

Aus der Medizinischen Klinik I
des Marienhospitals I Herne - Universitätsklinik -
der Ruhr-Universität Bochum
Direktor: Prof. Dr. med. W. Zidek

**Störung des Lipid- und Glukosemetabolismus bei Patienten mit
obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung -
Einfluß einer schlafmedizinischen Therapie**

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades der Medizin
einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ruhr-Universität Bochum

vorgelegt von
Nikolaus Büchner
aus Münster
2000

Dekan: Prof. Dr. med G. Muhr
Referent: PD Dr. med B. Sanner
Korreferent: Frau Prof. Dr. M.E. Schläfke

Tag der mündlichen Prüfung: 26.06.01

meinen Eltern

Inhaltsverzeichnis

	<i>Seite</i>
I) Einleitung	1-9
II) Methoden	10-19
1) Patienten.....	10-12
a) Einschlußkriterien.....	10
b) Ausschlußkriterien.....	10
c) Diagnosesicherung.....	10
d) Einteilung der Patienten nach dem AHI	11
e) Therapie	11-12
f) Therapiegruppe, Kontrollgruppe.....	12
g) weitere ermittelte Parameter	12
2) Polysomnographie	12-15
3) Blutzuckerbestimmung, oraler Glukosetoleranztest	15-16
a) Häufigkeit der Messungen	15
b) Durchführung des oralen Glukosetoleranztestes.....	15-16
c) Laborchemische Bestimmung der Glukose	16
d) Einteilung der Zuckerstoffwechselstörung anhand des Nüchternblutzuckers und des OGTT.....	16
4) Bestimmung der Parameter des Lipidstoffwechsels	17-19
A) Häufigkeit der Messungen	17
B) Laborchemische Bestimmung	17-19
a) Cholesterin	18
b) HDL-Cholesterin.....	18
c) LDL-Cholesterin	18
d) Triglyzeride.....	18
e) Apolipoprotein B	18
f) Lipoprotein (a).....	18-19
C) Einteilung der Fettstoffwechselstörung anhand der ermittelten Werte.....	19
5) Auswertung der Ergebnisse und statistische Analyse	19
III) Ergebnisse	20-39
A) Allgemeine Ergebnisse	20-22
1) Anzahl der aufgenommenen Patienten	20
2) Alter der Patienten	20
3) Körpergewicht, Body Mass Index (BMI).....	20

II

4) Zusatzerkrankungen	21
5) Begleitmedikation	22
B) Ergebnisse speziell.....	23-36
1) Polysomnographie	23-28
a) Parameter, die das Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe beschreiben	23-25
a1) Anzahl und Dauer der Apnoen.....	23
a2) Sauerstoffsättigung	24
a3) Schlafstadien	24-25
b) Einfluß der Therapie auf Parameter der OSA.....	25-28
b1) Dauer der Therapie	25
b2) Effektivität der Therapie.....	25
b3) Compliance	26
b4) Einteilung der Patienten in Therapiegruppe und Kontrollgruppe.....	26
b5) Einfluß der schlafmedizinischen Therapie auf den BMI	26
b6) Einfluß der Therapie auf Parameter, die die Schwere der Schlafapnoe beschreiben.....	27-28
2) Zuckerstoffwechsel.....	28-30
a) Häufigkeit von Zuckerstoffwechselstörungen zu Beginn der Studie.....	28-29
b) Einfluß der schlafmedizinischen Therapie auf Parameter des Zuckerstoffwechsels	29-30
3) Fettstoffwechsel	30-36
a) Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen zu Beginn der Studie.....	30-33
a1) Gesamtcholesterin	30-31
a2) HDL-Cholesterin	31
a3) LDL-Cholesterin	31
a4) Triglyzeride	32
a5) Lipoprotein a	32
a6) Apolipoprotein B	32-33
b) Einfluß einer schlafmedizinischen Therapie.....	33-36
b1) auf Gesamtcholesterin	33
b2) auf HDL-Cholesterin	34
b3) auf LDL-Cholesterin	34-35
b4) auf Triglyzeride	35

b5) auf Lipoprotein a	35
b6) auf Gesamtcholesterin	36
C) Zusammenfassung der wichtigen Ergebnisse.....	37-39
IV) Diskussion	40-75
1. Hypoxämie.....	41-43
2. Schlaffragmentation	43-44
3. Stresshormone.....	44-53
a.) Cortisol.....	44-45
b.) Aktivierung des sympathischen Nervensystems.....	45-50
c.) Wachstumshormon (=Somatotropin, human growth hormone [GH]).....	50-53
4. Obesitas	53-56
5. Insulin(resistenz) und Glukose	56-63
6. Fettstoffwechsel	64-68
7. Auswirkungen einer CPAP-Therapie.....	68-72
8. Limitationen der vorliegenden Studie	72-73
9. Zusammenfassung.....	74-75
V) Literaturverzeichnis	76-97
Danksagung.....	98
Curriculum vitae.....	99

Abkürzungsverzeichnis

ADA.....	American Diabetes Association
AHI	Apopnoe/Hypopnoe-Index
apoB.....	Apolipoprotein B
BMI.....	Body Mass Index
BZ	Blutzucker
cAVK.....	Cerebrale arterielle Verschlusskrankheit
DM.....	Diabetes mellitus
FFA	Free fatty acids (freie Fettsäuren)
GH.....	Growth hormone (=Wachstumshormon)
HDL	High density lipoprotein
IFG.....	Impaired fasting glucose (=gestörte Glukosehomöostase)
IR	Insulinresistenz
KHK.....	Koronare Herzerkrankung
LDL	Low density lipoprotein
Lp(a)	Lipoprotein a
MSNA	Muscle sympathetic nerve activity
(n)BiPAP	(Nasal) bilevel positive airway pressure
(n)CPAP	(Nasal) continuous positive airway pressure
OGTT.....	Oraler Glukosetoleranztest
OSA.....	Obstruktive Schlafapnoe
pAVK.....	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
pGT	Pathologische Glukosetoleranz
SBAS.....	Schlafbezogene Atmungsstörung
SRBD	Sleep-related breathing disorders
SFA	Subcutaneous fat accumulation
SNA	Sympathic nerve activity
SO ₂	Sauerstoffsättigung
SWS	Slow wave sleep (=Tiefschlaf)
TG	Triglyzeride
VFA	Visceral fat accumulation
VLDL.....	Very low density lipoprotein
VO ₂	Sauerstoffaufnahme

I) Einleitung

Der physiologische Schlaf ist während des synchronisierten Schlafes (=NREM) gekennzeichnet durch ein Absinken der Herzfrequenz und des Blutdruckes und in der Folge somit auch des Herzzeitvolumens mit zunehmender Schlaftiefe [Hornyak et al. 1991]. Die „Stoffwechselrate“ fällt zu Beginn des Schlafes ab und erreicht ein Minimum in den frühen Morgenstunden. Somit besteht eine zirkadiane Rhythmik, die teilweise schlafbezogenen Faktoren anzurechnen ist [Bonnet et al. 1991, White et al. 1985]. Hierdurch wird der Energieverbrauch beim Gesunden um 8,5-19 % gesenkt [Bonnet et al. 1991, White et al. 1985]. Der Sauerstoffverbrauch sinkt nachts auf ca. 90% des Tageswertes ab [White et al. 1985]. Aber auch einige hormonale Regelkreise folgen einer zirkadianen Rhythmik, die teilweise an die Schlafqualität und -quantität gebunden ist. So ist beispielsweise die Sekretion von Wachstumshormon (growth hormon = GH) an das Vorliegen/Ausmaß von Tiefschlaf (Schlafstadien 3 und 4, sog. „slow-wave-sleep“ = SWS) gekoppelt (Literatur siehe unten).

Die physiologische Bedeutung des Schlafes wurde lange Zeit unterschätzt. Im Tierversuch mit Ratten konnte aber gezeigt werden, daß ein totaler bzw. REM-Schlafentzug nach ein bzw. zwei Monaten zum Tode führte.

Allerdings stellt der Schlaf auch eine empfindliche Phase für kardiovaskulär bedingte Todesfälle dar [Mittler et al. 1987].

Das Altern geht mit einer Veränderung des Schlafes einher. So nimmt die Schlafqualität ab, es kommt zu einer Verminderung des Tiefschlaf- und REM-Schlafanteils bei Vermehrung der Wachphasen [Prinz et al. 1983].

Nach der internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (***International Classification of Sleep Disorders, ICSD***) werden Schlafstörungen in vier Gruppen eingeteilt (Tabelle 1).

Tabelle 1: Internationale Klassifikation der Schlafstörungen (ICSD)

<p>1. Dyssomnien (<i>Ein- oder Durchschlafstörungen mit übermäßiger Schläfrigkeit</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> → intrinsisch (z.B. <u>obstruktives</u> und zentrales <u>Schlaf-Apnoe-Syndrom</u>, zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom, Narkolepsie, PLMS, restless-legs-syndrome, u.a.) → extrinsisch (z.B. inadäquate Schlafhygiene, umweltbedingt, alkohol- oder medikamenteninduziert, u.a.) → Störungen des zirkadianen [Schlaf]rhythmus (z.B. Zeitzonewechsel [„jet lag“], Schichtarbeit, u.a.)
<p>2. Parasomnien (<i>Störungen, die den Schlafprozeß unterbrechen</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> → Aufwachstörungen [Arousal-Störungen] (z.B. Schlafwandeln, pavor nocturnus) → Störungen des Schlaf-Wach-Überganges (z.B. Einschlafzuckungen, Schlafstörungen durch rhythmische Bewegungen, Sprechen im Schlaf) → REM-Schlaf-assoziierte Störungen (z.B. Alpträume, Schlaflähmung, u.a.) → andere Parasomnien (z.B. Bruxismus, Enuresis nocturna, Syndrom des ungeklärten plötzlichen nächtlichen Todes, primäres Schnarchen, kindliche Schlafapnoe, angeborenes zentrales Hypoventilationssyndrom [Undines Fluch Syndrom], u.a.)
<p>3. Schlafstörungen bei körperlichen oder psychischen Erkrankungen</p> <ul style="list-style-type: none"> → psychische Störungen (z.B. Psychosen, Panik- und Angststörungen, Alkoholismus) → neurologische Erkrankungen (z.B. degenerative Hirnerkrankungen, Demenz, Parkinsonismus, Epilepsie, u.a.) → andere körperliche Erkrankungen (z.B. COPD, schlafbezogenes Asthma, schlafbezogener gastroösophagealer Reflux, Fibrositis-Syndrom, u.a.)
<p>4. Vorgeschlagene Schlafstörungen (<i>heterogene Gruppe, klinisch und wissenschaftlich noch nicht ausreichend untersucht</i>)</p> <ul style="list-style-type: none"> → z.B. Kurzschläfer, Langschläfer, nächtliches Schwitzen, Schlafstörung in der Schwangerschaft, menstruationsassoziierte Schlafstörungen, schlafbezogener Laryngospasmus, Erstickungsanfälle im Schlaf, u.a.

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS, sleep-related breathing disorders = SRBD) umfassen verschiedenartige Schlafstörungen, die durch das Auftreten von Atmungsstörungen im Schlaf charakterisiert sind. SBAS stellen eine heterogene Gruppe dar; die einzelnen Störungen verteilen sich auf alle vier Gruppen der ICSD.

Nach pathophysiologischen Gesichtspunkten lassen sich SBAS folgendermaßen einteilen:

Tabelle 2: Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) (nach Konermann et al. 1995)

<p>1. mit Obstruktion der oberen Atemwege</p> <p><i>obstruktives Schnarchen</i> → partielle Obstruktion der oberen Atemwege ohne Abnahme des Atemstroms (=upper airway resistance syndrome, UARS)</p> <p><i>obstruktive Schlafapnoe</i> → komplette (Apnoe) oder inkomplette (Hypopnoe) Obstruktion der oberen Atemwege mit Sistieren bzw. Abnahme des Luftstroms</p>
<p>2. ohne Obstruktion der oberen Atemwege</p> <p>a.) <i>Hypoventilation</i></p> <ul style="list-style-type: none"> * primär alveolär * sekundär alveolär infolge muskuloskelettaler, neurologischer, zerebraler, pulmonaler oder kardiologischer Erkrankungen <p>b.) <i>Zentrale Schlafapnoe</i> bei Fehlen des zentralen Atemantriebes</p>

Eine prospektive Studie, die 602 zufällig ausgewählte in öffentlichen Behörden arbeitende Männer und Frauen im Alter zwischen 30 und 60 Jahren polysomnographisch untersuchte, zeigte, daß 24% der Männer und 9% der Frauen an schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS = SRBD) leiden [Young et al. 1993]. Bei 40-65jährigen Männer beträgt die Prävalenz *obstruktiver* SBAS (=OSA und UARS) 8% [Young et al. 1993, Peter et al. 1986].

Ein wesentliches Symptom von Patienten mit Schlafstörungen ist eine vermehrte Tagesmüdigkeit (Hypersomnie). Ca. 75% der Patienten mit Hypersomniesymptomen leiden an einer obstruktiven Schlaf-Apnoe (OSA).

Die OSA ist als Krankheitsbild erst seit Beginn der 70er Jahre bekannt. Die geschätzte Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe liegt bei 3% der erwachsenen Bevölkerung, wobei Männer etwa doppelt so häufig erkranken wie Frauen [Young et al. 1993]. Bei älteren Patienten wird eine höhere Prävalenz mit bis zu 24% angegeben [Ancoli-Israel et al. 1987].

Die obstruktive Schlafapnoe ist gekennzeichnet durch wiederholte, bis zu 100mal pro Stunde auftretende Unterbrechungen des Atemflusses aufgrund partieller oder

kompletter Verlegungen der oberen Atemwege während des Schlafes. Der Atemantrieb bleibt dabei im Gegensatz zu der selteneren zentralen Schlafapnoe erhalten. Als Apnoe bezeichnet man ein Sistieren des Atemstromes über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden, wohingegen eine Verminderung des Atemstroms um mindestens 50% als Hypopnoe bezeichnet wird. Beendet werden die Apnoen in der Regel durch ein plötzliches Wiedereinsetzen der Atmung, welches oft verbunden ist mit einer zentralnervösen Weckreaktion, die als arousal (Übergang eines tieferen in ein oberflächlicheres Schlafstadium) oder als seltener vorkommende awakenings (Übergang in Wachstadium) bezeichnet werden. Die rezidivierenden Atemaussetzer führen so einerseits zu einer Störung der Schlafarchitektur und zu wiederkehrenden Sauerstoffsättigungsabfällen, was einen physischen Streß verursacht, andererseits kommt es durch die frustranen Atemexkursionen zu hohen intrathorakalen Druckschwankungen (bis -90 mmHg), die eine zentrale Volumenbelastung nach sich ziehen sowie zu 2-3facher Erhöhung des intracraniellen Druckes. Zur Beurteilung des Schweregrades der Schlafapnoe wird der Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI), der die Anzahl der respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlaf beschreibt, herangezogen, aber auch die Tiefe und Dauer der Sauerstoffsättigungsabfälle sowie der Einfluß auf die Schlafarchitektur sind von Bedeutung. Subjektiv klagen die Patienten über eine vermehrte Tagesmüdigkeit bis hin zu imperativem Schlafdrang sowie über einen fehlenden Erholungseffekt des Schlafes.

Hierdurch erklärt sich zum Beispiel, daß bei Patienten mit SBAS Autounfälle signifikant häufiger auftreten mit Abhängigkeit von der Schwere der SBAS [Findley et al. 1989]. In Simulationstests zeigen OSA-Patienten deutlich schlechtere Ergebnisse, die sich jedoch durch CPAP bessern lassen. Stoohs et al. fanden in ihrer Studie unter 90 LKW-Fahrern (20-64 J.) eine 2fach erhöhte Unfallrate/Meile bei Zeichen einer SBAS im Schlaflabor, jedoch erhöhte auch ein Body Mass Index (BMI) $> 30 \text{ kg/m}^2$ die Unfallrate um den Faktor 2 [Stoohs et al. 1994]. Die Kosten, die durch Autounfälle aufgrund von vermehrter Tagesschläfrigkeit verursacht werden, wurden für das Jahr 1988 in den USA auf 43-45 Milliarden Dollar geschätzt [Leger 1994]. Eine Untersuchung in Bayern zeigte, daß 24% der tödlichen Autounfälle auf Autobahnen durch eine vermehrte Einschlafneigung während des Fahrens verursacht waren.

Aber auch der volkswirtschaftliche Schaden, den die Schlaf-Apnoe verursacht, ist immens. Die National Commission on Sleep Disorders Research schätzt die Kosten, die eine vermehrte Tagesmüdigkeit aufgrund einer verminderten Produktivität in den USA

verursacht, auf mehr als 20 Milliarden Dollar pro Jahr. Ebenfalls konnte gezeigt werden, daß Patienten mit undiagnostizierter OSA gegenüber der Kontrollgruppe unabhängig von Alter, Geschlecht und BMI im Jahr vor Diagnosestellung höhere medizinisch Kosten (2720 vs. 1384 Dollar) verursachten [Kapur et al. 1999].

Die Schwere des OSA war dabei mit der Höhe der Kosten assoziiert [Kapur et al. 1999]. In den USA werden die durch die eine undiagnostizierte OSA verursachten zusätzlichen medizinischen Kosten auf ca. 3,4 Milliarden Dollar pro Jahr geschätzt [Kapur et al. 1999].

Eine effektive Therapie der obstruktiven Schlaf-Apnoe ist in der Mehrzahl der Fälle durch eine nächtliche Überdruckatmung (nCPAP bzw. nBiPAP) möglich [Sullivan et al. 1981, Waldhorn et al. 1990, Takasaki et al. 1998]. Andere Therapieformen (mechanische Schnarchhilfe, medikamentös) sind milden Einzelfällen vorbehalten.

Die Morbidität und Mortalität der OSA, insbesondere der milden Fälle, ist nicht ganz geklärt. In einer 1988 erschienenen Arbeit [He et al. 1988] waren 385 männliche teilweise unbehandelte (vom Patienten abgelehnt), teilweise mittels Tracheostomie oder nCPAP behandelte OSA-Patienten bzgl. ihrer Mortalität über einen Zeitraum von bis zu 8 Jahren beobachtet worden (siehe Abbildung 1). Die 246 unbehandelten Patienten zeigten eine erhöhte Mortalität (siehe Abbildung 1A). Es fand sich eine signifikant höhere Mortalität bei Patienten mit einem AHI > 20 gegenüber denen mit einem AHI < 20 (Kummulative 8-Jahres-Überlebenswahrscheinlichkeit $0,96 \pm 0,02$ bei AHI < 20 vs. $0,63 \pm 0,17$ bei AHI > 20) (siehe Abbildung 1B). Keiner der 58 mittels Tracheotomie oder CPAP behandelten Patienten starb im Beobachtungszeitraum (siehe Abbildung 1C).

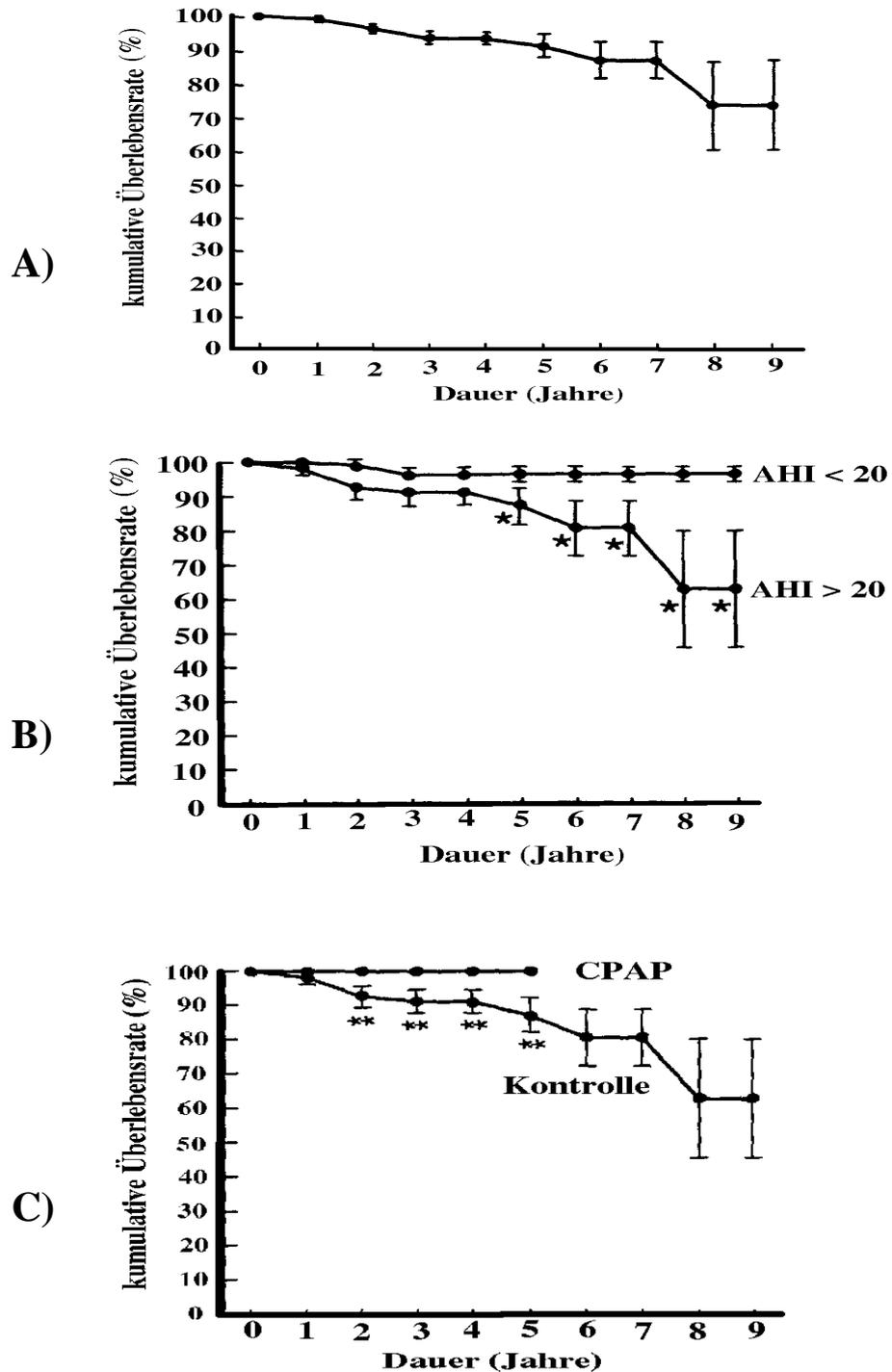


Abbildung 1: Mortalität von OSA-Patienten (modifiziert nach He et al. 1988)
 Kumulative Überlebensrate (in % +/- Standardfehler). **A)** 246 unbehandelte Patienten.
B) Unbehandelte Patienten mit AHI>20/h bzw. < 20/h. * = signifikanter Unterschied zwischen den Kurven (p<0,05). **C)** Effekt einer CPAP-Therapie bei Patienten mit AHI>20/h. ** = signifikanter Unterschied zwischen den Kurven (p<0,001). Kontrolle = unbehandelte Patienten mit AHI>20/h.

Partinen et al. fanden 1988 in ihrer Studie (198 OSA-Patienten, 71 durch Tracheostomie therapiert, 127 konservativ [empfohlene Gewichtsreduktion] behandelt), eine erhöhte 5-Jahres-Mortalitätsrate (11/100) sowie eine „vaskuläre 5-Jahres-Mortalitätsrate“ von 6,3/100 bei den 127 konservativ behandelten OSA-Patienten gegenüber 0/100 bei den 71 mittels Tracheotomie behandelten Patienten, obwohl in der konservativen Gruppe der initiale AHI (43 versus 69) und der BMI (31 versus 34 kg/m²) niedriger waren [Partinen et al. 1988]. Eine weitere Studie fand bei 11 Patienten, die an einer OSA litten und verstarben, ein verhältnismäßig „junges“ durchschnittliches Todesalter von 58 Jahren [Guilleminault et al. 1983a]. Retrospektive Studien zeigen eine 5-Jahres-Letalitätsrate von 11-13% bei unbehandelten Patienten [He et al. 1988, Partinen et al. 1988] mit Abhängigkeit vom Schweregrad der Schlafstörung.

Ursache der vermehrten Sterblichkeit der Patienten mit OSA ist hauptsächlich eine auf etwa das Doppelte [Koskenvuo et al. 1987] erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse (3,3fach höheres Risiko bei OSA Patienten [Partinen et al. 1988]), wie Myokardinfarkt, Apoplex, plötzlicher Herztod, maligne Herzrhythmusstörungen [He et al. 1988, Bliwise et al. 1988; Partinen et al. 1988 und 1990, Manson et al. 1992, Koskenvuo 1987, Partinen et al. 1985, Palomäki 1991, Fletcher 1996, Guilleminault 1983a und b]. Hung et al. Fanden in ihrer Studie an 101 Überlebenden nach Herzinfarkt und 523 Kontrollpatienten nach Korrektur der bekannten Risikofaktoren einen AHI > 5,3/h als unabhängigen Prädiktor für das Auftreten eines Myokardinfarktes, das relativ Risiko betrug 23,3% [Hung et al. 1990]. Für das Auftreten eines Apoplex besteht ein dreifach erhöhtes Risiko [Partinen et al. 1985, Palomäki et al. 1991].

Ob die OSA hierbei als unabhängiger Risikofaktor anzusehen ist oder das gehäufte Auftreten kardiovaskulärer Komplikationen lediglich Ausdruck der gehäuften Koinzidenz mit anderen Risikofaktoren ist, wird weiterhin kontrovers diskutiert. Patienten mit OSA weisen häufig kardiovaskuläre Risikofaktoren (Übergewicht, Nikotinabusus, Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen, Alkoholkonsum [Literatur siehe unten]) auf. Für einige dieser Risikofaktoren ist allerdings auch bekannt, daß sie die Entstehung der OSA begünstigen bzw. deren Ausprägung negativ beeinflussen. So wurden bei Adipösen vermehrte Fettanlagerungen in der Pharynxmuskulatur beschrieben, die deren Erschlaffung ebenso fördern wie auch Nikotin, Alkohol und einige Medikamente.

Die OSA und die arterielle Hypertonie weisen eine hohe Koinzidenz auf. So leiden ca. 50% der OSA-Patienten an arterieller Hypertonie [Partinen et al. 1988, Hedner et al. 1990] und etwa 30% der Patienten mit als „essentiell“ klassifizierter Hypertonie zeigten eine OSA [Kales et al. 1984, Fletcher et al. 1985].

Die Ursache/Folge-Beziehung wurde hierbei lange Zeit heiß diskutiert. Die Mehrzahl der Studien (31/46 [Literatur siehe Silverberg et al. 1998]) spricht jedoch dafür, daß die OSA für die arterielle Hypertonie als unabhängiger Risikofaktor anzusehen ist. Eine effektive Therapie der nächtlichen Atemstörung führte zu einer Beseitigung oder zumindest Verminderung des Bluthochdruckes in der Nacht und am Tage (19/23 Studien [Literatur siehe Silverberg et al. 1998]. Das Risiko für eine arterielle Hypertonie wuchs mit steigendem AHI (odds ratio für AHI 5/h vs. 0/h: 1,21; AHI 15/h vs. 0/h: 1,75; AHI 30/h vs. 0/h: 3,07). Als arterielle Hypertonie wurde hierbei ein systolischer Blutdruck ≥ 140 mmHg, ein diastolischer Blutdruck ≥ 90 mmHg oder der Einsatz einer antihypertensiven Medikation gewertet [Young et al. 1997]. Mögliche pathophysiologische Faktoren für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie bei OSA Patienten sind eine vermehrte Sympathikusaktivierung, eine vermehrte Volumenbelastung sowie ein Verstellen hormonaler Regelkreise. Das Ausmaß der Blutdrucksenkung unter nCPAP korrelierte mit dem AHI, und der Adrenalin-Senkung [Jennum et al. 1989]. Als weiterer Hinweis auf eine kausale Beziehung gilt ein Tiermodell, bei dem eine induzierte OSA einen erhöhten Blutdruck nach sich zog [Brooks et al. 1997]. Auch beim obstruktiven Schnarchen, welches als abgeschwächte Form einer OSA angesehen werden kann und sehr viel häufiger ist mit einer geschätzten Prävalenz von 8-40% (Männer > Frauen), wurde eine positive Korrelation zu arterieller Hypertonie, KHK, und Schlaganfall [Literatur siehe Schäfer et al. 1995a und b] beobachtet, allerdings ist es wahrscheinlich, daß diese durch undiagnostizierte OSA-Patienten im Kollektiv der „Schnarcher“ hervorgerufen wird.

Nach pathophysiologischen Überlegungen (siehe Diskussion) ist auch zu Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen durch neurohumorale Mechanismen (erhöhter Sympathikotonus, verminderte GH-Sekretion, Förderung einer Insulinresistenz {IR}, u.a.) eine kausale Beziehung durchaus denkbar. In der Folge würde sich eine effektive schlafmedizinische Therapie günstig auf den Lipid- und Zuckerstoffwechsel auswirken. Hierzu liegen keine einheitlichen Angaben in der Literatur vor. Eine wesentliche

Schwierigkeit liegt hierbei in der Tatsache begründet, daß plazebo-kontrollierte Studien nur schwer möglich sind. Zwar ist eine Plazebo-Therapie bei nächtlicher Maskenatmung und auch bei einer mechanischen Schnarchhilfe technisch durchaus möglich, jedoch ist eine solche Plazebo-Behandlung -zumindest über einen längeren Zeitraum- nach den bisher gewonnenen Erkenntnissen (siehe u.a. Studie von He et al. 1988) ethisch nicht vertretbar. Einige potentielle Pathomechanismen für eine ungünstige Beeinflussung des Lipid- und Zuckerstoffwechsels sind jedoch möglicherweise erst nach längerer schlafmedizinischer Therapie reversibel. So war ein tagsüber erhöhter Sympathikotonus in einer kürzlich erschienenen Studie unter CPAP-Therapie erst nach 6 Monaten signifikant rückläufig [Narkiewicz et al. 1999]

Vor diesem Hintergrund untersuchten wir 146 konsekutive Patienten mit neu diagnostizierter obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung bezüglich des Vorliegens von Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen sowie deren Verlauf nach mehrmonatiger schlafmedizinischer Therapie. Eine derartig umfassende Untersuchung an einem solch großen Patientenkollektiv wurde nach unserem Kenntnisstand bislang nicht durchgeführt.

Mit unserer Untersuchung sollten folgende Fragen geklärt werden:

- Wie häufig ist das Vorkommen von Lipid- und Zuckerstoffwechselstörungen bei OSA-Patienten?
- Ist das Auftreten von Lipid- und Zuckerstoffwechselstörungen bzw. deren Ausmaß bei OSA-Patienten abhängig vom Schweregrad der Schlafstörung?
- Wird der Lipid- und Zuckerstoffwechsel bei OSA-Patienten durch eine effektive Therapie der Schlafstörung (günstig) beeinflusst?

II) Methoden

1) Patienten

146 konsekutive Patienten (120 Männer, 26 Frauen) im Alter zwischen 30 und 96 Jahren (Durchschnitt $56,8 \pm 10,2$ Jahre) mit einer neu diagnostizierten obstruktiven Schlafstörung wurden in die Studie aufgenommen.

a) Einschlusskriterien:

- Alter ≥ 18 Jahre
- Diagnosesicherung einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) mit extrathorakaler Obstruktion im Schlaflabor

b) Ausschlusskriterien:

- Alter < 18 Jahre
- Änderung der Dosierung bzw. Neueinnahme eines lipidsenkenden Medikamentes
- Änderung der Dosierung bzw. Neueinnahme eines oralen Antidiabetikums oder Insulinpräparates
- Klinisch oder polygraphisch Hinweise auf andere Schlafstörungen (periodic leg movement syndrome [PLMS], zentrale Schlafapnoe, alveoläre Hypoventilation u.a.)
- Ablehnung seitens des Patienten
- Schwangerschaft

c) Diagnosesicherung

Die Diagnose wurde gesichert anhand anamnestischer Angaben (Schnarchen, beobachtete Atemaussetzer, Hypersomnie-Symptome wie Tagesmüdigkeit, Tagesschläfrigkeit) in Verbindung mit einer polysomnographischen Untersuchung (Apnoe/Hypopnoe-Index [AHI] $> 5/h$ oder vermehrtes Schnarchen mit dadurch bedingter Störung der Schlafarchitektur).

Zu Beginn der Studie sowie zum Zeitpunkt der ersten, nach 6 Monaten anberaumten Kontrolle wurde eine polysomnographische Untersuchung durchgeführt.

d) Einteilung der Patienten nach AHI

Das Ausmaß der obstruktiven Schlafstörung wurde nach der Häufigkeit der Apnoen und Hypopnoen, gemessen am Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI) in 4 Gruppen aufgeteilt:

- AHI-Gruppe 1 = AHI <5/h
- AHI-Gruppe 2 = AHI 5-15/h
- AHI-Gruppe 3 = AHI 15-30/h
- AHI-Gruppe 4 = AHI >30 /h

Die AHI-Gruppe 1 beinhaltet Patienten mit obstruktivem Schnarchen (klinisch Beschwerdesymptomatik und durch vermehrte Weckreaktionen gestörte Schlafarchitektur).

e) Therapie:

Nach Ausprägung des Krankheitsbildes und Patientenwunsch erfolgte die Therapie der Schlafstörung *konservativ*, durch Tragen einer *mechanischen Schnarchhilfe*, mittels *nCPAP* oder *nBiPAP*. Der Erfolg der Behandlung wurde nach der schlafmedizinischen Verlaufskontrolle beurteilt. Als effektiv wurde die Therapie angesehen, wenn der AHI unter Therapie um mindestens 50% **und** auf weniger als 10 pro Stunde gesunken war. Ferner wurde durch Befragen des Patienten und bei nCPAP und nBiPAP-Behandlung ggf. durch Abfrage des Gerätes die Therapie-Compliance ermittelt. Anhand dieser Parameter wurden die Patienten in 2 Gruppen aufgeteilt.

- ***Therapie-Gruppe A*** entspricht hierbei der erfolgreich behandelten Patientengruppe (nachgewiesene Therapieeffektivität und Compliance).
- Die Patienten der ***Therapie-Gruppe B*** hingegen waren nicht über den gesamten Zeitraum erfolgreich therapiert (nachgewiesene Therapieineffektivität oder Incompliance).

Anmerkung: Gruppe B enthält aber auch Patienten, die ihre nach polysomnographischen Kriterien effektive Therapie nur gelegentlich anwenden und somit als nicht ausreichend, jedoch zumindest teilweise erfolgreich behandelt angesehen werden können. Da bei den letztgenannten Patienten der Einfluß der schlafmedizinischen Therapie nicht eindeutig

zu beurteilen ist, wurden sie bei der Unterscheidung zwischen effektiver und ineffektiver Therapie bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt.

f) Therapiegruppe, Kontrollgruppe

Für die weiteren Berechnungen wurden die Patienten in zwei Gruppen aufgeteilt. Die Patienten, die effektiv therapiert wurden, bildeten die ***Therapiegruppe***. Die Patienten, bei denen im gesamten Beobachtungszeitraum von einer erfolglosen schlafmedizinischen Behandlung auszugehen war, wurden der ***Kontrollgruppe*** zugeordnet.

g) Weitere ermittelte Parameter

Zusätzlich zu den schlafmedizinischen Untersuchungen wurden zu Beginn der Studie sowie zum Zeitpunkt der Kontrolle nach 6 Monaten Körpergewicht (in kg [gerundet]), Body Mass Index (Körpergewicht in kg/Größe in m²), in den meisten Fällen ein oraler Glucosetoleranztest/Nüchtern-Blutzucker und/oder Parameter des Fettstoffwechsels (Cholesterin, HDL, LDL, Triglyzeride, apoB, Lp(a)) bestimmt.

2) Polysomnographie

Sämtliche polysomnographischen Untersuchungen der 146 in die Studie aufgenommenen Patienten erfolgten im Rahmen des stationären Aufenthaltes im von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin akkreditierten Schlaflabor des Marienhospitals Herne, Ruhr-Universität Bochum. Die Messung erfolgte mit dem Polysomnographen Somnostar 4100 der Firma Sensormedics Co., Yorba Linda, Kalifornien, USA. Entsprechend den offiziellen Empfehlungen der deutschen Gesellschaft für Pneumologie [Deutsche Gesellschaft für Pneumologie 1991] und der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin [Penzel et al. 1993] wurden während der gesamten nächtlichen Messung folgende Biosignale simultan auf einem Datenträger registriert:

- das Elektroenzephalogramm mit den Ableitungen C3-A2 und C4-A1 entsprechend dem 10:20-System der Elektrodenplatzierung,
- das Elektrookulogramm mit zwei Ableitungen vom linken und rechten Epikanthus nach Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen und Kales 1968],

- das Elektromyogramm des Musculus submentalis, bipolar abgeleitet, sowie das Elektromyogramm des Musculus tibialis anterior an beiden Beinen, ebenfalls bipolar abgeleitet mit einem Elektrodenabstand von jeweils ca. 5 cm,
- das Elektrokardiogramm mit einer einkanaligen Ableitung, die neben der R-Zacke ebenfalls die P- und T-Wellen gut erkennen läßt,
- der Atemfluß an Mund und beiden Nasenöffnungen (Messung mit Hilfe eines Thermoelementes),
- die Atmungsanstrengungen mit zwei Kanälen für thorakale und abdominale Anstrengung (Messung getrennt mit Hilfe der Induktionsplethysmographie),
- das Schnarchen (Messung mit Hilfe eines Larynxmikrophons),
- die Sauerstoffsättigung des Blutes (Messung mit Hilfe der Pulsoxymetrie).

Zu Beginn der Messungen wurde jeweils eine technische Eichung aller Signale durchgeführt, anschließend eine biologische Eichung (anhand von Kommandobewegungen der Augen, Körperbewegungen, willkürlicher Apnoe, Hypopnoe und Hypoventilation). Sämtliche Kabel und Verbindungselemente erlaubten einen normalen Positionswechsel während des Schlafes. Beginn der Schlafzeit und Aufwachzeit wurden in das Ermessen jedes einzelnen Patienten gestellt - in der Regel erfolgte eine Registrierung von 22.00 Uhr abends bis 6.00 Uhr morgens; die Polysomnographie wurde nach dem endgültigen Aufwachen beendet.

Sämtliche Biosignale wurden durch den während der gesamten Messung anwesenden medizinisch-technischen Assistenten kontrolliert, so daß bei auftretenden Artefakten unverzüglich eine Überprüfung und ggf. Korrektur der Ableitungspunkte möglich war.

Die Datendokumentation erfolgte auf einem optischen Medium (optical disc). Am Morgen nach der Registriernacht wurde die gesamte Messung komplett visuell - nach Rechtschaffen und Kales in 30-Sekunden-Epochen - ausgewertet [Rechtschaffen und Kales 1968]. Erfäßt wurden folgende Parameter:

- Elektroenzephalogramm, Elektrookulogramm und Elektromyogramm des Musculus submentalis. Diese Parameter wurden visuell analysiert und die *Schlafstadien* nach den Kriterien von Rechtschaffen und Kales [Rechtschaffen und Kales 1968] bestimmt. Differenziert wurden die Stadien „Wach“, „Non-REM-Schlaf 1, 2, 3 oder

4“ sowie das Schlafstadium „REM“. Ermittelt wurde der prozentuale Anteil der einzelnen Schlafstadien, außerdem die Schlafzeit (Addition der Zeiten aller Schlafstadien außer Stadium „Wach“) und die Schlafeffizienz (prozentuales Verhältnis der Schlafzeit zur im Bett verbrachten Zeit).

- Atemfluß an Nase und Mund sowie thorakale und abdominale Atemexkursionen. Die Aufzeichnung diente der Erkennung pathologischer Atemmuster. Als *Apnoe* wurde eine Abnahme der Atemamplitude auf weniger als 10% der normalen Amplitude für eine Dauer von mindestens 10 Sekunden während objektiv registrierten Schlafes definiert; die Abnahme der Amplitude auf 50% oder weniger wurde als *Hypopnoe* gewertet [American Thoracic Society 1999]. Anhand des Atemmusters konnte differenziert werden zwischen obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen. Die Aufzeichnung des Schnarchens wurde zur Beurteilung der Obstruktion der oberen Atemwege hinzugezogen. Ermittelt wurde der *Apnoe/Hypopnoe-Index* als Summe der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit.
- *Sauerstoffsättigung des Blutes*. Als klinisch relevant (zur Unterscheidung von Artefakten) gilt ein Sauerstoffsättigungsabfall um mindestens 4% [American Thoracic Society 1999, Penzel et al. 1993]. Errechnet wurde die prozentuale Zeit, die mit einer Sauerstoffsättigung kleiner 90% ($t < 90\%$) verbracht wurde.

3) Blutzuckerbestimmung, oraler Glukosetoleranztest

a) Häufigkeit der Messungen

Bei allen Patienten ohne vorbekannten Diabetes mellitus wurde zu Beginn der Studie ein oraler Glukosetoleranztest angestrebt und bei 97 Patienten auch durchgeführt. Leider lehnten einige Patienten (27 Patienten) diese Untersuchung ab. Bei diesen Patienten und denen mit vorbekanntem Diabetes mellitus wurde in der Mehrzahl zumindest ein Nüchtern-Blutzucker bestimmt. Parameter zu Einschätzung von Störungen des Blutzuckerstoffwechsels waren somit bei 135 (92%) Patienten zu Beginn der schlafmedizinischen Behandlung vorhanden.

Zum Zeitpunkt der Kontrolluntersuchung wurde am Morgen nach der Kontrollpolysomnographie ebenfalls bei allen Patienten ein OGTT angestrebt, der bei 90 Patienten durchgeführt werden konnte, bei weiteren 28 Patienten wurde der Nüchtern-Blutzucker gemessen. So konnte bei 77 Patienten der OGTT im Verlauf beurteilt werden, bei weiteren 39 Patienten zumindest der Nüchternblutzucker im Verlauf.

Folglich konnten bei 116 (79%) Patienten Parameter des Zuckerstoffwechsels vor **und** nach Therapie der Schlafstörung beurteilt werden.

b) Durchführung des oralen Glucostoleranztestes

Gemäß den Richtlinien der WHO wurde der OGTT nach einer mindestens 10stündigen Nahrungskarenz morgens durchgeführt. Die Patienten tranken zum Zeitpunkt 0 75 g Glukose in 250-300 ml Wasser gelöst. Nüchtern bei Testbeginn sowie nach einer und zwei Stunden wurde eine Glukosebestimmung aus kapillärem Vollblut (hämolysiert) durchgeführt. Der Einstundenwert diente zur Plausibilitätsprüfung und ging in die spätere statistische Auswertung nicht ein. Während der Durchführung des Test befanden sich die Patienten in sitzender oder liegender Position. Die Patienten wurden aufgefordert, vor und während des Testes nicht zu rauchen.

c) Laborchemische Bestimmung der Glukose

Die laborchemische Bestimmung der Glukose aus dem kapillären Vollblut erfolgte mittels GOP-PERID.

Testprinzip: Das Enzym Glukoseoxidase katalysiert die Oxidation von Glukose zu Gluconsäure und H_2O_2 . In der nachfolgenden Peroxidase-vermittelten Indikatorreaktion oxidiert H_2O_2 reduziertes Chromogen unter Bildung eines Farbkomplexes, der photometrisch gemessen wird. Das bei der GOP-PERID verwendete Chromogen ist ABTS (2.2-Azino-di-3-äthylbenzthiazolin-(2)-sulfonsäure-(6)diammoniumsalz. Es entsteht ein grüner Farbstoff.

d) Einteilung der Zuckerstoffwechselstörung anhand des Nüchtern-Blutzucker und des OGTT

Nach den Ergebnissen des oralen Glukosetoleranztestes bzw. durch Messen des Nüchtern-Blutzuckers wurden die Patienten in drei Gruppen aufgeteilt.

- **OGTT-Gruppe 0** = keine Zuckerstoffwechselstörung (nüchtern-BZ ≤ 98 mg/dl und 2h-Wert [falls vorhanden] ≤ 125 mg/dl),
- **OGTT-Gruppe 1** = gestörte Nüchtern-Glukose [impaired fasting Glucose, IFG] (nüchtern-BZ 99 -109 mg/dl) und/oder gestörte Glukosetoleranz (2h-Wert [falls vorhanden] 126-179 mg/dl),
- **OGTT-Gruppe 2** = manifester Diabetes mellitus (nüchtern-Blutzucker ≥ 110 mg/dl oder 2h-Wert [falls vorhanden] ≥ 180 mg/dl)

4) Bestimmung der Parameter des Lipidstoffwechsels

A) Häufigkeit der Messungen

Zum Zeitpunkt der Erstdiagnose der Schlafstörung sowie zum Zeitpunkt des ersten Kontrolltermins wurde bei allen Patienten eine Bestimmung von Gesamtcholesterin, HDL- und LDL-Cholesterin sowie von Triglyzeriden angestrebt, einige Patienten lehnten diese Bestimmung leider ab.

So liegen vor Behandlungsbeginn der Schlafstörung bei 141 Patienten Werte der Fettstoffwechselfparameter vor. Bei 133 Patienten konnte eine Verlaufsbeurteilung der Werte vor **und** während der Behandlung erfolgen.

Bei 99 zufällig ausgewählten Patienten (Zahl begrenzt durch eingeschränkte finanzielle Kapazitäten) wurden darüber hinaus zu beiden Zeitpunkten Lipoprotein a (Lp(a)) sowie Apolipoprotein B (apo-B) bestimmt.

B) Laborchemische Bestimmung

a) Gesamtcholesterin

Die Bestimmung des Gesamtcholesterins erfolgte in einem vollenzymatischen colorimetrischen Test (CHOD-PAP).

Testprinzip: Cholesterin kommt im Plasma zu 25-40% als „freies“ unverestertes Cholesterin und zu 60-75% mit ungesättigten Fettsäuren verestert vor. Zunächst werden die Cholesterin-Ester durch Cholesterin-Esterase in freies Cholesterin und Fettsäuren gespalten. Mit Hilfe von Cholesterin-Oxidase wird danach unter Sauerstoffverbrauch das freie Cholesterin oxidiert, wobei H_2O_2 entsteht. Diese Reaktion kann mit der Trinder-Reaktion, der Peroxidase-katalysierten Bildung eines roten Farbstoffes aus Phenol und 4-Aminoantipyrin, gemessen werden. Die Intensität der Verfärbung wird colorimetrisch bestimmt und ist direkt proportional zur Konzentration des Gesamtcholesterins in der Probe.

b) HDL-Cholesterin

Die Probe wird mit Phosphorwolframsäure und Magnesiumchlorid versetzt und die Chylomikronen, VLDL und LDL präzipitiert und abzentrifugiert. Im Überstand wird HDL mittels CHOD-PAP (siehe Gesamtcholesterin) bestimmt.

c) LDL-Cholesterin

LDL-Cholesterin wurde mittels der Friedewald-Formel errechnet:

$LDL = \text{Gesamtcholesterin} - (\text{Triglyzeride}/5) - \text{HDL-Cholesterin}$.

d) Triglyzeride

Zur Messung der Triglyzeride wurde die GPO-PAP-Methode angewandt.

Testprinzip: Die Bestimmung der Triglyzeride erfolgte durch die Bestimmung des freien Glycerins nach hydrolytischer Spaltung. Glycerin wird durch ATP in einer Glycerin-Kinase katalysierten Reaktion zu Glycerol-3-Phosphat phosphoryliert. Glycerol-3-Phosphat Oxidase (GPO) katalysiert die Oxidation von Glycerol-3-Phosphat zu Dihydroxyaceton-Phosphat und H_2O_2 . In Analogie zur Meßmethode des Cholesterins wird in einer weiteren Peroxidase-katalysierten Reaktion aus H_2O_2 , 4-Aminoantipyrin und 4-Chlorphenol der Farbstoff Quinoneimine gebildet. Die Intensität der Verfärbung ist proportional zur Konzentration des Glycerins und somit auch zu der der Triglyzeride.

e) apoB

Die Bestimmung des apoB erfolgte durch einen Immunturbidimetrie-Test der Firma Roche diagnostics (Mannheim).

f) Lp(a)

Zur Messung des Lp(a) wurde ein latexverstärkter Immunturbidimetrie-Test der Firma Roche diagnostics (Mannheim) angewandt.

Bei der Bestimmung des apoB und des Lp(a) kam ein Hitachi 917 Autoanalysator (Roche diagnostics, Mannheim) zum Einsatz.

C) Einteilung der Fettstoffwechselstörung anhand der ermittelten Werte

Nach den Ergebnissen der ersten Lipidbestimmung wurden die Patienten in Gruppen aufgeteilt. Gruppe 0 beinhaltet Patienten mit prätherapeutisch nicht pathologischen Lipidwerten, wohingegen die Patienten der Gruppe 1 pathologische Werte aufwiesen (siehe Tabelle 3).

Tabelle 3: Einteilung der Fettstoffwechselstörungen anhand der gemessenen Werte

Parameter	Gruppe 0	Gruppe 1
Cholesterin	< 200 mg/dl	≥ 200 mg/dl
HDL	> 45 mg/dl	≤ 45 mg/dl
LDL	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl
Triglyzeride	< 180 mg/dl	≥ 180 mg/dl
Lp(a)	< 32 mg/dl	≥ 32 mg/dl
apo-B	< 100 mg/dl	≥ 100 mg/dl

5) Auswertung der Ergebnisse und statistische Analyse

Falls im Text nicht anders angegeben, erfolgte die Angabe der Ergebnisse nach Überprüfung auf Normalverteilung als Mittelwert mit einfacher Standardabweichung. Ein Gruppenvergleich wurde mittels t-Test für unverbundene Stichproben durchgeführt, als post-hoc Test wurde die Bonferroni-Korrektur verwendet. Bei kleinen Subgruppen ($n < 20$), bei denen eine Normalverteilung nicht nachgewiesen werden konnte, wurde zusätzlich der Mann-Whitney U-Test eingesetzt.

Zusammenhänge wurden mittels bivariater Korrelationsanalyse untersucht, unabhängige Zusammenhänge durch multivariate Korrelationsanalyse.

Zur Durchführung der statistischen Analysen wurde die Computersoftware *SPSS for Windows* (SPSS, Chicago, IL, USA) angewandt. Als signifikant wurde ein $p < 0,05$ angesehen; alle p-Werte sind zweiseitig.

III) Ergebnisse

A) Allgemeine Ergebnisse

1) Anzahl der aufgenommen Patienten

146 konsekutive Patienten (120 Männer, 26 Frauen) wurden in der Studie untersucht. 3 Patienten, bei denen zwischen der ersten und der zweiten Untersuchung eine Änderung der lipidsenkenden bzw. antidiabetischen Medikation erfolgte, wurden ausgeschlossen.

2) Alter der Patienten

Das mittlere Alter betrug 56,5 Jahre (30-96; Standardabweichung [SD]: 10,2)

- mittleres Alter der Männer: 55,8 Jahre (30-75; SD: 9,7)
- mittleres Alter der Frauen: 60,0 Jahre (31-96; SD: 11,9)

3) Körpergewicht

Anhand des Body Mass Index (BMI) [kg/m^2] ließen sich die Patienten bezüglich des Ausmaßes ihres Übergewichtes in vier Gruppen einteilen. Die absoluten und relativen Häufigkeiten sind in Tabelle 4 bzw. Abbildung 2 zusammengefaßt.

Tabelle 4: Einteilung der Patienten in Gruppen nach Schweregrad der Adipositas. Absolute Häufigkeiten.

Grad der Adipositas	Patientenanzahl (Männer/Frauen)
Adipositas 0 BMI $<25 \text{ kg}/\text{m}^2$ (kein Übergewicht)	10 Patienten (8/2)
Adipositas I BMI $25\text{-}30 \text{ kg}/\text{m}^2$	50 Patienten (45/5)
Adipositas II BMI $30\text{-}40 \text{ kg}/\text{m}^2$	73 Patienten (60/13)
Adipositas III BMI $>40 \text{ kg}/\text{m}^2$	13 Patienten (7/6)

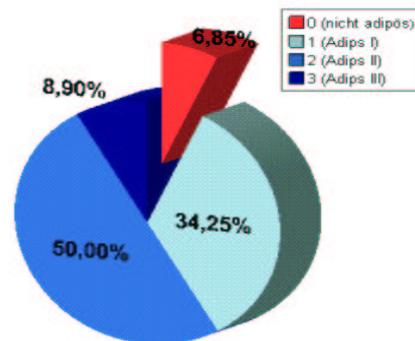


Abbildung 2: Einteilung der Patienten in Gruppen nach Schweregrad der Adipositas. Relative Häufigkeiten.

4) Zusatzerkrankungen

Die bei den Patienten vorliegenden bekannten Zusatzerkrankungen und ihre Häufigkeit sind in der folgenden Tabelle 5 zusammengefaßt.

Tabelle 5: Zusatzerkrankungen bei den an der Studie teilnehmenden Patienten

Erkrankung	Patientenzahl/ -anteil	Männer	Frauen
arterielle Hypertonie	86 (58%)	66	20
hypertensive Herzerkrankung	11 (8%)	7	4
koronare Herzerkrankung (KHK)	26 (18%)	25	1
cAVK / pAVK	12 (8%)	10	2
Hyperurikämie	14 (10%)	12	2
Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD)	25 (17%)	19	6
gastroösophageale Refluxkrankheit	9 (6%)	4	5
Ulcerkrankheit	13 (9%)	12	1
degenerative Knochen- und Gelenkerkrankungen / Osteoporose	20 (14%)	16	4

5) Begleitmedikation

Die von den Patienten eingenommene Begleitmedikation ist in der folgenden Tabelle 6 dargestellt.

Tabelle 6: Begleitmedikation der an der Studie teilnehmenden Patienten

Medikament	Patientenzahl /-anteil	Männer	Frauen
ACE-Hemmer	50 (34%)	41	9
AT1-Blocker	6 (4%)	4	2
β -Blocker	28 (19%)	24	4
Ca-Antagonisten	43 (29%)	30	13
Diuretika	25 (17%)	17	8
Nitrate	18 (12%)	17	1
ASS	33 (23%)	30	3
Digitalis	7 (5%)	5	2
Lipidsenker	15 (10%)	11	4
Insulin	6 (4%)	6	0
Sulfonylharnstoffe	4 (3%)	2	2
Inhalative β -Mimetika	12 (8%)	11	1
inhalative Steroide	9 (6%)	8	1
Theophyllin	25 (17%)	20	5
orale Steroide	0	0	0
Allopurinol	7 (5%)	7	0
Antidepressiva	2 (1%)	2	0

B) Ergebnisse speziell

1) Polysomnographie

a) Parameter, die das Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe beschreiben

a1) Anzahl und Dauer der Apnoen

Der durchschnittliche AHI (Apnoen/Hypopnoen pro Stunde) vor Behandlung betrug 25,2/h (0,3 - 89,6; SD: 20,8).

Die Patienten wurden nach dem AHI in vier Gruppen eingeteilt. Die Häufigkeitsverteilung ist in der folgenden Tabelle 7 bzw. Abbildung 3 dargestellt:

Tabelle 7: Einteilung der Patienten nach der Häufigkeit der respiratorischen Ereignisse. Absolute Häufigkeiten.

<i>AHI-Gruppe</i>	Patientenzahl
Gruppe 1 (AHI <5/h)	24
Gruppe 2 (AHI 5-15/h)	42
Gruppe 3 (AHI 15-30/h)	38
Gruppe 4 (AHI >30/h)	42

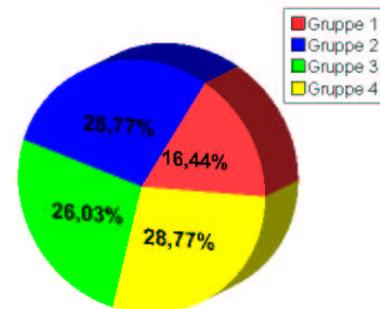


Abbildung 3: Einteilung der Patienten nach der Häufigkeit der respiratorischen Ereignisse. Absolute Häufigkeiten.

Die Höhe des AHI korrelierte nicht mit dem Alter oder dem BMI der Patienten.

Die mittlere Apnoedauer betrug 20,9 +/-11,0 Sekunden (0-91), die maximale Apnoedauer betrug 49,3 +/- 37,7 Sekunden (0-243).

a2) Sauerstoffsättigung

Die minimale Sauerstoffsättigung betrug im Mittel 81,9% (51-97; SD: 9,3), die mittlere Sauerstoffsättigung durchschnittlich 92,8% (77-99; SD: 3,6). Der Anteil der Sauerstoffsättigung <90% betrug im Mittel 18,5% (0-100; SD: 29,1).

Die minimale Sauerstoffsättigung korrelierte hoch signifikant mit dem BMI ($p < 0,001$ / $r = -0,431$), mit dem AHI ($p < 0,001$ / $r = -0,322$), der mittleren ($p < 0,001$ / $r = -0,286$) und der maximalen ($p = 0,001$ / $r = -0,291$) Apnoedauer.

Die mittlere Sauerstoffsättigung korrelierte hoch signifikant mit dem BMI ($p < 0,001$ / $r = -0,324$) und signifikant mit der maximalen Apnoedauer ($p = 0,025$ / $r = -0,188$).

Der Anteil der Sauerstoffsättigung <90% korrelierte hoch signifikant mit dem BMI ($p = 0,002$ / $r = 0,258$)

Keine Korrelationen fanden sich zwischen Parametern der Sauerstoffsättigung und dem Alter der Patienten oder den Schlafstadien.

a3) Schlafstadien

Die Schlafstadienverteilung der Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose ist in der folgenden Tabelle 8 dargestellt.

Tabelle 8: Durchschnittlicher Anteil der Schlafstadien

Schlafstadium	durchschnittlicher Anteil
Stadium 0 (wach)	8,6% (0-38; SD: 8,3)
oberflächliche Schlafstadien	
Stadium 1	7,9% (0-48; SD: 8,4)
Stadium 2	58,8% (27-99; SD: 15,4)
Tiefschlaf (sws, slow wave sleep) {= Stadien 3+4}	14,0% (0-40; SD: 10,2).
REM-Schlaf	10,1% (0-27; SD: 6,2)

Die Schlafeffizienz betrug im Mittel 87,8% (54-100; SD: 9,7)

Es fand sich eine hoch signifikante Korrelation zwischen dem Schlafstadium 2 ($p < 0,001 / r = 0,355$), dem Anteil an Tiefschlaf ($p < 0,001 / r = -0,372$) und dem Anteil an REM-Schlaf ($p = 0,012 / r = -0,215$) mit dem AHI. Ferner korrelierten das Schlafstadium 2 und der Tiefschlafanteil mit der mittleren ($p = 0,001 / r = 0,276$ bzw. $p < 0,001 / r = -0,288$) und der maximalen ($p = 0,001 / r = 0,277$ bzw. $p = 0,002 / r = -0,263$) Apnoedauer. Darüber hinaus korrelierte das Schlafstadium 0 ($p = 0,017 / r = ,199$) sowie (folglich) die Schlafeffizienz mit dem BMI ($p = 0,021 / r = -0,193$).

Die Schlafstadien korrelierten nicht mit dem Alter der Patienten oder Parametern der Sauerstoffsättigung.

b) Einfluß der Therapie auf Parameter der OSA

b1) Dauer der Therapie

Die erste Kontrolluntersuchung erfolgte im Mittel nach 6,6 +/- 2,6 (2-20) Monaten.

b2) Effektivität der Behandlung

Im gesamten Patientenkollektiv wurden 105 (72%) Patienten effektiv* therapiert, bei 36 (25%) Patienten war die Behandlung ineffektiv.

* nachgewiesene Therapieeffektivität in der Kontrollpolysomnographie *und* Therapiecompliance.

Bei 5 Patienten (3%) war nach polysomnographischen Kriterien zwar eine effektive Therapie möglich, jedoch bestand eine Incompliance gegenüber der gewählten Behandlung.

Diese Patienten wurden bei den weiteren Berechnungen nicht berücksichtigt (siehe Methodik).

Die Unterschiede der einzelnen Therapieformen bezüglich der Effektivität sind in Abbildung 4 dargestellt.

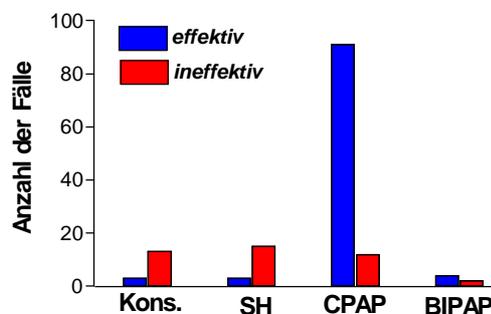


Abbildung 4: Therapieformen und Effektivität.
Kons. = konservative Therapie, SH = mechanische Schnarchhilfe.

b3) Compliance

132 (90,4%) der Patienten haben die gewählte Behandlung gut toleriert und regelmäßig angewandt. 14 (9,6%) Patienten waren inkompliant. Die Verteilung der Patienten bezüglich ihrer Compliance und der einzelnen Therapieformen ist in der Abbildung 5 dargestellt.

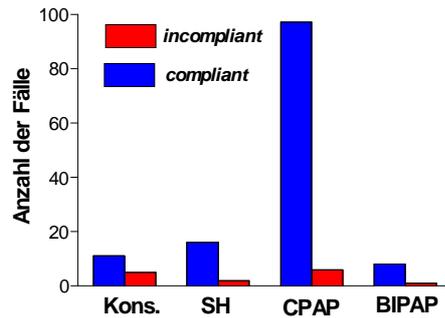


Abbildung 5: Therapieformen und Compliance. Kons. = konservative Therapie, SH = mechanische Schnarchhilfe.

b4) Einteilung der Patienten in Therapiegruppe und Kontrollgruppe

Die 105 Patienten, bei denen von einer durchgehend effektiven schlafmedizinischen Behandlung auszugehen ist, wurden der *Therapiegruppe* zugeordnet. Die 36 ineffektiv behandelten Patienten bildeten die *Kontrollgruppe*.

b5) Einfluß der schlafmedizinischen Therapie auf den BMI

Im Gesamtkollektiv der Patienten, bei den effektiv therapierten (*Therapiegruppe*), den effektiv behandelten mit Adipositas (gesamt und einzelne BMI-Gruppen) und bei den ineffektiv therapierten (*Kontrollgruppe*) änderte sich der BMI nicht signifikant.

b6) Einfluß der Therapie auf Parameter, die die Schwere der Schlafapnoe beschreiben

Die Auswirkungen einer effektiven sowie einer ineffektiven Therapie auf die Zahl und Dauer der respiratorischen Ereignisse, die Schwere der Sauerstoffdesaturationen und auf die Schlafstadien sind in der folgenden Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Einfluß der Therapie auf Parameter, die die Schwere der Schlafapnoe beschreiben

Parameter (Einheit)	Therapiegruppe (n = 105)	Kontrollgruppe (n = 36)
<i>Apnoen/Hypopnoen</i>		
AHI (pro h)	28,8 +/- 20,7 → 2,3 +/-2,4 (p < 0,001)	15,5 +/- 19,1 → 14,1 +/- 13,8 (p = 0,597)
maximale Apnoedauer (Sekunden)	52,6 +/- 39,1 → 20,9 +/- 18,7 (p = 0,000)	39,4 +/-30,3 → 31,6 +/-14,6 (p = 0,184)
mittlere Apnoedauer (Sekunden)	22,1 +/-12,4 → 12,7 +/-7,1 (p < 0,001)	18,4 +/-6,4 → 15,8 +/-4,6 (p = 0,084)
<i>Sauerstoffsättigung</i>		
O ₂ -Sättigung <90 (%)	18,7 +/-28,2 → 2,7 +/-7,3 (p < 0,001)	15,6 +/-27,6 → 11,6 +/-26,1 (p = 0,437)
minimale O ₂ -Sättigung (%)	80,8 +/-9,8 → 88,8 +/-8,7 (p < 0,001)	85,6 +/-6,6 → 83,7 +/-7,7 (p = 0,107)
mittlere O ₂ -Sättigung (%)	92,6 +/-3,7 → 94,3 +/-2,2 (p < 0,001)	93,2 +/-3,0 → 93,3 +/-2,2 (p = 0,868)
<i>Schlafstadien</i>		
Stadium 0 (%)	8,5 +/-8,3 → 6,6 +/-7,7 (p = 0,085)	8,0 +/-7,7 → 8,7 +/-9,2 (p = 0,738)
Stadium 1 (%)	7,7 +/-8,4 → 8,6 +/-7,6 (p = 0,414)	7,4 +/-5,9 → 9,0 +/-7,7 (p = 0,332)
Stadium 2 (%)	60,2 +/-50,0 → 56,9 +/-12,0 (p = 0,069)	56,2 +/-15,8 → 56,5 +/-14,6 (p = 0,920)
Tiefschlaf (%) { = Stadien 3 + 4 }	13,3 +/-10,1 → 15,3 +/-8,4 (p = 0,083)	16,8 +/-11,1 → 15,2 +/-9,4 (p = 0,285)
REM-Schlaf (%)	9,8 +/-6,6 → 11,8 +/-5,6 (p = 0,010)	10,8 +/-5,3 → 10,7 +/-6,4 (p = 0,945)
Schlafeffizienz (%)	88,4 +/-9,7 → 89,9 +/-8,9 (p = 0,221)	87,5 +/-9,9 → 87,1 +/-12,4 (p = 0,856)

Bei den mittels CPAP effektiv behandelten Patienten (n=91) und denen mit BiPAP (n=8) wurde durch die Therapie der AHI hoch signifikant gesenkt {28,5 +/- 19,8 /h → 2,1 +/- 2,3/h (p < 0.001) bzw. 47,4/h [10,7-83,3] → 6,3/h [0,3-9,9] (p = 0,012*)}.

* Mann-Whitney-U Test bei n=8; angegeben sind: Median [95% Konfidenzintervall].

Die Verbesserung aller Parameter der Sauerstoffsättigung durch nCPAP (n=91) war hoch signifikant ($p < 0,001$).

Bezüglich der Auswirkung auf die Schlafstadien zeigten lediglich die effektiv mit nCPAP therapierten Patienten eine signifikante Senkung des Schlafstadiums 0 [9,1 +/- 8,9% → 6,7 +/- 7,8% ($p = 0,014$)]. Außerdem zeigten nur die mit CPAP und BiPAP therapierten Patienten eine Zunahme des REM-Schlafanteils unter Therapie [9,8 +/- 6,5% → 12,0 +/- 5,9% ($p = 0,009$) bzw. 5,7 +/- 5,3% +/- 12,4 +/- 4,5% ($p < 0,001$)]. Weitere Unterschiede zwischen den einzelnen Therapieformen in Bezug auf ihre Wirkung auf die Schlafstadien ergaben sich nicht.

2) Zuckerstoffwechsel

Bei 135 (111 Männer, 24 Frauen) der 146 Patienten liegt ein oraler Glukosetoleranztest (OGTT) oder zumindest ein Nüchtern-Blutzucker vor Therapie vor. Bei 113 dieser Patienten liegen ebenfalls Zuckerparameter zum Zeitpunkt des Kontrolltermins vor.

a) Häufigkeit von Zuckerstoffwechselstörungen zu Beginn der Studie

Von den 135 Patienten (siehe oben) zeigten 42 Patienten (34 Männer und 8 Frauen) zu Studienbeginn keine Zuckerstoffwechselstörung, bei 45 Patienten (39 Männer, 6 Frauen) zeigte sich eine gestörte Glukosehomöostase (IFG, impaired fasting glucose: Nüchtern-BZ 99-109 mg/dl im venösen Vollblut, 32 Patienten) und/oder eine pathologische Glukosetoleranz (BZ nach 2h im OGTT 126-179 mg/dl, 35 Patienten). Bei 48 Patienten (38 Männer und 10 Frauen) lag eine diabetische Stoffwechsellaage (Nüchtern-BZ ≥ 110 mg/dl oder 2h-Wert ≥ 180 mg/dl) zu Beginn der Studie vor.

Im gesamten Patientenkollektiv korrelierte der Nüchtern-BZ unabhängig mit dem BMI ($p = 0,008$ / $r = 0,226$) sowie mit den Triglyzeriden ($p = 0,019$ / $r = 0,205$). Keine Korrelation zeigte sich zu den Parametern der Sauerstoffsättigung, den Schlafstadien, der Anzahl und Dauer der Apnoen und zum Alter der Patienten. Abgesehen von einer schwachen Assoziation zum REM-Schlafanteil ($p = 0,046$ / $r = -0,204$) korrelierte der 2h-Wert im OGTT weder zum BMI oder Alter des Patienten

noch zu den übrigen Parametern, die das Ausmaß der OSA beschreiben (AHI, Apnoedauer, Sauerstoffsättigung, übrige Schlafstadien)

Auch im Kollektiv der Patienten mit prätherapeutisch gestörtem Zuckerstoffwechsel (IFG/pGT und/oder DM) konnte keine zusätzliche Korrelation zwischen Nüchtern-BZ oder 2h-Wert im OGTT zu Alter, BMI, den Parametern der Sauerstoffsättigung, den Schlafstadien und der Anzahl und Dauer der Apnoen gefunden werden.

b) Einfluß der schlafmedizinischen Therapie auf Parameter des Zuckerstoffwechsels

Der Einfluß der Therapie auf die Parameter des Zuckerstoffwechsels in Abhängigkeit von der Therapieeffektivität ist in der folgenden Tabelle 10 dargestellt.

Tabelle 10: Einfluß der schlafmedizinischen Therapie auf Parameter des Zuckerstoffwechsels

Parameter (Einheit)	Therapiegruppe (n = 105)	Kontrollgruppe (n = 36)
<i>gesamtes Patientenkollektiv</i>		
Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	104,2 +/- 24,5 → 100,1 +/-19,6 (p = 0,116) (83 Patienten)	112,1+/-25,3 → 108,2+/-28,6 (p = 0,386) (27 Patienten)
2h-Wert im OGTT (mg/dl)	143,0+/-46,2→135,0 +/-39,6 (p = 0,233) (60 Patienten)	129,6+/-45,5→130,8 +/- 38,2 (p = 0,921)* (16 Patienten)
<i>Patienten ohne Zuckerstoffwechselstörung</i>		
Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	85,9+/-10,2→94,5+/-11,7 (p = 0,001) (28 Patienten)	92,8+/-7,8 → 95,1+/-16,1 (p = 0,653)* (9 Patienten)
2h-Wert- im OGTT (mg/dl)	102,2+/-16,2→129,7+/-38,1 (p = 0,007)* (19 Patienten)	108,8+/-15,6→103,3+/-13,6 (p = 0,613)* (7 Patienten)
<i>Patienten mit Zuckerstoffwechselstörung (IFG, pGT oder DM)</i>		
Nüchtern-Blutzucker (mg/dl)	113,5+/-25,9→103,0+/-22,1 (p = 0,003) (55 Patienten)	121,7+/-25,7→114,7+/-31,5 (p = 0,266)* (18 Patienten)
2h-Wert im OGTT (mg/dl)	161,9 +/- 43,3→137,5+/-40,5 (p = 0,002) (41 Patienten)	145,8+/-55,0→152,3+/-37,7 (p = 0,762)* (9 Patienten)

* in diesen kleineren Subgruppen, bei denen aufgrund der kleinen Fallzahl eine Normalverteilung nicht gesichert ist, wurde als nichtparametrischer Test zur Kontrolle der Mann-Whitney U-Test durchgeführt. Hierbei bestätigten sich die Ergebnisse des Gruppenvergleiches mittels t-Test für unverbundene Stichproben.

Die Änderung des Nüchtern-Blutzuckers bzw. des 2h-Wertes im OGTT korrelierte im gesamten Patientenkollektiv sowie bei den effektiv therapierten Patienten mit prätherapeutisch vorhandener oder fehlender Zuckerstoffwechselstörung weder mit dem Alter, dem BMI, der Änderung des BMI noch mit den Parametern, die die Schwere des OSA beschreiben (Häufigkeit und Dauer der Apnoen/Hypopnoen, Sauerstoffsättigungsparametern, Schlafstadien).

3) Fettstoffwechsel

Die jeweilige Anzahl der verfügbaren Lipidstoffwechselfparameter im gesamten Patientenkollektiv ist in der folgenden Tabelle 11 dargestellt.

Tabelle 11: Verfügbare Werte, Anzahl der Patienten gesamt (Männer/Frauen)

Parameter	vor Therapie	zusätzlich bei Kontrolle
Cholesterin	141 (115/26)	133 (108/25)
HDL	135 (109/26)	124 (100/24)
LDL	127 (104/23)	121 (98/23)
ApoB	99 (81/18)*	98 (81/18)*
Lp(a)	99 (81/18)*	98 (81/18)*
Triglyzeride	141 (115/26)	131 (106/25)

* 99 zufällig ausgewählte Patienten

a) Häufigkeit von Fettstoffwechselstörungen zu Beginn der Studie

a1) Gesamt-Cholesterin

118/141 Patienten (84%; 95 Männer / 23 Frauen) hatten prätherapeutisch erhöhte Cholesterinwerte (>200 mg/dl).

Das Cholesterin betrug im Mittel 240,7 +/- 38,8 mg/dl (146-362).

Keine Korrelation fand sich zwischen den Cholesterinwerten vor Therapie zu Alter,

BMI, Schlafstadien, Sauerstoffsättigungswerten sowie Anzahl und Dauer der Apnoen/Hypopnoen.

a2) HDL-Cholesterin

101/135 Patienten (75%; 91 Männer / 10 Frauen) zeigten prätherapeutisch erniedrigte HDL-Werte (<45 mg/dl). Das HDL-Cholesterin betrug im Mittel 40,2 +/-13,0 mg/dl (16-118).

Dabei korrelierte der HDL-Wert vor Behandlung mit dem AHI ($p = 0,015$ / $r = -0,209$) (siehe Abbildung 6) sowie schwach mit dem Alter der Patienten ($p = 0,042$ / $r = 0,176$). In einer daraufhin

durchgeführten multivariaten Analyse zeigte sich nur noch eine unabhängige Korrelation zwischen Ausgangs-HDL und AHI; das Alter der Patienten korrelierte nicht mehr mit dem HDL-Wert.

Keine Korrelation fand sich zum BMI und den übrigen Parametern, die die Schwere der OSA beschreiben (Sauerstoffwerte, Apnoedauer, Schlafstadien).

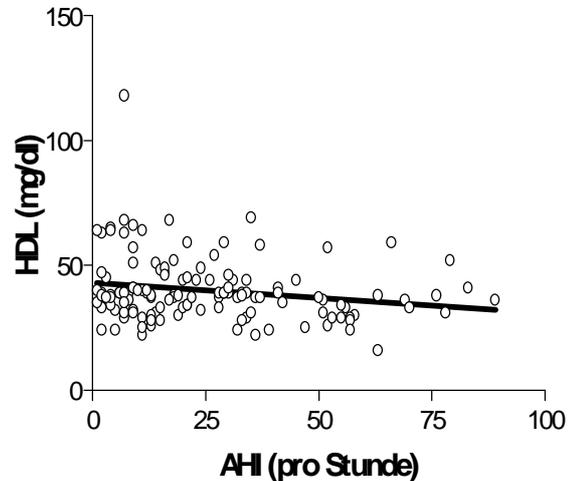


Abbildung 6: Korrelation zwischen initialem AHI und HDL.

a3) LDL-Cholesterin

Bei 125/133 Patienten (94%; 100 Männer / 25 Frauen) zeigten sich prätherapeutisch erhöhte LDL-Cholesterinwerte (>100 mg/dl).

Das LDL-Cholesterin betrug im Mittel 166,0 +/- 38,6 mg/dl (84-279).

Keine Korrelation fand sich zu Alter, BMI, Anzahl und Dauer der Apnoen/Hypopnoen, Schlafstadien und den Sauerstoffsättigungswerten.

a4) Triglyzeride

58/141 Patienten (41%; 55 Männer / 4 Frauen) hatten prätherapeutisch erhöhte Triglyzeridwerte (>180 mg/dl).

Die Triglyceride betragen im Mittel 177,2 +/- 89,2 mg/dl (22-666).

Die Triglyzeridwerte korrelierten mit dem Alter ($p = 0,003$ / $r = -0,250$ [siehe Abbildung 7]); ferner fand sich eine schwache Assoziation mit dem BMI ($p = 0,048$ / $r = 0,167$). Die Parameter, die die Schwere der OSA beschreiben, korrelierten nicht mit dem prätherapeutischen Triglyzeridspiegel.

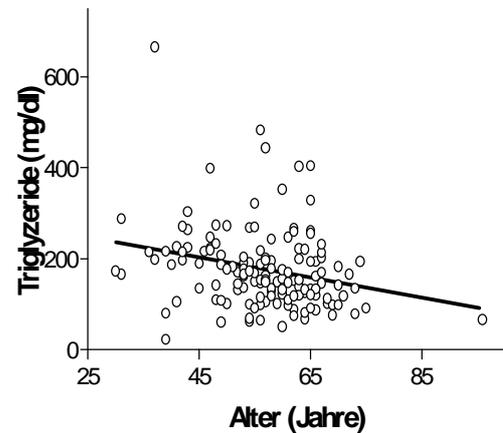


Abbildung 7: Korrelation zwischen Alter der Patienten und Ausgangs-Triglyzerid-Wert.

a5) Lipoprotein a (Lp(a))

Bei 32/99 Patienten (32%; 26 Männer / 6 Frauen) wurden vor Therapie Lp(a)-Werte >32 mg/dl gemessen.

Das Lp(a) betrug im Mittel 36,0 +/- 41,8 mg/dl (2-96).

Erwartungsgemäß fanden sich Korrelationen mit dem Gesamtcholesterin ($p = 0,048$ / $r = 0,199$) und dem LDL-Cholesterin ($p = 0,023$ / $r = 0,234$).

Zu den Schlafstadien, dem Alter und BMI, O2-Sättigungswerten sowie der Anzahl und Dauer der Apnoen bestanden keine Korrelationen.

a6) Apolipoprotein B (apoB)

77/99 Patienten (78%; 64 Männer / 13 Frauen) hatten prätherapeutisch erhöhte Werte des Apolipoproteins B (>100 mg/dl).

Das apoB betrug im Mittel 123,6 +/- 25,8 mg/dl (58-177).

Auch hier korrelierte das apoB erwartungsgemäß mit dem Gesamt-Cholesterin ($p < 0,001$ / $r = 0,686$) und dem LDL-Cholesterin ($p < 0,001$ / $r = 0,622$). Ferner zeigte sich eine Korrelation zu den Triglyzeriden ($p = 0,011$ / $r = 0,255$).

Zu den Schlafstadien, dem Alter und BMI, O₂-Sättigungswerten sowie der Anzahl und Dauer der Apnoen bestanden keine Korrelationen.

b) Einfluß der schlafmedizinischen Therapie

b1) auf Gesamt- Cholesterin:

In der Therapiegruppe (n=94) wurde der Cholesterinwert von 242,1 +/- 38,5 mg/dl vor Therapie auf 232,6 +/- 38,2 mg/dl zum Zeitpunkt der ersten Kontrolle (p = 0,009) gesenkt. Bei den 81 Patienten der Therapiegruppe mit prätherapeutisch erhöhtem Cholesterin sank das Cholesterin unter Behandlung der OSA von 251,5 +/- 32,4 mg/dl auf 238,6 +/- 36,0 mg/dl (p = 0,001). Bei den 13 Patienten der Therapiegruppe mit prätherapeutisch normalem Cholesterin änderte sich das Cholesterin nicht signifikant (187,0 mg/dl [146,0-197,0] → 199,0 mg/dl [154,0-259,0]; p = 0,100*). In der Kontrollgruppe (n = 31) kam es ebenfalls zu keiner signifikanten Änderung des Cholesterins zum Zeitpunkt der Kontrolle (240,5 +/- 37,9 mg/dl → 244,3 +/- 37,7 mg/dl; p = 0,510).

* Auswertung im Mann-Whitney U-Test, angegeben sind: Median [95% Konfidenzintervall].

Die Änderung des Cholesterins korrelierte mit der Änderung des AHI {Δ AHI} (p = 0,031 / r = 0,187) und der Änderung des BMI {Δ BMI} (p < 0,001 / r = 0,325) (siehe Abbildung 8). In einer daraufhin durchgeführten multivariaten Analyse korrelierten die Änderung des BMI und des AHI unabhängig mit der Änderung des Gesamtcholesterins.

Keine Korrelation fand sich zu den Schlafstadien und den Sauerstoffsättigungswerten (Ausgang und Verlauf) sowie zum Ausgangs-BMI.

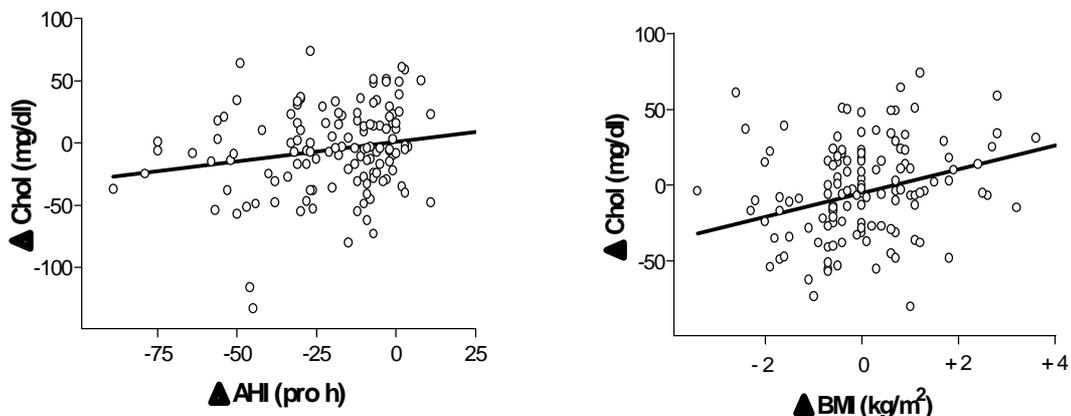


Abbildung 8: Korrelation zwischen der Änderung des Gesamtcholesterins (▲ Chol) und der Änderung des AHI (▲ AHI) [links] sowie der Änderung des BMI (▲ BMI) [rechts].

b2) auf HDL-Cholesterin:

In der Therapiegruppe (n=91) änderte sich unter Therapie der Schlafstörung das HDL-Cholesterin nicht signifikant (39,4 +/-11,2 mg/dl → 41,3+/-12,3 mg/dl (p = 0,084). Bei den 69 Patienten der Therapiegruppe mit prätherapeutisch erniedrigtem HDL (<45 mg/dl) konnte das HDL-Cholesterin von 34,3+/-5,9 mg/dl auf 36,8+/-7,9 mg/dl angehoben werden (p = 0,012). Die 20 Patienten der Therapiegruppe mit normalem HDL vor Therapie zeigten keine signifikante Änderung des HDL (56,6+/-7,7 mg/dl →55,3+/-13,7 mg/dl (p = 0,708). Ebenfalls unverändert blieb das HDL bei den 20 Patienten der Kontrollgruppe mit prätherapeutisch erniedrigtem HDL (34,9+/-5,6 mg/dl →37,9+/-10,5 mg/dl (p = 0,199).

Die Änderung des HDL-Cholesterins ließ sich nicht mit dem Alter, dem BMI oder einem Parameter, der die Schwere der OSA beschreibt (jeweils Ausgangswerte und Verlauf), korrelieren.

b3) auf LDL-Cholesterin:

In der Therapiegruppe (n=88) kam es zu einer hoch signifikanten Senkung des LDL-Cholesterins (170,3+/-38,6 mg/dl →158,3+/-37,1 mg/dl [p = 0,001]). Bei den 84 Patienten der Therapiegruppe mit prätherapeutisch erhöhtem LDL sank das LDL von 174,1+/-35,3 mg/dl vor auf 161,9+/-34,0 mg/dl nach Therapie (p = 0,001). Ohne signifikante Veränderung war der Verlauf des LDL-Cholesterins bei den 26 Patienten der Kontrollgruppe mit erhöhtem LDL (162,3+/-37,0 mg/dl →168,1+/-41,4 mg/dl (p = 0,390).

Die Änderung des LDL {Δ LDL} korrelierte mit der Änderung des BMI {Δ BMI} (p = 0,002 / r = 0,275) und der Änderung des AHI {Δ AHI} (p = 0,015 / r = 0,222) (siehe Abbildung 9). In einer multivariaten Analyse korrelierten auch hier die Änderung des BMI und des AHI unabhängig mit der Änderung des LDL-Cholesterins.

Keine Korrelation zeigte sich zwischen der Änderung des LDL-Cholesterins und den übrigen Parametern, die das Ausmaß der OSA beschreiben (Parametern der Sauerstoffsättigung, Schlafstadien).

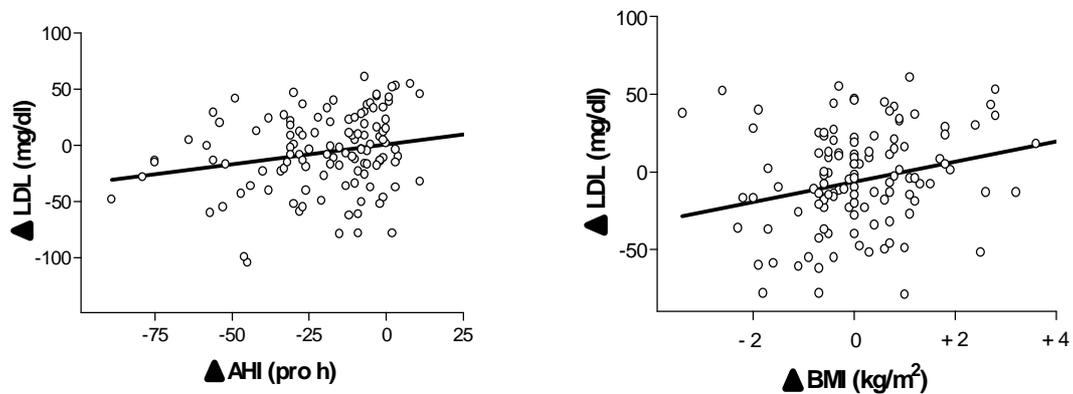


Abbildung 9: Korrelation zwischen der Änderung des LDL-Cholesterin (▲ LDL) und der Änderung des AHI (▲ AHI) [links] bzw. des BMI (▲ BMI) [rechts]

b4) auf Triglyzeride:

In der Therapiegruppe (n= 92) blieben die Triglyzeride unter der schlafmedizinischen Therapie nahezu unverändert (162,0+/-70,6 mg/dl → 162,7+/-74,1 mg/dl; p = 0,901). Bei den 31 Patienten der Therapiegruppe mit prätherapeutisch erhöhten Triglyzeriden jedoch sanken sie von 239,4+/-55,4 mg/dl vor Therapie auf 216,1+/-82,3 mg/dl bei der ersten Kontrolle (p = 0,037). Bei den 17 Patienten der Kontrollgruppe mit erhöhten Triglyzeriden zu Beginn der Studie kam es zu keiner signifikanten Änderung (219,0 mg/dl [133,0-687,0] → 247,0 mg/dl [188,0-666,0]; p = 0,107*).

* Auswertung im Mann-Withney U-Test, angegeben sind: Median [95% Konfidenzintervall].

Das Ausmaß der Änderung der Triglyzeride korrelierte weder mit dem Alter, dem BMI noch mit den die OSA beschreibenden Parametern wie Anzahl und Häufigkeit der Apnoen/Hypopnoen, Sauerstoffsättigungsparameter oder Schlafstadien.

b5) auf Lp(a)

Im gesamten Patientenkollektiv (99 Patienten) zeigte sich keine signifikante Änderung des Lipoproteins a vor und unter Therapie (36,1+/-42,2 mg/dl → 35,4+/-41,3 mg/dl (p = 0,603). Ebenso wenig zeigte sich eine signifikante Änderung des Lp(a) bei den 67 Patienten der Therapiegruppe (39,7+/-43,3 mg/dl → 38,4+/-41,7 mg/dl; p = 0,431) und den 25 Patienten der Therapiegruppe mit zu Beginn der Studie erhöhtem (≥ 32 mg/dl) Lp(a) (84,2+/-41,6 mg/dl → 78,0+/-44,4 mg/dl; p = 0,100).

Auch in der Kontrollgruppe änderte sich Lp(a) nicht.

b6) auf apoB

Im gesamten Kollektiv der 99 Patienten (123,1 \pm 25,4 mg/dl vor sowie 122,4 \pm 28,7 mg/dl nach Therapie; $p = 0,794$), bei den 68 Patienten der Therapiegruppe (122,9 \pm 27,6 mg/dl \rightarrow 120,9 \pm 30,3 mg/dl [$p = 0,551$]) und auch bei den 51 Patienten der Therapiegruppe mit zu Beginn der Studie erhöhten (≥ 100 mg/dl) Werten (134,9 \pm 19,9 mg/dl \rightarrow 128,6 \pm 27,9 mg/dl; $p = 0,100$) kam es während der Studie zu keiner signifikanten Änderung des Apolipoproteins B.

In der Kontrollgruppe änderte sich das Apolipoproteins B nicht signifikant.

C) Zusammenfassung der wichtigen Ergebnisse

⇒ 93,2 % der in die Studie aufgenommenen Patienten waren zu Beginn der Studie adipös. 8,9% der Patienten wiesen eine Adipositas III auf. Durch eine effektive Therapie der Schlafstörung über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,6 Monaten wurde der BMI nicht signifikant geändert.

⇒ Die 122 Patienten, die zu Beginn der Studie einen AHI >5/h aufwiesen, verteilen sich in etwa gleicher Häufigkeit auf die AHI-Gruppen 2 (AHI 5-15/h), 3 (AHI 15-30/h) und 4 (AHI >30/h). Die minimale Sauerstoffsättigung betrug vor Therapie durchschnittlich 81,9%, die mittlere O₂-Sättigung 92,8%. Die Patienten wiesen zu Beginn der Studie einen Anteil der O₂-Sättigung unter 90% von durchschnittlich 18,5% auf. Bei der Analyse der Schlafstadien zeigte sich eine Verminderung des Tiefschlafes (Stadien 3 und 4) auf 13,7% im Mittel und des REM-Schlafes auf durchschnittlich 10,1%.

⇒ Eine effektive Therapie der OSA wurde bei 105 Patienten während der Studie durchgeführt (Therapiegruppe). Hierbei zeigte sich die nächtliche Maskenatmung (nCPAP bzw. nBIPAP) als effektivste Therapieform mit einer „Erfolgsquote“ von 87,4% bzw. 88,8%.

⇒ In der Therapiegruppe wurde die Häufigkeit und Dauer der Apnoen deutlich und hoch signifikant gesenkt. Ferner konnten die Sauerstoffsättigungsparameter stark verbessert werden. Bei der Auswirkung auf die Schlafstadien zeigte sich in der Therapiegruppe lediglich eine leichte Abnahme des Stadiums

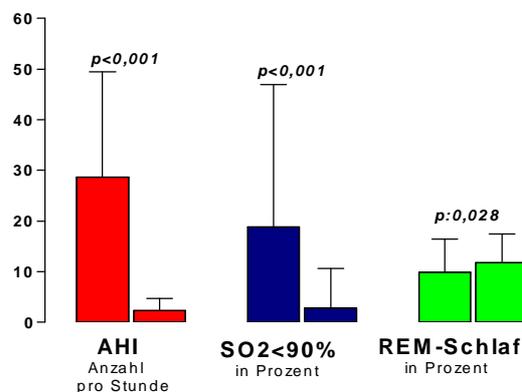


Abbildung 10: Einfluß einer effektiven Therapie auf ausgewählte schlafmedizinische Parameter

0 (wach) und eine leichte Zunahme des REM-Schlafanteils (siehe auch Abbildung 10). In der Kontrollgruppe änderten sich weder Anzahl und Häufigkeit der Apnoen/Hypopnoen noch Sauerstoffsättigungsparameter oder Schlafstadien.

⇒ Jeweils etwa ein Drittel der Patienten wiesen zu Beginn der Studie eine gestörte Glukosehomöostase oder pathologische Glucosetoleranz und eine manifeste diabetische Stoffwechsellage auf. Eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Zuckerstoffwechselstörung und Parametern, die die OSA beschreiben, fand sich nicht.

Bei den Patienten der Therapiegruppe, die zu Beginn der Studie eine manifest diabetische Stoffwechsellage zeigten, kam es zu einer hoch signifikanten Besserung der Zuckerwerte (siehe auch

Abbildung 11). Das Ausmaß der Änderung des Nüchtern-Blutzuckers und des 2h-Wertes im OGTT ließ sich nicht zu den Parametern der Schwere der obstruktiven Schlafapnoe korrelieren.

Die Patienten der Therapiegruppe mit zu Beginn der Studie gestörter Glucosehomöostase und/oder pathologischer Glucosetoleranz sowie die Patienten der Kontrollgruppe zeigten keine signifikante Veränderung der Zuckerstoffwechselparameter.

Bei den Patienten der Therapiegruppe mit prätherapeutisch normalen Zuckerstoffwechselparametern kam es zu einer signifikanten Verschlechterung des Nüchtern-Blutzuckers und des 2h-Wertes im oralen Glucosetoleranztest.

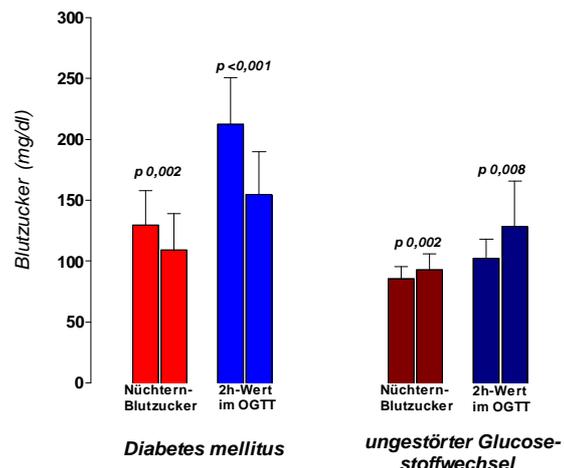


Abbildung 11: Einfluß einer effektiven schlafmedizinischen Therapie auf Nüchtern-Blutzucker und 2h-Wert im OGTT. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung vor Therapie (linke Säule) und bei Kontrolle (rechte Säule).

◆ Bei einem Großteil der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe fanden sich Fettstoffwechselstörungen, wobei insbesondere eine Vermehrung des Gesamt-

cholesterins und des LDL-Cholesterins bei Verminderung des HDL-Cholesterins auffiel. Eine eindeutige Assoziation zwischen dem Ausmaß der Fettstoffwechselstörungen und den Parametern der OSA fand sich nicht, wobei lediglich die HDL-Erniedrigung mit dem AHI schwach korrelierte.

Allerdings konnten Gesamtcholesterin, LDL- und HDL-Cholesterin sowie die Triglyzeride in der Therapiegruppe hoch signifikant verbessert werden (siehe auch Abbildung 12).

Beim Gesamtcholesterin und LDL-Cholesterin war das Ausmaß der Verbesserung mit der Änderung des AHI und des BMI unabhängig assoziiert. Eine Korrelation zwischen der Besserung des Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin und der Besserung der Triglyzeride zu den Parametern der Sauerstoffsättigung und den Schlafstadien (Ausgangswerte und Verlauf) fand sich nicht.

In der Kontrollgruppe änderten sich die Fettstoffwechselfparameter nicht signifikant.

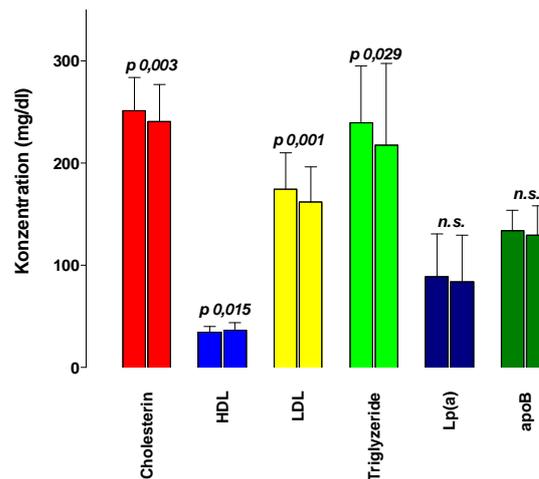


Abbildung 12: Einfluß einer effektiven schlafmedizinischen Therapie auf Fettstoffwechselfparameter. Dargestellt sind Mittelwert und Standardabweichung vor Therapie (linke Säule) und bei Kontrolle (rechte Säule)

IV) Diskussion:

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist häufig vergesellschaftet mit atherogenen Risikofaktoren wie z.B. der arteriellen Hypertonie, einer Adipositas sowie Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen. Hierdurch ist sie mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert [Literatur siehe Einleitung]. Die Rolle der OSA als unabhängiger Risikofaktor wird hierbei kontrovers diskutiert.

Zur Klärung der Frage, ob die OSA als kausaler Faktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie oder von Fett- oder Zuckerstoffwechselstörungen anzusehen ist oder ob lediglich eine erhöhte Koinzidenz vorliegt, sollte zunächst einmal eine gehäufte Assoziation vorliegen. Ferner sollten pathophysiologische Mechanismen für eine eventuelle Kausalität dargestellt werden können. Zuletzt könnte eine Beeinflussung von arteriellem Bluthochdruck, Zucker- und Fettstoffwechselstörungen durch eine effektive Therapie der Schlafapnoe einen Hinweis auf Kausalität geben. Für die arterielle Hypertonie konnte auf diese Weise ein kausaler Zusammenhang zur OSA nachgewiesen werden [Literatur siehe Büchner et al. 1998 und Silverberg et al. 1998]. Man kann davon ausgehen, daß viele der bislang als „essentiell“ klassifizierten arteriellen Hypertonien in Wahrheit durch OSA verursachte sekundäre Hypertonien sind. Schlafmedizinische Untersuchungen werden nach den demnächst erscheinenden Empfehlungen der Deutschen Hochdruckliga Bestandteil der Hypertonie-Diagnostik sein.

Zwar liegen für Zucker- und Fettstoffwechselstörungen Daten zur Assoziation mit OSA vor [Literatur siehe unten], jedoch konnte der Einfluß einer effektiven Therapie der OSA prospektiv in einem großen Patientenkollektiv (statistisch verwertbar) bislang nicht dargestellt werden. Ein wesentliches Problem ist hierbei, daß es schwierig ist, eine entsprechende Kontrollgruppe zu definieren. OSA-Patienten einer Plazebo-Gruppe für nächtliche Maskenatmung (nCPAP bzw. nBIPAP) oder für mechanische Schnarchhilfe zuzuordnen, wäre technisch zwar möglich, ethisch -zumindest über einen längeren Zeitraum- jedoch nicht vertretbar. Da wenigstens ein wesentlicher Pathomechanismus der Störung des Lipid- und Zuckerstoffwechsels, nämlich ein auch tagsüber erhöhter Sympathikotonus, durch eine effektive Therapie der OSA signifikant erst nach 6 Monaten günstig beeinflußt wird [Narkiewicz et al. 1999], ist jedoch ein längerer

Beobachtungszeitraum erforderlich, wenn der Einfluß einer schlafmedizinischen Therapie auf den Lipid- und Glukosestoffwechsel beurteilt werden soll. In unserer Studie bildeten daher die Patienten, deren schlafmedizinische Therapie nicht effektiv war, die Kontrollgruppe.

Im folgenden sollen mögliche pathophysiologische Mechanismen einer Beeinflussung von Parametern des Zucker- und Fettstoffwechsels durch obstruktive Schlafstörungen beschrieben werden. Außerdem wird anhand der vorliegenden Studie der Einfluß einer schlafmedizinischen Therapie auf den Zucker- und Fettstoffwechsel dargestellt.

Durch die wiederkehrenden Apnoen bei der OSA werden komplexe pathophysiologische Mechanismen in Gang gesetzt, die auf unterschiedliche Weise zu einer Beeinflussung des Lipid- und Zuckerstoffwechsels führen können. Primär sind hier eine Verschlechterung der Sauerstoffsättigung (Hypoxämie) sowie eine Störung der physiologischen Schlaf-architektur (Schlafragmentation) zu nennen.

1. Hypoxämie

Die wiederkehrenden Apnoen bei der OSA führen zu mehr oder weniger tiefen und langen Sauerstoffdesaturationen. So verbringen Schlaf-Apnoe Patienten einen gewissen Teil der Nacht im Zustand der Hypoxämie. Zu unterscheiden ist hierbei die kumulative Dauer der Hypoxämie und die Anzahl der Desaturationen.

Durch eine effektive Therapie mit nCPAP läßt sich in den allermeisten Fällen ein regelrechtes Sauerstoffsättigungsverhalten erzielen.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich ein deutlich gestörtes O₂-Sättigungsverhalten (minimale Sättigung 81,9%, mittlere Sättigung 92,8%, Anteil der Sättigung<90% im Durchschnitt 18,4%). Die Störung im O₂-Sättigungsverhalten war dabei um so ausgeprägter je höher der BMI war. Zusätzlich hatte die Anzahl und Dauer der Apnoen zumindest auf die minimale O₂-Sättigung einen signifikanten Einfluß. Bei unseren effektiv behandelten Patienten konnten erwartungsgemäß sämtliche Parameter des O₂-Sättigungsverhaltens hoch signifikant stark gebessert und in den meisten Fällen sogar normalisiert werden.

Folgen der Hypoxämie: Eine akute Abnahme der Sauerstoffsättigung bewirkt eine Vasokonstriktion [Leuenberger et al. 1992], einen Anstieg der Herzfrequenz [Hedner et

al. 1992b] sowie eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems [Leuenberger et al. 1992, Ziegler et al. 1995, Clark et al. 1980, Somers et al. 1993]. Die akute Hypoxämie und hyperkapnische Azidose wirken dabei synergistisch bei der Erhöhung zirkulierender Katecholamine [Rose et al. 1983; Guilleminault et al. 1984, Somers et al. 1988a und b]. Die Noradrenalin-Ausschüttung *während körperlicher Aktivität* wird durch Hypoxämie erhöht [Rose et al. 1983], wohingegen eine Hypoxämie *in Ruhe* zwar eine Erhöhung der MSNA (muscle sympathetic nerve activity), nicht jedoch eine Erhöhung des Noradrenalins im Plasma verursachte [Rowell et al. 1989]. Die Empfindlichkeit von Barorezeptoren, die im Tiefschlaf normalerweise erhöht ist mit konsekutiv verminderter SNA (sympathic nerve activity) [Conway et al. 1983], wird bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe im Zustand der verminderten Sauerstoffsättigung herabgesetzt, was zu erhöhter SNA [Lapinski et al. 1993] und somit unter anderem zur Entstehung anhaltend hoher Blutdruckwert in der Nacht beiträgt [Ziegler et al. 1995]. Folglich zeigten OSA-Patienten tagsüber [Hedner et al. 1992b] und auch nachts eine vermehrte RR-Antwort auf Hypoxämie.

Die Entwicklung einer Insulinresistenz wird bereits durch eine milde Hypoxämie gefördert [Dionne et al. 1993]. Sauerstoffdesaturationen waren assoziiert mit erhöhten Insulinspiegeln [Grunstein et al. 1993, Strohl et al. 1993, Tiihonen et al. 1992].

Bei schwerer Hypoxämie ist auch eine Vermehrung des anaeroben Stoffwechsels zu erwarten [Cooper et al. 1995].

Ebenfalls konnte gezeigt werden, daß eine Verminderung der Sauerstoffsättigung die Entstehung atherosklerotischer Plaques beschleunigt.

Darüber hinaus führte eine Hypoxämie zu vermehrter Plättchenadhäsion [Bokinsky et al. 1995], wahrscheinlich über den Mechanismus eines erhöhten Sympathikotonus.

Denkbar wäre ferner, daß die Hypoxämie ein Ungleichgewicht zwischen freien Sauerstoffradikalen (ROS, reactive oxygen species) und der „antioxidativen Reserve“, bestehend aus protektiven antioxidierenden Enzymen (Glutathion Peroxidase, Katalase, Superoxid Dismutase) sowie nichtenzymatischen Antioxidantien verursacht, welches mit einer vermehrten Oxidation des LDL einherginge [Wali et al. 1998]. Dies konnte jedoch in einer Studie nicht belegt werden [Wali et al. 1998]. Die Oxidation des LDL im subendothelialen Raum durch freie Sauerstoffradikale geht nach neueren Erkenntnissen mit einer vermehrten Atherogenität einher.

Die möglichen Auswirkungen einer Hypoxämie bei OSA-Patienten sind in Abbildung 13 dargestellt.

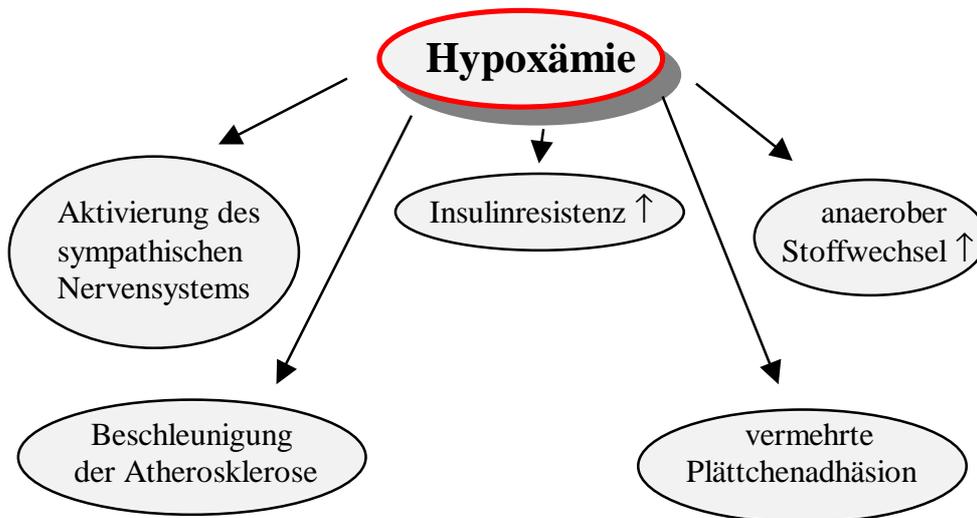


Abbildung 13: Folgen der Hypoxämie bei OSA-Patienten

2. Schlaffragmentation

Eine Schlaffragmentation führt zu typischer Veränderung der Schlafstadien bei nur geringer Abnahme der Schlafdauer [Bonnet et al. 1991]. Durch die wiederkehrenden Apnoen und Hypopnoen, jedoch auch durch andere respiratorische (Schnarchen) oder nicht respiratorische (Beinbewegungen beim periodic leg movement syndrome [PLMS], Schmerz, exogene Störungen wie z.B. Lärmbelastigung während des Schlafes) Ereignisse kommt es zu gehäuftem zentralnervösen Weckreaktionen (arousals/awakenings), die die physiologische Abfolge der Schlafstadien im Schlafzyklus stört. Hierdurch nimmt bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom insbesondere der Tiefschlaf- und REM-Schlafanteil ab. Die Weckreaktionen stellen dabei einen vermehrten physiologischen Streß dar. Hierdurch, aber auch durch die Veränderung des Anteils der einzelnen Schlafstadien, kommt es zu einer nächtlichen Störung der Hormonsekretion, wobei insbesondere Streßhormone [Fletcher et al. 1987] und growth hormone (GH) [Clark et al. 1979] betroffen sind.

Bei unseren Patienten lag zu Beginn der Studie eine gestörte Schlafarchitektur vor. Es zeigte sich eine Verminderung des Tiefschlafes und des REM-Schlafes sowie eine Vermehrung des Wachstadiums mit konsekutiver Abnahme der Schlafeffizienz. Zwar wurden Weckreaktionen in der vorliegenden Studie nicht dokumentiert, jedoch ist davon auszugehen, daß die Störung der Schlafarchitektur durch vermehrte arousals und

awakenings verursacht wurde. Das Ausmaß der Störung der Schlafstadien war mit dem AHI sowie der maximalen und mittleren Apnoedauer assoziiert.

3. Streßhormone

Körperlicher Streß führt zu einer Erhöhung von Noradrenalin, ACTH und Cortisol [Johnson et al. 1992]. Sowohl die wiederkehrenden Hypoxämien als auch die gehäuften zentralnervösen Weckreaktionen sind bei Patienten mit obstruktiver SBAS als Auslöser körperlicher Streßreaktionen anzusehen, somit ist bei den Patienten der vorliegenden Studie mit höheren Spiegeln von Streßhormonen zu rechnen. Allerdings wurden Streßhormone in unserer Studie nicht bestimmt.

Streßhormone (Katecholamine [Adrenalin und Noradrenalin], Cortisol, Glucagon sowie Somatotropin) antagonisieren die Wirkung des Insulins und fördern so beispielsweise die Lipolyse mit nachfolgend erhöhten freien Fettsäuren und in der Folge auch einer Erhöhung der Triglyzeride [Howard et al. 1993]. Als kontrainsulinäre Hormone üben sie ferner einen negativen Einfluß auf den Zuckerstoffwechsel aus.

a.) Cortisol

Cortisol ist ein Hormon der Nebennierenrinde, dessen Sekretion -vermittelt durch Corticotropin (=ACTH)- bei Streß vermehrt ist. Cortisol zeigt eine zirkadiane Rhythmik, die jedoch nur wenig durch den Schlaf beeinflusst wird. Die durchschnittlichen Cortisol-Werte im 24h-Sammelurin wurden durch Schlafentzug nicht verändert [Davidson et al. 1991]. Andere Studien wiederum fanden eine Verzögerung des morgendlichen Cortisol-peaks nach verzögertem Schlafeintritt [Born et al. 1988] sowie eine Erhöhung des Cortisols bei unbehandelten Schlafapnoe-Patienten [Strohl et al. 1994]. Ein Einfluß auf den Cortisol-Spiegel zeigte sich jedoch unter nCPAP nicht [Chin et al. 1999, Cooper et al. 1995, Brooks et al. 1994]. Unter Schlafentzug kam es zu einem ca. eine Stunde früheren Cortisol-peak, wohingegen der Cortison-peak durch Wiederaufnahme des Schlafes eine Stunde später als normal auftrat. Dies spricht für einen initial hemmenden Einfluß des Schlafes auf die Cortisolfreisetzung [Davidson et al. 1991]. Die Cortisolfreisetzung war zusätzlich zum Schlafeintritt (sleep onset) auch während des Tiefschlafes minimal [Weitzmann et al. 1983].

Cortisolspiegel wurden bei unseren Patienten nicht bestimmt.

Erhöhte Cortisolspiegel bei OSA-Patienten [Strohl et al. 1994] könnten durchaus eine Rolle bei der Beeinflussung des Zucker- und Fettstoffwechsels spielen. Der günstige Einfluß einer effektiven schlafmedizinischen Therapie dürfte jedoch nicht durch eine Senkung des Cortisolspiegels vermittelt sein, da sich eine solche in mehreren Studien zuvor bei CPAP-Patienten nicht zeigte [Chin et al. 1999, Cooper et al. 1995, Brooks et al. 1994].

b.) Aktivierung des sympathischen Nervensystems

Bei Gesunden fällt die Sympthikusaktivität im Non-REM-Schlaf ab [Hornyak et al. 1991, Somers et al. 1995]. So sinkt die MSA (muscle sympathetic activity) im Schlafstadium 2 auf 90% (mit K-Komplex-assoziierten Spitzen), im Tiefschlaf (Stadium 3 und 4) auf 71% ab, wohingegen es im REM-Schlaf zu einer Zunahme der MSA kommt [Hornyak et al. 1991]. Diese „autonome Antwort im Schlaf“, nämlich die Reduktion des Sympathikotonus, ist bei OSA-Patienten vermindert. Im Urin und im Plasma von Patienten mit einer OSA ließen sich nachts und auch tagsüber erhöhte Noradrenalin-Spiegel nachweisen, die nach effektiver Therapie der OSA durch Tracheotomie bzw. nCPAP reversibel waren [Somers et al. 1995, Hedner et al. 1992a, Fletcher et al. 1987, Barruzzi et al. 1991, Clark et al. 1980, Eisenberg et al. 1990, Ozaki et al. 1986, Carlson et al. 1993, Eisensehr et al. 1998]. Im 24h-Sammelurin waren Katecholamine bei OSA-Patienten auf das Doppelte der Norm erhöht [Clark et al. 1980, Fletcher et al. 1987, Carlson et al. 1993, Ziegler et al. 1997].

Die Reduktion des nächtlichen Sympathikotonus zeigte sich hierbei unmittelbar nach Beginn der nCPAP-Therapie, wohingegen sich der erhöhte Sympathikotonus im Wachzustand erst nach 6 Monaten signifikant besserte [Narkiewicz et al. 1999].

Die erhöhten Noradrenalin-Spiegel korrelierten hierbei nicht mit dem AHI, wohl aber mit dem Ausmaß der Sauerstoffdesaturationen [Ozaki et al. 1986]. In einer Studie fand sich jedoch zumindest tendenziell auch eine Korrelation mit dem AHI [Eisenberger et al. 1990]. Auch konnte eine Korrelation zwischen der Noradrenalin-Erhöhung und dem Ausmaß der Schlaffragmentation (Wachphasen) gezeigt werden [Prinz et al. 1979].

Ein erhöhtes Noradrenalin spiegelt die Aktivität des sympathischen Nervensystems (SNS) wider [Fletcher et al. 1987]. Mikroneurographische Messungen der Entladungsfrequenz autonomer Nerven (MSNA, muscle sympathetic nerve activity) korrelieren mit den Plasma-Noradrenalin-Spiegeln [Carlson et al. 1993] und

repräsentieren somit ebenfalls die SNA (sympathic nerve activity). Jedoch haben sie den Vorteil, daß die *momentane* sympathische Aktivität beurteilt werden kann. Auch mittels MSNA konnte in mehreren Untersuchungen *nachts* und auch *tagsüber* eine erhöhte SNA bei Patienten mit einer OSA nachgewiesen werden [Carlson et al. 1993, Leunberger et al. 1995]. In einer Studie, die die MSNA im Wachzustand bei OSA-Patienten zum Zeitpunkt der Erstdiagnose sowie nach 1, 6 und 12 Monaten CPAP untersuchte, zeigte sich aber erst nach 6 Monaten ein signifikanter Abfall der MSNA [Narkiewicz et al. 1999].

Auch andere Faktoren, wie z.B. Bluthochdruck, Adipositas und höheres Lebensalter führen zu einer sympathischen Aktivierung, deren Ausmaß jedoch nicht das der OSA-Patienten erreicht, so daß sie als alleinige Ursache des erhöhten Sympathikotonus bei OSA-Patienten nicht geltend gemacht werden können [Prinz et al. 1984, Leunberger et al. 1995, Somers et al. 1995, Hedner et al. 1988], jedoch sicherlich zu einer Erhöhung des Sympathikotonus beitragen.

Die Ursache der erhöhten sympathischen Aktivität während der Nacht ist nicht ganz geklärt. Eine Verminderung der Noradrenalin-Clearance liegt im Alter nicht vor, so daß erhöhte Noradrenalin-Werte Folge einer vermehrten Freisetzung sein müssen. Unter Gabe von Clonidin kommt es zu einem Abfall der Freisetzung von Norepinephrin, so daß zumindest teilweise eine zentrale Steuerung angenommen werden darf [Prinz et al. 1984].

Beim Gesunden kommt es zu einer Hemmung der MSNA durch arterielle und kardiopulmonale Barorezeptoren, durch Chemorezeptoren sowie Dehnungsrezeptoren in der Lunge. Die Atmung selbst wirkt über pulmonale Afferenzen sympathikoinhibitorisch [Somers et al. 1989a, Somers et al. 1989b, Somers et al. 1988b], ebenso senken Blutdruckanstiege über Baroreflexe den Sympathikotonus [Somers et al. 1991]. Vorstellbar wäre also, daß eine verminderte Hemmung dieser Reflexe bei der OSA vorliegt, die den erhöhten Sympathikotonus erklären könnte. Die Empfindlichkeit der Baroreflexe wird durch das Vorliegen einer Hypoxämie und die Verminderung des Tiefschlafes, einer Situation, die -wie bereits erwähnt- bei OSA-Patienten vorliegt, herabgesetzt [Lapinski et al. 1993]. Bei OSA-Patienten wirken Hypoxie und Hyperkapnie sympathikusaktivierend [Somers et al. 1989a, Somers et al. 1989b], insbesondere wenn während der Apnoe die sympathikoinhibitorischen pulmonalen Afferenzen „geblockt“ sind. Während einer hypoxischen Apnoe ließ sich eine akute Erhöhung des Noradrenalins nachweisen [Fletcher et al. 1987, Vitiello et

al. 1982]; die Noradrenalin-Freisetzung unter Hypoxie war jedoch bei OSA-Patienten höher als bei Patienten ohne schlafbezogene Atmungsstörung [Ziegler et al. 1997]. Die MSA wurde während einer Apnoe unter Raumluft mehr erhöht als während einer Apnoe unter 100% O₂-Atmung [Leuenberger et al. 1995]. Zusätzlich zur Hypoxie wirkt die bei OSA-Patienten ebenfalls vorkommende CO₂-Retention (Hyperkapnie) synergistisch bei der Erhöhung des Sympathikotonus [Somers et al. 1989a, Somers et al. 1989b, Jennum et al. 1989, Guilleminault et al. 1984, Rose et al. 1983].

Darüber hinaus liegen bei OSA-Patienten häufig Co-Faktoren vor, die mit einem erhöhten Sympathikotonus einhergehen (Adipositas, Hypertonie, Insulinresistenz).

Durch die beschriebenen Mechanismen, die in Abbildung 14 zusammengefaßt sind, läßt sich der bei OSA-Patienten vorliegende erhöhte Sympathikotonus erklären.

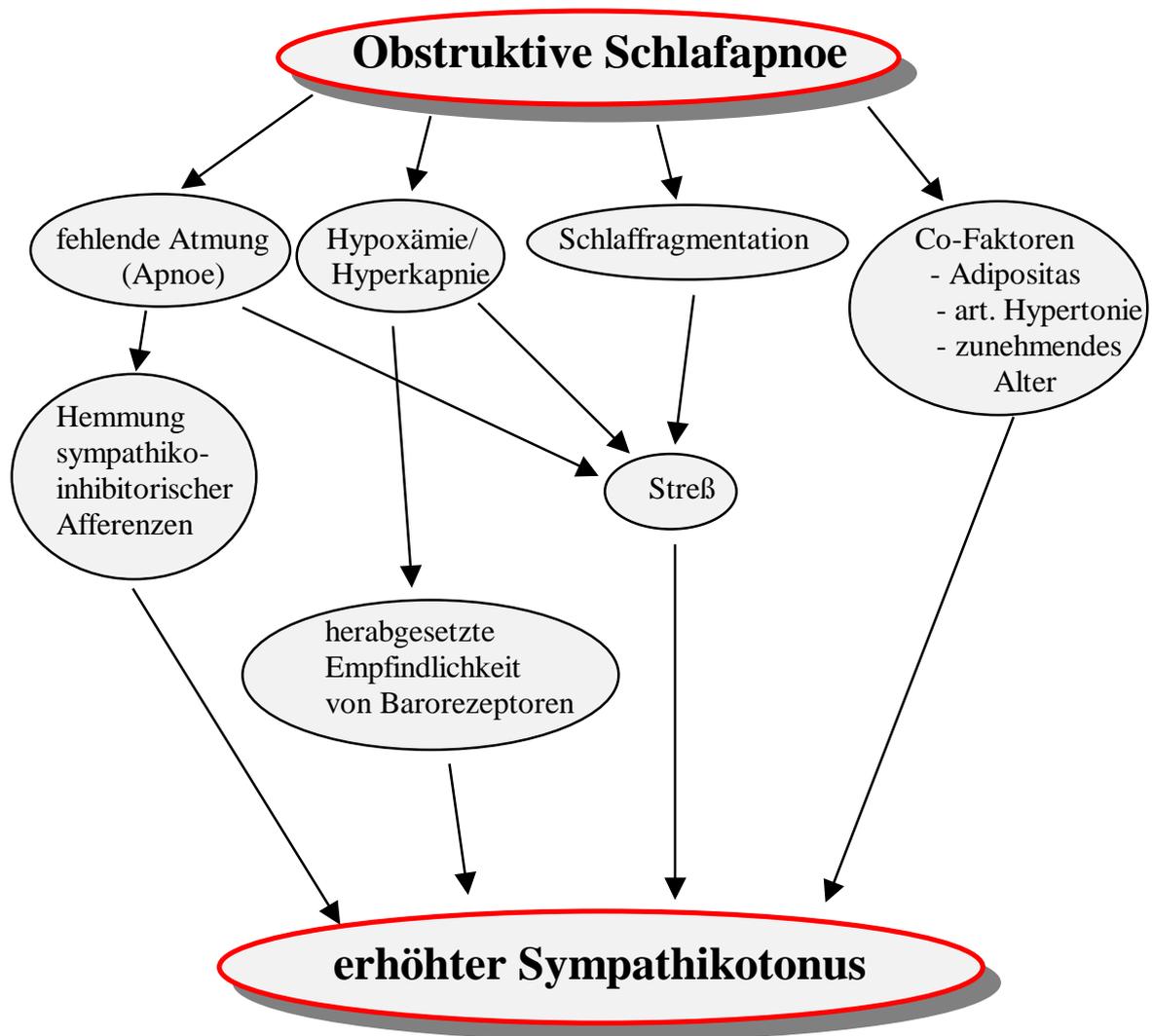


Abbildung 14: Mechanismen der Beeinflussung des Sympathikotonus durch eine obstruktive Schlafapnoe

In unserem Patientenkollektiv charakteristische Merkmale waren u.a. erhöhter AHI, gestörtes Sauerstoffsättigungsverhalten, gestörte Schlafarchitektur und Adipositas. Zwar wurde eine Bestimmung der Katecholamine oder der sympathischen Aktivität mittels MSNA in dieser Studie nicht durchgeführt, doch kann man aufgrund der beschriebenen pathophysiologischen Zusammenhänge davon ausgehen, daß auch bei unseren Patienten, wie in zahlreichen Studien zuvor, ein erhöhter Sympathikotonus zumindest während der Nacht, wahrscheinlich auch tagsüber vorlag. Das Ausmaß der Sympathikusaktivierung wurde dabei zumindest teilweise durch Parameter, die die

Schwere der OSA bestimmen (Anzahl und Dauer der Apnoen/Hypopnoen, O₂-Sättigungsparameter, Störung der Schlafarchitektur), beeinflusst. Andererseits wirken bei unseren Patienten auch andere Faktoren auf den Sympathikotonus ein, die zumindest nicht direkt mit der Schwere der OSA zusammenhängen (z.B. Übergewicht, Hypertonie, Insulinresistenz). Dennoch ist davon auszugehen, daß auch bei unseren Patienten, wie in zahlreichen Studien zuvor gezeigt werden konnte, durch eine erfolgreiche Therapie der Schlafstörung eine Senkung des zuvor erhöhten Sympathikotonus erreicht wurde.

Metabolische Folgen des erhöhten Sympathikotonus (siehe auch Abbildung 15): Das Vorliegen einer erhöhten Sympathikusaktivität führt zu einer erhöhten Lipidmobilisation im Fettgewebe (Lipolyse), besonders bei erhöhtem Cortisol und vermindertem Insulin bzw. verminderter Insulinwirkung bei Insulinresistenz, die wiederum durch Katecholamine gefördert wird [Howard et al. 1993]. Die vermehrte lipolytische Aktivität spiegelt sich in der Vermehrung zirkulierender freier Fettsäuren (free fatty acids, FFA) wider. FFA werden weiter in der Leber metabolisiert zu Triglyzerid-reichen VLDL. Bezüglich des Zuckerstoffwechsels führen Katecholamine als kontrainsulinäre Hormone zu einer Erhöhung des Blutzucker, ferner fördern sie die Entwicklung einer Insulinresistenz [Howard et al. 1993].

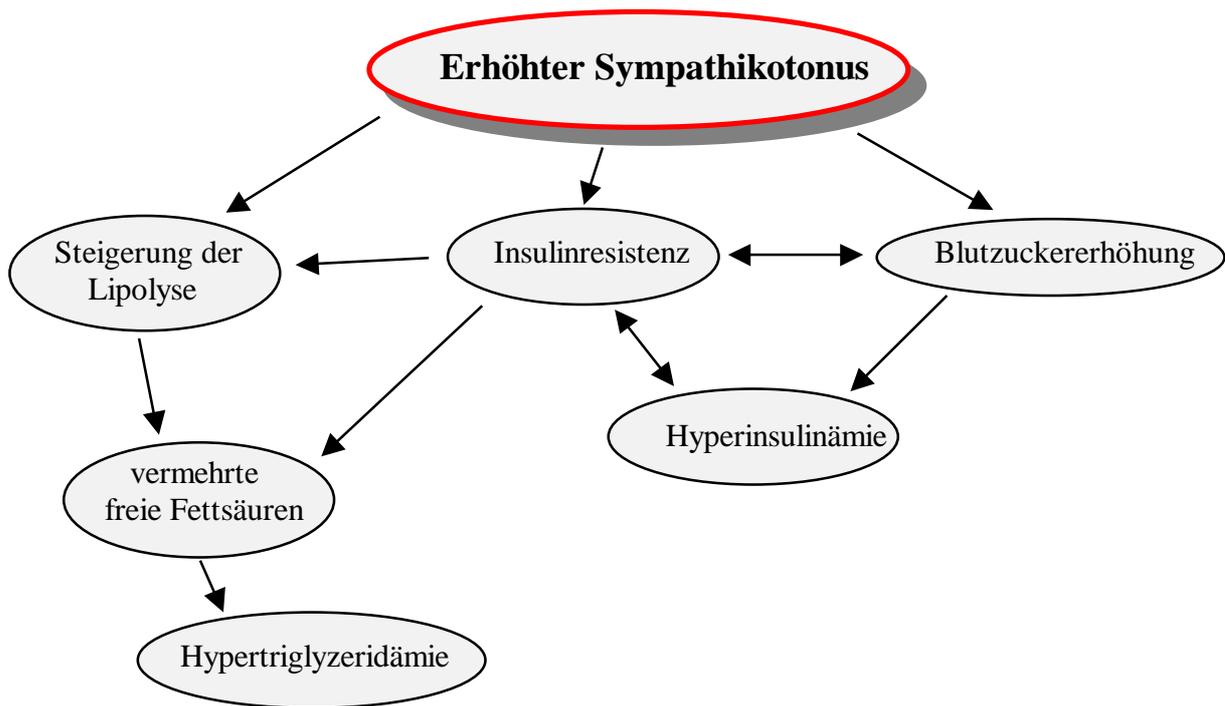


Abbildung 15: Metabolische Folgen eines erhöhten Sympathikotonus bei OSA-Patienten

Somit könnten die beschriebenen Fett- und Zuckerstoffwechselstörungen bei unseren Patienten zumindest teilweise durch eine vermehrte sympathische Aktivierung während des Schlafes und auch tagsüber verursacht sein. Die Verbesserung der Lipid- und Zuckerparameter könnte teilweise mit einer Senkung des Sympathikotonus unter Therapie erklärt werden.

c.) Wachstumshormon (=Somatotropin, human growth-hormon [GH])

GH ist ein wesentliches anaboles Hormon im Intermediärstoffwechsel, welches von den somatotropen Zellen des Hypophysenvorderlappens synthetisiert und ausgeschüttet wird. Mehrere Stimuli sind bekannt (sleep onset, proteinreiche Ernährung, akute Hypoglykämie und andere Stressoren). Die GH-Sekretion wird stimuliert durch GH-RH sowie inhibiert durch Somatostatin. Die GH-Sekretion wird aber auch inhibiert durch erhöhtes Alter, Obesitas, Insulin und Glukose [Felig et al. 1971, Marchesi et al. 1989, Meistas et al. 1982, Minuto et al. 1988].

Bei Gesunden wird GH während der ersten zwei bis drei Stunden des Schlafes sezerniert, was an das Vorliegen von Tiefschlaf (SWS) gekoppelt ist [Cooper et al. 1995, Saini et al. 1993, Grunstein et al. 1986 und 1989, Späth-Schwabe et al. 1995,

Prinz et al. 1983; Davidson et al. 1991]. Bei verspätetem sleep-onset und SWS-Eliminierung ist die GH-Ausschüttung folglich verzögert und vermindert [Born et al. 1988], ein isolierter REM-Entzug änderte die GH-Sekretion nicht.

Somit ist bei OSA-Patienten mit Schlafragmentation und vermindertem Tiefschlaf die GH-Sekretion vermindert, was unter effektiver Therapie mit nCPAP bereits nach einer Nacht reversibel ist [Cooper et al. 1995, Saini et al. 1993, Grunstein et al. 1989, Grunstein et al. 1986]. Brooks et al. fanden in ihrer Studie an 10 sehr adipösen (BMI 42,7 +/- 4,3 kg/m²) mit CPAP behandelten Patienten (höhergradige OSA) jedoch keine Änderung des GH [Brooks et al. 1994].

Metabolische Folgen einer verminderten GH-Sekretion: GH besitzt lipolytische Aktivität [Boyle et al. 1992]. Eine GH-Verminderung führt somit zu einer verminderten Lipolyse und Abnahme der freien Fettsäuren. Unter nCPAP-Therapie wird wieder vermehrt GH sezerniert, was zu einer vermehrten Lipolyse und folglich erhöhten FFA und Triglyzeriden unter Therapie führen kann. Dieser Zusammenhang wurde auch in Studien von Saini, Cooper gezeigt [Saini et al. 1993, Cooper et al. 1995]. Außerdem hat GH stimulierende Effekte auf die Proteinbiosynthese. GH hemmt ferner die periphere Insulinwirkung und den zelluläre Glukose-uptake und erhöht die hepatische Glukoseproduktion.

Die Ursachen und Folgen einer verminderten GH-Sekretion in der Nacht bei OSA-Patienten sind in Abbildung 16 zusammengefaßt.

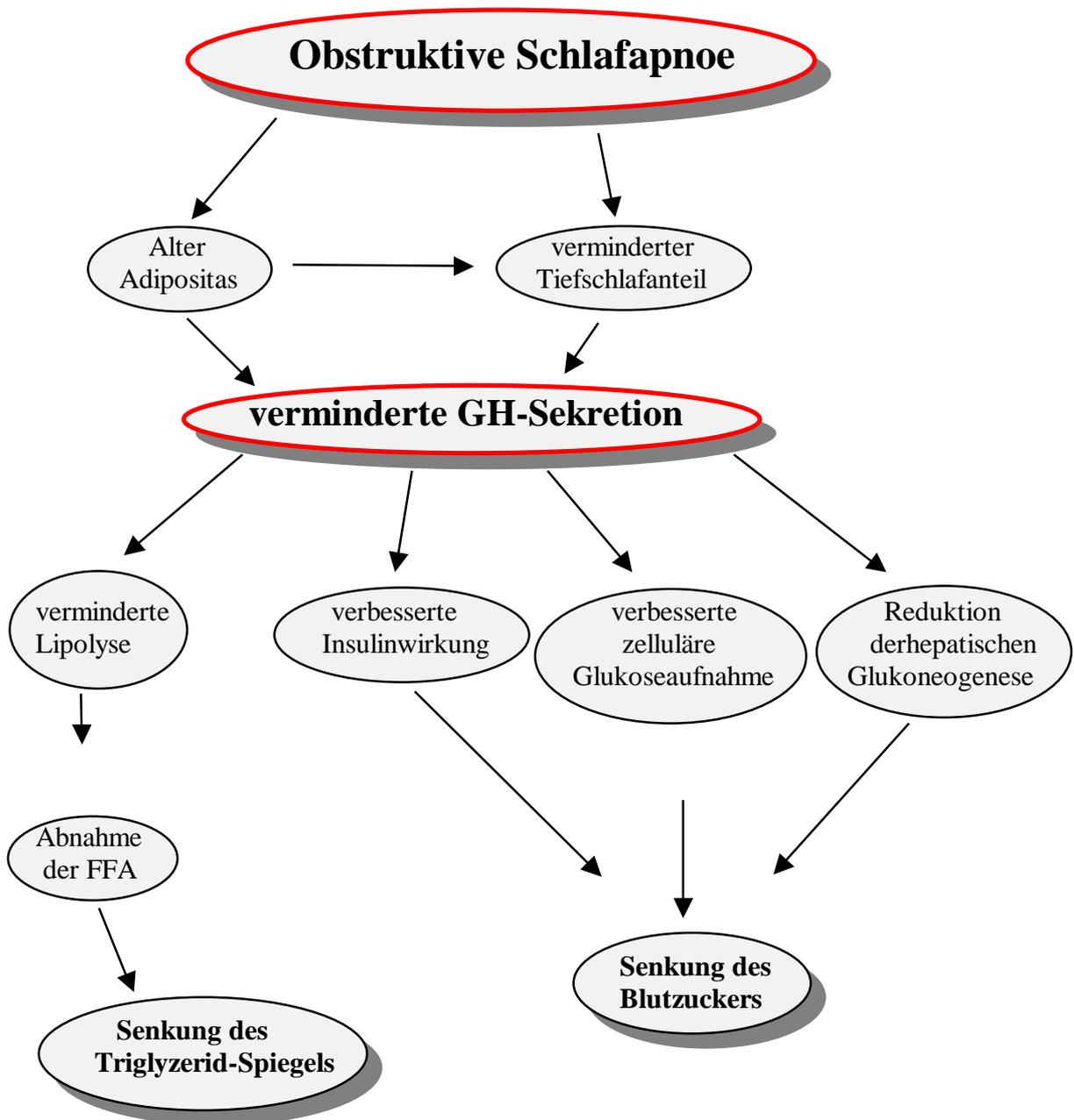


Abbildung 16: Ursachen einer verminderten GH-Sekretion und deren Auswirkung bei OSA-Patienten

Bei unseren Patienten lag zu Beginn der Studie eine gestörte Schlafarchitektur mit unter anderem vermindertem Tiefschlafanteil vor. Die Reduktion des Tiefschlafes korrelierte mit dem AHI sowie der maximalen und mittleren Apnoedauer. Somit ist insbesondere bei unseren Patienten mit hohem AHI von einer verminderten GH-Sekretion während der Nacht auszugehen. Mögliche metabolische Folgen wären eine verminderte Lipolyse sowie eine Senkung des Blutzuckers durch vermehrte Glukoseaufnahme in die Zellen, verminderte hepatische Glukoneogenese und eine verbesserte Insulinwirkung. Die

verminderte GH-Wirkung würde also einen **positiven** Effekt auf den Lipid- und Zuckerstoffwechsel ausüben. Ebenso würde eine möglicher Anstieg des Tiefschlafanteils unter Therapie der Schlafstörung die nächtliche GH-Sekretion erhöhen. Dies würde zu einer vermehrten Lipolyse mit konsekutiv erhöhten FFA und Triglyzeriden sowie zu einer negativen Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels führen.

In unserem Patientenkollektiv zeigte sich bei den effektiv behandelten Patienten nur eine geringfügige, statistisch nicht signifikante Anhebung des Tiefschlafanteils. Somit ist von einer relevanten Erhöhung der GH-Sekretion durch eine effektive schlafmedizinische Therapie mit damit verbundenen „schädlichen“ metabolischen Einflüssen nicht auszugehen. Allerdings zeigte sich im Subkollektiv der effektiv behandelten Patienten mit prätherapeutisch normalen Zuckerwerten und Triglyzeriden unter der schlafmedizinischen Behandlung eine signifikante **Verschlechterung** der Zucker- bzw. Triglyzeridwerte. Diese Effekte könnten durchaus durch eine Erhöhung der GH-Sekretion in der Nacht verursacht sein. Aber auch bei den genannten Patienten wurde der Tiefschlafanteil unter der effektiven Therapie nicht signifikant verbessert. Ferner korrelierte der Anstieg der zuvor normalen Zucker- und Triglyzeridwerte nicht mit der Änderung des Tiefschlafanteils.

4. Obesitas

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe sind häufig adipös [Guilleminault et al. 1978, Kopelman et al. 1986]. Andererseits leiden mehr als 50% der Adipösen an eine OSA [Young et al. 1993]. In einer Untersuchung an Patienten mit Adipositas Grad III (BMI > 40 kg/m²) litten 77% der Männer aber nur 7% der Frauen an einer OSA [Rajala et al. 1991].

Zahlreiche Studien zeigten bisher eine vermehrte Mortalität bei erhöhtem und teilweise auch bei stark erniedrigtem Körpergewicht [Literatur hierzu siehe Calle et al. 1999]. Prospektive Studien, die Raucher und Patienten mit anderen Krankheiten ausschlossen, fanden eine lineare Beziehung zwischen Todesrate und steigendem Körpergewicht ohne Erhöhung des Risikos bei den sehr schlanken Probanden [Literatur siehe Calle et al. 1999]. Eine kürzlich erschienene Studie zeigte, daß das Risiko zu sterben bei Adipösen stark vom Rauchen und gleichzeitigen Vorliegen von Erkrankungen beeinflusst wird [Calle et al. 1999]. Bei „gesunden“ nicht rauchenden Menschen lag der bezüglich der

Mortalität günstigste BMI bei 23,5-24,9 kg/m² für Männer und bei 22,0-23,4 kg/m² für Frauen. Im Vergleich dazu betrug das relative Risiko zu sterben bei einem hohen BMI 2,58 für Männer und 2,00 für Frauen [Calle et al. 1999].

Vermehrtes Übergewicht, insbesondere im Bereich des Abdomens hat einen negativen Einfluß auf den Lipidstoffwechsel und fördert die Entwicklung einer Insulinresistenz [Frayn et al. 1992, Modan et al. 1985, Golay et al. 1986]. Es konnte jedoch gezeigt werden, daß die Lokalisation der Fettvermehrung mehr als ihr Ausmaß das Risiko für Obesitas-bezogene Störungen bestimmt [Bjorntorp 1997a]. So ist eine Vermehrung des intra-abdominellen Fetts (Mesenterium, Omentum) [VFA, visceral fat accumulation] ein besserer Prädiktor für KHK als der BMI [Nakamura et al. 1994]. Der androide Fettverteilungstyp (Stammfettsucht) ist eng mit dem metabolischen Syndrom verknüpft und wurde als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor erkannt [Larsson et al. 1984], wohingegen die typische weibliche Adipositas offenbar kein erhöhtes Risiko mit sich bringt [Janka 1996]. Eine VFA korreliert eng mit einer HDL-Verminderung und einer LDL-Erhöhung [Bjorntorp 1997b].

Viszerale Fettvermehrung [Shinohara et al. 1997] und Fettvermehrung im Nackenbereich [Mortimoe et al. 1998] sind ebenfalls Risikofaktoren für eine OSA bei adipösen Patienten. Andererseits kann eine Gewichtsreduktion um 5-10% neben dem Blutdruck auch das Cholesterin senken und die Glukosetoleranz sowie eine bestehende OSA verbessern [Eckel et al. 1998]. Nach der American Heart Association ist die Adipositas auf gleicher Stufe wie Nikotin, Cholesterin und körperliche Inaktivität als Risikofaktor für eine KHK anerkannt [Eckel et al. 1998]. Adipöse Patienten haben höhere FFA-Konzentrationen im Plasma und zeigen eine verminderte Suppression der Lipolyse durch Insulin, aber auch die vermehrten Fettmassen sind zu berücksichtigen [Ferranini 1995]. Übergewicht ist außerdem mit Insulinresistenz und pathologischer Glukosetoleranz vergesellschaftet [Janka 1996]. Die Auswirkungen einer Adipositas auf den Lipid- und Zuckerstoffwechsel bei OSA-Patienten sind in Abbildung 17 zusammengefaßt.

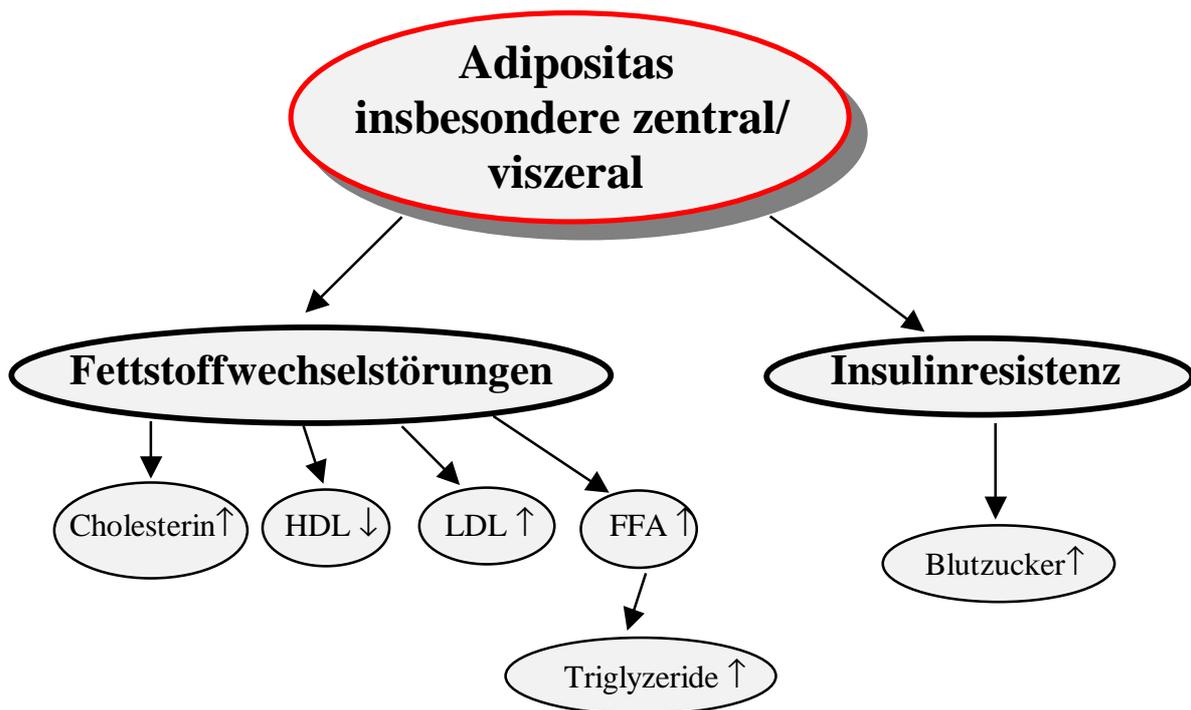


Abbildung 17: Auswirkung einer Adipositas auf Lipid- und Zuckerstoffwechsel bei OSA-Patienten

In unserem Patientenkollektiv waren die meisten Patienten (93,5%) adipös. Etwa die Hälfte der Patienten wiesen eine Adipositas Grad II (BMI 30-40 kg/m²), fast 10% sogar eine Adipositas Grad III (BMI >40 kg/m²) auf. Untergewichtige Patienten fanden sich in unserem Kollektiv nicht. Das Ausmaß der Adipositas korrelierte mit den Triglyzeriden, jedoch nicht mit Gesamt-, LDL- oder HDL-Cholesterin. Die Korrelation mit den Triglyzeriden erklärt sich bei vermehrter Lipolyse und vermehrten Fettmassen durch den erhöhten Anteil an freien Fettsäuren, die zu Triglyzeriden umgewandelt werden, aber auch durch andere Faktoren, die mit der Obesitas häufig vergesellschaftet sind und zu einer Erhöhung der Triglyzeride führen. Hier sind z.B. Insulinresistenz, Fehlernährung und vermehrte sympathische Aktivität zu nennen.

Sowohl eine Adipositas als auch eine Hypertriglyzeridämie stellen unabhängige kardiovaskuläre Risikofaktoren dar. Durch eine mögliche Senkung des Körpergewichtes bei OSA-Patienten durch die Therapie der Schlafapnoe könnte somit das kardiovaskuläre Risikoprofil günstig beeinflusst werden. Der BMI wird jedoch durch eine effektive Therapie der Schlafstörung in der Regel nicht gesenkt [Chin et al. 1999].

Auch bei unseren schlafmedizinisch erfolgreich behandelten Patienten änderte sich über einen Zeitraum von durchschnittlich 6,6 Monaten der BMI nicht.

Allerdings ändert sich offenbar die Fettverteilung [Chin et al. 1999], die, wie oben erwähnt, unabhängig von der gesamten Fettmenge ebenfalls wichtig für die Beeinflussung des kardiovaskulären Risikoprofils ist. So wurde nach 6 Monaten Therapie mit nCPAP die viszerale und subkutane Fettvermehrung signifikant gesenkt [Chin et al. 1999]; jedoch wurde die VFA sowohl in der Gruppe der Patienten mit Gewichtsreduktion als auch ohne Gewichtsreduktion gesenkt, wohingegen eine Verminderung des subkutanen Fettes nur in der Gewichtsreduktionsgruppe gefunden wurde [Chin et al. 1999]. Für diesen Effekt wurde ein Zusammenhang mit der Leptin-Wirkung (nämlich Erhöhung, siehe unten) diskutiert [Chin et al. 1999].

Leptin ist ein Hormon, welches im Fettgewebe produziert wird [Auwerx et al. 1998]. Es induziert eine komplexe Antwort, die Körpergewicht und Energieverbrauch reguliert [Auwerx et al. 1998], und die bei Adipositas eventuell gestört ist. Bei Ratten konnte gezeigt werden, daß Leptin selektiv eine viszerale Adipositas vermindert [Barzilai et al. 1997]. Zwei Studien zeigten allerdings ein Absinken von Leptin unter CPAP nach 3-4 Tagen bzw. 3 Monaten [Chin et al. 1999, Saarelainen et al. 1997], so daß die Verminderung des viszeralen Fettes unter CPAP nicht durch Leptin vermittelt sein dürfte. Die Leptinspiegel waren auch nach 1 und 6 Monaten CPAP noch erniedrigt [Chin et al. 1999]. Die Verminderung des Leptins unter nCPAP könnte durch eine Reduktion des Sympathikotonus erklärt werden, der mit dem Leptinspiegel signifikant positiv korreliert [Snitker et al. 1997].

5. Insulin(resistenz) und Glukose

Insulin ist ein von den B-Zellen der Bauchspeicheldrüse sezerniertes Peptid-Hormon. Die Insulinsekretion unterliegt verschiedenen Einflußgrößen. *Stimulierend* wirken z.B. Glukose, Ketonkörper, kurzkettige Fettsäuren, Mannose, Ribose, Leucin, Arginin, einige Hormone [z.B. STH, ACTH, Glucagon] und Pharmaka [Sulfonylharnstoffe, Beta-Sympathomimetika].

Gehemmt wird die Insulinausschüttung durch Insulin selbst, Katecholamine, Somatostatin, alpha-Mimetika, Phenytoin u.a.. Insulin bewirkt eine Senkung des Blutzuckers und beeinflusst zahlreiche Stoffwechselreaktionen (Förderung des

Glukosetransportes, des Aminosäuren- und Kaliumtransportes, der Glukoseoxidation und Glykogensynthese, der Fettsäure-, Lipid- und Proteinsynthese; gehemmt werden Lipolyse, Ketogenese, Glukoneogenese, Glykogenolyse und Proteolyse).

Als Insulinresistenz bezeichnet man eine verminderte Inulinwirkung verbunden mit erhöhten Insulinspiegeln. Eine Insulinresistenz ist indirekt beurteilbar anhand des (erhöhten) Nüchtern-Insulins im Plasma [Laakso 1993] oder auch direkt durch die „euglycemic insulin clamp“ Methode [Ferranini 1995].

In der Altersklasse von 40-65 Jahren fand sich in der ELY-Studie bei 1122 Patienten, bei denen zuvor keine Zuckerstoffwechselstörung bekannt war, im OGTT bei 4,4% ein Diabetes mellitus und bei 16,2% eine gestörte Glukosetoleranz (alte WHO-Kriterien !) [Williams et al. 1995]. Epidemiologische Daten sprechen für eine Zunahme des Diabetes um das 7-8fache seit 1959. Eine Erklärung hierfür ist in einer Zunahme der Adipositas durch veränderte Eßgewohnheiten und eine Änderung der Alterspyramide mit einer höheren Zahl älterer Menschen in unserer Gesellschaft zu sehen. Durch die kürzliche Änderung der Definition des Diabetes mellitus [The Expert Committee of the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus 1997] anhand eines im Vergleich zur früheren Klassifikation niedrigeren Nüchtern-Blutzuckers müssen sicherlich mehr Patienten als zuvor als manifeste Diabetiker klassifiziert werden.

In unserem Patientenkollektiv zeigten nur 43/143 (30,0%) keine Störung des Zuckerstoffwechsels, bei 31,4% lag eine gestörte Glukosehomöostase und/oder eine pathologische Glukosetoleranz vor. 33,6% der Patienten zeigten bei Erstdiagnose ihrer Schlafstörung eine manifest diabetische Stoffwechsellage. Eine Zuckerstoffwechselstörung kommt also bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe deutlich häufiger vor als bei den etwa gleichaltrigen Patienten der ELY-Studie, wobei allerdings einschränkend anzumerken ist, daß bei der hier vorliegenden Studie die neuen Diagnosekriterien der ADA angewandt wurden (siehe oben). Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zu einem Parameter, der die Schwere der Schlafapnoe beschreibt, ließ sich allerdings nicht finden. Jedoch fand sich eine Korrelation zum BMI. Schlafapnoe-Patienten sind häufig adipös; in unserem Patientenkollektiv waren lediglich 10 Patienten (6,5 %) normgewichtig.

Denkbar wäre also, daß die hohe Inzidenz von Zuckerstoffwechselstörungen bei OSA-Patienten durch eine Adipositas vermittelt ist, die häufig mit einer Insulinresistenz assoziiert ist [Hollenbeck et al. 1987, Fujioka et al. 1987]. Jedoch wäre ebenso denkbar, daß die OSA pathophysiologische Mechanismen in Gang setzt, die zu Insulinresistenz

und somit Zuckerstoffwechselstörungen führen. Hierbei ist in erster Linie an eine vermehrte Sympathikusaktivität bei diesen Patienten zu denken. In einer multivariaten Analyse in unserem Patientenkollektiv zeigte sich kein Zusammenhang mehr zwischen BMI und Blutzucker. Auch mit dem Alter korrelierte der Blutzucker in unserem Patientenkollektiv nicht.

Insgesamt zeigt sich eine häufige Assoziation zwischen Insulinresistenz und den wichtigsten Facetten des Metabolischen Syndroms (Adipositas, Glukoseintoleranz, Dyslipidämie und Hypertonie). Die Insulinresistenz wird hierbei als eigentliche Ursache / wesentlicher kausaler Faktor vermutet [Standl et al. 1996].

Eine Insulinresistenz wird häufig bei Übergewichtigen, insbesondere bei zentraler (abdomineller) Adipositas [Hollenbeck et al. 1987, Fujioka et al. 1987, Anderson et al. 1988] beobachtet. Die Insulinempfindlichkeit vermindert sich hierbei mit steigendem BMI zwischen 27 und 35 kg/m², wobei eine höhere waist to hip-ratio (WHR) ebenfalls -unabhängig vom BMI- die Insulinwirkung erniedrigt [Ferranini 1995]. Eine Insulinresistenz wird auch bei 50% der Hypertoniker und sogar bei 25% der „Normalbevölkerung“ beobachtet [Hollenbeck et al. 1987]. Aber auch zunehmendes Alter ist assoziiert mit gestörter Glukocsetoleranz (IGT) [DeFronzo 1979] durch Insulinresistenz [Rosenthal et al. 1982, Fink et al. 1983]. Die Insulinresistenz wird ferner durch einige Antihypertensiva, wie beispielsweise Thiaziddiuretika und β -Blocker verstärkt, durch andere wiederum gebessert [Stoohs et al. 1996]. Zusätzlich zur Adipositas setzt auch eine verminderte körperliche Aktivität die Insulinwirkung herab [Coon et al. 1992].

Hyperinsulinämie als Folge einer Insulinresistenz wurde in einigen Studien als Risikofaktor für die Entwicklung einer koronaren Herzerkrankung beschrieben [Welborn et al. 1979, Pyörälä et al. 1985, Eschwege et al. 1985]. Erhöhte Insulinspiegel sind auch bei Nicht-Diabetikern mit einer erhöhten Inzidenz von koronarer Herzerkrankung und Herzinfarkten behaftet [Howard et al. 1993]. Andere Studien mit vorwiegend älteren oder Hoch-Risiko-Patienten fanden ein solches Ergebnis nicht [Orchard et al. 1994, Welin et al. 1992]. Eine Studie zeigte einen Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Atherosklerose [Bressler et al. 1992]. Bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 ist das Risiko für die Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen um das zwei- bis vierfache erhöht [Stamler et al. 1993, Assmann et al. 1988, Garcia et al. 1974]. Die kardiovaskuläre Todesrate ist bei Diabetikern im Vergleich zu Nicht-Diabetikern um das 2,5-4fache erhöht, die Lebenserwartung ist deutlich verringert [Gu et al. 1998]. *Mikroangiopathische* Komplikationen (wie

Retinopathie und Nephropathie) sind häufig mit der Diabetesdauer und Schwere der Hyperglykämie assoziiert [Diabetes Drafting Group 1985], wohingegen zu *kardiovaskulären (makroangiopathischen)* Erkrankungen häufig kein oder nur ein schwacher Zusammenhang besteht [Diabetes Drafting Group 1985]. Die Hyperglykämie als solche scheint also nicht die zwei- bis vierfache Risikoerhöhung für kardiovaskuläre Erkrankungen beim Diabetes mellitus zu erklären, vielmehr rücken hier der Insulinspiegel und die Insulinresistenz zunehmend ins Zentrum des Interesses.

(Metabolische) Folgen der Insulinresistenz: Infolge einer Insulinresistenz kommt es zu erhöhten Insulinspiegeln bei jedoch herabgesetzter Insulinwirkung. Hierdurch kommt es zu weitreichenden Veränderungen des Zucker- und Fettstoffwechsels [Howard et al. 1995], aber auch das autonome Nervensystem und der Blutdruck werden beeinflusst.

Die Insulinresistenz ist assoziiert mit Hyperinsulinämie, pathologischer Glukosetoleranz, Hypertriglyzeridämie, Verminderung von HDL-Cholesterin aber auch erhöhtem Blutdruck [Reavan 1988; DeFronzo et al. 1991, Modan et al. 1988, Stout 1990, Haffner et al. 1992, Laakso et al. 1987] und erhöhter sympathischer Aktivität [Kaplan 1991]. Unabhängig vom Alter zeigte sich eine Korrelation zwischen Nüchtern-Insulin und Triglyzeriden (positiv) sowie HDL-Cholesterin (negativ) [Howard et al. 1995, Orchard et al. 1983, Cambien et al. 1987, Modan et al. 1988, Zavorini et al. 1985, Reaven 1988]. Da die physiologische Suppression der Lipolyse durch Insulin [Howard et al. 1995] bei Vorliegen einer Insulinresistenz vermindert ist, kommt es zu vermehrter Lipolyse und folglich erhöhten freien Fettsäuren (FFA) [Reaven 1988]. Die physiologische lipolytische Aktivität des Insulins wird bei Vorliegen von Adipositas und verminderter körperlicher Aktivität, beides Charakteristika der obstruktiven Schlafapnoe, vermindert [Coon et al. 1993]. Eine gestörte Glukosetoleranz [DeFronzo 1979] durch Insulinresistenz [Rosenthal et al. 1982, Fink et al. 1983] ist assoziiert mit erhöhtem Lebensalter, aber auch mit zentraler Obesitas [Fujioka et al. 1987, Anderson et al. 1988], die auch direkt zu einer Erhöhung der FFA führt [Howard et al. 1995]. Beim Gesunden inhibiert Insulin die VLDL-Sekretion [Sparks et al. 1986] (Insulinbehandlung führt zu TG-Senkung [Howard 1987]). Ferner stimuliert Insulin die Lipoproteinlipase-Synthese [Marotta et al. 1995], so daß Insulin die VLDL-Clearance erleichtert und somit VLDL vermindert. Bei Insulinresistenz kommt es folglich zu einer Erhöhung des VLDL durch vermehrte hepatische Synthese [Frayn et al. 1993] und verminderte Clearance [Howard et al. 1995]. VLDL und HDL sind invers miteinander verbunden [Howard et al. 1995], aber auch ein direkter Zusammenhang zwischen

Insulin(wirkung) und HDL liegt vor [Laakso et al. 1990]. Insulin stimuliert ferner die LDL-Rezeptor-Aktivität [Chait et al. 1979]. Zwar sind die LDL-Konzentrationen bei den meisten Patienten mit Insulinresistenz nicht erhöht, aber es scheint Verteilungsstörungen zu geben. Eine Assoziation von Plasmainsulin und small-dense-LDL-Partikeln, die -unabhängig vom absoluten LDL- mit der Entstehung der Atherosklerose assoziiert sind [Steven et al. 1996], wurde gefunden [Howard et al. 1987, Steven 1996]. Erhöhte Insulinspiegel sind ebenfalls mit einem Anstieg von Apolipoprotein B (apoB) verknüpft [Steven et al. 1996]

Eine Messung des Nüchtern-Insulinspiegels oder der Insulinresistenz mittels der „euglycemic insulin clamp“ Methode wurden in dieser Studie nicht vorgenommen. Allerdings geben Nüchtern-Blutzucker und der 2h-Wert im OGTT, die jedoch auch anderen Einflüssen unterliegen, orientierend Auskunft über eine Störung der Insulinwirkung. Bei unseren Patienten fand sich eine Korrelation zwischen Nüchtern-Blutzucker und Triglyzeriden, die in einer multivariaten Analyse unabhängig vom BMI war. Diese Assoziation dürfte Ausdruck einer vermehrten Lipolyse bei gestörter Insulinwirkung sein. Hierdurch kommt es zu vermehrten freien Fettsäuren, die zu Triglyzeriden weiter metabolisiert werden. Zum Gesamt-, HDL- oder LDL-Cholesterin korrelierte weder der Nüchtern-Blutzucker noch der 2h-Wert im OGTT.

Insulin stimuliert auch das sympathische Nervensystem [Philipp 1996]. Insulin-Infusionen führten zu erhöhten Plasma-Norepinephrin-Spiegeln und vermehrter MSNA, eine Hyperinsulinämie ist assoziiert mit erhöhten Katecholaminen und erhöhter SNA [Howard et al. 1993].

Eine Insulinresistenz und (konsekutiv) Hyperinsulinämie wird als Mediator der ungünstigen Effekte einer Adipositas (upper body obesity) auf den Blutdruck sowie den Zucker- und Fettstoffwechsel angesehen. Insulin scheint aber auch eine direkte Wirkung auf die Atherogenese zu haben. Vermutlich wirkt Insulin auf glatte Muskelzellen, die unter Insulineinfluß zu Proliferation, Migration, Aufnahme von Lipiden und Bindegewebs-proliferation stimuliert werden [Standl et al. 1996]. Insulin setzt vermutlich den Wachstumsfaktor IGF 1 frei und spielt eine Rolle in der Regulierung des Plasminogen-Aktivator-Inhibitors PAI 1, indem es die Fibrinolyse inhibiert [Standl et al. 1996].

Einige Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen einer obstruktiven Schlafapnoe und Störungen des Zuckerstoffwechsels (Stoohs et al. 1996, Brooks et al. 1994, Strohl et al. 1994, Tiihonen et al. 1992 und 1993). So zeigte sich eine unabhängige Assoziation

zwischen Insulinresistenz, pathologischer Glukosetoleranz [Stoohs et al. 1996] sowie Nüchtern-Insulin [Strohl et al. 1994] mit der obstruktiven Schlafapnoe. Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen leiden häufiger an Diabetes mellitus [Stoohs et al. 1996], auf der anderen Seite zeigte sich bei Männern mit Typ 2 Diabetes eine hohe Inzidenz einer Schlafapnoe [Strohl et al. 1994, Brooks et al. 1994]. Katsumata et al. fanden bei in ihrer Untersuchung an 34 Patienten mit OSA bei 13 (38,3 %) eine diabetische Stoffwechsellage anhand des OGTT und bei 12 weiteren Patienten (35,3 %) eine pathologische Glukosetoleranz [Katsumata et al. 1991]. In unserem Patientengut zeigte sich eine ähnliche Häufigkeit von Zuckerstoffwechselstörungen bei jedoch eingeschränkter Vergleichbarkeit aufgrund unterschiedlicher Normwerte (s.o.).

Die kausale Verknüpfung dieses Zusammenhanges wird weiterhin kontrovers diskutiert. Unter Einbeziehung der Co-Faktoren einer Insulinresistenz zeigte sich keine signifikante Abhängigkeit zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen (SDB) und Zucker-stoffwechsel [Stoohs et al. 1996]. Zwei Studien deuten darauf hin, daß die Beeinflussung des Zuckerstoffwechsels bei obstruktiver Schlafapnoe durch Obesitas vermittelt ist [Davies et al. 1994, Stoohs et al. 1996]. Davies et al. fanden in ihrer Studie an 15 OSA-Patienten und 18 Schnarchern keine signifikant höheren Nüchtern-Insulin-Spiegel verglichen mit einer Kontrollgruppe (gleiches Geschlecht, Alter, BMI, gleiche Rauch- und Trink-gewohnheiten) [Davies et al. 1994]. Jedoch zeigen andere Studien auch eine Korrelation der Insulinresistenz zum Ausmaß der obstruktiven Schlafapnoe gemessen an der Häufigkeit der Sauerstoffentsättigungen *unabhängig* vom Gewicht [Tiihonen et al. 1993, Stoohs et al. 1996, Strohl et al. 1994, Laakso 1993]. Eine mögliche Ursache der Insulinresistenz bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe ist sicherlich in der Erhöhung der Katecholamine zu suchen [Carlson et al. 1993, Fletcher et al. 1987]. Jedoch zeigten einige Studien auch eine Assoziation zwischen Insulinspiegeln und Sauerstoff-desaturationen [Grunstein et al. 1993, Strohl et al. 1993, Tiihonen et al. 1992]. Ebenfalls bislang nicht sicher geklärt war der Einfluß einer nCPAP-Therapie auf die pathologischen Zuckerstoffwechselveränderungen und Insulinspiegel bei OSA-Patienten.

Die diesbezüglichen Studien, die überwiegend mit kleinen Patientenzahlen durchgeführt wurden, zeigten uneinheitliche Ergebnisse (siehe Tabelle 12). Brooks konnte eine Verbesserung der Insulinresistenz durch nCPAP beobachten [Brooks et al. 1994], wohingegen sich in anderen Studien keine Änderung der erhöhten Insulinwerte durch

nCPAP zeigte [Klausmann et al.1991, Saini et al. 1993, Davies et al. 1994, Chin et al. 1999]. In der Untersuchung von Stoohs an 5 nicht diabetischen Patienten mit schwerer Adipositas (Grad III) und gemessen am RDI (68,5/h im Durchschnitt) auch ausgeprägtem OSAS zeigte nach im Mittel 8 Wochen sogar ein negativer Effekt mit erhöhten Insulin und Zucker-Spiegeln [Stoohs et al. 1993]. Saareleinen fand unter nCPAP nur geringe Effekte auf den Glukosestoffwechsel [Saareleinen et al. 1997]

Die Ursachen einer Insulinresistenz und deren metabolische Folgen bei OSA-Patienten Sind in Abbildung 18 zusammengefaßt.

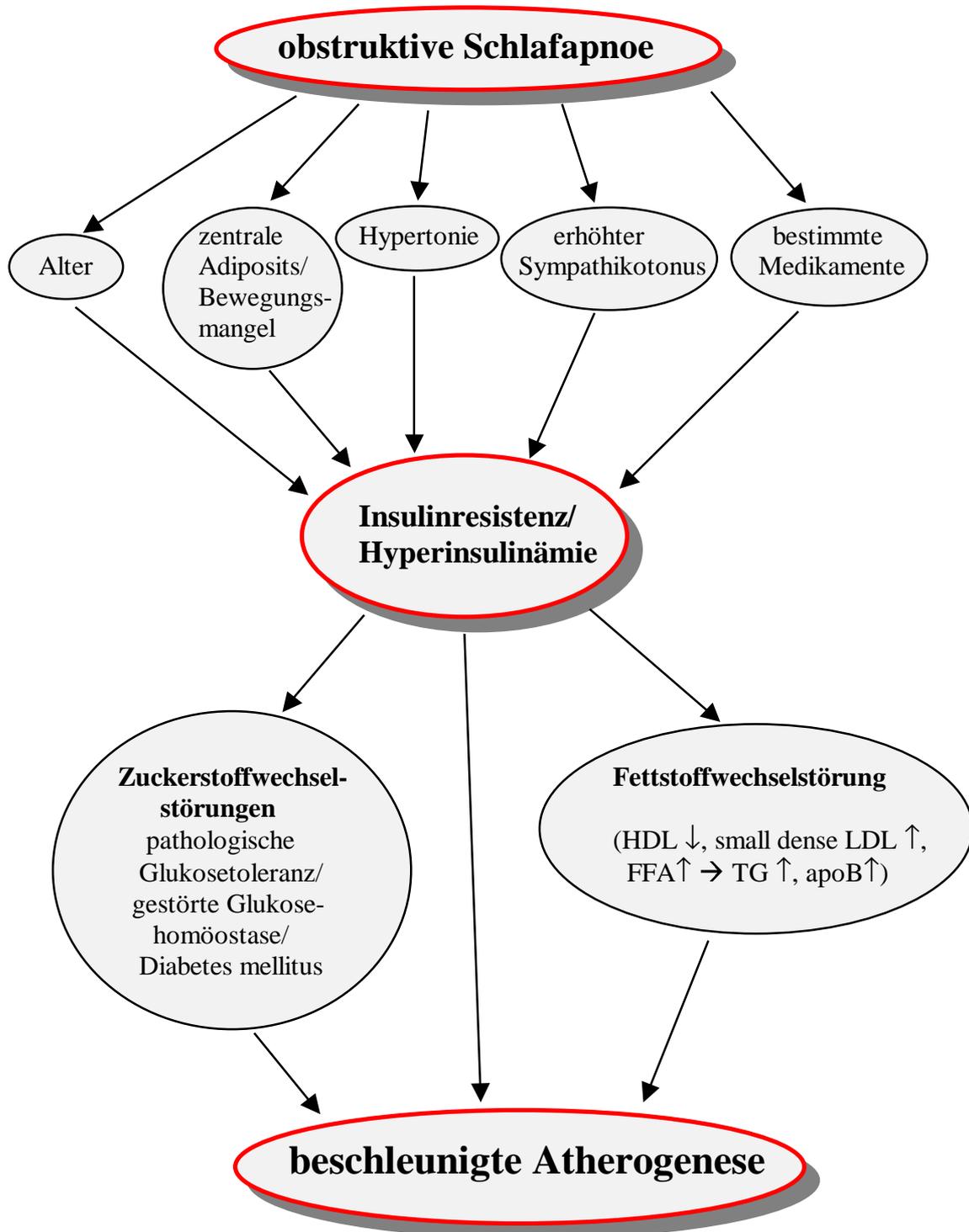


Abbildung 18: Ursachen einer Insulinresistenz und deren metabolische Folgen bei OSA-Patienten

6. Fettstoffwechsel

Physiologie

Triglyzeride als Energieträger sowie Cholesterin als Strukturmolekül von Zellmembranen sowie Ausgangsmolekül der Steroidhormon- und Gallensäurensynthese werden aufgrund ihrer schlechten Wasserlöslichkeit im Blut in Form von Lipoproteinen transportiert. Lipoproteine setzen sich aus Eiweißen (=Apolipoproteine) und Lipiden zusammen. Die Apolipoproteine auf der Oberfläche der Lipoproteine regulieren deren Synthese und Katabolismus. Anhand ihrer Zusammensetzung lassen sich vier Hauptklassen von Lipoproteinen unterscheiden: Chylomikronen sowie VLDL (very low density lipoproteins), LDL (low density lipoproteins) und HDL (high density lipoproteins).

Exogener Transportweg: Die aus dem Darm resorbierten Lipide der Nahrung oder der Gallensäuren (enterohepatischer Kreislauf) werden als **Chylomikronen** nach Passage des intestinalen Lymphsystems und des ductus thoracicus dem Blutkreislauf zugeführt. Ein Großteil der darin enthaltenen Triglyzeride wird in den Kapillaren durch Lipoproteinlipase (LPL) hydrolysiert. Die dabei entstehenden freien Fettsäuren werden der Muskulatur und dem Fettgewebe zur Verfügung gestellt. Die verbliebenen Reste, sog. remnants, binden Apolipoprotein-E-vermittelt an spezifische Rezeptoren der Leberzellen und werden enozytiert.

Endogener Transportweg: Die von der Leber synthetisierten Fette werden in Form von triglyzeridreichen **VLDL** in den Kreislauf sezerniert. Ähnlich den Chylomikronen wird ein Großteil der Triglyzeride durch Lipoproteinlipase hydrolysiert. 60% der VLDL werden von Hepatozyten wieder aufgenommen, während 40% in cholesterinreiche, Triglyzerid-arme **LDL** umgewandelt werden. LDL versorgen extrahepatische Gewebe mit Cholesterin, jedoch wird ein Großteil (ca. 70%) mittels LDL-Rezeptoren von der Leber aufgenommen. Bei erhöhter Konzentration und damit verbundener längerer Verweildauer der LDL im Plasma können sie jedoch auch über LDL-rezeptorunabhängige Mechanismen in Zellen aufgenommen werden. LDL können mit einem großen Protein unbekannter Funktion, dem sog. Apolipoprotein a, eine Verbindung eingehen. Es entsteht **Lipoprotein(a)** [Lp(a)], welches eine große strukturelle Ähnlichkeit mit dem Plasminogen aufweist. **HDL** werden überwiegend von der Leber sezerniert. Sie nehmen Cholesterin aus extrahepatischen Geweben auf und

werden von der Leber wieder aufgenommen oder geben selektiv Cholesterinester an die Leber ab. **Apolipoprotein B (apoB)** ist das wichtigste Protein des LDL. Höhere apoB-Spiegel gehen folglich mit erhöhten LDL-Spiegeln einher. Eine relative Erhöhung des apoB gegenüber LDL spricht für kleinere LDL-Partikel (small dense LDL), was das atherogene Risiko erhöht.

Fettstoffwechselstörungen entstehen mit zunehmendem Alter [Kwiterovich et al. 1978], jedoch wird der Fettstoffwechsel auch moduliert durch Diät, Nikotin, Adipositas und mangelnde körperliche Aktivität [Howard et al. 1993]. Es besteht darüber hinaus ein enger Zusammenhang zwischen Insulinresistenz und Fettstoffwechselstörungen [Steven 1996]. Eine groß angelegte Studie, die bei 4.849 Probanden zwischen 40 und 65 Jahren mit einem Nachbeobachtungszeitraum von mindestens 8 Jahren durchgeführt wurde, zeigte in multivariaten Analysen eine hoch signifikante ($p < 0,001$) altersadjustierte Korrelation zwischen Gesamtcholesterin, HDL, LDL und TG und dem Auftreten schwerwiegender koronarer Ereignisse (tödliche und nicht-tödliche Herzinfarkte sowie plötzliche Herztodesfälle) [Assmann et al. 1996]. Bekanntermaßen fördert LDL-Cholesterin die Atherogenese [Steinberg et al. 1989, Jeppesen et al. 1998]. Zusätzlich zur LDL-Erhöhung besteht auch zwischen einer HDL-Erniedrigung und der Entwicklung einer Atherosklerose eine Assoziation [Wallace et al. 1987]. Ob Triglyzeride als unabhängiger Risikofaktor anzusehen sind, wurde kontrovers diskutiert. Eine Metaanalyse mit >57.000 Patienten mit Hypertriglyzeridämie zeigte jedoch, daß Männer ein um 30%, Frauen ein um 75% höheres kardiovaskuläres Risiko aufweisen, welches unter Berücksichtigung von HDL immer noch signifikant war [Gotto 1998, Hokanson et al. 1996]. Auch in anderen Studien stellten Triglyzeride einen unabhängigen Risikofaktor für KHK dar [Jeppesen et al. 1998, Assmann et al. 1988]. Apolipoprotein B zeigt bei Männer und Frauen gleiche Werte, im Erwachsenenalter ca. 1,2 g/L. Auch ein Erhöhung von apoB ist, möglicherweise sogar stärker als LDL, mit KHK assoziiert [Sharrett et al. 1994]. Viele Studien zeigten eine größere proportionale Erhöhung des apoB im Vergleich zu LDL-Cholesterin bei Patienten mit KHK [Literatur siehe Sharrett et al. 1994]. In einer groß angelegten Studie zeigte sich eine nahezu lineare Assoziation zwischen Intima-Media-Verdickung der Arteria carotis und LDL, apoB, HDL sowie apoI [Sharrett et al. 1994]. Mit zunehmender Carotisdicke (> 0,9 mm) zeigte sich eine verstärkte Assoziation zu erhöhten LDL-Werten im Vergleich zu apoB-Erhöhung und HDL-Reduktion [Sharrett et al. 1994]. KHK-Patienten zeigten eine

höhere apoB-Erhöpfung gegenüber der LDL-Erhöpfung [Sharrett 1994]. Erhöhte Insulinspiegel sind mit einem Anstieg von apoB verknüpft [Steven 1996]. Erhöhte Lp(a)-Werte sind assoziiert mit symptomatischer KHK und cAVK [Willeit et al. 1995]. In einer weiteren Studie an 9936 gesunden Männern und Frauen, die über 14 Jahre beobachtet wurden, zeigte sich für Alter, Diabetes mellitus, Hypertonie, aber auch für Cholesterin und Triglyzeride eine unabhängige Assoziation zu KHK und cAVK [Nguyen et al. 1997]; ferner war Lp(a) ein signifikanter Prädiktor für die spätere Entwicklung einer KHK, jedoch nur ein leichter Risikofaktor für eine cAVK bei Männern und kein signifikanter Prädiktor für cAVK bei Frauen [Nguyen et al. 1997]. In der PROCAM-Studie [Assmann et al. 1996, Assmann et al. 1988] war ein erhöhter Lp(a)-Spiegel mit einem höheren relativen Risiko für das Auftreten schwerwiegender koronarer Ereignisse verbunden als ein erhöhter LDL-Spiegel.

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe weisen im Vergleich zur amerikanischen Durchschnittsbevölkerung um 20% höhere Cholesterinwerte auf. Da eine Erhöhung des Cholesterins um einen Prozentpunkt das Risiko eines Herzinfarktes um 2,5% erhöhte, haben Patienten mit OSA wahrscheinlich ein um 50% erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Myokardinfarktes [Manson et al. 1992]. Davies fand allerdings in seiner Studie an 15 OSA-Patienten und 18 Schnarchern keine signifikant höheren Nüchtern-Lipid-Spiegel (Cholesterin, TG, VLDL, LDL, HDL) verglichen mit einer Kontrollgruppe (gleiches Geschlecht, Alter [+/- 10%], BMI [+/- 15%], gleiche Rauch- und Trinkgewohnheiten). Auch zeigte sich keine Änderung der Fettstoffwechselfparameter unter CPAP [Davies et al. 1994]. Eine weitere Studie konnte allerdings eine Verbesserung von LDL und HDL unter CPAP beobachten, und zwar auch in der Gruppe ohne Gewichtsreduktion [Chin et al. 1999]. Aufgrund der häufig bei OSA-Patienten vorliegenden Insulinresistenz und Adipositas kommt es zu einem Anstieg der freien Fettsäuren (FFA) [Howard et al. 1993]. FFA werden teilweise in der Leber zu Triglyzeriden umgebaut, die Bestandteile von VLDL und LDL werden [Howard et al. 1993]. FFA sind Hauptsubstrat für die VLDL-Synthese in der Leber [Howard et al. 1993]. Neuere Studien schuldigen eine oxidierte Form des LDL für der Förderung der Atherogenese an [Wali et al. 1998], so daß die Oxidation des LDL durch freie O₂-Radikale im subendothelialen Raum als wichtiger Faktor in der Genese der Atherosklerose angesehen wird. Es konnte gezeigt werden, daß die Oxidation des LDL die Aufnahme in die Makrophagen über spezielle Rezeptoren begünstigt [Steinberg et al. 1989]. Für Oxidation „empfindliches“ LDL fördert die Atherogenese, wohingegen

eher unempfindliches LDL vor Atherogenese schützt [Literatur siehe Wali et al. 1998]. Eine vermehrte Empfindlichkeit des LDL gegenüber oxidativem Streß fand sich weder bei hypoxischen noch bei nicht hypoxischen OSA-Patienten gegenüber der Kontrollgruppe [Wali et al. 1998]

Bei unseren Patienten zeigte sich ein auffallend hoher Anteil an Fettstoffwechselstörungen zum Zeitpunkt der Erstdiagnose. 84% wiesen erhöhte Gesamtcholesterinwerte auf, bei 74% bzw. 94% waren HDL erniedrigt bzw. LDL erhöht. Da OSA-Patienten in der Regel noch weitere atherogene Risikofaktoren aufweisen, wurde als „Normwert“ für LDL 100 mg/dl gewählt. Für HDL-Cholesterin, nicht jedoch für LDL-Cholesterin und Gesamt-Cholesterin, zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der Schwere der Schlafapnoe, gemessen am AHI. 39% der Patienten zeigten zu Beginn der Studie erhöhte Triglyzeridwerte. Ein direkter Zusammenhang mit den Parametern der Schlafapnoe fand sich nicht, allerdings korrelierte der Triglyzeridspiegel mit dem BMI. 31% der Patienten zeigten Lp(a)-Spiegel >32 mg/dl, bei 78% war apoB auf >100 mg/dl erhöht. Auch hier konnte keine Assoziation zu einem Parameter der Schlafapnoe statistisch nachgewiesen werden.

Die pathophysiologischen Veränderungen, aufgrund derer die OSA den Fettstoffwechsel beeinflussen könnte, sind sehr komplex. Die primären Folgen der OSA wirken hierbei im wesentlichen nicht direkt auf den Fettstoffwechsel ein, vielmehr beeinflussen sie die sympathische Aktivität, GH-Sekretion und Insulinresistenz. Ein weiterer wichtiger Faktor ist die bei OSA häufige Adipositas. Hierdurch erklärt sich möglicherweise, daß das Ausmaß der pathologischen Fettstoffwechselveränderungen statistisch signifikant nicht eindeutig in einen direkten Zusammenhang mit einem Parameter der OSA gebracht werden konnte. Einen Hinweis auf eine kausale Beziehung zwischen einer OSA und Fettstoffwechselstörungen könnte allerdings eine günstige Beeinflussung der Lipid-Werte durch eine erfolgreiche Therapie der Schlafstörung geben. Hier konnte in der vorliegenden Studie gezeigt werden, daß sich Gesamtcholesterin, HDL, LDL und Triglyzeride unter einer effektiven schlafmedizinischen Behandlung teilweise hoch signifikant gebessert haben, wohingegen bei den ineffektiv therapierten Patienten keine signifikante Änderung beobachtet wurde. Die Änderung des Gesamtcholesterins und des LDL-Cholesterins war um so höher, je schwerer die OSA gemessen am Ausgangs-AHI war. Die vorliegende Studie ist nach unserer Kenntnis die erste, die nicht nur zeigen konnte, daß eine effektive schlafmedizinische Behandlung den bei OSA-Patienten häufig gestörten

Lipidstoffwechsel günstig beeinflusst, vielmehr war zumindest das Ausmaß der Senkung des Gesamt- und LDL-Cholesterins hoch-signifikant mit dem Ausmaß der Verbesserung der Schlafstörung –gemessen am AHI- assoziiert. Diese Korrelation war in einer multivariaten Analyse unabhängig von den anderen in der Studie bestimmten, auf den Lipidmetabolismus einwirkenden Parameter.

Nach den zu Beginn der Diskussion angeführten Überlegungen zum Nachweis einer Kausalität sprechen die Daten der vorgelegten Studie in Zusammenhang mit den dargestellten Möglichen Pathomechanismen für einen kausalen Zusammenhang zwischen schlafbezogenen obstruktiven Atmungsstörungen und Störungen des Lipid- und Glukosemetabolismus.

7. Auswirkungen einer CPAP-Therapie

Nach pathophysiologischen Überlegungen sind von einer effektiven nCPAP Behandlung durch Beseitigung bzw. durch eine deutliche Verminderung von Hypoxämie, Apnoen und Weckreaktionen sowie eine Verbesserung der Schlafarchitektur mit Normalisierung des Tiefschlaf- und REM-Schlafanteils günstige Effekte auf die genannten Zucker- und Fettstoffwechsel zu erwarten. Ein Rückgang der nächtlich erhöhten Sympathikusaktivität, gemessen am Noradrenalin und an der MSNA sowie eine ungestörte Sekretion von GH wurden in zahlreichen Studien nachgewiesen [Literatur siehe oben].

Die Ergebnisse weniger kleiner Studien, die sich mit den Auswirkungen einer CPAP-Behandlung auf Fett- und Zuckerstoffwechsel befaßten, sind widersprüchlich (siehe Tabelle 12).

Tabelle 12: Studien zur Beeinflussbarkeit des Fett- und Zuckerstoffwechsels durch CPAP

Studie	Patientenzahl/ -charakteristika	Beobachtungs- zeitraum	Untersuchung	Ergebnis
Stoohs 1993	5 Patienten BMI 49 \pm 8 kg/m ² , Alter 37 \pm 11 Jahre, schwere OSA (RDI 68,5 \pm 38/h) kein Diabetes mellitus	durchschnittlich 8 Wochen	Insulin, Glukose, Cholesterin, HDL, Triglyzeride	BMI unverändert, Glukose und Triglyzeride erhöht nach CPAP (p<0.05), HDL signifikant gesenkt (p<0,05), Cholesterin unverändert. Insulin 28 \pm 5 μ U/ml \rightarrow 34 \pm 11 μ U/ml (n.s.)
Davies 1994	15 OSA-Patienten (CPAP), 18 Schnarcher, Kontrollgruppe (33 Patienten)	Eine Nacht, 10 CPAP- und Kontrollpatienten darüber hinaus auch 3 Monate	Cholesterin, Triglyzeride, VLDL, LDL, HDL, Insulin	Kein Unterschied zwischen unbehandelten CPAP-Patienten, Schnarchern und Kontrollgruppe !!! Kein Parameter durch CPAP geändert (p>0,25 für alle Parameter).
Facchini 1992	4 adipöse Nicht- Diabetiker. BMI 45 \pm 5 kg/m ²	8 Wochen	Glukose, Insulin	Plasma-Glukose und Insulinspiegel stiegen unter nCPAP signifikant an !!! BMI unverändert.
Brooks 1994	10 Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 (7 männl/3 weibl.) BMI 42,7 \pm 4,3 kg/m ² , „signifikante OSA“ (AHI 47 \pm 31,6/h, Minimale O ₂ - Sättigung 74 \pm 9,5%)	CPAP für 4 Monate	Insulinresistenz im hyperinsulinämischen euglykämischen clamp Versuch, Insulin, Blutzucker, GH, Cortisol, HbA1c	Insulinresistenz von 11,4 \pm 6,2 auf 15,1 \pm 4,6 μ mol/kg.min gebessert. BMI unverändert. Nüchtern-Insulin, und –BZ sowie GH und Cortisol nicht geändert, HbA1c idem.
Saini 1993	8 OSA-Pat. <50 J. (43 \pm 1 J., 37-48 J.,) (AHI 57-123/h) BMI 32,7 \pm 2,3 kg/m ² . Keine Medikation	1 CPAP Nacht	GH, Insulin, Glukose alle 10 Minuten	GH in der unbehandelten Nacht niedrig mit signifikantem Anstieg unter CPAP (p<0.008). Insulin und Glukose nicht signifikant geändert.
Saarelainen 1997	10 nichtdiabetische OSA-Patienten	3 Monate nCPAP	Insulinresistenz „euglycemic clamp method“, Leptin, Gesamtcholesterin, HDL- Cholesterin, Triglyzeride	Kein Zusammenhang zwischen Ausmaß der OSA und Insulinresistenz. Keine signifikante Besserung der Insulinresistenz und der Lipide unter nCPAP. Leptin signifikant (p = 0,04) gesunken (14,7 \pm 10,3 ng/ml \rightarrow 11,3 \pm 11,9 ng/ml)

Tabelle 12: Fortsetzung

Studie	Patientenzahl/ -charakteristika	Beobachtungs- zeitraum	Untersuchung	Ergebnis
Chin 1999 (1)	22 Patienten mit OSA (AHI>20/h), 2 Gruppen: <i>Gewichtsreduktion</i> (BWR) und <i>keine Gewichtsreduktion</i> (no-BWR)	8 Monate CPAP	BMI, VFA, SFA, Cholesterin, Triglyzeride, HDL, LDL, Nüchtern Zucker, Nüchtern-Insulin, apo A I und II, apo B, apo C II und III, apo E.	<i>BWR (n=9)</i> : BMI signifikant gesenkt (p=0,008), VFA und SFA signifikant gesenkt (p=0,008), Triglyzeride signifikant gesenkt (p=0,028), apo A II (p= 0,008) und apo C II (p=0,021) signifikant gebessert. <i>No-BWR (n=13)</i> : nur VFA nicht jedoch SFA reduziert (p0,028). Sonst keine signifikanten Veränderungen. <i>In beiden Gruppen (n=22)</i> : HDL (p=0,013 bzw. 0,025) und LDL (p=0,046 bzw. 0,028) gebessert.
Chin 1999 (2)	s.o.	3-4 Tage CPAP	Leptin, Insulin, Cortisol	Leptin signifikant gesunken (p < 0,01), Insulin und Cortisol nicht signifikant geändert.
Klausmann 1991	13 Patienten mit OSA (AHI 42+/-14/h; Alter 54/-7 J.; BMI 25,7+/- 2,7 kg/m ²), 10 gesunde Kontrollpatienten.	1 Nacht	Insulin, freie Fettsäuren, Glukose vor und nach Therapie, Cholesterin und Triglyzeride vor Therapie	Cholesterin bei OSA und Kontrollpat. gleich, TG bei OSA sign. höher (p=0,001) Insulin unter CPAP nicht sign. geändert (69 → 71 pmol/l), jedoch höher als bei Kontrollpatienten (56 pmol/l) FFA vor/nach CPAP (0,34 → 0,33 mmol/l) und im Vergleich mit Kontrollpatienten (0,38 mmol/l) gleich.
Cooper 1995	6 männliche Patienten (49-67J.) mit „typischem OSAS“ 5/6 mit BMI > 30 kg/m ² , kein Diabetes mellitus	eine Nacht nCPAP	Insulin, C-Peptid, GH, Cortisol, Glukagon, Glycerol, nonesterified fatty acid (NEFA), 3-hydroxybutyrate, Glukose, Pyruvat, Laktat, Alanin	GH erhöht (p<0,001), NEFA und 3-hydroxybutyrate erhöht (p<0,05), als Parameter der Lipolyse, übrige Parameter (Insulin, C-Peptid, Cortisol, Glukagon, Glukose, Pyruvat, Laktat, Alanin) nicht signifikant verändert durch CPAP

Die Ursache für diese uneinheitlichen Ergebnisse ist unklar. Allerdings weisen die Studien nur eine geringe Patientenzahl auf, und der Beobachtungszeitraum war zum Teil nur kurz, teilweise wurde auch bereits die erste Therapienacht ausgewertet. Außerdem ist das Patientenkollektiv teilweise selektioniert. So wurden in der Studie von Stoohs 5 Patienten mit Adipositas Grad III und gemessen am RDI sehr ausgeprägtem OSAS untersucht [Stoohs et al. 1993]. Auch die vier Patienten aus der Studie von Facchini waren sehr adipös (BMI 45+/-5 kg/m²) [Facchini et al. 1992]. In der Studie von Brooks 1994 wurden nur Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 und

schwerer Adipositas untersucht [Brooks et al. 1994]. Alle 8 Patienten von Saini waren jünger als 50 Jahre, wiesen jedoch einen sehr hohen AHI auf (57-123/h) [Saini et al. 1993]. Chin dagegen untersuchte nur Patienten mit einem AHI $>20/h$ [Chin et al. 1999].

In unserer Studie fiel ein interessanter Aspekt in der Subgruppe der effektiv therapierten Patienten mit prätherapeutisch normalem Gesamtcholesterin und normalen Triglyzeriden auf. Hier zeigte sich zum Zeitpunkt der Kontrolle eine **Verschlechterung**, wobei eine statistische Signifikanz jeweils nur knapp verfehlt wurde ($p= 0,051$ bzw. $0,062$). Bei den effektiv therapierten Patienten mit initial normaler Zuckerstoffwechsellage zeigte sich sogar eine signifikante **Verschlechterung** des Nüchternblutzuckers ($p = 0,007 / n = 28$) sowie des 2h-Wertes im OGTT ($p = 0,010$ im Mann-Whitney U-Test bei $n = 19$). Zwei weitere Studien mit kleinen Patientenzahlen fanden ähnliche Ergebnisse. Stoohs et al. fanden in ihrer Studie an 5 stark adipösen jedoch nicht diabetischen OSA-Patienten eine signifikante Verschlechterung der Glukose-, Triglyzerid- und HDL-Werte nach durchschnittlich 8 Wochen nCPAP-Therapie [Stoohs et al. 1993] (siehe auch Tabelle 12). In der Studie von Facchini et al., in der 4 adipöse ebenfalls nicht diabetische Patienten untersucht wurden, kam es nach 8 Wochen nCPAP zu einem signifikanten Anstieg des Blutzuckers und des Insulinspiegels [Facchini et al. 1992] (siehe auch Tabelle 12).

Eine Erklärung hierfür könnte in der bei erfolgreicher Behandlung der Schlafstörung mit zunehmendem Anteil an Tiefschlaf wieder normalisierten Sekretion des GH zu sehen sein. GH fördert die Lipolyse und führt somit zu vermehrter Freisetzung von FFA, die Hauptsubstrat der hepatischen VLDL-Synthese sind. Bei Patienten mit prätherapeutisch nicht verschlechterten Lipid- und Zuckerwerten scheinen die zuvor beschriebenen ungünstigen Pathomechanismen der OSA nicht oder nur schwach zu wirken, so daß hier die bezüglich des Fett- und Zuckerstoffwechsels ungünstigen Effekte einer GH-Sekretion möglicherweise überwiegen. Weitere diesbezügliche Studien sind erforderlich.

Aus dem bislang Dargelegten geht hervor, daß das Zusammenspiel der einzelnen Einflußgrößen auf den Fett- und Zuckerstoffwechsel äußerst komplex ist. Möglicherweise ist ein längerer Beobachtungszeitraum und eine noch größere Patientenzahl erforderlich, um die mutmaßlichen günstigen oder auch ungünstigen

Effekte einer CPAP-Therapie eindeutiger statistisch nachzuweisen. Auch könnten andere fortbestehende Risikofaktoren und Einflußgrößen, die durch CPAP nicht verändert werden, wie z.B. die morbide Adipositas Grad III mit einem BMI von $> 41 \text{ kg/m}^2$ bei allen 5 Patienten in der Studie von Stoohs, mögliche Einflüsse einer CPAP Behandlung überspielen.

Die Auswirkungen einer CPAP bzw. BIPAP-Therapie bei den Patienten der vorliegenden Studie sind weiter oben beschrieben.

8. Limitationen der vorliegenden Studie

⇒ Eine Messung des Nüchtern-Insulinspiegels erfolgte nicht. Erhöhte Insulinspiegel bzw. eine Insulinresistenz werden als zentraler Faktor beim Metabolischen Syndrom angesehen. Anhand der erhobenen Parameter können aber die möglichen Folgen einer Hyperinsulinämie/Insulinresistenz, wie beispielsweise erhöhter Nüchtern-Blutzucker, pathologische Glukosetoleranz, Hypertriglyzeridämie beurteilt werden. Ob die beobachteten Stoffwechselstörungen und deren Veränderungen unter Therapie mit einer Änderung des Insulinspiegels oder der Insulinwirkung assoziiert sind, muß in weiteren Studien mit größerer Patientenzahl untersucht werden.

⇒ Aus terminlichen Gründen erfolgte bei den Patienten der Studie nur jeweils eine Messung der Nüchtern-Glukose bzw. des Nüchtern-BZ. Zur Beurteilung des Zuckerstoffwechsels anhand des Nüchtern-Blutzuckers sind jedoch nach den Empfehlungen der ADA zwei Messungen erforderlich, so daß die Ergebnisse der hier vorliegenden Studie vorsichtig interpretiert werden müssen.

⇒ Eine Beibehaltung der Ernährungs- und Lebensgewohnheiten wurde während der Studie den Patienten zwar nahegelegt, dies kann jedoch über einen Zeitraum von 6 Monaten nicht garantiert und kontrolliert werden. Durch eine Verminderung bzw. ein Verschwinden der teilweise stark ausgeprägten Hypersomniesymptomatik (Tagesmüdigkeit, -schläfrigkeit) kommt es in der Regel bei den erfolgreich schlafmedizinisch therapierten Patienten zu einer Zunahme der alltäglichen Aktivitäten (z.B. Sport). Dies wirkt sich bekanntermaßen günstig auf den Lipid- und Zuckerstoffwechsel aus.

⇒ Eine Plazebo-Gruppe konnte aus oben angeführten Gründen nicht erstellt werden. Folglich konnten die Patienten bzgl. der Therapie- und Kontrollgruppe nicht randomisiert werden. Als Kontrollgruppe diente in dieser Studie die Gruppe der Patienten, die nicht effektiv schlafmedizinisch therapiert wurden.

9. Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige Erkrankung mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität. Ihre Rolle als unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor ist weiter nicht sicher geklärt. Eine hohe Koinzidenz mit bekannten kardiovaskulären Risikofaktoren (Adipositas, Bluthochdruck, Dyslipidämie und Insulinresistenz/Hyperinsulinämie) erschwert die Beurteilung dieser Frage erheblich. Für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie konnte die OSA als ein möglicher kausaler Faktor erkannt werden. Nach pathophysiologischen Erwägungen ist auch eine direkte Beeinflussung des Zucker- und Fettstoffwechsels gut denkbar.

Vor diesem Hintergrund wurden in der vorliegenden Studie 146 konsekutive Patienten (Alter 56,5±10,1 J.) mit obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung (122 Patienten mit OSA und 24 Patienten mit obstruktivem Schnarchen) bezüglich des Vorliegens von Störungen im Lipid- und Glukosemetabolismus sowie des Einflusses einer 6monatigen schlafmedizinischen Therapie untersucht. Bei 105 Patienten (71%) war die schlafmedizinische Therapie effektiv. Bei diesen Patienten konnte die Häufigkeit der respiratorischen Ereignisse deutlich gesenkt werden sowie das Sauerstoffsättigungsverhalten stark gebessert werden. 41 Patienten (29%) wurden nicht erfolgreich behandelt, diese Patienten dienten als Kontrollgruppe.

31% der Patienten zeigten zu Beginn der Studie keine Zuckerstoffwechselstörung, bei 33% bestand eine gestörte Glukosehomöostase und/oder eine pathologische Glukosetoleranz. Bei 36% lag eine manifeste diabetische Stoffwechsellaage vor. Das Ausmaß der Zuckerstoffwechselstörung korrelierte mit keinem schlafmedizinischen Parameter (AHI, Schlafstadien, Sauerstoffsättigungswerte). Jedoch sanken bei den Patienten mit zuvor gestörtem Zuckerstoffwechsel der Nüchtern-BZ (113,1±25,9 mg/dl → 103,0±22,1 mg/dl; p=0,003) und der 2h-Wert im OGTT (161,1±43,3 mg/dl → 137,5±40,4 mg/dl; p=0,002) signifikant unter effektiver schlafmedizinischer Behandlung, wohingegen es bei den Patienten mit initial ungestörtem Zuckerstoffwechsel unter Therapie zu einer signifikanten *Verschlechterung* des Nüchtern-BZ (85,9±10,2 mg/dl → 94,5±11,7 mg/dl; p=0,001) und des 2h-Wertes im OGTT (102,2±16,2 mg/dl → 129,7±38,1 mg/dl; p=0,007) kam. In der Kontrollgruppe (ineffektiv therapierte Patienten) änderte sich der Zucker nicht. Die Änderung der Zuckerwerte korrelierte mit keinem schlafmedizinischen Parameter.

Die meisten Patienten zeigten zu Beginn der Studie Störungen des Lipidmetabolismus, wobei insbesondere pathologische Werte für Gesamtcholesterin (> 200 mg/dl bei 84% der Patienten), LDL-Cholesterin (> 100 mg/dl bei 94% der Patienten), apoB (>100 mg/dl bei 78% der Patienten) sowie HDL-Cholesterin (<45 mg/dl bei 75% der Patienten) auffielen. Eine Hypertriglyzeridämie (>180 mg/dl) zeigte sich nur bei 41% der Patienten, 32% hatten ein erhöhtes (>32 mg/dl) Lp(a). Außer einer Korrelation zwischen dem HDL-Cholesterin und dem AHI ($p=0,015$) war das Ausmaß der Fettstoffwechselstörung mit keinem schlafmedizinischen Parameter assoziiert. Unter effektiver schlafmedizinischer Therapie kam es jedoch zu einer signifikanten Verbesserung des Gesamt- und LDL-Cholesterins ($242,1\pm 38,5$ mg/dl \rightarrow $232,6\pm 38,2$ mg/dl; $p=0,009$ bzw. $170,3\pm 38,6$ mg/dl \rightarrow $158,3 \pm 37,1$ mg/dl; $p=0,001$) bei allen Patienten, wobei das Ausmaß der Verbesserung unabhängig mit der Senkung des AHI ($p=0,031$ / $r=0,187$ bzw. $p=0,015$ / $r=0,275$) aber auch mit der Senkung des BMI ($p < 0,001$ / $r=0,325$ bzw. $p=0,002$ / $r=0,222$) korrelierte. HDL-Cholesterin und Triglyzeride wurden nur bei den Patienten, die initial pathologische Werte aufwiesen, signifikant gebessert ($34,3\pm 5,9$ mg/dl \rightarrow $36,8\pm 7,9$ mg/dl; $p=0,012$ bzw. $239,4\pm 55,4$ mg/dl \rightarrow $216,1\pm 82,3$ mg/dl; $p=0,037$) ohne daß sich eine Korrelation zum BMI oder den schlafmedizinischen Parametern ergab. ApoB und Lp(a) wurden durch eine effektive schlafmedizinische Therapie nicht signifikant gesenkt.

Patienten mit obstruktiver schlafbezogener Atmungsstörung leiden oft an Lipid- und Glukosestoffwechselstörungen. Mögliche Pathomechanismen hierfür sind ein erhöhter Sympathikotonus und die Förderung einer Insulinresistenz.

Eine effektive schlafmedizinische Therapie kann den Fett- und Zuckerstoffwechsel günstig beeinflussen. Dies konnte in unserer Studie belegt werden. Diesbezügliche Studien mit einem vergleichbar großen Patientenkollektiv wurden nach unserem Kenntnisstand bislang nicht durchgeführt. Die vorliegende Studie konnte darüber hinaus erstmalig nachweisen, daß die Verbesserung des Gesamt- und des LDL-Cholesterins unabhängig mit der Senkung des AHI korreliert. Allerdings kann sich eine schlafmedizinische Therapie auch ungünstig auf den Stoffwechsel auswirken. So fand sich im Subkollektiv der Patienten mit initial normalen Zuckerwerten und Triglyzeriden unter der schlafmedizinisch erfolgreichen Therapie eine signifikante Verschlechterung der Zuckerwerte bzw. Triglyzeride. Bei diesen Patienten überwiegt möglicherweise die metabolisch ungünstige Wirkung einer durch Verbesserung der Schlafstörung wieder zunehmenden GH-Sekretion.

V) Literaturverzeichnis

- 1) American Thoracic Society
Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research.
Sleep 22, 667-689 (1999)
- 2) Ancoli-Israel, S., Kripke, D.F., Mason, W.
Characteristics of obstructive and central sleep apnea in the elderly: an interim report.
Biol. Psychiat. 22, 741-750 (1987)
- 3) Anderson, A.J., Sobocinski, K.A., Freedman, D.S., Barboriac, J.J., Rimm, A.A., Gruchow, H.W.
Body fat distribution, plasma lipids, and lipoproteins.
Arteriosclerosis 8, 88-94 (1988)
- 4) Assmann, G., Schulte, H., Cullen, P.
Metabolisches Syndrom und Dyslipoproteinämie.
Das Metabolische Syndrom.
Gustav Fischer Verlag
Jena 1996
- 5) Assmann, G., Schulte, H.
The Prospective Cardiovascular Munster (PROCAM) Study: prevalence of hyperlipidemia in persons with hypertension and/or diabetes mellitus and the relationship to coronary heart disease.
Am. Heart. J. 116, 1713-1724 (1988)
- 6) Auwerx, J., Staels, B.
Leptin.
Lancet 351, 737-742 (1998)
- 7) Baruzzi, A., Riva, R., Cirignotta, F., Zucconi, M., Capelli, M., Lugaresi, E.
Artrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome.
Sleep 14, 83-86 (1991)

- 8) Barzilai, N., Wang, J., Massilon, D., Vuguin, P., Hawkins, M., Rossetti, L.
Leptin selectively decreases visceral adiposity and enhances insulin action.
J. Clin. Invest. 100, 3105-3110 (1997)
- 9) Bjorntorp, P.
Body fat distribution, insulin resistance, and metabolic diseases.
Nutrition 13, 795-803 (1997a)
- 10) Bjorntorp, P.
Obesity.
Lancet 300, 423-426 (1997b)
- 11) Bliwise, D.L., Bliwise, N.G., Partinen, N., Pursley, A.M., Dement, W.C.
Sleep apnea and mortality in an aged cohort.
Am. J. Public Health 78, 544-547 (1988)
- 12) Bokinsky, G.E., Miller, M., Ault, K., Husband, P., Mitchell, J.
Spontaneous platelet activation and aggregation during obstructive sleep apnea
and its response to therapy with nasal continuous positive airway pressure.
Chest 108, 625-630 (1995)
- 13) Bonnet, M.H., Berry, R.B., Arand, D.L.
Metabolism during normal, fragmented, and recovery sleep.
J. Appl. Physiol. 71, 1112-1118 (1991)
- 14) Born, J., Muth, S., Fehm, H.L.
The significance of sleep onset and slow wave sleep for nocturnal release of
growth hormon (GH) and Cortisol.
Psychoneuroendocrinology 13, 233-243 (1988)
- 15) Boyle, P.J., Avogaro, A., Smith, L., Bier, D.M., Pappu, A.S., Illingworth, D.R.,
Cryer, P.E.
Role of GH in regulating nocturnal rates of lipolysis and plasma mevalonate
levels in normal and diabetic humans.
Am. J. Physiol. 263, E168-172 (1992)
- 16) Bressler, P., Bailey, S., Saad, R., DeFronzo, R.A.
Insulin resistance and coronary artery disease (CAD): The missing link.
Diabetes 41, Suppl 1, 24A (1992)

- 17) Brooks, B., Cistulli, P.A., Borkman, N., Ross, G., McGhee, S., Grunstein, R.R., Sullivan, C.E., Yue, D.K.
Obstructive sleep apnea in obese non-insulin-dependant diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 79, 1681-1685 (1994)
- 18) Brooks, B., Cistulli, P.A., Borkman, N., Ross, G., McGhee, S., Grunstein, R.R., Sullivan, C.E., Yue, D.K.
Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin.
J. Sleep Res. 6, 146-147 (1997)
- 19) Brooks, D., Horner, R.L., Kozar, L.F., Render Teixeira, C.L., Phillipson, E.A.
Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension, Evidence from a canine model.
J. Clin. Invest. 99, 106-109 (1997)
- 20) Büchner, N., Sanner, B., Burmann-Urbaneck, M., Zidek, W.
Obstructive sleep apnea and hypertension.
Fortschr. Med. 116, 24-27 (1998)
- 21) Calle, E.E., Thun, M.J., Petrelli, J.M., Rodriguez, C., Heath, C.W.
Body mass index and mortality in a prospective cohort of U.S. adults.
N. Engl. J. Med. 341, 1097-1105 (1999)
- 22) Cambien, F., Warnet, J.M., Eschwege, E., Jaqueson, A., Richard, J.L., Rosselin, G.
Body mass, blood pressure, glucose, and lipids: Does plasma insulin explain their relationship?
Arteriosclerosis 7, 197-202 (1987)
- 23) Carlson, J.D., Hedner, J., Elam, M., Ejnell, H., Sellgren, J., Wallin, B.G.
Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea.
Chest 103, 1763-1768 (1993)
- 24) Chait, A., Bierman, E.L., Albers, J.L.
Low-density lipoprotein receptor activity in culture human skin fibroblasts.
J. Clin. Invest. 64, 1309-1319 (1979)

- 25) Chin, K., Shimizu, K., Nakamura, T., Narai, N., Masuzaki, H., Yoshihiro, O., Mishima, M., Nakamura, T., Nakao, K., Ohi, M.
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 100, 706-712 (1999)
- 26) Clark, R.W., Schmidt, H.S., Malarkey, W.B.
Disordered growth hormone and prolactin secretion in primary disorders of sleep.
Neurology 29, 855-861 (1979)
- 27) Clark, R.W., Boudoulas, H., Schaal, S.F., Schmidt, H.S.
Adrenergic hyperactivity and cardiac abnormality in primary disorders of sleep.
Neurology 30, 113-119 (1980)
- 28) Conway, J., Boon, N., Jones, J.V., Sleight, P.
Involvement of the baroreceptor reflexes in the changes in blood pressure with sleep and mental arousal.
Hypertension 5, 746-748 (1983)
- 29) Coon, P.J., Rogus, E.M., Goldberg, A.P.
Time course of plasma free fatty acid concentration in response to insulin: Effect of obesity and physical fitness.
Metabolism 41, 711-716 (1992)
- 30) Cooper, B.G., White, E.S., Ashworth, L.A., George, K., Alberti, M., Gibson, G.J.
Hormonal and metabolic profiles in subjects with obstructive sleep apnea syndrome and the acute effects of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) treatment.
Sleep 18, 172-179 (1995)
- 31) Davidson, J.R., Moldofsky, H., Lue, F.A.
Growth hormone and cortisol secretion in relation to sleep and wakefulness.
J. Psychiatry Neurosci. 16, 96-102 (1991)
- 32) Davies, R.J.O., Turner, R., Crosby, J., Stradling, J.R.
Plasma insulin and lipid levels in untreated obstructive sleep apnea and snoring; their comparison with matched controls and response to treatment.
J. Sleep Res. 3, 180-185 (1994)

- 33) DeFronzo, R.A.
Glucose intolerance and aging.
Diabetes 23, 1095-1101 (1979)
- 34) DeFronzo, R.A., Feranninni, E.
Insulin resistance: A multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic disease.
Diabetes care 14, 173-194 (1991)
- 35) Deutsche Gesellschaft für Pneumologie, Arbeitsgruppe nächtliche Atmungs- und Kreislaufregulationsstörungen: Empfehlungen zur nächtlichen nasalen Beatmungstherapie bei Atmungsstörungen.
Pneumologie 47, 333-335 (1993)
- 36) Diabetes Drafting Group
Prevalence of small vessel and large vessel disease in diabetic patients from 14 centres: The World Health Organisation Multinational Study of vascular disease in diabetics
Diabetologia 28, 615-640 (1985)
- 37) Dionne, K.E., Colton, C.K., Yarmush, M.L.
Effect of hypoxia on insulin secretion by isolated rat and canine islets of Langerhans.
Diabetes 42, 12-21 (1993)
- 38) Eckel, R.H., Krauss, R.M.
American Heart Association Call to Action: Obesity as a major Risk factor for Coronary heart disease.
Circulation 97, 2099-2100 (1998)
- 39) Eisenberg, E., Zimlichman, R., Lavie, P.
Plasma Norepinephrine levels in patients with sleep apnea syndrome.
N. Engl. J. Med. Letter to the editor, 932-933 (1990)
- 40) Eisensehr, I., Ehrenberg, B.L., Noachtar, S., Korbett, K., Byrne, A., McAuley, A., Palabrica, T.
Plated activation, epinephrine, and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome.
Neurology 51, 188-195 (1998)

- 41) Eschwege, E., Richard, J.L., Thbult, N., Ducimetiere, P., Warnet, J.M., Claude, J.R., Rosselin, G.E.
Coronary heart disease mortality in relation with diabetes, blood glucose and plasma insulin levels. The Paris Prospective Study 10 years later.
Horm. Metab. Res. 15, Suppl 41-46 (1985)
- 42) Facchini, F., Stoohs, R., Harter, R., Cetel, M., Skrobal, A., Philip, P., Guilleminault, C.
Sleep related glucose and insulin plasma concentrations in obese patients with obstructive sleep apnea before and after treatment with nasal CPAP.
J. Sleep Res. 1, Suppl. 1 71 (1992)
- 43) Felig, P. Marliss, E.B., Cahill G.F. jr.
Metabolic response to human growth hormone during prolonged starvation.
J. Clin. Invest. 50, 411-421 (1971)
- 44) Ferrannini, E.
Physiological and metabolic consequences of obesity.
Metabolism 44, 15-17 (1995)
- 45) Findley, L.J., Unverzagt, M.E., Suratt, P.M.
Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea
Am. Rev. Rspir. Dis. 138, 337-340 (1988)
- 46) Fink, R.I., Kolterman, O.G., Griffin, J.
Mechanisms of insulin resistance in aging.
J. Clin. Invest. 71, 1523-1525 (1983)
- 47) Fletcher, E.C., DeBehnke, R.D., Lovoi, M.S., Gorin, A.B.
Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension.
Ann. Intern. Med. 103, 190-195 (1985)
- 48) Fletcher, E.C., Miller, J., Schaaf, J.W., Fletcher, J.G.
Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea syndrome and hypertension.
Sleep 10, 5-44 (1987)
- 49) Fletcher, E.C.
Obstructive sleep apnea and cardiovascular morbidity.
Monaldi Arch. Chest Dis. 51, 77-80 (1996)

- 50) Frayn, K.N., Coppack, S.W.
Insulin resistance, adipose tissue and coronary heart disease.
Clin. Sci. 82, 1-8 (1992)
- 51) Frayn, K.N.
Insulin resistance and lipid metabolism.
Curr. Opin. Lipidol. 4, 197-204 (1993)
- 52) Fujioka, S., Matsuzawa, Y., Tokunaga, K., Tarui, S.
Contribution of intraabdominal fat accumulation to the impairment of glucose and lipid metabolism in human obesity.
Metabolism 36, 54-59 (1987)
- 53) Garcia, M.J., McMamara, P.M., Gordon, T., Kanell, W.B.
Morbidity and mortality in diabetics in the Framingham population: sixteen-year-follow-up.
Diabetes 23, 105-111 (1974)
- 54) Golay, A., Swislotzki, A.L.M., Chen, J.D.I., Jaspan, J.B., Heaven, G.A.
Effect of obesity on ambient plasma glucose, free fatty acid, insulin, growth hormone, and glucagon concentrations.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 63, 481-484 (1986)
- 55) Gotto, A.M.
Triglyceride. The forgotten risk factor.
Circulation 97, 1027-1028 (1998)
- 56) Grunstein, R., McNamara, S.G., Catersin, I., Turtle, JR., Sullivan, C.E.
Nocturnal growth hormone secretion in sleep apnea: changes with CPAP therapy.
Aust. NZJ. Med. 16, Suppl3 629 (1986)
- 57) Grunstein, R.R., Hanfeldsman, D.J., Lawrence, S.J., Blackwell, C., Caterson, I.D., Sullivan, C.E.
Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airway pressure therapy.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 68, 352-358 (1989)
- 58) Grunstein, R.R., Stenlof, K., Hedner, J.A., Sjostrom, L.
Sleep apnea is a risk factor for hypertension and hyperinsulinemia in obesity.
Int. J. Obesity 17, Suppl 2, 6 (1993)

- 59) Gu, K. Cowie, C.C., Harris, M.I.
Mortality in adults with and without diabetes in a national cohort of the U.S. population, 1971-1993.
Diabetes Care 21, 1138-1145 (1998)
- 60) Guilleminault, C., van den Hoed, J., Mitler, M.M.
Clinical overview of the sleep apnea syndrome.
Sleep Apnea Syndromes.
Alan R. Liss. Inc.
New York 1978
- 61) Guilleminault, C.
Natural history, cardiac impact and long-term follow-up of sleep apnea syndrome.
Sleep wake Disorders: History, Epidemiology, and Long-term Evolution.
Raven
New York 1983
- 62) Guilleminault, C., Connolly, S.J., Winkler, R.A.
Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome.
Am. J. Cardiol. 52, 490-494 (1983)
- 63) Guilleminault, C., Connolly, S., Winkle, R.
Cyclian variation of the heart rate in sleep apnea syndrome.
Lancet 126-131, (1984)
- 64) Haffner, S.M., Stern, M.P., Hazuda, H., Mitchell, B.D., Patterson, J.K.
Cariovascular risk factors in confirmes prediabetic individuals. Does the clock for coronary heart disease start ticking before onset of clinical diabetes?
JAMA 263, 2893-2898 (1990)
- 65) He, J., Kryger, M.H., Zorick, F.J., Conway, W., Roth, T.
Mortality and apnoea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients.
Chest 94, 9-14 (1988)
- 66) Hedner, J., Eijnell, H., Sellgren, J., Hedner, T., Wallin, G.
Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension.
J. Hypertens. 6, S529-S531 (1988)

- 67) Hedner, J., Ejnell, H., Caidahl, K.
Left ventricular hypertrophy independently of hypertension in patients with obstructive sleep apnea.
J. Hypertens 8, 941-946 (1990)
- 68) Hedner, J., Ejnell, H., Darpo, B., Caidahl, K.
Cardiac structure, blood pressure and sympathetic autonomic activity after long-term CPAP-treatment.
J. Sleep Res. 1, Suppl1, 94 (1992)
- 69) Hedner, J.A., Wilcox, I., Laks, L., Grunstein, R.R., Sullivan, C.E.
A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea.
A. Rev. Respir. Dis. 146, 1240-1245 (1992)
- 70) Hokanson, J.E., Austin, M.A.
Plasma triglyceride level is a risk factor for cardiovascular disease independent of high-density lipoprotein cholesterol level: a meta-analysis of population-based prospective studies.
J. Cardiovasc. Risk 3, 213-229 (1996)
- 71) Hollenbeck, C., Reven, G.M.
Variation in insulin-stimulated glucose uptake in healthy individuals with normal glucose tolerance.
J. Clin. Endocrinol. Metab., 64, 1169-1173 (1987)
- 72) Hornyak, M., Cejnar, M., Elam, M., Matousek, M., Wallin, G.
Sympathetic muscle nerve activity during sleep in man.
Brain 114, 1281-1295 (1991)
- 73) Howard, B.V.
Lipoprotein metabolism in diabetes mellitus.
J. Lipid Res. 28, 613-628 (1987)
- 74) Howard, B.V., Schneiderman, N., Falkner, B., Haffner, S.M., Laws, A.
Insulin, health behaviors, and lipid metabolism.
Metabolism 9, Suppl 1, 25-30 (1993)
- 75) Hung, J., Whiteford, E.G., Persons, R.W., Hillman, D.R.
Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men.
Lancet 336, 261-264 (1990)

- 76) Janka, H.U.
Metabolisches Syndrom und Typ-II-Diabetes.
Das Metabolische Syndrom.
Gustav Fischer Verlag
Jena 1996
- 77) Jennum, P., Wildschjødtz, G., Christensen, N.J., Schwartz, T.
Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive pressure (nCPAP) therapy.
Am. J. Hypertens. 2, 847-852 (1989)
- 78) Jeppesen, J., Hein, H.O., Suadicani, P., Gyntelber, F.
Triglyceride concentration and ischemic heart disease. An eight year follow-up in the Copenhagen male study.
Circulation 97, 1029-1036 (1998)
- 79) Johnson, E.O., Kamilaris, T.C., Chrousos, G.P., Gold, P.W.
Mechanisms of stress: a dynamic overview of hormonal and behavioural homeostasis.
Neurosci. Biobehav. Rev. 16, 115-130 (1992)
- 80) Kales, A., Bixler, E.O., Cadieux, R.J., Schneck, D.W., Shaw, L.C., Locke, T.W., Vela-Bueno, A., Soldatos, C.R.
Sleep apnoea in a hypertensive population
Lancet 2, 1005-1008 (1984)
- 81) Kaplan, N.M.
Hypertension and hyperinsulinemia.
Prim. Care 18, 483-494 (1991)
- 82) Kapur, V., Blough, D.K., Sandblom, R.E., Hert, R., deMaine, J.B., Sullivan, S.D., Psaty, B.M.
The medical cost of undiagnosed sleep apnea.
Sleep 22, 749-755 (1999)
- 83) Katsumata, K., Okada, T., Miyao, M., Katsumata, Y.
High incidence of sleep apnea syndrome in a male diabetic population.
Diabetes Res. Clin. Pract. 13, 45-51 (1991)

- 84) Klausmann, G., Schute, S., Peter, H., Traumann, M., Kaffernik, H., Becker, H., Wichert, P.V.
Influence of sleep apnoea on nocturnal insulin and free fatty acid plasma levels.
Eur. Respir. J. 552S (1991)
- 85) Konermann, M., Sanner, B., Sturm, A.
Schlafbezogene Atmungsstörungen und assoziierte kardiovaskuläre Erkrankungen.
Med. Klin. 8, 480-485 (1995)
- 86) Kopelman, P.G., Apps, M.C., Cope, T., Ingram, D.A., Empey, D.W., Evans, S.J.
Nocturnal hypoxia and sleep apnoea in asymptomatic obese men.
Int. J. Obes. 10, 211-217 (1986)
- 87) Koskenvuo, M., Kaprio, J., Telakivi, T., Partinen, M., Heikkilä, K., Sarna, S.
Snoring as a risk factor for ischemic heart disease and stroke in men.
BMJ 294, 16-19 (1987)
- 88) Kwiterovich, P., Chase, G., Bachorik, P.
The Columbia population study: Plasma cholesterol and triglycerid levels.
Johns Hopkins Med. J. 143, 32-42 (1978)
- 89) Laakso, M.
How good a marker is insulin level for insulin resistance?
Am. J. Epid. 137, 959-965 (1993)
- 90) Laakso, M., Pyörälä, K., Voutilainen, E., Marniemi, J.
Plasma insulin and serum lipids and lipoproteins in middle-aged non-insulin dependant diabetics and non-diabetic subjects.
Am. J. Epidemiol. 125, 611-621 (1987)
- 91) Laakso, M., Sarlund, H., Mykkanen, L.
Insulin resistance in associated with lipid and lipoprotein abnormalities in subjects with varying degrees of glucose tolerance.
Arteriosclerosis 10, 223-231 (1990)
- 92) Lapinski, M., Przbylowski, T., Lewandowski, J.
Diurnal blood pressure rhythm and urinary catecholamine excretion in obstructive sleep apnea and essential hypertension.
J. Hypertens. 11, S292-3 (1993)

- 93) Larsson, B., Svardsüdd, K., Welin, L., Wilhelmsen, L., Björntorp, P., Tibblin, G.
Abdominal adipose tissue distribution, obesity and risk of cardiovascular disease and death: 13-year follow up of participants in the study of men born in 1913.
BMJ 288, 1401-1404 (1984)
- 94) Leger, D.
Cost of sleep related accidents.
Sleep 17, 84-93 (1994)
- 95) Leuenberger, U.A., Jakob, E.M., Sweer, L.W., Zwillich, C.W., Sinoway, L.I.
Hypoxemia and surges of sympathetic activity mediate blood pressure oscillations in obstructive sleep apnea.
Circulation 86, Suppl 1-637 (1992)
- 96) Leunberger, U., Jacob, E., Sweer, L., Waravdekar, N., Zwillich, C., Sinoway, L.
Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia.
J. Appl. Physiol. 79, 581-588 (1995)
- 97) Manson, J.E., Tosteson, H., Satterfield, S.
The primary prevention of myocardial infarction.
N. Engl. J. Med. 326, 1406-1416 (1992)
- 98) Marchesi, G.R., Morosini, P.P., Nardi, B., Santone, G., Arnaldi, G.
Age-related modifications of the human growth hormone circadian secretory pattern studied with a new statistical method in human adults.
Med. Sci. Res. 17, 697-698 (1989)
- 99) Marotta, T., Ferrara, L.A., Di Mariono, L., Mancini, M., Annuzzi, G., Russo, O., Dòrta, G., Lucarelli, C., Rossi, F.
Factors affecting lipoprotein lipase in hypertensive patients.
Metabolism 44, 712-718 (1995)
- 100) Meistas, M.T., Foster, G.V., Margolis, S., Kowarski, A.A.
Integrated concentrations of growth hormone, insulin, C-peptid and prolactin in human obesity.
Metabolism 31, 1224-1228 (1982)

- 101) Minuto, F., Barreca, A., Del Monte, P., Fortini, P., Resentini, M., Morabito, F., Giordano, G.
Spontaneous growth hormone and somatomedin C/insulin-like growth factor-1 secretion in obese subjects during puberty.
J. Endocrin. Invest. 11, 489-495 (1988)
- 102) Mitler, M.M., Hajducovic, R.M., Shafor, R., Hahn, P.M., Kripke, D.F.
When people die: cause of death versus time of death.
Am. J. Med. 82; 266-274 (1987)
- 103) Modan, M., Halkin, H., Almog, S.
Hyperinsulinemia.
J. Clin. Invest. 75, 809-817 (1985)
- 104) Modan, M., Halkin, H., Lusky, A., Segal, P., Fuch, Z., Chetrit, A.
Hyperinsulinemia is characterized by jointly disturbed plasma VLDL, LDL, and HDL levels. A population based study.
Arteriosclerosis 8, 277-286 (1988)
- 105) Mortimore, I.L., Marshall, I., Wraith, P.K., Sellar, R.J., Douglas, N.J.
Neck and total body fat deposition in non-obese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 157, 280-283 (1998)
- 106) Nakamura, T., Tokunaga, K., Shimomura, I., Nishida, M., Yoshida, S., Kotani, K., Islam, A.H.M.W., Keno, Y., Kobatake, T., Nagai, Y., Fujjoka, S., Tarui, S., Matsuzawa, Y.
Contribution of visceral fat accumulation to the development of coronary artery disease in non-obese-men.
Atherosclerosis 107, 239-246 (1994)
- 107) Narkiewicz, K., Masahiko, K., Phillips, B.G., Pesek, C.A., Davison, D.E., Somers, V.K.
Nocturnal continuous positive airway pressure decreases daytime sympathetic traffic in obstructive sleep apnea.
Circulation 100, 2332-2335 (1999)

- 108) Nguyen, T.T., Ellefson, R.D., Hodge, D.O., Bailey, K.R., Kottke, T.E., Abu-lebdeh, H.S.
Predictive value of electrophoretically detected lipoprotein(a) for coronary heart disease and cerebrovascular disease in a community-based cohort of 9936 men and women.
Circulation 96, 1390-1397 (1997)
- 109) Orchard, T.J., Becker, D.J., Bates, M., Kuller, L.H., Drash, A.L.
Plasma insulin and lipoprotein concentrations: An atherogenic association?
Am. J. Epidemiol. 118, 326-337 (1983)
- 110) Orchard, T.J., Eichner, J., Kuller, L.H., Becker, D.J., McCallum, L.M., Grandits, G.A.
Insulin as a predictor of coronary heart disease: Interaction with Apolipoprotein E phenotype. A report from the Multiple Risk Factor Intervention Trial.
Ann. Epidemiol. 4, 40-45 (1994)
- 111) Ozaki, N., Okada, T., Iwata, T., Kasahara, Y., Kiuchi, K., Nagatsu, T.
Plasma Norepinephrine in sleep apnea syndrome.
Neuropsychobiology 16, 88-92 (1986)
- 112) Palomäki, H.
Snoring and the risk of ischemic brain infarction.
Stroke 22, 1021-1025 (1991)
- 113) Partinen, M., Palomäki, H.
Snoring and cerebral infarction.
Lancet 1325-1326 (1985)
- 114) Partinen, M., Jamieson, A., Guilleminault, C.
Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality.
Chest 94, 1200-1204 (1988)
- 115) Partinen, M., Guilleminault, C.
Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients
Chest 97, 27-32 (1990)

- 116) Penzel, T., Hajak, G., Hoffmann, R.M., Lund, R., Podszus, T., Pollmächer, T., Schäfer, T., Schulz, H., Sonnenschein, W., Spieweg, I.
Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor.
Z. EEG-EMG 24, 65-70 (1993)
- 117) Peter, J.H., Fuchs, E., Köhler, U.
Studies in the prevalence of sleep apnea activity: evaluation of ambulatory screening results.
Eur. J. Respir. Dis. 69, Suppl. 146, 451-458 (1986)
- 118) Philipp, T.
Metabolisches Syndrom und Hypertonie.
Das Metabolische Syndrom.
Gustav Fischer Verlag.
Jena 1996
- 119) Prinz, P.N., Halter, J., Benedetti, C., Raskind, M.
Circadian variation of plasma catecholamines in young and old men: Relation to REM and slow wave sleep.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 40, 300-304 (1979)
- 120) Prinz, P.N., Weitzman, E.D., Cunnungham, G.R., Karacan, I.
Plasma growth hormone during sleep in young and aged men.
J. Geront. 5, 519-524 (1983)
- 121) Prinz, P.N., Vitiello, M.V., Smallwood, R.G., Schoene, R.B., Halter, J.B.
Plasma Norepinephrine in normal young aged men: Relationship with sleep
J. Geront. 39, 561-567 (1984)
- 122) Pyörälä, K., Savolainen, E., Kaukola, S., Haapakoski, J.
Plasma Insulin as coronary heart disease risk factor: Relationship to other risk factors and predictive during 9 1/2 year follow-up of the Helsinki Policeman Study population.
Acta Med. Scan. 701, Suppl. 38-52 (1985)
- 123) Rajala, R., Partinen, M., Pelkonen, R., Huikuri, K., Seppalainen, A.M.
Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients.
J. Intern. Med. 230, 125-129 (1991)

- 124) Reaven, G.M.
Role of insulin resistance in human disease. Banting Lecture.
Diabetes 37, 1595-1607 (1988)
- 125) Rechtschaffen, A., Kales, A.
A manual of standardized terminology, techniques, and scoring systems for sleep stages of human subjects.
U.S. Government Printing Office.
Washington DC, NIH Publication No. 204 (1968)
- 126) Rose, C.E., Althaus, J.A., Kaiser, D.L., Miller, E.D., Carey, R.M.
Acute hypoxemia and hypercapnia: increase plasma catecholamines in conscious dogs.
Am. J. Physiol. 14, H924-H929 (1983)
- 127) Rosenthal, M.J., Doberne, L., Greenfield, M.
Effects of age on glucose tolerance, insulin secretion and in vivo insulin action.
L. Am. Geriatr. Soc. 30, 562-567 (1982)
- 128) Rowell, L.B., Johnson, D.G., Chase, P.B., Comess, K.A., Seals, D.R.
Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans.
J. Appl. Physiol. 66, 1736-1743 (1989)
- 129) Saarelainen, S., Lahtela, J., Kallonen, E.
Effects of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin.
J. Sleep Res. 6, 146-147 (1997)
- 130) Saini, J., Krieger, J., Brandenberger, G., Wittersheim, G., Simon, C., Follenius, M.
Continuous positive airway pressure treatment. Effects on growth hormone, insulin and glucose profiles in obstructive sleep apnea patients.
Horm. Metab. Res. 25, 375-381 (1993)
- 131) Schäfer, H., Koehler, U., Ploch, T., Peter, J.H.
Coronary heart disease and upper airway obstruction.
J. Sleep Res. 4, 185-189 (1995a)
- 132) Schäfer, M., Koehler, U., Hasper, E., Ewig, S., Lüderitz, B.
Schlafapnoe und kardiovaskuläres Risiko.
Z. Kardiol. 84, 871-884 (1995b)

- 133) Sharrett, A.R., Patsch, W., Sorlie, P.D., Heiss, G., Bond, M.G., Davis, C.E.
Associations of lipoprotein cholesterol, apolipoproteins A-I and B, and triglycerides with carotid atherosclerosis and coronary heart disease. The Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study.
Arterioscler. Thromb. 14, 1098-1104 (1994)
- 134) Shinohara, E., Kihara, S., Yamashita, S., Yamane, M., Nishida, M., Arai, T., Kotani, K., Nakamura, T.
Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects.
J. Intern. Med. 241, 11-18 (1997)
- 135) Silverberg, D.S., Oksenberg, A., Iaina, A.
Sleep-related breathing disorders as a major cause of essential hypertension: fact or fiction.
Current Opinion in Nephrology and Hypertension 7, 353-357 (1998)
- 136) Snitker, S., Pratley, R.E., Nicolson, M., Tataranni, P.A., Ravussin, E.
Relationship between muscle sympathetic nerve activity and plasma leptin concentration.
Obes. Res. 5, 338-340 (1997)
- 137) Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M.
Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects.
Hypertension (Dallas) 11, 608-612 (1988)
- 138) Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M.
Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia-implications for sleep apnea.
Clin. Exp. Hypertens. 10, 413-422 (1988)
- 139) Somers, V.K., Zavala, D.C., Mark, A.L., Abboud, F.M.
Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans.
J. Appl. Physiol. 67, 2101-2106 (1989)
- 140) Somers, V.K., Zavala, D.C., Mark, A.L., Abboud, F.M.
Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans.
J. Appl. Physiol. 67, 2095-2100 (1989)

- 141) Somers, V.K., Mark, A.L., Abboud, F.M.
Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans.
J. Clin. Invest. 87, 1953-1957 (1991)
- 142) Somers, V.K., Abboud, F.M.
Chemoreflexes-responses, interactions and implications for sleep apnea.
Sleep 16, S30-34 (1993)
- 143) Somers, V.K., Dyken, M.E., Mark, A.L., Abboud, F.M.
Sympathetic nerve activity during sleep in normal humans.
N. Engl. J. Med. 328, 303-307 (1993)
- 144) Somers, V.K., Dyken, E.D., Clary, M.P., Abboud, F.M.
Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea.
J. Clin. Invest. 96, 1897-1904 (1995)
- 145) Sparks, C.E., Sparks, J.D., Bolognino, M.
Insulin effects on apolipoprotein B lipoprotein synthesis and secretion by primary cultures of rat hepatocytes.
Metabolism 35, 1128-1136 (1986)
- 146) Späth-Schwabe, E., Hundenborn, C., Kern, W., Fehm, H.L., Born, J.
Nocturnal wakefulness inhibits growth hormone (GH)-releasing hormone-induced GH-secretion.
J. Clin. Endocrin. Metab. 80, 214-219 (1995)
- 147) Stamler, J., Vaccaro, O., Neaton, J.D., Wentworth, D.
Multiple Risk Factor Intervention Trial Research Groups. Diabetes, other risk factors and 12-year cardiovascular mortality for men screened in the Multiple Risk Factor Intervention Trial.
Diabetes Care 16, 434-444 (1993)
- 148) Standl, E., Weichenhain, B., Stiegler, H., Janka, H.U.
Epidemiologie diabetesbedingter Folgeerkrankungen
Das Metabolische Syndrom.
Gustav Fischer Verlag.
Jena 1996

- 149) Steinberg, D., Parthasarathy, S., Carew, T.E., Khoo, J.C., Witztum, J.L.
Beyond cholesterol. Modifications of low-density lipoprotein that increase its atherogenicity.
N. Engl. J. Med. 320, 915-924 (1989)
- 150) Steven, M., Haffner, M.D.
Syndrom X: Sind Insulinresistenz oder/und Hyperinsulinämie die Schlüssel?
Das Metabolische Syndrom.
Gustav Fischer Verlag
Jena 1996
- 151) Stoohs, R.A., Facchini, F.S., Philip, P., Valencia-Flores, M., Guilleminault, C.
Selected cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure (n-CPAP).
Sleep 16, S141-S142 (1993)
- 152) Stoohs, R.A., Guilleminault, C., Itoi, A., Dement, W.C.
Traffic accidents in commercial long-haul truck drivers: the influence of sleep-disordered breathing and obesity.
Sleep 17, 619-623 (1994)
- 153) Stoohs, R.A., Facchini, F., Guilleminault, C.
Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans.
Am. J. Respir. Crit. Care Med. 154, 170-174 (1996)
- 154) Stout, R.
Insulin and atheroma. 20-yr perspective.
Diabetes care 13, 631-354 (1990)
- 155) Strohl, K.P., Novak, R.D., Singer, W., Cahan, C., Denko, C.W., Hoffstein, V.S.
Insulin levels and apneic activity.
Am. Rev. Respir. Dis. 147, A689 (1993)
- 156) Strohl, K.P., Novak, R.D., Singer, W., Cahan, C., Boehm, K.D., Denko, C.W., Hoffstein, V.S.
Insulin levels, blood pressure and sleep apnea.
Sleep 17, 614-618 (1994)

- 157) Sullivan, C., Issa, F.G., Berthon-Jones, P.D., Eves, L.
Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares.
Lancet 862-865 (1981)
- 158) Takasaki, Y., Ohta, Y., Nishimura, M., Kawakami, Y., Kimura, H., Kuriyama, T., Akashiba, T., Horie, T., Ohi, M., Kuno, K.
Sleep apnea syndrome in Japan: analysis of pathophysiology and nasal continuous positive airway pressure effectiveness.
Nihon Kokyuki Gakkai Zasshi 36, 53-60 {Abstract} (1998)
- 159) The Expert Committee on the Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus:
Report of the expert committee on the diagnosis and classification of diabetes mellitus.
Diabetes Care 20, 1183-1197 (1997)
- 160) Tiihonen, M.T., Partinen, M.M., Närvänen, S.
Nocturnal hypoxia in sleep apnea is associated with insulin resistance.
J. Sleep Res. 1, Suppl. 1, 230 (1992)
- 161) Tihonen, M., Partinen, M., Narvanen, S.
The severity of obstructive sleep apnoea is associated with insulin resistance.
J. Sleep Res. 2, 56-61 (1993)
- 162) Vitiello, M.V., Giblin, E.C., Schoene, R.B., Halter, J.B., Prinz, P.N.
Obstructive apnea: sympathetic activity, respiration and sleep, a case report.
Neurobiol. Aging 3, 263-266 (1982)
- 163) Waldhorn, R.E., Herrick, T.W., Nguyen, M.C., O'Donnell, A.E., Soderro, J., Potolicchio, S.J.
Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea.
Chest 71, 33-38 (1990)
- 164) Wali, S.O., Bahamman, H.M., Pierce, G.N., Iliscovic, N., Singal, P.K., Kryger, M.H.
Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea.
Sleep 21, 290-296 (1998)

- 165) Wallace, R.B., Anderson, R.A.
Blood lipids, lipid-related measures, and the risk of atherosclerotic cardiovascular diseases.
Epidemiol. Rev. 9, 95-119 (1987)
- 166) Weitzman, E.D., Zimmermann, J.C., Czeisler, C.A., Ronda, J.
Cortisol secretion is inhibited during sleep in normal man.
J. Clin. Endocrinol. Metab. 56, 352-360 (1983)
- 167) Welborn, T.A., Wearne, K.
Coronary heart disease incidence and cardiovascular mortality in Busselton with reference to glucose and insulin concentrations.
Diabetes Care 2, 154-160 (1979)
- 168) Welin, L., Eriksson, H., Larsson, B., Ohlson, L.O., Svardsudd, K., Tibblin, G.
Hyperinsulinemia is not a major risk factor in elderly men. The study of men born in 1913.
Diabetologia 35, 766-770 (1992)
- 169) White, D.P., Weil, J.V., Zwillich, C.W.
Metabolic rate and breathing during sleep.
J. Appl. Physiol. 59, 384-391 (1985)
- 170) Willeit, J., Kiechl, S., Santer, P., Oberhollenzer, F., Egger, G., Jarosch, E., Mair, A.
Lipoprotein(a) and asymptomatic carotid artery disease. Evidence of a prominent role in the evolution of advanced carotid plaques: the Bruneck Study.
Stroke 26, 1582-1587 (1995)
- 171) Williams, D.R., Wareham, N.J., Brown, D.C., Byrne, C.D., Clark, P.M., Cox, B.D., Cox, L.J., Day, N.E., Hales, C.N., Palmer, C.R.
Undiagnosed glucose intolerance in the community: the Isle of Ely Diabetes Project.
Diabet. Med. 12, 30-5 (1995)
- 172) Young, T., Peppard, P., Palta, M., Hla, M., Finn, L., Morgan, B., Skatrud, J.
Population-based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension.
Arch. Intern. Med. 157, 1746-1752 (1997)

- 173) Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S.
The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults.
N. Engl. J. Med. 29, 1230-1235 (1993)
- 174) Zavaroni, I., Bonini, L., Fantuzzi, M., Dall'Aglio, E., Passeri, M., Reaven, G.M.
Hyperinsulinaemia, obesity, and syndrome X.
J. Intern. Med. 235, 51-56 (1994)
- 175) Ziegler, M.G., Neleson, R.A., Mills, P.J., Ancoli-Israel, S., Clausen, J.L.,
Watkins, L., Dimsdale, J.E.
The effect of hypoxia on baroreflex and pressure sensitivity in sleep apnea and
hypertension.
Sleep 18, 859-865 (1995)
- 176) Ziegler, M.G., Neleson, R., Mills, P., Ancoli Israel, S., Kennedy, B., Dimsdale,
J.E.
Sleep apnea, norepinephrine-release, and daytime hypertension.
Sleep 20, 224-231 (1997)

Danksagung

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. med. W. Zidek sowie Herrn Priv. Doz. Dr. med. B. Sanner für die Überlassung des Themas, die Durchsicht der Manuskripte sowie die ständige Bereitschaft zur Diskussion.

Ebenso danke ich Herrn Priv. Doz. Dr. med. A. von Eckardstein und Herrn Priv. Doz. Dr. med. M. Walter, Westfälische Wilhelms-Universität Münster, für die Bestimmung von Apolipoprotein B und Lipoprotein (a).

Curriculum vitae

Persönliche Daten:

Name:	Büchner
Vorname:	Nikolaus Johannes
Geburtsdatum:	10.11.1967
Geburtsort:	Münster in Westfalen
Konfession:	römisch katholisch
Eltern:	Thomas Büchner, Univ. Prof. Dr. med. Edith Büchner, geb. Reis
Familienstand:	ledig
Anschriften:	
<i>dienstlich:</i>	Marienhospital Herne Hölkeskampring 40 44625 Herne Tel.: 02323 / 499 - 0
<i>privat:</i>	Besselweg 28 48149 Münster Tel.: 0251 / 863801

Schulausbildung:

1974-1978	Ludgerus - Grundschule in Albachten
1978-1987	Gymnasium Paulinum in Münster Abschluß: Allgemeine Hochschulreife

Wehrdienst:

1987-1988	15 - monatiger Grundwehrdienst
-----------	--------------------------------

Hochschulausbildung:

April '89 bis Dezember '95	Studium der Humanmedizin an der Westfälischen Wilhelms-Universität
Münster	
Februar '96	Erhalt der Teilapprobation
Oktober '97	Approbation als Arzt

Berufliche Tätigkeit:

seit April '96	in der Medizinische Klinik I Marienhospital Herne Ruhr Universität Bochum Direktor: Prof. Dr. med. W. Zidek
April '96 bis September '97	als Arzt im Praktikum
seit Oktober '97	als Assistenzarzt