinden^{397,398} erfasst.^{79,380} Es wurden die vorherrschenden Gefühle und Stimmungen, bezogen auf die letzten 2 Wochen anhand von 5 Aussagen abgefragt.

Es konnten dabei insgesamt 0 – 25 Punkte erreicht werden. Werte < 13 oder, wenn eine der fünf Fragen mit 0/1 beantwortet wurde, wiesen auf ein eingeschränktes Wohlbefinden hin. Eine Veränderung des Wohlbefindens um ≥ 10 % zeigte eine signifikante Veränderung an.³⁹⁹

2.3.7.2 Fragebogen zur ED

Der International Index of Erectile Function (IIEF)-5, der aus fünf Fragen besteht, dient zur Beurteilung des Ausmaßes einer vorliegenden oder sich entwickelnden ED und der Einteilung in unterschiedliche Schweregrade. Der IIEF-5 repräsentiert die Kurzfassung des ursprünglichen aus 15 validierten Fragen bestehenden IIEF-15-Fragebogens. Studien haben gezeigt, dass neben dem IIEF^{400, 401} auch seine Untereinheit, der IIEF-5,^{400,402,403} ausreicht, um die Frage nach ED sicher zu beantworten. Dieser Fragebogen wurde von allen Patienten vor der ersten Nacht im Schlaflabor und nochmals nach 6 Monaten ausgefüllt. Der IIEF-5 hat für die Unterscheidung von Patienten mit ED versus ohne ED eine Sensitivität von 98 % und eine Spezifität von 88 %.

Die fünf Fragen des IIEF-5 bilden erektile Funktionsstörungen und befriedigenden Geschlechtsverkehr innerhalb der letzten 6 Monate ab. Dabei wird vorausgesetzt, dass der Mann in einer stabilen Beziehung mit Gelegenheit zum Sex lebt. Es konnten Punkte von 0=keine Funktion bis maximal 5=beste/vollständige Funktion vergeben werden. Daraus resultierte ein möglicher Score von 0-25 Punkten.

Es erfolgte folgende Klassifikation:

Punkte	ED-Klassifizierung
22 – 25	keine ED
17 – 21	leichte ED
12 – 16	leichte bis mittlere ED
8 – 11	mittlere ED
0 – 7	schwere ED

Zur Erfassung nicht-psychogener Ursachen für ED wurden bei den Patienten folgende Punkte abgefragt:

- Rauchen
- Diabetes mellitus
- Hyperlipidämie
- Arterielle Hypertonie
- Atherosklerose (pAVK, KHK, IMD)
- Zustand nach Radiatio Becken
- Neurologische Erkrankungen (zum Beispiel Multiple Sklerose)
- Zustand nach Wirbelsäulen-Trauma mit Querschnitt
- Medikamente:
 - lipophile β -Blocker
 - Thiazid-Diuretika
 - Phenytoin
 - Haarwuchsmittel

2.3.7.3 Fragebogen zur Depression

Der Major Depression Inventory (MDI) ist ein von der WHO entwickelter und häufig in der Psychiatrie verwendeter Fragebogen, der zur Diagnostik von Depressionen dient. Er besteht aus 10 Items, die jeweils mit einem Punktwert von 0 (zu keinem Zeitpunkt) bis 5 (ständig) belegt werden können. Es werden unter anderem, bezogen auf die letzten 2 Wochen, folgende Symptome abgefragt: Interessensverlust, Antriebsstörungen, Gefühlslage, Schlafstörungen, Energie und Konzentrationsfähigkeit. Der Unterschied zu anderen Depressionsfragebögen besteht darin, dass der MDI die Diagnose einer klinischen Depression nach Internationaler Statistischer Klassifikation der Krankheiten und verwandter Gesundheitsprobleme (ICD)-10 beziehungsweise gemäß DSM IV ermöglicht.

Der MDI wird aufgrund seiner hohen Sensitivität und Spezifität nicht nur in der Diagnostik, sondern auch zur Verlaufsdokumentation der Krankheit verwendet.^{404,405}

Hierzu gibt es unterschiedliche Möglichkeiten der Auswertung:

- 1) Als diagnostisches Instrument für eine Major Depression nach ICD-10:⁴⁰⁵

Tabelle 5 Diagnosecode für Depression gemäß ICD-10

Diagnose nach ICD-10			
Ein Score von mindestens 4 bei	und	Ein Score von mindestens 3 bei	
2 der ersten 3 Items	+	2 oder 3 der letzten sieben Items	Leichte Depression (mild)
2 der ersten 3 Items	+	4 der letzten sieben Items	Mittlere Depression (moderat)
alle drei ersten Items	+	5 oder mehr der letzten sieben Items	Schwere Depression (schwer)

- 2) MDI depression score - im Sinne einer Depression-Bewertungsskala:

Tabelle 6 Schweregrad gemäß des MDI-Fragebogens

MDI score < 20	Keine Depression
MDI score von 20 - 24	Leichte Depression
MDI score von 25 - 29	Moderate Depression
MDI score von \geq 30	Schwere Depression

Man bildet die Summe der 10 Items, wobei bei den Itempaaren 8 a, b und 10 a, b jeweils nur das Item mit der höheren Punktezahl zählt. Es resultiert ein Wert von 0-50, der die Schweregradeinteilung ermöglicht. Je höher der Punktwert, desto ausgeprägter ist die Depression.⁴⁰⁶

2.3.7.4 Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit

Zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit wurde der Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Kurzfragebogen⁴⁰⁵ verwendet, den jeder Patient bei Aufnahme in das Schlaflabor ausfüllte. Durch den ESS-Kurzfragebogen wird die Einschlaf-/Einnickneigung in 8 typischen Alltagssituationen in Erfahrung gebracht. Jedes der 8 Items kann mit der Wahrscheinlichkeit von 0=keine, über 1=gering, 2=mittel bis 3=hoch bewertet werden. Punktwerte ≥ 10 (erreichbare Punktezahlen damit insgesamt 0 – 24) zeigten einer erhöhte Tagesschläfrigkeit an.⁴⁰⁷

2.3.8 Nachuntersuchungen

Nach 6 Monaten wurden alle Patienten erneut ins Schlaflabor einbestellt. Es erfolgten nachstehende Untersuchungen:

- I. Sonographie der Arteria carotis
- II. Blutentnahme
- III. Beantwortung folgender Fragebögen:
 - a. Fragebogen zum Wohlbefinden
 - b. Fragebogen zur ED
 - c. Fragebogen zur Depression
 - d. Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit
- IV. Reevaluation der aktuellen Medikamenteneinnahme und Erfassung von anthropometrischer Daten
- V. Auslesen des Speichers der CPAP-Geräte zur compliance-Ermittlung
- VI. Ambulante PG
- VII. Ambulante 24-h-Blutdruckmessung

2.3.9 Statistische Analyse

Alle kontinuierlichen Variablen werden als Mittelwert \pm SD dargestellt. Um die Werte des follow up Zeitpunkts mit den Werten des baseline Zeitpunkts zu vergleichen, wurde bei kontinuierlichen Variablen der gepaarte, zweiseitige t-Test angewendet. Diskrete Variablen werden als Absolut- und Prozentwerte angegeben. Zur Berechnung des Signifikanzniveaus bei dichotomen Variablen nutzten wir den McNemar- Test.

Alle Werte mit einem p-Wert von $< 0,05$ wurden als signifikant angesehen.

Die Berechnung der genannten statistischen Parameter erfolgte unter Zuhilfenahme kommerzieller Softwareprogramme (IBM SPSS Statistics 22.0, Chicago, USA, Microsoft Office Excel 2013 Remond, USA).

3 Darstellung und Beurteilung der Ergebnisse

3.1 ITT-Analyse

3.1.1 Patientencharakteristika

Die Studie wurde im Zeitraum von Januar 2013 bis einschließlich April 2015 durchgeführt. Innerhalb dieses Zeitraumes erfolgten die Aufnahme in die Studie, die Therapie und die letzte Follow-up-Untersuchung. Von 39 gescreenten Patienten mit der anamnestischen Angabe von sexueller und funktionaler Störung konnten 25 Patienten in die Studie primär eingeschlossen werden. 14 Patienten wurden aufgrund nicht erfüllter Einschlusskriterien (n=8), wegen beruflicher Gründe (n=2) oder aufgrund fehlendem Einverständnis zur Teilnahme (n=4) ausgeschlossen. Von diesen 25 Patienten wurden wiederum 2 Patienten der Gruppe lost-to-follow-up zugeordnet, da die CPAP-Therapie vorzeitig beendet wurde. Somit ergab sich eine Anzahl von 23 Patienten für die ITT-Analyse.

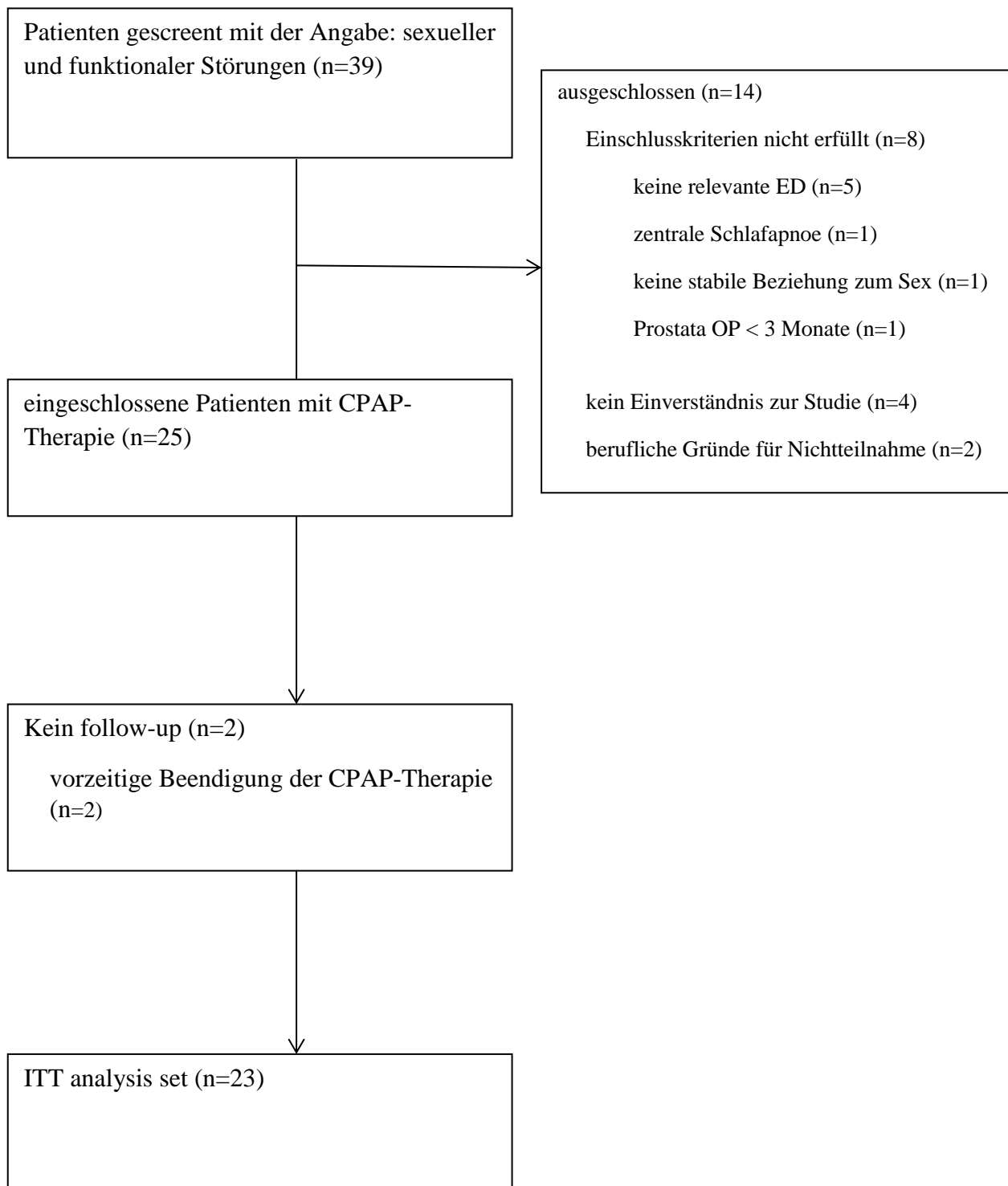


Abbildung 9 Flussdiagramm des Patientenaquirierung ITT

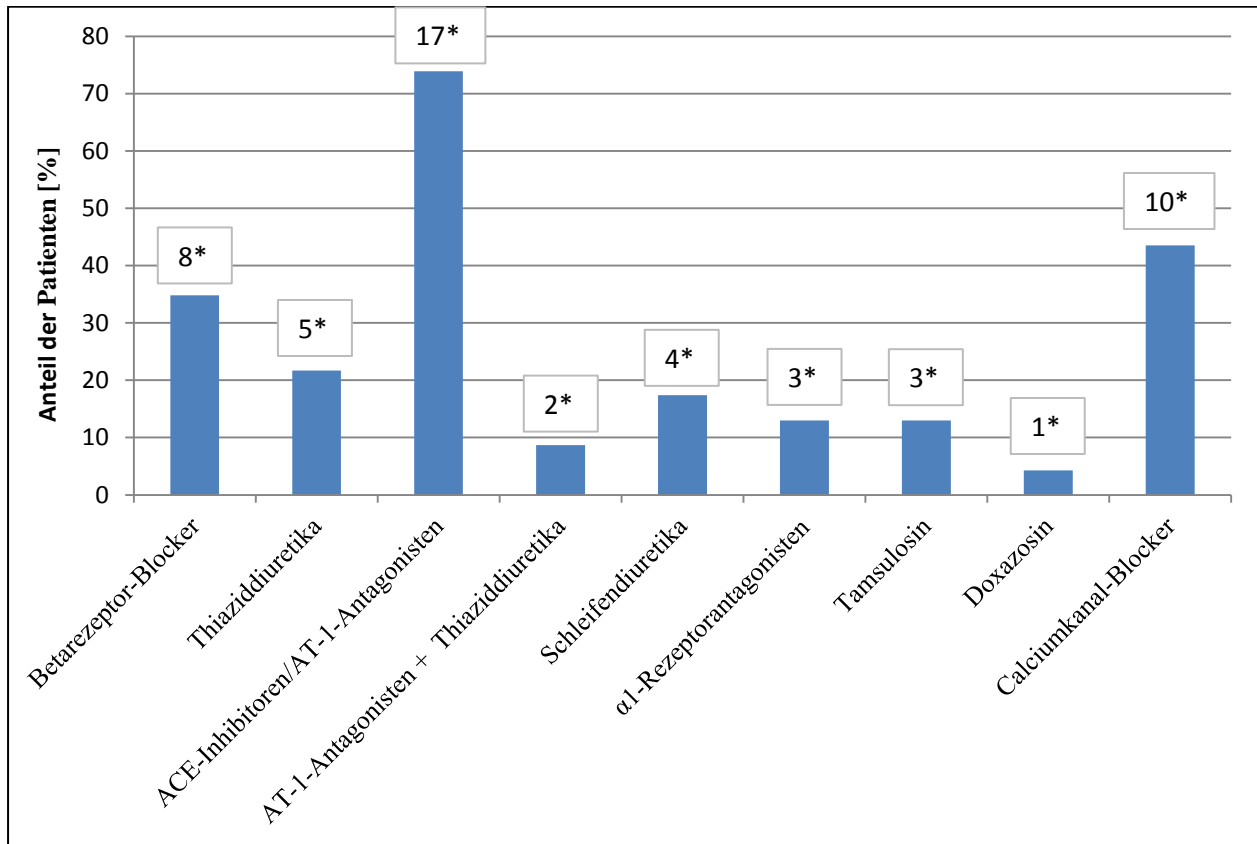
3.1.2 Baselinecharakteristika

Der männliche Anteil innerhalb der Studienpopulation lag bei 100 %. Die Patienten waren durchschnittlich $55,3 \pm 9,1$ Jahre alt und wiesen einen BMI von $35,1 \pm 4,0$ auf. In Bezug auf die Risikofaktoren für EndoD und die bestehenden relevanten Begleiterkrankungen zeigte sich keinerlei Unterschied zwischen baseline- und follow-up-Zeitpunkt. Bei allen Patienten lagen eine schwere OSA und eine EndoD zu Beginn der Studie vor. Tabelle 7 zeigt die Baselinecharakteristika und Komorbiditäten. In Abbildung 10 ist die vorbestehende Blutdruckmedikation dargestellt.

Tabelle 7 Baselinecharakteristika und vorliegende Komorbiditäten der Patientenpopulation (ITT)

n=23	
Alter [Jahre]	55,3 ± 9,1
Body mass index[#] kg x m⁻²	35,1 ± 4,0
Risikofaktoren für ED	
Rauchen [%]	6 [26,1]
Diabetes mellitus [%]	9 [39,1]
Hyperlipidämie [%]	17 [73,9]
Hypertonie [%]	21 [91,3]
KHK [%]	9 [39,1]
Peripherer arterielle Verschlusskrankheit [%]	0 [0]
Prostata-Operation [%]	0 [0]
Radiatio Becken [%]	0 [0]
Multiple Sklerose [%]	0 [0]
Wirbelsäulentrauma [%]	0 [0]
Komorbiditäten	
Ventrikuläre Tachykardie [%]	1 [4,3]
Karotisstenose [%]	2 [8,7]
Myokardinfarkt [%]	6 [26,1]
Abdominales Aortenaneurysma [%]	1 [4,3]
Adipositas [%]	14 [60,9]
Apoplexie [%]	1 [4,3]
Kardiale Insuffizienz [%]	5 [21,7]
RLS [%]	3 [13,0]
Hypercholesterinämie [%]	6 [26,1]
Hypertriglyzeridämie [%]	1 [4,3]
Lumbospinales Syndrom [%]	1 [4,3]
Niereninsuffizienz [%]	3 [13,0]
Asthma bronchiale/COPD [%]	2 [8,7]

n=23



* Anzahl der Patienten

Abbildung 10 Blutdruckmedikation zum baseline-Zeitpunkt

3.1.3 Ergebnisse nach der follow-up Untersuchung

3.1.3.1 Einzelne Outcomes

Die Effektivität der CPAP-Therapie war bei allen Patienten hoch signifikant. Hinsichtlich des respiratorischen Outcomes konnte der AHI von durchschnittlich 66,2/Stunde \pm 26,6 auf 2,1/Stunde \pm 2,2 gesenkt werden. Die Reduktion der obstruktiven Apnoen ging einher mit einer signifikanten Verbesserung der durchschnittlichen mittleren Sauerstoffsättigung ($p < 0,001$) und der durchschnittlich minimalen Sauerstoffsättigung ($p = 0,001$). Der prozentuale Anteil der Sauerstoffsättigung < 90 % in Bezug auf die Zeit im Bett konnte ebenso signifikant reduziert werden ($p = 0,009$). Siehe hierzu im Einzelnen Tabelle 8.

Tabelle 8 Outcome-Parameter der Patientenpopulation

	Baseline	Follow-up	p-Wert
n=23			
outcome-Parameter			
Alter	55,3 \pm 9,1	55,8 \pm 9,1	0,000
BMI[#] kg x m⁻²	35,1 \pm 4,0	35,5 \pm 4,2	0,230
Respiratorisches outcome			
AHI [n/h]	66,2 \pm 26,6	2,1 \pm 2,2	$< 0,001$
Sauerstoffsättigung < 90 % [%TIB]	17,8 \pm 15,5	6,3 \pm 12,4	0,009
Sauerstoffsättigung min [%]	69,5 \pm 13,1	82,2 \pm 6,9	0,001
Sauerstoffsättigung mean [%]	91,9 \pm 2,0	93,9 \pm 2,3	$< 0,001$

Bei Betrachtung der mittleren und durchschnittlichen täglichen Gerätenutzung und der Gerätenutzung in Bezug auf genutzte Tage/Woche zeigte sich eine zufriedenstellende compliance bei einem mittleren CPAP von $9,9 \pm 1,7$ mbar.

Tabelle 9 continuous positive airway pressure-Nutzungsdaten

n=23	
Gerätenutzung	
Betriebsstunden	1036,7 \pm 446,1
Mittlere tägliche Gerätenutzung in Stunden	5,8 \pm 1,3
Durchschnittliche tägliche Gerätenutzung in Stunden	5,1 \pm 2,1
Gerätenutzung Tage/Woche	6,0 \pm 1,3
CPAP	9,9 \pm 1,7

3.1.3.1.1 Veränderung des Blutdruckverhaltens

Die Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Tag und bei Nacht ergaben keinen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen bei der Analyse der 24-Stunden-Blutdruckwerte. Der nächtliche mittlere arterielle Druck wurde von $92,4 \pm 9,6$ mmHg auf $87,8 \pm 5,9$ mmHg ($p=0,019$) gesenkt.

Tabelle 10 Blutdruckverhalten vor und nach der Behandlung

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=20			
Blutdruck [mmHg]			
Blutdruck systolisch Tag	$135,7 \pm 13,0$	$138,1 \pm 11,0$	0,357
Blutdruck diastolisch Tag	$82,7 \pm 10,7$	$82,1 \pm 7,7$	0,849
Mittlere arterieller Druck Tag	$100,4 \pm 10,7$	$100,6 \pm 7,1$	0,935
Blutdruck systolisch Nacht	$126,1 \pm 13,6$	$122,4 \pm 10,9$	0,130
Blutdruck diastolisch Nacht	$73,7 \pm 9,0$	$70,4 \pm 5,5$	0,106
Mittlerer arterieller Druck Nacht	$92,4 \pm 9,6$	$87,8 \pm 5,9$	0,019
24h RR			
Blutdruck systolisch	$132,9 \pm 12,4$	$132,9 \pm 9,4$	0,974
Blutdruck diastolisch	$80,0 \pm 9,76$	$76,6 \pm 6,8$	0,166
Mittlerer arterieller Druck	$97,8 \pm 9,9$	$96,4 \pm 5,3$	0,502

Der prozentuale Anteil der Non-dipper wurde von 70 % (baseline) auf 25 % nach 6 Monaten CPAP-Therapie reduziert ($p=0,012$). Für die Analyse des Dippings der diastolischen Werte sowie in Bezug auf das Rising konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden.

Tabelle 11 Dipping und Rising

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=20			
Dipping			
systolisch	6 [30]	15 [75]	0,012
diastolisch	11 [55]	14 [70]	0,508
gesamt	6 [30]	15 [75]	0,012
Rising			
systolisch	5 [25]	1 [5]	0,219
diastolisch	3 [15]	2 [10]	1
gesamt	5 [25]	1 [5]	0,219

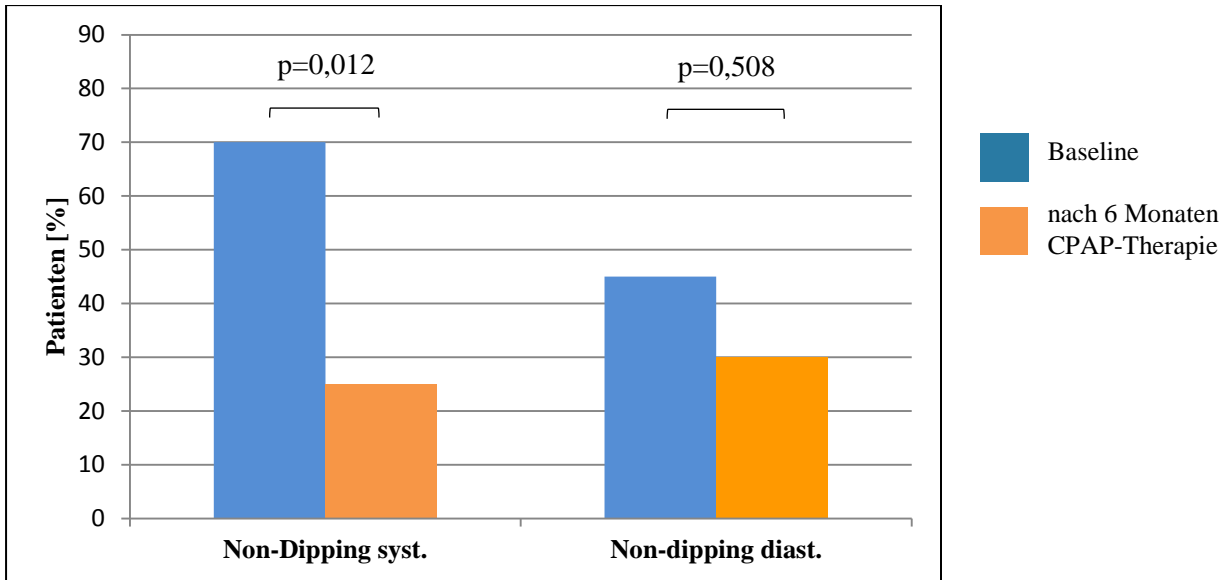


Abbildung 11 diastolisches und systolisches Non-dipping zum baseline-Zeitpunkt und nach 6-monatige CPAP-Therapie

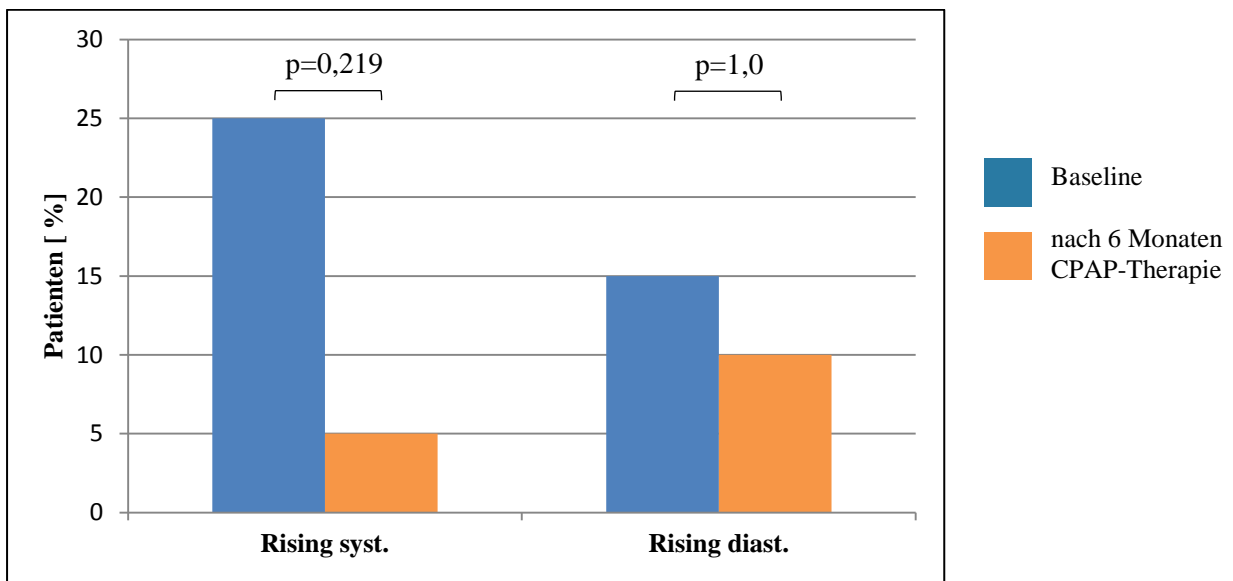


Abbildung 12 Rising-Verhalten zum baseline- und zum follow-up-Zeitpunkt

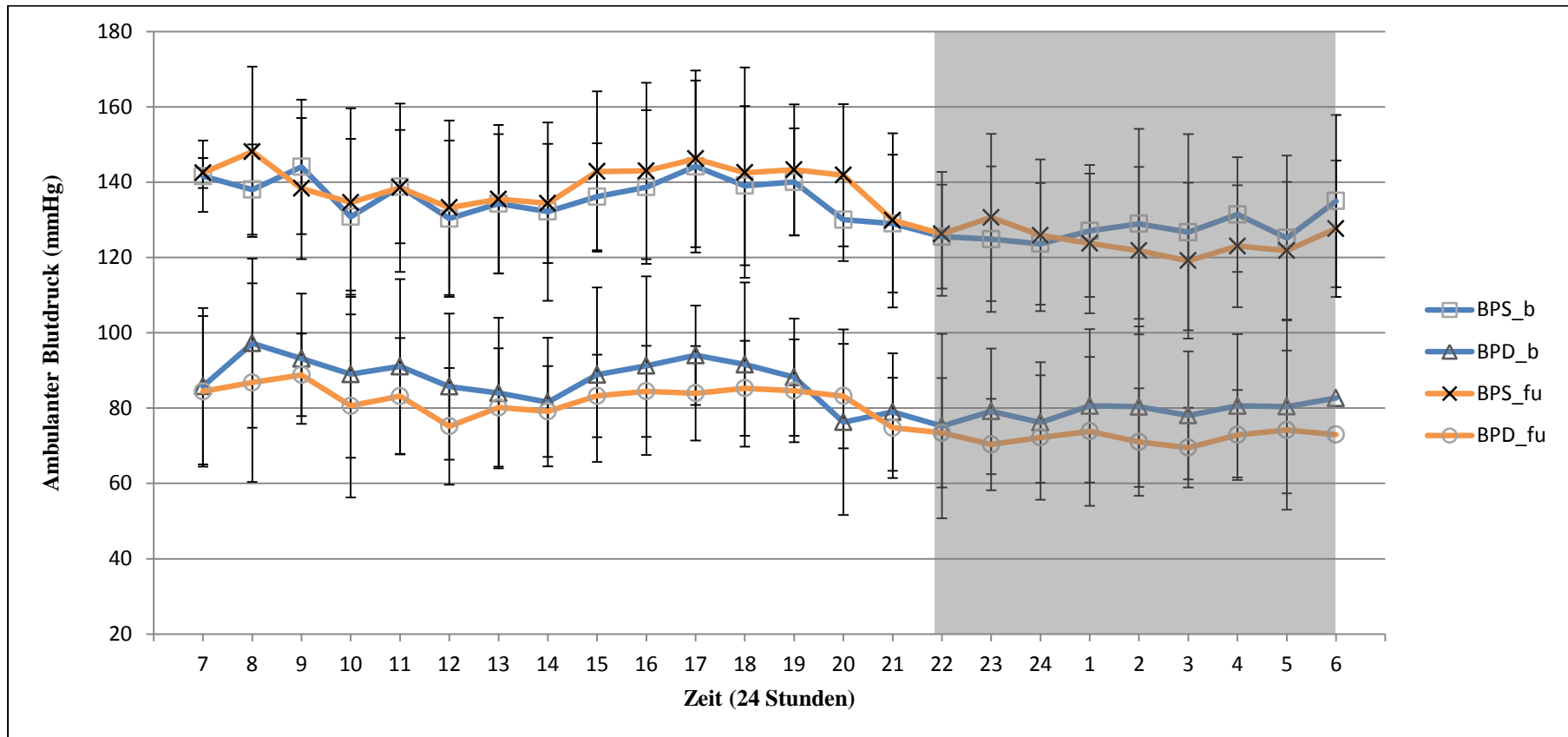


Abbildung 13 Überblick über das mittlere systolische und diastolische 24-Stunden-Blutdruckprofil he 24-Stunden-Blutdruckprofil

Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen die Blutdruckwerte in der Nacht, am Tag und auf 24-Stunden gerechnet die Definition einer Hypertonie erfüllten, veränderte sich zwischen baseli-
ne- und follow-up-Untersuchung kaum.

Tabelle 12 Prävalenz der Hypertonie

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=20			
Hypertonie			
Tag [systolisch + diastolisch]	11 [55]	11 [55]	1
Blutdruck systolisch	10 [50]	11 [55]	1
Blutdruck diastolisch	7 [35]	5 [25]	0,687
Nacht [systolisch + diastolisch]	14 [70]	12 [60]	0,687
Blutdruck systolisch	14 [70]	11 [55]	0,453
Blutdruck diastolisch	7 [30]	5 [25]	0,687
gesamt [systolisch + diastolisch]	10 [650]	11 [55]	1
Blutdruck systolisch	11 [55]	11 [55]	1
Blutdruck diastolisch	8 [40]	5 [25]	0,453

Der systolische nächtliche BP-Load konnte von $59,8 \pm 30,9$ auf $50,7 \pm 28,5$ reduziert werden ($p=0,074$), ebenso wie der diastolische nächtlich BP-Load (von $39,8 \pm 29,8$ auf $29,7 \pm 16,9$ $p=0,095$). Bei der ersten Untersuchung lagen bei 73,7 % (n=14) pathologische systolische und bei 47,4 % (n=9) pathologische diastolische Werte in der Nacht vor. Pathologische Werte in der Nacht zeigten sich bei der follow-up Untersuchung nur noch bei 63,2 % (n=12), $p=0,625$ in Bezug auf die Systole und bei 10,5 % (n=2), $p=0,039$ in Bezug auf die Diastole.

Alle weiteren BP-Load Auswertungen in Bezug auf den Tag und über 24-Stunden gemittelt waren sehr ähnlich.

Tabelle 13 blood pressure-Load systolisch, diastolisch und gesamt am Tag und in der Nacht

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=19			
BP-Load-ges			
BP-Load-sys-ges	50,2 ± 25,3	53,8 ± 21,2	0,405
BP-Load-sys-ges-path [Grenze > 40 %]	11 [57,9]	15 [57,7]	0,125
BP-Load-dia-ges	43,2 ± 25,4	39,9 ± 16,1	0,560
BP-Load-dia-ges-path [Grenze > 40 %]	10 [52,6]	8 [42,1]	0,625
BP_Load-d			
BP-Load-d-sys	46,8 ± 27,3	52,8 ± 23,1	0,307
BP-Load-d-sys-path [Grenze > 40 %]	12 [63,2]	12 [63,2]	1
Bp-Load-d-dia	35,9 ± 27,0	32,2 ± 19,7	0,574
BP-Load-d-dia-path [Grenze > 40 %]	7 [36,8]	6 [31,6]	1
BP-Load-n			
Bp-Load-n-sys	59,8 ± 30,9	50,7 ± 28,5	0,074
BP-Load-n-sys-path [Grenze > 40 %]	14 [73,7]	12 [63,2]	0,625
BP-Load-n-dia	39,8 ± 29,8	29,7 ± 16,9	0,095
BP-Load-n-dia-path [Grenze > 40 %]	9 [47,4]	2 [10,5]	0,039

Die Auswertung in Bezug auf die Blutdruck-Variabilität zeigte keine relevante Veränderung nach 6-monatiger CPAP-Therapie.

Tabelle 14 Blutdruckvariabilität, SD= standard deviation, CV = coefficient of variation

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=19			
SD BPS ges	16,5 ± 4,2	18,4 ± 3,9	0,160
CV BPS ges	12,6 ± 2,8	13,9 ± 2,9	0,165
SD BPS d	16,5 ± 4,3	17,1 ± 3,6	0,678
CV BPS d	12,2 ± 3,1	12,5 ± 2,8	0,753
SD BPS n	14,0 ± 5,3	13,5 ± 5,1	0,716
CV BPS n	10,4 ± 3,5	11,1 ± 4,3	0,853
SD BPD ges	13,7 ± 4,9	14,4 ± 4,4	0,661
CV BPD ges	16,7 ± 5,3	18,7 ± 5,6	0,264
SD BPD d	13,8 ± 5,5	13,2 ± 5,3	0,753
CV BPD d	16,6 ± 6,0	17,0 ± 6,3	0,852
SD BPD n	10,9 ± 4,6	11,1 ± 4,8	0,875
CV BPD n	14,6 ± 5,7	15,9 ± 7,3	0,452

3.1.3.1.2 Herzfrequenz

Die Auswertung der Herzfrequenz in Tabelle 15 ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten. Bei 10 % der Patienten zeigte sich zum baseline-Zeitpunkt eine tachykarde Herzfrequenz am Tag und bei 10 % eine bradykarde nächtliche Herzfrequenz. Sie normalisierte sich unter CPAP-Therapie.

Tabelle 15 Herzfrequenz

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=20			
Herzfrequenz [n/min]			
Tag	82,6 ± 12,2	76,7 ± 9,9	0,086
Nacht	72,9 ± 8,5	68,8 ± 6,6	0,086
Gesamt	79,3 ± 10,2	74,0 ± 7,9	0,060

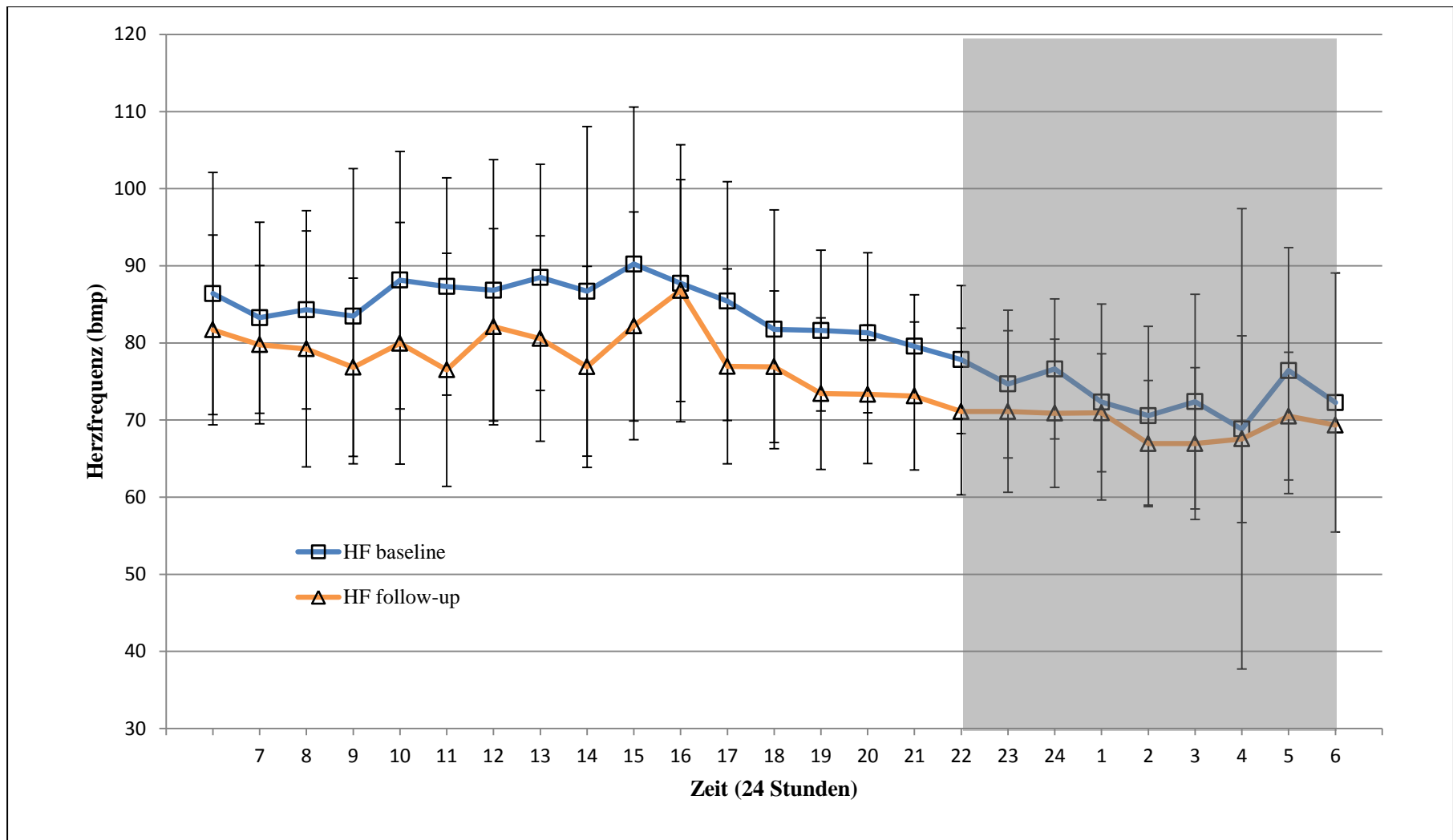


Abbildung 14 Übersicht über die Herzfrequenz vor und nach CPAP-Therapie

3.1.3.1.3 EndoD

3.1.3.1.3.1 ED

Die anhand des IIEF-5-Fragebogens erfasste endotheliale Funktion, zeigte sich bei 100 % der Patienten eingeschränkt. Bei Betrachtung der Mittelwert des IIEF-5-Scores zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,717$). Eine ED lag bei 100 % der Patienten zum baseline-Zeitpunkt vor und konnte nach CPAP-Therapie auf 91,3 % reduziert werden. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Schweregrade der ED waren zwischen baseline- und follow-up-Zeitpunkt etwa gleich groß.

Tabelle 16 Endotheliale Funktion nach IIEF-5-Score

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=23			
Endotheliale Funktion			
IIEF-5- Score	17,2 ± 4,2	17,6 ± 3,8	0,717
ED	23 [100]	21 [91,3]	
leicht	15 [65,2]	15 [65,2]	1
leicht-mittel	7 [30,4]	6 [26,1]	1
schwer	1 [4,3]	0 [0]	

21,7 % (n=5) der Patienten verbesserten sich bezüglich ihrer IIEF-Stufe. Bei 2 Patienten, die um baseline-Zeitpunkt eine leichte ED aufwiesen, zeigte sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine ED mehr. Von der Stufe leichte-mittlere ED zu leichte ED verbesserten sich ebenfalls 2 Patienten. Ebenso konnte eine Veränderung von der Stufe schwere ED zu leichte ED detektiert werden (n=1).

Bei 73,9 % (n=17) zeigte sich kein Unterschied in Bezug auf die unterschiedlichen Schweregrade der ED und ein Patient verschlechterte sich von der Stufe leichte ED zu leichte-mittlere ED.

3.1.3.1.3.2 IMD und AASI

Die IMD war auf beiden Seiten auch nach 6-monatiger Therapie nahezu identisch. (rechts: $p=0,126$, links: $p=0,350$). Pathologische Werte wurden auf der rechten Seite von 21,7 % auf 8,7 % gesenkt ($p=0,250$). Links zeigte sich keine signifikante Veränderung.

Tabelle 17 Intima-Media-Dicke

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=23			
IMD [mm]			
rechts	$0,71 \pm 0,2$	$0,69 \pm 0,1$	0,126
pathologisch	5 [21,7]	2 [8,7]	0,250
links	$0,69 \pm 0,2$	$0,67 \pm 0,2$	0,350
pathologisch	4 [17,4]	3 [13]	1

Der AAS-Index wurde von $0,609 \pm 0,2$ auf $0,523 \pm 0,1$ ($p=0,039$) gesenkt.

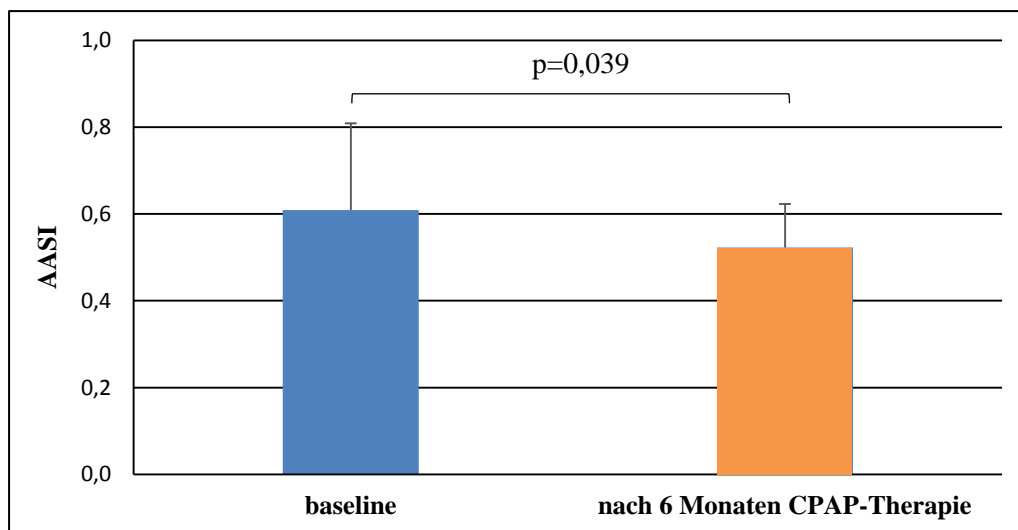


Abbildung 15 AASI baseline und nach 6 Monaten CPAP-Behandlung

3.1.3.1.4 Lebensqualität

3.1.3.1.4.1 Körperliches Wohlbefinden

Die Analyse der Rohwerte bei Auswertung des WHO-5 Fragebogens ergab eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens von $12,7 \pm 6,4$ auf $16,7 \pm 4,6$ ($p=0,004$) (Abbildung 16).

Die Prävalenz von eingeschränktem Wohlbefinden zum baseline-Zeitpunkt konnte nach 6 Monaten CPAP-Therapie signifikant verringert werden (52,2 % auf 17,4 %, $p=0,008$).

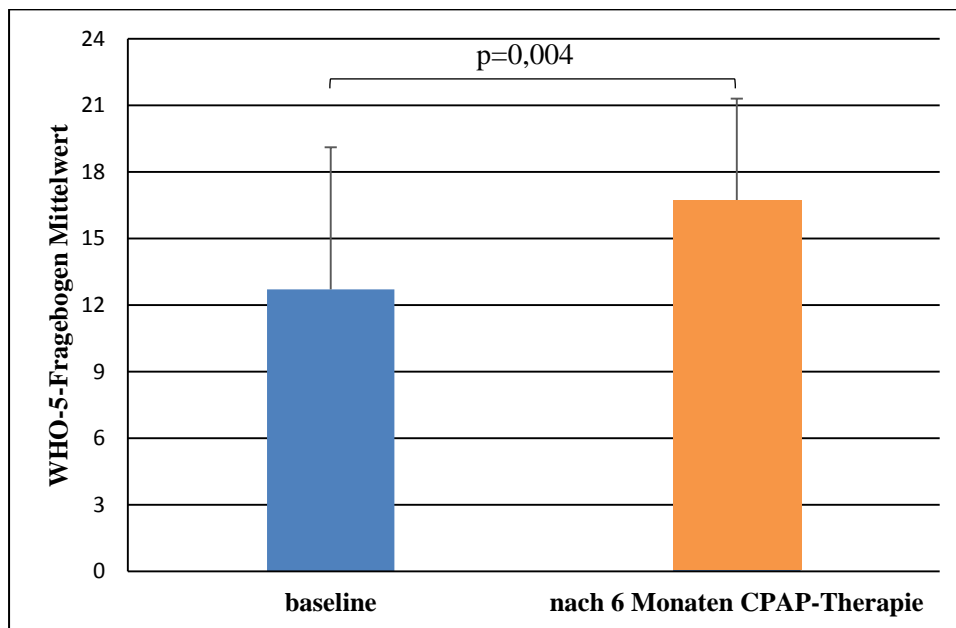


Abbildung 16 Verbesserung des Wohlbefindens nach CPAP-Therapie

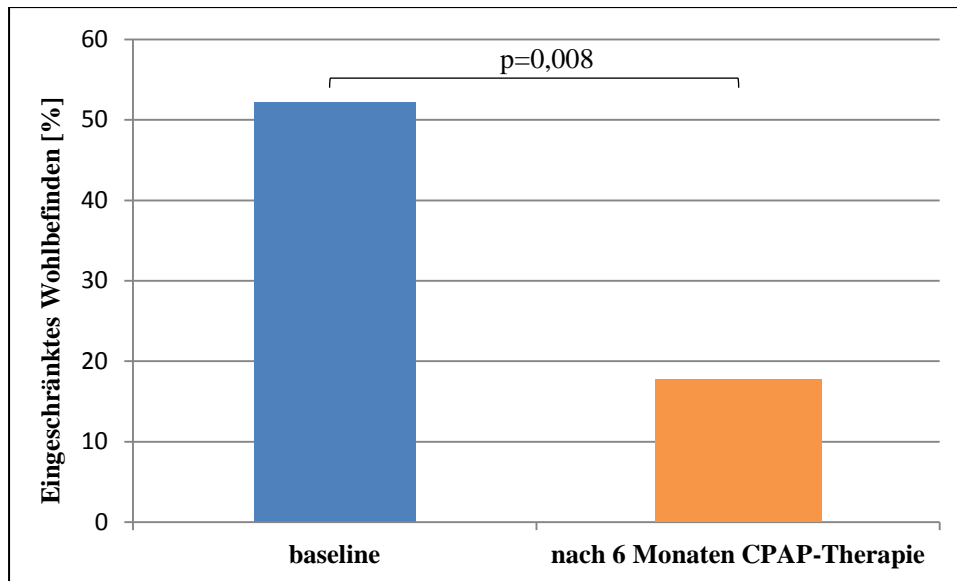


Abbildung 17 eingeschränktes Wohlbefinden [%] zum baseline-Zeitpunkt im Vergleich zum follow-up-Zeitpunkt (ITT)

Die prozentuale Auswertung des WHO-5-Fragebogens bezüglich des veränderten Wohlbefindens ergab, dass sich bei 53,2 % (n=12) eine positive, bei 8,7 % (n=2) eine negative und bei 37,1 % (n=9) keine signifikante Veränderung zeigte.

3.1.3.1.4.2 Depression

Der MDI konnte von $15,3 \pm 10,1$ auf $11,5 \pm 7,0$ ($p=0,076$) gesenkt werden. Die Diagnosekriterien für eine Depression wurden zum baseline-Zeitpunkt von 26,1 % ($n=6$) der Patienten erfüllt. Dieser Anteil konnte nach 6 Monaten CPAP-Therapie auf 8,7 % ($n=2$) reduziert werden ($p=0,219$). Beide Ergebnisse waren nicht signifikant.

Tabelle 18 Diagnose der Depression gemäß MDI

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=23			
Depression			
keine	17 [73,9]	21 [91,3]	0,219
mild	2 [8,7]	0	
moderat	1 [4,3]	2 [8,7]	1
schwer	3 [13]	0	

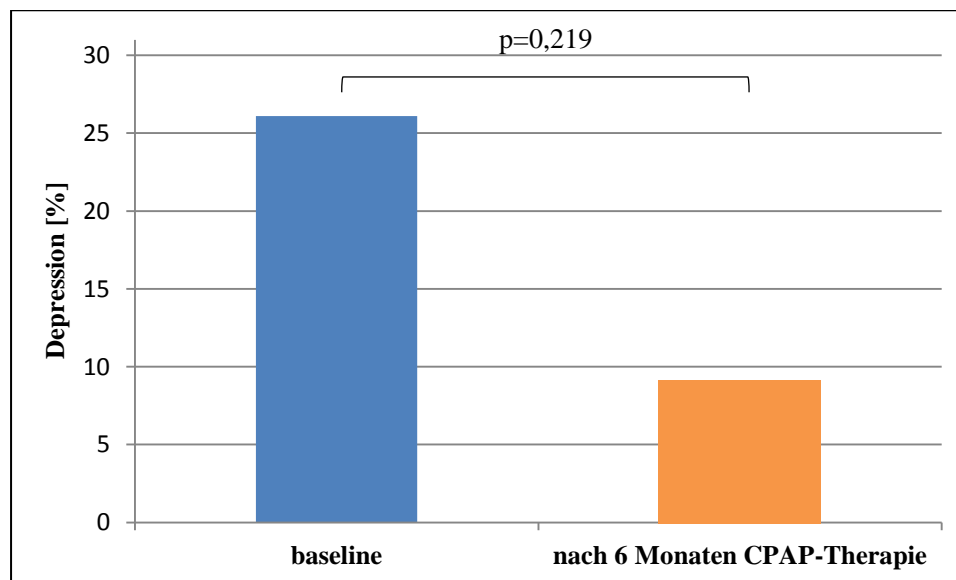


Abbildung 18 Erfüllung der Diagnosekriterien für Depression

3.1.3.1.4.3 Tagesmüdigkeit

Die Tagesmüdigkeit, gemessen anhand des ESS, wurde signifikant verbessert (von $8,3 \pm 4,5$ auf $5,8 \pm 3,1$ $p=0,042$). Der ESS-cut-off bei der Diagnostik einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit lag bei ≥ 10 Punkten. Der Anteil von Patienten mit pathologischer Tagesmüdigkeit wurde von 30,4 % auf 13 % ($p=0,289$) nach der CPAP-Therapie reduziert. Dieser Unterschied war nicht signifikant.

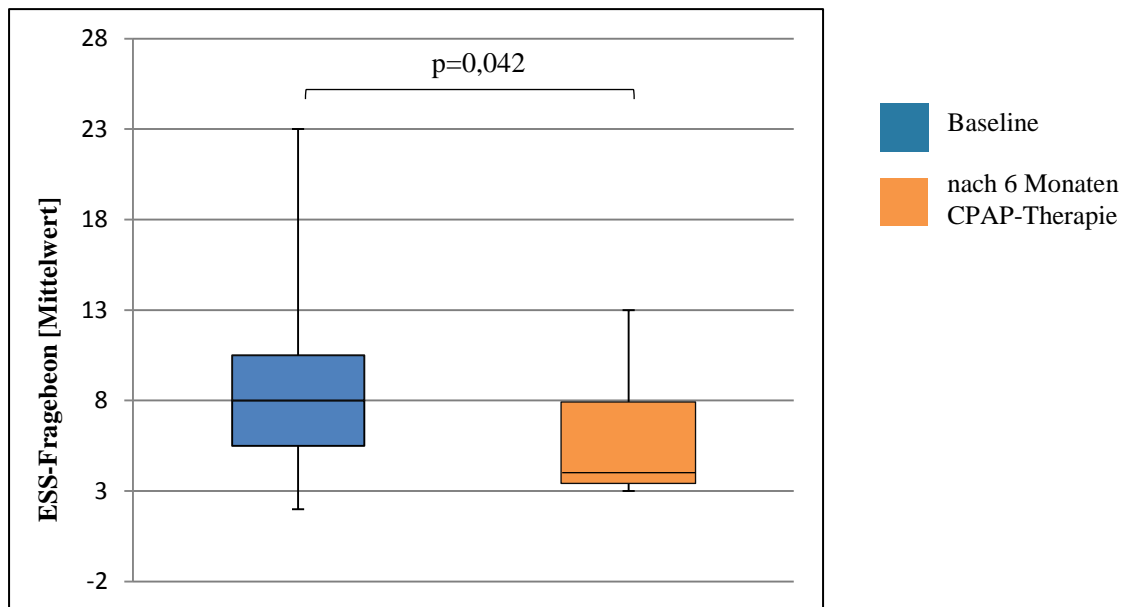


Abbildung 19 Anzahl der Punkte des EES

Die nachfolgende Tabelle 19 gibt den abschließenden Überblick über die Lebensqualität der Patienten wieder.

Tabelle 19 Lebensqualität in Form von MDI, WHO, ESS (ITT)

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=23			
	Lebensqualität		
MDI	15,3 ± 10,1	11,5 ± 7,0	0,076
Depression	6 [26,1]	2 [8,7]	0,219
WHO Fragebogen zum Wohlbefinden	12,7 ± 6,4	16,7 ± 4,6	0,004
Eingeschränktes Wohlbefinden	12 [52,2]	4 [17,4]	0,008
ESS	8,3 ± 4,5	5,8 ± 3,1	0,042
pathologisch	7 [30,4]	2 [8,7]	0,289

3.1.3.1.5 Blutparameter

Tabelle 20 Blutparameter (ITT)

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=22			
big-ET-1 [pg/ml]	0,42 ± 0,3	0,48 ± 0,4	0,254
LH [IU/l]	4,8 ± 2,9	3,9 ± 2,2	0,013
Testosteron [µg/l]	2,7 ± 1,0	2,7 ± 1,1	0,487
IL-6 [ng/l]	4,1 ± 2,3	13,4 ± 37,9	0,266
TNF [ng/l]	9,7 ± 4,8	9,2 ± 4,2	0,418
n=18 (b) n=22 (fu)			
NA [ng/l]	370,69 ± 179,9	299,3 ± 129,5	0,033
n=23			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	214,0 ± 42,5	202,4 ± 33,7	0,029
Nüchtern Blutzucker [mg/dl]	114,9 ± 39,5	122,7 ± 45,3	0,538
HbA1c [%]	6,1 ± 0,8	6,2 ± 0,7	0,653
HDL [mg/dl]	37,9 ± 12,3	40,5 ± 10,4	0,075
LDL [mg/dl]	133,3 ± 32,1	124,1 ± 28,3	0,048
CRP [mg/l]	4,12 ± 3,2	4,27 ± 2,8	0,737

Die gemessenen Blutfettparameter Gesamtcholesterin (p=0,029) und LDL (p=0,048), sowie die gemessenen LH-Level (p=0,013) zeigten eine signifikante Abnahmetendenz nach der CPAP-Therapie.

Des Weiteren sanken die Noradrenalinlevel signifikant im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ($p=0,033$).

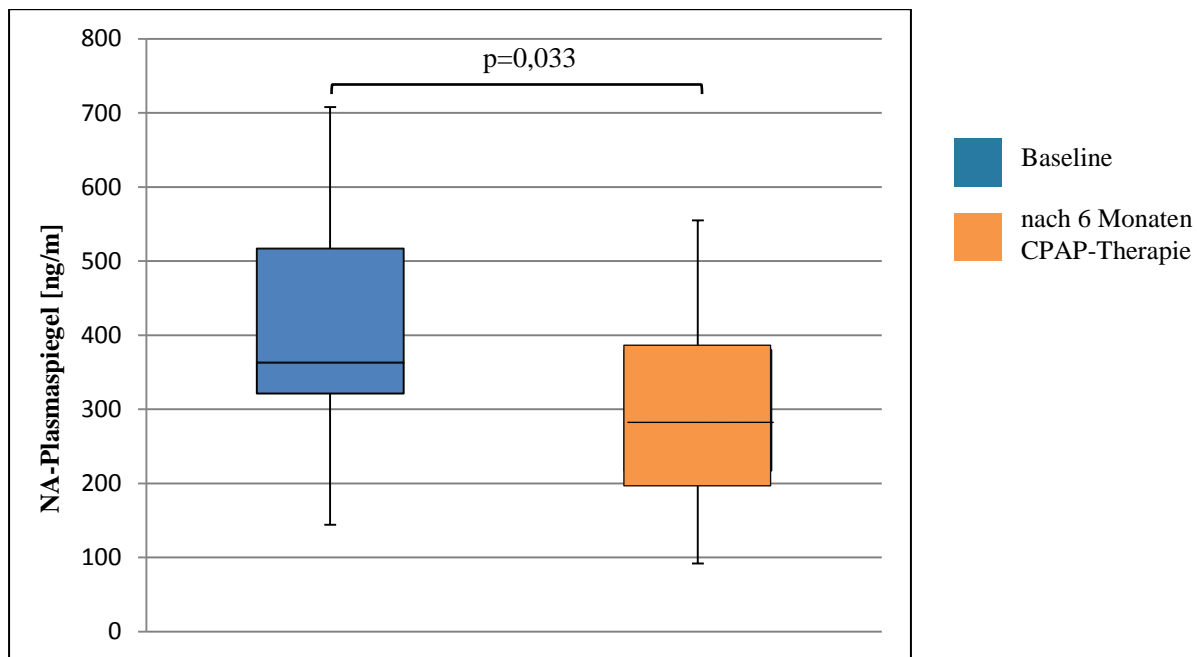


Abbildung 20 NA-Plasmaspiegel zum baseline-Zeitpunkt und nach 6 Monaten CPAP (ITT)

Die Pulsdruckwerte waren im Verlauf der Therapie nahezu identisch.

Tabelle 21 Pulsdruck (ITT)

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=20			
Pulsdruck	52,9 ± 8,8	54,9 ± 8,8	0,096
Pulsdruck pathologisch	4 [20]	5 [25]	1
Pulsdruck Tag	53,0 ± 9,0	56,2 ± 9,9	0,032
Pulsdruck Tag pathologisch	6 [30]	6 [30]	1
Pulsdruck Nacht	52,4 ± 10,1	52,1 ± 9,1	0,824
Pulsdruck Nacht pathologisch	5 [25]	3 [15,8]	0,5

3.2 Per-Protocol (PP)-Analyse

3.2.1 Patientencharakteristika

Bei der PP-Analyse wurden 5 weitere Patienten aufgrund relevanter Veränderungen, der Blutdruckmedikation ausgeschlossen. Somit ergab sich eine Anzahl von 18 Patienten für die PP-Analyse.

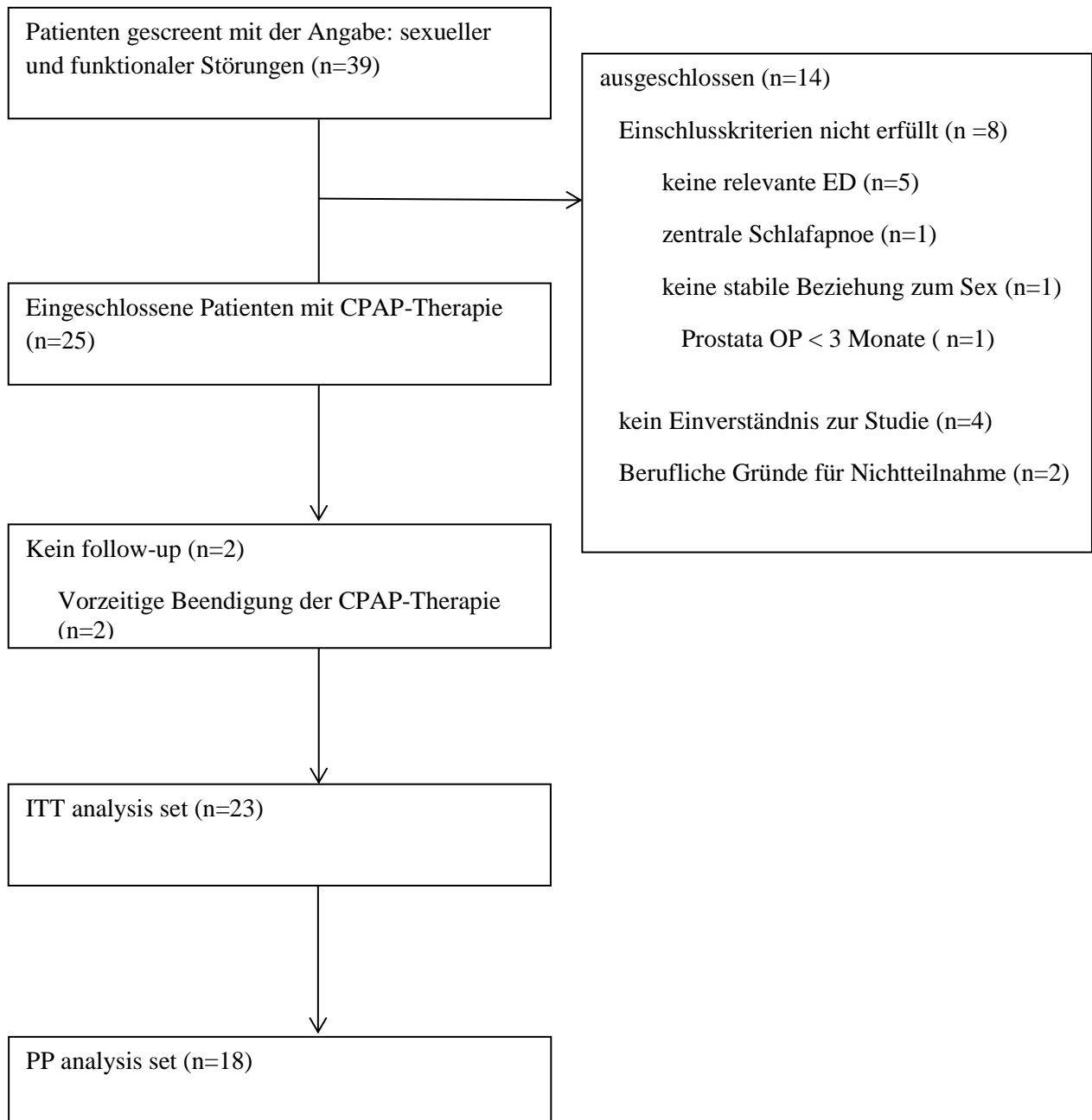


Abbildung 21 Patientenbaum der PP-Analyse

Tabelle 22 Medikamentenveränderung innerhalb des 6-monatigen Beobachtungszeitraums

Medikation	Patient 1*	Patient 2	Patient 3*	Patient 4*	Patient 5	Patient 6*	Patient 7*	Patient 8
Betarezeptorblocker			--		-		+	-
Thiaziddiuretika						--		
Angiotensin- Converting-Enzyme (ACE)- Inhibitoren/Angiotensin (AT)-1-Antagonisten	-	--	--	--				+
AT-1-Antagonisten Thiaziddiuretika	+				+	--		
Schleifendiuretika	+				+			
L-Thyrox					-			

- : Reduziert

+: Erhöht

* ausgeschlossen aufgrund relevanter Veränderungen

--: Gestoppt

++: Hinzugefügt

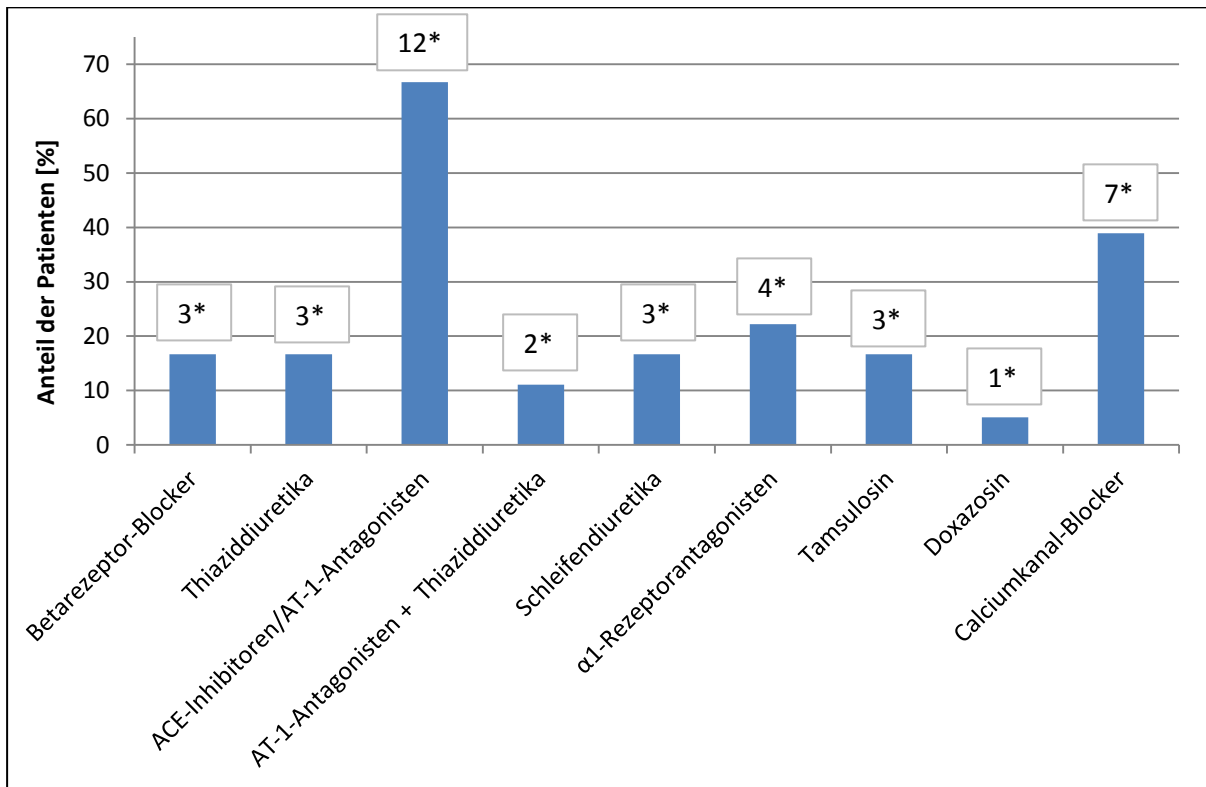
3.2.2 Baselinecharakteristika

Der männliche Anteil innerhalb der Studienpopulation lag bei 100 %. Die Patienten waren durchschnittlich $55,8 \pm 9,5$ Jahre alt und wiesen einen BMI von $35,4 \pm 3,8$ auf. Bei den Risikofaktoren für EndoD und die bestehenden relevanten Begleiterkrankungen zeigte sich keinerlei Unterschied zwischen baseline- und follow-up-Zeitpunkt. Bei allen Patienten lagen eine schwere OSA und eine EndoD zu Beginn der Studie vor. Tabelle 24 zeigt die Baselinecharakteristika und Komorbiditäten. Die vorbestehende Blutdruckmedikation wird in Abbildung 19 dargestellt.

Tabelle 23 Baselinecharakteristika und Komorbiditäten der Patientenpopulation (PP)

n=18	
Alter	55,8 ± 9,5
Body mass index[#] kg x m⁻²	35,4 ± 3,8
Risikofaktoren für ED	
Rauchen [%]	3 [16,7]
Diabetes mellitus [%]	8 [44,4]
Hyperlipidämie [%]	5 [27,8]
Hypertonie [%]	13 [72,2]
KHK [%]	7 [38,9]
Peripherer arterielle Verschlusskrankheit [%]	0 [0]
Prostata-Operation [%]	0 [0]
Radiatio Becken [%]	0 [0]
Multiple Sklerose [%]	0 [0]
Wirbelsäulentrauma [%]	0 [0]
Komorbiditäten	
Ventrikuläre Tachykardie [%]	1 [5,6]
Karotisstenose [%]	1 [5,6]
Myokardinfarkt [%]	5 [27,8]
Abdominales Aortenaneurysma [%]	1 [5,6]
Adipositas [%]	12 [66,7]
Kardiale Insuffizienz [%]	3 [16,7]
RLS [%]	2 [11,1]
Hypercholesterinämie [%]	4 [22,2]
Hypertriglyzeridämie [%]	1 [5,6]
Lumbospinales Syndrom [%]	1 [5,6]
Niereninsuffizienz [%]	3 [16,7]
Asthma bronchiale/COPD [%]	2 [11,1]

n= 18



* Anzahl der Patienten

Abbildung 22 bestehende Medikation zum baseline-Zeitpunkt

3.2.3 Ergebnisse nach der follow-up Untersuchung

3.2.3.1 Einzelne Outcomes

Es zeigten sich signifikante Unterschiede bezüglich der Effektivität der CPAP-Therapie. Betreffend des respiratorischen outcomes konnte der AHI von durchschnittlich $66,1/h \pm 27,4$ auf $2,2/h \pm 2,5$ gesenkt werden ($p=0,008$). Die Reduktion der obstruktiven Apnoen ging einher mit einer signifikanten Verbesserung der durchschnittlichen mittleren Sauerstoffsättigung ($p<0,001$) und der durchschnittlich minimalen Sauerstoffsättigung ($p= 0,004$). Der prozentuale Anteil der Sauerstoffsättigung $< 90 \%$ in Bezug auf die Zeit im Bett konnte ebenso signifikant reduziert werden ($p<0,001$).

Tabelle 24 Compliance-Daten der CPAP-Anwendung und applizierte Drücke

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=18			
Respiratorisches Outcome			
AHI [n/h]	$66,1 \pm 27,4$	$2,2 \pm 2,5$	0,008
Sauerstoffsättigung $< 90 \%$ [% TIB]	$17,5 \pm 14,6$	$5,7 \pm 11,9$	$<0,001$
Sauerstoffsättigung min [%]	$68,3 \pm 14,3$	$81,9 \pm 7,5$	0,004
Sauerstoffsättigung mean [%]	$91,9 \pm 2,0$	$94,2 \pm 2,2$	$< 0,001$

Tabelle 25 Gerätenutzung und mittlerer CPAP-Druck

n=18	
Gerätenutzung	
Betriebsstunden	$1028,9 \pm 369,6$
Mittlere tägliche Gerätenutzung in Stunden	$5,8 \pm 1,3$
Durchschnittliche tägliche Gerätenutzung in Stunden	$5,0 \pm 1,5$
Gerätenutzung Tage/Woche	$6,3 \pm 0,9$
CPAP-pressure	$9,9 \pm 1,7$

Bei Betrachtung der mittleren und der durchschnittlichen täglichen Gerätenutzung und der Gerätenutzung hinsichtlich genutzter Tage/Woche zeigte sich eine zufriedenstellende Compliance bei einem mittleren CPAP-Druck von $9,9 \pm 1,7$ mbar.

3.2.3.1.1 Veränderung des Blutdruckverhaltens

In der Nacht gemessene systolische und diastolische Blutdruckwerte konnten signifikant reduziert werden. (Blutdruck systolisch: von $128,5 \pm 14,4$ auf $122,9 \pm 11,0$, $p=0,036$; Blutdruck diastolisch: von $76,2 \pm 8,9$ auf $70,5 \pm 4,9$, $p=0,007$). Der nächtliche mittlere arterielle Druck wurde von $94,4 \pm 9,8$ mmHg auf $88,9 \pm 5,3$ mmHg ($p=0,015$) gesenkt. Die Messungen des systolischen und diastolischen Blutdrucks bei Tag ergaben keinen signifikanten Unterschied. Ebenso zeigten sich keine wesentlichen Veränderungen bei Analyse der 24-Stunden-Blutdruckwerte.

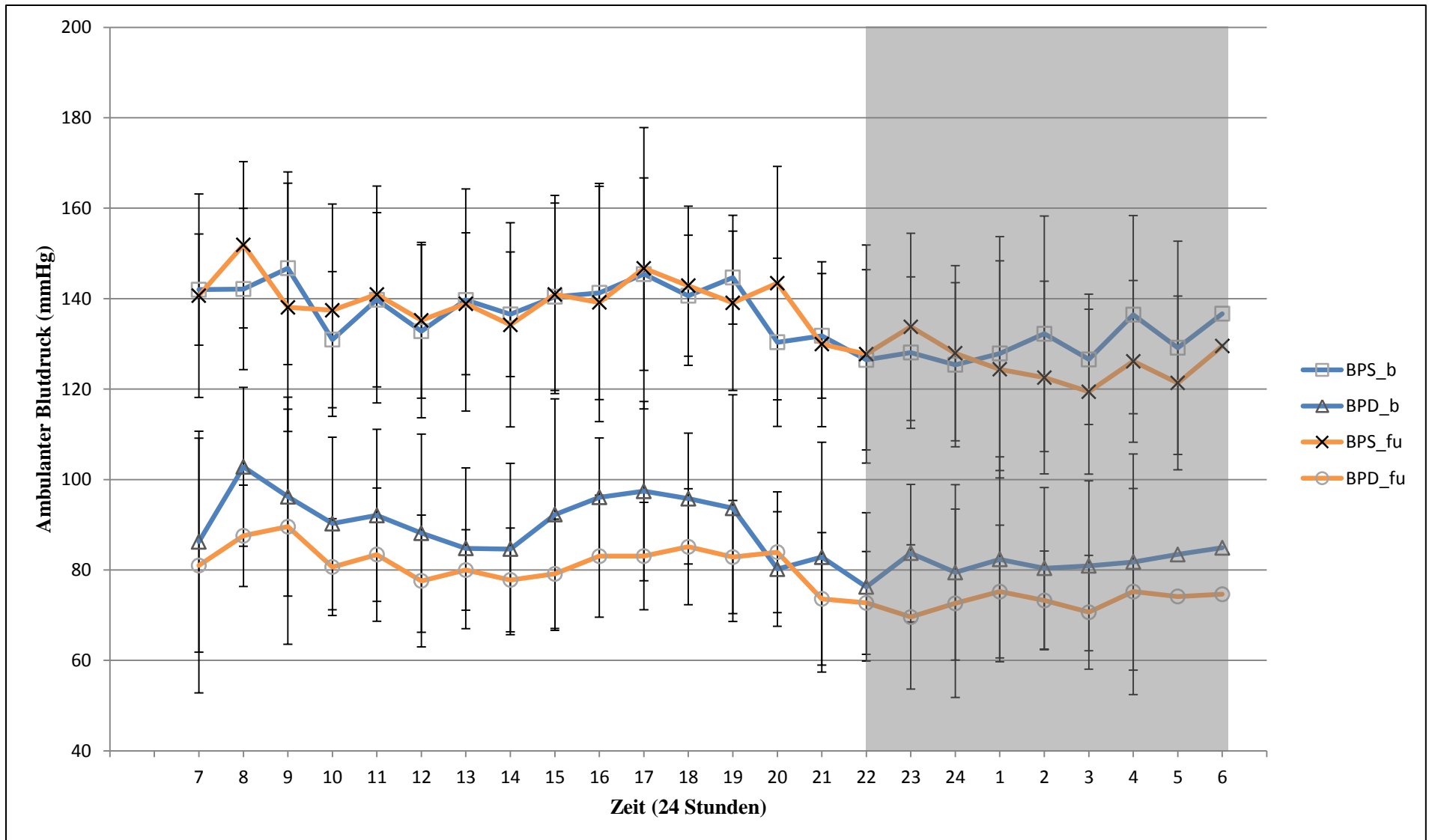


Abbildung 23 Überblick über das mittlere systolische und diastolische 24-Stunden-Blutdruckprofil (PP)

Tabelle 26 Blutdruckverhalten nach 6-monatiger CPAP-Behandlung

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=15			
Blutdruck [mmHg]			
Blutdruck systolisch Tag	137,9 ± 12,5	138,1 ± 11,2	0,836
Blutdruck diastolisch Tag	84,2 ± 11,0	81,9 ± 7,1	0,472
Mittlere arterieller Druck Tag	102,4 ± 10,7	101,4 ± 7,4	0,767
Blutdruck systolisch Nacht	128,5 ± 14,4	122,9 ± 11,0	0,036
Blutdruck diastolisch Nacht	76,2 ± 8,9	70,5 ± 4,9	0,007
Mittlerer arterieller Druck Nacht	94,4 ± 9,8	88,9 ± 5,3	0,015
24h RR			
Blutdruck systolisch	134,8 ± 12,6	133,4 ± 8,9	0,587
Blutdruck diastolisch	81,7 ± 10,1	75,9 ± 6,2	0,069
Mittlerer arterieller Druck	99,8 ± 10,0	97,3 ± 4,9	0,336

Der prozentuale Anteil der Non-dipper wurde von 73,3 % zum baseline-Zeitpunkt auf 26,7 % nach 6 Monaten CPAP-Therapie reduziert ($p=0,039$). Bei der Analyse des Dippings der diastolischen Werte sowie hinsichtlich des Risings konnten keine signifikanten Unterschiede detektiert werden.

Tabelle 27 Rising- und Dipping-Verhalten vor und nach 6 Monate CPAP-Behandlung

	Baseline	Follow up	p-Wert
Dipper			
systolisch	4 [26,7]	11 [73,3]	0,039
diastolisch	9 [60]	10 [66,7]	1
gesamt	4 [26,7]	11 [73,3]	0,039
Riser			
systolisch	3 [20]	1 [6,7]	0,625
diastolisch	2 [13,3]	2 [13,3]	1
gesamt	3 [20]	1 [6,7]	0,625

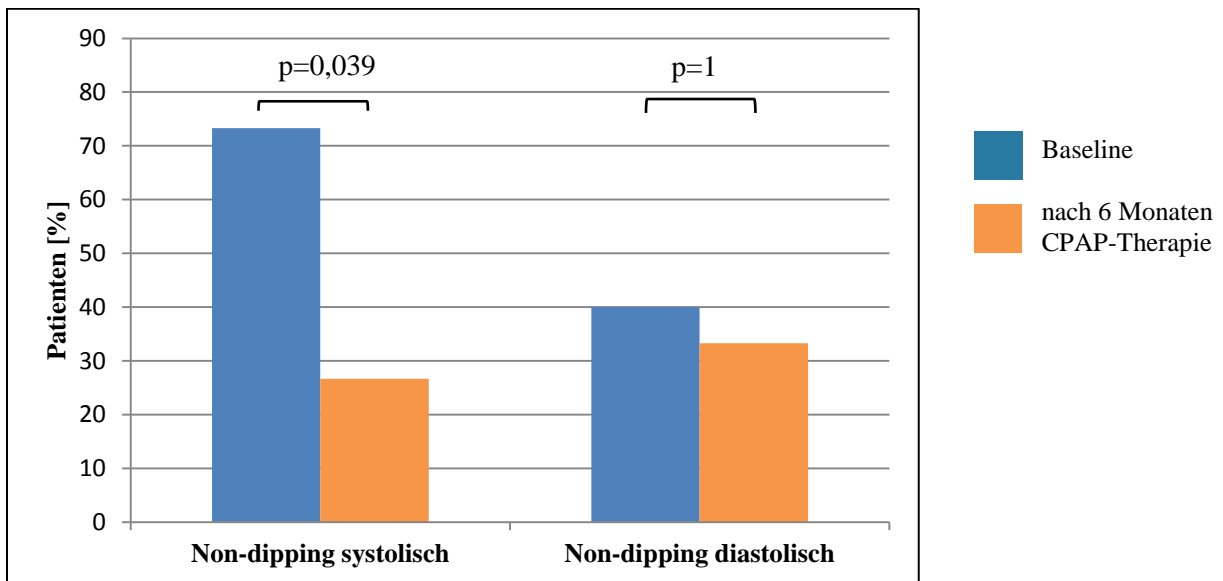


Abbildung 24 systolisches und diastolisches Non-dipping baseline und nach 6-monatiger CPAP-Therapie

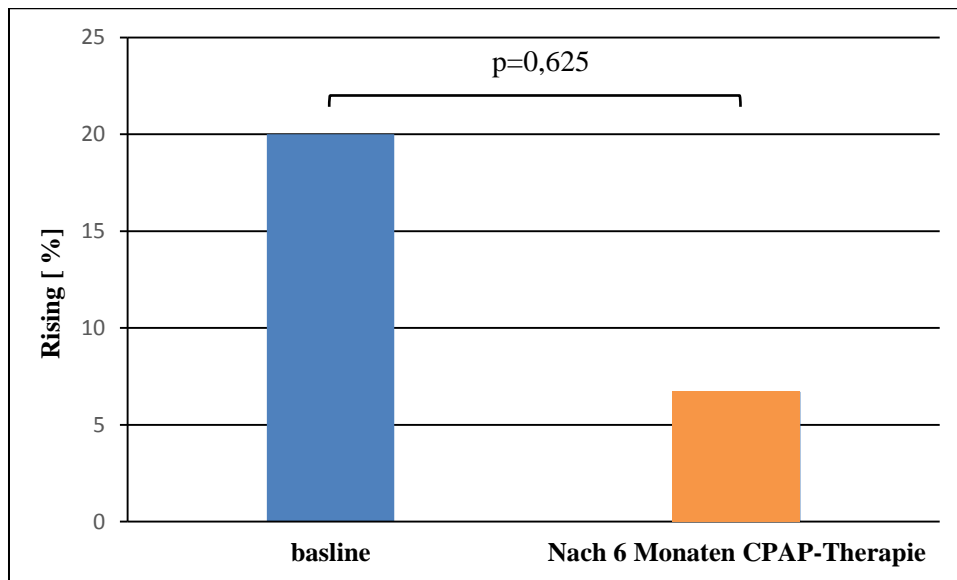


Abbildung 25 Rising-Verhalten nach CPAP-Therapie

Der prozentuale Anteil der Patienten, bei denen in Bezug auf die Blutdruckwerte in der Nacht, am Tag und auf 24-h gerechnet die Definition einer Hypertonie zutrif, veränderte sich zwischen baseline- und follow-up-Untersuchung kaum.

Tabelle 28 Pathologische Werte, die die Definition der Hypertonie erfüllten im Vergleich baseline und follow up

	Baseline	Follow up	p-Wert
Hypertonie			
Tag [systolisch + diastolisch]	9 [60]	9 [60]	1
Blutdruck systolisch	8 [53,3]	9 [60]	1
Blutdruck diastolisch	6 [40]	5 [33,3]	1
Nacht [systolisch + diastolisch]	11 [73,3]	9 [60]	0,625
Blutdruck systolisch	11 [73,3]	8 [53,3]	0,375
Blutdruck diastolisch	7 [46,7]	3 [3]	0,219
gesamt [systolisch + diastolisch]	8 [53,3]	9 [60]	1
Blutdruck systolisch	9 [60]	9 [60]	1
Blutdruck diastolisch	7 [46,7]	3 [20]	0,219

Der systolische nächtliche BP-Load wurde von $66,6 \pm 29,0$ auf $53,9 \pm 28,0$ reduziert ($p=0,004$), ebenso wie der diastolische nächtlich BP-Load (von $46,9 \pm 28,4$ auf $31,9 \pm 16,9$; $p=0,027$). Bei der ersten Untersuchung lagen bei 80,0 % ($n=12$) pathologische systolische und bei 60,0 % ($n=9$) pathologische diastolische Werte in der Nacht vor. Pathologische Werte in der Nacht zeigten sich bei der follow-up Untersuchung nur noch bei 66,7 % ($n=10$, $p=0,5$) mit Blick auf die Systole und bei 13,3 % ($n=2$), $p=0,039$, in Bezug auf die Diastole.

Alle weiteren BP-Load-Auswertungen bezüglich des Tages und über 24-Stunden gemittelt waren sehr ähnlich.

Tabelle 29 Blood pressure-Load

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=15			
BP-Load-ges [%]			
BP-Load-sys-ges	$56,1 \pm 24,2$	$56,4 \pm 19,7$	0,955
BP-Load-sys-ges-path [Grenze > 40 %]	10 [66,7]	13 [86,7]	0,625
BP-Load-dia_ges	$48,1 \pm 25,7$	$41,6 \pm 16,1$	0,353
BP-Load-dia-ges-path [Grenze > 40 %]	9 [60]	7 [46,7]	0,625
BP_Load-d			
BP-Load-d-sys	$52,8 \pm 26,2$	$56,1 \pm 21,6$	0,653
BP-Load-d-sys-path [Grenze > 40 %]	11 [73,3]	11 [73,3]	1
BP-Load-d-dia	$39,8 \pm 28,0$	$32,3 \pm 21,9$	0,337
BP-Load-d-dia-path [Grenze > 40 %]	6 [40]	6 [40]	1
BP-Load-n			
Bp-Load-n-sys	$66,6 \pm 29,0$	$53,9 \pm 28,0$	0,004
BP-Load-n-sys-path [Grenze > 40 %]	12 [80]	10 [66,7]	0,5
BP-Load-n-dia	$46,9 \pm 28,4$	$31,9 \pm 16,9$	0,027
BP-Load-n-dia-path [Grenze > 40 %]	9 [60]	2 [13,3]	0,039

Die Auswertung in Bezug auf die Blutdruck-Variabilität zeigte keine relevante Veränderung nach 6-monatiger CPAP-Therapie.

Tabelle 30 Blutdruckvariabilität und Variabilitätskoeffizient

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=15			
SD BPS_ ges	16,9 ± 4,3	18,6 ± 4,3	0,257
CV BPS_ ges	12,7 ± 2,9	13,9 ± 3,1	0,235
SD BPS d	16,7 ± 4,7	17,1 ± 3,5	0,864
CV BPS_ d	12,2 ± 3,4	12,4 ± 2,6	0,856
SD BPS n	14,9 ± 5,5	14,2 ± 5,3	0,665
CV BPS n	11,4 ± 3,6	11,6 ± 4,5	0,874
SD BPD ges	14,1 ± 5,5	14,5 ± 4,4	0,838
CV BPD ges	16,6 ± 5,8	18,6 ± 5,5	0,337
SD BPD d	14,0 ± 5,9	12,9 ± 5,1	0,611
CV BPD d	16,4 ± 6,3	15,5 ± 5,9	0,910
SD BPD n	11,7 ± 4,8	11,7 ± 5,1	0,989
CV BPD n	15,4 ± 5,9	16,7 ± 7,8	0,573
Pathologisch			
SD BPS_ ges	14 [93]	15 [100]	
SD BPS_ d	13 [87]	14 [93]	1
SD BPS n	10 [67 %]	9 [60]	1
SD BPD ges	10 [67 %]	9 [60]	1
SD BPD d	9 [60]	6 [40]	0,508
SD BPD n	8 [53]	6 [40]	0,687

3.2.3.1.2 Herzfrequenz

Die Herzfrequenz sank von $81,5 \pm 10,2$ auf $74,8 \pm 8,2$ ($p=0,043$) über 24-Stunden betrachtet, wobei die Werte am Tag von $85,5 \pm 11,8$ auf $77,7 \pm 10,2$ ($p=0,052$) und in der Nacht von $73,5 \pm 8,8$ auf $69,3 \pm 6,7$ ($p=0,112$) beats per minute (bpm) fielen. Bei 12,5 % ($n=2$) der Patienten zeigte sich zum baseline-Zeitpunkt eine tachykarde Herzfrequenz. Sie normalisierte sich unter CPAP-Therapie.

Tabelle 31 Herzfrequenz baseline und follow up

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=15			
Herzfrequenz [bpm]			
Tag	$85,5 \pm 11,8$	$77,7 \pm 10,2$	0,052
Nacht	$73,5 \pm 8,8$	$69,3 \pm 6,7$	0,112
Gesamt	$81,5 \pm 10,2$	$74,8 \pm 8,2$	0,043

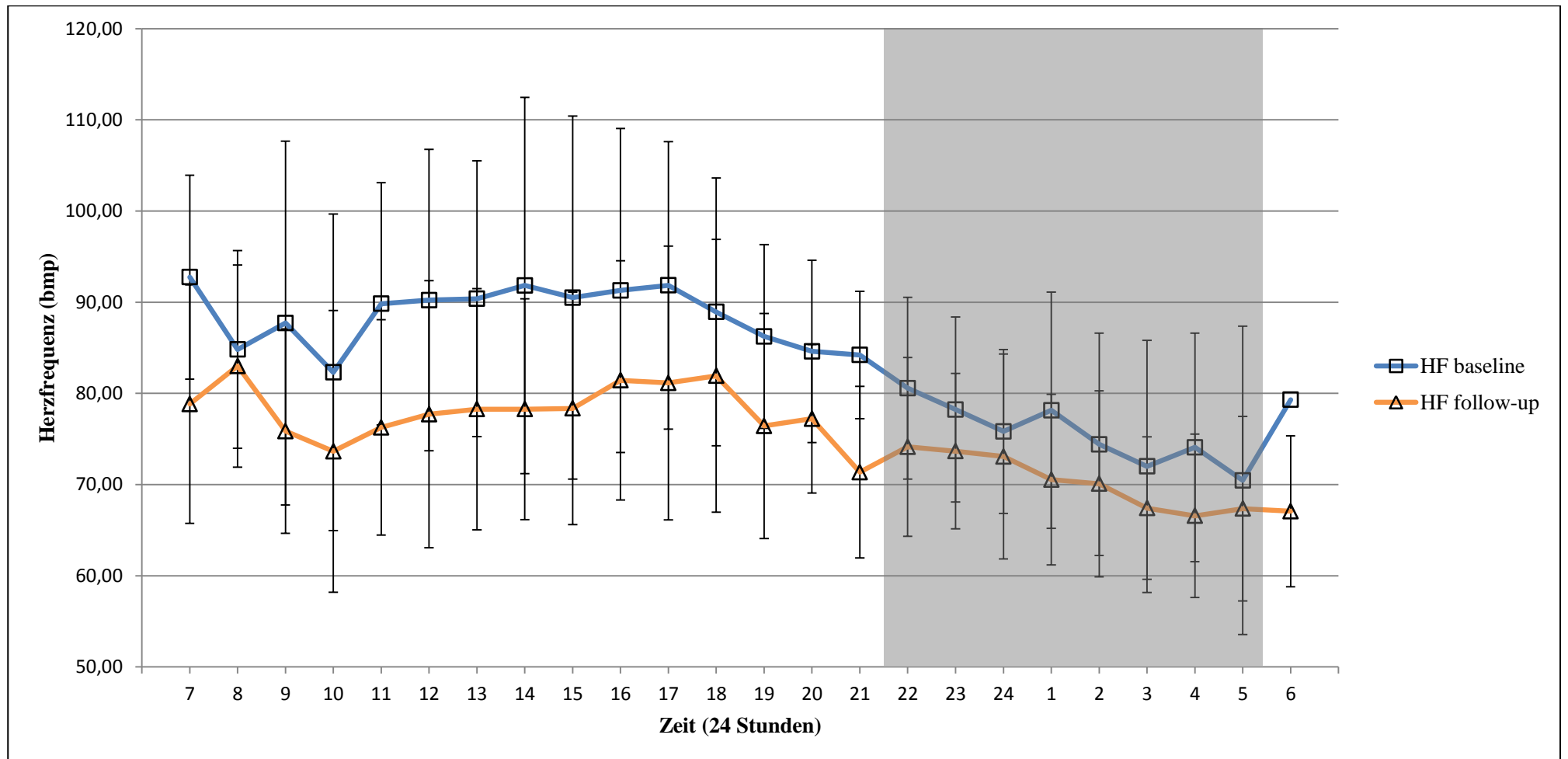


Abbildung 26 Darstellung der Herzfrequenz zum baseline- und zum follow-up-Zeitpunkt

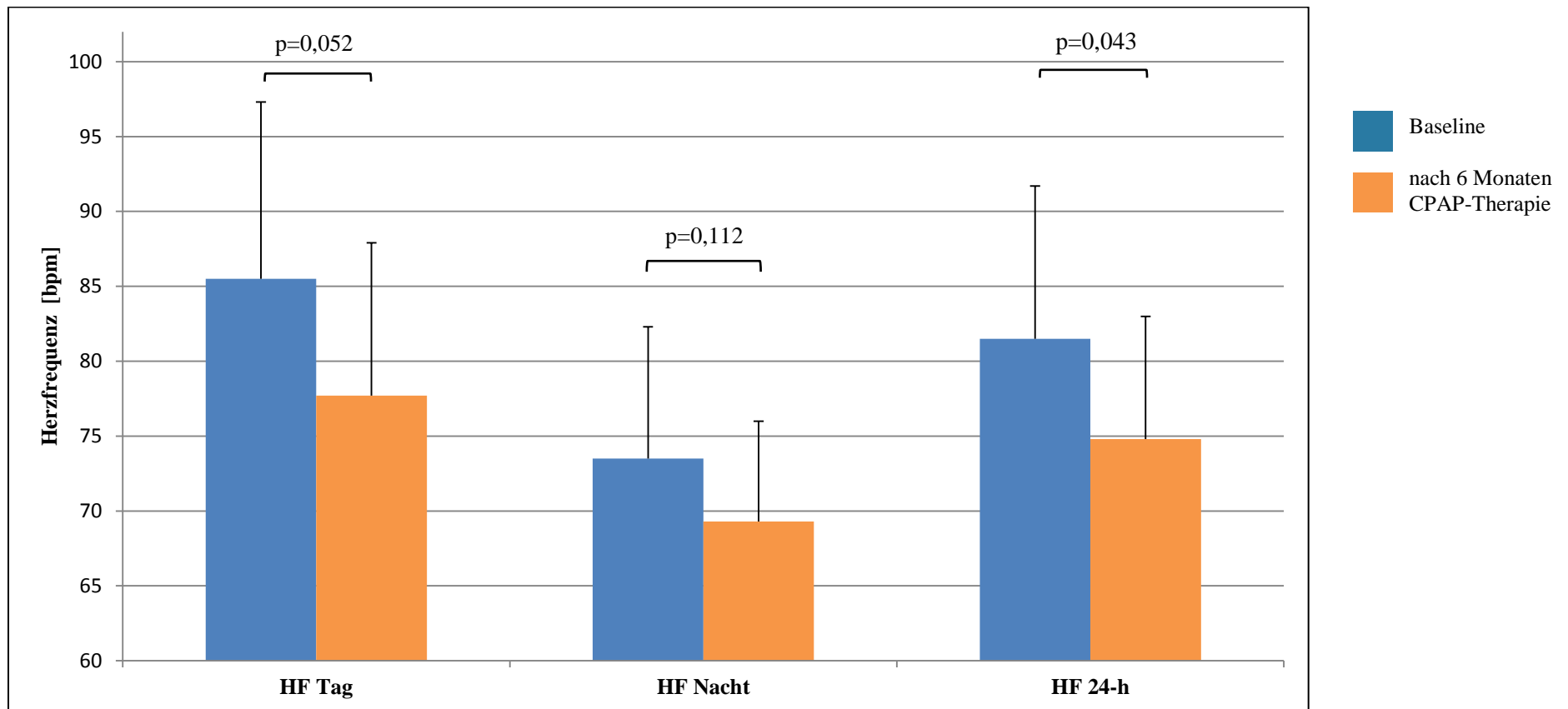


Abbildung 27 mittlere Herzfrequenz am Tag, in der Nacht und über 24h im Vergleich vor und nach CPAP-Behandlung

3.2.3.1.3 EndoD

3.2.3.1.3.1 ED

Die endotheliale Funktion welche anhand des IIEF-5-Fragebogens erfasst wurde, zeigte eine eingeschränkte Funktion bei 100 % der Patienten. In Bezug auf den Mittelwert des IIEF-5-Scores zeigte sich keine signifikante Veränderung ($p=0,678$). Eine ED lag bei 100 % der Patientin zum baseline-Zeitpunkt vor und konnte nach CPAP-Therapie auf 89,9 % reduziert werden. Die Häufigkeit der unterschiedlichen Schweregrade der ED waren zwischen baseline- und follow-up-Zeitpunkt etwa gleich.

Tabelle 32 Endotheliale Funktion gemäß IIEF-5

	Baseline	Follow-up	p-Wert
n=18			
Endotheliale Funktion			
IIEF-5- Score	16,8 ± 4,3	17,3 ± 4,0	0,678
ED	18 [100]	16 [89,9]	
leicht	11 [61,1]	11 [61,1]	1
leicht-mittel	6 [33,3]	5 [27,8]	1
schwer	1 [5,6]	0	

27,8 % (n=5) der Patienten verbesserten sich bezüglich ihrer IIEF-Stufe. Bei 2 Patienten, die zum baseline-Zeitpunkt eine leichte ED aufwiesen, zeigte sich zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung keine ED mehr. Von der Stufe leichte-mittlere ED zu leichte ED verbesserten sich ebenfalls 2 Patienten, ebenso konnte eine Veränderung von der Stufe schwere ED zu leichte ED detektiert werden (n=1).

Bei 72,2 % der Patienten (n=13) zeigte sich kein Unterschied hinsichtlich der unterschiedlichen Schweregrade der ED und ein Patient verschlechterte sich von der Stufe leichte ED zu leichte-mittlere ED.

3.2.3.1.3.2 IMD und AASI

Die IMD war auf beiden Seiten auch nach 6-monatiger Therapie nahezu identisch. (rechts: $p=0,162$, links: $p=0,534$). Pathologische Werte wurden auf der rechten Seite von 22,2 % auf 11,1 % gesenkt ($p=0,5$). Links zeigte sich keine signifikante Veränderung.

Tabelle 33 IMD rechts und links

	Baseline	Follow up	p-Wert
n= 18			
IMD [mm]			
Re	$0,72 \pm 0,2$	$0,69 \pm 0,1$	0,162
pathologisch	4 [22,2]	2 [11,1]	0,5
Li	$0,69 \pm 0,2$	$0,68 \pm 0,2$	0,534
pathologisch	3 [16,7]	3 [16,7]	1

Der AAS-Index wurde von $0,60 \pm 0,2$ auf $0,52 \pm 0,1$ ($p=0,093$) gesenkt.

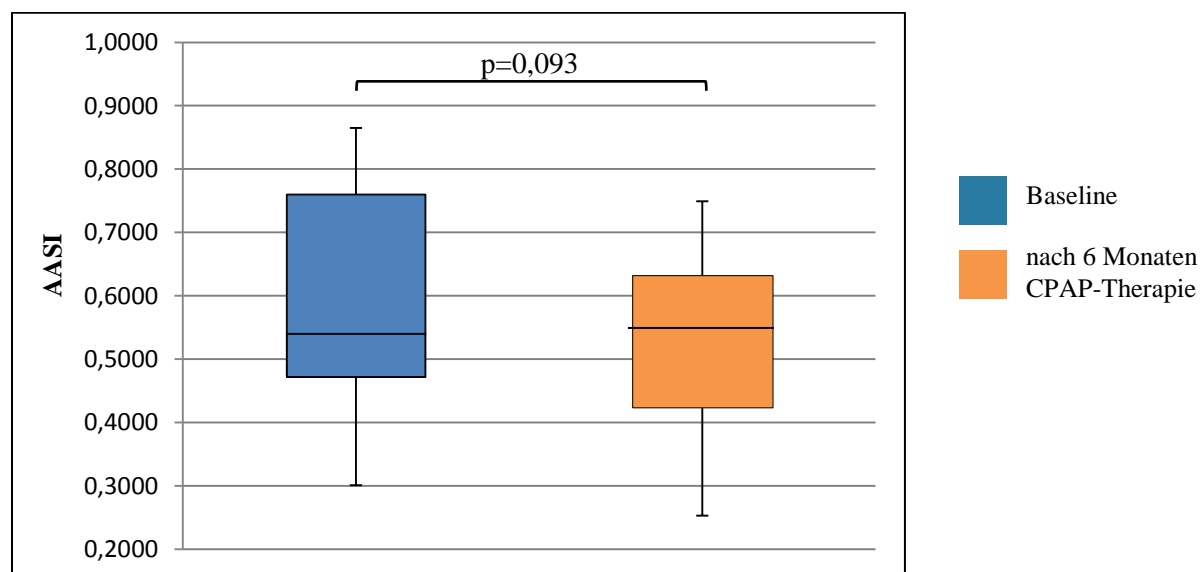


Abbildung 28 mittlerer AASI nach 6 Monate CPAP-Therapie

3.2.3.1.4 Lebensqualität

3.2.3.1.4.1 Körperliches Wohlbefinden

Die Analyse der Rohwerte bei Auswertung des WHO-5-Fragebogens ergab eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens von $14,6 \pm 5,7$ auf $17,4 \pm 4,1$ ($p=0,029$). Die Prävalenz von eingeschränktem Wohlbefinden zum baseline-Zeitpunkt konnte nach 6 Monaten CPAP-Therapie verringert werden (von 38,2 % ($n=7$) auf 11,1 % ($n=2$, $p=0,063$)).

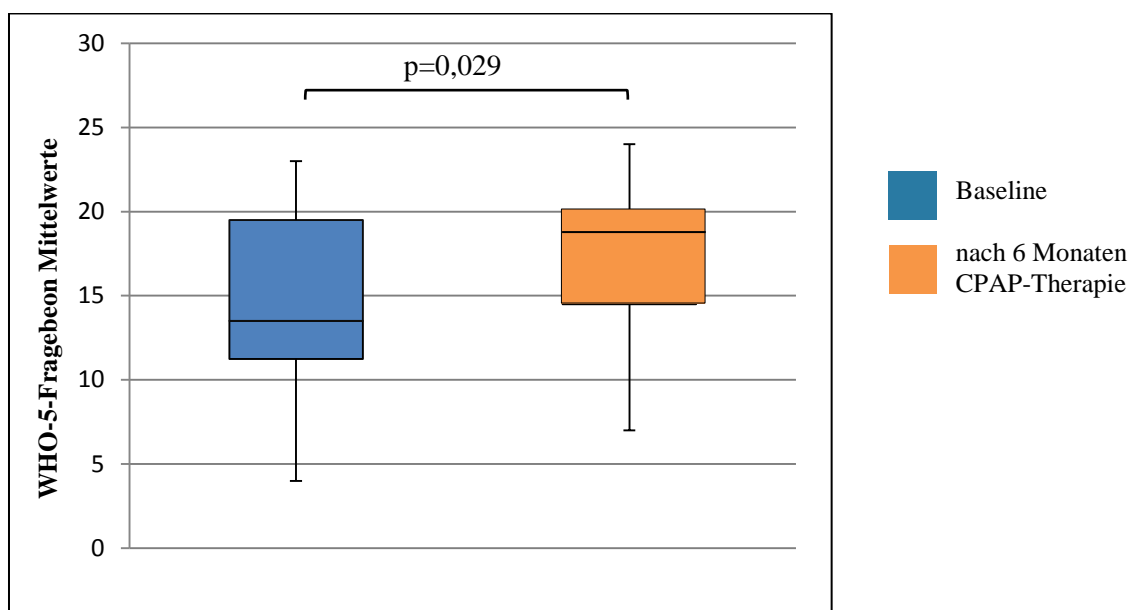


Abbildung 29 Mittelwerte des WHO-5-Fragebogen

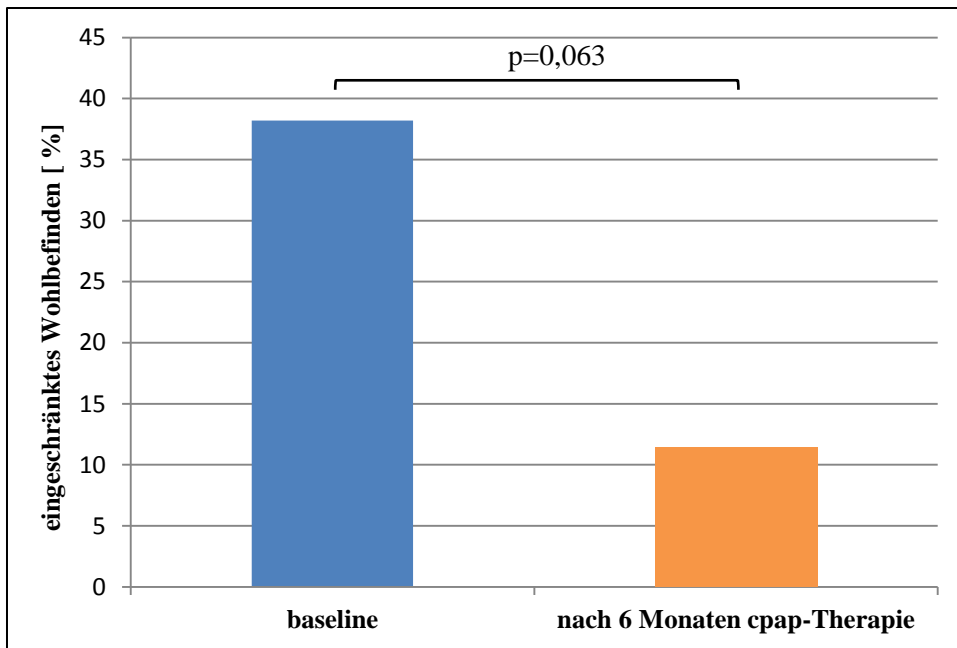


Abbildung 30 Eingeschränktes Wohlbefinden baseline und follow up (PP)

Die prozentuale Auswertung des WHO-Fragebogens, welche eine signifikante Veränderung des täglichen Wohlbefindens ausdrückt, ergab, dass bei 44,4 % (n=8) eine positive, bei 11,1 % (n=2) eine negative und bei 44,4 % (n=8) keine signifikante Veränderung auftrat.

3.2.3.1.4.2 Depression

Der MDI konnte von $13 \pm 9,5$ auf $11,0 \pm 6,5$ ($p=0,397$) gesenkt werden. Die Diagnosekriterien für eine Depression wurden zum baseline-Zeitpunkt von 16,7 % ($n=3$) der Patienten erfüllt. Dieser Anteil konnte nach 6 Monaten CPAP-Therapie auf 5,6 % ($n=1$) reduziert werden ($p=0,625$).

Tabelle 34 Erfüllte Diagnosekriterien einer Depression nach MDI

	Baseline	Follow up	p-Wert
n=18			
Depression			
keine	15 [83,3]	17 [94,4]	0,625
mild	1 [5,6]	0	
Moderat	1 [5,6]	1 [5,6]	1
schwer	1 [5,6]	0	

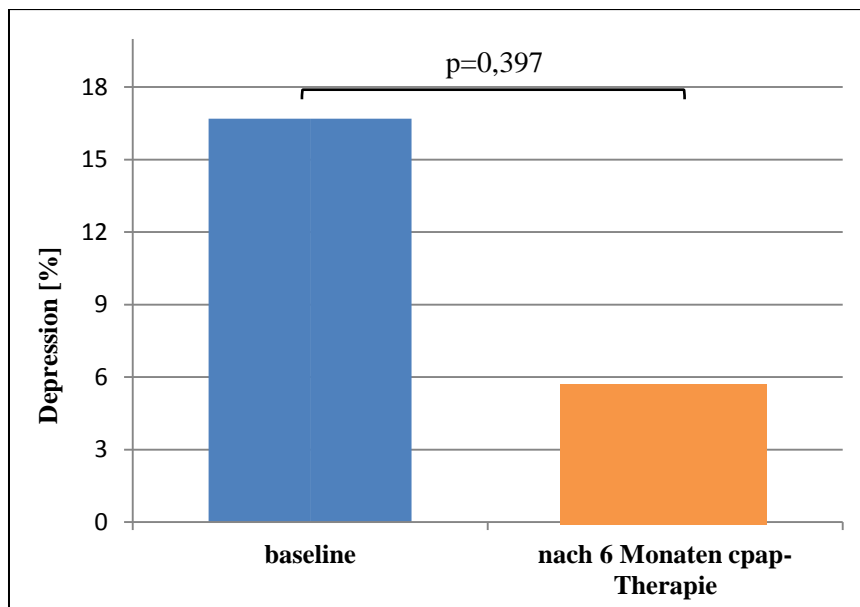


Abbildung 31 Prävalenz von Depression

3.2.3.1.4.3 Tagesmüdigkeit

Die Tagesmüdigkeit, gemessen anhand des ESS, wurde signifikant verbessert von $7,8 \pm 2,9$ auf $5,9 \pm 2,9$ ($p=0,037$). Der ESS-cut-off bei der Diagnostik einer ausgeprägten Tagesmüdigkeit lag bei ≥ 10 Punkten. Der Anteil von Patienten mit pathologischer Tagesmüdigkeit wurde von 27,8 % ($n=5$) vor auf 11,1 % ($n=2$) nach der CPAP-Therapie reduziert.

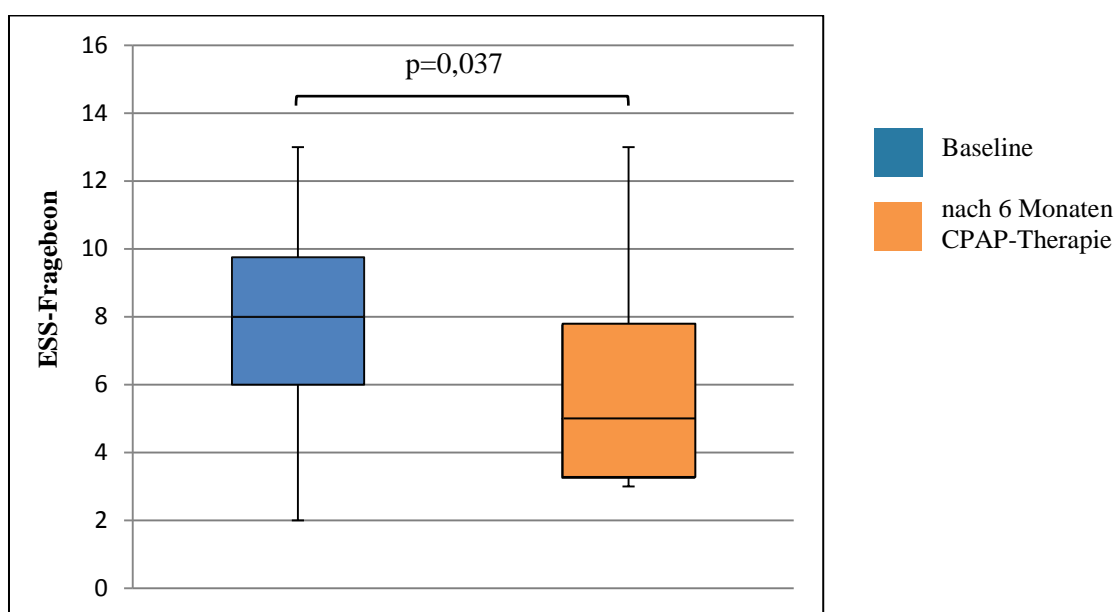


Abbildung 32 Veränderung der Tagesschläfrigkeit nach 6-monatiger CPAP-Behandlung

Die nachfolgende Tabelle 35 gibt den abschließenden Überblick über die Lebensqualität der Patienten wieder.

Tabelle 35 Lebensqualität MID, WHO und ESS (PP)

	Baseline	Follow-up	p-Wert
n=18			
Lebensqualität			
MDI	13 ± 9,5	11,0 ± 6,5	0,397
Depression	3 [16,7]	1 [5,6]	0,625
WHO Fragebogen zum Wohlbefinden	14,6 ± 5,7	17,4 ± 4,1	0,029
eingeschränktes Wohlbefinden	7 [38,9]	2 [11,1]	0,063
ESS	7,8 ± 2,9	5,9 ± 2,9	0,037

3.2.3.1.5 Blutparameter

Tabelle 36 Blutparameter (PP)

	Baseline	Follow-up	p-Wert
n=17			
Big-ET-1 [pg/ml]	0,44 ± 0,3	0,46 ± 0,4	0,746
LH [IU/l]	5,2 ± 3,2	4,1 ± 2,4	0,016
Testosteron [µg/l]	2,7 ± 1,1	2,6 ± 1,1	0,465
IL-6 [ng/l]	4,3 ± 2,4	15,5 ± 43,1	0,309
TNF [ng/l]	8,9 ± 2,4	8,3 ± 1,8	0,511
n=13 (b) n=17 (fu)			
NA [ng/l]	397,7 ± 191,7	303,0 ± 134,7	0,032
pathologisch	3 [23,1]	0	
n=18			
Gesamtcholesterin [mg/dl]	213,6 ± 43,5	201,5 ± 36,5	0,044
NüchternBZ [mg/dl]	119,4 ± 43,1	127,9 ± 47,9	0,584
HbA1c [%]	6,3 ± 0,8	6,3 ± 0,7	0,808
HDL [mg/dl]	36,2 ± 8,0	39,8 ± 7,0	0,001
LDL [mg/dl]	132,4 ± 32,3	124,2 ± 31,2	0,114
CRP [mg/l]	4,4 ± 3,4	4,0 ± 2,9	0,447

Die gemessenen Blutparameter für Gesamtcholesterin (p=0,044) und die LH-Level (p=0,016) zeigten eine signifikante Abnahmetendenz nach der CPAP-Therapie. Darüber hinaus konnte die HDL-Spiegel (p=0,001) signifikant gesteigert werden.

Des Weiteren sanken die NA-Level signifikant im Vergleich zwischen den beiden Untersuchungszeitpunkten ($p=0,032$).

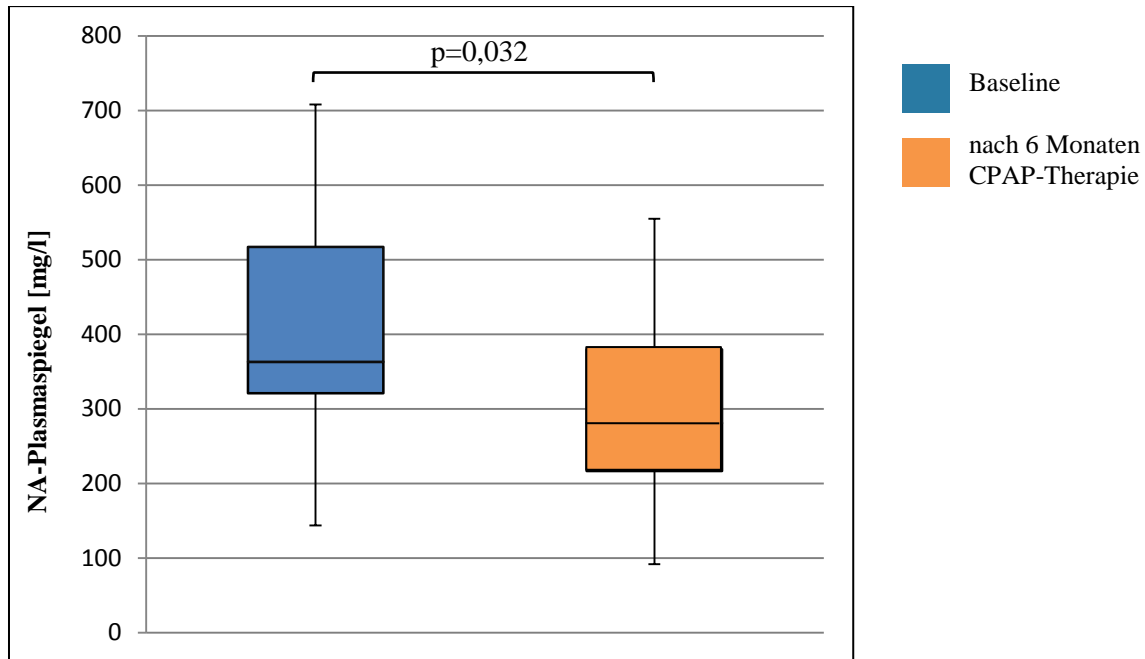


Abbildung 33 Serumspiegel von NA nach 6-monatiger CPAP-Therapie (PP)

Die Pulsdruckwerte waren im Verlauf der Therapie nahezu identisch.

Tabelle 37 Pulsdruck (PP)

	Baseline	Follow-up	p-Wert
n=18			
Pulsdruck gesamt	53,1 ± 9,6	55,5 ± 9,1	0,113
Pulsdruck pathologisch	4 [26,7]	4 [26,7]	1
Pulsdruck Tag	53,5 ± 9,9	56,9 ± 10,3	0,057
Pulsdruck Tag pathologisch	6 [40]	4 [26,7]	0,500
Pulsdruck Nacht	52,4 ± 10,7	52,5 ± 10,7	0,955
Pulsdruck Nacht pathologisch	4 [26,7]	2 [13,3]	0,500

4 Diskussion

4.1 CPAP und Hypertonie

Als Hauptergebnis konnte nachgewiesen werden, dass auch bei Patienten mit vorbestehender EndoD in Form von ED durch Anwendung der CPAP-Therapie eine Normalisierung des 24-Stunden-Blutdruckprofils erreicht wird. Die in unserer Studie erreichte Senkung der vor allem in der Nacht gemessenen Blutdruckwerte stimmen mit den Ergebnissen der aktuellen Metaanalyse von Fava et al.²⁶⁰ überein, in der 31 randomisiert-kontrollierte Studien mit 1820 Patienten untersucht wurden. Die Ergebnisse zeigen eine Reduktion am Tag von $2,2 \pm 0,7$ mmHg systolisch und $1,9 \pm 0,6$ mmHg diastolisch. Für die nächtlichen Werte konnte eine Reduktion von $3,8 \pm 0,8$ mmHg systolisch und $1,8 \pm 0,6$ mmHg diastolisch detektiert werden.²⁶⁰

Da Studien gezeigt haben, dass die CPAP-Therapie den Blutdruck bei Patienten mit resistenter Hypertonie ebenso wie bei non-resistenter Hypertonie senkt, hielten wir diesbezüglich eine Adjustierung bei der Bewertung der Ergebnisse für obsolet.^{408,409}

Wie bereits aus anderen Arbeiten^{35,264,410,411} bekannt, zeigte sich auch in unserer Studie der stärkste blutdrucksenkende Effekt bei den in der Nacht gemessenen Blutdruckwerten und bei der Messung der diastolischen Blutdruckwerte. Vor allem Studien, die Patienten mit einem AHI > 30 analysierten, zeigten eine signifikante Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte.⁴¹¹ Eine mögliche Erklärung hierfür könnte sein, dass der diastolische Wert vor allem von der Vasokonstriktion, also den peripheren Widerstand, beeinflusst von ET, NO und NA, abhängt.

Der deutliche Effekt bezüglich der nächtlichen Werte resultiert aus den reduzierten hypoxämischen Phasen dank effektiver CPAP-Behandlung.

Der sofortige nächtliche Blutdruckabfall wird durch den direkten Effekt der CPAP-Behandlung innerhalb von Minuten nachweisbar,⁴¹² wohingegen die Regulation der am Tag gemessene Blutdruckwerte multifaktoriell erscheint. Unter den Faktoren sind etwa die physische Aktivität, der emotionalen Stress, das Ernährungsverhalten, Rauchen und Alkoholkonsum zu nennen. Diese Vermutung wird bestätigt durch Narkiewicz et al.²⁴⁹, der eine sofortige Reduktion lediglich des nächtlichen Sympathikotonus unmittelbar nach CPAP-Einleitung beobachtete. Dem gegenüber ließ sich dieser Effekt am Tag erst nach 6 Monaten nachweisen.

Aufgrund der Studienlage ist man sich einig, dass der nächtliche systolische Blutdruck den besten Prädiktor für das kardiovaskuläre Risiko darstellt, verglichen mit dem systolischen Blutdruck am Tag.²⁷⁸ Auch in Bezug auf die Entwicklung einer Linksherzhypertrophie scheint der nächtliche systolische Blutdruck eine entscheidende Rolle zu spielen.⁴¹³ Sowohl die Dublin Outcome Studie,³¹⁶ die 5292 Patienten mit Hypertonie untersuchte, als auch einige andere wissenschaftliche Arbeiten^{414,415} bestätigten diese Annahme.

Unter Berücksichtigung dieses Sachverhalts erlaubt das Ergebnis unserer Studie die Annahme, dass durch die CPAP-Therapie bei Patienten mit schwergradigem OSAS und gleichzeitig vorliegender EndoD das kardiovaskuläre Risiko signifikant reduziert werden kann.

Einige Untersuchungen lassen vermuten, dass bei OSAS-Patienten der Anstieg des diastolischen Blutdrucks gegebenenfalls die als erstes auftretende Veränderung einer zukünftigen Hypertonie ist. Diese Vermutung stützt sich darauf, da sich bei Patienten mit der Erstdiagnose OSAS erhöhte diastolische Blutdruckwerte zeigten⁴¹⁶ und die diastolische und systolisch-diastolische Hypertonie-Typen am häufigsten auftreten.¹⁵⁶ Daraus leitet sich für die Behandlung die Notwendigkeit ab ein besonderes Augenmerk vor allem auf diastolische Blutdruckwerte zu legen, um frühzeitig intervenieren zu können.

Die Analyse bezüglich der Frage, wie viele Patienten auch noch nach 6-monatiger CPAP-Therapie unter hypertonen Blutdruckwerten litten, macht deutlich, dass die CPAP-Therapie die absoluten Werte senkt, jedoch die Definition der Hypertonie bei vielen Patienten weiterhin erfüllt bleibt. Daraus lässt sich schließen, dass eine multimodale Therapie der Hypertonie bei Patienten mit OSAS mittels antihypertensiver Medikation dringend erforderlich ist.

Der zum baseline-Zeitpunkt vorliegende OSA-Schweregrad, der baseline Blutdruck und die compliance bezüglich der CPAP-Anwendung sind wichtige Faktoren, die den gesamten klinischen Therapieerfolg beeinflussen. Dies folgt aus der Tatsache, dass eine stärkere Reduktion des Blutdrucks unter CPAP-Therapie bei Patienten mit hohem AHI zu erwarten ist. Aus der Studie von Phillips et al.⁴¹⁷ ließ sich ableiten, dass sich die blutdrucksenkenden Effekte am stärksten bei einer Compliance > fünf Stunden/Nacht bei schwerer OSAS zeigten. Diese Kriterien wurden in unserer Studie erfüllt.

Die aktuellsten Metaanalysen statuieren einen positiven Effekt der CPAP-Therapie mit Blick auf die Blutdrucksenkung. Allerdings ist es wichtig zu beachten, dass es grundsätzliche Unterschiede innerhalb der einzelnen analysierten Studienprotokolle gab. Diese beinhalteten die Definition von Hypertonie, die Kriterien für den OSA-Schweregrad, die Methode der Blutdruckmessung und die Anwendungsdauer sowie compliance der CPAP-Therapie. Ein head to head Vergleich ist somit nur eingeschränkt möglich.

Es gibt jedoch auch Studien, die keinen positiven Effekt nachweisen konnten. Vermutlich ist der Grund hierfür vor allem die Verwendung unterschiedlicher Klassifikation des Schweregrades der OSA. Dies führte zum Einschluss von Patienten mit erniedrigtem Schweregrad. Dies resultiert letztlich in einer Unterschätzung der tatsächlichen Effektivität der CPAP-Therapie.

Ein weiterer Grund könnte die unterschiedliche Dauer der Anwendung der CPAP-Behandlung sein. Dernaika et al.⁴¹⁸ zeigte, dass eine Reduktion des systolischen Blutdrucks erst nach 6-monatiger Behandlung eintrat.

Die effektive Durchführung der CPAP-Therapie ist Voraussetzung für den Nachweis des blutdruckreduzierenden Einflusses. Ein AHI < 5/Stunden stellt hierfür einen guten Indikator dar.³⁶ Unter Berücksichtigung dieser Kriterien wurde bei all unseren Patienten eine effektive Behandlung durchgeführt.

Ein weiterer zu berücksichtigender Punkt ist die Anwendungsdauer pro Nacht. Die meisten klinischen Studien weisen eine mittlere CPAP-Anwendung von lediglich 4-5 Stunden pro Nacht auf. Die mittlere tägliche Nutzung in unserer Studie lag bei 5,8 Stunden und ist damit deutlich höher. Dennoch bleibt ein vermeintlich großer Anteil des Schlafes somit unbehandelt. Daraus lässt sich schließen, dass der vollständige Effekt von CPAP nach wie vor unterschätzt wird.

Ein weiterer Grund für die nur geringgradig ausgeprägte Veränderung der absoluten Blutdruckwerte stellt Guyenet et al.⁴¹⁹ dar. Er betrachtet Hypertonie als eine zentrale Störung der autonomen Kontrollmechanismen, und stellt fest, dass gegenregulatorische Maßnahmen darauf ausgerichtet sind, den Blutdruck innerhalb eines relativ schmalen Fensters konstant zu halten. Dies geschieht durch Veränderung im Bereich der Vasokonstriktion oder Vasodilatation. Die geschilderten Mechanismen könnten eine Erklärung dafür sein, dass es nur zu moderaten Veränderungen der Blutdruckwerte kommt.

Auch wenn eine Senkung der Blutdruckwerte von nur wenigen mmHg für das einzelne Individuum trivial erscheint, hat der Einfluss der CPAP-Behandlung für eine große Population

jedoch einen großen Benefit.⁴²⁰ Dies geschieht, indem beispielsweise das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und Schlaganfall reduziert wird. Die Metaanalysen von Lewington et al.⁴⁰⁸ (61 Studien umfassend) und von Law et al.^{421,422} (147 Studien umfassend), die den Zusammenhang von Blutdruck und kardiovaskulärer Mortalität untersuchten, erbrachten folgende Ergebnisse: eine Reduktion von 2 mmHg des systolischen Blutdrucks senkte die Mortalität durch Schlaganfall um 10 % und die Mortalität von ischämischen Herzerkrankungen um 7 %. Durch Reduktion des diastolischen Blutdrucks konnten circa doppelt so große Effekte erzielt werden.

Eine andere Metaanalyse von Studien mit antihypertensiver Medikation zeigte, dass ein um 10 mmHg gesenkter systolischer Blutdruck im Vergleich zu einer 5mmHg-Reduktion mit einer Senkung des kardiovaskulären Risikos um 22 % und das Schlaganfallrisiko um 41 % assoziiert ist.⁴²²

Es lässt sich schlussfolgern, dass auch geringfügige Veränderungen vor allem des nächtlichen Blutdrucks eine potenziell starke Reduktion der drohenden kardio- und zerebrovaskulären Komplikationen bedeutet.

In der Untersuchung von Lozano et al.⁴²³ wurde bei Patienten mit resistenter Hypertonie und OSAS bei einer 3-monatigen Therapie eine Reduktion des 24-Stunden-Blutdruckprofils erzielt. Dies geschah bei einer CPAP-Anwendung > 5,8 Stunden pro Nacht. In unserer Studie lag die mittlere Nutzungsdauer bei 5,8 Stunden/Nacht. Es könnte also sein, dass Patienten mit resistenter Hypertonie in unserer Studie nicht umfänglich von der CPAP-Therapie profitieren konnten und so die erhöhten Blutdruckwerte am Tag zustande kamen.

Andere Studien haben gezeigt, dass sowohl bei Patienten mit gut eingestelltem Hypertonus, als auch bei Patienten mit derangierten Blutdruckwerten die CPAP-Therapie eine Senkung des mittleren Blutdruckniveaus erreicht. Jedoch fällt bei Patienten ohne vorherige adäquate Blutdruckmedikation der CPAP-Effekt deutlicher aus.^{262,418}

Insgesamt zeigt jedoch der systematische review-Artikel von Hu et al.⁴²⁴, dass sich der größte klinische Benefit zur Blutdrucksenkung durch die Kombination von CPAP-Therapie und antihypertensiver Medikation erzielen lässt.

Dank der Beobachtungsstudie von José Marin²⁵⁷ konnte der CPAP-Therapie sogar eine präventive Wirkung auf das kardiovaskulären Risiko zugeschrieben werden. Er beobachtete 1889 Patienten über einen Zeitraum von 12,2 Jahren, wobei während dieser Zeit ein Drittel der Teilnehmer eine arterielle Hypertonie entwickelte. Bei Patienten, die in die Therapie einge-

willigt hatten, diese aber inkonsequent durchführten, kam es bei 80 Prozent der Patienten zu einer arteriellen Hypertonie.

Die Frage ob die Messmethode die nächtlichen Blutdruckwerte beeinflusst, wird nach wie vor kontrovers diskutiert. Middeke zeigte, dass sich durch die Messungen während des Schlafs kein signifikanter Anstieg des Blutdrucks zeigte. Es kommt somit nicht zu falsch hypertonen Blutdruckwerten aufgrund der Messmethode. Die Verbesserung des Dipping-Verhaltens würde somit nicht signifikant beeinflusst werden.⁴²⁵ Der Schlaf könnte zwar durch die Messung häufiger kurzfristig gestört werden, es kommt jedoch zu keiner Alarmreaktion und somit auch zu keinem Blutdruckanstieg.⁴²⁶ Dem gegenüber stehen neuere Untersuchungen, die zeigen, dass es sehr wohl bei der ABDM durch den Messvorgang in 64 % der Messungen zu Arousals kommt. Folglich zeigen sich erhöhte systolische und diastolische Blutdruckwerten.⁴²⁷

Es lässt sich hieraus ableiten, dass der tatsächliche Einfluss von CPAP auf den ambulant gemessenen nächtlichen Blutdruck bezüglich der Vergleichbarkeit von Studienergebnisse schwer abschätzbar ist.

4.2 Sympathische Dysfunktion und OSAS

In anderen Studien wurden bei Patienten mit OSA erhöhte NA-Level im Urin nachgewiesen, die durch CPAP-Therapie reduziert wurden.^{255,428-431} In unserer Studie wiesen 23,1 % der Patienten vor CPAP-Therapie ebenfalls pathologische NA-Plasmaspiegel auf, die sich nach der Behandlung normalisierten. Dieser Unterschied war signifikante ($p=0,032$). Unsere Ergebnisse stimmen damit mit der aktuellen Forschungslage überein.

4.3 Auswirkung der CPAP-Therapie auf das Dipping- und Rising-Verhalten

Die Therapie mit nasaler CPAP-Beatmung vermindert die Anzahl der Apnoephasen, reduziert die Aktivität des sympathischen Nervensystems und ermöglicht somit eine Wiederherstellung des natürlichen 24-Stunden-Blutdruckprofils.^{35,36,323}

Die Wisconsin Sleep Cohort Studie, sowie Young et al.¹¹ fanden einen schweregradabhängigen Zusammenhang zwischen schlafbezogener Atmungsstörung und dem 24-Stunden-Blutdruckprofil, unabhängig von anderen Kofaktoren. In unserer Studie lag die Prävalenz von Non-dipping bei 74,3 % der unbehandelten Patienten. Diese Angaben stimmen mit denen aus anderen Untersuchungen überein.¹⁵⁶ Die Ergebnisse unterstützen die These von Portaluppi et al.⁴³², der postulierte, dass Patienten mit Non-dipping eine hohe Wahrscheinlichkeit für gleichzeitig bestehende SBAS haben.

Die Behandlung mit CPAP zeigt Ergebnisse in Form einer Reduktion der nächtlichen sympathischen Aktivität und verbessert so den nächtlichen Blutdruck und den Blutdruck am Tag. In der Studie von Akashiba et al.⁴¹⁰ lag die Prävalenz der Non-dipper bei 58 % (22/38). Nach nur 3-tägiger CPAP-Therapie wurden 15 von 22 Patienten die vorher Non-dipper waren zu Dippern. Auch Lozano et al.⁴²³ konnte eine Verbesserung des Dipping-Verhaltens von 24,1 % auf 51,7 % nach 3 monatiger CPAP-Therapie nachweisen. Mit diesem Resultat und den Ergebnissen einer vorausgegangenen Studie^{311,409,433} stimmt unser Resultat überein. Wir konnten eine Reduktion des Non-dippings von 73,3 % auf 26,7 % ($p=0,039$) nach 6-monatiger CPAP-Therapie nachweisen.

Das Ergebnis unserer Studie, dass durch CPAP-Behandlung der Anteil an Risern, welche unter einem besonders hohen kardiovaskulären Risiko leiden, gesenkt werden kann, wird durch die Ergebnisse von Martinez et al.⁴⁰⁹ bestätigt.

Die Reduktion des kardiovaskulären Risikos in prospektiven epidemiologischen Studien scheint außerhalb der Reichweite der lediglich moderat reduzierten absoluten Blutdruckwerte zu sein. Dies impliziert, dass die CPAP-Therapie noch weitere profitable Effekte bezüglich der kardiovaskulären Gesundheit besitzt. Folglich ergibt sich die Hypothese, dass die Fähigkeit der CPAP-Therapie zur Veränderung des Dipping-Verhaltens eine wichtige Rolle hinsichtlich des kardiovaskulären Risikos spielt.

4.4 Einfluss der CPAP-Therapie auf den AASI

Die Mechanismen durch welche die CPAP-Behandlung die arterielle Steifigkeit verbessert, sind wahrscheinlich eine Kombination aus wiederhergestellter endothelialer Funktion^{41,44} und der Reduktion des Sympathikotonus.²⁴⁹ Dies geschieht durch Verminderung des sympathischen outputs und erhöhter Katecholamin-clearance, was wiederum zur Verbesserung der Gefäßsteifigkeit beiträgt.^{242,434} Die vaskuläre glatte Muskulatur wird direkt durch die NO-abhängige Vasodilatation des Endothels und den vasokonstriktorischen Effekt des Sympathikus beeinflusst.

Es gibt nach wie vor kontroverse Meinungen, bis zu welchem Ausmaß der AASI tatsächlich arterielle Steifigkeit reflektiert, oder ob er vor allem von anderen Parametern wie dem Dipping, dem Tag/Nacht-Verhältnis der Blutdruckwerte, der Herzfrequenz oder dem peripheren Widerstand beeinflusst wird. Dies würde jedoch seine Spezifität für die arterielle Steifigkeit einschränken.⁴³⁵

Des Weiteren muss erwähnt werden, dass der AASI aufgrund schlechter Reproduzierbarkeit⁴³⁶ und Mangel an direkter Korrelation zu anderen, bereits etablierten, Messmethoden der arteriellen Steifigkeit in der Kritik steht.^{437,438}

Der AASI zeigte in unserer Studie eine moderate Abnahme von 0,08. Sie war nicht signifikant.

Die inkonsistenten Ergebnisse im Vergleich zu anderen Studien, könnten daraus resultieren, dass der AASI abhängig ist von dem Verhältnis der Anzahl der in der Nacht gemessenen zu den am Tag gemessenen Blutdruckwerten. Das Verhältnis hängt zum einen vom Messintervall, zum anderen von der Dauer der Nacht ab.^{439,440}

Außerdem stellte Adiyaman et al.⁴⁴¹ fest, dass große Variationen innerhalb der Blutdruckwerte eines Patienten den AASI maßgeblich beeinflussen. Der Autor schlägt eine goodness-of-fit Anpassung der AASI-Regressionsgeraden vor, um den AASI mit bereits etablierten kardiovaskulären Risikofaktoren besser korrelieren zu können.⁴⁴¹

Litvin et al.⁴⁴² zeigte, dass die Anwendung von antihypertensiver Medikation einen nicht signifikanten Einfluss auf den AASI hatte. Erst durch die Kombination von CPAP und antihypertensiver Medikation konnte eine Reduktion des AASI erreicht werden. Diese Ergebnisse wurden durch weitere Metaanalysen gestützt: sie zeigten ebenfalls nur einen marginalen Effekt von alleiniger antihypertensiver Therapie auf den AASI.⁴⁴³

Außerdem reduzierten sich die pathologischen Werte nach 3-wöchiger Kombinationstherapie von CPAP mit antihypertensiven Medikamenten von 61 % auf 32 %. In unserer Studie lagen diesbezüglich keine nennenswerte Veränderung vor. Ursache hierfür könnte sein, dass im Vergleich zur Studie von Litvin et al.⁴⁴² sowohl Frauen als auch Männer untersucht wurden und die Studienpopulation zudem deutlich größer war. Außerdem wurden im Gegensatz zur unserer Studie Patienten mit Diabetes mellitus und Herzrhythmusstörungen ausgeschlossen. Ein weiterer Unterschied bestand darin, dass die CPAP-Behandlung bei Patienten erst angewendet wurde, wenn diese normotensive Werte aufwiesen.

Bei den Patienten in unserer Studie lag bereits bei allen Patienten ein endothelialer und teilweise sogar schon ein kardiovaskulärer Schaden vor. Leider gibt es in der Studie von Litvin et al. keine Aussage diesbezüglich. Das Vorliegen der arteriellen Steifigkeit in Form von kardiovaskulären Erkrankungen lässt vermuten, dass der Prozess der Atherosklerose schon weiter fortgeschritten war, was auf eine nur noch eingeschränkte Reversibilität durch CPAP-Anwendung hindeutet.

Nichtsdestotrotz zeigen viele Studien einen positiven Effekt der CPAP-Therapie auf die arterielle Steifigkeit.⁴⁴⁴⁻⁴⁴⁷ Untermuert wird dies durch die Metaanalyse von Vlachantoni et al.⁴⁴⁷ Er wies eine signifikante Verbesserung der Indikatoren für arterielle Steifigkeit durch CPAP-Therapie nach. Dies unterstreicht die Relevanz der Detektion der frühen vaskulären Dysfunktion bei OSA. Es ist allseits bekannt, dass EndoD und arterielle Steifigkeit den Beginn der Atherosklerose markieren und mit kardiovaskulären Risiken verbunden sind.

4.5 CPAP und IMD

Die IMD der Arteria carotis wurde von vielen Forschungsgruppen in Studien mit OSAS Patienten untersucht. Querschnittsstudien haben gezeigt, dass OSA wahrscheinlich zu verfrühter Atherosklerose führt, repräsentiert durch die erhöhte IMD und das Vorliegen von Plaques in Abwesenheit von anderen Komorbiditäten.^{349,351,448}

Die Mechanismen durch die das OSAS die Atherosklerose fördert, sind noch unklar. Experimentelle Studien haben eine direkte Verbindung zwischen Deoxygenierung und degenerativen Veränderungen in der arteriellen Wand nachgewiesen.

Zusätzlich führt kardiovaskuläre Instabilität zu schnellen und wiederholten Veränderungen des Blutdrucks wie auch zu einer kontinuierlichen Veränderung der Blutviskosität. Jene Instabilitäten sind bei OSAS-Patienten beschrieben worden. Dies weist darauf hin, dass so die pathologischen Veränderungen der Gefäßwände stimuliert und aufrechterhalten werden.⁴⁴⁹⁻⁴⁵¹

In unserer Studie zeigte sich ein nicht signifikanter minimaler Rückgang der IMD, sowohl der rechten als auch der linken Arteria carotis. Pathologische Werte konnten auf der rechten Seite von 22,2 % auf 11,1 % reduziert werden. Die Untersuchungen der Patienten wurden zur Minimierung von Messfehlern aufgrund von Interobservervariabilität von ein und demselben fachkundigen Arzt durchgeführt .

Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Hui et al.³⁶², der eine signifikante Reduktion der IMD nach CPAP-Therapie zeigte.

Der die IMD reduzierende Effekt wird sich vor allem bei der Analyse von Patienten ohne kardiovaskuläre Vorerkrankungen deutlich. Da in unserer Studienpopulation 50 % der Patienten bereits eine kardiale Vorerkrankung aufwiesen, könnte dies dazu beitragen haben, dass sich keine signifikante Reduktion der IMD nachweisen ließ. Darüber hinaus weist der BMI eine positive Korrelation mit der IMD auf.⁴⁵² Bei Patienten in unserer Studie lag im Vergleich zu Hui et al. ein deutlich erhöhtes BMI vor, was auf gesteigerte Atherosklerose und erhöhte IMD schließen lässt. Des Weiteren waren bei Hui et al.³⁵⁶ die Patienten im Schnitt 10 Jahre jünger, das Risiko für artherosklerotische Prozesse steigt aber mit zunehmendem Alter. Ebenso sinkt auch das Ausmaß der Reversibilität dieser atherosklerotischer Prozesse. Diese Faktoren könnten erklären, warum sich in unserer Studie kein signifikanter Unterschied bezüglich der Reduktion der IMD zeigte.

In der Tat sind die beschriebenen strukturellen Veränderungen und Schäden der Gefäßwände meist irreversibel. Die künftigen therapeutischen Ansätze sollten daher vermehrt auf die funktionelle Verbesserung des Gefäßsystems beziehungsweise auf präventive Maßnahmen abzielen.

Es ist zu betonen, dass sowohl Hypertonie, Hypercholesterinämie und hohe BMI-Werte positiv mit der Progression der Atherosklerose assoziiert sind. Diese Faktoren spiegeln sich in der IMD der Arteria carotis wider.⁴⁵³ All diese Parameter wiesen in unserer Studienpopulation eine hohe Prävalenz auf, was die nur moderat ausfallende Reduktion der IMD erklären konnte.

4.6 CPAP und big-ET-1

Die Datenlage bezüglich erhöhter ET-Spiegel bei OSAS ist sich uneinig. Einige Studien haben gezeigt, dass eine erhöhte big-ET-1-Konzentration im Vergleich zu einer gesunden Kontrollgruppe bei Patienten mit OSAS vorlag. Die Spiegel konnten nach compliant durchgeführter CPAP-Therapie signifikant reduziert werden.^{145,234,239,454} Andere Studien verzeichneten jedoch keine erhöhten Level oder relevante Veränderung durch Behandlung mit CPAP. Wieder andere Studien zeigten eine relevante Veränderung nur zu bestimmten Messzeitpunkten.^{145,212,233,235,237–240}

Unsere Studie konnte keine signifikante Veränderung nachweisen. Dies könnte mit dem Blutabnahmezeitpunkt zusammenhängen. Anunciato et al.²³⁸ berichtet in seiner Studie lediglich über veränderte big-ET-1-Spiegel zum morgendlichen Abnahmezeitpunkt. Abnahmen zu anderen Uhrzeiten zeigten keine Reduktion verglichen zur Kontrollgruppe. Dies lässt sich mit der übersteigerten nächtlichen Sympathikusaktivität erklären, welche damit mutmaßlich am Morgen kurz nach Beenden der aktivierenden Situation des vegetativen Nervensystems erhöhte ET-Spiegel verursacht.

Nicht destotrotz geben die zirkulierenden ET-1 Spiegel oder die ET-1-Vorstufe nicht genau deren Produktion wider.⁴⁵⁵ Man kann also nicht behaupten, dass normale ET-1 Spiegel eine erhöhte vaskuläre Produktion bei OSA-Patienten ausschließt.

Unglücklicherweise gibt es bisher noch keinem Konsens bezüglich eines definitiven Protokolls, das die reproduzierbare Bestimmung von ET-1 und big-ET-1 in unterschiedlichen biologischen Flüssigkeiten vorgibt. Daher existieren viele unterschiedliche Extraktionsprotokolle, woraus sich stark unterschiedliche Normwertangaben von 0,5 bis 50 pg/ml ergeben.⁴⁵⁶ Diese große Variation entsteht aufgrund der Schwierigkeit, eine akkurate Bestimmung der big-ET-1-Level durchzuführen, die wiederum in Abhängigkeit von der Selektivität der verfügbaren Antikörper und deren Potenzial Interferenzen mit anderen Materialien zu minimieren, begründet ist.⁴⁵⁶ Folglich ist ein Vergleich der Ergebnisse unterschiedlicher Studien sehr schwierig.

Um festzustellen, ob erhöhte Plasma big-ET-Spiegel in OSA eine pathogenetische Rolle spielen, ob sie Ursache oder Konsequenz der vaskulären Schädigung sind oder nur ein reines Epiphänomen darstellen und ob bei Patienten mit ED und OSA die CPAP-Therapie die Spiegel reduzieren kann sind weitere Forschungsbemühungen erforderlich.

4.7 CPAP und ED

Querschnittsstudien zeigen, dass ED bei der Hälfte aller Männer mit OSA auftritt. Anhand der beschriebenen Pathogenese von ED bei Patienten mit OSAS, wird deutlich, dass die EndoD eine der Hauptursachen für ED darstellt. Durch Behandlung mit CPAP wurde ein positiver Effekt auch auf die subjektive sexuelle Situation festgestellt.

Observationsstudien, bei denen Patienten mit OSA und ED mittels CPAP behandelt wurden, zeigen unterschiedliche Ergebnisse in Bezug auf die Verbesserung der ED.¹¹¹ Allerdings basiert diese Aussage auf unkontrollierten Beobachtungsstudien. Studien mittels eines randomisierten und/oder scheinkontrolliertem Ansatzes stehen bisher noch aus. Die Arbeit von Li et al.⁴⁵⁷, der eine Gruppe mit CPAP-Therapie mit einer Kontrollgruppe ohne Behandlung verglich, konnte eine signifikante Verbesserung detektieren. Langfristige unkontrollierte Studien haben die Verbesserung unter CPAP-Therapie ebenfalls bestätigt, sofern ein schwergradiges OSAS vorlag.^{458,459} Dem gegenüber stehen die Ergebnisse von Karacan und Karatas, die nur bei einem Teil der Patienten eine Verbesserung der ED feststellen konnten.⁴⁶⁰

Die Effektstärke der Therapie hängt wahrscheinlich von der Schwere der OSA ab,⁴⁶¹ da bei Patienten mit hochgradiger OSA niedrige nächtliche SpO₂-Werte und CPAP-Compliance als Prädiktoren für die Verbesserung der ED festgestellt werden konnten.⁴⁵⁹

Andere randomisierte Studien, die Sildenafil (PDE5-Inhibitor), CPAP und Sildenafil und CPAP verglichen, zeigen, dass sich durch eine Kombinationstherapie eine signifikante Verbesserung erzielen lässt. Dabei muss allerdings beachtet werden, dass PDE5-Inhibitoren die SBAS verschlechtern.^{462,463}

Häufig angewendete Blutdruckmedikamente haben ebenfalls einen Einfluss auf die ED. β -Blocker (abgesehen von Nebivolol mit NO-freisetzender Wirkung)⁴⁶⁴ verstärken potenziell die ED, wohingegen ACE-Inhibitoren als neutral angesehen werden.

Innerhalb unserer Studie zeigte sich keine klinisch relevante Verbesserung der ED nach 6-monatiger CPAP-Therapie. Unserer Ergebnisse stimmen damit teilweise mit den bisher ge-

funden Ergebnissen überein.⁴⁵⁹ Budweiser et al.³⁷⁷ berichtete über eine Verbesserung von > 4 Punkten (= klinisch relevant) unter Anwendung der EF-Subdomäne des IIEF-15 bei lediglich 12,1 % der Patienten, wohingegen 52,7 % keine signifikante Veränderung der erektilen Funktion zeigten.

Wie Budweiser et al.¹⁰⁹ bereits bemerkte, wendete Margel et al.⁴⁵⁹, der einen positiven Effekt nachweisen konnte, einige Ausschlusskriterien an, wohingegen bei Patienten in unserer Studie, ebenso wie bei Budweiser et al.¹⁰⁹ zusätzliche Risikofaktoren für eine ED vorlagen. Man geht davon aus, dass diese den negativen Effekt der nächtlichen Hypoxämie verstärken. Diese Annahme wird unterstützt durch Experimente die gezeigt haben, dass Arterien besonders empfindlich für Hypoxämie sind, falls andere Risikofaktoren wie Hyperlipidämie vorliegen.⁴⁶⁵

Abschließend lässt sich also sagen, dass bei Patienten mit ED und OSA die CPAP-Therapie in einigen Fällen die sexuelle Funktion verbessert oder zumindest erhält.

4.8 Einfluss der CPAP-Therapie auf die Lebensqualität

Lebensqualität wird unter anderem definiert als der Zustand des Wohlbefindens, den ein Individuum erlebt, messbar anhand der Funktionalität, Gesundheit und Zufriedenheit innerhalb persönlicher Dimensionen des Einzelnen.⁴⁶⁶

Gemäß der AASM ist OSAS mit einer beeinträchtigten Lebensqualität assoziiert.⁴⁶⁷ Die repetitive Atemwegsobstruktion und die daraus resultierenden Arousals, die intermittierende Hypoxämie und die Sympathikusaktivierung tragen jeweils dramatisch zur Verschlechterung der Schlafqualität bei und beeinflussen so die Lebensqualität maßgeblich.

Einige andere Autoren beschreiben Lebensqualität als physische sowie emotionale Gesundheit und soziale Funktion, die durch OSAS stark beeinträchtigt wird.⁴⁶⁸

Unter Berücksichtigung dieser Definition ist festzuhalten, dass die CPAP-Behandlung Symptome wie Tagesschläfrigkeit und Konzentrationsstörungen verbessert und somit auch die Lebensqualität bei den meisten OSAS-Patienten steigert.^{28,29,469}

Von einigen Autoren wird allerdings insgesamt bezweifelt, ob und wenn ja wie groß der Einfluss von CPAP-Behandlung auf die Lebensqualität überhaupt ist.^{470,471} Widersprüchliche Aussagen bezüglich der Verbesserung der Lebensqualität durch CPAP scheinen aufgrund von Mangel an Sensitivität der Fragebögen für geringgradige Änderungen des Wohlbefindens innerhalb einer Population zu entstehen.

Die Analyse des WHO-5 Fragebogens in unserer Studie ergab eine signifikante Verbesserung des allgemeinen Wohlbefindens. Die Prävalenz des eingeschränkten Wohlbefindens zum baseline-Zeitpunkt konnte nach 6 Monaten CPAP-Therapie verringert werden ($p=0,063$). Unsere Ergebnisse stimmen damit mit denen der aktuellen Studienlage überein.⁴⁷²

In einer großen Metaanalyse konnte gezeigt werden, dass CPAP die Tagesschläfrigkeit gemäß des ESS im Mittel um 4 Punkte reduzierte.⁴⁷³ In unserer Studie wurde eine Reduktion von 2 Punkten sichtbar, wahrscheinlich aufgrund des anfänglichen niedrigeren Mittelwerts. Dieser betrug in unserer Population nämlich nur 7,8 und war damit per definitionem nicht pathologisch erhöht.

Die Tagesmüdigkeit, gemessen anhand des ESS, wurde signifikant verbessert ($p=0,037$). Betrachtet man die Patienten einzeln, stellt man fest, dass der Anteil an Patienten mit pathologischer Tagesmüdigkeit von 27,8 % ($n=5$) auf 11,1 % ($n=2$) nach CPAP-Therapie reduziert wurde. Die Verbesserung des Faktors Tagesmüdigkeit spielt eine zentrale Rolle bei der Beurteilung der Lebensqualität und des allgemeinen Wohlbefindens.

Ein weiterer wichtiger Punkt ist die Erlaubnis zum Führen eines KFZs. Für einige Patienten stellt der Entzug der Fahrerlaubnis eine bedeutende Einschränkung ihrer Lebensqualität dar. Die odds ratio für Verkehrsunfälle bei OSAS beträgt 2.06, (95% CI, 1,17 bis 3,61).⁴⁷⁴ Glücklicherweise reduziert die CPAP-Behandlung das Auftreten von Verkehrsunfällen bei OSAS drastisch und ermöglicht so eine weitere Teilnahme am Straßenverkehr.^{475,476}

Abschließend wird deutlich, dass die CPAP-Behandlung umfänglich zum Erhalt und zur Wiederherstellung der Lebensqualität beiträgt.

4.9 Einfluss der CPAP-Therapie auf Depression

Ein anderes nicht zu vernachlässigendes Symptom im Zusammenhang mit OSAS ist depressive Stimmung. Die Ergebnisse bezüglich des Effekts der CPAP-Behandlung auf diese sind inkonsistent. Die These, dass CPAP eine Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten und der Stimmung induziert, konnte durch eine große randomisierte Studie (APPLES) nicht bestätigt werden. Dazu muss jedoch bemerkt werden, dass viele der dortigen Patienten zum baseline Zeitpunkt unauffällig waren.⁴⁷⁷ In unserer Studie wurde die Prävalenz der Depression von 16,7 % auf 5,6 % reduziert ($p=0,625$).

4.10 Zusammenfassung der Ergebnisse

Aus der von uns durchgeführten Studie schließen wir, dass OSAS für die Entstehung von EndoD mitverantwortlich ist. Dies geschieht durch seine Funktion als Promotor der Atherosklerose, verringerter NO-Bioverfügbarkeit, erhöhtem oxidativem Stress und Förderung von Inflammation. Durch eine effektive CPAP-Therapie kann auch bei Patienten mit vorbestehender EndoD, in Form von ED die endotheliale Funktion verbessert werden und so die kardio- und zerebrovaskuläre Mortalität signifikant reduziert werden. Es erfolgte eine Normalisierung des 24-Stunden-Blutdruckprofils und eine Wiederherstellung des natürlichen Dipping-Verhaltens, durch Reduktion der übersteigerten sympathischen Aktivität und Verbesserung der endothelabhängigen Vasodilatation. Die aktuelle Studie gibt uns einen Einblick in das Profil von OSA-Patienten, die im Hinblick auf die Blutdruckwerte auffällig stark von einer CPAP-Behandlung profitieren. Unseres Erachtens sind weitere Studien notwendig, um die genauen molekularen biologisch-pathologischen Mechanismen besser verstehen zu können und die Frage nach Beeinflussung dieser Veränderungen, bevor es zur klinischen Manifestation kommt im Sinne eines präventiven Ansatzes, zu beantworten.

4.11 Stärken und Limitationen der Studie

Trotz der Ergebnisse, die eine deutliche Verbesserung des 24-Stunden-Blutdruckprofils bei Patienten mit ED nach 6-monatiger CPAP-Therapie zeigten, handelt es sich bei unserer Studie lediglich um eine single-center Studie. Deshalb und aufgrund ihrer relativ begrenzten Patientenanzahl besteht nur eine eingeschränkte Power.

Wir verwendeten eine Subdomäne des IIEF-5-Fragebogen zur Messung der erektilen und sexuellen Funktion der Patienten. Die Beantwortung der Fragen basierte auf subjektiver Selbsteinschätzung und nicht auf objektiver Erfassung der ED mittels nächtlicher peniler Tumescenz, die als verlässlichere Methode angesehen wird.⁴⁷⁸ Jedoch muss beachtet werden, dass die alleinige nächtliche Tumescenz nur wenig Aussagekraft hinsichtlich der Erfüllung der Kriterien eines befriedigenden Geschlechtsverkehrs besitzt.⁴⁷⁹

Ein weiterer limitierender Faktor könnte die fehlende Kontrollgruppe mit lediglich subtherapeutischer Behandlung mittels CPAP darstellen.

Ein einheitlicher Zeitpunkt für die Blutentnahme konnte aufgrund der unterschiedlichen Zeitpunkte, zu denen die Patienten im Schlaflabor vor Ort waren, nicht eingehalten werden. Hierdurch konnten zirkadiane Schwankungen nicht berücksichtigt werden. Alle Patienten hielten jedoch strikt eine Ruhephase von mindestens 30 min vor der Blutentnahme ein, um die Vergleichbarkeit der NA-Spiegel zu gewährleisten.

Außerdem muss berücksichtigt werden, dass zum Zeitpunkt der baseline-Untersuchung einige Patienten Urlaub hatten, was aufgrund des 3-tägigen Aufenthalts im Schlaflabor erforderlich war. Hieraus resultieren möglicherweise falsch niedrig gemessene Blutdruckwerte. Bei der Blutdruckmessung zum follow-up-Zeitpunkt gingen die Patienten jedoch meist ihrer täglichen beruflichen Routine nach.

Um den-Einfluss der CPAP-Behandlung während der Initiierungsnacht auf das Blutdruckverhalten des Patienten zu minimieren, wurden 2 Tage bis zur 24-Stunden-Blutdruckmessung gewartet. Wir nehmen an, dass sich innerhalb dieser Zeit die hypertonen Blutdruckwerte wieder einstellten und so der Zustand vor Therapiebeginn gegeben war. Ein längeres Abwarten war jedoch aus ethischer und medizinischer Sicht nach gestellter Indikation zur CPAP-Behandlung nicht vertretbar. Nach Abschluss der Blutdruckmessung startete sofort die Anwendung der CPAP-Therapie.

Des Weiteren versuchten wir durch anamnestische Erhebung den Einfluss veränderter antihypertensiver Medikation auf unsere Endpunkte zu minimieren. Ebenso wurden Veränderungen des BMI oder der Begleiterkrankungen, welche einen Einfluss auf den messbaren Effekt der CPAP-Therapie haben könnten, systematisch zum baseline-Zeitpunkt und nach 6 Monaten erfasst.

Ein Vorteil dieser Studie ist die fehlende Selektion bei der Patientenauswahl. Alle Patienten die im Zeitraum von Januar 2013 bis April 2015 einen Termin im Schlaflabor hatten, wurden gescreent, und zwar unabhängig von etwaigen Begleiterkrankungen oder vorbestehender Medikation.

Eine weitere Stärke dieser Arbeit ist, dass die Messung der IMD immer vom selben Untersucher unter identischen Bedingungen sowohl zum baseline- als auch zum follow-up-Zeitpunkt durchgeführt wurde und so die Interobservervariabilität reduziert werden konnte.

In Zusammenschau der oben genannten Punkte ergibt sich jedoch weiterer Forschungsbedarf. Es sollte eine randomisiert-kontrollierte Multicenter-Langzeitstudie mit adäquater Blutdruckmessung angelegt werden, um das Ausmaß des Effekts der CPAP-Behandlung bei Patienten mit EndoD auf das Blutdruckverhalten umfassend validieren zu können.

4.12 Schlussfolgerung und klinische Relevanz

Nach Durchführung dieser Studie kann die Hypothese bestätigt werden, dass bei Patienten mit OSA und gleichzeitiger EndoD in Form von ED, die CPAP-Therapie signifikant zur Verbesserung des 24-Stunden-Blutdruckprofils beiträgt. Folglich wird so das kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Risiko effektiv verringert und die assoziierte Mortalität deutlich gesenkt. Eine Reduktion der diastolischen Blutdruckwerte um 5 mmHg ist mit einer 42 %igen Senkung des Schlaganfallsrisikos und einer 14 %igen Senkung des Risikos für KHK innerhalb der nächsten 5 Jahre assoziiert.⁴⁸⁰ Die diastolischen Blutdruckwerte konnten bei den Patienten in unserer Studie im Mittel um 5,8 mmHg gesenkt werden. Allein die blutdrucksenkende Wirkung verdeutlicht die klinische Relevanz der CPAP-Therapie und rechtfertigt deren Anwendung unbedingt.

Natürlich spielen in der klinischen Routine weitere Vorteile der CPAP-Behandlung, wie eine Symptomreduktion, eine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie verbesserte Stimmung und Lebensqualität eine essentielle Rolle.

Zur routinemäßigen Empfehlung ist jedoch die Durchführung von weiteren Langzeitstudien notwendig. In ihnen sollte die Mortalität und Morbidität über einen langen Zeitraum multizentrisch und kontrolliert untersucht werden.

Als klinische Schlussfolgerung lässt sich ableiten, dass gerade bei Patienten mit OSA bei der Anamnese die Frage nach ED zu stellen ist, um den Vorteilen der CPAP-Therapie für den einzelnen Patienten mehr Nachdruck verleihen zu können.

5 Zusammenfassung

Die Intention unserer Studie war zu untersuchen, ob bei Patienten mit OSA und EndoD, in Form von ED, die CPAP-Therapie eine Normalisierung des 24-Stunden-Blutdruckprofils bewirken und hypertone Blutdruckwerte reduzieren kann.

Die Studie wurde im Rahmen einer Multicenterstudie für GERSAN durchgeführt. Wir gehen davon aus, dass sich bisher keine andere klinische Arbeit auf diese Weise mit der Beantwortung dieser Frage beschäftigte.

Die Studie wurde an 25 Patienten durchgeführt, von denen 23 Patienten der ITT-Analyse und 18 Patienten der PP-Analyse zugeführt werden konnten. Bei allen Patienten lag zum baseline-Zeitpunkt eine schwergradige OSA sowie EndoD in Form von ED vor.

Nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien wurde bei allen Patienten eine 24-stündige ABDM durchgeführt, außerdem wurden Fragebögen zu Tagesschläfrigkeit, zum körperlichen Wohlbefinden, zur Depression und ED ausgehändigt und beantwortet. Darüber hinaus erfolgte sowohl die sonografische Erfassung der IMD, nach Empfehlung der American Society of Echocardiography, Carotid Intima-Media Thickness Task Force, als auch die Bestimmung der Noradrenalin und big-ET-1-Plasmaspiegel.

Alle Patienten wurden anschließend einer CPAP-Behandlung für mindestens 6 Monate zugeführt.

Nach 6 Monaten erfolgte eine erneute Vorstellung im Schlaflabor. Ausgewertet wurde die compliance bezüglich der CPAP-Therapie und der Rückgang der OSA mittels PG. Außerdem erfolgte erneut eine Erfassung der oben genannten baseline-Parameter.

Das Ergebnis dieser Studie zeigt, dass auch bei Patienten, die bereits unter EndoD leiden, eine Verbesserung des 24-Stunden-Blutdruckprofils mittels CPAP-Therapie erreicht werden konnte. Dies äußerte sich in Form des verbesserten Dippings und Risings. Des Weiteren ließ sich eine signifikante Reduktion der in der Nacht gemessenen Blutdruckwerte und bei der Messung der diastolischen Blutdruckwerte bei Tag und bei Nacht nachweisen. Diese Reduktion geschieht durch die Verringerung der Sympathikusaktivierung, verdeutlicht durch die signifikante Reduktion des Noradrenalinplasmaspiegels.

Konklusiv zu anderen Studien lässt sich sagen, dass auch wenn eine Senkung der Blutdruckwerte von nur wenigen mmHg für das einzelne Individuum trivial erscheint, für eine große

Population der Einfluss von der CPAP-Behandlung für den Blutdruck einen großen Benefit darstellt.

Insgesamt sollte jedoch eine multimodale Therapie der Hypertonie bei Patienten mit OSAS mittels antihypertensiver Medikation angestrebt werden.

In unserer Studie zeigte sich ein nicht signifikanter minimaler Rückgang der IMD der rechten als auch der linken Arteria carotis.

Querschnittsstudien zeigten, dass ED bei der Hälfte aller Männer mit OSA auftritt und OSA stark mit EndoD assoziiert ist. Anhand der beschriebenen Pathogenese von ED bei Patienten mit OSAS wird deutlich, dass die EndoD für ED eine der Hauptursachen darstellt. Durch Behandlung mit CPAP konnte die subjektive sexuelle Funktion erhalten, teilweise sogar verbessert werden.

Abschließend lässt sich festhalten, dass die CPAP-Therapie einen positiven Einfluss auf das Blutdruckverhalten auch bei gleichzeitig vorliegender EndoD hat. Für die künftigen Forschungen wären randomisierte-kontrollierte Multicenterlangzeitstudien mit adäquater Blutdruckmessung wünschenswert, um das Ausmaß des Effekts der CPAP-Behandlung bei Patienten mit EndoD auf das Blutdruckverhalten umfassend validieren zu können.

6 Literaturverzeichnis

References

1. Lee-Chiong TL. *Sleep medicine: Essentials and review*. Oxford, New York: Oxford University Press; 2008.
<http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&scope=site&db=nlebk&db=nlabk&AN=315331>
2. Gekle M. *Taschenlehrbuch Physiologie: 70 Tabellen*. Stuttgart: Thieme; 2010.
<http://dx.doi.org/10.1055/b-002-26630>
3. Kryger MH, et al., eds. *Principles and practice of sleep medicine*. 5th ed. Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier; 2011. <http://site.ebrary.com/lib/alltitles/docDetail.action?docID=10494956>
4. Schmidh RF, et al. *Physiologie des Menschen: Mit Pathophysiologie*. Berlin/Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2011. <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=3066576>
5. Klinke R, et al., eds. *Physiologie*. 6., vollständig überarb. Aufl. Stuttgart: Thieme; 2010.
<http://ebooks.thieme.de/9783137960065>
6. Marco Zucconi RF. B. Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures. Available at: http://www.esrs.eu/fileadmin/user_upload/publications/ESRS_Sleep_Medicine_Textbook_Chapter_B1.pdf
7. Lam JCM, et al. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology & natural history. *The Indian journal of medical research*. 2010;131:165-170
8. Herold G, ed. *Innere Medizin 2016: Eine vorlesungsorientierte Darstellung ; unter Berücksichtigung des Gegenstandskataloges für die Ärztliche Prüfung ; mit ICD 10-Schlüssel im Text und Stichwortverzeichnis*. Köln: Selbstverl; 2016
9. Malhotra A, et al. Obstructive sleep apnoea. *Lancet (London, England)*. 2002;360:237-245
10. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2007;5:136-143
11. Young T, et al. POPulation-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157:1746-1752
12. Hoffstein V, et al. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:118-122
13. Maislin G, et al. A survey screen for prediction of apnea. *Sleep*. 1995;18:158-166
14. Kales A, et al. Severe obstructive sleep apnea--II: Associated psychopathology and psychosocial consequences. *Journal of chronic diseases*. 1985;38:427-434
15. Guilleminault C, et al. The sleep apnea syndromes. *Annual review of medicine*. 1976;27:465-484
16. Christopher J. Lettieri. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. Available at: http://www.medscape.com/viewarticle/721684_2
17. Sanner BM, et al. Right ventricular dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *The European respiratory journal*. 1997;10:2079-2083
18. Faraut B, et al. Short sleep duration and increased risk of hypertension: a primary care medicine investigation. *Journal of hypertension*. 2012;30:1354-1363
19. Jhamb M, et al. Bidirectional relationship of hypertension with obstructive sleep apnea. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2014;20:558-564
20. Chaput J-P, et al. Short sleep duration as a risk factor for the development of the metabolic syndrome in adults. *Preventive medicine*. 2013;57:872-877

21. Ingo Fietze. Obstruktive Schlafapnoe Therapiemöglichkeiten und individuelle Behandlungsstrategien
22. Naughton M, et al. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *The American review of respiratory disease*. 1993;148:330-338
23. Badr S. Central sleep apnea in patients with congestive heart failure. *Heart failure reviews*. 2009;14:135-141
24. Mehra R, et al. A paradigm shift in the treatment of central sleep apnea in heart failure. *Chest*. 2015;148:848-851
25. Sullivan CE, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet (London, England)*. 1981;1:862-865
26. Hirshkowitz M, et al. Positive airway pressure therapy of OSA. *Seminars in respiratory and critical care medicine*. 2005;26:68-79
27. Gay P, et al. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29:381-401
28. Engleman HM, et al. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1997;52:114-119
29. Jenkinson C, et al. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet (London, England)*. 1999;353:2100-2105
30. Cruz IAC, et al. Obstructive sleep apnea symptoms beyond sleepiness and snoring: effects of nasal APAP therapy. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2012;16:361-366
31. Schwab RJ, et al. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1995;152:1673-1689
32. Baguet J-P, et al. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *Journal of human hypertension*. 2009;23:431-443
33. Hedner J, et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *The European respiratory journal*. 1995;8:222-229
34. Wilcox I, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:539-544
35. Faccenda JF, et al. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163:344-348
36. Becker HF, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73
37. Wozniak DR, et al. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2014; 1:CD007736
38. Kushida CA, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29:375-380
39. Deanfield J, et al. Endothelial function and dysfunction. Part I: Methodological issues for assessment in the different vascular beds: a statement by the Working Group on Endothelin and Endothelial Factors of the European Society of Hypertension. *Journal of hypertension*. 2005;23:7-17
40. Kraiczi H, et al. Impairment of vascular endothelial function and left ventricular filling. *Chest*. 2001;119:1085-1091

41. Ip MSM, et al. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169:348-353
42. Jelic S, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117:2270-2278
43. Carlson JT, et al. Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea. *Journal of hypertension*. 1996;14:577-584
44. Ohike Y, et al. Amelioration of vascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea syndrome by nasal continuous positive airway pressure--possible involvement of nitric oxide and asymmetric NG, NG-dimethylarginine. *Circulation journal : official journal of the Japanese Circulation Society*. 2005;69:221-226
45. Teramoto S, et al. Oxygen administration improves the serum level of nitric oxide metabolites in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep medicine*. 2003;4:403-407
46. Noda A, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2007;30:669-676
47. Schulz R, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162:566-570
48. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews*. 2003;7:35-51
49. Ozkan Y, et al. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2008;12:149-154
50. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012;4:1391-1403
51. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep medicine reviews*. 2015;20:27-45
52. Takemoto M, et al. Rho-kinase mediates hypoxia-induced downregulation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2002;106:57-62
53. Laursen JB, et al. Endothelial regulation of vasomotion in apoE-deficient mice: implications for interactions between peroxynitrite and tetrahydrobiopterin. *Circulation*. 2001;103:1282-1288
54. Kuzkaya N, et al. Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *The Journal of biological chemistry*. 2003;278:22546-22554
55. Antoniadis C, et al. 5-methyltetrahydrofolate rapidly improves endothelial function and decreases superoxide production in human vessels: effects on vascular tetrahydrobiopterin availability and endothelial nitric oxide synthase coupling. *Circulation*. 2006;114:1193-1201
56. Vasquez-Vivar J, et al. Superoxide generation by endothelial nitric oxide synthase: the influence of cofactors. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1998;95:9220-9225
57. Xia Y, et al. Superoxide generation from endothelial nitric-oxide synthase. A Ca²⁺/calmodulin-dependent and tetrahydrobiopterin regulatory process. *The Journal of biological chemistry*. 1998;273:25804-25808
58. Lévy P, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015:15024

59. Alonso-Fernandez A, et al. Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: a randomised trial. *Thorax*. 2009;64:581-586
60. Duchna HW, et al. Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;161:187-191
61. Ohga E, et al. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *Journal of Applied Physiology*. 2003;94:179-184
62. Ciftci TU, et al. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004;28:87-91
63. Gozal D, et al. Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2008;177:369-375
64. Larkin EK, et al. Variation of C-reactive protein levels in adolescents: association with sleep-disordered breathing and sleep duration. *Circulation*. 2005;111:1978-1984
65. Fichtlscherer S, et al. Elevated C-reactive protein levels and impaired endothelial vasoreactivity in patients with coronary artery disease. *Circulation*. 2000;102:1000-1006
66. Levy P, et al. Obstructive sleep apnea and atherosclerosis. *Progress in cardiovascular diseases*. 2009;51:400-410
67. Kohler M, et al. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nature reviews. Cardiology*. 2010;7:677-685
68. Budhiraja R, et al. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2007;3:409-415
69. Rossi R, et al. Prognostic role of flow-mediated dilation and cardiac risk factors in postmenopausal women. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51:997-1002
70. Trzepizur W, et al. Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep medicine*. 2009;10:746-752
71. Priou P, et al. Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *The American journal of pathology*. 2010;177:974-983
72. Itzhaki S, et al. The effects of 1-year treatment with a Herbst mandibular advancement splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest*. 2007;131:740-749
73. Davies MJ. The contribution of thrombosis to the clinical expression of coronary atherosclerosis. *Thrombosis research*. 1996;82:1-32
74. Kanel R von, et al. Hemostatic alterations in patients with obstructive sleep apnea and the implications for cardiovascular disease. *Chest*. 2003;124:1956-1967
75. Saigo M, et al. Role of thrombotic and fibrinolytic factors in acute coronary syndromes. *Progress in cardiovascular diseases*. 2004;46:524-538
76. Rangemark C, et al. Platelet function and fibrinolytic activity in hypertensive and normotensive sleep apnea patients. *Sleep*. 1995;18:188-194
77. Kanel R von, et al. The hypercoagulable state in sleep apnea is related to comorbid hypertension. *Journal of hypertension*. 2001;19:1445-1451
78. Luc G, et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the PRIME Study. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2003;23:1255-1261
79. Mehra R, et al. Soluble interleukin 6 receptor: A novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166:1725-1731

80. Dyugovskaya L, et al. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:934-939
81. Hill JM, et al. Circulating endothelial progenitor cells, vascular function, and cardiovascular risk. *The New England journal of medicine*. 2003;348:593-600
82. Werner N, et al. Circulating endothelial progenitor cells and cardiovascular outcomes. *The New England journal of medicine*. 2005;353:999-1007
83. Berger S, et al. Endothelial progenitor cells in cardiovascular disease and hypoxia--potential implications to obstructive sleep apnea. *Translational research : the journal of laboratory and clinical medicine*. 2011;158:1-13
84. La Pena M de, et al. Endothelial function and circulating endothelial progenitor cells in patients with sleep apnea syndrome. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2008;76:28-32
85. Martin K, et al. Circulating endothelial cells and endothelial progenitor cells in obstructive sleep apnea. *Lung*. 2008;186:145-150
86. Takase B, et al. Effect of chronic stress and sleep deprivation on both flow-mediated dilation in the brachial artery and the intracellular magnesium level in humans. *Clinical cardiology*. 2004;27:223-227
87. Irwin MR, et al. Sleep deprivation and activation of morning levels of cellular and genomic markers of inflammation. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166:1756-1762
88. Haack M, et al. Elevated inflammatory markers in response to prolonged sleep restriction are associated with increased pain experience in healthy volunteers. *Sleep*. 2007;30:1145-1152
89. Gopalakrishnan A, et al. Sleep deprivation and cellular responses to oxidative stress. *Sleep*. 2004;27:27-35
90. Zhong X, et al. Increased sympathetic and decreased parasympathetic cardiovascular modulation in normal humans with acute sleep deprivation. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2005;98:2024-2032
91. Kato M, et al. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2000;102:2607-2610
92. Kohler M, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2011;184:1192-1199
93. Kohler M, et al. CPAP improves endothelial function in patients with minimally symptomatic OSA: results from a subset study of the MOSAIC trial. *Chest*. 2013;144:896-902
94. Cross MD, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2008;63:578-583
95. Carpagnano GE, et al. 8-Isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003;124:1386-1392
96. Lattimore JL, et al. Treatment of obstructive sleep apnoea leads to improved microvascular endothelial function in the systemic circulation. *Thorax*. 2006;61:491-495
97. Prins J, et al. Prevalence of erectile dysfunction: a systematic review of population-based studies. *International journal of impotence research*. 2002;14:422-432
98. NIH Consensus Conference. Impotence. NIH Consensus Development Panel on Impotence. *JAMA*. 1993;270:83-90
99. Fedele D, et al. Incidence of erectile dysfunction in Italian men with diabetes. *The Journal of urology*. 2001;166:1368-1371

100. Siu SC, et al. Prevalence of and risk factors for erectile dysfunction in Hong Kong diabetic patients. *Diabetic medicine : a journal of the British Diabetic Association*. 2001;18:732-738
101. Martin-Morales A, et al. Prevalence and independent risk factors for erectile dysfunction in Spain: results of the Epidemiologia de la Disfuncion Erectil Masculina Study. *The Journal of urology*. 2001;166:569-74; discussion 574-5
102. Wei M, et al. Total cholesterol and high density lipoprotein cholesterol as important predictors of erectile dysfunction. *American journal of epidemiology*. 1994;140:930-937
103. Parazzini F, et al. Frequency and determinants of erectile dysfunction in Italy. *European urology*. 2000;37:43-49
104. Jensen J, et al. The prevalence and etiology of impotence in 101 male hypertensive outpatients. *American journal of hypertension*. 1999;12:271-275
105. Turk S, et al. Erectile dysfunction and the effects of sildenafil treatment in patients on haemodialysis and continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Nephrology, dialysis, transplantation : official publication of the European Dialysis and Transplant Association - European Renal Association*. 2001;16:1818-1822
106. Morris ST, et al. Impaired endothelial function in isolated human uremic resistance arteries. *Kidney international*. 2001;60:1077-1082
107. Drexler H, et al. Correction of endothelial dysfunction in coronary microcirculation of hypercholesterolaemic patients by L-arginine. *Lancet (London, England)*. 1991;338:1546-1550
108. Kuvin JT, et al. Peripheral vascular endothelial function testing as a noninvasive indicator of coronary artery disease. *Journal of the American College of Cardiology*. 2001;38:1843-1849
109. Budweiser S, et al. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *The journal of sexual medicine*. 2009;6:3147-3157
110. Davignon J, et al. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. *Circulation*. 2004;109:III27-32
111. Jankowski JT, et al. Erectile dysfunction and sleep related disorders. *The Journal of urology*. 2008;179:837-841
112. Zias N, et al. Obstructive sleep apnea and erectile dysfunction: still a neglected risk factor? *Sleep and Breathing*. 2009;13:3-10
113. O'Donnell AB, et al. The validity of a single-question self-report of erectile dysfunction. Results from the Massachusetts Male Aging Study. *Journal of general internal medicine*. 2005;20:515-519
114. Petersen M, et al. Sexual function in male patients with obstructive sleep apnoea after 1 year of CPAP treatment. *The clinical respiratory journal*. 2013;7:214-219
115. Hoyos CM, et al. To ED or not to ED--is erectile dysfunction in obstructive sleep apnea related to endothelial dysfunction? *Sleep medicine reviews*. 2015;20:5-14
116. Moncada S. Nitric oxide in the vasculature: physiology and pathophysiology. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 1997;811:60-7; discussion 67-9
117. Goligorsky MS, et al. A pivotal role of nitric oxide in endothelial cell dysfunction. *Acta physiologica Scandinavica*. 2000;168:33-40
118. Burnett AL. Nitric oxide in the penis: physiology and pathology. *The Journal of urology*. 1997;157:320-324
119. Moncada S, et al. The L-arginine-nitric oxide pathway. *The New England journal of medicine*. 1993;329:2002-2012
120. Kelm M, et al. Endothelial dysfunction in human coronary circulation: relevance of the L-arginine-NO pathway. *Basic research in cardiology*. 2001;96:107-127

121. Rajfer J, et al. Nitric oxide as a mediator of relaxation of the corpus cavernosum in response to nonadrenergic, noncholinergic neurotransmission. *The New England journal of medicine*. 1992;326:90-94
122. Kim N, et al. A nitric oxide-like factor mediates nonadrenergic-noncholinergic neurogenic relaxation of penile corpus cavernosum smooth muscle. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88:112-118
123. Tejada IS de, et al. Impaired Neurogenic and Endothelium-Mediated Relaxation of Penile Smooth Muscle from Diabetic Men with Impotence. *N Engl J Med*. 1989;320:1025-1030
124. Beckman JS, et al. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *The American journal of physiology*. 1996;271:C1424-37
125. Zou M, et al. Peroxynitrite inactivates prostacyclin synthase by heme-thiolate-catalyzed tyrosine nitration. *Drug metabolism reviews*. 1999;31:343-349
126. Zhang G-X, et al. Cardiac oxidative stress in acute and chronic isoproterenol-infused rats. *Cardiovascular research*. 2005;65:230-238
127. Kim N, et al. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91:437-442
128. Kim N, et al. Oxygen tension regulates the nitric oxide pathway. Physiological role in penile erection. *The Journal of clinical investigation*. 1993;91:437-442
129. Alderton WK, et al. Nitric oxide synthases: structure, function and inhibition. *The Biochemical journal*. 2001;357:593-615
130. Crabos M, et al. Reduced basal NO-mediated dilation and decreased endothelial NO-synthase expression in coronary vessels of spontaneously hypertensive rats. *Journal of molecular and cellular cardiology*. 1997;29:55-65
131. Liao JK, et al. Oxidized low-density lipoprotein decreases the expression of endothelial nitric oxide synthase. *The Journal of biological chemistry*. 1995;270:319-324
132. Closs EI, et al. Interference of L-arginine analogues with L-arginine transport mediated by the y+ carrier hCAT-2B. *Nitric oxide : biology and chemistry / official journal of the Nitric Oxide Society*. 1997;1:65-73
133. Boger RH, et al. Asymmetric dimethylarginine, derangements of the endothelial nitric oxide synthase pathway, and cardiovascular diseases. *Seminars in thrombosis and hemostasis*. 2000;26:539-545
134. Zoccali C, et al. Asymmetric dimethylarginine, C-reactive protein, and carotid intima-media thickness in end-stage renal disease. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*. 2002;13:490-496
135. Abbasi F, et al. Plasma concentrations of asymmetric dimethylarginine are increased in patients with type 2 diabetes mellitus. *The American journal of cardiology*. 2001;88:1201-1203
136. Valkonen VP, et al. Risk of acute coronary events and serum concentration of asymmetrical dimethylarginine. *Lancet (London, England)*. 2001;358:2127-2128
137. Maas R, et al. The pathophysiology of erectile dysfunction related to endothelial dysfunction and mediators of vascular function. *Vascular medicine (London, England)*. 2002;7:213-225
138. Harrison DG. Cellular and molecular mechanisms of endothelial cell dysfunction. *The Journal of clinical investigation*. 1997;100:2153-2157
139. Jeremy JY, et al. Platelets, oxidant stress and erectile dysfunction: an hypothesis. *Cardiovascular research*. 2000;46:50-54
140. Grebe M, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;173:897-901
141. Montorsi P, et al. Is erectile dysfunction the "tip of the iceberg" of a systemic vascular disorder? *European urology*. 2003;44:352-354

142. Montorsi P, et al. The artery size hypothesis: a macrovascular link between erectile dysfunction and coronary artery disease. *The American journal of cardiology*. 2005;96:19M-23M
143. Ip MS, et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162:2166-2171
144. Kourembanas S, et al. Hypoxia induces endothelin gene expression and secretion in cultured human endothelium. *The Journal of clinical investigation*. 1991;88:1054-1057
145. Phillips BG, et al. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *Journal of hypertension*. 1999;17:61-66
146. Yamauchi M, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10:755-768
147. Mayer P, et al. Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;159:213-219
148. Fanfulla F, et al. Erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: an early sign of nerve involvement. *Sleep*. 2000;23:775-781
149. Robert Fagard GM. 2013 ESH/ESC Pocket Guidelines for the management of arterial hypertension. Available at: https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf
150. Kintscher U, et al. Comments on the 2013 ESH/ESC guidelines on management of arterial hypertension. *Der Kardiologe*. 2014;8:223-230
151. Pedrosa RP, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-817
152. Chobanian AV, et al. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-2572
153. Ben-Dov IZ, et al. Predictors of all-cause mortality in clinical ambulatory monitoring: unique aspects of blood pressure during sleep. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2007;49:1235-1241
154. Peppard PE, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *The New England journal of medicine*. 2000;342:1378-1384
155. Nieto FJ, 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
156. Baguet J-P, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *Journal of hypertension*. 2005;23:521-527
157. Baguet JP, et al. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *Journal of hypertension*. 2006;24:205-208
158. Gislason T, et al. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle-aged women. *Chest*. 1993;103:1147-1151
159. Silverberg DS, et al. Are sleep-related breathing disorders important contributing factors to the production of essential hypertension? *Current hypertension reports*. 2001;3:209-215
160. Fletcher EC, et al. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Annals of internal medicine*. 1985;103:190-195
161. Worsnop CJ, et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1998;157:111-115
162. Williams AJ, et al. Sleep apnea syndrome and essential hypertension. *The American journal of cardiology*. 1985;55:1019-1022

163. Duran-Cantolla J, et al. Obstructive sleep apnea/hypopnea and systemic hypertension. *Sleep medicine reviews*. 2009;13:323-331
164. Robillard R, et al. Sleep deprivation increases blood pressure in healthy normotensive elderly and attenuates the blood pressure response to orthostatic challenge. *Sleep*. 2011;34:335-339
165. O'Connor GT, et al. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2009;179:1159- 1164
166. Marin JM, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307:2169-2176
167. Hedner J, et al. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *The European respiratory journal*. 2006;27:564-570
168. Wang X, et al. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *International journal of cardiology*. 2013;169:207-214
169. Loke YK, et al. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circulation. Cardiovascular quality and outcomes*. 2012;5:720-728
170. Grote L, et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1999;160:1875-1882
171. Isaksson H, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurements--an aid to diagnosis? *Clinical and experimental hypertension. Part A, Theory and practice*. 1991;13:1195-1212
172. Grote L, et al. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *Journal of hypertension*. 2000;18:679-685
173. Duran J, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2001;163:685-689
174. Lavie P, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2000;320:479-482
175. Konecny T, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2014;63:203-209
176. Guillot M, et al. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. *Sleep medicine*. 2013;14:838-842
177. Yu Q, et al. Distinct associations between hypertension and obstructive sleep apnea in male and female patients. *PloS one*. 2014;9:e113076
178. Smith RP, et al. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep medicine reviews*. 1998;2:69-92
179. Levy P, et al. Sleep deprivation, sleep apnea and cardiovascular diseases. *Frontiers in bioscience (Elite edition)*. 2012;4:2007-2021
180. Dimsdale JE, et al. Sympathetic nervous system alterations in sleep apnea. The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality. *Chest*. 1997;111:639-642
181. Leuenberger U, et al. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 1995;79:581-588
182. Zhang W, et al. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: Pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Upsala Journal of Medical Sciences*. 2012;117:370-382
183. Konecny T, et al. Chapter 112: Sleep apnea. *Primer on the Autonomic Nervous System. 3rd ed. San Diego, CA: Elsevier*. 2012

184. Parati G, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension*. 2012;30:633-646
185. Pepperell JCT, et al. Systemic hypertension and obstructive sleep apnoea. *Sleep medicine reviews*. 2002;6:157-173
186. Fletcher EC, et al. Blood pressure response to chronic episodic hypoxia: the renin-angiotensin system. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2002;92:627-633
187. Tamisier R, et al. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *The European respiratory journal*. 2011;37:119-128
188. Lesske J, et al. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia--influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *Journal of hypertension*. 1997;15:1593-1603
189. Somers VK, et al. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 1989;67:2095-2100
190. Freet CS, et al. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Autonomic neuroscience : basic & clinical*. 2013;174:8-14
191. Carlson JT, et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993;103:1763-1768
192. Somers VK, et al. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96:1897-1904
193. Hedner JA, et al. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *The American review of respiratory disease*. 1992;146:1240-1245
194. Narkiewicz K, et al. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99:1183-1189
195. Carlson JT, et al. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;154:1490-1496
196. Narkiewicz K, et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:1071-1077
197. Itzhaki S, et al. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*. 2005;28:594-600
198. Nieto FJ, et al. Sleep apnea and markers of vascular endothelial function in a large community sample of older adults. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2004;169:354-360
199. Kanagy NL, et al. Role of endothelin in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension*. 2001;37:511-515
200. Tafil-Klawe, et al. Changes in upper airway resistance during progressive normocapnic hypoxia in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of sleep research*. 1995;4:208-213
201. Ehlenz. Regulation of blood volume-implications for cardiovascular pathophysiology in sleep apnoea. *Journal of sleep research*. 1995;4:30-33
202. Barcelo A, et al. Relationship between aldosterone and the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: effect of continuous positive airway pressure treatment. *PloS one*. 2014;9:e84362
203. Kraiczi H, et al. Increased vasoconstrictor sensitivity in obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2000;89:493-498

204. Ehlenz K, et al. Disturbances in volume regulating hormone system--a key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome? *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1991;45 Suppl 1:239-245
205. Narkiewicz K, et al. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *Journal of hypertension*. 1997;15:1613-1619
206. Fletcher EC, et al. Repetitive, episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1992;19:555-561
207. Dempsey JA. Sleep apnea causes daytime hypertension. *The Journal of clinical investigation*. 1997;99:1-2
208. Klawe JJ, et al. Carotid baroreflex in sleep apnea patients. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)*. 1997;51 Suppl 3:744-746
209. Saarelainen S, et al. Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnoea. *Journal of sleep research*. 1996;5:181-185
210. Pratt-Ubunama MN, et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007;131:453-459
211. Calhoun DA, et al. Hyperaldosteronism among black and white subjects with resistant hypertension. *Hypertension*. 2002;40:892-896
212. Moller DS, et al. Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *American journal of hypertension*. 2003;16:274-280
213. Imai T, et al. Induction of endothelin-1 gene by angiotensin and vasopressin in endothelial cells. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1992;19:753-757
214. Shamsuzzaman ASM, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002;105:2462-2464
215. Steiropoulos P, et al. Inflammatory markers in middle-aged obese subjects: does obstructive sleep apnea syndrome play a role? *Mediators of inflammation*. 2010;2010:675320
216. Teramoto S, et al. Increased C-reactive protein and increased plasma interleukin-6 may synergistically affect the progression of coronary atherosclerosis in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2003;107:E40-0
217. Kokturk O, et al. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *International heart journal*. 2005;46:801-809
218. Punjabi NM, et al. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007;30:29-34
219. Chung S, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007;30:997-1001
220. Totoson P, et al. Atorvastatin protects against deleterious cardiovascular consequences induced by chronic intermittent hypoxia. *Experimental biology and medicine (Maywood, N.J.)*. 2013;238:223-232
221. Ryan S, et al. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2006;174:824-830
222. Testelmans D, et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine*. 2013;62:210-216
223. Sung KC, et al. High sensitivity C-reactive protein as an independent risk factor for essential hypertension. *American journal of hypertension*. 2003;16:429-433
224. Aird WC. Phenotypic heterogeneity of the endothelium: II. Representative vascular beds. *Circulation research*. 2007;100:174-190
225. Rubens C, et al. Big endothelin-1 and endothelin-1 plasma levels are correlated with the severity of primary pulmonary hypertension. *Chest*. 2001;120:1562-1569

226. Allahdadi KJ, et al. Eucapnic intermittent hypoxia augments endothelin-1 vasoconstriction in rats: role of PKCdelta. *American journal of physiology. Heart and circulatory physiology*. 2008;294:H920-7
227. Belaidi E, et al. Major role for hypoxia inducible factor-1 and the endothelin system in promoting myocardial infarction and hypertension in an animal model of obstructive sleep apnea. *Journal of the American College of Cardiology*. 2009;53:1309-1317
228. Marasciulo FL, et al. Endothelin-1: the yin and yang on vascular function. *Current medicinal chemistry*. 2006;13:1655-1665
229. Jordan W, et al. Effects of cerebrovascular challenges on plasma endothelin. *Neuroscience research*. 2002;43:127-134
230. Hensen A, et al. Metabolism of Big endothelin-1 (1-38) and (22-38) in the human circulation in relation to production of endothelin-1 (1-21). *Regulatory peptides*. 1995;55:287-297
231. Gratton JP, et al. ET(B) receptor blockade potentiates the pressor response to big endothelin-1 but not big endothelin-2 in the anesthetized rabbit. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2000;35:726-731
232. Zamarron C, et al. Circulating levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnoea syndrome. Effects of nasal continuous positive airway pressure. *Archives of medical science : AMS*. 2011;7:1023-1028
233. Grimpen F, et al. Endothelin-1 plasma levels are not elevated in patients with obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 2000;15:320-325
234. Saarelainen S, et al. Circulating endothelin-1 and obstructive sleep apnoea. *The European respiratory journal*. 2000;16:794-795
235. Gjorup PH, et al. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *American journal of hypertension*. 2007;20:44-52
236. Thijssen DHJ, et al. Enhanced endothelin-1-mediated leg vascular tone in healthy older subjects. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2007;103:852-857
237. Gjorup PH, et al. Abnormally increased nitric oxide synthesis and increased endothelin-1 in plasma in patients with obstructive sleep apnoea. *Scandinavian journal of clinical and laboratory investigation*. 2008;68:375-385
238. Anunciato IF, et al. Big endothelin-1 and nitric oxide in hypertensive elderly patients with and without obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Arquivos brasileiros de cardiologia*. 2013;101:344-351
239. Jordan W, et al. Obstructive sleep apnea: Plasma endothelin-1 precursor but not endothelin-1 levels are elevated and decline with nasal continuous positive airway pressure. *Peptides*. 2005;26:1654-1660
240. Zamarron-Sanz C, et al. Plasma levels of vascular endothelial markers in obstructive sleep apnea. *Archives of medical research*. 2006;37:552-555
241. Karkoulias K, et al. The role of Endothelin-1 in obstructive sleep apnea syndrome and pulmonary arterial hypertension: pathogenesis and Endothelin-1 antagonists. *Current medicinal chemistry*. 2010;17:1059-1066
242. Mills PJ, et al. Effects of nasal continuous positive airway pressure and oxygen supplementation on norepinephrine kinetics and cardiovascular responses in obstructive sleep apnea. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 2006;100:343-348
243. Friedman O, et al. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2013;61:240-245
244. Weiss JW, et al. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996;19:388-397

245. Davies RJ, et al. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 1993;74:1123-1130
246. Grote L, et al. Reduced α - and β 2-Adrenergic Vascular Response in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:1480-1487
247. Chung S, et al. The association of nocturnal hypoxemia with arterial stiffness and endothelial dysfunction in male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 2010;79:363-369
248. Heitmann J, et al. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *European Respiratory Journal*. 2004;23:255-262
249. Narkiewicz K, et al. Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;100:2332-2335
250. Schulz R, et al. Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax*. 2000;55:1046-1051
251. El Solh AA, et al. Endothelial cell apoptosis in obstructive sleep apnea: a link to endothelial dysfunction. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2007;175:1186-1191
252. Peterson HR, et al. Body fat and the activity of the autonomic nervous system. *The New England journal of medicine*. 1988;318:1077-1083
253. Bonsignore MR, et al. Continuous positive airway pressure treatment improves baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166:279-286
254. Imadojemu VA, et al. Impaired vasodilator responses in obstructive sleep apnea are improved with continuous positive airway pressure therapy. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;165:950-953
255. Yokoe T, 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
256. Peled N, et al. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. *Journal of the American College of Cardiology*. 1999;34:1744-1749
257. Marin JM, et al. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet (London, England)*. 2005;365:1046-1053
258. Calhoun DA, et al. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2008;51:1403-1419
259. A. Fritz MA. Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie. *Somnologie*. 2014; Ausgabe 1
260. Fava C, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145:762-771
261. Bazzano LA, et al. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2007;50:417-423
262. Gottlieb , Daniel J., et al. CPAP versus Oxygen in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2014;370:2276-2285
263. Montesi SB, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8:587-596

264. Pepperell JCT, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet (London, England)*. 2002;359:204-210
265. Barbe F, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307:2161-2168
266. Gottlieb DJ, et al. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *The New England journal of medicine*. 2014;370:2276-2285
267. Gottlieb DJ, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122:352-360
268. Oldenburg O, et al. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *European journal of heart failure*. 2007;9:251-257
269. Redline S, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2010;182:269-277
270. O'Brien E, et al. Use and interpretation of ambulatory blood pressure monitoring: recommendations of the British hypertension society. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2000;320:1128-1134
271. The sixth report of the Joint National Committee on prevention, detection, evaluation, and treatment of high blood pressure. *Archives of Internal Medicine*. 1997;157:2413-2446
272. Pickering T. Recommendations for the use of home (self) and ambulatory blood pressure monitoring. American Society of Hypertension Ad Hoc Panel. *American journal of hypertension*. 1996;9:1-11
273. Middeke Martin. In welchen Situationen ist sie unverzichtbar? *MMW - Fortschritte der Medizin*. 2006; 37
274. Clement , Denis L., et al. Prognostic Value of Ambulatory Blood-Pressure Recordings in Patients with Treated Hypertension. *New England Journal of Medicine*. 2003;348:2407-2415
275. Mancia G, et al. Ambulatory blood pressure is superior to clinic blood pressure in predicting treatment-induced regression of left ventricular hypertrophy. SAMPLE Study Group. Study on Ambulatory Monitoring of Blood Pressure and Lisinopril Evaluation. *Circulation*. 1997;95:1464-1470
276. Pickering TG, et al. Ambulatory blood-pressure monitoring. *The New England journal of medicine*. 2006;354:2368-2374
277. Imai Y. Prognostic significance of ambulatory blood pressure. *Blood Pressure Monitoring*. 1999;4:249-256
278. Staessen JA, et al. Predicting cardiovascular risk using conventional vs ambulatory blood pressure in older patients with systolic hypertension. Systolic Hypertension in Europe Trial Investigators. *JAMA*. 1999;282:539-546
279. Kario K, et al. Nocturnal fall of blood pressure and silent cerebrovascular damage in elderly hypertensive patients. Advanced silent cerebrovascular damage in extreme dippers. *Hypertension*. 1996;27:130-135
280. Boggia J, et al. Prognostic accuracy of day versus night ambulatory blood pressure: a cohort study. *Lancet (London, England)*. 2007;370:1219-1229
281. Nagai M, et al. Ambulatory blood pressure as an independent determinant of brain atrophy and cognitive function in elderly hypertension. *Journal of hypertension*. 2008;26:1636-1641
282. Verdecchia P, et al. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation*. 1990;81:528-536
283. Muller JE, et al. Circadian variation in the frequency of onset of acute myocardial infarction. *The New England journal of medicine*. 1985;313:1315-1322

284. Mule G, et al. Relationships between 24 h blood pressure load and target organ damage in patients with mild-to-moderate essential hypertension. *Blood Pressure Monitoring*. 2001;6:115-123
285. Lee DR, et al. Clinic blood pressure measurements and blood pressure load in the diagnosis of hypertension. *Postgraduate medical journal*. 1993;69:370-372
286. Zachariah PK, et al. Blood pressure load--a better determinant of hypertension. *Mayo Clinic proceedings*. 1988;63:1085-1091
287. White WB. Blood pressure load and target organ effects in patients with essential hypertension. *Journal of hypertension. Supplement : official journal of the International Society of Hypertension*. 1991;9:S39-41
288. Prisant LM, et al. Clinical utility of ambulatory blood pressure monitoring in target organ complications and equipment choices. *Journal of clinical pharmacology*. 1992;32:620-626
289. Mancia G. Short- and long-term blood pressure variability: present and future. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2012;60:512-517
290. Mancia G, et al. Blood pressure and heart rate variabilities in normotensive and hypertensive human beings. *Circulation research*. 1983;53:96-104
291. Mancia G, et al. Sympathetic activity, blood pressure variability and end organ damage in hypertension. *Journal of human hypertension*. 1997;11 Suppl 1:S3-8
292. Grassi G, et al. Baroreflex control of sympathetic nerve activity in essential and secondary hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 1998;31:68-72
293. Conway J, et al. Neural and humoral mechanisms involved in blood pressure variability. *Journal of hypertension*. 1984;2:203-208
294. Hansen TW, et al. Prognostic value of reading-to-reading blood pressure variability over 24 hours in 8938 subjects from 11 populations. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2010;55:1049-1057
295. Kikuya M, et al. Prognostic significance of blood pressure and heart rate variabilities: the Ohasama study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2000;36:901-906
296. Pringle E, et al. Systolic blood pressure variability as a risk factor for stroke and cardiovascular mortality in the elderly hypertensive population. *Journal of hypertension*. 2003;21:2251-2257
297. Parati G, et al. Assessment and management of blood-pressure variability. *Nat Rev Cardiol*. 2014;11:314
298. Planes C, et al. Exacerbation of sleep-apnoea related nocturnal blood-pressure fluctuations in hypertensive subjects. *The European respiratory journal*. 2002;20:151-157
299. Mancia G, et al. Mechanisms and Clinical Implications of Blood Pressure Variability. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2000;35:S15-S19
300. Kario K. Obstructive sleep apnea syndrome and hypertension: ambulatory blood pressure. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2009;32:428-432
301. Endeshaw YW, et al. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2009;64:280-285
302. Wolf J, et al. Non-dipping pattern of hypertension and obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertension research : official journal of the Japanese Society of Hypertension*. 2010;33:867-871
303. Suzuki M, et al. Blood pressure "dipping" and "non-dipping" in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep*. 1996;19:382-387

304. Loredó JS, et al. Sleep quality and blood pressure dipping in normal adults. *Sleep*. 2004;27:1097-1103
305. Pankow W, et al. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest*. 1997;112:1253-1258
306. Seif F, et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *Journal of hypertension*. 2014;32:267-275
307. Smolensky MH, et al. Role of sleep-wake cycle on blood pressure circadian rhythms and hypertension. *Sleep medicine*. 2007;8:668-680
308. Yamauchi M, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2005;127:1674-1679
309. Ishikawa J, et al. Increased low-grade inflammation and plasminogen-activator inhibitor-1 level in nondippers with sleep apnea syndrome. *Journal of hypertension*. 2008;26:1181-1187
310. Ohga E, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)*. 1999;87:10-14
311. Hla KM, et al. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31:795-800
312. Parati G, et al. Prognostic relevance of blood pressure variability. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2006;47:137-138
313. Ohkubo T, et al. Prognostic significance of the nocturnal decline in blood pressure in individuals with and without high 24-h blood pressure: the Ohasama study. *Journal of hypertension*. 2002;20:2183-2189
314. Metoki H, et al. Prognostic significance for stroke of a morning pressor surge and a nocturnal blood pressure decline: the Ohasama study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2006;47:149-154
315. Eguchi K, et al. Night time blood pressure variability is a strong predictor for cardiovascular events in patients with type 2 diabetes. *American journal of hypertension*. 2009;22:46-51
316. Dolan E, et al. Superiority of ambulatory over clinic blood pressure measurement in predicting mortality: the Dublin outcome study. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2005;46:156-161
317. Ohkubo T, et al. Prediction of mortality by ambulatory blood pressure monitoring versus screening blood pressure measurements: a pilot study in Ohasama. *Journal of hypertension*. 1997;15:357-364
318. Hoshida S, et al. Associations between nondipping of nocturnal blood pressure decrease and cardiovascular target organ damage in strictly selected community-dwelling normotensives. *American journal of hypertension*. 2003;16:434-438
319. Kario K, et al. Abnormal nocturnal blood pressure falls in elderly hypertension: clinical significance and determinants. *Journal of cardiovascular pharmacology*. 2003;41 Suppl 1:S61-6
320. Dolan E, et al. Ambulatory blood pressure monitoring predicts cardiovascular events in treated hypertensive patients--an Anglo-Scandinavian cardiac outcomes trial substudy. *Journal of hypertension*. 2009;27:876-885
321. Kario K, et al. Stroke prognosis and abnormal nocturnal blood pressure falls in older hypertensives. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2001;38:852-857
322. Davies RJ, et al. Identification of sleep disruption and sleep disordered breathing from the systolic blood pressure profile. *Thorax*. 1993;48:1242-1247
323. Dopp JM, et al. Obstructive sleep apnea and hypertension: mechanisms, evaluation, and management. *Current hypertension reports*. 2007;9:529-534
324. Zanchetti A, et al. Systolic and pulse blood pressures (but not diastolic blood pressure and serum cholesterol) are associated with alterations in carotid intima-media thickness in the moderately hypercholesterolaemic hypertensive patients of the Plaque Hypertension Lipid Lowering Italian Study. PHYLLIS study group. *Journal of hypertension*. 2001;19:79-88

325. Verdecchia P, et al. Different prognostic impact of 24-hour mean blood pressure and pulse pressure on stroke and coronary artery disease in essential hypertension. *Circulation*. 2001;103:2579-2584
326. Franklin SS, et al. Does the relation of blood pressure to coronary heart disease risk change with aging? The Framingham Heart Study. *Circulation*. 2001;103:1245-1249
327. Safar ME, et al. Current perspectives on arterial stiffness and pulse pressure in hypertension and cardiovascular diseases. *Circulation*. 2003;107:2864-2869
328. Domanski M, et al. Cardiovascular risk assessment using pulse pressure in the first national health and nutrition examination survey (NHANES I). *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2001;38:793-797
329. Niels Gobin. Ambulante 24-Stunden-Blutdruckmessung. *Schweiz Med Forum*;2012:600-607
330. Asmar RG, et al. Arterial distensibility and ambulatory blood pressure monitoring in essential hypertension. *The American journal of cardiology*. 1988;61:1066-1070
331. Pignoli P, et al. Intimal plus medial thickness of the arterial wall: a direct measurement with ultrasound imaging. *Circulation*. 1986;74:1399-1406
332. Groot E de, et al. Measurement of carotid intima-media thickness to assess progression and regression of atherosclerosis. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine*. 2008;5:280-288
333. Costanzo P, et al. Does carotid intima-media thickness regression predict reduction of cardiovascular events? A meta-analysis of 41 randomized trials. *Journal of the American College of Cardiology*. 2010;56:2006-2020
334. James H. Stein, MD, FASE, Claudia E. Korcarz, DVM, RDCS, FASE, R. Todd Hurst, MD. Use of Carotid Ultrasound to Identify Subclinical Vascular Disease and Evaluate Cardiovascular Disease Risk: A Consensus Statement from the American Society of Echocardiography Carotid Intima-Media Thickness Task Force Endorsed by the Society for Vascular Medicine. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2008
335. Chambless LE, et al. Association of coronary heart disease incidence with carotid arterial wall thickness and major risk factors: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study, 1987-1993. *American journal of epidemiology*. 1997;146:483-494
336. Rubba P, et al. Premature carotid atherosclerosis: does it occur in both familial hypercholesterolemia and homocystinuria? Ultrasound assessment of arterial intima-media thickness and blood flow velocity. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1994;25:943-950
337. Bots ML, et al. Increased common carotid intima-media thickness. Adaptive response or a reflection of atherosclerosis? Findings from the Rotterdam Study. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 1997;28:2442-2447
338. Homma S, et al. Carotid plaque and intima-media thickness assessed by b-mode ultrasonography in subjects ranging from young adults to centenarians. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2001;32:830-835
339. Gepner AD, et al. Use of carotid intima-media thickness and vascular age to modify cardiovascular risk prediction. *Journal of the American Society of Echocardiography : official publication of the American Society of Echocardiography*. 2006;19:1170-1174
340. Bard RL, et al. Effect of carotid atherosclerosis screening on risk stratification during primary cardiovascular disease prevention. *The American journal of cardiology*. 2004;93:1030-1032
341. Stein JH, et al. Vascular age: integrating carotid intima-media thickness measurements with global coronary risk assessment. *Clinical cardiology*. 2004;27:388-392

342. O'Leary DH, et al. Carotid-artery intima and media thickness as a risk factor for myocardial infarction and stroke in older adults. Cardiovascular Health Study Collaborative Research Group. *The New England journal of medicine*. 1999;340:14-22
343. Touboul PJ, et al. Common carotid artery intima-media thickness and brain infarction. *Circulation*. 2000;102:313-318
344. Craven TE, et al. Evaluation of the associations between carotid artery atherosclerosis and coronary artery stenosis. A case-control study. *Circulation*. 1990;82:1230-1242
345. Lorenz MW, et al. Carotid intima-media thickening indicates a higher vascular risk across a wide age range: prospective data from the Carotid Atherosclerosis Progression Study (CAPS). *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2006;37:87-92
346. Salonen JT, et al. Ultrasound B-mode imaging in observational studies of atherosclerotic progression. *Circulation*. 1993;87:65
347. Silvestrini M, et al. Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2002;33:1782-1785
348. Apaydin M, et al. Carotid intima-media thickness increase in patients with habitual simple snoring and obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2013;41:290-296
349. Drager LF, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172:613-618
350. Gunnarsson SI, et al. Obstructive sleep apnea is associated with future subclinical carotid artery disease: thirteen-year follow-up from the Wisconsin sleep cohort. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 2014;34:2338-2342
351. Baguet J-P, et al. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest*. 2005;128:3407-3412
352. Gainer JL. Hypoxia and atherosclerosis: re-evaluation of an old hypothesis. *Atherosclerosis*. 1987;68:263-266
353. Suzuki T, et al. Obstructive sleep apnea and carotid-artery intima-media thickness. *Sleep*. 2004;27:129-133
354. Ciccone MM, et al. Is there a correlation between OSAS duration/severity and carotid intima-media thickness? *Respiratory medicine*. 2012;106:740-746
355. Wattanakit K, et al. Relation of sleep-disordered breathing to carotid plaque and intima-media thickness. *Atherosclerosis*. 2008;197:125-131
356. Schmidt-Trucksass A, et al. Structural, functional, and hemodynamic changes of the common carotid artery with age in male subjects. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*. 1999;19:1091-1097
357. Altin R, et al. Evaluation of carotid artery wall thickness with high-resolution sonography in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of clinical ultrasound : JCU*. 2005;33:80-86
358. Hedblad B, et al. Low-dose metoprolol CR/XL and fluvastatin slow progression of carotid intima-media thickness: Main results from the Beta-Blocker Cholesterol-Lowering Asymptomatic Plaque Study (BCAPS). *Circulation*. 2001;103:1721-1726
359. Sawayama Y, et al. Effect of probucol on elderly hypercholesterolemic patients in the FAST study. *Fukuoka igaku zasshi = Hukuoka acta medica*. 2006;97:15-24
360. Pitt B, et al. Effect of amlodipine on the progression of atherosclerosis and the occurrence of clinical events. PREVENT Investigators. *Circulation*. 2000;102:1503-1510
361. Stumpe KO, et al. Carotid intima-media thickness and plaque volume changes following 2-year angiotensin II-receptor blockade. The Multicentre Olmesartan atherosclerosis Regression Evaluation (MORE) study. *Therapeutic advances in cardiovascular disease*. 2007;1:97-106

362. Hui DS, et al. A prospective cohort study of the long-term effects of CPAP on carotid artery intima-media thickness in obstructive sleep apnea syndrome. *Respiratory research*. 2012;13:22
363. Hayashi T, et al. Reflection in the arterial system and the risk of coronary heart disease. *American journal of hypertension*. 2002;15:405-409
364. Weber T, et al. Arterial stiffness, wave reflections, and the risk of coronary artery disease. *Circulation*. 2004;109:184-189
365. Bastos JM, et al. Prognostic significance of ambulatory arterial stiffness index in hypertensives followed for 8.2 years: its relation with new events and cardiovascular risk estimation. *Revista portuguesa de cardiologia : orgao oficial da Sociedade Portuguesa de Cardiologia = Portuguese journal of cardiology : an official journal of the Portuguese Society of Cardiology*. 2010;29:1287-1303
366. Li Y, et al. Ambulatory arterial stiffness index derived from 24-hour ambulatory blood pressure monitoring. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2006;47:359-364
367. Dolan E, et al. Ambulatory arterial stiffness index: rationale and methodology. *Blood Pressure Monitoring*. 2006;11:103-105
368. Kikuya M, et al. Ambulatory arterial stiffness index and 24-hour ambulatory pulse pressure as predictors of mortality in Ohasama, Japan. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2007;38:1161-1166
369. Leoncini G, et al. Increased ambulatory arterial stiffness index is associated with target organ damage in primary hypertension. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2006;48:397-403
370. Mule G, et al. Inverse relationship between ambulatory arterial stiffness index and glomerular filtration rate in arterial hypertension. *American journal of hypertension*. 2008;21:35-40
371. Phillips C, et al. Diurnal and obstructive sleep apnea influences on arterial stiffness and central blood pressure in men. *Sleep*. 2005;28:604-609
372. Drager LF, et al. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest*. 2007;131:1379-1386
373. Drager LF, et al. The incremental role of obstructive sleep apnoea on markers of atherosclerosis in patients with metabolic syndrome. *Atherosclerosis*. 2010;208:490-495
374. Kollias A, et al. Ambulatory arterial stiffness index: A systematic review and meta-analysis. *Atherosclerosis*;224:291-301
375. Mitchell GF. Arterial stiffness and wave reflection in hypertension: pathophysiologic and therapeutic implications. *Current hypertension reports*. 2004;6:436-441
376. Teloken PE, et al. Defining association between sleep apnea syndrome and erectile dysfunction. *Urology*. 2006;67:1033-1037
377. Budweiser S, et al. Long- Term Changes of Sexual Function in Men with Obstructive Sleep Apnea after Initiation of Continuous Positive Airway Pressure. *The journal of sexual medicine*;10:524-531
378. Conrad Iber, Sonia Ancoli-Israle, Andrew L. Chesson, Sturat F. Quan, American Academy of Sleep Medicine (Hrsg.). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications.
379. Ruehland WR, et al. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009;32:150-157
380. Hsu, Anne A L, et al. Continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea. *Respirology (Carlton, Vic.)*. 2003;8:447-454
381. Grunstein RR. Sleep-related breathing disorders. 5. Nasal continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 1995;50:1106-1113

382. O'Brien E, Asmar R, Beilin L, Imai Y, Mancia G, Mengden T, et al. Practice guidelines of the European Society of Hypertension for clinic, ambulatory and self blood pressure measurement. In: *J Hypertens* 2005. Vol. 23:697-701
383. National Heart Foundation and High blood pressure Research Council of Australia ambulatory Blood pressure monitoring consensus committee: Geoffrey A Head et al. Ambulatory blood pressure monitoring. *Australian family physician* Vol. 40 No. 11. 2011
384. McGrath BP. Ambulatory blood pressure monitoring. *The Medical journal of Australia*. 2002;176:588-592
385. Head GA, et al. Definition of ambulatory blood pressure targets for diagnosis and treatment of hypertension in relation to clinic blood pressure: prospective cohort study. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2010;340:c1104
386. Mancia G, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *European heart journal*. 2013;34:2159-2219
387. Kario K, et al. Risers and extreme-dippers of nocturnal blood pressure in hypertension: anti-hypertensive strategy for nocturnal blood pressure. *Clinical and experimental hypertension (New York, N.Y. : 1993)*. 2004;26:177-189
388. Wong M, et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1993;13:482-486
389. Wong M, et al. Ultrasonic-pathological comparison of the human arterial wall. Verification of intima-media thickness. *Arteriosclerosis and thrombosis : a journal of vascular biology / American Heart Association*. 1993;13:482-486
390. Wendelhag I, et al. Ultrasound measurement of wall thickness in the carotid artery: fundamental principles and description of a computerized analysing system. *Clinical physiology (Oxford, England)*. 1991;11:565-577
391. European Society of Hypertension-European Society of Cardiology Guidelines Committee. 2003 European Society of Hypertension-European Society of Cardiology guidelines for the management of arterial hypertension. *J Hypertens*;2003:1011-1053
392. Suri JS, et al. *Atherosclerosis disease management*. New York: Springer; 2011
393. Cheng K-S, et al. A review of the carotid and femoral intima-media thickness as an indicator of the presence of peripheral vascular disease and cardiovascular risk factors. *Cardiovasc Res*. 2002;54:528
394. Ludwig M, et al. Intima media thickness of the carotid arteries: early pointer to arteriosclerosis and therapeutic endpoint. *Ultraschall in der Medizin (Stuttgart, Germany : 1980)*. 2003;24:162-174
395. Eisenhofer G, et al. Pheochromocytoma catecholamine phenotypes and prediction of tumor size and location by use of plasma free metanephrines. *Clinical chemistry*. 2005;51:735-744
396. *Labormedizin: Klinik - Praxis - Fallbeispiele*. 2., aktualisierte und erw. Aufl. Vienna: Springer Vienna; 2011
397. Topp CW, et al. The WHO-5 Well-Being Index: a systematic review of the literature. *Psychotherapy and psychosomatics*. 2015;84:167-176
398. Brähler E, et al. Teststatistische Prüfung und Normierung der deutschen Versionen des EUROHIS-QOL Lebensqualität-Index und des WHO-5 Wohlbefindens-Index. *Diagnostica*. 2007;53:83-96
399. World Health Organization (WHO), 1998b. Info Package: Mastering Depression in Primary Care, Version 2.2. WHO, Regional Office for Europe, Copenhagen.

400. Rosen RC, et al. The International Index of Erectile Function (IIEF): a state-of-the-science review. *International journal of impotence research*. 2002;14:226-244
401. Kriston L, et al. Confirmatory factor analysis of the German version of the international index of erectile function (IIEF): a comparison of four models. *The journal of sexual medicine*. 2008;5:92-99
402. Rhoden EL, et al. The use of the simplified International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool to study the prevalence of erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 2002;14:245-250
403. Rosen RC, et al. Development and evaluation of an abridged, 5-item version of the International Index of Erectile Function (IIEF-5) as a diagnostic tool for erectile dysfunction. *International journal of impotence research*. 1999;11:319-326
404. Bech P, et al. The sensitivity and specificity of the Major Depression Inventory, using the Present State Examination as the index of diagnostic validity. *Journal of affective disorders*. 2001;66:159-164
405. Bloch KE, et al. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration; international review of thoracic diseases*. 1999;66:440-447
406. Olsen LR, et al. The internal and external validity of the Major Depression Inventory in measuring severity of depressive states. *Psychological medicine*. 2003;33:351-356
407. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-545
408. Walia HK, et al. Longitudinal Effect of CPAP on BP in Resistant and Nonresistant Hypertension in a Large Clinic-Based Cohort. *Chest*. 2016;149:747-755
409. Martínez-García M, et al. Effect of cpap on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: The hiparco randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310:2407-2415
410. Akashiba T, et al. Nasal continuous positive airway pressure changes blood pressure "non-dippers" to "dippers" in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1999;22:849-853
411. Baguet J-P, et al. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nature reviews. Cardiology*. 2012;9:679-688
412. Logan AG, et al. Refractory hypertension and sleep apnoea: effect of CPAP on blood pressure and baroreflex. *The European respiratory journal*. 2003;21:241-247
413. Morgan TO, et al. Cardiac hypertrophy depends upon sleep blood pressure: a study in rats. *Journal of hypertension*. 2000;18:445-451
414. Pedersen OL, et al. Ambulatory blood pressure monitoring after 1 year on valsartan or amlodipine-based treatment: a VALUE substudy. *Journal of hypertension*. 2007;25:707-712
415. Salles GF, et al. Prognostic influence of office and ambulatory blood pressures in resistant hypertension. *Archives of Internal Medicine*. 2008;168:2340-2346
416. Sharabi Y, et al. Diastolic blood pressure is the first to rise in association with early subclinical obstructive sleep apnea: lessons from periodic examination screening. *American journal of hypertension*. 2003;16:236-239
417. Phillips CL, et al. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep*. 2013;5:43-52
418. Dernaika TA, et al. Effects of nocturnal continuous positive airway pressure therapy in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2009;5:103-107
419. Guyenet PG. The sympathetic control of blood pressure. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:335-346

420. Turnbull F. Effects of different blood-pressure-lowering regimens on major cardiovascular events: results of prospectively-designed overviews of randomised trials. *Lancet (London, England)*. 2003;362:1527-1535
421. Lewington S, et al. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: a meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. *Lancet (London, England)*. 2002;360:1903-1913
422. Law MR, et al. Use of blood pressure lowering drugs in the prevention of cardiovascular disease: meta-analysis of 147 randomised trials in the context of expectations from prospective epidemiological studies. *BMJ (Clinical research ed.)*. 2009;338:b1665
423. Lozano L, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension*. 2010;28:2161-2168
424. Hu X, et al. The role of continuous positive airway pressure in blood pressure control for patients with obstructive sleep apnea and hypertension: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical hypertension (Greenwich, Conn.)*. 2015;17:215-222
425. M. Middeke. BD-Messung und nächtliche Hypertonie: Henne oder Ei? Available at: https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/journal-by-fax/nr142007.htm
426. Middeke M. Effect of nocturnal blood pressure measurement on sleep and blood pressure during sleep. *Zeitschrift für Kardiologie*. 1996;85 Suppl 3:99-105
427. Heude E, et al. Ambulatory monitoring of blood pressure disturbs sleep and raises systolic pressure at night in patients suspected of suffering from sleep-disordered breathing. *Clinical science (London, England : 1979)*. 1996;91:45-50
428. Marrone O, et al. Catecholamines and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1993;103:722-727
429. Ziegler MG, et al. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001;120:887-893
430. Pinto P, et al. Effects of CPAP on nitrate and norepinephrine levels in severe and mild-moderate sleep apnea. *BMC pulmonary medicine*. 2013;13:13
431. Sukegawa M, et al. Assessment of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome using 24-hour urinary catecholamines. *Clinical cardiology*. 2005;28:519-522
432. Portaluppi F, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *Journal of hypertension*. 1997;15:1227-1233
433. Sekizuka H, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy in three Japanese patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension. *Internal medicine (Tokyo, Japan)*. 2013;52:2241-2244
434. Waradekar NV, et al. Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153:1333-1338
435. Kips JG, et al. Ambulatory arterial stiffness index does not accurately assess arterial stiffness. *Journal of hypertension*. 2012;30:574-580
436. Gosse P, et al. Can ambulatory blood-pressure monitoring provide reliable indices of arterial stiffness? *American journal of hypertension*. 2007;20:831-838
437. Jerrard-Dunne P, et al. Ambulatory arterial stiffness index, pulse wave velocity and augmentation index--interchangeable or mutually exclusive measures? *Journal of hypertension*. 2008;26:529-534
438. Schillaci G, et al. Ambulatory arterial stiffness index is not a specific marker of reduced arterial compliance. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2007;49:986-991

439. Dechering DG, et al. Interstudy variability in the ambulatory arterial stiffness index. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2007;50:e65; author reply e66
440. Schillaci G, et al. Response to Interstudy Variability of Ambulatory Arterial Stiffness Index. *Hypertension*. 2007;50:e66
441. Adiyaman A, et al. Determinants of the ambulatory arterial stiffness index in 7604 subjects from 6 populations. *Hypertension (Dallas, Tex. : 1979)*. 2008;52:1038-1044
442. Litvin AY, et al. Effects of CPAP on "vascular" risk factors in patients with obstructive sleep apnea and arterial hypertension. *Vascular health and risk management*. 2013;9:229-235
443. Kollias A, et al. Treatment-induced changes in ambulatory arterial stiffness index: one-year prospective study and meta-analysis of evidence. *Hypertens Res*. 2015;38:627-631
444. Phillips CL, et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment and withdrawal in patients with obstructive sleep apnea on arterial stiffness and central bp*. *Chest*. 2008;134:94-100
445. Buchner NJ, et al. Treatment of obstructive sleep apnea reduces arterial stiffness. *Sleep and Breathing*. 2012;16:123-133
446. Mineiro MA, et al. Use of CPAP to reduce arterial stiffness in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea, without excessive daytime sleepiness (STIFFSLEEP): an observational cohort study protocol. *BMJ Open*. 2016;6
447. Vlachantoni I-T, et al. Effects of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment for obstructive sleep apnea in arterial stiffness: A meta-analysis. *Sleep medicine reviews*. 2013;17:19-28
448. Minoguchi K, et al. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2005;172:625-630
449. Pressman MR, et al. Transient Ischemic Attacks and Minor Stroke During Sleep. *Stroke*. 1995;26:2361
450. Chin K, et al. Effects of NCPAP therapy on fibrinogen levels in obstructive sleep apnea syndrome. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 1996;153:1972-1976
451. Hla KM, et al. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Annals of internal medicine*. 1994;120:382-388
452. Molinari F, et al. Automated IMT estimation and BMI correlation using a low-quality carotid ultrasound image database from India. *Conference proceedings : ... Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. IEEE Engineering in Medicine and Biology Society. Annual Conference*. 2013;2013:3343-3346
453. Baldassarre D, et al. Carotid artery intima-media thickness measured by ultrasonography in normal clinical practice correlates well with atherosclerosis risk factors. *Stroke; a journal of cerebral circulation*. 2000;31:2426-2430
454. Peker Y, et al. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2002;166:159-165
455. Wagner OF, et al. Polar secretion of endothelin-1 by cultured endothelial cells. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267:16066-16068
456. Shaw SG, et al. Critical factors in the radioimmunoassay of endothelin-1, endothelin-3, and big endothelin-1 in human plasma. *Analytical biochemistry*. 2000;278:143-149
457. Li F, et al. Treatment for erectile dysfunction patients with obstructive sleep apnea syndrome by nasal continual positive airway pressure. *Zhonghua nan ke xue = National journal of andrology*. 2004;10:355-357

458. Perimenis P, et al. The impact of long-term conventional treatment for overlap syndrome (obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease) on concurrent erectile dysfunction. *Respiratory medicine*;101:210-216
459. Margel D, et al. Predictors of erectile function improvement in obstructive sleep apnea patients with long-term CPAP treatment. *International journal of impotence research*. 2005;17:186-190
460. Karacan I, et al. Erectile dysfunction in sleep apnea and response to CPAP. *Journal of sex & marital therapy*. 1995;21:239-247
461. Hoekema A, et al. Sexual function and obstructive sleep apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *The journal of sexual medicine*. 2007;4:1153-1162
462. Perimenis P, et al. Sildenafil versus continuous positive airway pressure for erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea: a comparative study of their efficacy and safety and the patient's satisfaction with treatment. *Asian journal of andrology*. 2007;9:259-264
463. Perimenis P, et al. Sildenafil combined with continuous positive airway pressure for treatment of erectile dysfunction in men with obstructive sleep apnea. *International urology and nephrology*. 2007;39:547-552
464. Baumhakel M, et al. Nebivolol, but not metoprolol, improves endothelial function of the corpus cavernosum in apolipoprotein e-knockout mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2008;325:818-823
465. Rosen RC, et al. The international index of erectile function (IIEF): a multidimensional scale for assessment of erectile dysfunction. *Urology*. 1997;49:822-830
466. Reimer MA, et al. Quality of life in sleep disorders. *Sleep medicine reviews*. 2003;7:335-349
467. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-689
468. D'Ambrosio C, et al. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure--a prospective study. *Chest*. 1999;115:123-129
469. Jokic R, et al. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 1999;115:771-781
470. Jenkinson C, et al. Comparison of three measures of quality of life outcome in the evaluation of continuous positive airways pressure therapy for sleep apnoea. *Journal of sleep research*. 1997;6:199-204
471. Yang EH, et al. Sleep apnea and quality of life. *Sleep*. 2000;23:535-541
472. McDaid C, et al. Continuous positive airway pressure devices for the treatment of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: a systematic review and economic analysis. *Health technology assessment (Winchester, England)*. 2009;13:iii-iv, xi-xiv, 1-119, 143-274
473. Giles TL, et al. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2006; 1:CD001106
474. Basoglu OK, et al. Elevated risk of sleepiness-related motor vehicle accidents in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a case-control study. *Traffic injury prevention*. 2014;15:470-476
475. Tregear S, et al. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1373-1380
476. Strohl KP, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2013;187:1259-1266

477. Kushida CA, et al. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive function in obstructive sleep apnea patients: The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES). *Sleep*. 2012;35:1593-1602
478. Morales A, et al. The role of nocturnal penile tumescence monitoring in the diagnosis of impotence: a review. *The Journal of urology*. 1990;143:441-446
479. Wein AJ, et al. Expansion without significant rigidity during nocturnal penile tumescence testing: a potential source of misinterpretation. *The Journal of urology*. 1981;126:343-344
480. Collins R, et al. Blood pressure, stroke, and coronary heart disease. Part 2, Short-term reductions in blood pressure: overview of randomised drug trials in their epidemiological context. *Lancet (London, England)*. 1990;335:827-838

Internetadressen:

Therapie der Schlafapnoe

http://www.dgsm.de/downloads/dgsm/arbeitsgruppen/ratgeber/neu-Nov2011/Apnoe_A4.pdf
Stand: 28.07.2017

https://www.hochdruckliga.de/tl_files/content/dhl/downloads/2014_Pocket-Leitlinien_Arterielle_Hypertonie.pdf
Stand: 28.07.2017

Marco Zucconi RF:

http://www.esrs.eu/fileadmin/user_upload/publications/ESRS_Sleep_Medicine_Textbook_Chapter_B1.pdf
Stand: 28.07.2017

7 Danksagung

Besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Prof. Dr. med. M. Arzt, der mich während des Prozesses der klinischen Durchführung dieser Studie und bei der Erstellung meiner Promotion unterstützte. Darüber hinaus danke ich ihm für die Überlassung dieser Arbeit. Er gab mir die Möglichkeit meine Ergebnisse auf mehreren Kongressen zu präsentieren und so eine ganz andere Facette der Medizin kennenzulernen.

Bedanken möchte ich mich weiterhin bei Dr. med. J. Egresits, der die Erfassung der IMD übernahm und mit dem ein kollegiales und äußerst unkompliziertes Arbeiten möglich war. Ich danke Dr. med. A. Hetzenecker für die Betreuung im Schlaflabor, die mich vor allem bei der Initiierung der Studie unterstützte und mir stets fachlich und menschlich zur Seite stand. Prof. Dr. med. Stephan Budweiser, Chefarzt der Medizinischen Klinik III am RoMed Klinikum Rosenheim danke ich, denn er gab mit seinen Veröffentlichungen den Anstoß für diese Arbeit. Außerdem möchte ich mich bei A. Braune, R. Luitgart, I. Haller, A.-M. Brandl-Novak und M. Vielsmeier bedanken für die Hilfe bei der klinischen Arbeit und bei der Auswertung der PSG.

Danken möchte ich L. Hoffmann-Bischof die mich bei der Korrektur und beim Erstellen der druckfertig formatierten Fassung unterstützen und mir eine große Hilfe waren. Ein ganz besonderen Dank gilt meinen Eltern und meinem Bruder, die mich durch mein gesamtes Studium hindurch begleitet und in unnachahmlicher Weise unterstützt haben.

9 Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.