

JOURNAL FÜR HYPERTONIE

PANKOW W, LOHMANN FW

*Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie:
therapeutische Ansatzpunkte*

*Journal für Hypertonie - Austrian Journal of Hypertension 2000;
4 (1), 22-33*

Homepage:

www.kup.at/hypertonie

Online-Datenbank mit
Autoren- und Stichwortsuche

ZEITSCHRIFT FÜR HOCHDRUCKERKRANKUNGEN

Datenschutz:

Ihre Daten unterliegen dem Datenschutzgesetz und werden nicht an Dritte weitergegeben. Die Daten werden vom Verlag ausschließlich für den Versand der PDF-Files des Journals für Hypertonie und eventueller weiterer Informationen das Journal betreffend genutzt.

Lieferung:

Die Lieferung umfasst die jeweils aktuelle Ausgabe des Journals für Hypertonie. Sie werden per E-Mail informiert, durch Klick auf den gesendeten Link erhalten Sie die komplette Ausgabe als PDF (Umfang ca. 5–10 MB). Außerhalb dieses Angebots ist keine Lieferung möglich.

Abbestellen:

Das Gratis-Online-Abonnement kann jederzeit per Mausklick wieder abbestellt werden. In jeder Benachrichtigung finden Sie die Information, wie das Abo abbestellt werden kann.

Das e-Journal

Journal für Hypertonie

- ✓ steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) stets internetunabhängig zur Verfügung
- ✓ kann bei geringem Platzaufwand gespeichert werden
- ✓ ist jederzeit abrufbar
- ✓ bietet einen direkten, ortsunabhängigen Zugriff
- ✓ ist funktionsfähig auf Tablets, iPads und den meisten marktüblichen e-Book-Readern
- ✓ ist leicht im Volltext durchsuchbar
- ✓ umfasst neben Texten und Bildern ggf. auch eingebettete Videosequenzen.

OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE UND ARTERIELLE HYPERTONIE: THERAPEUTISCHE ANSATZPUNKTE

Summary

Obstructive sleep apnoea (OSA) is not unusual in the adult population with 4% of men and 2% of women in their mid-life being affected by this disorder. OSA and hypertension are frequently more than only randomly connected with each other. Epidemiological analyses and also observations that the blood pressure can be influenced therapeutically by the treatment of the sleep apnoea strongly point to a causal relationship between both disorders. Antihypertensive medication can be reduced quite frequently and in some cases even completely discontinued.

However, there are no predictors with which a prognosis of the blood pressure pattern could be made in a given case. Therefore, following initiation of therapy for sleep apnoea by means of a nose mask through which a continuous positive airway pressure (nCPAP; nasal continuous positive airway pressure) is provided, the blood pressure should be closely monitored. If continued antihypertensive medication is required then the first line of choice is calcium channel blockers and ACE inhibitors. Short-term withdrawal of nCPAP therapy does not result in a rise of blood pressure to dangerous levels.

EINLEITUNG

Die arterielle Hypertonie hat in der erwachsenen Bevölkerung eine Prävalenz von 20–25 % und ist ein bedeutender Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Nur in 10 % ist die Ätiologie bekannt. Über 90 % der Hochdruckpatienten werden als essentielle Hypertoniker eingestuft [1]. In jüngster Zeit mehren sich Forschungsergebnisse, daß ein bedeutender Anteil der essentiellen Hypertonien mit obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen pathogenetisch verknüpft ist.

Unter dem Begriff schlafbezogene Atmungsstörungen werden funktionelle Verengungen der oberen Luftwege im Schlaf zusammengefaßt. Pathophysiologisch kommt es mit abnehmender Vigilanz zu einem Tonusverlust der Zungen- und Pharynxmuskulatur. Die oberen Atemwege werden gegen den inspiratorischen Unterdruck nicht ausreichend stabilisiert. Es resultiert ein partieller (Schnarchen) oder kompletter Verschluss der oberen Atemwege (obstruktive Schlafapnoe, OSA). Durch zentralnervöse Weckreaktionen (Arousals) wird der Muskeltonus erhöht und die Atemwege öffnen sich. Solche Ereignisse wiederholen sich oft mehrere hundert Mal in der Nacht. Die Arousals sind somit ein Schutzmechanismus gegen zu lange Atemstillstände. Andererseits fragmentieren sie den Schlaf und vermindern seine erholsame Funktion. Tabelle 1 gibt einen Überblick über typische Symptome und Befunde bei OSA. Leitsymptom ist die Tages-

ZUSAMMENFASSUNG

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist in der erwachsenen Bevölkerung keine Seltenheit. 4 % der Männer und 2 % der Frauen im mittleren Erwachsenenalter sind von der Erkrankung betroffen. OSA und Hypertonie sind überzufällig häufig miteinander vergesellschaftet. Für eine kausale Beziehung beider Erkrankungen sprechen vor allem epidemiologische Untersuchungen und die Beobachtung, daß sich der Blutdruck durch die Therapie der Schlafapnoe therapeutisch beeinflussen läßt. Nicht selten kann die antihypertensive Medikation reduziert, vereinzelt auch ganz abgesetzt werden. Es gibt aber keine Prädiktoren, die den Blutdruckverlauf im Einzelfall vorhersagen können. Nach Einleitung einer Therapie der Schlafapnoe durch kontinuierli-

chen Überdruck mittels Nasenmaske (nCPAP) sollte der Blutdruck deshalb engmaschig überwacht werden. Sind weiterhin blutdrucksenkende Medikamente erforderlich, so haben sich in erster Linie Kalziumantagonisten und ACE-Inhibitoren bewährt. Eine kurzzeitige Unterbrechung der nCPAP-Therapie hat keine gefährliche Blutdrucksteigerung zur Folge.

Tabelle 1: Symptome und Befunde bei Obstruktiver Schlafapnoe (OSA)

- Unregelmäßiges lautes Schnarchen
- Durch Partner beobachtete Atempausen im Schlaf
- Ausgeprägte Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung bei monotonen Tätigkeiten
- Bereits morgendliche Müdigkeit und Kopfschmerzen trotz ausreichend langer Schlafdauer
- Stammbetonte Adipositas (keine notwendige Bedingung!)

schläfrigkeit (Hypersomnie). Betroffen sind ungefähr 4 % der männlichen und 2 % der weiblichen Bevölkerung im mittleren Lebensalter [2]. Retrospektive Untersuchungen haben ergeben, daß die unbehandelte schwergradige Schlafapnoe mit einer erhöhten Mortalität assoziiert ist [3, 4]. Dabei spielt als pathogenetisches Bindeglied der Bluthochdruck vermutlich eine entscheidende Rolle [5, 6].

Aufgrund der häufigen Co-Morbidität von arterieller Hypertonie und OSA gewinnt die Frage, ob eine kausale Verbindung zwischen beiden Erkrankungen vorhanden ist, große Bedeutung. Zwar gibt es keine überzeugenden Hinweise dafür, daß Bluthochdruck die Schlafapnoe begünstigt. Wohl aber, daß ein umgekehrter Zusammenhang besteht. Besonders interessant sind Mitteilungen, daß sich die Behandlung der Schlafapnoe gleichzeitig günstig auf den Blutdruck auswirkt. Dies gibt Anlaß zu der Frage, ob die Hypertonie bei OSA als sekundäre Hochdruckform eingeordnet werden muß. Die Autoren der vorliegenden Übersicht vertreten diesen Standpunkt aufgrund eigener Untersuchungen und der im folgenden zitierten Literatur. Die Besonderheiten des zirkadianen Blutdrucks bei schlafbezogenen Atmungsstörungen stellen an die antihypertensive Medikation besondere Anforderungen. Ziel dieser Übersicht ist es daher auch, über den gegenwärtigen Stand der optimalen blutdrucksenkenden Therapie bei OSA zu informieren.

EPIDEMIOLOGISCHE EVIDENZ FÜR KAUSALE BEZIEHUNG ZWISCHEN OSA UND HYPERTONUS

Hinweise für einen pathogenetischen Zusammenhang von OSA und Hypertonus vermitteln epidemiologische Untersuchungen, pathophysiologische Studien und tierexperimentelle Beobachtungen. Die Co-Morbidität beider Erkrankungen ist bereits seit Anfang der 80er Jahre bekannt. Mehr als die Hälfte der Patienten mit OSA leiden gleichzeitig unter einem Hypertonus [7–9]. Umgekehrt hat ungefähr jeder dritte Hypertoniker eine schlafbezogene Atmungsstörung [10–15].

Von 93 Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen, die in unserem Schlaflabor untersucht wurden, hatten 55 % einen arteriellen Hypertonus [16]. Es handelte sich dabei um ein gemischtes Patientengut aus habituellen Schnarchern und Patienten mit OSA unterschiedlichen Schweregrades. Bei den habituellen Schnarchern lag die Hypertoniehäufigkeit mit 20 % im Bereich der erwarteten Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung. Habituelles Schnarchen allein ist demnach kein Risikofaktor für Bluthochdruck. Dagegen war der Blutdruck bei Patienten mit leichtgradiger OSA in über 40 % und bei Patienten mit schwergradiger OSA in über 60 % erhöht. Die Interpretation der Ergebnisse wird durch die Adipositas erschwert, denn die Patienten mit OSA waren deutlich schwerer als die habituellen Schnarcher. Statistisch ließ sich

aber ein von den Faktoren Alter und Körpergewicht unabhängiger Zusammenhang von OSA und Hypertonus nachweisen.

Andere Untersuchungen kommen zu widersprüchlichen Ergebnissen. Zwar wird regelmäßig ein Zusammenhang zwischen Schlafapnoe und Hypertonus beschrieben. Bei Berücksichtigung der Kofaktoren Übergewicht, Alter und Geschlecht läßt sich die schlafbezogene Atmungsstörung meistens [17–22], aber nicht immer [9, 23] als unabhängiger Risikofaktor für Bluthochdruck isolieren. Nachteile der meisten bisherigen Untersuchungen sind die geringen Fallzahlen und die Selektion der untersuchten Kollektive. Deshalb ist es besonders bedeutsam, daß kürzlich die Blutdruckdaten [24] aus der bereits zitierten epidemiologischen Untersuchung über die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen [2] publiziert wurden. Die Ergebnisse stützen sich auf Messungen, die in den USA an über eintausend, nicht vorselektierten, männlichen und weiblichen Angestellten im Alter zwischen 30 und 60 Jahren erhoben wurden. Als wichtigstes Resultat fand sich eine von anderen Faktoren unabhängige Beziehung von OSA und Hypertonus. Dabei war dieser Zusammenhang bei Normalgewichtigen wesentlich deutlicher ausgeprägt als bei Adipösen. Adipositas maskiert demnach die Beziehung OSA-Hypertonus. Patienten mit leichtgradiger OSA hatten 1,8mal häufiger und Patienten mit ausgeprägter OSA 3,1mal häufiger einen Hypertonus als Individuen mit ungestörter Atmung im Schlaf. Die Untersuchung kommt zu dem Schluß, daß in den USA schlaf-

bezogene Atmungsstörungen bei 400.000 Frauen und bei 2 Millionen Männern an der Pathogenese des Bluthochdrucks beteiligt sind.

24-H-BLUTDRUCK UND „NON-DIPPING“

Invasive Blutdruckmessungen im Schlaf haben bereits Anfang der 70er Jahre gezeigt, daß obstruktive Apnoen mit phasenhaften Blutdruckanstiegen einhergehen, die 40–80 mmHg über den Ruhewerten liegen [25]. Dies illustriert die abgebildete Blutdruckkurve in Abbildung 1. Dabei wurde der Blutdruck nicht-invasiv mit Hilfe der Fingerplethysmographie [26] gemessen. Es ist denkbar, daß neben dem Hypertonus auch die phasenhaften Blutdruckspitzen in der Nacht zu kardiovaskulären Problemen führen. Patienten mit

OSA haben ein erhöhtes Risiko für Herzinfarkt [27] und Apoplex [28]. Bislang stehen aber Untersuchungen über die zirkadiane Häufigkeit dieser Ereignisse bei OSA noch aus.

Der nächtliche Blutdruck bei OSA ist nicht nur durch die phasischen Blutdruckspitzen gekennzeichnet. Auch das mittlere Blutdruckniveau in der Nacht ist häufig deutlich erhöht. Dies zeigen Blutdruckmessungen über 24 Stunden [29–32]. Bei unserer oben zitierten Untersuchung [16] fanden wir eine fehlende nächtliche Blutdruckabsenkung (Non-Dipping) bei fast 70 % der Patienten mit ausgeprägter OSA und bei 15 % der Patienten mit leichtgradiger schlafbezogener Atmungsstörung oder habituellem Schnarchen. In einer anderen Studie [33] wurde das Blutdruckprofil von 100 männlichen Hypertonikern untersucht. 11 Patienten hatten einen fehlenden nächtli-

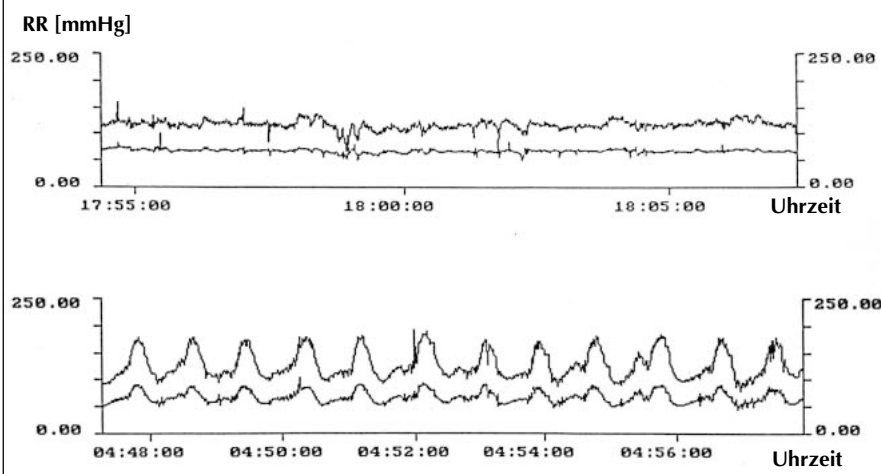
chen Blutdruckabfall. Bei 10 dieser Patienten war gleichzeitig eine schlafbezogene Atmungsstörung vorhanden. In einer Kontrollgruppe von 10 Männern mit „Dipping“, die in bezug auf die Variablen Alter, Gewicht und mittleren 24-h-Blutdruck vergleichbar war, lag in keinem Fall eine obstruktive Schlafapnoe vor. Diese Befunde sind deshalb interessant, weil Non-Dipping offenbar ein eigenständiger Risikofaktor für die Entstehung kardiovaskulärer Folgeerkrankungen ist [34–36]. Allerdings wurde dieses Konzept kürzlich wieder in Frage gestellt [37]. Non-Dipping in der 24-h-Blutdruckmessung sollte aber immer dazu führen, schlafbezogene Atmungsstörungen in die differentialdiagnostischen Überlegungen mit einzubeziehen [38].

PATHOPHYSIOLOGIE

Im Mittelpunkt der gegenwärtigen Forschung steht die Frage, wie aus den phasischen Blutdruckanstiegen in der Nacht ein dauerhafter Hypertonus auch am Tage entsteht. Mit diesem Thema beschäftigen sich ausführlich mehrere Übersichten aus den letzten Jahren [39–44]. Im Tiermodell am Hund führt der intermittierende Verschluss der Trachea im Schlaf nach 2 Wochen zu einer persistierenden Blutdruckerhöhung. Der Effekt erreicht ein Maximum nach 5 Wochen. Nach 3 Wochen ungestörten Schlafs normalisiert sich der Blutdruck wieder [45].

Für diesen Effekt kommen drei mit den obstruktiven Apnoen

Abbildung 1: Nicht-invasive kontinuierliche Blutdruckmessung mittels Portapres® bei einem Patienten mit ausgeprägter OSA. Aufgezeichnet ist der systolische und diastolische Blutdruck (mmHg) im Wachzustand (oben) und im Schlaf (unten). Die zyklischen Blutdruckerhöhungen sind mit den obstruktiven Apnoen assoziiert. Während der Apnoe steigt der Blutdruck langsam an. Bei Wiedereinsetzen der Atmung erfolgt der steile Druckanstieg.



assoziierte Mechanismen in Frage: die Apnoe-terminierenden Arousals, die Stimulation der Chemorezeptoren über hypoxische Reize und die negativen intrathorakalen Druckschwankungen. Akustisch ausgelöste Arousals allein führten im Tierversuch nicht zu einer Blutdrucksteigerung am Tage [45]. Daher scheint für die protrahierte Blutdruckerhöhung die hypoxische Stimulation des sympathischen Nervensystems über den Karotis-Chemorezeptor entscheidend zu sein [46, 47]. Chemorezeptoren adaptieren über längere Zeit an Hypoxie und Hyperkapnie über einen bisher nicht geklärten Mechanismus [40, 48, 49]. Intermittierende Hypoxie führt bei der Ratte nach 30 Tagen zur Blutdruckerhöhung. Denervation der peripheren Chemorezeptoren verhindert diesen Effekt [50]. Für die permanente Aktivitätssteigerung des sympathischen Nervensystems sprechen auch Untersuchungsergebnisse beim Menschen. Patienten mit OSA haben eine erhöhte Sympathikusaktivität am Tage, erhöhte Katecholaminspiegel und eine gesteigerte Blutdruckantwort auf hypoxische Reize [39, 51–57]. Es ist auch möglich, daß neben der Sympathikusaktivierung eine Sollwertverstellung der Barorezeptoren an der Hypertonie-Genese beteiligt ist [58].

Mit den Apnoen sind negative intrathorakale Druckschwankungen assoziiert. Sie erzeugen über den phasisch erhöhten venösen Rückfluß zum rechten Herzen eine Zunahme des zentralen Blutvolumens („Pseudohypervolämie“). Als Resultat ist die Sekretion von atrialem natriuretischem Peptid (ANP) gesteigert

und die Reninaktivität reduziert [59]. Mehrere Forscher vertreten die Hypothese, daß die Pseudohypervolämie in der Nacht zu einer überschießenden Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems am Tage führt und dadurch den Blutdruck erhöht [60, 61]. Die Blutdrucksteigerung durch zentralnervöse Mechanismen wird normalerweise durch lokale Vasodilatation korrigiert. NO ist ein wichtiger lokaler Gefäßdilator. Es gibt nun Hinweise dafür, daß bei Patienten mit OSA die über NO vermittelte Gefäßdilataion abgeschwächt ist [62].

Genetische Faktoren könnten schließlich die Ursache dafür sein, daß nur ein Teil der Patienten mit OSA einen Hypertonus entwickelt [40, 41]. Nach einer Hypothese von Folkow [63] kann repetitive Sympathikusaktivierung durch Stressfaktoren in der Umwelt eine pathophysiologische Sequenz initiieren, die im Ergebnis zu einer permanenten Blutdruckerhöhung führt. Die Prädisposition zu einer solchen Stressreaktion ist vermutlich genetisch determiniert [64].

EINFLUSS VON nCPAP AUF DEN BLUTDRUCK

Wichtigster Indikator für eine kausale Verknüpfung von OSA und arterieller Hypertonie ist der blutdrucksenkende Effekt der nCPAP-Therapie. Dieses Therapieprinzip wurde Anfang der 80er Jahre als Alternative zur Tracheotomie eingeführt [65]. Wegen der fehlenden Invasivität setzte sich nCPAP als überlegenes Verfahren

schnell durch. Durch Applikation von kontinuierlichem Druck über eine Nasenmaske wird der Kollaps der extrathorakalen Atemwege zuverlässig verhindert [66]. Mit der Wiederherstellung der ungestörten Atmung normalisiert sich der nächtliche Blutdruck. Als Folge der besseren Schlafqualität nimmt die Tagesmüdigkeit und Schläfrigkeit ab [67]. Bereits in den 70er Jahren war bei Erwachsenen [68] und bei Kindern [69] mit OSA beobachtet worden, daß die Tracheotomie den Hypertonus beseitigen kann. Zudem normalisiert nCPAP die oben aufgeführten physiologischen Variablen. Die Sympathikusaktivität [70, 71] nimmt ebenso ab, wie die gesteigerte Sekretion von ANP, während das Renin in der Nacht auf normale Werte wieder ansteigt [59, 72].

Mittlerweile liegt eine Vielzahl von Studien über den Einfluß der nCPAP-Therapie auf den Blutdruck vor. Die Tabellen 2 und 3 führen die Ergebnisse dieser Untersuchungen detailliert auf. Bei 20 Hypertonikern und 7 Normotonikern haben wir den 24-h-Blutdruck nach 2–4 Tagen nCPAP-Therapie gemessen [73]. In der Gruppe der Hypertoniker konnten wir einen signifikanten Blutdruckabfall beobachten. Bei den normotensiven Patienten änderte sich der Blutdruck dagegen nicht. 17 der Hypertoniker wurden nach 6 Monaten nachuntersucht. 13 Patienten hatten keine antihypertensive Medikation. Während des Zeitraums der Studie änderte sich das Körpergewicht nicht signifikant. Der Blutdruckabfall war noch ausgeprägter als nach kurzzeitiger nCPAP-Therapie [74]. Nach 6 Monaten nCPAP-Therapie norma-

Tabelle 2: Studien, denen zufolge die Therapie der Schlafapnoe den Blutdruck senkt

Autor	H/N	Therapie	Therapie-Dauer	Meß-Methode	24-h RR sys/dias	RR tags sys/dias	RR nachts sys/dias
Jennum et al. 1989 [71]	14 ¹	nCPAP	1 Woche	invasiv	n.u.	↓/↓	n.u.
Naughton u. Pierce 1991 [89]	7/11	nCPAP	10 Tage	ABPM	n.u.	↓/↓ ²	n.u.
Mayer et al. 1991 [90]	12/0	nCPAP	6 Monate	Spqm. u. invasiv	↓/↓	↓/↓	↓/↓
Kellner et al. 1993 [91]	6/4	nCPAP	2–7 Tage	kontinuierlich nicht-invasiv	n.u.	n.u.	↓/↓
Suzuki et al. 1993 [92]	5/3	nCPAP	3 Monate	ABPM	↓ ³ /↓ ³	↔/↔	↓ ³ /↔
Wilcox et al. 1993 [93]	11/8	nCPAP	2 Wochen	ABPM	↓ ³ /↓ ³	↓ ³ /↓ ³	↓ ³ /↔
Pryzbylowski et al. 1994 [94]	9/13	nCPAP	10 Tage	ABPM	n.u.	↔/↓	↓/↓
Fernandez-Pinilla et al. 1994 [95]	0/17	nCPAP	2 Tage	ABPM	↓ ⁴	↓ ⁴	→ ⁴
Schwartz et al. 1994 [96]	7/0	nCPAP	5 Wochen	Spqm	n.u.	↓/↓	n.u.
Voogel et al. 1995 [97]	6/2	nCPAP	2 Wochen	ABPM	n.u.	↔/↓	↓/↓
Akashiba et al. 1995 [98]	12/19	nCPAP	2 Wochen	Spqm	n.u.	↓ ² /↓	n.u.
Thalhofer et al. 1995 [99]	71 ¹	nCPAP	2 Tage	ABPM	↓/↓	n.u.	n.u.
Pankow et al. 1995 [73]	27/7	nCPAP	2–4 Tage	ABPM	n.u.	↓ ² /↓ ²	↓ ² /↓ ²
Lies et al. 1996 [74]	17/0	nCPAP	2–4 Tage 4–6 Monate	ABPM	n.u. n.u.	↓/↓ ↓/↓	↓/↓ ↓/↓
Berger et al. 1997 [100]	6/7	Meiden d. Rückenlage	1 Monat	ABPM	↓/↓	↓/↓	↓/↔
Minemura et al. 1998 [101]	26 ¹	nCPAP	unbekannt	ABPM	n.u.	↔/↓	↓/↓
Fatah et al. 1998 [102]	150/0	nCPAP	9–10 Wochen	Spqm	↓/↓	↓/↓	n.u.
Faccenda et al. 1999 [75] ⁵	22 ¹	nCPAP	1 Monat	ABPM	↓ ⁴	↓/↓	n.u.
Heitmann et al. 1999 [103]	10/8	nCPAP	1 Monat	invasiv	↓ ^{2, 4}	n.u.	n.u.

H/N: Hypertoniker/Normotoniker; k.A.: keine Angaben; n.u.: nicht untersucht; Spqm: sphygmomanometrische Einzelpunktmessung; ABPM: nicht-invasive 24-Stunden-Blutdruckmessung; kontinuierlich nicht-invasiv: mit Finapres; ↓: signifikante Blutdrucksenkung; ↔: keine signifikante Blutdruckänderung; ¹ Anzahl der Hypertoniker nicht bekannt; ² Blutdrucksenkung nur bei hypertensiven Patienten; ³ Blutdrucksenkung nur bei den Patienten, die mit nCPAP effektiv behandelbar waren; ⁴ Blutdruckmittelwerte; ⁵ Untersuchung mit Placebo-Kontrolle;

Tabelle 3: Studien, denen zufolge die Therapie der Schlafapnoe den Blutdruck nicht senkt

Autor	H/N	Therapie	Therapie-Dauer	Meß-Methode	24-h RR sys/dias	RR tags sys/dias	RR nachts sys/dias
Rauscher et al. 1993 [104]	33/0	nCPAP	512 ± 41 Tage	Spq	n.u.	↔/↔	n.u.
Davies et al. 1994 [105]	2/9	nCPAP	> 3 Monate	ABPM	n.u.	↔/↔	↓/↔
Hedner et al. 1995 [70]	4/6	nCPAP	14–26 Monate	ABPM	n.u.	↔/↔	n.u.
Engleman et al. 1996 [77] ¹	5/8	nCPAP	3 Wochen	ABPM	n.u.	↔/↔	↔/↔
Saarelainen et al. 1996 [106]	10/1	nCPAP	3 Wochen 3 Monate	ABPM	↓ ² → ²	n.u. n.u.	n.u. n.u.
Dimsdale et al. 1999 [76] ¹	39 ³	nCPAP	1 Woche	ABPM	n.u.	↔ ²	↓ ²

H/N: Hypertoniker/Normotoniker; n.u.: nicht untersucht; Spqm: sphygmomanometrische Einzelpunktmessung; ABPM: nicht-invasive 24-Stunden-Blutdruckmessung; ↓: signifikante Blutdrucksenkung; ↔: keine signifikante Blutdruckänderung; ¹ Placebo-kontrollierte Untersuchung; ² Blutdruckmittelwerte; ³ Anzahl der Hypertoniker nicht bekannt

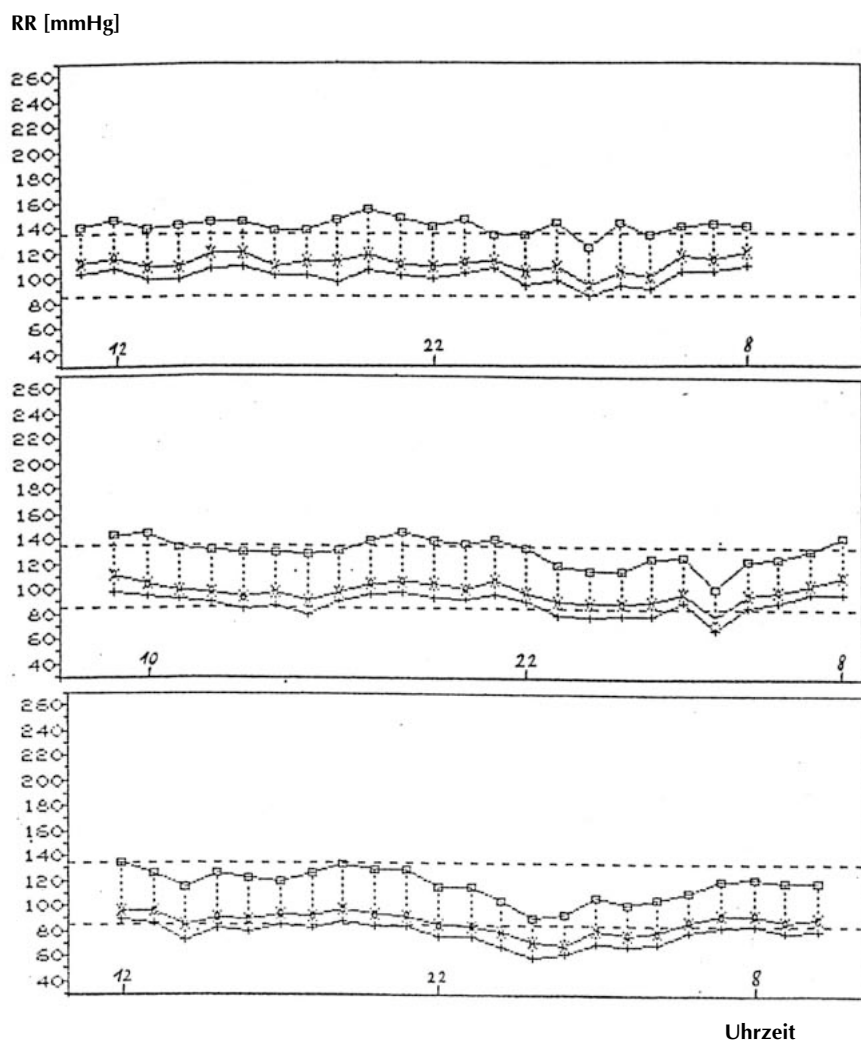
lisierte sich der Blutdruck bei der Mehrzahl der Patienten. Bei zwei der vier antihypertensiv behandelten Patienten konnte die Medikamentendosis halbiert werden. Bei den restlichen zwei Patienten mußte die Dosierung unverändert beibehalten werden (unveröffentlichte Daten). Demnach reagieren nicht alle hypertensiven Patienten mit einer Blutdrucksenkung. Dies ist bei der multifaktoriellen Hochdruck-Genese auch nicht zu erwarten. Faktoren wie Adipositas, Alter, Geschlecht und Genetik stehen dem entgegen. Ebenso ist natürlich auch die Kombination von OSA und essentieller Hypertonie möglich.

Vereinzelt wurde bemängelt, daß die meisten Untersuchungen nicht Placebo-kontrolliert sind [44]. Um diese Kritik auszuräumen, wurde in einer Untersuchung eine Kontrollgruppe statt mit nCPAP mit Placebotabletten behandelt [75]. Es fand sich ein signifikanter Therapieeffekt durch nCPAP. Ob der Vergleich mit Placebo-Tabletten allerdings den Kriterien einer Placebo-kontrollierten Studie entspricht, ist zumindest diskussionswürdig. Zwei andere kürzlich publizierte Studien [76, 77] wählten ein anderes Studiendesign. Sie applizierten in der Placebogruppe einen nCPAP-Druck unterhalb der therapeutischen Schwelle. Auch subtherapeutischer nCPAP-Druck hat jedoch eine physiologische Wirkung auf die Atmung und erfüllt dadurch die Anforderungen an ein Placebo nur unvollkommen. In den beiden Studien war der blutdrucksenkende Effekt mit therapeutischem nCPAP nicht stärker als mit Placebo-nCPAP. Die Aussagekraft dieser beiden

Untersuchungen ist aber deutlich limitiert. Entweder war die Zahl der untersuchten Hypertoniker sehr klein [77] oder die Dauer der Therapie war mit einer Woche sehr kurz [76]. Die meisten Beobachtungen sprechen dafür,

daß sich die Therapie der Schlafapnoe günstig auf den Hypertonus auswirkt. Damit zeichnet sich für eine relevante Gruppe unter den sogenannten essentiellen Hypertonikern ein völlig neuer Therapieansatz ab.

Abbildung 2: Nicht-invasive diskontinuierliche Blutdruckmessung mittels Spacelabs® bei einem Patienten mit ausgeprägter OSA (Apnoe- plus Hypopnoeindex 69/h). Das Meßintervall betrug 15 Minuten während der gesamten 24 Stunden. Dargestellt sind die Stundenmittelwerte. Man erkennt den erhöhten Blutdruck am Tage und nachts mit aufgehobenem Blutdruckprofil ("non-Dipping") (obere Kurve). Nach 3 Tagen nCPAP-Therapie (mittlere Kurve) ist der Blutdruck mäßig abgefallen und man erkennt nächtliches "Dipping" (mittlere Kurve). Nach 6 Monaten nCPAP ist der Blutdruck normalisiert (untere Kurve)



Besonders bei schwer einstellbarem Hypertonus sollte deshalb die Schlafapnoe immer in die differentialdiagnostischen Überlegungen einfließen [78].

Unabhängig von den teilweise unterschiedlichen Ergebnissen des Tagesblutdrucks sind die Ergebnisse in bezug auf den Blutdruck in der Nacht sehr einheitlich. Fast alle Studien weisen eine nächtliche Blutdrucksenkung durch nCPAP nach. Dies ist überwiegend darauf zurückzuführen, daß die Apnoe-assoziierten Blutdruckspitzen eliminiert werden. Als Resultat normalisiert sich bei einem Teil der behandelten Patienten das zirkadiane Blutdruckprofil wieder. Bei unserer Untersuchung [74] bewirkte nCPAP-Therapie einen Anstieg der Dipper von 23 % auf 59 % nach 6 Monaten Therapiedauer (unveröffentlichte Daten). Abbildung 2 zeigt das 24-h-Blutdruckprofil eines Patienten mit ausgeprägter OSA vor und unter nCPAP. Nach 6 Monaten Therapie hat sich der Blutdruck normalisiert, und es ist wieder ein nächtliches Dipping erkennbar.

Aus diesen Beobachtungen ergibt sich, daß die antihypertensive Therapie nach Einleitung einer nCPAP-Therapie zunächst engmaschig überwacht werden muß. Häufig ist eine Reduktion, vereinzelt auch völliges Absetzen der Blutdruckmedikamente möglich. Dies kann aber nur der individuelle Verlauf klären. Prädiktoren, die den Blutdruckverlauf im Einzelfall vorhersagen können, sind nicht bekannt [61].

Ein wichtiges praktisches Problem ist die Frage, wie sich eine Unterbrechung der nCPAP-Therapie auf

den Blutdruck auswirkt. Therapieunterbrechungen sind nicht selten. Häufige Ursachen sind Druckprobleme der Maske, Nasenlaufen oder nasale Kongestion durch den kühlen Luftstrom. Auch bei Erkältungskrankheiten muß die Therapie manchmal ausgesetzt werden. Nach den bisherigen Ausführungen wäre zu vermuten, daß es zu einem Blutdruckanstieg kommen müßte. Wir haben diese Problemstellung kürzlich bei 12 Patienten mit OSA und Hypertonus untersucht [79]. Die nCPAP-Therapie wurde eine Woche unterbrochen. Der Blutdruckverlauf wurde mit Hilfe der nicht-invasiven 24-h-Messung verfolgt. Messungen fanden statt vor Therapieunterbrechung, nach einer Woche ohne nCPAP und nach einer weiteren Woche unter erneuter nCPAP-Therapie. Es fanden sich überraschenderweise keine signifikanten Blutdruckveränderungen. Offenbar sind adaptive Vorgänge dafür verantwortlich, daß die blutdrucksenkende Wirkung durch nCPAP mindestens eine Woche lang bestehen bleibt. Bei einer kurzfristigen Therapieunterbrechung muß man demnach nicht mit einer klinisch relevanten Blutdrucksteigerung rechnen.

BESONDERHEITEN DER ANTIHYPERTENSIVEN MEDIKATION BEI OSA

Jede antihypertensive Medikation bei OSA sollte zwei Bedingungen erfüllen. Der Blutdruck sollte auch während des Schlafs wirksam gesenkt werden. Gleichzeitig sollte die Medikation keinen

ungünstigen Einfluß auf die Vigilanz am Tage, die Schlafstruktur und die Atmung im Schlaf haben. Leider liegen bislang nur wenige Studien vor, die diese Aspekte untersucht haben.

Die Wirkung von antihypertensiven Medikamenten auf den Schlaf ist Gegenstand einer kürzlich publizierten Übersicht [80]. Die zentral wirkenden Antisymphathikotonika Clonidin, Reserpin und α -Methyldopa bewirken eine ungünstige Veränderung der Schlafstruktur. Sie können den REM-Schlaf verlängern und verstärken die Tagesmüdigkeit. Im REM-Schlaf ist die Atemregulation am instabilsten. Bei OSA treten in diesem Schlafstadium oft die längsten Apnoen auf. Demnach wären diese Substanzen für die antihypertensive Therapie bei OSA nicht geeignet. Diesen theoretischen Überlegungen stehen die Ergebnisse einer kürzlich publizierten Studie [81] gegenüber. Dabei wurde der Effekt von α -Methyldopa und dem Kalziumantagonisten Amlodipin, jeweils in Kombination mit einem Diuretikum, auf das Schlafprofil und die Atmung bei 24 Hypertonikern untersucht. 25 % der Patienten hatten gleichzeitig eine schlafbezogene Atmungsstörung. Nach jeweils 6-wöchiger Therapie im doppelblinden, randomisierten, cross-over Design fand sich keine Beeinflussung des Schlafprofils, der Schlaffeffizienz und der Atmung im Schlaf. Der Tagesblutdruck wurde mit beiden Substanzen wirksam gesenkt. Es muß aber berücksichtigt werden, daß in dieser Untersuchung die Ausprägung der schlafbezogenen Atmungsstörung nur gering ausgeprägt war. Bis zum Vorliegen

weiterer Berichte sollten Reserpin und α -Methyldopa bei OSA nicht verordnet werden.

Clonidin unterdrückt den REM-Schlaf und vermindert die Schlaffeffizienz. Vermehrte Müdigkeit am Tage ist häufig. Eine Studie [82] untersuchte den Effekt einer 10-tägigen Therapie bei 8 normotensiven Patienten mit OSA. Der Blutdruck änderte sich nicht. Clonidin reduzierte REM-Schlaf, verminderte aber nicht die Schlaffeffizienz. Bei 6 Patienten verbesserte sich die schlafbezogene Atmungsstörung. Bei den anderen beiden Patienten wurde dagegen eine Verschlechterung beobachtet. Die Therapie bewirkte, daß obstruktive Hypopnoen in obstruktive Apnoen konvertiert wurden. Aufgrund dieser potentiell ungünstigen Wirkung auf die Atmung ist Clonidin bei OSA sicher nicht geeignet, zumal die bereits bestehende Tagesmüdigkeit eher verstärkt wird. Allerdings liegen Daten über die Effektivität der Blutdrucksenkung bei hypertensiven Patienten mit OSA unter Clonidin nicht vor.

Mehrere Studien haben β -Rezeptorenblocker, Kalziumantagonisten und ACE-Hemmer bei Patienten mit OSA untersucht. Alle Substanzen reduzieren wirksam den Tagesblutdruck [83–85]. Der β -Rezeptorenblocker Metoprolol wirkt sich in einer Studie eher günstig [84], in einer anderen Untersuchung dagegen ungünstig [86] auf die Schlafapnoe aus. Mayer [84] fand, daß Metoprolol keinen blutdrucksenkenden Effekt im REM-Schlaf hat, während der ACE-Hemmer Cilazapril den Blutdruck in allen Schlafstadien

senkte. In einer anderen randomisierten und Placebo-kontrollierten Untersuchung [83] an 55 Hypertonikern mit mittelschwerer bis ausgeprägter OSA senkte Cilazapril den Blutdruck wirksam am Tag und in der Nacht. Metoprolol und Cilazapril haben keinen ungünstigen Effekt auf die Schlafstruktur [87].

Auch zur Wirkung von Kalziumantagonisten liegen nur wenige Daten vor. Isradipin hatte in einer kleinen Studie an 6 Hypertonikern mit leichtgradiger OSA keine Wirkung auf den Tagesblutdruck [86]. Der T-selektive Kalziumkanalblocker Mibefradil¹ zeigte dagegen eine überzeugende Blutdrucksenkung über die Gesamtdauer von 24 Stunden [88]. Untersucht wurden 53 Patienten mit OSA und Hypertonus 10 Tage lang in einem randomisierten, Placebo-kontrollierten, cross-over-Studiendesign. Die besondere Qualität dieser Untersuchung (ebenso wie der oben zitierten Studie von Grote et al. [83]) besteht darin, daß der Blutdruck kontinuierlich invasiv gemessen wurde. Auf diese Weise werden im Schlaf ausreichende Daten gesammelt, ohne Weckreaktionen zu provozieren. Bei der nicht-invasiven Blutdruckmessung kann dieses Problem durch Aufblasen der Manschette entstehen. Um den Schlaf nicht zu stören, werden deshalb oft die Meßintervalle sehr lang gewählt und nur wenige Meßwerte erhoben. Wegen des stark schwankenden Blutdrucks bei OSA können die gemittelten Werte dabei nicht repräsentativ sein. Dieses methodische Problem besteht bei einer kürzlich publizierten Studie aus

Finnland [85]. 18 Hypertoniker mit OSA wurden cross-over über je 8 Wochen mit 4 verschiedenen Medikamenten behandelt: dem β -Rezeptorenblocker Atenolol, dem Kalziumantagonisten Isradipin, dem ACE-Hemmer Spirapril und dem Diuretikum Hydrochlorothiazid. Alle Substanzen außer dem Diuretikum senkten den Tagesblutdruck wirksam. Nachts hatte dagegen keines der Medikamente eine blutdrucksenkende Wirkung. Die Blutdruckwerte wurden aber nachts nur stündlich und nichtinvasiv gemessen. Die Aussagekraft der beiden invasiven Blutdruckstudien ist in bezug auf den nächtlichen Blutdruck sicher überlegen.

Bei einer zusammenfassenden Bewertung der bisher vorliegenden Studien sind für Patienten mit OSA ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten wohl am besten für die Behandlung des Hypertonus geeignet. Für β -Rezeptorenblocker kann noch keine Therapieempfehlung abgegeben werden. Diuretika sollten nur mit Vorsicht und nicht als Monotherapie eingesetzt werden. Die blutdrucksenkende Wirkung bei einer Monotherapie mit Diuretika ist gering und kann bei der manchmal vorhandenen Hämokonzentration ungünstig sein. Die zentral wirksamen Antihypertensiva Clonidin, Reserpin und α -Methyldopa sind für die Blutdruckbehandlung ebenfalls nicht geeignet.

¹ Die Substanz wurde zwischenzeitlich wegen Nebenwirkungen vom Markt genommen.

SCHLUSSFOLGERUNGEN FÜR DIE PRAXIS

nCPAP ist in der Lage, den Blutdruck bei hypertensiven Patienten mit OSA zu senken. Der Therapieeffekt ist dabei variabel und muß durch sorgfältige Kontrolluntersuchungen verfolgt werden. Im Einzelfall kann die antihypertensive Medikation reduziert oder sogar ganz abgesetzt werden. Bei Unterbrechung der nCPAP-Therapie für nur wenige Tage ist keine gefährliche Blutdrucksteigerung zu erwarten. Angesichts der häufigen Co-Morbidität von OSA und Hypertonus sollte jede antihypertensive Medikamentengruppe auf Nebenwirkungen im Schlaf und im Hinblick auf die wirksame nächtliche Blutdrucksenkung überprüft werden. Die bisherige Datenlage ist noch unzureichend. Nach bisherigen Erkenntnissen eignen sich ACE-Hemmer und Kalziumantagonisten für die antihypertensive Therapie bei OSA am besten. Für die AT₁-Rezeptorenblocker und postsynaptischen α_1 -Rezeptorenblocker liegen bisher keine entsprechenden Untersuchungen vor. Sinnvoll wären intra-individuelle Vergleichsuntersuchungen mit den verschiedenen Antihypertensiva.

Literatur:

1. Greminger P, Vetter W, Siegenthaler W. Blutdruck. In: Siegenthaler W. (Hrsg.) Klinische Pathophysiologie. Thieme, Stuttgart, New York 1994; 535–350.
2. 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* 1993; 328: 1230–5.
3. He H, Kryger H, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 1988; 94: 9–14.
4. Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest* 1990; 97: 27–32.
5. Lavie P, Herer P, Peled R, Berger I, Yoffe N, Zomer J, Rubin AE. Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 1995; 18: 149–57.
6. Peter JH, Köhler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of OSA. *Eur Respir J* 1995; 8: 1572–83.
7. Gilason T, Björnsson JK, Kjeld M, Kristbjarnarson H. Snoring, hypertension, and the sleep apnea syndrome. An epidemiologic survey of middle aged women. *Chest* 1993; 103: 1147–51.
8. Mendelson WB. Sleepiness and hypertension in obstructive sleep apnea. *Chest* 1992; 101: 903–9.
9. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Systemic hypertension in snorers with and without sleep apnea. *Chest* 1992; 102: 367–71.
10. Fischer J, Raschke F. Die Prävalenz der Obstruktion der extrathorakalen Atemwege bei Patienten mit arterieller Hypertonie. *Pneumologie* 1993; 47: 151–7.
11. Fletcher EC, DeBehnke RD, Lovoi MS, Gorin AB. Undiagnosed sleep apnea in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 1985; 103: 190–5.
12. Kales A, Bixler EO, Cadieux RJ. Sleep apnea in a hypertensive population. *Lancet* 1984; 2: 1005–8.
13. Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373–6.
14. Peter JH. Hat jeder dritte Patient mit essentieller Hypertonie ein undiagnostiziertes Schlafapnoe-Syndrom? *Dtsch Med Wochenschr* 1986; 111: 556–9.
15. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE, Morgan TO, Anderson AI, Pierce RJ. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157: 111–5.
16. Pankow W, Nabe B, Lies A, Becker H, Köhler U, Kohl FV, Lohmann FW. Influence of sleep apnea on 24-hour blood pressure. *Chest* 1997; 112: 1253–8.
17. Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, Peterson L-E. High prevalence of hypertension in sleep apnea independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 72–7.
18. Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Hedner J, Peter JH. Schlafbezogene Atmungsstörungen sind ein unabhängiger Risikofaktor für die arterielle Hypertonie. *Somnologie* 1999; 3 (Suppl 1): 26 (Abstrakt).
19. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension. *Ann Intern Med* 1994; 120: 382–8.
20. Hoffstein V, Mateika S, Rubinstein I, Slutsky AS. Determinants of blood pressure in snorers. *Lancet* 1988; 29: 992–4.
21. Lavie P, Herer P. Hypertension in sleep apnea syndrome: Lessons from nearly 8000 male patients. *Sleep* 1999; 22 (Suppl): S104 (Abstrakt).
22. Lavie P, Yoffe N, Berger J, Peled R. The relationship between the severity of sleep apnea syndrome and 24-h-blood pressure values in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 717–21.
23. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Health outcomes. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 717–20.
24. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746–52.

25. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1972; 8: 1217–28.
26. Lies A, Kleinelsen A, Pankow W, Kohl F-V, Lohmann FW. Nicht-invasive, kontinuierliche Blutdruckmessung (Portapres) bei einem Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *Nieren Hochdruckkr* 1997; 11: 581–2.
27. Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 251–64.
28. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: Final report on 128 patients. *Sleep* 1999; 22: 217–23.
29. Evéquo D, Michel F, Solèr M, Dubach UC, Perruchoud AP, Erne P. Sleep apnea syndrome and hypertension: lack of nocturnal blood pressure reduction. *Eur J Intern Med* 1992; 4: 131–6.
30. Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokata M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 1343–7.
31. Suzuki M, Guilleminault C, Otsuka K, Shiomi T. Blood pressure “dipping” and “non-dipping” in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep* 1996; 19: 382–7.
32. Wilcox I, Grunstein RR, Collins FL, Doyle J, Kelley DT, Sullivan CE. Circadian rhythm of blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Blood Pressure* 1992; 1: 219–22.
33. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, Fersini C, Lugaresi E. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1227–33.
34. O’Brien E, Sheridan J, O’Malley K. Dippers and non-dippers. *Lancet* 1988; 13: 397.
35. Verdecchia P, Schillaci G, Guerrieri M, Gatteschi C, Benemio G, Boldrini F, Porcellati C. Circadian blood pressure changes and left ventricular hypertrophy in essential hypertension. *Circulation* 1990; 81: 528–36.
36. Verdecchia P, Porcellati C, Schillaci G, Borgioni C, Ciucci A, Battistelli M, Guerrieri M, Gatteschi C, Zampi I, Santucci A, Santucci C, Reboldi G. Ambulatory blood pressure. An independent predictor of prognosis in essential hypertension. *Hypertension* 1994; 24: 793–801.
37. Roman MJ, Pickering TG, Schwartz JE, Cavallini MC, Pini R, Devereux RB. Is the absence of a nocturnal fall in blood pressure (nondipping) associated with cardiovascular target organ failure? *J Hypertens* 1997; 15: 969–78.
38. Isaksson H, Svanborg E. Obstructive sleep apnea syndrome in male hypertensives, refractory to drug therapy. Nocturnal automatic blood pressure measurement - an aid to diagnosis? *Clin Exper Hypertens* 1991; A13: 1195–212.
39. Carlson JT, Davies R, Ehlenz K, Grunstein R, Hedner J, Podszus T, Sinoway L, Stradling J, Telakivi T, Zwillich C. Obstructive sleep apnea and blood pressure elevation: What is the relationship? *Blood Pressure* 1993; 2: 166–82.
40. Fletcher EC. The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 1995; 98: 118–28.
41. Guilleminault C, Robinson A. Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep* 1997; 20: 806–11.
42. Hoffstein V, Chan CK, Slutsky AS. Sleep apnea and systemic hypertension: a causal association review. *Am J Med* 1991; 91: 190–6.
43. Silverberg DS, Oksenberg A. Essential hypertension and abnormal upper airway resistance during sleep. *Sleep* 1997; 20: 794–806.
44. Stradling JR, Davies RJO. Sleep apnea and hypertension – what a mess! *Sleep* 1997; 20: 789–93.
45. Brooks D, Horner RL, Kozar LF, Render-Teixeira CL, Phillipson EA. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 1997; 99: 106–9.
46. Fletcher EC, Lesske J, Qian W, Miller CC III, Unger T. Repetitive episodic hypoxia causes diurnal elevation of blood pressure in rats. *Hypertension* 1992; 19: 555–61.
47. Dempsey JA. Sleep apnea causes daytime hypertension. *J Clin Invest* 1997; 99: 1–2.
48. Narkiewicz K, Somers VR. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens* 1997; 15: 1613–9.
49. Pankow W. Sympathisches Nervensystem bei obstruktiver Schlafapnoe. In: Schulz (Hrsg.) *Kompodium Schlafmedizin*. Ecomed, Landsberg 1997, Kap. VII-2.2.3: 1–2.
50. Leßke J, Fletcher EC, Bao G, Unger T. Hypertension caused by chronic intermittent hypoxia – influence of chemoreceptors and sympathetic nervous system. *J Hypertens* 1997; 15: 1593–603.
51. Fletcher EC, Miller J, Schaaf JW, Fletcher JG. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1987; 10: 35–44.
52. Hedner J, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE. A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 146: 1240–5.
53. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VR. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 772–6.
54. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens* 1998; 11: 1284–9.
55. Sommers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–904.
56. Ziegler MG, Nelesen R, Ancoli-Israel S, Kennedy B, Dimsdale JE. Sleep apnea, norepinephrine-release rate, and daytime hypertension. *Sleep* 1997; 20: 224–31.
57. Carlson JT, Hedner JA, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 1993; 103: 1763–8.

58. Klawe JJ, Tafil-Klawe M, Grote L, Schneider H, Peter JH, Marcyniak M, Szajnoch W. Carotid baroreflex in sleep apnea patients. *Pneumologie* 1997; 51 (Suppl 3): 744–6.
59. Ehlenz K, Peter JH, Kaffarnik H, v. Wichert P. Disturbances in volume regulating hormone system – A key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome? *Pneumologie* 1991; 45: 239–45.
60. Ehlenz K. Regulation of blood volume – Implications for cardiovascular pathophysiology in sleep apnea. *J Sleep Res* 1995; 4 (Suppl 1): 30–3.
61. Grote L, Schneider H. Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen. Thieme, Stuttgart, New York 1996.
62. Hedner J, Kraiczi H, Grote L, Peker Y. Modified vascular function – a hallmark of OSA. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Suppl): A527(Abstrakt).
63. Folkow B. Psychosocial and central nervous influences in primary hypertension. *Circulation* 1987; 76 (Suppl I): I10–I19.
64. Williams RR, Hunt SC, Hasstedt, et al. Interactions between genetic and environmental factors predisposing to hypertension. *Hypertension* 1991; 18 (Suppl): I29–I37.
65. Sullivan CE, Issa FQ, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; i: 862–5.
66. Pankow W. NCPAP – Indikation und Therapieeinleitung. In: Schulz (Hrsg.) Kompendium Schlafmedizin. Ecomed, Landsberg 1997; 3. Erg. Lfg. 6/99, Kap. XIV-1.3.1: 1–6.
67. Jenkinson C, Davies RJO, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized prospective parallel trial. *Lancet* 1999; 353: 2100–5.
68. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E. Tracheostomy in hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir* 1972; 8: 1159–72.
69. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58: 23–30.
70. Hedner JA, Darpo B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222–9.
71. Jennum P, Wildschiodtz G, Christensen NJ, Schwartz T. Blood pressure, catecholamines and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hypertens* 1989; 2: 847–52.
72. Krieger J, Follenius M, Sforza E, Brandenberger G, Peter JD. Effects of treatment with CPAP on ANP and AVP during sleep in sleep apnoea. *Clin Sci* 1991; 80: 443–9.
73. Pankow W, Nabe B, Lies A, Kohl FV, Lohmann FW. Influence of obstructive sleep apnoea on circadian blood pressure profile. *J Sleep Res* 1995; 4 (Suppl 1): 102–6.
74. Lies A, Nabe B, Pankow W, Kohl FV, Lohmann FW. Hypertension and obstructive sleep apnea. Ambulatory blood pressure monitoring before and with nCPAP therapy. *Z Kardiol* 1996; 85 (Suppl): 140–2.
75. Faccenda JF, Boon NA, Douglas NJ. Randomised trial of CPAP on blood pressure in SAHS. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159 (Suppl): A527(Abstrakt).
76. Dimsdale JE, Loredi JS, Ancoli-Israel S. Effect of CPAP on blood pressure: a placebo trial. *Sleep* 1999; 22 (Suppl): S62–S63 (Abstrakt).
77. Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Pattfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in “non-dippers”. *Sleep* 1996; 19: 378–81.
78. Peter JH. Arterielle Hypertonie. In: Schulz (Hrsg.) Kompendium Schlafmedizin. Ecomed, Landsberg 1997, Kap. VII 2.1.2: 1–5.
79. Pankow W, Löck S, Lies A, Kohl FV, Lohmann FW. Hypertonie und Obstruktive Schlafapnoe (OSA) – Einfluß einer 1-wöchigen nCPAP-Therapiepause auf den 24-Stunden-Blutdruck. *Somnologie* 1998; 2 (Suppl 1): 28(Abstrakt).
80. Grote L. Antihypertensive Medikation und Schlaf. *Dtsch Med Wschr* 1998; 123: 1389–94.
81. Bartel PR, Look M, Robinson E, van der Meyden C, Rossouw S. Short-term antihypertensive medication does not exacerbate sleep-disordered breathing in newly diagnosed hypertensive patients. *Am J Hypertens* 1997; 10: 640–5.
82. Issa FG. Effect of clonidine in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145: 435–9.
83. Grote L, Heitmann J, Köhler U, Ploch T, Penzel T, Peter JH. Effect of angiotensin enzyme inhibition (Cilazapril) on blood pressure recording in hypertensive obstructive sleep apnea patients. *Blood Press* 1997; 6: 235–41.
84. Mayer J, Weichler U, Herres-Mayer B, Schneider H, Marx U, Peter JH. Influence of metoprolol and cilazapril on blood pressure and on sleep apnea activity. *J Cardiovasc Pharmacol* 1990; 16: 952–61.
85. Pelttari LH, Hietanen EK, Salo TT, Kataja MJ, Kantola IM. Little effect of ordinary antihypertensive therapy on nocturnal high blood pressure in patients with sleep disordered breathing. *Am J Hypertens* 1998; 11: 272–9.
86. Kantola I, Rauhalta E, Erkinjuntti, Mansury L. Sleep disturbances in hypertension: a double-blind study between isradipine and metoprolol. *J Cardiovasc Pharmacol* 1991; 18 (Suppl): S41–S45.
87. Weichler U, Herres-Mayer B, Mayer J, Weber K, Hoffmann R, Peter JH. Influence of antihypertensive drug therapy on sleep pattern and sleep apnea activity. *Cardiology* 1991; 78: 124–30.
88. Heitmann J, Grote L, Knaack L, Köhler U, Hinder M, Peter JH. Cardiovascular effects of mibefradil in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 54: 691–6.
89. Naughton M, Pierce R. Effects of nasal continuous positive airway pressure on blood pressure and body mass index. *Aust NZ J Med* 1991; 21: 917–9.
90. Mayer J, Becker H, Brandenburg U, Penzel T, Peter JH, von Wichert P. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term therapy. *Cardiology* 1991; 79: 84–92.
91. Kellner C, Kirchheiner T, Rühle K-H. Kontinuierliche, nicht-invasive Blutdruckmessung bei obstruktivem

Schlafapnoesyndrom ohne und mit nasaler CPAP-Therapie. *Pneumologie* 1993; 47: 178–80.

92. Suzuki M, Otsuka K, Guilleminault C. Long-term nasal continuous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 1993; 16: 545–9.

93. Wilcox I, Grunstein RR, Hedner JA, Doyle J, Collins FL, Fletcher PJ, Kelley DT, Sullivan CE. Effect of nasal continuous positive airway pressure during sleep on 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16: 539–44.

94. Przybylowski T, Lapinski M, Byskiewicz K et al. The effect of nCPAP therapy on 24-hour arterial blood pressure profile in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. *J Sleep Res* 1994; 3: 212 (Abstract).

95. Fernandez-Pinilla C, Martin P, Espina J et al. Effect of suppression of apnea on arterial pressure and plasma catecholamines in normotensive patients with. *Med Clin Bar* 1994; 103: 165–8.

96. Schwartz M, Scharf SM, Greenberg H. The effect of nasal CPAP on hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 149: A493 (Abstract).

97. Voogel AJ, van Steenwijk RP, Karemaker JM, van Montfrans GA. Effect of treatment with continuous positive airway pressure on circadian haemodynamics in obstructive sleep apnea. *Biolog Rhythm Res* 1995; 26: 454 (Abstract).

98. Akashiba T, Kurashina K, Minemura H, Yamamoto H, Horie T. Daytime hypertension and the effects of short-term nasal continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 1995; 34: 528–32.

99. Thalhofer S, Dorow P, Meissner S, Heinemann S. Circadian blood pressure rhythm in severe obstructive sleep apnea syndrome before and after onset of nCPAP therapy. *Pneumologie* 1995; 49: 167–9.

100. Berger M, Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H, Iaina A. Avoiding the supine position during sleep lowers 24 h blood pressure in obstructive sleep apnea (OSA) patients. *J Hum Hypertens* 1997; 11: 657–64.



Priv.-Doz. Dr. med. Wulf Pankow

Geboren 1952 in Stralsund, D. Von 1973 bis 1975 Studium der Physik und Biologie an der Universität Hamburg. Ab 1975 Medizinstudium an der Philipps-Universität Marburg. Von 1981 bis 1982 Praktisches Jahr in Kassel, 1982 Approbation als Arzt. Von 1982 bis 1984 wissenschaftl.

Mitarbeiter am Zentrum für Pathologie der Universitätsklinik Marburg. Von 1984 bis 1990 wissenschaftlicher Mitarbeiter am Zentrum für Innere Medizin, Abt. Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Marburg. 1986 Promotion, 1990 Facharztanerkennung für Innere Medizin. Von 1990 bis Anfang 1995 und von Februar 1996 bis dato Tätigkeit als Oberarzt an der Klinik Innere Medizin III (Schwerpunkt Pneumologie, Infektiologie u. Allergologie) im Krankenhaus Neukölln, Berlin. 1995 bis 1996 Tätigkeit als Oberarzt am Zentrum für Innere Medizin, Abt. Medizinische Poliklinik, Universitätsklinikum Marburg. 1999 Habilitation für das Fach Innere Medizin und Ernennung zum Privatdozenten an der Philipps-Universität Marburg.

Korrespondenzadresse:

*Priv.-Doz. Dr. med. Wulf Pankow
Krankenhaus Neukölln, Innere Medizin III
D-12209 Berlin, Rudower Straße 48*

101. Minemura H, Akashiba T, Yamamoto H, Akahoshi T, Kosaka N, Horie T. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 1998; 37: 1009–13.

102. Fatah NSA, Eziri EM, Sharma R, Kavathia SG, Li M, Nahmias J, Karetzky M. The effect of treatment of OSA by nCPAP on the blood pressure in hypertensive patients. *Sleep* 1998; 21 (Suppl): 84 (Abstract).

103. Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker H, Grote L, Voigt KH, Peter JH. Einfluss von nCPAP auf das kardiovaskuläre System bei obstruktiver Schlafapnoe. *Somnologie* 1999; 3 (Suppl 1): 32 (Abstract).

104. Rauscher H, Formanek D, Popp W, Zwick H. Nasal CPAP and weight loss in hypertensive patients with obstructive sleep apnea. *Thorax* 1993; 48: 529–33.

105. Davies RJO, Crosby J, Prothero O, Stradling JR. Ambulatory blood pressure and left ventricular hypertrophy in subjects with untreated obstructive sleep

apnea and snoring, compared with matched control subjects and their response to treatment. *Clin Sci* 1994; 86: 417–24.

106. Saarelainen S, Hasan J, Siitonen S, Seppälä E. Effect of nasal CPAP treatment on plasma volume, aldosterone and 24-h blood pressure in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 1996; 5: 181–5.

Mitteilungen aus der Redaktion

Abo-Aktion

Wenn Sie Arzt sind, in Ausbildung zu einem ärztlichen Beruf, oder im Gesundheitsbereich tätig, haben Sie die Möglichkeit, die elektronische Ausgabe dieser Zeitschrift kostenlos zu beziehen.

Die Lieferung umfasst 4–6 Ausgaben pro Jahr zzgl. allfälliger Sonderhefte.

Das e-Journal steht als PDF-Datei (ca. 5–10 MB) zur Verfügung und ist auf den meisten der marktüblichen e-Book-Readern, Tablets sowie auf iPad funktionsfähig.

☒ **Bestellung kostenloses e-Journal-Abo**

Besuchen Sie unsere zeitschriftenübergreifende Datenbank

☒ **Bilddatenbank**

☒ **Artikeldatenbank**

☒ **Fallberichte**

Haftungsausschluss

Die in unseren Webseiten publizierten Informationen richten sich **ausschließlich an geprüfte und autorisierte medizinische Berufsgruppen** und entbinden nicht von der ärztlichen Sorgfaltspflicht sowie von einer ausführlichen Patientenaufklärung über therapeutische Optionen und deren Wirkungen bzw. Nebenwirkungen. Die entsprechenden Angaben werden von den Autoren mit der größten Sorgfalt recherchiert und zusammengestellt. Die angegebenen Dosierungen sind im Einzelfall anhand der Fachinformationen zu überprüfen. Weder die Autoren, noch die tragenden Gesellschaften noch der Verlag übernehmen irgendwelche Haftungsansprüche.

Bitte beachten Sie auch diese Seiten:

Impressum

Disclaimers & Copyright

Datenschutzerklärung