

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

**STRUKTURELLES UND FUNKTIONELLES KARDIALES REMODELING BEI
TEILNEHMERN EINES GEWICHTSABNAHMEPROGRAMMES MIT UND OHNE
SCHLAFAPNOE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Niebauer

2022

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

**STRUKTURELLES UND FUNKTIONELLES KARDIALES REMODELING BEI
TEILNEHMERN EINES GEWICHTSABNAHMEPROGRAMMES MIT UND OHNE
SCHLAFAPNOE**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Zahnmedizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Anja Niebauer

2022

Dekan:

Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. Michael Arzt

2. Berichterstatter:

PD Dr. Veronika Vielsmeier

Tag der mündlichen Prüfung:

5.4.2022

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	V
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1 Einleitung	1
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen	1
1.1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom – Definition und Pathophysiologie	2
1.1.2 Folgen der obstruktiven Schlafapnoe.....	4
1.1.3 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	6
1.2 Kardiales Remodeling	7
1.2.1 Kardiales Remodeling bei Schlafapnoe	7
1.2.2 Kardiales Remodeling bei Adipositas	11
1.3 Schlafapnoe und Adipositas.....	14
1.4 Fragestellung	16
2 Patienten und Methoden.....	17
2.1 Studiendesign	17
2.1.1 Studienteilnehmer	18
2.1.2 Strukturiertes Gewichtsabnahmeprogramm	19
2.2 Anthropometrie	21
2.3 Polygraphie.....	22
2.4 Echokardiographie	23
2.4.1 Linksherzparameter	23
2.4.2 Rechtsherzparameter.....	24
2.4.3 Diastolische Dysfunktion	24
2.4.4 Normwerte der Echokardiographie	26
2.5 Weitere Untersuchungen zur Phänotypisierung	27
2.5.1 Laboranalyse	27
2.5.2 Fragebögen.....	27
2.6 Statistische Analyse.....	28

3	Ergebnisse	29
3.1	Klinische und laborchemische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline.....	29
3.2	Echokardiographische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline	31
3.3	Lineare Regression Baseline.....	34
3.4	Delta-Werte der klinischen und laborchemischen Parameter zum Follow-up-Zeitpunkt	37
3.5	Delta-Werte der Echokardiographie zum Follow-up-Zeitpunkt.....	39
3.6	Lineare Regression der Delta-Werte.....	41
3.7	Erfolgreiche und Nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion.....	42
4	Diskussion	44
4.1	Zusammenfassung.....	44
4.2	Diskussion der Ergebnisse.....	45
4.2.1	Auswirkungen von OSA und Adipositas auf klinische und laborchemische Parameter	45
4.2.2	Auswirkungen von OSA und Adipositas auf die kardiale Morphologie und Funktion.....	46
4.2.3	Auswirkungen der Gewichts- und AHI-Reduktion auf klinische Charakteristika und die kardiale Funktion/Morphologie	51
4.3	Stärken und Limitationen	56
4.4	Schlussfolgerung	57
5	Zusammenfassung.....	58
6	Literaturverzeichnis	60
	Danksagung	

Abkürzungsverzeichnis

A	transmitrale spätdiastolische Geschwindigkeit
AASM	American Academy of Sleep Medicine
Ad	Dauer spätdiastolische Geschwindigkeit
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
Ard	Dauer der atrialen Rückströmung
Ard-Ad	Differenz Dauer von reversem A und Dauer von A
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
D pul	Diastolische max. Geschwindigkeit über Pulmonalvene
DAG	Deutsche Adipositas Gesellschaft
DD	Diastolische Dysfunktion
DT	Dezelerationszeit
E	Transmitrale frühdiastolische Geschwindigkeit
E/A	Verhältnis von früh- zu spätdiastolischer transmitraler Geschwindigkeit
E´	Frühdiastolische Mitralklappenannulusgeschwindigkeit Gewebe-Doppler
E´/A´	Verhältnis von früh- zu spätdiastolischer Mitralklappenannulusgeschwindigkeit
E/E´	Linksventrikulärer Füllungsindex
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
FABP4	Fatty acid-binding protein 4
HDL	High density lipoprotein
HF	Herzfrequenz
IVCT	Isovolumetrische Kontraktionszeit
IVRT	Isovolumetrische Relaxationszeit
IVS	Interventrikuläre Septumdicke
LA	Linkes Atrium
LDL	Low density lipoprotein
LV	Linker Ventrikel
LVDD	Linksventrikuläre diastolische Dysfunktion
LVEDD	Linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser

LVESD	Linksventrikulärer endsystolischer Durchmesser
LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LVM	Linksventrikuläre Masse
LVMI	Linksventrikulärer Masseindex
MetS	Metabolisches Syndrom
ODI	Entsättigungsindex (oxygen desaturation index)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PG	Polygraphie
PW	Hinterwanddicke (posterior wall)
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RA	Rechtes Atrium
ROS	Reaktive Sauerstoffspezies (reactive oxygen species)
RR	Blutdruck (nach Riva-Rocci)
RVESD	Rechtsventrikulärer endsystolischer Durchmesser
RVEDD	Rechtsventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
S pul	Systolische max. Geschwindigkeit über Pulmonalvene
S/D	Verhältnis von systolischem zu diastolischem Blutfluss über den Pulmonalvenen
SA	Schlafapnoe
SaO ₂	Mittlere Sauerstoffsättigung (oxygen saturation)
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
TAPSE	Systolische Exkursion des Trikuspidalanulus (tricuspid anular plane systolic excursion)
TDI syst	Systolische Geschwindigkeit über dem lateralen Trikuspidalannulus
Tei	Time ejection index (früher: myocardial performance index)
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Folgen der intermittierenden Hypoxie	5
Abbildung 2: Gemeinsame Mechanismen von OSA, Adipositas und Hypertonie	9
Abbildung 3: Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf die linksatriale Größe	33
Abbildung 4: Einfluss des AHI auf die Größe des linken Vorhofs (vor Adjustierung)	35
Abbildung 5: Einfluss des Gewichts auf die Größe des linken Vorhofs	36

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Klassifikation der Schlafapnoe laut S3-Leitlinie	1
Tabelle 2: Merkmale des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms laut ICSD-3	3
Tabelle 3: Klassifikation der Adipositas nach der WHO	21
Tabelle 4: Normwerte der Echokardiographie	26
Tabelle 5: Klinische und laborchemische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline	30
Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline	32
Tabelle 7: Univariable lineare Regression Baseline	34
Tabelle 8: Multiple lineare Regression Baseline.....	34
Tabelle 9: Delta-Werte zum Follow-up-Zeitpunkt	37
Tabelle 10: Delta-Werte Echokardiographie zum Follow-up-Zeitpunkt	39
Tabelle 11: Univariable lineare Regression der Delta-Werte.....	41
Tabelle 12: Multiple lineare Regression der Delta-Werte	41
Tabelle 13: Aufteilung in erfolgreiche und nicht-erfolgreiche Gewichtsabnahme	42

1 Einleitung

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Unter schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) versteht man Erkrankungen, die im Schlaf zu einer Reduktion (= Hypopnoen) oder zum Ausbleiben (= Apnoen) des Atemflusses führen [1]. Nachdem die Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) 2012 erneuert wurden, liegt eine Apnoe vor, wenn die Atmungstiefe für mindestens 10 Sekunden auf weniger als 10 % des Ausgangsniveaus abfällt, d. h. die Atemamplitude um mindestens 90 % fällt [1,2]. Eine Hypopnoe wird durch den Atemamplitudenabfall von mindestens 50 % für mindestens 10 Sekunden und einen Abfall des Sauerstoffpartialdrucks pO_2 um mindestens 4 % beschrieben oder [2,3]. Eine Hypopnoe liegt auch vor, wenn es zum Arousal nach vorherigem Abfall des Atemflusses kommt. Dabei handelt es sich um eine plötzliche Aufwachreaktion nach einer Apnoe- oder Hypopnoe-Phase durch erhöhten Sympathikotonus [3].

Aus der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf kann dann der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gebildet werden. Er beschreibt den Schweregrad der Schlafapnoe (SA) und dient unter anderem dazu, die geeignete Therapieform zur Verbesserung der SA zu finden. Laut S3-Leitlinie wird er folgendermaßen eingeteilt [4]:

Tabelle 1: Klassifikation der Schlafapnoe laut S3-Leitlinie

AHI ≥ 5 und < 15	Leichtgradige SA
AHI ≥ 15 und < 30	Mittelgradige SA
AHI ≥ 30	Hochgradige SA

Quelle: S3-Leitlinie [4]

Laut ICSD-3 lassen sich schlafbezogene Atmungsstörungen in das zentrale Schlafapnoesyndrom, das obstruktive Schlafapnoesyndrom und die schlafbezogene Hypoventilation bzw. Hypoxie einteilen [4]. SBAS können durch zentralnervöse und/oder neuromuskuläre Prozesse ausgelöst werden [5]. Bei der zentralen Schlafapnoe (ZSA) ist die Atemregulation in der Medulla oblongata im zentralen

Nervensystem fehlerhaft und inspiratorische Atemversuche fehlen bzw. sind vermindert. Die oberen Atemwege sind dabei offen bzw. passiv verlegt [1,4]. Im Gegensatz zur ZSA liegt bei der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) ein verminderter Muskeltonus der oberen Atemwege vor [6]. Dies führt zum Kollaps im Rachenraum bei der Ausatmung und zu einer Verlegung desselben, was die inspiratorische Atemanstrengung erhöht [1]. Schlafbezogene Hypoventilationen treten meist im Zusammenhang mit körperlichen Erkrankungen wie z. B. COPD, Adipositas oder pulmonaler Hypertonie auf. Dabei ist der $p\text{CO}_2$ wegen verminderter CO_2 -Abatmung erhöht. Eine schlafbezogene Hypoxämie liegt vor, wenn die Sauerstoffsättigung (SaO_2) über mindestens 5 Minuten bei $\leq 88\%$ liegt. Meist liegt hier eine internistische oder neurologische Erkrankung vor [4]. Da sich diese Studie mit obstruktiver SA beschäftigt soll hier das obstruktive Schlafapnoesyndrom näher betrachtet werden.

1.1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom – Definition und Pathophysiologie

Das häufigste Krankheitsbild unter den SBAS stellt das obstruktive Schlafapnoesyndrom dar. Insgesamt sind ca. 12 % der Weltbevölkerung zwischen 30 und 69 Jahren von obstruktiver SA betroffen [7]. Hierbei kommt es zu wiederholten Apnoen oder Hypopnoen im Schlaf, die jeweils länger als 10 Sekunden andauern und mindestens fünfmal pro Stunde Schlaf auftreten. Durch den verminderten Sauerstoffgehalt während des Schlafes resultieren zusätzlich Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit [1,4]. Liegt keine andere erkennbare Ursache, wie z. B. Medikamenteneinnahme, andere Schlafstörungen oder Erkrankungen, vor und sind oben genannte Parameter erfüllt, wird entsprechend der ICSD-3 ein obstruktives Schlafapnoesyndrom diagnostiziert. Liegt der AHI bei ≥ 15 muss zusätzlich keine typische klinische Symptomatik, wie Tagesschläfrigkeit, vorliegen um von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom zu sprechen (*siehe Tabelle 2*) [4].

Tabelle 2: Merkmale des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms laut ICSD-3

Apnoen/Hypopnoen ≥ 10 sec. & AHI ≥ 5 & Müdigkeit und Tagesschläfrigkeit	ODER	Apnoen/Hypopnoen ≥ 10 sec. & AHI ≥ 15 -
---	------	---

Quelle: S3-Leitlinie [4]

Im Wachzustand wird die obere Atemmuskulatur bei der Inspiration tonisiert, sodass es zu keiner Obstruktion kommen kann [8,9]. Im Schlaf hingegen kommt es durch verminderte neuronale Aktivität zu einem physiologisch herabgesetzten Tonus der oropharyngealen Muskulatur, die für die Offenhaltung der Atemwege zuständig ist [9,10]. Dies bewirkt, dass es bei der Inspiration durch den negativen intrathorakalen Druck zur Konstriktion der Atemwege kommen kann. Bei OSA-Patienten findet man zusätzlich häufig eine anatomisch bedingte Enge im Pharynx bzw. eine schon im Wachzustand bestehende Dysfunktion der Pharynxmuskulatur [9,11]. Parallel zur Obstruktion bleibt die zentrale Regulation der Atmung erhalten [12]. Bei adipösen Menschen ist durch die schwere Fettgewebsmasse das Lungenvolumen reduziert und das Verhältnis zwischen Außen- und Innendruck vergrößert, was die Arbeit des Zwerchfells erschwert und somit die Atmung zusätzlich verschlechtert [9,10]. Durch die Reduktion des Atemflusses kann es zur Hypoxie (= Sauerstoffmangel) und durch die verminderte Kohlendioxid-Abatmung zur Hyperkapnie (= erhöhter Kohlendioxidgehalt im Blut) kommen. Hypoxie und Hyperkapnie bewirken eine Beschleunigung des Atemantriebs. Die resultierende Hyperventilation führt zur zentralnervösen Weckreaktion beim Patienten (= Arousal), wodurch der Muskeltonus und die Atmung wieder hergestellt werden [12].

Faktoren, die das Auftreten einer OSA beeinflussen, sind beispielsweise BMI, Alter, Geschlecht, kraniofaziale Besonderheiten, Alkohol, Schwangerschaft, Chemorezeptorsensitivität im Bereich der Atmungsregulation und Erkrankungen wie Rheuma, Akromegalie, Hypothyreose oder polyzystisches Ovarialsyndrom [4].

1.1.2 Folgen der obstruktiven Schlafapnoe

Eine häufige Begleiterscheinung der OSA ist die Tagesschläfrigkeit mit daraus resultierenden Konzentrations-, Gedächtnis- und Lernproblemen [1]. Einer Studie zufolge ist das Unfallrisiko im Straßenverkehr durch die Müdigkeit um das drei- bis siebenfache erhöht [4]. Außerdem entwickeln Personen, die unter OSA leiden, häufiger eine Depression als Menschen ohne Schlafapnoe [1].

Eine weitere Folge der OSA ist oxidativer Stress, welcher durch die reduzierte Sauerstoffverfügbarkeit (Hypoxie) und den damit verbundenen Anstieg des Oxidans-Antioxidans-Verhältnisses entsteht. Wie in *Abbildung 1* zu sehen ist, kommt es durch die Hypoxie zum Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies in den Mitochondrien (reactive oxygen species, ROS) und somit zu einem Ungleichgewicht, das in oxidativem Stress endet [13]. Oxidativer Stress führt zu einem *circulus vitiosus*, indem er die Sympathikusaktivität steigert und die Entstehung von Entzündungen fördert, was wiederum zu erhöhtem oxidativem Stress führt. Diese Kombination begünstigt die Entwicklung von endothelialer Dysfunktion, Atherosklerose und kardiovaskulären Erkrankungen wie arterieller Hypertonie [14]. OSA wird mittlerweile als häufigste sekundäre Hypertonieform beschrieben. 50% der Patienten mit Hypertonie leiden ebenfalls unter einer OSA. Dabei führt die intermittierende Hypoxie zu einer erhöhten Sympathikusaktivität und somit zur Aktivierung von Endothelin 1 und des Renin-Angiotensin-II-Aldosteron-Systems, welche als starke Vasokonstriktoren fungieren und somit einen Anstieg des Blutdrucks bewirken [9,15]. Ebenso hat die Hypoxie einen direkt blutdrucksteigernden Effekt durch den negativen intrathorakalen Druck beim obstruktiven Atmen. Durch die starken Druckschwankungen kommt es zusätzlich zur Dehnung der intrathorakalen Strukturen. Besonders betroffen sind hierbei die Herzvorhöfe und die großen Blutgefäße. Außerdem wird durch oxidativen Stress die Entwicklung einer Insulintoleranz, als Vorstufe zu Diabetes mellitus 2, begünstigt [9]. Durch erfolgreiche Therapie der OSA soll der Insulinbedarf bei Diabetikern gesenkt werden können [1].

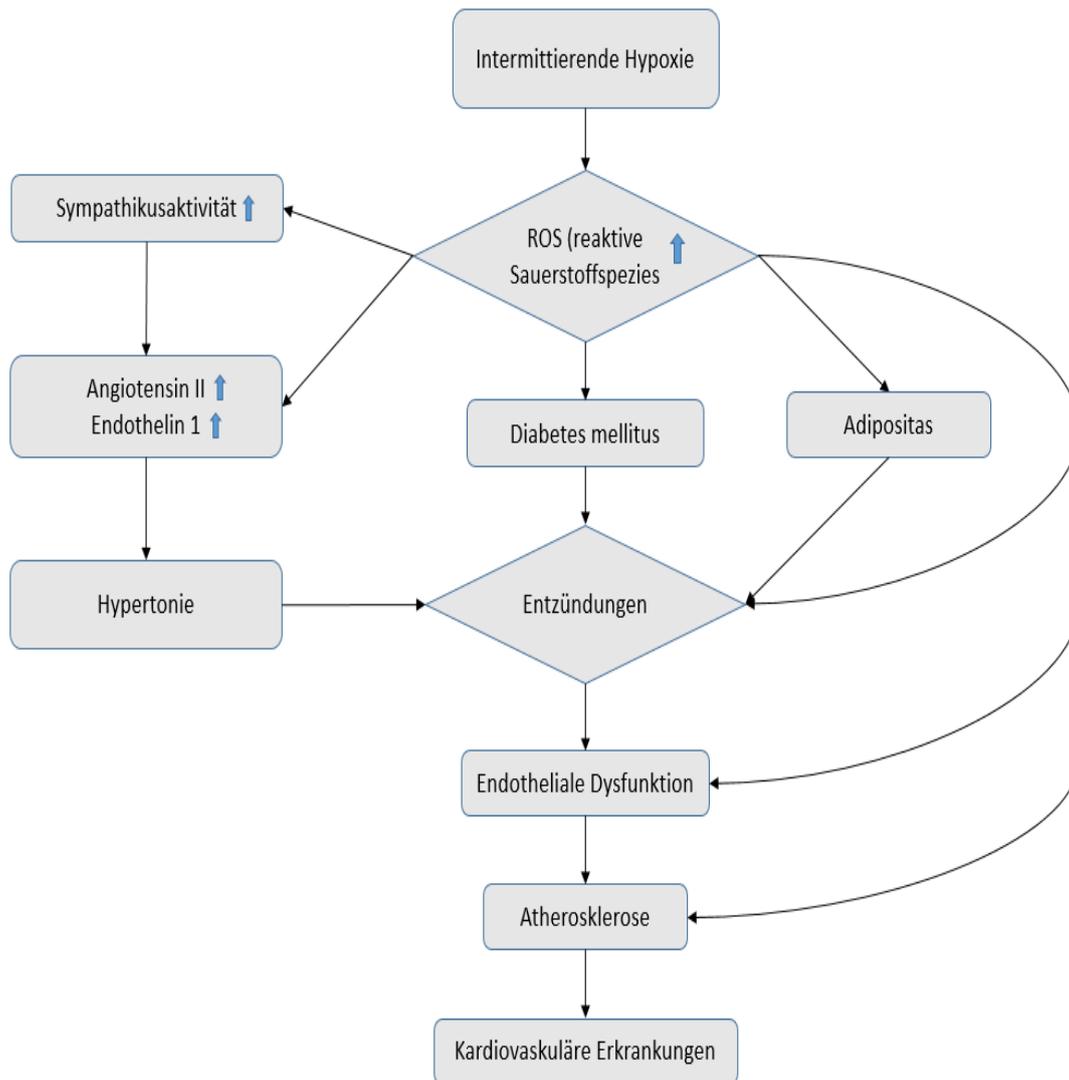


Abbildung 1: Folgen der intermittierenden Hypoxie

Quelle: übersetzt und modifiziert nach Levy et al. und Lavie et al. [9,16]

1.1.3 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Ziel der Therapie ist es, den AHI zu reduzieren und die Tagesschläfrigkeit zu verbessern bzw. zu beseitigen [4]. Da Übergewicht der größte Risikofaktor für die Entstehung einer OSA ist, besteht die effektivste Monotherapie in der Gewichtsreduktion [17]. Dadurch wird übermäßiges Fettgewebe reduziert und somit eine Einengung der oberen Atemwege verhindert [9]. Bereits eine Gewichtsabnahme von 10 % führt zu einer Reduktion des AHI um 26 % [18]. Eine randomisierte Studie zeigte, dass die chirurgische Gewichtsreduktion, z.B. durch Magenverkleinerung, Magenband oder Magenbypass, zu einer deutlicheren Reduktion des AHI führen kann als die konservative Gewichtsabnahme [19].

Weiterhin kann eine Therapie mit Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) bei leichter bis mittelgradiger SA sinnvoll sein. Durch die Verlagerung des Unterkiefers nach vorne wird der Atemraum vergrößert und die Rachenmuskulatur bleibt gespannt. Die UPS-Therapie führt bei gegebener Indikation zu einer deutlichen Verbesserung der SA. Die Compliance ist höher als bei der CPAP-Therapie [4].

Bei mittlerer bis schwerer OSA ist die Therapie mit Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) meist Therapie der Wahl [9]. Dabei wird über eine Beatmungsmaske, die individuell angepasst wird, Druck in den Atemwegen erzeugt, um diese offen zu halten. Der einzustellende Druck ist ebenfalls individuell und wird durch Drucktitration ermittelt. Ziel ist es, den niedrigst möglichen Druck zu finden, der auch im REM-Schlaf und in Rückenlage zu einem AHI < 5 und einer SaO₂ > 90 % führt [20].

Sind die oben genannten Methoden nicht ausreichend oder werden vom Patienten nicht toleriert, stehen weitere chirurgische Maßnahmen zur Verfügung. Dazu gehören beispielsweise Nasenoperationen zur Verbesserung der Nasenatmung, Operationen der Maxilla bzw. Mandibula bei kraniofazialen Abnormalitäten, Tonsillektomien und Uvulopalatopharyngoplastiken (UPPP) zur Straffung des weichen Gaumens. Die UPPP geht mit sehr guten Ergebnissen einher: UPPP führt im Vergleich zu alleinigem Abwarten über sechs Monate zu einer Reduktion des AHI von 60 % vs. 11 % [4].

Da die Ursachen und die Ausprägung einer OSA sehr unterschiedlich sind, muss individuell bestimmt werden, welche Therapieform die effektivste ist.

1.2 Kardiales Remodeling

Die steigende Inzidenz kardiologischer Erkrankungen lässt sich vor allem durch die steigende Lebenserwartung und die Zunahme von Typ-2-Diabetes, Adipositas und OSAS erklären [21–23]. Vor allem Adipositas und OSA sind Ursachen für strukturelles und funktionelles kardiales Remodeling, z. B. in Form von diastolischer Dysfunktion, Herzinsuffizienz und Vorhofflimmern [9,23,24].

Kardiales Remodeling beschreibt reaktive Umbauprozesse des Myokards, die aufgrund einer Sauerstoffunterversorgung durch übermäßige Herzbelastung oder Schädigung des Herzens entstehen und eine Veränderung des Herzens in Größe, Form und Funktion bewirken [25]. Die Sauerstoffunterversorgung führt initial zu einer Anpassungsreaktion mit Vasokonstriktion und Hypertrophie der Myozyten um die Organdurchblutung aufrecht zu erhalten und somit eine Stabilisierung des Herz-Kreislauf-Systems zu erreichen. Da durch diese Kompensationsmechanismen eine verminderte Auswurfleistung des Herzens resultiert, kommt es zur Dilatation der Ventrikel [25,26]. Im weiteren Verlauf führen diese Mechanismen, durch Vermehrung von Fibroblasten, Reorganisation des interstitiellen Bindegewebes und Rarefizierung des Gefäßsystems, sowie Hypertrophie der Myozyten [27] zu einer Verschlechterung der Herzfunktion bis hin zur systolischen bzw. diastolischen Dysfunktion und Herzinsuffizienz [25,26,28].

1.2.1 Kardiales Remodeling bei Schlafapnoe

Klinische Studien zeigen, dass das Obstruktive Schlafapnoesyndrom mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen, wie z. B. arterieller Hypertonie, Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz, Apoplex und Myokardinfarkt, assoziiert ist [23]. Einer Studie von Pedrosa et al. zufolge beträgt die Prävalenz der SBAS bei Patienten mit arterieller Hypertonie 20-60 % [29]. Laut US-amerikanischen Untersuchungen leiden unter den sogenannten „Non-Dipper“ sogar 90% unter OSA [15]. Außerdem wird vermutet, dass OSAS die Wiederherstellung der linksventrikulären Funktion nach Myokardinfarkt negativ beeinflusst [23].

Der kausale Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulären Erkrankungen kann pathophysiologisch schlüssig dargestellt werden (*Abbildung 2*). Bei Patienten die unter OSA leiden kann es zum Kollaps der Rachenmuskulatur bei der Einatmung kommen. Durch die damit verbundene Hypoxie und Hyperkapnie kommt es zum Arousal und zur Steigerung des Atemantriebs bzw. zur Erhöhung der Sympathikusaktivität. Die häufigere und stärkere Kontraktion des Zwerchfells hat eine Erhöhung des negativen intrathorakalen Drucks zur Folge, wodurch die Obstruktion der oropharyngealen Muskulatur zusätzlich begünstigt wird [30]. Bei gesunden Personen steigt im Schlaf die Aktivität des Parasympathikus und damit die des Vagustonus an. Die Sympathikusaktivität hingegen sinkt während des Schlafes, was einen Abfall des Blutdrucks und der Herzfrequenz zur Folge hat [31]. Bei Menschen, welche unter SA leiden, ist die erhöhte Parasympathikusaktivität durch Hypoxie und Hyperkapnie und die damit verbundenen Arousals unterbrochen und die Sympathikusaktivität erhöht [32]. Zusätzlich kommt es zu einer Aktivierung des RAAS (Renin-Angiotensin-Aldosteron-System) [15] und zu oxidativem Stress und systemischen Entzündungen. Oxidativer Stress, Steigerung der Sympathikusaktivität und systemische Entzündungen fördern die Entstehung einer endothelialen Dysfunktion. Diese Dysfunktion führt zur Hemmung der Stickstoffproduktion und somit zu verminderter Vasodilatation und erhöhtem Blutdruck [33]. Eine der Hauptsubstanzen die eine Vasodilatation der Gefäße bewirkt, ist Stickstoffmonoxid. Es wird vom Endothel der Gefäße freigesetzt und ist bei Patienten mit OSAS vermindert. Durch CPAP-Therapie wird es wieder normalisiert [34]. Die Zunahme des peripheren arteriellen Widerstandes aufgrund der ständig erhöhten sympathischen Aktivität erklärt den vorwiegend diastolischen Charakter der Hypertonie, die bei OSAS auftritt. Systolische Hypertonie tritt vergleichsweise wenig auf [35].

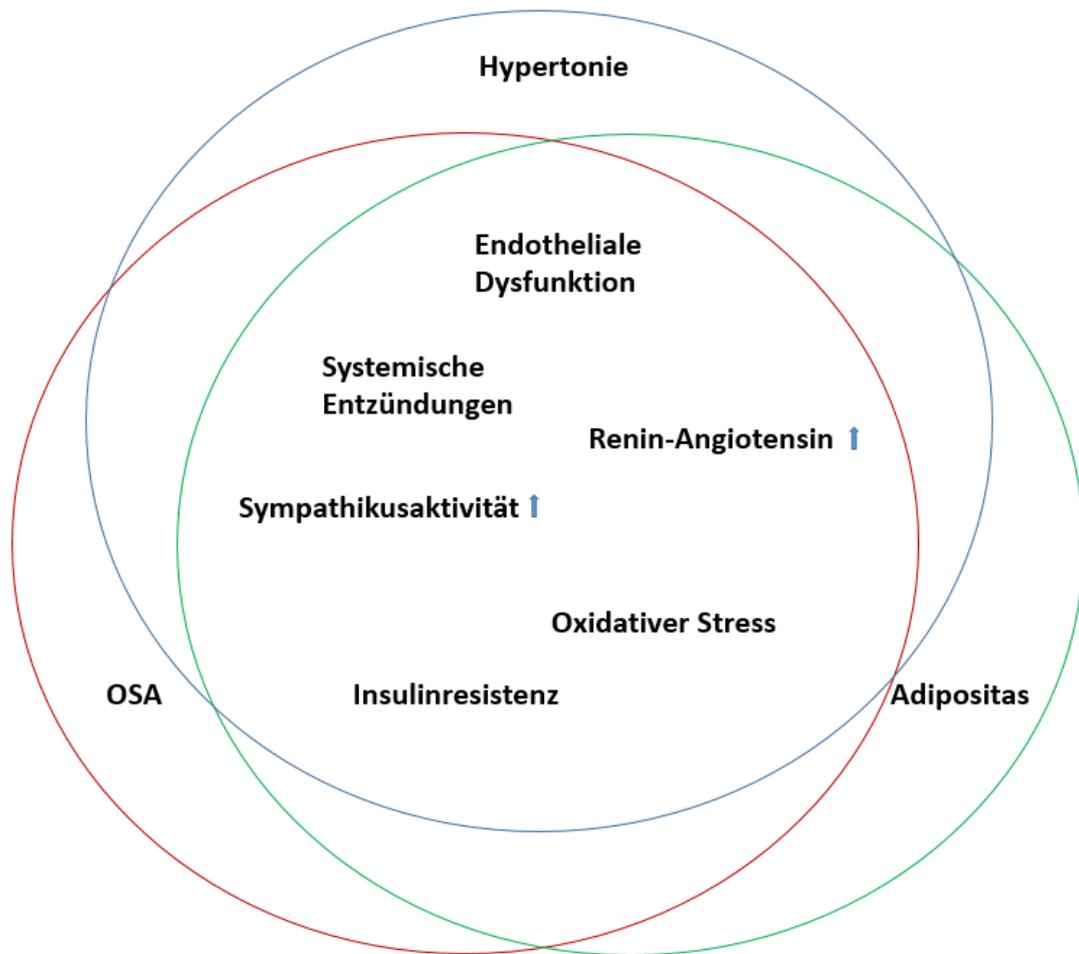


Abbildung 2: Gemeinsame Mechanismen von OSA, Adipositas und Hypertonie

Quelle: übersetzt und modifiziert nach Wolk et al. [36]

Bei Messungen des Ösophagusdrucks während Apnoe-Phasen wurden unterschiedlich starke negative intrathorakale Drücke festgestellt. Die ständigen Veränderungen des intrathorakalen Drucks und des Lungenvolumens, bedingt durch wiederholende Apnoen und Hypopnoen, führen zu andauernden Schwankungen in Herzfrequenz, Blutdruck und Herzzeitvolumen. Während Herzfrequenz und Blutdruck direkt nach Beendigung einer Apnoephase ansteigen, nimmt das linksventrikuläre Schlagvolumen ab [32,37]. Es kommt zu Veränderungen der mechanischen Eigenschaften des linken Ventrikels (LV) [33]. Zusätzlich bewirkt der steigende negative intrathorakale Druck einen Anstieg der ventrikulären Wandspannung und des Afterload [38]. Dies kann bei Patienten mit moderatem bis schwerem OSAS im Gegensatz zu Patienten mit leichter oder ohne OSA zu einem vergrößerten linken

Vorhof, einer höheren A-Wellen-Geschwindigkeit, einem größeren enddiastolischen Volumen und einem kleineren E/A-Verhältnis führen, unabhängig vom Vorhandensein einer gleichzeitigen Hypertonie [38]. OSA kann also, unabhängig von anderen Faktoren, zur Beeinträchtigung der linksventrikulären diastolischen Funktion führen. Auf der anderen Seite soll die Therapie der OSA mittels CPAP zur Besserung der linksventrikulären diastolischen Funktion führen. In ihrer Studie zur Koinzidenz von diastolischer Dysfunktion (DD) und OSAS haben Arias et al. gezeigt, dass eine Therapie mittels CPAP die Progression der Erkrankung aufhalten kann und es zumindest im Anfangsstadium unter dieser Therapie zu einer Rückbildung der diastolischen Anomalien kommen kann [39]. Im Falle von Patienten mit einer Herzinsuffizienz und gleichzeitiger OSA fand sich unter Therapie der OSA mit einem Beatmungsgerät eine signifikante Verbesserung der LVEF, des linksventrikulären Kammerdurchmessers und eine Senkung des Blutdruckes [40].

Eine typische Komplikation der diastolischen Dysfunktion ist das Vorhofflimmern. Durch den Anstieg des diastolischen Füllungsdruckes mit nachfolgender Dilatation des linken Vorhofs und Ausbildung einer sekundären pulmonalen Hypertonie besteht ein erhöhtes Risiko des Vorhofflimmerns [41]. Patienten mit schweren schlafbezogenen Atmungsstörungen (AHI > 30) sollen im Gegensatz zu Patienten ohne SBAS ein viermal höheres Risiko für Vorhofflimmern haben [42]. Gami et al konnten die Assoziation zwischen OSA und Vorhofflimmern bestätigen: Bei 49% der Patienten mit Vorhofflimmern lag ebenfalls eine OSA vor und nur bei 32% der Patienten ohne Vorhofflimmern [43]. Außerdem wurde festgestellt, dass nach einem Follow-up von 18 Monaten das Wiederauftreten von Vorhofflimmern bei OSA-Patienten, die keine CPAP-Therapie erhalten, höher ist als bei Patienten mit CPAP oder ohne OSA (53 % vs. 33 % vs. 22 %) [44].

Allerdings gibt es Studien, die gegen OSA als unabhängigen Risikofaktor für kardiologische Erkrankungen sprechen. Dort heißt es, dass Schlafapnoe vor allem als sekundäre Ursache kardialer Erkrankungen zu sehen ist, indem es zu Adipositas, Diabetes und Dyslipidämie führt [23,45]. So ist beispielsweise der Hauptfaktor für das Auftreten von Hypertonie das Krankheitsbild der Adipositas. Da OSA sehr häufig mit Adipositas vergesellschaftet ist, ist es nicht eindeutig, welcher Parameter letztendlich der auslösende Faktor für kardiale Erkrankungen ist [45,46]. Die einzelnen Parameter

müssen deshalb unabhängig voneinander untersucht werden, um direkte Zusammenhänge herstellen zu können.

1.2.2 Kardiales Remodeling bei Adipositas

Starkes Übergewicht stellt weltweit eines der größten Erkrankungsrisiken dar. Mittlerweile werden eine Milliarde Erwachsene und 10 % der Kinder als übergewichtig oder adipös eingestuft [47]. Die Einteilung in „adipös“ und „nicht adipös“ erfolgt aufgrund des Body Mass Index (BMI) der betroffenen Person. Menschen mit einem BMI > 30 kg/m² gelten als adipös und haben ein erhöhtes Risiko für Herz-Kreislauf-Erkrankungen [48], denn Adipositas stellt einen unabhängigen Risikofaktor für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen dar [49]. Der enge Zusammenhang von Adipositas und kardiovaskulären Erkrankungen zeigt sich unter anderem in der Prävalenz der Hypertonie bei adipösen Menschen: Hypertonie tritt etwa 6-mal häufiger bei adipösen als bei schlanken Menschen auf [50]. Außerdem führt ein um 10 kg höheres Körpergewicht zu einem um 3 mmHg höheren systolischen und um 2,3 mmHg höheren diastolischen Blutdruck [51].

Bei Adipositas kommt es zu Lipideinlagerungen um Organe, wodurch die Organfunktion erheblich beeinträchtigt werden kann. Diese Beeinträchtigung geschieht zum einen durch Kompression des Organs aufgrund erhöhter Lipidansammlungen [49], zum anderen ist Fettgewebe metabolisch sehr aktiv indem Adipozyten entzündlich wirkende Adipokine, wie Tumornekrosefaktor-alpha, Interleukin-6, Angiotensinogen und Leptin sezernieren und somit zur Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen beitragen [49,52]. Dabei spielt das Fettverteilungsmuster eine große Rolle: Viszerales Fettgewebe gilt als metabolisch besonders aktiv und korreliert somit eng mit kardiovaskulären Erkrankungen. Zusätzlich können Lipidansammlungen auch in nicht-adipösen Zellen auftreten und zu einer Funktionsstörung der Zellen führen bis hin zum Zelltod [49]. Eine wichtige Rolle spielt hier auch das FABP4 (fatty acid-binding protein). FABP4 wird von Adipozyten und Makrophagen exprimiert und soll die Kontraktion der Myozyten unterdrücken und so zu linksventrikulärem Remodeling und kardialer Dysfunktion beitragen [53]. Außerdem ist durch die starke Gewichtszunahme ein gesteigerter Stoffwechsel nötig,

um Organe und Muskeln ausreichend zu versorgen. Dazu erhöhen sich Schlagvolumen und Herzfrequenz. Zusätzlich führt die Erhöhung des peripheren Widerstandes durch Aktivierung des Renin-Angiotensin-Systems zur Hypertonie und bewirkt somit eine erhöhte Belastung des linken Ventrikels [54,55]. Ist die Belastung so hoch, dass die Kontraktionskraft des linken Ventrikels nicht mehr ausreicht, das gesamte Blut in der Systole auszuwerfen, verbleibt Blut im Ventrikel und das enddiastolische Volumen steigt an. Die Volumenzunahme bei Füllung des linken Ventrikels in der Diastole und damit die Druckerhöhung des Ventrikels bedingen einen Anstieg des Schlagvolumens in der Systole (= Frank-Starling-Mechanismus). Dieser Druckanstieg führt langfristig zur Dilatation des Ventrikels und zu erhöhter Wandspannung durch interstitielle Strukturveränderungen mit linksventrikulärer Hypertrophie (LVH) der Myokardfibrillen [55–57]. Die Zunahme des kardialen Bindegewebes und der Muskelmasse führen zur Abnahme der Compliance. Zusätzlich beeinträchtigt eine eingeschränkte myokardiale Relaxation die ventrikuläre Dehnung und es kommt zu einer Zunahme des diastolischen Füllungsdrucks und zu verlangsamter Füllung [58]. Laut Framingham-Studie bewirken 50 g Massenzunahme des linken Ventrikels durch Hypertrophie eine Steigerung des kardiovaskulären Risikos um 1,5 % [55].

Sowohl Adipositas, als auch Hypertonie können zu einem Anstieg der LVM führen. Langfristig führt eine LVH zur Steigerung des kardiovaskulären Risikos und zur Entwicklung einer diastolischen Dysfunktion [55,59].

Die linksventrikuläre, diastolische Dysfunktion (LVDD) ist nach aktueller Studienlage ein weitverbreitetes pathologisches Merkmal bei adipösen Patienten [60,61]. Die LVDD äußert sich in einer Beeinträchtigung der linksventrikulären Füllung während der Diastole, welche durch eine gestörte myokardiale Relaxation und/oder eine verminderte Compliance des linken Ventrikels verursacht wird. Diese Verschlechterung der ventrikulären Füllung bedeutet, dass es bei normalen Füllungsdrücken zu einer nichtausreichenden Füllung kommt bzw. erhöhte Füllungsdrücke notwendig sind, um ein ausreichendes enddiastolisches Volumen zu erreichen [22]. Auch eine signifikante Besserung der LVDD bei Adipösen nach Gewichtsreduktion konnte bereits nachgewiesen werden [62]. Fenk et al. untersuchten in einer Studie von 2015 die Auswirkungen von starkem Übergewicht bzw. von

Gewichtsreduktion auf funktionelle und morphologische kardiale Parameter. Adipöse Patienten mit LVDD zeigten nach einem Jahr erfolgreicher Gewichtsreduktion eine erhebliche Verbesserung der kardialen Parameter E/A , E' , E'/A' und $Ard-Ad$, was auf eine Verbesserung der diastolischen Funktion hindeutet. Außerdem konnte eine signifikante Reduktion des Füllungsindex E/E' beobachtet werden, was eine Abnahme des enddiastolischen Drucks im linken Ventrikel bedeutet. Linksventrikuläre Masse und epikardiales Fett konnten ebenso durch Gewichtsabnahme verbessert werden und somit das Risiko einer LVDD gesenkt werden. Die Größe des linken Vorhofes hingegen konnte nicht nennenswert gesenkt werden [62]. Karimian et al. kamen in ihrer Studie ebenfalls zu dem Ergebnis, dass nach erfolgreicher Gewichtsreduktion (Gewichtsabnahme von $\geq 8\%$ des Ausgangsgewichts) die A-Wellen-Geschwindigkeit signifikant kleiner war und die E/A -Ratio somit erheblich abgenommen hat. Gewichtsreduktion kann also zur Verbesserung einer diastolischen Dysfunktion führen [63].

Während der Einfluss der Adipositas auf das linksventrikuläre Remodeling sehr detailliert beschrieben werden kann, gibt es nur limitierte Evidenz was den rechten Ventrikel angeht [64].

1.3 Schlafapnoe und Adipositas

Es gibt signifikante Zusammenhänge zwischen viszeraler Adipositas und OSA bzw. dem OSAS [65], denn starkes Übergewicht gilt als größter Risikofaktor für das Entstehen eines OSAS [9]. In den meisten Fällen entsteht eine OSA also nicht primär, sondern sekundär als Folge von Übergewicht und Adipositas [66]. In einer Studie von Wolk et al. litten 40 % der adipösen Probanden unter Schlafapnoe und ungefähr 70 % der OSA-Patienten waren stark übergewichtig [36]. Starkes Übergewicht kann durch Veränderung der oberen Atemwege in Struktur und Funktion zur Einschränkung der Atmung während des Schlafes führen [67]. Eine Studie von Tufik et al., 2010, untersuchte den Einfluss des BMI auf die obstruktive Schlafapnoe. Dabei wurden über 1000 Teilnehmer mit einem AHI ≥ 15 und unterschiedlichem Körpergewicht verglichen. Unter den normalgewichtigen Männern konnte bei 11 % eine OSA (AHI ≥ 15) festgestellt werden. Leicht übergewichtige Männer mit einem BMI zwischen 25 und 30 kg/m² waren zu 21 % betroffen und stark übergewichtige Teilnehmer mit einem BMI von > 30 kg/m² sogar zu 63 % [68]. Außerdem ergab eine Studie von Peppard et al., dass eine Zunahme des Körpergewichts um bereits 10 % einen Anstieg des AHI um ungefähr 32 % bewirken kann [18].

Auf der anderen Seite konnte durch eine Gewichtsreduktion von 10 % des Ausgangsgewichts der AHI um 26 % gesenkt werden [18]. So wird davon ausgegangen, dass Gesundheitsprogramme, die auf eine Gewichtsabnahme abzielen, eine positive Auswirkung auf das Auftreten von Apnoen und Hypopnoen haben. Herrendorf et al. konnten zeigen wie sich der AHI signifikant durch Gewichtsabnahme durch das Optifast-Therapieprogramm reduzieren lässt. Bei einer durchschnittlichen Gewichtsreduktion von 32,7 kg (+/- 15,8 kg) nach 6 Monaten konnte der AHI von durchschnittlich 46/h auf 14/h gesenkt werden. Der beste Effekt wurde bei Patienten erzielt, die ihr Normalgewicht erreicht hatten [69]. Ebenso kann durch Behandlung der OSA mit CPAP eine Reduktion des viszeralen Fettgewebes, unabhängig von einer Abnahme des Körpergewichts, erfolgen [70]. Chin et al zeigen in ihrer Studie, dass das viszerale Fettgewebe nach alleiniger 6-monatiger CPAP-Therapie signifikant abgenommen hat (sowohl in der Gruppe mit BMI-Reduktion als auch in der Gruppe ohne BMI-Reduktion), wohingegen das subkutane Fett nur durch Gewichtsabnahme weniger wurde. Hier wird ein Zusammenhang mit der Höhe

des Leptinspiegels im Serum vermutet. Nur durch erfolgreiche CPAP-Therapie konnte also, unabhängig vom Körpergewicht, das viszerale Fettgewebe reduziert werden [70]. Diese Untersuchungen belegen die starke Verknüpfung von SA und Adipositas.

Gerade das viszerale Fettgewebe spielt eine entscheidende Rolle für die Entstehung einer obstruktiven Atemstörung. Die vermehrte viszerale Fettansammlung erhöht den abdominalen Druck und führt so zu einer Verkleinerung des Lungenvolumens. Die Verringerung des Lungenvolumens bewirkt eine Reduktion der trachealen Zugspannung und der pharyngealen Wandspannung und führt somit zu einer erschwerten Offenhaltung der Atemwege beim Liegen. Dies kann dann zum Kollaps der oberen Atemwege führen [71,72]. Darüber hinaus kann eine, durch Adipositas bedingte Hyperleptinämie eine Leptinresistenz hervorrufen, welche zur Verringerung des Atemantriebs führt. Leptin wird von den Adipozyten sezerniert und dient als Atemstimulans. Viszerale Adipositas wird somit als größerer Risikofaktor für eine OSA angesehen als andere Formen der Adipositas [73]. Ein Übermaß an Fettablagerung wurde bei Adipositas auch unter dem Unterkiefer und in der Zunge, dem weichen Gaumen und der Uvula beobachtet [72]. Der Einfluss einer erhöhten Fettansammlung im kollablen Segment des Parapharyngealraumes auf die Entstehung bzw. den Schweregrad einer OSA wird kontrovers diskutiert.

1.4 Fragestellung

Adipositas ist der größte unabhängige Risikofaktor für die Entstehung einer OSA. Adipositas und OSA können unabhängig voneinander zu kardialen Remodeling in Struktur und Funktion führen [9,65]. Andererseits kann durch Gewichtsreduktion eine Verbesserung der OSA erzielt und das kardiovaskuläre Risiko gesenkt werden [18,74].

Der Einfluss einer OSA bei Patienten mit ausgeprägter Adipositas auf das linksventrikuläre Remodeling ist noch wenig untersucht. Wir untersuchen deshalb Adipöse mit extremem Phänotyp ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) bezüglich der Unterschiede in echokardiographischen Parametern in Abhängigkeit der Schwere der OSA. Diese Studie soll beantworten, ob das Vorliegen einer OSA zusätzlich zu ausgeprägter Adipositas zu kardialen Remodeling führt und ob eine durch Gewichtsreduktion gebesserte Schlafapnoe das kardiale Remodeling positiv beeinflusst – unabhängig von der Gewichtsabnahme per se.

2 Patienten und Methoden

2.1 Studiendesign

Patienten der vorliegenden Studie waren Teilnehmer der „Obesity Weight Reduction and Remodeling Study“. Diese Studie stellt eine prospektive Untersuchung von adipösen Teilnehmern eines multimodalen Gewichtsreduktionsprogrammes (Optifast® 52, Nestlé HealthCare) dar [62].

Im Weiteren werden das Abnehmprogramm sowie die Einschlusskriterien zur vorliegenden Studie näher beleuchtet.

2.1.1 Studienteilnehmer

Teilnehmern des Gewichtsreduktions-Programmes war es möglich, an der Studie teilzunehmen. Die Teilnahme an der Studie war freiwillig und wurde durch die folgenden Kriterien bestimmt.

Einschlusskriterien [62]

- BMI ≥ 30 kg/m²
- Alter von 18 bis 65 Jahre
- konstantes Gewicht seit mindestens drei Monaten (+/- 3 kg)
- eine schriftliche Einverständniserklärung

Ausschlusskriterien [62]

- Gewichtsverlust in den letzten sechs Monaten von > 10%
- Schwangerschaft
- maligne Tumoren
- Einnahme von Steroiden,
- Herzerkrankungen, Diabetes Typ1 oder 2
- entzündliche gastrointestinale Erkrankungen
- chronische Niereninsuffizienz
- Lebererkrankungen
- psychische Erkrankungen
- Drogen- und Alkoholabhängigkeit
- Verweigerung der schriftlichen Einverständniserklärung.

2.1.2 Strukturiertes Gewichtsabnahmeprogramm

Optifast® 52 ist ein ambulantes verhaltensmedizinisches Therapieprogramm zur Gewichtsreduktion und Verbesserung der medizinischen Risikofaktoren, das sich nicht nur durch verminderte Kalorienaufnahme und Bewegung auszeichnet, sondern auch durch psychologische Betreuung. Es wird es in der Abteilung für Psychosomatische Medizin am Universitätsklinikum Regensburg angeboten. Das Programm verbindet Ernährungs-, Bewegungs- und Verhaltenstherapie, um die Gewichtsreduktion dauerhaft zu halten und Begleiterkrankungen von Adipositas wie Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Diabetes oder Gelenkserkrankungen entgegenzuwirken und erstreckt sich über 52 Wochen. In dieser Zeit wird für die Probanden wöchentlich eine Gruppensitzung angeboten. Das Behandlerteam besteht aus Ärzten, Psychologen, Ernährungsfachkräften, Sport- und Bewegungstherapeuten [75,76].

Die 52 Wochen sind in vier Phasen unterteilt [75,77]:

- Vorbereitungsphase (1 Woche)
- modifizierte Fastenphase mit hypokalorischer Diät (12 Wochen)
- Umstellungsphase (8 Wochen)
- Stabilisierungsphase (31 Wochen)

Vorbereitungsphase

Hier erfolgt die Überprüfung der Teilnahmezulassung am Programm mittels Anamnese und Gesundheitscheck und die Analyse des bisherigen Bewegungs- und Ernährungsverhaltens.

Modifizierte Fastenphase

Die Patienten nehmen in dieser Fastenphase nur ca. 800 kcal/Tag zu sich. Dafür dürfen ausschließlich die Optifast-800-Produkte verwendet werden, die einen sehr hohen Eiweißgehalt vorweisen. Trotz niedriger Energiemenge tritt ein Sättigungsgefühl ein. Außerdem wird das Risiko des Jo-Jo-Effekts vermindert.

Umstellungsphase

Die Optifastprodukte werden schrittweise gegen „natürliche Lebensmittel“ ersetzt. Hierbei kann der Patient die neugewonnenen Kenntnisse über ausgewogene Ernährung anwenden.

Stabilisierungsphase

Das erreichte Körpergewicht wird langfristig stabilisiert. Hier spielt vor allem das erlernte Ernährungsverhalten eine wichtige Rolle.

Eine erfolgreiche Gewichtsabnahme wurde definiert als Gewichtsabnahme nach 12 Monaten von $\geq 10\%$ des Ausgangsgewichts [51].

2.2 Anthropometrie

Anthropometrische Messungen dienen unter anderem der Kontrolle des Abnehmerfolgs und der Entwicklung des Blutdrucks während der 12-monatigen Fastenphase. Sie wurden zu Beginn (Baseline) und jeweils zu den Follow-up-Untersuchungen nach drei Monaten und einem Jahr durchgeführt. Gemessen wurde immer nach einer 12-stündigen Fastenphase zwischen 7 Uhr und 9 Uhr morgens. Erfasste Daten sind: Größe, Gewicht, Taillen- und Hüftumfang, Blutdruck (RR) und Herzfrequenz (HF). Herzfrequenz und Blutdruck wurden nach einer 5-minütigen Ruhepause gemessen. Die Blutdruckmanschetten wurden an beiden Armen und Beinen angelegt. Danach wurden die Werte von Armen und Beinen miteinander verglichen. Bei großen Abweichungen der gemessenen Werte an Armen und Beinen musste nach der Ursache geforscht werden. Es könnte zum Beispiel die sogenannte Schaufensterkrankheit vorliegen. Waren beide Werte ähnlich wurden sie übernommen. Größen- und Gewichtskontrolle erfolgten mit leichter Kleidung und ohne Schuhe [62]. Waren alle Messungen durchgeführt, konnte aus Körpergröße und Gewicht der BMI wie folgt berechnet werden [78]:

$$BMI = (\text{Gewicht in kg}) / (\text{Körpergröße in m})^2$$

Unsere Patienten wurden nach der unten stehenden Tabelle der Weltgesundheitsorganisation (WHO) bewertet und ab einem BMI von 30 als adipös gewertet und somit in die Studie mit einbezogen [79].

Tabelle 3: Klassifikation der Adipositas nach der WHO

Kategorie	BMI	Risiko für Begleiterkrankungen
Untergewicht	< 18,5	niedrig
Normalgewicht	18,5 – 24,9	durchschnittlich
Übergewicht	≥ 25	
→ Präadipositas	25 – 29,9	gering erhöht
→ Adipositas Grad I	30 – 34,9	erhöht
→ Adipositas Grad II	35 – 39,9	hoch
→ Adipositas Grad III	≥ 40	sehr hoch

Quelle: modifiziert nach WHO [79]

2.3 Polygraphie

Die Polygraphie (PG) dient dazu, das Vorliegen und das Ausmaß einer Schlafapnoe bestimmen zu können. Diese wurde zu Hause mit dem Stardust II Sleep Recorder (Respironics Inc., USA) von den Teilnehmern selbst durchgeführt. Der Patient bekam eine eingehende Unterweisung und eine standardisierte Gebrauchsanweisung. Die Teilnehmer wurden am Anfang der Studie (Baseline), nach drei Monaten (Follow-up-1) und nach einem Jahr (Follow-up-2) einer Messung unterzogen. Dabei wurde während des Schlafs der oronasale Atemfluss mit Hilfe von Drucksensoren gemessen und Schnarchgeräusche mittels Mikrofon aufgezeichnet. Atemexkursionen der Brust wurden mittels Brustgurt und arterielle Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz mittels Pulsoxymeter erfasst. Die Körperposition wurde vom Gerät selbst erkannt. Die Patienten mussten den Apparat vor dem Schlafengehen anbringen. Die Datenaufnahme startete, sobald das Licht im Raum ausgeschaltet wurde. Das Gerät wurde am folgenden Tag zurückgegeben, um die Daten herunterzuladen und analysieren zu können. Unzureichende Aufnahmen wurden wiederholt.

Apnoen wurden als Atempausen von mindestens 10 Sekunden definiert, wobei der Atemfluss auf weniger als 10 % des Ausgangswerts gesunken sein musste. Eine Hypopnoe lag vor, wenn es zur Reduktion des Atemflusses um 50 % des Ausgangswertes für mindestens 10 Sekunden kam und eine 4%ige Sauerstoffentsättigung vorlag [2]. Apnoen und Hypopnoen wurden als obstruktiv eingestuft, wenn die Atmungsaktivität vorhanden war. Der AHI definiert sich über die Anzahl der Apnoen und Hypopnoe pro Stunde Schlaf. In unserer Studie dient der Schweregrad der OSA als Kriterium für die Einteilung in drei Kategorien.

Die Teilnehmer unserer Studie wurden nach ihrem Baseline-AHI wie folgt eingeteilt:

- keine OSA (AHI < 5)
- leichte OSA (AHI \geq 5 und < 15)
- mittlere bis schwere OSA (AHI \geq 15)

2.4 Echokardiographie

Echokardiographische Messungen wurden vor Beginn und nach Ende des Gewichtsabnahmeprogrammes, nach einem Jahr, durch Fachpersonal der Uniklinik Regensburg durchgeführt. Verwendet wurde das Gerät Philips iE33 (Philips medical system, Hamburg) [62]. Ein parallel angeschlossenes Elektrokardiogramm (EKG) diente der zeitlichen Orientierung der Echokardiographie. Geometrische Parameter wurden in der parasternalen Achse oder im apikalen 2-/4-Kammer-Blick erfasst. Aortenklappe, Mitral-, Trikuspidal- und Pulmonalklappe und deren Flussgeschwindigkeit können am besten im apikalen Vier- und Fünf-Kammer-Blick mittels Farb- und Pulswellendoppler beurteilt werden [62,64].

2.4.1 Linksherzparameter

Linksventrikuläre Parameter

Im 2D-Bild wurden linksventrikulärer enddiastolischer und endsystolischer Durchmesser (LVEDD und LVESD in mm), intraventrikuläre Septumdicke (IVS in mm) und Hinterwanddicke (PW in mm) ermittelt. Die linksventrikuläre Masse (LVM in g) wurde durch die Troy-Formel bestimmt [64], die sich an der IVS, der PW und am linksventrikulären enddiastolischen Diameter (LVEDD) orientiert [48]. Die so bestimmte LVM konnte dann in Relation zur Körperoberfläche gesetzt werden, um den linksventrikulären Massenindex (LVMI in g/m^2) zu erhalten. Durch den LVMI werden Körpergewicht und Größe bei der Interpretation der LVM berücksichtigt [60]. Die Ejektionsfraktion (EF in %) wurde nach der Simpson-Methode im apikalen 4-Kammer-Blick bestimmt, um die kardiale Funktion exakt beurteilen zu können. Die EF beschreibt das Verhältnis von ausgeworfenem Blutvolumen während der Systole (= Schlagvolumen) zu enddiastolischem Volumen. Das Schlagvolumen kann durch die Differenz des enddiastolischen und endsystolischen Volumens des linken Ventrikels berechnet werden. Mittels Pulswellen-Doppler wurde der myokardiale Leistungsindex (MPI oder Tei-Index) bestimmt, indem isovolumetrische Relaxations- und Kontraktionszeit (IVRT/IVCT) in Beziehung zur Ejektionszeit gesetzt wurden. Hiermit kann die linksventrikuläre Funktion beurteilt werden [48].

Linksatriale Parameter

Im 2D-Bild wurden der Durchmesser des linken Vorhofes (LA-Diameter in mm) und die Größe des linken Vorhofes planimetrisch vermessen, um die linksatriale Fläche (LA-Fläche in cm^2) ermitteln zu können [48].

2.4.2 Rechtsherzparameter

Im 2D-Bild wurde die Fläche des rechten Vorhofes (RA-Fläche in cm^2) ermittelt. Zur Bestimmung der rechtsventrikulären Funktion wurde die Auslenkung des Trikuspidalannulus (TAPSE) im apikalen 4-Kammer-Blick im M-Mode gemessen und die systolische Geschwindigkeit über dem lateralen Trikuspidalannulus (TDI syst) bestimmt. Der rechtsventrikuläre enddiastolische und endsystolische Diameter (RVEDD/RVESD) wurden im apikalen 4-Kammer-Blick gemessen [64].

2.4.3 Diastolische Dysfunktion

Im Pulswellendoppler kann die Blutflussgeschwindigkeit, wie A- und E-Welle, über der Mitralklappe bestimmt werden. Die E-Welle beschreibt die frühdiastolische, also die passive Füllung, während die A-Welle die spätdiastolische, also die aktive Füllung durch Vorhofkontraktion, beschreibt. Anschließend kann das Verhältnis aus der E-Welle und der A-Welle (E/A) bestimmt werden, das das transmitrale Flussprofil beschreibt. Bei physiologischer diastolischer LV-Füllung muss E größer A sein, also $E/A > 1$. Wenn die Relaxation des linken Ventrikels herabgesetzt ist, ist die E-Welle reduziert bis hin zu einem Verhältnis $E/A < 1$. Weiterhin wurde die Dezelerationszeit (DT in ms) der frühen transmitralen Füllung gemessen. Sie beschreibt die Dauer vom maximalen frühdiastolischen Einstrom bis zum vollständigen Sistieren des Blutflusses während der Diastase [80]. A, E und die DT der E-Welle wurden bei drei aufeinander folgenden Zyklen gemessen und gemittelt. Sie müssen gemeinsam betrachtet werden, um die diastolische Funktion beurteilen zu können. Im Gewebedoppler wurde die frühdiastolische Geschwindigkeit am lateralen Mitralannulus (E') bei drei aufeinander folgenden Schlägen gemessen und der Mittelwert festgehalten. Daraus wurde das

Verhältnis E/E' gebildet. Es beschreibt den linksventrikulären Füllungsindex, der Auskunft über den linksventrikulären Füllungsdruck gibt [53,64]. Im apikalen Vier-Kammer-Blick wurden die systolische und diastolische Flussgeschwindigkeit über den Pulmonalvenen (S und D) gemessen. Daraus kann das Verhältnis S/D gebildet werden, welches Aufschluss über Druckveränderungen im linken Vorhof gibt. Der Rückstrom von Blut in den Pulmonalkreislauf, welcher durch Vorhofkontraktion entsteht, kann im Farb- und Pulswellen-Doppler erfasst werden und wird durch die reverse A-Welle (Ar) beschrieben. Aus der Dauer des Rückstroms (Ard) und der Dauer der A-Welle (Ad) kann die Differenz Ard/Ad ermittelt werden [53].

Definition einer diastolischen Dysfunktion [48]:

- 1) Erhaltene systolische linksventrikuläre Funktion (EF > 50%) und
- 2) Vorhandensein von mindestens *zwei* der folgenden Kriterien, die mit abnormer linksventrikulärer Relaxation, Füllung, diastolischer Dehnbarkeit oder Steifheit übereinstimmen:
 - $E/E' > 8$
 - $E/A < 0.8$ und Dezelerationszeit (DT) > 200 ms **oder**
 $E/A > 2$ und DT < 160 ms
 - $E' < 10$ cm/s
 - $E'/A' < 0,9$
 - S (systolisch) < D (diastolisch), pulmonalvenöser Fluss
 - Ard – Ad > 0 ms
 - LVMI > 149 g/m² bzw. 122 g/m² (Männer vs. Frauen) **oder**
LA-Größe > 20 cm² **oder**
LA-Diameter > 48 mm

Patienten mit einem Normwert von $E' \geq 10$ cm/s plus einer normalen LA-Größe haben laut ASE 2009 Konsenskriterien grundsätzlich eine normale diastolische LV-Funktion [28].

2.4.4 Normwerte der Echokardiographie

In *Tabelle 4* werden die für uns relevanten echokardiographischen Normwerte dargestellt.

Tabelle 4: Normwerte der Echokardiographie

Linksherzparameter	
Interventrikuläre Septumdicke (mm)	7 – 12
Hinterwanddicke (mm)	6 – 10
Linksventrikulärer Masseindex (g/m ²)	49 - 115 (Mann), 43 - 95 (Frau)
Ejektionsfraktion (%)	≥ 55
Tei-Index	0,30 – 0,60
Linksatriale Fläche (cm ²)	≤ 20
Linksatrialer Durchmesser (mm)	30 – 40 (Mann), 27 – 38 (Frau)
Rechtsherzparameter	
Rechtsatriale Fläche (cm ²)	≤ 18
Rechtsventrikulärer endsyst. Durchmesser (mm)	27 - 33
TAPSE (mm)	> 17
TDI syst.	> 10
Diastolische Funktionsparameter	
Transmitrale frühdiast. Geschwindigkeit (cm/s)	58 - 86
Transmitrale spätdiast. Geschwindigkeit (cm/s)	40 - 73
Verhältnis früh- zu spätdiast. Geschwindigkeit	1 – 2
Transmitrale frühdiast. Geschwindigkeit* (cm/s)	> 8
Linksventrikulärer Füllungsindex	< 8
Dezelerationszeit (ms)	160 – 220
Systolische Geschwindigkeit über PV (cm/s)	39 - 57
Diastolische Geschwindigkeit über PV (cm/s)	40 - 60
Verhältnis syst. zu diast. Blutfluss über PV**	≥ 1
Dauer reverses A minus Dauer A (ms)	< 0 (Ard < Ad)

* im Gewebedoppler

** Pulmonalvene

Quelle: [80–83]

2.5 Weitere Untersuchungen zur Phänotypisierung

2.5.1 Laboranalyse

Nach einer 12-stündigen Fastenphase wurden dem Patienten am Morgen Blutproben abgenommen, um Parameter wie Nüchtern-Glukose, Triglyzeride, HDL (High Density Lipoprotein), LDL (Low Density Lipoprotein), Insulin und NT-proBNP zu bestimmen. Nüchtern-Glucose, Lipide und Insulin wurden nach Standardmethoden durch die klinische Chemie des Universitätsklinikums Regensburg bestimmt. Das NT-proBNP, welches Auskunft über Vorliegen einer Herzinsuffizienz geben kann, wurde durch standardisierte Chemilumineszenz bestimmt (Roche Diagnostics, Mannheim, Germany).

2.5.2 Fragebögen

Der Teilnehmer musste Fragebögen über seinen Allgemeinzustand und Krankheiten ausfüllen. Wichtig hierbei sind Diabetes-assoziierte Erkrankungen. Außerdem wurde eine Familienanamnese erhoben. Damit wurden unter anderem die Ausschlusskriterien für die vorliegende Studie überprüft.

2.6 Statistische Analyse

Alle Daten aus den Untersuchungen zum Zeitpunkt Baseline und Follow-up wurden in eine Datenbank des Statistikprogramms SPSS 23.0 eingetragen. Eingeteilt wurden die Teilnehmer anhand ihres Baseline-AHI (keine, leichte, mittel bis hochgradige OSA). Im Follow-up wurden sie außerdem zusätzlich in „erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche“ Gewichtsreduktion unterteilt. Als erfolgreiche Gewichtsabnahme wurde eine Gewichtsreduktion nach einem Jahr von mindestens 10 % des Ausgangsgewichts (Baseline) definiert.

Zur Auswertung wurden deskriptive Statistiken mit Mittelwert und Standardabweichung erstellt. Außerdem wurde eine Varianzanalyse (ANOVA bzw. Welch-ANOVA) durchgeführt. Hierbei wurde gleichzeitig der Levene-Test auf Homogenität der Varianzen durchgeführt. Um Veränderungen innerhalb der drei Gruppen feststellen und zuordnen zu können wurden Post-Hoc-Tests (Bonferroni bei Varianzgleichheit, Games-Howell bei nicht-homogenen Varianzen) erstellt. Ein T-Test für verbundene Stichproben wurde ausgeführt, um Werte einer Gruppe zum Zeitpunkt „Baseline“ mit Werten zum Zeitpunkt „Follow-up“ vergleichen zu können. Eine lineare Regression wurde zur Analyse des Einflusses von AHI und BMI bzw. Delta AHI und Delta BMI auf Parameter des kardialen Remodelings durchgeführt. Zudem erfolgte eine multiple lineare Regression mit Adjustierung für mögliche Confounder. Signifikant sind Werte mit $p < 0,05$. Die statistische Analyse erfolgte mit der Software SPSS Version 23.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

3 Ergebnisse

3.1 Klinische und laborchemische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline

Von 91 Studienteilnehmern zeigen 36 einen AHI < 5, 27 einen AHI von 5 – 14 und 28 einen AHI ≥ 15. Die klinischen und laborchemischen Charakteristika zum Baseline-Zeitpunkt sind in *Tabelle 5* dargestellt.

Aus unseren Messungen zum Zeitpunkt „Baseline“ (*Tabelle 5*) geht hervor, dass Patienten mit mittlerer bis schwerer OSA (AHI ≥ 15) im Mittel älter ($p = 0,031$ für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5), überwiegend männlich ($p = 0,003$ für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5; $p = 0,020$ für AHI 5 - 14 vs. AHI ≥ 15) und deutlich übergewichtiger ($p = 0,010$ für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5) waren als Probanden mit leichter bzw. keiner OSA. Ebenfalls signifikant erhöht waren systolischer und diastolischer Blutdruck bei einem AHI ≥ 15 (*Systole*: $p = 0,002$ für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5, $p = 0,012$ für AHI ≥ 15 vs. AHI 5 - 14; *Diastole*: $p = 0,018$ für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5, $p = 0,047$ für AHI ≥ 15 vs. AHI 5 - 14).

Die polygraphischen Werte waren definitionsgemäß auch signifikant erhöht bei Patienten mit einem AHI ≥ 15.

Herzfrequenz, BMI und Taillenumfang waren nicht signifikant unterschiedlich. Laborwerte wie Glukose, Insulin, Triglyzeride, LDL, HDL und NT-proBNP waren ebenfalls innerhalb der drei Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Lediglich die Triglyzeride waren teilweise grenzwertig unterschiedlich erhöht, allerdings nicht signifikant.

Um die Abhängigkeit der OSA von Körpergewicht und BMI genauer zu untersuchen wurde eine lineare Regression durchgeführt. Sowohl Gewicht ($\beta = 0,421$; $p < 0,001$) als auch BMI ($\beta = 0,305$; $p = 0,003$) sind signifikant mit dem Auftreten ein OSA assoziiert.

Tabelle 5: Klinische und laborchemische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline

	AHI < 5 (n = 36)	AHI 5 - 14 (n = 27)	AHI ≥ 15 (n = 28)
Anthropometrie			
Geschlecht, männlich (Anzahl, %)	9 (25)**	8 (30)#	18 (64)
Alter (Jahre)	41±10*	41±11	48±12
Herzfrequenz	68±9	70±7	66±8
RR systolisch (mmHg)	135±14**	137±10#	149±15
RR diastolisch (mmHg)	88±8*	90±9#	98±14
Gewicht (kg)	109±22*	120±29	129±28
BMI (kg/m ²)	37.8±6	41.6±9	41.4±7
Taillenumfang (cm)	112±17	117±20	122±17
Polygraphie			
AHI (Anzahl/Stunde)	2±1***	8±2###	32±21
ODI (Anzahl/Stunde)	3±2***	10±3###	33±21
SaO ₂ mean (%)	94±3*	94±2	92±4
SaO ₂ min (%)	84±6***	83±4###	74±10
Laborchemische Parameter			
Glukose nüchtern (mg/dL)	94±18	91±12	105±35
Insulin (µU/mL)	20±12	22±14	23±15
Triglyzeride (mg/dL)	157±86	131±46	169±107
LDL (mg/dL)	122±32	127±29	122±22
HDL (mg/dL)	50±20	49±14	41±8
NT-proBNP (ng/L)	39±31	52±54	64±62

* p-Wert < 0,05 für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5 (**p < 0,01; *** p < 0,001)

p-Wert < 0,05 für AHI ≥ 15 vs. AHI 5– 14 (## p < 0,01; ### p < 0,001)

3.2 Echokardiographische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline

Echokardiographische Parameter zum Baseline-Zeitpunkt sind in *Tabelle 6* dargestellt.

Zum Baseline-Zeitpunkt zeigten Probanden mit mittlerer bis schwerer OSA ($AHI \geq 15$) eine signifikant höhere interventrikuläre Septumdicke (IVS) ($p = 0,023$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI < 5$) und eine größere linke Vorhoffläche (LA Fläche) ($p = 0,012$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI < 5$, siehe *Abbildung 3*), verglichen mit Teilnehmern ohne OSA. Außerdem konnte bei Patienten mit einem $AHI \geq 15$ eine pathologisch vergrößerte Vorhoffläche von $> 20 \text{ cm}^2$ festgestellt werden ($22,1 \pm 5,4 \text{ cm}^2$). Die absolute und relative Anzahl an Patienten mit einer LA Fläche $> 20 \text{ cm}^2$ war in der Gruppe mit moderater bis schwerer OSA zwar größer als bei Patienten mit leichter bzw. ohne OSA (p ANOVA = $0,035$), allerdings ohne signifikanten Unterschied in Posthoc-Analyse mittels Bonferroni ($p = 0,066$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI < 5$). Die linksventrikuläre Masse (LVM) war bei Teilnehmern mit einem $AHI > 15$ mit einem LVM-Index $> 115 \text{ g/m}^2$ leicht vergrößert ($123,3 \pm 28,8 \text{ g/m}^2$). Zwischen den Gruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede. Der Tei-Index für die Beschreibung der linksventrikulären Funktion war in allen drei Gruppen pathologisch erhöht (Tei-Index $> 0,6$). Zwischen den Gruppen gab es jedoch keine signifikanten Unterschiede. Der linksatriale Diameter war teilweise leichtgradig erhöht (LA-Diameter $> 40 \text{ mm}$), jedoch ebenfalls ohne signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Linksherzparameter, wie Hinterwanddicke (PW) und Ejektionsfraktion (EF) unterschieden sich nicht signifikant.

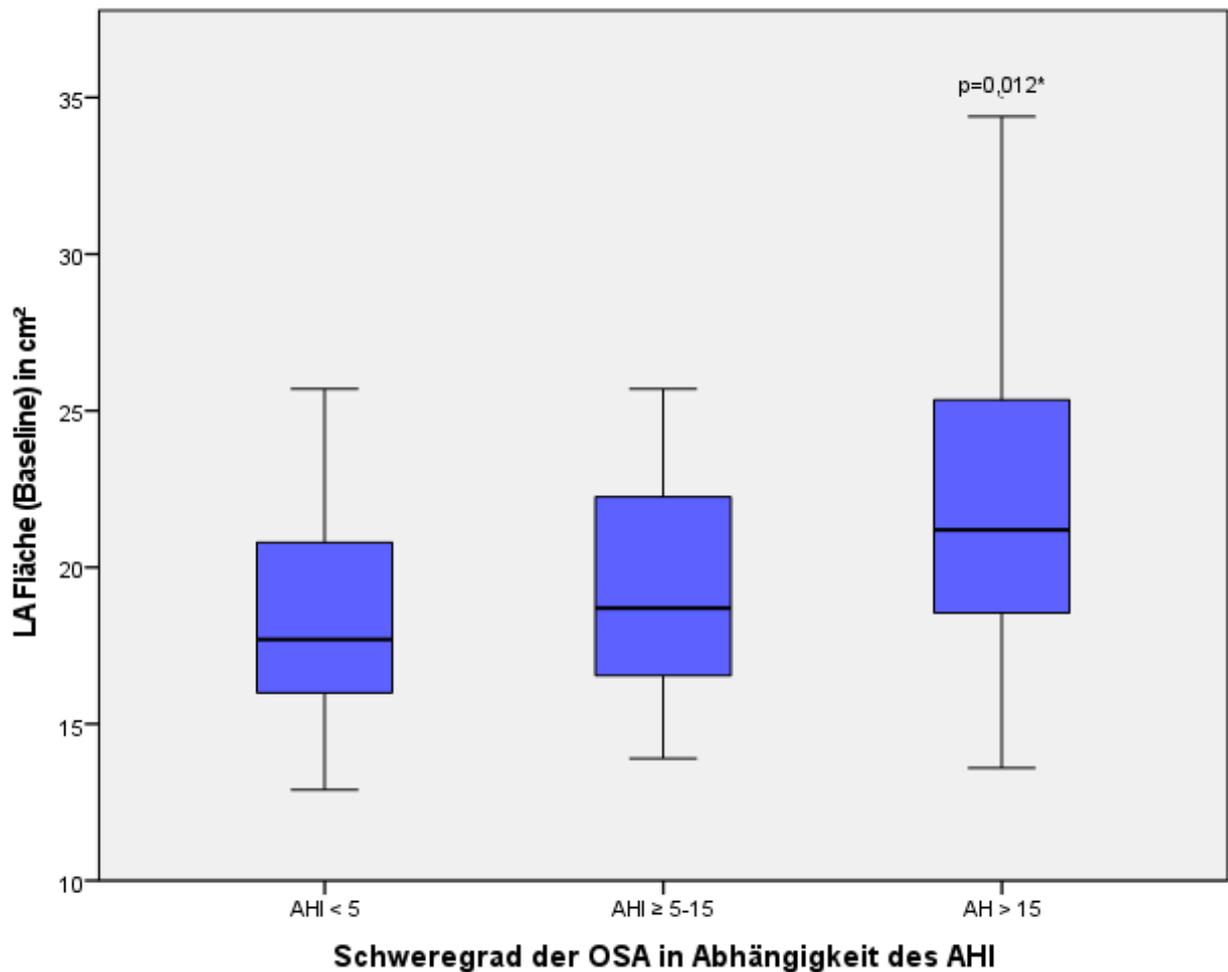
Patienten mit mittlerer bis schwerer OSA und Patienten ohne OSA ($20 \pm 7,3 \text{ cm}^2$) hatten eine leicht vergrößerte rechtsatriale Fläche ($21,7 \pm 6,5 \text{ cm}^2$ vs. $20 \pm 7,3 \text{ cm}^2$). Zwischen den Gruppen gab es aber keine signifikanten Unterschiede. Ansonsten zeigten die rechtsventrikulären Diameter (RVEDD, RVESD, TAPSE und TDI systolisch) keine Abweichungen von den Normwerten in allen drei Gruppen.

Die diastolischen Funktionsparameter DT, E/A, E/E', S/D und Ard-Ad waren ebenfalls normwertig und deuten in keiner der drei Gruppen auf eine diastolische Dysfunktion hin. Bei allen diastolischen Funktionsparametern war kein signifikanter Unterschied zwischen Patienten ohne OSA und Patienten mit leichter bzw. mittlerer bis schwerer OSA zu erkennen.

Tabelle 6: Echokardiographische Charakteristika zum Zeitpunkt Baseline

	AHI < 5 (n = 36)	AHI 5 - 14 (n = 27)	AHI ≥ 15 (n = 28)
Linksherzparameter			
IVS (mm)	10,3±1,8*	10,9±1,2	11,4±1,6
PW (mm)	10,2±1,3	10,4±1,1	10,6±1,3
LVMI (g/m ²)	113,6±24,3	112,3±16,5	123,3±28,8
EF (%)	66±6	66±6	66±6
Tei-Index	0,68±0,14	0,66±0,13	0,80±0,55
LA Fläche (cm ²)	18,5±3,3*	19,2±3,3	22,1±5,4
LA Fläche > 20 cm ² (Anzahl, %)	10 (28)	7 (26)	16 (57)
LA Diameter (mm)	41±5	40±5	42±10
Rechtsherzparameter			
RA Fläche (cm ²)	20,0±7,3	17,8±2,7	21,7±6,5
RVEDD (mm)	32±5	31±3	33±6
RVESD (mm)	22±4	22±3	23±5
TAPSE (mm)	25,8±3,4	25,9±6,7	26,9±5,2
TDI syst.	12,5±2,4	13,8±1,8	13,2±2,2
Diastolische Funktionsparameter			
E (cm/s)	82±15	75±14	79±15
A (cm/s)	68±13	70±15	74±16
E/A	1,3±0,4	1,1±0,4	1,1±0,3
E' (cm/s)	12,3±2,8	12,1±4	11,5±3
E/E'	6,9±1,5	6,8±2,2	7,3±2,1
DT (ms)	190±51	173±43	188±41
S pul (cm/s)	56,6±10,3	54,4±9,7	55,1±7,5
D pul (cm/s)	50,4±9,5	46,9±8	47,7±8,2
S/D	1,2±0,2	1,2±0,3	1,2±0,2
Ard-Ad	-42±33	-49±39	-43±27

* p-Wert < 0,05 für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5 (**p < 0,01; *** p < 0,001)



* p-Wert für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5

Abbildung 3: Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe auf die linksatriale Größe

In Abbildung 3 wurde graphisch veranschaulicht, dass Probanden mit einem AHI > 15 eine signifikant größere Fläche des linken Vorhofes zeigen im Vergleich zu Probanden mit einem AHI < 5 ($p = 0,012$). Die Antennen markieren die Minimal- bzw. Maximalwerte. Der Maximalwert in der Gruppe AHI ≥ 15 ist stark erhöht (34,4 cm²).

3.3 Lineare Regression Baseline

Um die Abhängigkeit der linken Vorhoffläche zu beschreiben wurde eine univariable bzw. multiple lineare Regression mit 83 Patienten durchgeführt (*Tabelle 7/8*). Hierbei wurde der Einfluss des AHI und des Gewichts auf die linksatriale Fläche untersucht. Außerdem wurde untersucht, ob der SaO₂ min einen größeren Einfluss auf die Entwicklung der LA-Größe hat als der AHI. Bei der multiplen Regression wurden die unabhängigen Variablen Alter, Geschlecht und Blutdruck miteinbezogen, um die tatsächliche Signifikanz von AHI, Gewicht und SaO₂min auf die linke Vorhoffläche zu beurteilen.

Tabelle 7: *Univariable lineare Regression Baseline*

Unabhängige Variable	Abhängige Variable	Nicht adjustiert B (95% CI)	p
AHI	LA Fläche	0,11 (0,06 – 0,16)	< 0,001
Gewicht	LA Fläche	0,1 (0,07 – 0,12)	< 0,001
SaO ₂ min	LA Fläche	-0,13 (-0,24 - -0,21)	0,021

Tabelle 8: *Multiple lineare Regression Baseline*

Unabhängige Variable	Abhängige Variable	Adjustiert* B (95% CI)	p
AHI	LA Fläche	0,01 (-0,05 – 0,08)* ¹	0,679
Gewicht	LA Fläche	0,1 (0,06 – 0,13)* ²	< 0,001
SaO ₂ min	LA Fläche	0,01 (-0,09 – 0,11)* ³	0,829

B = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall

^{*1} *adjustiert für Alter, Geschlecht, Gewicht und Blutdruck (syst./diast.)*

^{*2} *adjustiert für Alter, Geschlecht und AHI und Blutdruck (syst./diast.)*

^{*3} *adjustiert für Alter, Geschlecht, Gewicht und Blutdruck (syst./diast.)*

In *Tabelle 7* wird die signifikante Assoziation zwischen LA Fläche und AHI mittels univariabler linearer Regression dargestellt ($\beta = 0,11$; $p < 0,001$). Dieser Zusammenhang wird zudem in *Abbildung 4* als Streudiagramm veranschaulicht. Nach

Adjustierung für Alter, Geschlecht, Gewicht und Blutdruck zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen den beiden Parametern ($\beta = 0,01$; $p = 0,679$; *Tabelle 8*). Die Variable Gewicht ist ebenfalls signifikant mit der LA Fläche assoziiert ($\beta = 0,1$; $p < 0,001$). Das Streudiagramm (*Abbildung 5*) zeigt die lineare Abhängigkeit der linksatrialen Fläche vom Gewicht des Patienten. Der signifikante Zusammenhang zwischen linksatrialer Fläche und Gewicht blieb auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, AHI und Blutdruck bestehen ($\beta = 0,1$; $p < 0,001$). Die minimale Sauerstoffsättigung zeigt in der einfachen linearen Regression eine signifikante Assoziation mit der LA-Fläche ($\beta = -0,13$, $p = 0,021$), nach Adjustierung für Alter, Geschlecht, Gewicht und Blutdruck ist der Zusammenhang jedoch nicht mehr signifikant ($\beta = 0,01$; $p = 0,829$)

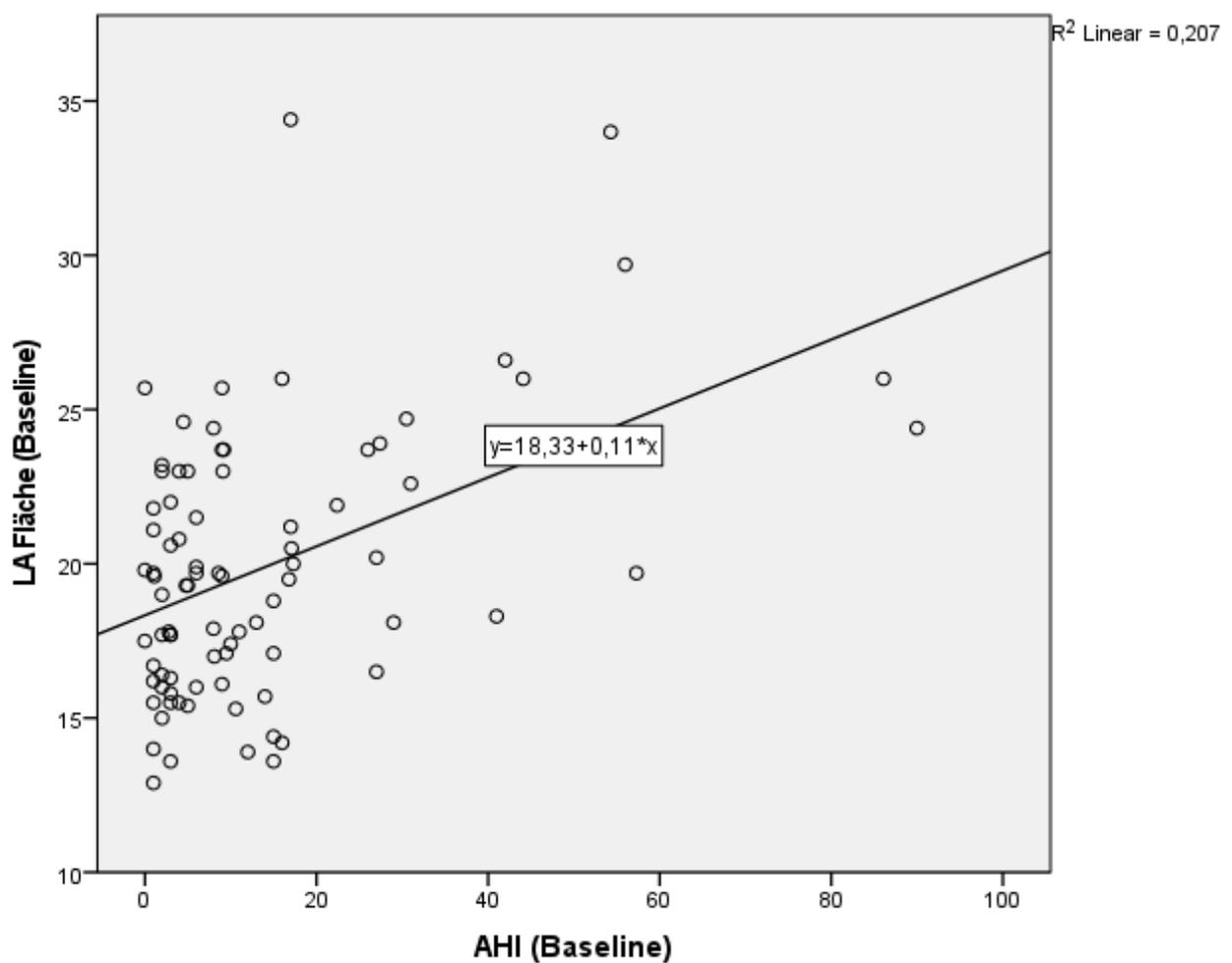


Abbildung 4: Einfluss des AHI auf die Größe des linken Vorhofs (vor Adjustierung)

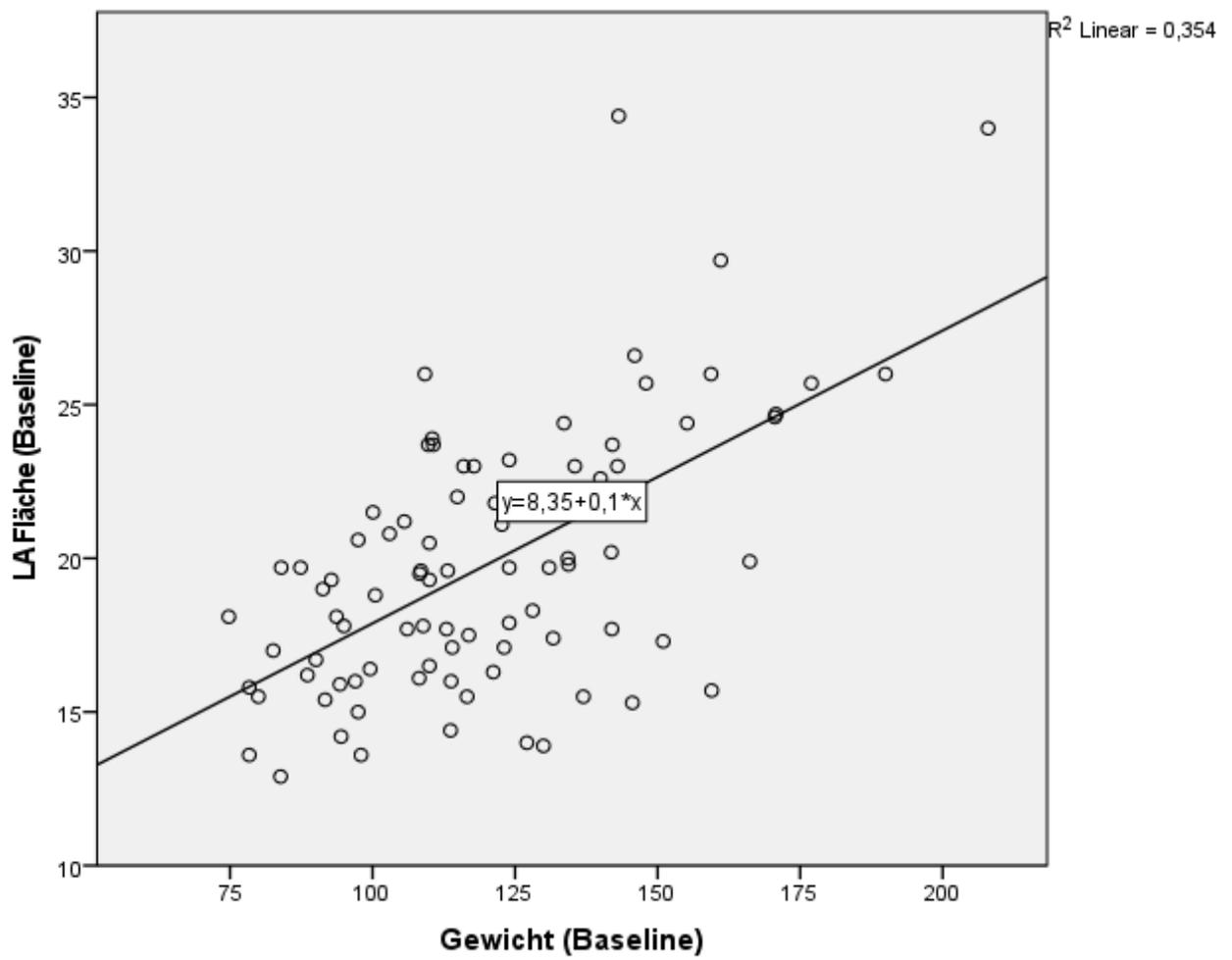


Abbildung 5: Einfluss des Gewichts auf die Größe des linken Vorhofs

3.4 Delta-Werte der klinischen und laborchemischen Parameter zum Follow-up-Zeitpunkt

Die Follow-up-Daten nach einem Jahr konnten von 70 Teilnehmern erhoben werden. Die Delta-Werte beschreiben die Differenz von Follow-up-Wert und Baseline-Wert. In *Tabelle 9* werden die klinischen und laborchemischen Werte dargestellt.

Tabelle 9: Delta-Werte zum Follow-up-Zeitpunkt

	AHI < 5 (n = 25)	AHI 5 - 14 (n = 23)	AHI ≥ 15 (n = 22)
Anthropometrie			
Δ Herzfrequenz	-4±9	-2±8	-4±6
Δ RR systolisch (mmHg)	-10±11	-11±13	-13±17
Δ RR diastolisch (mmHg)	-8±9	-7±11	-11±14
Δ Gewicht (kg)	-15±13	-16±17	-26±16
Δ BMI (kg/m ²)	-5.1±4	-5.7±6	-8.1±5
Δ Taillenumfang (cm)	-11±12	-10±15	-15±14
Polygraphie			
Δ AHI (Anzahl/Stunde)	-1±2 ^{***}	-4±4 ^{##}	-20±16
Labor			
Δ Glukose nüchtern (mg/dL)	-11±15	-7±18	-21±36
Δ Insulin (μU/mL)	-10±13	-10±10	-15±12
Δ Triglyzeride (mg/dL)	-33±93	-30±41	-86±114
Δ LDL (mg/dL)	-20±36	-15±21	-26±24
Δ HDL (mg/dL)	-4±11	-3±8	-1±8
Δ NT-proBNP (ng/L)	21±43	41±85	59±83

* p-Wert < 0,05 für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5 (**p < 0,01; *** p < 0,001)

p-Wert < 0,05 für AHI ≥ 15 vs. AHI 5 – 14 (## p < 0,01; ### p < 0,001)

Nachdem die Optifast-Studie ein Jahr durchgeführt wurde, konnte ein bedeutender Rückgang des AHI festgestellt werden. Teilnehmer mit moderater bis schwerer OSA zeigten eine signifikant höhere Abnahme des AHI im Vergleich zu Patienten mit leichter bzw. ohne OSA ($p < 0,001$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI < 5$, $p = 0,001$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI 5 - 14$). Die Gewichtsabnahme bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA war zwar größer als bei Patienten mit leichter bzw. ohne OSA (p ANOVA = 0,045), allerdings konnte im Bonferroni-Test beim Vergleich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p = 0,059$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI < 5$).

Insgesamt kam es nach dem einjährigen Optifast-Programm in allen drei Gruppen zu einer Verbesserung der anthropometrischen und laborchemischen Parameter. Jedoch bestanden zwischen den Gruppen keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der positiven Entwicklung.

3.5 Delta-Werte der Echokardiographie zum Follow-up-Zeitpunkt

In *Tabelle 10* werden die echokardiographischen Delta-Werte dargestellt.

Tabelle 10: Delta-Werte Echokardiographie zum Follow-up-Zeitpunkt

	AHI < 5 (n = 25)	AHI 5 - 14 (n = 23)	AHI ≥ 15 (n = 22)
Linksherzparameter			
Δ IVS (mm)	-0,3±1,4	-0,7±1,1	-0,4±1,6
Δ PW (mm)	-0,3±1,4	-0,5±1,5	0,4±1,4
Δ LVMI (g/m ²)	-3±24*	-1±28	16±21
Δ EF (%)	-1±7	-4±7	-1±9
Δ Tei-Index	-0,1±0,2	0±0,2	0,4±1,4
Δ LA Fläche (cm ²)	0,1±3,5	-0,4±3,5	-1,5±4,7
Δ LA Diameter (mm)	-0,9±7,3	0,1±4,8	1±11,9
Rechtsherzparameter			
Δ RA Fläche (cm ²)	-1,9±5,4	-0,8±2,8	-2,6±7,3
Δ RVEDD (mm)	-4±12,3	-3,9±12,3	-5,9±14
Δ RVESD (mm)	-0,2±9,3	-0,5±10	-2,9±8,9
Δ TAPSE (mm)	-1,6±4,5	-0,8±6,7	-2,5±5
Δ TDI syst.	-1,4±2,4	-2,1±2,4	-1,6±2,5
Diastolische Parameter			
Δ E (cm/s)	-3±16	1±13	-1±14
Δ A (cm/s)	-1±14	-6±16	-8±21
Δ E/A	-0,2±0,3	0,1±0,4	0,2±0,5
Δ E´ (cm/s)	0±4,2	-0,5±4,1	-0,9±4
Δ E/E´	0±2,4	0,3±2,7	1,4±4,2
Δ DT (ms)	-11±52	21±58	-7±57
Δ S/D	0±0,3	0±0,2	0±0,3
Δ Ard-Ad	-6±45	-11±73	-31±66

* p-Wert < 0,05 für AHI ≥ 15 vs. AHI < 5 (**p < 0,01; *** p < 0,001)

Die Delta-Werte aus *Tabelle 10* zeigen, dass der LVMI bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA im Vergleich zu Patienten ohne OSA signifikant gestiegen ist ($p = 0,044$ für $AHI \geq 15$ vs. $AHI < 5$). Ansonsten gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen hinsichtlich der echokardiographischen Parameter nach einem Jahr.

Insbesondere zeigen sich keine bedeutenden Unterschiede in der Flächenabnahme des linken Vorhofs zwischen Patienten mit moderater bis schwerer OSA und Patienten mit leichter bzw. ohne OSA ($-1,5 \pm 4,7 \text{ cm}^2$ vs. $-0,4 \pm 3,5 \text{ cm}^2$ vs. $0,1 \pm 3,5 \text{ cm}^2$, $p > 0,05$ innerhalb aller Gruppen). Die Veränderung der interventrikulären Septumdicke war ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich zwischen den drei Gruppen ($-0,4 \pm 1,6 \text{ mm}$ vs. $-0,7 \pm 1,1 \text{ mm}$ vs. $-0,3 \pm 1,4 \text{ mm}$, $p > 0,05$).

3.6 Lineare Regression der Delta-Werte

Um den Einfluss der Gewichtsabnahme bzw. der damit verbundenen AHI-Senkung auf die Größe der LA Fläche zu untersuchen, wurde eine lineare Regression (univariabel und multipel) durchgeführt (*Tabelle 11 und 12*).

Tabelle 11: *Univariable lineare Regression der Delta-Werte*

Unabhängige Variable	Abhängige Variable	Nicht adjustiert B (95% CI)	p
Δ AHI	Δ LA Fläche	0,03 (-0,04 – 0,10)	0,400
Δ Gewicht	Δ LA Fläche	0,06 (0,004 – 0,12)	0,037

Tabelle 12: *Multiple lineare Regression der Delta-Werte*

Unabhängige Variable	Abhängige Variable	Adjustiert* B (95% CI)	p*
Δ AHI	Δ LA Fläche	0,03 (-0,06 – 0,11)	0,550
Δ Gewicht	Δ LA Fläche	0,01 (-0,06 – 0,08)	0,787

B = Regressionskoeffizient; CI = Konfidenzintervall

**Ergebnis bei multipler linearer Regression mit jeweils beiden Einflussvariablen (Adjustierung für AHI und Gewicht)*

In *Tabelle 11* wird der Einfluss der AHI-Senkung bzw. der Gewichtsreduktion auf die Veränderung der linksatrialen Fläche mittels einfacher linearer Regression dargestellt. Hier zeigt sich kein signifikanter Zusammenhang zwischen AHI-Senkung und Abnahme der LA Fläche ($\beta = 0,03$; $p = 0,400$). Die Gewichtsabnahme ist allerdings signifikant mit der Verkleinerung der LA Fläche assoziiert ($\beta = 0,06$; $p = 0,037$).

Nach Adjustierung für die Variablen Delta AHI und Delta Gewicht in einer multiplen linearen Regression (*Tabelle 12*) ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mehr zwischen der Reduktion des Gewichts und der Abnahme der Größe des linken Vorhofs ($p > 0,05$).

3.7 Erfolgreiche und Nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion

Die Einteilung in erfolgreiche und nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion konnte nach einem Jahr zum Follow-up-Zeitpunkt bei 72 Teilnehmern erfolgen (Tabelle 13). 43 Patienten konnten erfolgreich Gewicht verlieren, während 29 Patienten keine erfolgreiche Gewichtsreduktion erreichten.

Tabelle 13: Aufteilung in erfolgreiche und nicht-erfolgreiche Gewichtsabnahme

	Erfolgreiche Gewichtsreduktion (Gewichtsabnahme \geq 10%) (n = 43)	Nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion (Gewichtsabnahme $<$ 10%) (n = 29)
Klinische Parameter		
Δ Gewicht (kg)	-28 \pm 12	-4 \pm 6***
Δ Herzfrequenz	-6,4 \pm 7,3	1,3 \pm 7***
Δ RR sys (mmHg)	-17 \pm 14	-6 \pm 12**
Δ RR dia (mmHg)	-13 \pm 10	-3 \pm 10***
Δ AHI	-12 \pm 16	-4 \pm 5**
Laborchemische Parameter		
Δ Insulin (U/mL)	-15 \pm 11	-5 \pm 11**
Δ Triglyzeride (mg/dL)	-76 \pm 96	4 \pm 61**
Δ LDL (mg/dL)	-32 \pm 29	-6 \pm 18***
Δ HDL (mg/dL)	-4,6 \pm 9	-0,64 \pm 10
Δ NT-proBNP (ng/L)	61,6 \pm 82	7 \pm 41**
Echokardiographische Parameter		
Δ EF (%)	-2,2 \pm 8.4	-1,6 \pm 6,6
Δ LA Fläche (cm ²)	-1,2 \pm 4.6	0,3 \pm 2,6
Δ LA Diameter (mm)	0,8 \pm 9.6	-0,9 \pm 5,9
Δ LVMI (g/m ²)	5,6 \pm 27.8	-0,2 \pm 19,6
Δ RVEDD (mm)	-4,3 \pm 13.8	-4,7 \pm 10,8
Δ RVESD (mm)	-0,6 \pm 9.8	-1,7 \pm 8,5
Δ E/E'	0,9 \pm 3.3	0,1 \pm 2,9

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$

Der AHI konnte sowohl bei Patienten mit erfolgreicher als auch bei Patienten mit nicht-erfolgreicher Gewichtsreduktion gesenkt werden, allerdings war die AHI-Reduktion bei Patienten mit erfolgreicher Gewichtsreduktion signifikant höher als bei Patienten ohne erfolgreiche Gewichtsreduktion (-12 ± 16 vs. -4 ± 5 , $p = 0,006$). Ebenso waren Verbesserung der Herzfrequenz ($-6,4 \pm 7,3$ vs. $1,3 \pm 7$, $p < 0,001$) und des Blutdruck systolisch (-17 ± 14 mmHg vs. -6 ± 12 mmHg, $p = 0,001$) und diastolisch (-13 ± 10 mmHg vs. -3 ± 10 mmHg, $p < 0,001$) signifikant deutlicher bei Patienten mit erfolgreicher Gewichtsabnahme.

Bei Patienten mit erfolgreicher Gewichtsreduktion konnten die laborchemischen Parameter Insulin, Triglyzeride, LDL-Cholesterin und NT-proBNP signifikant verbesserten werden im Vergleich Patienten mit erfolgloser Gewichtsreduktion ($p < 0,01$ bei allen).

Die Deltas der echokardiographischen Parameter unterscheiden sich in den beiden Gruppen nicht signifikant. Die linksatriale Flächenabnahme war bei einer Gewichtsabnahme $\geq 10\%$ größer als bei nicht-erfolgreicher Gewichtsabnahme, jedoch nicht signifikant unterschiedlich ($-1,2 \pm 4,6$ cm² vs. $0,3 \pm 2,6$ cm², $p = 0,092$). Der Anteil an Patienten mit pathologisch vergrößertem linken Vorhof (LA-Fläche > 20 cm²) ist in der Gruppe „erfolgreiche Gewichtsreduktion“ nach einem Jahr zwar gesunken (von 53% auf 40%), jedoch nicht signifikant ($p = 0,133$). In der Gruppe „Nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion“ ist der Anteil an Patienten mit einem pathologisch vergrößertem linken Vorhof gestiegen (von 21% auf 28%, $p = 0,424$). Nach einem Jahr erfolgreicher Gewichtsabnahme konnte also eine Reduktion (-13 %) der Patienten mit einem linken Vorhof > 20 cm² erzielt werden, während bei Teilnehmern mit nicht-erfolgreicher Gewichtsreduktion der Anteil an Patienten mit pathologisch vergrößertem linken Vorhof gestiegen ist (+7 %). Allerdings ist der Unterschied innerhalb der beiden Gruppen nicht signifikant (-13 % vs. +7 %, $p = 0,111$).

4 Diskussion

4.1 Zusammenfassung

In der vorliegenden Studie wurden die Auswirkungen von starkem Übergewicht und obstruktiver Schlafapnoe auf die Struktur und Funktion des Herzens untersucht. Wir untersuchten stark adipöse Patienten ($\text{BMI} > 30 \text{ kg/m}^2$) bezüglich des kardialen Remodelings in Abhängigkeit von der Schwere der OSA. Ziel der Studie war es zu untersuchen, ob es durch Gewichtsreduktion und die damit verbundene Senkung des AHI zu einer Verbesserung der kardialen Morphologie und Funktion kommt.

In unserer Studie hatten Teilnehmer mit mittlerer bis schwerer OSA ein signifikant höheres Körpergewicht als Teilnehmer ohne OSA. Echokardiographisch waren ein vergrößerter linker Vorhof und ein signifikant dickeres interventrikuläres Septum bei Patienten mit mittlerer bis schwerer OSA zu beobachten. Die kardiale Funktion war in keiner der Gruppen beeinträchtigt bzw. signifikant unterschiedlich. Die Abhängigkeit zwischen linksatrialer Fläche und AHI blieb nach Adjustierung für andere Risikofaktoren nicht bestehen. Die Abhängigkeit der linksatrialen Fläche vom Körpergewicht blieb auch nach Adjustierung bestehen.

Nach einem Jahr konnten wir in allen Gruppen eine Verbesserung der klinischen, polygraphischen und laborchemischen Parameter feststellen. Ebenso kam es bei den meisten echokardiographischen Parametern zur Verbesserung. Allerdings konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen festgestellt werden. Weder Gewichtsreduktion noch die damit verbundenen AHI-Senkung konnten zu einer signifikanten Flächenabnahme des linken Vorhofs führen bzw. das kardiale Remodeling positiv beeinflussen.

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 Auswirkungen von OSA und Adipositas auf klinische und laborchemische Parameter

Patienten unserer Studie waren mit einem BMI ≥ 30 alle adipös. 31 % litten unter moderater bis schwerer OSA, 30 % unter leichter OSA und 40 % hatten keine OSA. Die bisherige Erkenntnis, dass die Ausprägung der OSA vom Körpergewicht abhängig ist konnte in unserer Studie bestätigt werden. Adipöse Patienten, die zusätzlich unter moderater bis schwerer OSA litten, hatten ein signifikant höheres Körpergewicht als adipöse Patienten ohne OSA. Auffallend ist, dass der BMI unserer Teilnehmer nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen war. Dies liegt vermutlich an den Geschlechtsunterschieden zwischen den AHI-Gruppen: Patienten mit einem AHI ≥ 15 waren überwiegend männlich (64 %). In einer Studie von Arzt et al. traten moderate bis schwere schlafbezogene Atmungsstörungen ebenfalls häufiger bei Männern als bei Frauen auf (49% vs. 36%) [84]. Dass häufiger Männer von OSA betroffen sind bestätigen auch die Ergebnisse von Young et al., die heraus fanden, dass im Alter zwischen 30 und 60 Jahren doppelt so viele Männer wie Frauen von OSAS betroffen sind (4 % Männer vs. 2 % Frauen) [85], wobei die Gründe dafür noch nicht ausreichend geklärt sind. Eine mögliche Erklärung könnte im Körpergewicht oder Alkoholkonsum liegen. Alkohol führt zur erhöhten Erschlaffung der Pharynxmuskulatur, weshalb Alkohol während einer OSA-Therapie vermieden werden sollte [1,18]. Im höheren Alter nimmt dann die Geschlechterspezifität ab und Männer wie Frauen sind gleich häufig von OSA betroffen. Ebenso spielt das Gewicht mit zunehmendem Alter eine untergeordnete Rolle [1]. Der BMI unterschied sich in unserer Studie zwar nicht signifikant zwischen den einzelnen Gruppen, jedoch konnte mittels linearer Regression die Abhängigkeit der Schwere der OSA vom BMI bestätigt werden.

Die laborchemischen Parameter Glukose, Insulin, Triglyzeride, LDL- und HDL-Cholesterin zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den drei AHI-Gruppen. Triglyzeride und LDL-Cholesterin waren teilweise grenzwertig erhöht, was aber vermutlich dem hohen BMI aller Teilnehmer zuzuschreiben ist [76,86].

Die polygraphischen Parameter ODI (Oxygen Desaturation Index) und SaO₂ (Sauerstoffsättigung) waren definitionsgemäß bei Patienten mit einem AHI > 15

signifikant erhöht. Da der Oxygen-Desaturation-Index (ODI) die Sauerstoffsättigung $> 3\%$ pro Stunde angibt, korreliert er stark mit dem AHI [87]. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung (SaO_2) lag in allen drei Gruppen im Normbereich und wies keine signifikanten Unterschiede auf. Interessant ist die minimale Sauerstoffsättigung: Diese war bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA auf durchschnittlich 74% gesunken. Im Vergleich dazu hatten Patienten ohne OSA lediglich einen Abfall auf durchschnittlich 84% ($p < 0,001$). Der dauernde Sauerstoffabfall auf pathologische Werte durch Apnoen und Hypopnoen und die damit verbundenen Arousals führen zu einer Erhöhung der Sympathikusaktivität, welche wiederum einen Blutdruckanstieg zur Folge hat [9,32]. Patienten mit moderater bis schwerer OSA hatten einen signifikant höheren systolischen/diastolischen Blutdruck als Patienten ohne OSA. Bei ihnen lag der Blutdruck im hypertonen Bereich. Dieses Ergebnis wird durch die Literatur unterstützt: Schlafbezogene Atmungsstörungen zählen zu den häufigsten Erkrankungen im Zusammenhang mit einer Hypertonie. Bei $20 - 60\%$ der Patienten mit arterieller Hypertonie konnte eine SBAS diagnostiziert werden, bei therapierefraktärer Hypertonie waren es sogar bis zu 71% [29,88]. Studien zeigen, dass OSA direkt, bedingt durch die Hypoxien und den damit verbundenen Anstieg der reaktiven Sauerstoffspezies (ROS, reactive oxygen species) und somit von Angiotension 2 und Endothelin 1, zur Hypertonie führen kann. Andererseits wird durch Hypoxie und ROS die Entwicklung einer Adipositas begünstigt, welche wiederum durch entzündliche Prozesse zur Hypertonie führen kann [9].

4.2.2 Auswirkungen von OSA und Adipositas auf die kardiale Morphologie und Funktion

Die echokardiographischen Untersuchungen unserer Teilnehmer ergaben eine signifikant größere interventrikuläre Septumdicke und linksatriale Fläche bei Patienten mit mittlerer bis schwerer OSA als bei Patienten ohne OSA. Die durchschnittliche LA-Fläche unserer Patienten mit einem AHI > 15 lag mit $22,1 \text{ cm}^2$ im pathologischen Bereich. Patienten mit leichter bzw. ohne OSA lagen mit einer LA-Fläche von $< 20 \text{ cm}^2$ im Normbereich. Diese Ergebnisse unterstützen unsere Hypothese, dass bei adipösen

Patienten mit OSA eine Veränderung der linksatrialen Größe stattfindet und die Ausprägung der OSA dabei eine entscheidende Rolle spielt [53,89,90]. Der linksatriale Durchmesser war bei moderater bis schwerer OSA wider Erwarten nicht signifikant größer, als in den anderen beiden Gruppen, obwohl Untersuchungen ergaben, dass SA mit einer Vergrößerung des linksatrialen Durchmessers einhergeht [38,91]. Allerdings war der durchschnittliche linksatriale Durchmesser in allen drei Gruppen grenzwertig bzw. leicht erhöht. Dies liegt vermutlich am starken Übergewicht aller Teilnehmer, denn Adipositas, unabhängig vom gleichzeitigen Vorliegen einer LVDD, führt zu einer Vergrößerung des linksatrialen Durchmessers [53]. Die LVM unserer Teilnehmer wurde als LVM-Index angegeben, da hierbei das Körpergewicht und die Größe bereits berücksichtigt werden ($LVM\text{I} [g/m^2] = LVM [g]/\text{Körperoberfläche} [m^2]$). Gewicht und Größe werden somit als Störvariablen ausgeschlossen. Der LVMI unserer adipösen Patienten mit moderater bis schwerer OSA war im Gegensatz zu Patienten ohne OSA zwar vergrößert, allerdings war der Unterschied zwischen den Gruppen nicht signifikant. In ihrer Studie über den Einfluss von OSA, Metabolischem Syndrom und CPAP auf das kardiale Remodeling kamen Grandi et al. ebenfalls zu dem Schluss, dass die OSA per se keinen signifikanten Einfluss auf die LVM bzw. den LVMI hat. Patienten mit Metabolischem Syndrom hatte hingegen einen signifikant höheren LVMI als Patienten ohne Metabolischem Syndrom [86]. Der pathologisch hohe LVMI bei unseren Patienten mit $AHI > 15$ ist also vermutlich auf das höhere Gewicht zurückzuführen. Dies könnte in einer weiteren Studie untersucht werden. Die wenigen signifikanten Unterschiede zwischen den AHI-Gruppen bezüglich der Linksherzparameter könnten durch das adipöse Körpergewicht in allen drei Gruppen zustande kommen.

Um die Abhängigkeit der linksatrialen Fläche von AHI und Gewicht zu untersuchen wurde eine univariable bzw. multiple lineare Regression durchgeführt. Außerdem wurde untersucht, ob die minimale Sauerstoffsättigung einen größeren Einfluss auf den linken Vorhof hat, als die Anzahl der Apnoen pro Stunde Schlaf. Die einfache lineare Regression (nicht-adjustiert) ergab, dass Gewicht, AHI und SaO_2 mit der Fläche des linken Vorhofes assoziiert sind, wobei der Einfluss des AHI größer ist als der Einfluss der SaO_2 min ($p < 0,001$ vs. $p = 0,021$). Da die Parameter Alter, Geschlecht und Blutdruck ebenfalls einen Einfluss auf die Größe der Vorhoffläche haben können wurde zusätzlich für diese Parameter adjustiert. AHI und minimale

Sauerstoffsättigung hatten nach Adjustierung für alle vier Variablen keinen signifikanten Einfluss mehr auf die Größe des linken Vorhofs. Der Einfluss des Gewichts auf die linke Vorhofgröße blieb auch nach Adjustierung bestehen ($p < 0,001$). Nach unseren Untersuchungen kann eine schwere OSA somit nicht als primärer Risikofaktor für die Vergrößerung des linken Vorhofs angesehen werden. Die Gewichtszunahme allerdings schon. Dies lässt vermuten, dass sich auch die anderen Linksherzparameter eher durch stark unterschiedliches Körpergewicht signifikant beeinflussen lassen. Diese Vermutung wird durch verschiedene Studien [53,92], wie z. B. die Framingham Heart Study [55], bestätigt.

Die Rechtsherzparameter lagen, ausgenommen der RA-Fläche, alle im Normbereich. Die RA-Fläche war bei Patienten ohne und mit mittlerer bis schwerer OSA erhöht, bei Patienten mit leichter OSA normwertig. Es gab also keinen signifikanten Unterschied zwischen den OSA-Gruppen bezüglich der RA-Fläche. Alle anderen Rechtsherzparameter (RVEDD, RVESD, TAPSE, TDI systolisch) wiesen ebenfalls keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen auf. Bei Adipösen mit zusätzlicher OSA würde man eine Einschränkung der Rechtsherzfunktion erwarten [91,93,94]. Die Erhöhung des pulmonal-arteriellen Drucks durch die OSA-bedingte Hypoxie und die Erhöhung des venösen Rückflusses zum rechten Herzen aufgrund des negativen intrathorakalen Drucks führen zu einer Erhöhung der Vorlast und somit zu einer Druckerhöhung im rechten Ventrikel [38]. Erfolgt diese Belastung dauerhaft führt sie zur Dilatation und Hypertrophie des rechten Ventrikels (Cor pulmonale) [95,96]. Vor allem bei langer Apnoe-Dauer mit ausgeprägtem Sauerstoffsättigungsabfall kommt es zur rechtsventrikulären Hypertrophie, die sich echokardiographisch in 71% der Fälle als Ausdruck einer Rechtsherzbelastung äußert [96]. Da sich unsere Ergebnisse hier nicht mit der bereits vorliegenden Literatur decken, sollte eine ähnliche Studie mit einem größeren Patientenkollektiv durchgeführt werden.

Die diastolischen Funktionsparameter weisen in keiner der Gruppen auf eine Dysfunktion hin. Auch die Dezelerationszeit liefert in Verbindung mit dem transmitralen Flussprofil E/A keinen Hinweis auf eine diastolische Dysfunktion. Trotz zusätzlicher Adipositas und Hypertonie zeigen Patienten mit moderater bis schwerer OSA keine Anzeichen einer DD. Außerdem gibt es keine signifikanten Unterschiede zu den

anderen beiden Patientengruppen mit leichter bzw. ohne OSA. Da alle Teilnehmer adipös waren und teilweise hyperten, wäre zumindest eine Funktionsbeeinträchtigung aufgrund des Übergewichts und des erhöhten Blutdrucks zu erwarten gewesen. Adipositas ist sehr häufig mit der Beeinträchtigung der systolischen und diastolischen Funktion assoziiert und kann somit zur Entstehung einer LVDD beitragen [48,60]. Es liegen aber auch Studien vor, die unsere Ergebnisse bestätigen und zeigen, dass Adipositas nicht per se mit der Beeinträchtigung der diastolischen Funktion einhergehen muss. Baessler et al. verglichen adipöse Patienten *ohne* LVDD mit adipösen Patienten *mit* LVDD. Adipöse Patienten *ohne* LVDD hatten immerhin einen BMI von durchschnittlich 37 kg/m². Trotzdem lag keine Beeinträchtigung der diastolischen Funktion vor, was zeigt, dass Adipositas nicht zwangsläufig mit einer diastolischen Dysfunktion einhergehen muss. Hier wird vor allem das Protein FABP4 im Zusammenhang mit dem metabolischen Syndrom für diastolische Dysfunktion verantwortlich gemacht. Allerdings war der BMI in der Gruppe *mit* LVDD signifikant höher als in der Gruppe *ohne* LVDD (43 kg/m² vs. 37 kg/m², $p < 0,01$), was wiederum einen Zusammenhang zwischen dem Grad der Adipositas und LVDD herstellt [53]. In unserer Studie wurden die Parameter für MetS und FABP4 nicht untersucht, sodass dies eine Einschränkung der Auswertung hinsichtlich dieser Parameter darstellt.

In unseren Untersuchungen hatte die Schwere der OSA ebenfalls keinen signifikanten Einfluss auf die diastolische Funktion obwohl zumindest hier eine Einschränkung zu erwarten gewesen wäre, denn das OSAS soll die Entstehung einer abnormalen diastolischen Füllung erheblich begünstigen und somit zu ventrikulärer diastolischer Dysfunktion führen können [38]. Arias et al. konnten bei ihren Patienten mit einem durchschnittlichen AHI von 44/h eine signifikant längere DT und eine kleinere E/A-Ratio nachweisen, was auf eine Einschränkung der linksventrikulären Relaxation hinweist. Die LVM war ebenfalls im Vergleich zur Kontrollgruppe vergrößert. Diese Veränderungen sollen unter CPAP-Therapie sogar teilweise reversibel sein [39]. Möglicherweise spielt hier der Faktor Zeit eine bedeutende Rolle: Unsere Patienten könnten noch nicht lange genug unter einer schweren SA gelitten haben, sodass die diastolische Funktion noch nicht beeinträchtigt wurde.

Insgesamt ist eine schwere OSA nicht per se mit kardialem Remodeling assoziiert. Hier spielt, laut unserer Studie, eher das Körpergewicht eine entscheidende Rolle.

Dies zeigt auch eine Studie von Grandi et al. Hier wurden Patienten *mit* Metabolischem Syndrom und *ohne* Metabolischem Syndrom bzw. *mit* OSA und *ohne* OSA verglichen. Die Ergebnisse zeigen, dass linksventrikuläres Remodeling nicht per se mit OSA assoziiert ist, sondern stark mit dem Metabolischen Syndrom bzw. Adipositas korreliert [86].

4.2.3 Auswirkungen der Gewichts- und AHI-Reduktion auf klinische Charakteristika und die kardiale Funktion/Morphologie

Nach einem Jahr Gewichtsreduktion konnte bei unseren Teilnehmern insgesamt eine Verbesserung der klinischen und laborchemischen Parameter verzeichnet werden. Allerdings war ein signifikanter Unterschied bezüglich der Verbesserung zwischen den AHI-Gruppen nur beim AHI festzustellen. In der Gruppe mit einem Baseline-AHI > 15 konnte eine Reduktion des AHI von -20/h durch Gewichtsreduktion erreicht werden. Patienten mit einem AHI 5 - 14 bzw. < 5 konnten ebenfalls eine Reduktion des AHI durch Gewichtsreduktion erreichen (-4 bzw. -1), aber in nicht so hohem Maße. Dies liegt zum einen an der geringeren Gewichtsreduktion in den Gruppen „leichte OSA“ und „keine OSA“ und zum anderen an den wesentlich geringeren AHI-Baseline-Werten in diesen Gruppen. Die Gewichtsabnahme war nämlich bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA ebenfalls größer, als in den anderen beiden Gruppen. Dieses Ergebnis steht im Kontrast zur Aussage, (schwere) OSA würde die Gewichtsabnahme erschweren und Patienten mit milder bzw. ohne OSA hätten es leichter Gewicht zu verlieren [65,97]. Allerdings basiert diese Studie von Romero-Corral lediglich auf retrospektiven Daten und Selbstmessungen. Um den Zusammenhang zwischen Gewichtsreduktion und Reduktion des AHI zu untersuchen führten wir eine lineare Regression durch: Die Gewichtsreduktion ist mit einer Reduktion des AHI assoziiert ($\beta = 0,427$, $p < 0,001$). Dieses Ergebnis wird durch Peppard et al unterstützt: Eine Gewichtsreduktion von 10 % brachte hier eine Senkung des AHI von 26 % [18].

Herzfrequenz, Blutdruck, BMI und Taillenumfang hatten sich erwartungsgemäß alle verbessert, jedoch waren die Delta-Werte nicht signifikant unterschiedlich in den AHI-Gruppen. Alle Teilnehmer hatten zwar abgenommen, jedoch war die Gewichtsreduktion nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Zur weiteren Beurteilung der Effekte einer erfolgreichen Gewichtsreduktion wurden unsere Patienten nach dem 1-jährigen Gewichtsreduktionsprogramm zusätzlich in „erfolgreiche“ und „nicht-erfolgreiche GR“ aufgeteilt. Die Aufteilung in beide Gruppen ergab einen signifikanten Unterschied in Herzfrequenz und Blutdruck.

Die laborchemischen Parameter Nüchtern-Glukose, Insulin, Triglyzeride und LDL-Cholesterin zeigten in der Gruppe mit mittlerer bis schwerer OSA im Follow-up

zwar eine deutlich stärkere Verbesserung im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen, allerdings war der Unterschied zwischen den AHI-Gruppen nicht signifikant. Das HDL-Cholesterin ist ebenfalls in allen drei Gruppen nach Gewichtsabnahme gesunken. Durch Gewichtsreduktion und gesündere bzw. vielseitigere Ernährung würde man einen Anstieg des HDL-Cholesterins erwarten. In unserer Studie hat das HDL-Cholesterin aber in allen drei Gruppen leicht abgenommen. Ebenso hat es bei Patienten mit erfolgreicher Gewichtsreduktion stärker abgenommen, als bei Patienten ohne erfolgreiche GR. Dies lässt vermuten, dass durch die kalorienreduzierte, fettarme Ernährung im Rahmen des Optifast-Programmes das HDL gesunken ist. Denn bei fettarmer Diät bzw. Fasten mit einer Kalorienaufnahme < 1000 kcal pro Tag sinkt der HDL-Cholesterinspiegel zunächst ab [98,99]. Das LDL-zu-HDL-Verhältnis ist erwartungsgemäß gesunken, was auf eine Senkung des kardiovaskulären Risikos hindeutet [100]. Der NT-proBNP-Spiegel steigt in allen drei Gruppen nach einem Jahr Optifast-Programm an. Jedoch gibt es keine signifikanten Unterschiede zwischen den AHI-Gruppen. Auch Hetzenecker et al konnten in ihrer Studie keine Assoziation von OSA und dem NT-proBNP-Spiegel feststellen [101]. Wir vermuten daher, dass die Entwicklung des NT-proBNP eher mit dem Körpergewicht unserer Teilnehmer assoziiert ist. Studien zeigen, dass übergewichtige Menschen einen niedrigen BNP-Spiegel haben [53,102]. Gewichtsabnahme und Muskelaufbau führen dann zu erhöhter BNP-Ausschüttung, welche wiederum einen erhöhten Energieverbrauch mit sich bringt [102].

Die echokardiographischen Werte unserer Patienten im Follow-up deuten teilweise auf eine leichte Verbesserung der kardialen Funktion bzw. Struktur hin. Jedoch zeigte nur der LVMI einen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit moderater bis schwerer OSA und Patienten ohne OSA. Teilnehmer mit moderater bis schwerer OSA hatten wider Erwarten einen signifikant höheren LVMI als Patienten ohne OSA. Da der LVMI das Körpergewicht der Patienten berücksichtigt und Teilnehmer mit moderater bis schwerer OSA vergleichsweise viel Gewicht abgenommen haben, könnte auch dies einen Einfluss auf den Anstieg des LVMI haben:

$$\text{LVMI [g/m}^2\text{]} = \text{LVM [g]} / \text{Körperoberfläche [m}^2\text{];}$$
$$\text{Körperoberfläche [m}^2\text{]} = \text{Wurzel (Größe [cm] x Gewicht [kg]} / 3600)$$

Deshalb untersuchten wir ebenfalls die LVM auf Unterschiede bezüglich der Schwere der OSA: Die LVM zeigt den gleichen Trend wie der LVMI, allerdings ist sie nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen ($-16,5 \pm 59,2$ g vs. $-16,2 \pm 67$ g vs. $8,9 \pm 53,5$ g, $p = 0,288$). Diese unschlüssige Entwicklung der Ergebnisse beider Variablen kann möglicherweise an der höheren Inter-/Intraoberservervariabilität der LV-Diameter, insbesondere durch die schlechten Schallverhältnisse bei Adipösen, liegen. Eigentlich würde man zumindest durch die Gewichtsabnahme eine Verbesserung der LVM erwarten [86].

Die restlichen Parameter zeigen keinen signifikanten Unterschied zwischen Patienten mit anfangs moderater bis schwerer OSA und Patienten ohne OSA. Ebenso wie in der Studie zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion durch Gewichtsreduktion von Fenk et al. [62], zeigen auch unsere Teilnehmer keine signifikante Verbesserung der linksatrialen Größe, weder durch erfolgreiche Gewichtsreduktion noch durch signifikante Senkung des AHI. Zwar ist die linksatriale Fläche bei Teilnehmern mit einer AHI-Reduktion von $-20/h$ leicht gesunken ($-1,5 \pm 4,7$ cm²), jedoch ist sie mit einer durchschnittlichen Fläche von $21,4$ cm² immer noch pathologisch vergrößert. Außerdem ist der Unterschied in der Flächenverkleinerung im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen nicht signifikant. Die Durchführung einer linearen Regression mit Adjustierung für mögliche Störfaktoren verdeutlicht noch einmal, dass weder AHI-Senkung noch Gewichtsreduktion mit einer Abnahme der linksatrialen Fläche assoziiert sind. Da in unserer Studie aber die Gewichtszunahme mit einer Flächenzunahme korreliert, stellt sich die Frage, warum es zu keiner Verkleinerung des linken Vorhofs durch Gewichtsreduktion kommt. Auch Garza et al konnten bei extremer Adipositas eine dauerhafte Vergrößerung des linken Vorhofs feststellen. Eine Gewichtsreduktion hatte allerdings ebenfalls keine Verkleinerung des Vorhof-Volumens zur Folge. Zumindest konnte durch die Abnahme des Körpergewichts eine weitere Vergrößerung des linken Vorhofs vermieden werden [103]. Möglicherweise ist die Ausdehnung des Vorhofs durch starke Adipositas ein eingeschränkt reversibler Vorgang und kann somit durch Gewichtsreduktion vor allem in ihrer Progression beeinflusst werden. Außerdem ist die Zeitspanne von einem Jahr in der die Studie durchgeführt wurde höchstwahrscheinlich zu kurz um die positiven Auswirkungen der Gewichtsabnahme auf die linksventrikuläre Morphologie genau beurteilen zu können.

Die linksventrikuläre Funktion konnte ebenfalls durch Gewichtsabnahme nicht verbessert werden. Der Tei-Index bleibt von der Reduktion des Gewichts bzw. des AHI weitestgehend unberührt. Er liegt immer noch im pathologischen Bereich mit über 0,5. Eigentlich ist durch Gewichtsreduktion eine Verbesserung des Tei-Index und somit der linksventrikulären Funktion zu erwarten [104].

Die Rechtsherzparameter (RA Fläche, RVEDD, RVESD, TAPSE, TDI systolisch) haben sich in allen drei Gruppen verbessert, jedoch nicht signifikant unterschiedlich, sodass hier kein bedeutender Zusammenhang zwischen OSA und rechtsventrikulärer Funktion hergestellt werden kann. Die Auswirkungen von Adipositas und OSA auf die rechtsventrikuläre Funktion und Struktur sind noch weniger untersucht als der Einfluss auf die linksventrikuläre Funktion. Hier sollten noch weitere Studien angestellt werden.

Insgesamt war keine deutliche Verbesserung der diastolischen Funktionsparameter durch Gewichtsreduktion zu sehen. Studien zur Bewertung des Zusammenhangs der Gewichtsreduktion auf die diastolische Funktion kommen auch zu dem Ergebnis, dass die Abnahme des Körpergewichts bei Patienten mit erhaltener diastolischer Funktion nicht per se mit einer Verbesserung der diastolischen Werte einhergeht [62]. Fenk et al konnten allerdings eine signifikante Verbesserung der diastolischen Funktion durch Gewichtsreduktion bei Patienten mit LVDD beobachten [62]. In einer Studie von Grandi et al konnte zumindest die E/A-Ratio signifikant durch Gewichtsreduktion gesenkt werden, allerdings nicht der Füllungsindex E/E' [86].

Auch die starke Senkung des AHI durch Gewichtsabnahme bei Patienten mit anfangs moderater bis schwerer OSA brachte keine signifikante Änderung der Baseline-Werte. Auf dem Boden der aktuellen Studienlage würde man bei einer Reduktion des AHI von $>20/h$ eine Verbesserung der diastolischen Funktion erwarten. Arias et al konnten durch CPAP-Therapie ein Fortschreiten von diastolischen Funktionsanomalien erreichen. Im Anfangsstadium sollen Störungen der diastolischen Funktion reversibel sein, sodass größere strukturelle Veränderungen vermieden werden können [39]. Möglicherweise nimmt die Verbesserung der diastolischen Werte längere Zeit in Anspruch, sodass unsere Follow-up-Messungen zu früh erfolgten. Eine weitere Erklärung wäre, dass die AHI-Reduktion durch alleinige Gewichtsabnahme keine Besserung der diastolischen Funktion bringt, sondern nur in Kombination mit einer CPAP-Therapie Erfolge zeigt. Wie oben bereits erwähnt soll CPAP das viszerale

Fettgewebe reduzieren, unabhängig von der Abnahme des Körpergewichts. Diese Aussage konnten Chin et al nach 6-monatiger CPAP-Therapie treffen. Subkutanes Fettgewebe konnte nur durch Gewichtsabnahme reduziert werden. Die Reduktion des viszeralen Fettgewebes ist wichtig, da viszerales Fett mit sehr vielen kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert ist und somit die diastolische Funktion beeinflussen kann. Hier wird ein Zusammenhang mit dem Serum-Leptinspiegel vermutet [70]. Was die Auswertung unserer Ergebnisse bezüglich der diastolischen Funktion limitiert, ist die Tatsache, dass auch zum Zeitpunkt Baseline keine diastolische Dysfunktion vorlag.

4.3 Stärken und Limitationen

Für die vorliegende Studie wurden die auszuwertenden Daten zu Anfang der Studie (Baseline) und nach einem Jahr Gewichtsreduktion (Optifast® 52) in einem Follow-up erfasst. Der Zeitraum von Baseline bis Follow-up ist also lange genug um eine gute Aussagekraft der Ergebnisse zu erzielen. Der BMI weist in allen Gruppen auf eine Adipositas Grad 2 bzw. 3 hin. Dies bedeutet ein repräsentatives Patientenkollektiv bezüglich gewichtsassoziierter Erkrankungen. Die Patienten unserer Studie wurden zur Auswertung je nach Schwere der OSA gemäß ihres AHI in drei Gruppen eingeteilt. Der AHI bei Patienten mit moderater bis schwerer OSA lag (AHI > 15) im Durchschnitt bei 32, was verlässliche Aussagen über OSA-bezogene Erkrankungen treffen lässt, vor allem im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen mit leichter bzw. ohne OSA (durchschnittlicher AHI 8 bzw. 2). Alle Untersuchungen erfolgten auf höchstem Standard.

Limitationen dieser Studie sind die unterschiedlichen Gruppengrößen zu den Zeitpunkten Baseline und Follow-up (91 vs. 70 Teilnehmer). Da einige Patienten die Studie vorzeitig abbrachen (21 Teilnehmer), konnten nach einem Jahr nur noch Daten von 70 Teilnehmern erhoben werden. Außerdem gab es bei den Werten ab und zu „Ausreißer“, die nicht in die Auswertungen miteinbezogen werden konnten. Das Alter der Patienten ist mit 18 bis 65 Jahre sehr breit gefächert, sodass altersabhängige Herz-Kreislauf-Erkrankungen nicht ausgeschlossen werden können bzw. altersabhängige schlafbezogene Atmungsstörungen. Die polygraphische Messung nahm der Patient durch Anlegen des Stardust Sleep Recorders selbst vor. Hier ist man abhängig von der richtigen Anwendung des Patienten. Die Durchführung der Studie erfolgte prospektiv, die Einteilung in drei OSA-Gruppen allerdings retrospektiv. Außerdem haben in allen OSA-Gruppen nach einem Jahr sowohl Gewichtsreduktion als auch -zunahme stattgefunden. Dies erschwert die Auswertung der Parameter, die eventuell gewichtsabhängig sind. Deswegen wurden die Teilnehmer noch zusätzlich in erfolgreiche und nicht-erfolgreiche Gewichtsreduktion eingeteilt. Hier konnte noch einmal beurteilt werden, welche Parameter sich durch erfolgreiche GR tatsächlich signifikant verbessern.

4.4 Schlussfolgerung

Nach unseren Ergebnissen besteht ein Zusammenhang zwischen strukturellem kardialem Remodeling und OSA. Allerdings ist das kardiale Remodeling bei Adipösen mit moderater bis schwerer OSA auf das hohe Körpergewicht bei schwerer OSA zurückzuführen, nicht auf die OSA per se.

Weder erfolgreiche Gewichtsreduktion, noch eine damit verbundene Besserung der OSA konnten in unserer Studie eine Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion bewirken. Möglicherweise kann ein Fortschreiten des LV-Remodelings verhindert werden. Um dies zu untersuchen wären weitere prospektive Studien über einen längeren Zeitraum nötig. Außerdem könnte eine zusätzliche CPAP-Therapie das linksventrikuläre Remodeling positiv beeinflussen.

5 Zusammenfassung

Hintergrund und Fragestellung

Adipositas stellt den Hauptrisikofaktor für die Entwicklung einer OSA dar. Außerdem sind Adipositas und OSA mit Veränderungen der kardialen Funktion und Morphologie assoziiert. Gewichtsabnahme und die Therapie der OSA mit CPAP sollen zu einer Verbesserung des kardialen Remodeling führen. Unbekannt hierbei ist, inwiefern die OSA bei Patienten mit starker Adipositas das LV-Remodeling beeinflusst. Außerdem stellt sich die Frage, ob die Gewichtsreduktion und die damit verbundene Verbesserung der SA einen Einfluss auf das kardiale Remodeling haben bzw. die AHI-Senkung, unabhängig von der Gewichtsreduktion, eine Verbesserung der kardialen Funktion mit sich bringt.

Methoden

In der Optifast-Studie des Uniklinikums Regensburg wurden Adipöse mit einem BMI > 30 ein Jahr lang beim Abnehmen betreut. In dieser Zeit wurden unter anderem anthropometrische, polygraphische, laborchemische und echokardiographische Untersuchungen angestellt. Diese Messungen wurden zum Zeitpunkt Baseline (vor Beginn des Gewichtsabnahmeprogramms) und zum Zeitpunkt Follow-up (nach 1 Jahr) durchgeführt. Die Messergebnisse von beiden Zeitpunkten wurden miteinander verglichen. Dazu wurden die Patienten entsprechend ihres Baseline-AHI in drei Kategorien unterteilt: keine OSA (AHI < 5), leichte OSA (AHI 5-14), mittlere bis schwere OSA (AHI ≥ 15). Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm SPSS 23 (IBM).

Ergebnisse

Zum Zeitpunkt Baseline konnten wir feststellen, dass adipöse Patienten mit mittlerer bis schwerer OSA signifikant älter waren, einen höheren Blutdruck hatten und häufiger männlich waren als Patienten ohne OSA. Außerdem ging die mittlere bis schwere OSA mit einem signifikant höheren Körpergewicht einher. In einer linearen Regression

konnten wir den signifikanten Zusammenhang zwischen AHI und Gewicht bzw. BMI darstellen. Echokardiographisch waren ein vergrößerter linker Vorhof und ein signifikant dickeres interventrikuläres Septum bei Patienten mit mittlerer bis schwerer OSA zu beobachten. Die diastolische Funktion und die Rechtsherzfunktion waren in keiner der Gruppen beeinträchtigt bzw. signifikant unterschiedlich zwischen den OSA-Gruppen. Ein Einfluss auf die linksatriale Größe blieb nach Adjustierung für die Parameter Alter, Geschlecht, Blutdruck und Gewicht/AHI nur noch für die Variable Gewicht bestehen, nicht jedoch für den AHI.

Nach einem Jahr konnten wir in allen drei Gruppen eine Verbesserung der klinischen und laborchemischen Parameter feststellen. Jedoch war der Unterschied in der Verbesserung zwischen den einzelnen AHI-Gruppen nicht signifikant. Ebenso kam es bei den meisten echokardiographischen Parametern zur Verbesserung, allerdings nicht signifikant unterschiedlich zwischen den einzelnen Gruppen. Eine lineare Regression ergab, dass weder Gewichtsreduktion noch die damit verbundenen AHI-Senkung signifikant mit der Flächenabnahme des linken Vorhofs assoziiert sind.

Ebenso beim Vergleich von Patienten mit erfolgreicher und nicht-erfolgreicher Gewichtsreduktion konnten wir keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen hinsichtlich des kardialen Remodeling feststellen. Klinische und laborchemische Parameter verbesserten sich allerdings signifikant bei erfolgreicher Gewichtsreduktion.

Schlussfolgerung

Strukturelles kardiales Remodeling ist bei Adipösen mit moderater bis schwerer OSA mit dem hohen Körpergewicht assoziiert, nicht mit OSA per se. Bei unseren Teilnehmern konnten weder erfolgreiche Gewichtsreduktion, noch eine damit verbundene Besserung der OSA eine Verbesserung der linksventrikulären Struktur und Funktion bewirken. Möglicherweise kann ein Fortschreiten des LV-Remodelings verhindert werden. Um dies zu untersuchen wären weitere prospektive Studien über einen längeren Zeitraum nötig. Außerdem könnte eine zusätzliche CPAP-Therapie das linksventrikuläre Remodeling positiv beeinflussen.

6 Literaturverzeichnis

References

1. Junghanns K, Göder R. Schlafapnoe. PSYCH up2date. 2013;7(04):249–60. doi: 10.1055/s-0033-1343292.
2. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. J Clin Sleep Med. 2012;8(5):597–619. doi: 10.5664/jcsm.2172. PubMed PMID: 23066376.
3. Rodenbeck A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. Somnologie. 2013;17(2):122–30. doi: 10.1007/s11818-013-0611-3.
4. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. Somnologie. 2017;20(S2):97–180. doi: 10.1007/s11818-016-0093-1.
5. Oldenburg O, Arzt M, Bitter T, Bonnemeier H, Edelmann F, Fietze I, et al. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. Kardiologe. 2015;9(2):140–58. doi: 10.1007/s12181-015-0654-8.
6. Fisser C, Götz K, Hetzenecker A, Debl K, Zeman F, Hamer OW, et al. Obstructive sleep apnoea but not central sleep apnoea is associated with left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. Clin Res Cardiol. 2021;110(7):971–82. doi: 10.1007/s00392-020-01684-z. PubMed PMID: 32519084.
7. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019;7(8):687–98. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5. PubMed PMID: 31300334.
8. A.Walther · H.J.Bardenheuer. Das Schlaf-Apnoe-Syndrom. Anaesthesist;2001(4).
9. Levy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbe F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. Nat Rev Dis Primers. 2015;1:15015. doi: 10.1038/nrdp.2015.15. PubMed PMID: 27188535.

10. Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol.* 1978;44(6):931–8. PubMed PMID: 670014.
11. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):144–53. doi: 10.1513/pats.200707-114MG. PubMed PMID: 18250206.
12. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol (1985).* 1989;67(5):2101–6. PubMed PMID: 2513316.
13. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35–51. PubMed PMID: 12586529.
14. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci (Elite Ed).* 2012;4:1391–403. PubMed PMID: 22201964.
15. Füleßl HS. Schlafapnoe — eine der häufigsten Ursachen der „essenziellen“ Hypertonie. *MMW - Fortschritte der Medizin.* 2006;148(51-52):47–50. doi: 10.1007/BF03364898.
16. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev.* 2015;20:27–45. doi: 10.1016/j.smrv.2014.07.003. PubMed PMID: 25155182.
17. Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, et al. A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009;169(17):1619–26. doi: 10.1001/archinternmed.2009.266. PubMed PMID: 19786682.
18. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015–21. PubMed PMID: 11122588.
19. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;308(11):1142–9. doi: 10.1001/2012.jama.11580. PubMed PMID: 22990273.

20. Rosen CL, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Kapur V, et al. A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep*. 2012;35(6):757–67. doi: 10.5665/sleep.1870. PubMed PMID: 22654195.
21. Bibra H von, Paulus W. Diastolische Dysfunktion. *Kardiologie*. 2016;10(1):47–55. doi: 10.1007/s12181-015-0035-3.
22. Zile MR, Brutsaert DL. New concepts in diastolic dysfunction and diastolic heart failure: Part II: causal mechanisms and treatment. *Circulation*. 2002;105(12):1503–8. PubMed PMID: 11914262.
23. Fava C, Montagnana M, Favaloro EJ, Guidi GC, Lippi G. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. *Semin Thromb Hemost*. 2011;37(3):280–97. doi: 10.1055/s-0031-1273092. PubMed PMID: 21455862.
24. Alpert MA, Omran J, Mehra A, Ardhanari S. Impact of obesity and weight loss on cardiac performance and morphology in adults. *Prog Cardiovasc Dis*. 2014;56(4):391–400. doi: 10.1016/j.pcad.2013.09.003. PubMed PMID: 24438730.
25. Cohn JN, Ferrari R, Sharpe N. Cardiac remodeling--concepts and clinical implications: a consensus paper from an international forum on cardiac remodeling. Behalf of an International Forum on Cardiac Remodeling. *J Am Coll Cardiol*. 2000;35(3):569–82. PubMed PMID: 10716457.
26. GARY F. MITCHELL, MD, GERVASIO A. LAMAS, MD, FACC, DOUGLAS E. VAUGHAN, MD, FACC, MARC A. PFEFFER, MD, PHD, FACC. Left Ventricular Remodeling in the Year After First Anterior Myocardial Infarction: A Quantitative Analysis of Contractile Segment Lengths and Ventricular Shape. *JACC Heart Fail*. 1992;1992.
27. Anversa P, Olivetti G, Capasso JM. Cellular basis of ventricular remodeling after myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1991;68(14):7D-16D. PubMed PMID: 1836099.
28. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr*. 2009;10(2):165–93. doi: 10.1093/ejechocard/jep007. PubMed PMID: 19270053.

29. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, Paula LKG de, Amaro ACS, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811–7. doi: 10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788. PubMed PMID: 21968750.
30. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol* (1985). 1997;82(4):1319–26. doi: 10.1152/jappl.1997.82.4.1319. PubMed PMID: 9104871.
31. Mancia G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med*. 1993;328(5):347–9. doi: 10.1056/NEJM199302043280511. PubMed PMID: 8419822.
32. Noda A, Yasuma F, Okada T, Yokota M. Influence of movement arousal on circadian rhythm of blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *J Hypertens*. 2000;18(5):539–44. PubMed PMID: 10826555.
33. Baguet J-P, Barone-Rochette G, Pépin J-L. Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives. *J Hum Hypertens*. 2009;23(7):431–43. doi: 10.1038/jhh.2008.147. PubMed PMID: 19129854.
34. Haight JSJ, Djupesland PG. Nitric oxide (NO) and obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath*. 2003;7(2):53–62. doi: 10.1007/s11325-003-0053-4. PubMed PMID: 12861485.
35. Baguet J-P, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Rossini E, Mouret S, et al. Night-time and diastolic hypertension are common and underestimated conditions in newly diagnosed apnoeic patients. *J Hypertens*. 2005;23(3):521–7. PubMed PMID: 15716692.
36. Wolk R, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*. 2003;42(6):1067–74. doi: 10.1161/01.HYP.0000101686.98973.A3. PubMed PMID: 14610096.
37. Weiss JW, Remsburg S, Garpestad E, Ringler J, Sparrow D, Parker JA. Hemodynamic consequences of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1996;19(5):388–97. PubMed PMID: 8843530.
38. Chen Y-L, Su M-C, Liu W-H, Wang C-C, Lin M-C, Chen M-C. Influence and predicting variables of obstructive sleep apnea on cardiac function and

- remodeling in patients without congestive heart failure. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(1):57–64. doi: 10.5664/jcsm.3360. PubMed PMID: 24426821.
39. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation*. 2005;112(3):375–83. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.104.501841. PubMed PMID: 16009798.
40. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2003;348(13):1233–41. doi: 10.1056/NEJMoa022479. PubMed PMID: 12660387.
41. Lam CSP, Rienstra M, Tay WT, Liu LCY, Hummel YM, van der Meer P, et al. Atrial Fibrillation in Heart Failure With Preserved Ejection Fraction: Association With Exercise Capacity, Left Ventricular Filling Pressures, Natriuretic Peptides, and Left Atrial Volume. *JACC Heart Fail*. 2016. doi: 10.1016/j.jchf.2016.10.005. PubMed PMID: 28017355.
42. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910–6. doi: 10.1164/rccm.200509-1442OC. PubMed PMID: 16424443.
43. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E. PubMed PMID: 15249509.
44. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331–7. doi: 10.1016/j.hrthm.2012.11.015. PubMed PMID: 23178687.
45. Tishler PV, Larkin EK, Schluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population: the relative importance of risk factors in the development of sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2003;289(17):2230–7. doi: 10.1001/jama.289.17.2230. PubMed PMID: 12734134.

46. McNicholas W T, Bonsignore M R, Bonsignore M R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir Journal*;2007.
47. Haslam DW, James WPT. Obesity. *Lancet*. 2005;366(9492):1197–209. doi: 10.1016/S0140-6736(05)67483-1. PubMed PMID: 16198769.
48. Paulus WJ, Tschope C, Sanderson JE, Rusconi C, Flachskampf FA, Rademakers FE, et al. How to diagnose diastolic heart failure: a consensus statement on the diagnosis of heart failure with normal left ventricular ejection fraction by the Heart Failure and Echocardiography Associations of the European Society of Cardiology. *Eur Heart J*. 2007;28(20):2539–50. doi: 10.1093/eurheartj/ehm037. PubMed PMID: 17428822.
49. Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation*. 2006;113(6):898–918. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.106.171016. PubMed PMID: 16380542.
50. Stamler R, Stamler J, Riedlinger WF, Algera G, Roberts RH. Weight and blood pressure. Findings in hypertension screening of 1 million Americans. *JAMA*. 1978;240(15):1607–10. doi: 10.1001/jama.240.15.1607. PubMed PMID: 691146.
51. Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults--The Evidence Report. National Institutes of Health. *Obes Res*. 1998;6 Suppl 2:51S-209S. PubMed PMID: 9813653.
52. Després JP, Lemieux I, Prud'homme D. Treatment of obesity: need to focus on high risk abdominally obese patients. *BMJ*. 2001;322(7288):716–20. PubMed PMID: 11264213.
53. Baessler A, Lamounier-Zepter V, Fenk S, Strack C, Lahmann C, Loew T, et al. Adipocyte fatty acid-binding protein levels are associated with left ventricular diastolic dysfunction in morbidly obese subjects. *Nutr Diabetes*. 2014;4:e106. doi: 10.1038/nutd.2014.3. PubMed PMID: 24513579.
54. Zhang R RE. Obesity-Hypertension: the effects on cardiovascular and renal system. *Am J Hypertens*;2000(13):1308–14.

55. Lauer MS, Anderson KM, Kannel WB, Levy D. The impact of obesity on left ventricular mass and geometry. The Framingham Heart Study. *JAMA*. 1991;266(2):231–6. PubMed PMID: 1829117.
56. Lauer MS, Anderson KM, Levy D. Separate and joint influence of obesity and mild hypertension on left ventricular mass and geometry: the Framingham Heart Study. *J Am Coll Cardiol* 1992;1992.
57. Sasson Z, Rasooly Y, Gupta R, Rasooly I. Left atrial enlargement in healthy obese: prevalence and relation to left ventricular mass and diastolic function. *Can J Cardiol*. 1996;12(3):257–63. PubMed PMID: 8624975.
58. Aurigemma GP, Gaasch WH. Clinical practice. Diastolic heart failure. *N Engl J Med*. 2004;351(11):1097–105. doi: 10.1056/NEJMcp022709. PubMed PMID: 15356307.
59. Hennersdorf MG, Strauer BE. Das Herz bei arterieller Hypertonie. *Internist (Berl)*. 2007;48(3):236–45. doi: 10.1007/s00108-006-1762-0. PubMed PMID: 17260148.
60. Fischer M, Baessler A, Hense HW, Hengstenberg C, Muscholl M, Holmer S, et al. Prevalence of left ventricular diastolic dysfunction in the community. Results from a Doppler echocardiographic-based survey of a population sample. *Eur Heart J*. 2003;24(4):320–8. PubMed PMID: 12581679.
61. Kenchaiah Satish, Evans Jane C., Levy Daniel, Wilson Peter W.F., Benjamin Emelia J., Larson Martin G., et al. Obesity and the Risk of Heart Failure.
62. Fenk S, Fischer M, Strack C, Schmitz G, Loew T, Lahmann C, et al. Successful weight reduction improves left ventricular diastolic function and physical performance in severe obesity. *Int Heart J*. 2015;56(2):196–202. doi: 10.1536/ihj.14-261. PubMed PMID: 25740581.
63. Karimian S, Stein J, Bauer B, Teupe C. Improvement of impaired diastolic left ventricular function after diet-induced weight reduction in severe obesity. *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2017;10:19–25. doi: 10.2147/DMSO.S124541. PubMed PMID: 28123309.
64. Zeller J, Strack C, Fenk S, Mohr M, Loew T, Schmitz G, et al. Relation Between Obesity, Metabolic Syndrome, Successful Long-Term Weight Reduction, and Right Ventricular Function. *Int Heart J*. 2016;57(4):441–8. doi: 10.1536/ihj.15-403. PubMed PMID: 27396556.
65. Borel A-L, Leblanc X, Almeras N, Tremblay A, Bergeron J, Poirier P, et al. Sleep apnoea attenuates the effects of a lifestyle intervention programme in men with

- visceral obesity. *Thorax*. 2012;67(8):735–41. doi: 10.1136/thoraxjnl-2011-201001. PubMed PMID: 22396182.
66. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1984;129(3):355–60. doi: 10.1164/arrd.1984.129.3.355. PubMed PMID: 6703493.
 67. Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*. 1996;19(2):104–15. PubMed PMID: 8855032.
 68. Tufik, S., Santos-Silva, R., Taddei, J. A. &. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 11, 441–446 (2010). 130. Tsai, W. H. et al. A decision rule for diag;2010.
 69. Herrendorf G, Hajak G, Rodenbeck A, Holzrichter S, Westenhofer J, Pudiel V, et al. Die Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms durch eine ambulante, ganzheitliche, verhaltenstherapeutisch orientierte Gewichtsreduktion (Optifast-Programm). *Wien Med Wochenschr*. 1995;145(17-18):508–10. PubMed PMID: 8588389.
 70. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation*. 1999;100(7):706–12. PubMed PMID: 10449691.
 71. Schäfer H, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2002;122(3):829–39. PubMed PMID: 12226021.
 72. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569–76. doi: 10.1016/j.jacc.2013.05.045. PubMed PMID: 23770180.
 73. Grunstein R, Wilcox I, Yang TS, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord*. 1993;17(9):533–40. PubMed PMID: 8220656.
 74. Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, et al. CPAP, Weight Loss, or Both for Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(24):2265–75. doi: 10.1056/NEJMoa1306187. PubMed PMID: 24918371.

75. Bischoff SC, Damms-Machado A, Betz C, Herpertz S, Legenbauer T, Löw T, et al. Multicenter evaluation of an interdisciplinary 52-week weight loss program for obesity with regard to body weight, comorbidities and quality of life--a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2012;36(4):614–24. doi: 10.1038/ijo.2011.107. PubMed PMID: 21673653.
76. Christina Strack, Andrea Baessler, Florian Wagner, Janine Burxmeier. Manose-binding lectin in obesity with different degrees of metabolic syndrome abnormalities: Association with atherogenic and metabolic traits.
77. Damms-Machado A, Weser G, Bischoff SC. Micronutrient deficiency in obese subjects undergoing low calorie diet. *Nutr J*. 2012;11:34. doi: 10.1186/1475-2891-11-34. PubMed PMID: 22657586.
78. Nuttall FQ. Body Mass Index: Obesity, BMI, and Health: A Critical Review. *Nutr Today*. 2015;50(3):117–28. doi: 10.1097/NT.000000000000092. PubMed PMID: 27340299.
79. Organization WH. Obesity - Preventing and Managing the Global Epidemic: Report on a WHO Consultation. Geneva: World Health Organization; 2000. 266 p.
80. Hagendorff A, Fehske W, Flachskampf FA, Helfen A, Kreidel F, Kruck S, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie – Update 2020 der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie. *Kardiologe*. 2020;14(5):396–431. doi: 10.1007/s12181-020-00402-3.
81. Buck T, Breithardt O-A, Faber L, Fehske W, Flachskampf FA, Franke A, et al. Manual zur Indikation und Durchführung der Echokardiographie. *Clin Res Cardiol Suppl*. 2009;4(S1):3–51. doi: 10.1007/s11789-009-0051-6.
82. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging*. 2015;16(3):233–70. doi: 10.1093/ehjci/jev014. PubMed PMID: 25712077.
83. Rudski LG, Lai WW, Afilalo J, Hua L, Handschumacher MD, Chandrasekaran K, et al. Guidelines for the echocardiographic assessment of the right heart in adults: a report from the American Society of Echocardiography endorsed by the European Association of Echocardiography, a registered branch of the European

- Society of Cardiology, and the Canadian Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2010;23(7):685-713; quiz 786-8. doi: 10.1016/j.echo.2010.05.010. PubMed PMID: 20620859.
84. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):116–25. doi: 10.1016/j.jchf.2015.09.014. PubMed PMID: 26682790.
 85. T Young, M Palta, J Dempsey, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults;1993.
 86. Grandi AM, Laurita E, Marchesi C, Maresca AM, Solbiati F, Bernasconi A, et al. OSA, metabolic syndrome and CPAP: effect on cardiac remodeling in subjects with abdominal obesity. *Respir Med.* 2012;106(1):145–52. doi: 10.1016/j.rmed.2011.10.006. PubMed PMID: 22056553.
 87. Wessendorf TE, Alymov G, Wang YM, Stampa J, Thilmann AF, Teschler H. Pulsoximetrie als Schlafapnoescreening bei Schlaganfallpatienten. *Pneumologie.* 2002;56(6):357–62. doi: 10.1055/s-2002-32170. PubMed PMID: 12063616.
 88. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, 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. *Circulation.* 2008;117(25):e510-26. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.108.189141. PubMed PMID: 18574054.
 89. Aiad NN, Hearon C, Hieda M, Dias K, Levine BD, Sarma S. Mechanisms of Left Atrial Enlargement in Obesity. *Am J Cardiol.* 2019;124(3):442–7. doi: 10.1016/j.amjcard.2019.04.043. PubMed PMID: 31133275.
 90. Tuleta I, Pabst S, Juergens UR, Nickenig G, Skowasch D. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for atherosclerosis – implication for preventive and personalised treatment. *EPMA J.* 2011;2(1):39–47. doi: 10.1007/s13167-011-0070-5. PubMed PMID: 23199125.
 91. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah RV, Abbasi SA, Bakker JP, et al. Effect of sleep apnea and continuous positive airway pressure on cardiac structure and recurrence of atrial fibrillation. *J Am Heart Assoc.* 2013;2(6):e000421. doi: 10.1161/JAHA.113.000421. PubMed PMID: 24275628.
 92. Alpert MA, Lambert CR, Terry BE, Cohen MV, Mukerji V, Massey CV, et al. Influence of left ventricular mass on left ventricular diastolic filling in

- normotensive morbid obesity. *Am Heart J.* 1995;130(5):1068–73. PubMed PMID: 7484738.
93. Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, et al. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132(6):1863–70. doi: 10.1378/chest.07-0966. PubMed PMID: 17908706.
94. Grapsa J, Tan TC, Paschou SA, Kalogeropoulos AS, Shimony A, Kaier T, et al. The effect of bariatric surgery on echocardiographic indices: a review of the literature. *Eur J Clin Invest.* 2013;43(11):1224–30. doi: 10.1111/eci.12162. PubMed PMID: 24117129.
95. Thalhofer S, Kaufmann U, Dorow P. Veränderung der Hämodynamik mit und ohne CPAP-Beatmung bei Patienten mit Schlafapnoesyndrom. *Pneumologie.* 1991;45 Suppl 1:293–5. PubMed PMID: 1866412.
96. Berman EJ, DiBenedetto RJ, Causey DE, Mims T, Conneff M, Goodman LS, et al. Right ventricular hypertrophy detected by echocardiography in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. *Chest.* 1991;100(2):347–50. doi: 10.1378/chest.100.2.347. PubMed PMID: 1830838.
97. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest.* 2010;137(3):711–9. doi: 10.1378/chest.09-0360. PubMed PMID: 20202954.
98. Coulston AM, Liu GC, Reaven GM. Plasma glucose, insulin and lipid responses to high-carbohydrate low-fat diets in normal humans. *Metab Clin Exp.* 1983;32(1):52–6. doi: 10.1016/0026-0495(83)90155-5. PubMed PMID: 6336816.
99. Stein J, Jauch K-W. *Praxishandbuch klinische Ernährung und Infusionstherapie.* Berlin, Heidelberg: Springer; 2003. 952 p. ger.
100. Fernandez ML, Webb D. The LDL to HDL cholesterol ratio as a valuable tool to evaluate coronary heart disease risk. *J Am Coll Nutr.* 2008;27(1):1–5. doi: 10.1080/07315724.2008.10719668. PubMed PMID: 18460475.
101. Hetzenecker A, Buchner S, Greimel T, Satzl A, Luchner A, Debl K, et al. Cardiac workload in patients with sleep-disordered breathing early after acute myocardial infarction. *Chest.* 2013;143(5):1294–301. doi: 10.1378/chest.12-1930. PubMed PMID: 23715560.
102. Wang TJ. The natriuretic peptides and fat metabolism. *N Engl J Med.* 2012;367(4):377–8. doi: 10.1056/NEJMcibr1204796. PubMed PMID: 22830469.

103. Garza CA, Pellikka PA, Somers VK, Sarr MG, Seward JB, Collazo-Clavell ML, et al. Major weight loss prevents long-term left atrial enlargement in patients with morbid and extreme obesity. *Eur J Echocardiogr.* 2008;9(5):587–93. doi: 10.1093/ejechocard/jen117. PubMed PMID: 18490311.
104. Held M, Mittnacht M, Jany B. Herz- und Lungenfunktion bei morbider Adipositas und Einfluss einer Gewichtsabnahme auf Lungenvolumina, Atempumpe und kardiale Funktion. *Pneumologie.* 2012;66(S 01). doi: 10.1055/s-0032-1302547.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich allen danken, die mich während meines Studiums und während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben:

Ich danke Herrn Prof. Dr. Lars Maier für die Möglichkeit der Durchführung dieser Studie an seinem Lehrstuhl.

Außerdem möchte ich mich herzlich bei Herrn Prof. Dr. Michael Arzt bedanken für die Überlassung des Themas, die gute Betreuung und die Geduld während der ganzen Zeit.

Mein besonderer Dank gilt Frau Dr. Sabine Sag, die immer ein offenes Ohr für Fragen hatte und mir jederzeit mit Rat und Tat und viel Geduld zur Seite stand. Sie unterstützte mich äußerst hilfreich bei der Planung und Gestaltung dieser Arbeit und war immer eine verlässliche Ansprechpartnerin.

Weiterhin möchte ich mich bei Astrid Braune und Isabell Haller für die Hilfe bei der Beschaffung der Patientendaten bedanken.

Insbesondere danke ich meinem Mann Stephan, meinen Eltern und meiner Schwester Nadja für die große und liebevolle Unterstützung in allen Lebenssituationen. Sie waren in jeder Phase meines Studiums und während der Erstellung dieser Doktorarbeit für mich da und haben mir diese Zeit um einiges erleichtert.