

H.-W. Duchna
C. Guilleminault
R. A. Stoohs
M. Orth
J. de Zeeuw
G. Schultze-Werninghaus
K. Rasche

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom: Ein kardiovaskulärer Risikofaktor?

Vascular endothelial dysfunction in patients with obstructive sleep apnoea syndrome

Summary *Introduction* Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is frequently associated with cardiovascular disease. We investigated endothelium-dependent and endothelium-independent nitric oxide-mediated vaso-

dilatory function in normotensive patients with OSAS using the hand vein compliance technique. *Patients and methods* Dose-response curves to the endothelium-dependent vasodilator bradykinin were obtained in 23 male subjects with OSAS and 12 male control subjects of comparable age, height, and weight. *Results* Mean (\pm SD) maximum dilation (E_{\max}) to bradykinin was significantly lower in OSAS patients than in controls (59.8 ± 26.0 vs. $94.8 \pm 9.5\%$, $p < 0.0001$). Mean vasodilation with nitroglycerin was not diminished in the OSAS group (90.7 ± 30.5 vs. $100.3 \pm 12.9\%$ in controls; n.s.). In 11 OSAS patients, a follow-up investigation was performed after at least 2 months of treatment with nasal continuous positive airway pressure (CPAP): E_{\max} to bradykinin rose from $54.5 \pm 19.2\%$ to $111.5 \pm 25.1\%$ after treatment ($p < 0.001$). Mean vasodilation to nitroglycerin was unchanged. *Conclusions* These results suggest that endothelium-dependent nitric oxide-mediated vasodilation is impaired in patients with OSAS due to an impaired function in the endothelial cells. This impairment is reversible with CPAP treatment.

Key words Sleep apnea – hypertension – endothelium – cardiovascular risk factor

Zusammenfassung *Einleitung* Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist häufig mit kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert. Zur Erkennung möglicher pathophysiologischer Zusammenhänge zwischen OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen untersuchten wir daher die Gefäßreagibilität bei normotensiven OSAS-Patienten. *Patienten und Methodik* Bei 23 männlichen OSAS-Patienten und 12 gesunden männlichen Kontrollprobanden mit vergleichbarem Alter, Größe und Gewicht wurden Dosis-Wirkungskurven nach Gabe des endothelabhängigen Vasodilators Bradykinin und einer Einzeldosis des endothelunabhängig wirkenden Nitroglycerins mit der Handvenen-Compliance-Technik in vivo bestimmt. *Ergebnisse* Die mittlere (\pm Standardabweichung) maximale Gefäßdilatation (E_{\max}) nach Gabe von Bradykinin war bei den OSAS-Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($59,8 \pm 26,0$ vs. $94,8 \pm 9,5\%$, $p < 0,0001$). Hingegen war die mittlere Gefäßdilatation nach Gabe von Nitroglycerin in der OSAS-Gruppe nicht signifikant erniedrigt ($90,7 \pm 30,5$ vs. $100,3 \pm 12,9\%$ in der Kontrollgruppe; n.s.). Bei 11 der OSAS-Patienten konnte eine Verlaufsunter-suchung nach mindestens zweimonatiger Behandlung mit

Eingegangen: 3. Januar 2001
Akzeptiert: 5. Februar 2001

Dr. med. H.-W. Duchna ()
M. Orth · J. de Zeeuw
G. Schultze-Werninghaus · K. Rasche
Berufsgenossenschaftliche Kliniken
Bergmannsheil
Klinikum der Ruhr-Universität Bochum
Medizinische Klinik und Poliklinik
Abteilung für Pneumologie
Allergologie und Schlafmedizin
Bürkle-de-la-Camp-Platz 1
44789 Bochum, Germany
E-Mail:
hans-werner-duchna@ruhr-uni-bochum.de

C. Guilleminault · R. A. Stoohs
Stanford Sleep Disorders Center
Stanford University Med. Center
401 Quarry Rd.
Stanford, CA, 94305 USA

einer nasalen Überdruck (CPAP)-Therapie durchgeführt werden. Bei diesen Patienten wurde eine Verbesserung der E_{\max} -Werte nach Bradykiningabe von initial $54,5 \pm 19,2\%$ auf $111,5 \pm 25,1\%$ unter CPAP-Therapie erreicht ($p < 0,001$). Die Vasodilatation

nach Nitroglycerin blieb hingegen im Mittel unverändert. *Schlussfolgerungen* Es konnte gezeigt werden, dass die endothelabhängige Vasodilatation bei Patienten mit OSAS aufgrund einer Dysfunktion der Gefäßendothelzellen gestört ist. Diese endotheliale Dysfunk-

tion ist unter nCPAP-Therapie reversibel.

Schlüsselwörter Schlafapnoe – Bluthochdruck – Endothelfunktion – kardiovaskulärer Risikofaktor

Einleitung und Fragestellung

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) stellt eine häufige Schlafstörung in der westlichen Zivilisation dar (41). Seine sozio-ökonomische Bedeutung ist in vielen Studien belegt worden, die ein signifikant höheres Risiko an kardiovaskulären Erkrankungen und deren Folgen bei Patienten mit unbehandeltem OSAS zeigen (13, 30). Die hierdurch erhöhte Mortalität von OSAS-Patienten ist bedingt durch kardiovaskuläre Veränderungen (8, 33) und kann mit einer positiven Überdruck-Therapie (CPAP) deutlich gesenkt werden (18, 29). Während eine Vielzahl an Studien akute kardiovaskuläre Veränderungen durch Apnoen im Schlaf beschreiben (15, 33, 35), fehlen Daten zu OSAS-bedingten kardiovaskulären Veränderungen am Tage.

Bei der Regulation des Blutdruckes und des Blutflusses spielt die glatte Gefäßmuskulatur eine bedeutende Rolle. Dabei wird die Kontraktion und Relaxation der Gefäßmuskulatur durch eine Vielzahl an extrazellulären Faktoren und Hormonen gesteuert; der periphere Gefäßwiderstand spiegelt hierbei die Summe der Effekte aller vasoaktiven Substanzen auf den Gefäßtonus wider, wobei dem Gefäßendothel eine diesbezügliche Schlüsselrolle in der Steuerung zugesprochen wird (14). So sind z.B. Noradrenalin und Angiotensin II starke Vasokonstriktoren. Die Kontraktion wird durch Vasodilatoren gegenreguliert, die entweder einen endothelzellabhängigen oder -unabhängigen Wirkmechanismus besitzen. Endothelzellabhängige Vasodilatoren, wie Azetylcholin, Bradykinin oder die Substanz P aktivieren die Stickstoffmonoxid-Synthetase in den Endothelzellen, wodurch Stickstoffmonoxid (NO) aus L-Arginin produziert wird (27). NO diffundiert in die glatten Gefäßmuskelzellen, wo es die Guanylyl-Zyklase aktiviert, was letztendlich zur Produktion von Guaninmonophosphat (cGMP) führt und dadurch eine Gefäßdilatation bewirkt (26). Endothelzellunabhängige Substanzen, wie Nitroglycerin und Nitroprussid, bewirken die Aktivierung der Gefäßmuskulatur-Guanylyl-Zyklase als direkte NO-Donatoren (21). Um eine Störung der Balance in der Regulation des Gefäß-

tonus, die endotheliale Dysfunktion, festzustellen, untersuchten wir daher die endothelzellabhängige Vasodilatation nach Bradykiningabe und die endothelzellunabhängige Gefäßrelaxation nach Nitroglyceringabe bei Patienten mit einem OSAS. Ferner gingen wir der Frage nach, ob diese endotheliale Dysfunktion bei OSAS-Patienten unter CPAP-Therapie reversibel ist. Als einfach durchzuführende, für den Patienten wenig belastende und zuverlässige Bestimmung der endothelzellabhängigen (Bradykinin-vermittelten) und endothelzellunabhängigen (Nitroglycerin-vermittelten) Vasodilatation verwendeten wir die Handvenen-Compliance-Messtechnik an einer Handvene in-vivo, um vollständige Dosis-Wirkungsbeziehungen der vasoaktiven Substanzen darzustellen (1, 9).

Methodik

Patienten

23 männliche OSAS-Patienten wurden in der Stanford Sleep Disorders Clinic sowie in dem Bereich Schlaf- und Beatmungsmedizin der Berufsgenossenschaftlichen Kliniken Bergmannsheil, Klinikum der Ruhr-Universität Bochum, Abteilung für Pneumologie, Allergologie und Schlafmedizin, rekrutiert. Als Ausschlusskriterien galten Erkrankungen des kardiorespiratorischen Systems, eine arterielle Hypertonie (WHO Kriterien), ein unregelmäßiger Schlaf-Wach-Rhythmus, Drogenabhängigkeit, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Alkoholismus und chronische Medikamenteneinnahme einschließlich nichtsteroidaler Antiphlogistika. Die Diagnose OSAS wurde anhand der Anamnese (23) und einer Polysomnographie gestellt. Als Einschlusskriterium wurde ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von > 10 pro Stunde und eine entsprechend gestörte Schlafstruktur gefordert. 12 gesunde Kontrollprobanden, dem Patientenkollektiv bezüglich Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht vergleichbar, wurden ebenfalls untersucht. Bei den Kontrollpatienten wurde ein OSAS anamnestisch sowie durch eine nächtliche kardiorespiratorische Polygra-

phie ausgeschlossen. Das Studiendesign befindet sich in Einklang mit der Deklaration von Helsinki und wurde von der Ethikkommission der Universität Stanford sowie der Ethikkommission der Ruhr-Universität Bochum gebilligt. Alle Studienteilnehmer gaben ihr schriftliches Einverständnis und wurden körperlich untersucht, erhielten Blutdruckmessungen entsprechend dem WHO-Protokoll, ein Elektrokardiogramm und eine Blutuntersuchung (Elektrolyte, Blutbild, Lipidstatus, Glucose, Hb_{a1-c}, etc.). Alle Studienteilnehmer waren Nichtraucher und wurden gebeten auf Kaffeegenuss während 12 Stunden vor der Studie zu verzichten.

Studiendesign

Als einfach durchzuführende, für den Patienten wenig belastende und zuverlässige Bestimmung der endothelzellabhängigen (Bradykinin-vermittelten) und endothelzellunabhängigen (Nitroglycerin-vermittelten) Vasodilatation wurde die *Handvenen-Compliance-Messtechnik* verwendet. Aellig (1) entwickelte diese Technik, um Dosis-Wirkungs-Antwortkurven von menschlichen Gefäßen auf vasoaktive Substanzen *in vivo* unter den Bedingungen einer physiologischen Messintegrität von Endothelzellen und glatter Gefäßmuskulatur untersuchen zu können. Dabei werden relative, medikamenteninduzierte Veränderungen des Gefäßdurchmessers unmittelbar am Wirkort mit Hilfe eines linearen Differential-Transformators erfasst. Bei der Handvenen-Compliance-Messtechnik werden dem Probanden unter definierten Temperatur- und Körperlagebedingungen mittels einer 23G „Schmetterling“-Nadel die entsprechenden Testsubstanzen in definierten Infusionsraten infundiert. Ca. 1 cm hinter dem Nadelende wird die eigentliche Messvorrichtung über der Vene installiert. Dabei handelt es sich im Wesentlichen um eine elektrische Spule, die über einen Messstift, der unmittelbar auf der Vene lagernd durch unterschiedliche Venendurchmesser entsprechend weit in die Spule reichend eine Spannung induziert (Fa. Shaevitz Engineering, USA). Somit wird eine Transformation unterschiedlicher Venendurchmesser, bedingt durch die angewendeten Pharmaka, in eine einfach zu messende elektrische Spannung erreicht. Das elektrische Ausgangssignal des Transformators verhält sich linear zu den Auslenkungen des Messstiftes, wird anschließend verstärkt und über einen 1-Kanal-Schreiber dokumentiert. Bei der Messung wird eine „Vorfüllung“ der Vene durch das Anlegen einer auf 40 mmHg aufgeblasenen Blutdruckmanschette am entsprechenden Oberarm erreicht. Anschließend erfolgt eine Kalibrierung der Messvorrichtung durch Instillation von 0,9%iger Kochsalzlösung (vollständige Vasodilatation=100%

per definitionem) sowie mit ansteigenden Dosen Phenylephrin (Alpha-1-adrenerges Sympatikomimetikum) bis zu einer Venenkonstriktion, die ca. 20% der Ausgangsgröße nach Kochsalzinstillation entspricht (Vasodilatation=0% per definitionem). Die so ermittelte Phenylephrindosis wird im Folgenden für die Untersuchung der vasodilatierenden Pharmaka konstant infundiert. Bradykinin, ein potenter endothelabhängiger Vasodilatator, wird in 5 aufsteigenden Konzentrationen in die mit Phenylephrin enggestellte Handvene infundiert, sodass eine Dosiswirkungskurve für die Medikamentenwirkung erstellt wird. Dabei werden bestimmte Auswaschphasen vor der jeweiligen Konzentrationserhöhung eingehalten, um Überlagerungseffekte auszuschließen. Anschließend wird dann Nitroglycerin in Form einer einmaligen Gabe zur Testung der endothelunabhängigen Vasodilatation appliziert. Der Grad der medikamentös induzierten Vasodilatation wird demnach als prozentualer Anteil der durch Phenylephrin (per Dauerinfusion) vorverengten Vene angegeben. Durch unterschiedliche Auslenkungen des Messstiftes bedingt durch unterschiedliche Medikamentenkonzentrationen können somit Dosis-Wirkungskurven erstellt werden. Durch eine Infusionspumpe wird eine konstante Medikamentenflussrate (0,3 ml/min) sichergestellt. Der systemische Blutdruck sowie die Pulsrate wird am kontralateralen Arm parallel gemessen. Nach einer CPAP-Therapie über einen Zeitraum von mindestens 60 Tagen wurden die Patienten zu einer Verlaufsuntersuchung der Gefäßreagibilität mit der Handvenen-Compliance-Methode gebeten. Dabei wurde dasselbe Versuchsprotokoll angewendet. Die CPAP-Therapiecompliance wurde anhand von druckabhängigen Betriebsstundenzählern, die in den jeweiligen CPAP-Geräten eingebaut waren, ohne das Wissen der Patienten kontrolliert.

Studienmedikation

Die in der Studie verwendeten Pharmaka wurden in Dosierungen angewendet, die nur lokal im Bereich der untersuchten Vene wirksam sind und keine systemischen Wirkungen bedingen. Alle Medikamente wurden mit 0,9%iger Kochsalzlösung verdünnt. 1% Phenylephrin-Hydrochlorid (American Regent Laboratories, USA) wurde in Dosierungen von 99–1583 ng/min infundiert. Bradykinin-Azetatsalz wurde von der Firma Sigma F&D (USA) bezogen und in Dosierungen von 1–278 ng/min infundiert. Nitroglycerin (American Regent Laboratories, USA) wurde mit einer konstanten Dosis von 1583 ng/min verwendet.

Statistische Analyse

Die individuellen Dosis-Wirkungskurven der getesteten Pharmaka wurden anhand mehrerer Messpunkte mit Hilfe einer computergestützten Analyse (Allfit-Computerprogramm, NIH Bethesda, U.S.A.) ermittelt. Die mit Hilfe dieses Computerprogramms errechneten Werte für die maximale Gefäßdilatation (E_{max}) fließen als Charakteristika der Dosis-Wirkungskurven in die weiteren Berechnungen ein. Ferner wurde der Student's *t*-Test für gepaarte oder ungepaarte Beobachtungen verwendet, nachdem die Messpunkte auf Normalverteilung geprüft wurden. Falls eine Normalverteilung der Messpunkte nicht gegeben war, kam der Rang-Summen-Test nach Mann-Whitney zur Anwendung. Ein zweiseitiger *p*-Wert < 0,05 wurde als statistisch signifikant gewertet. Die Messergebnisse werden jeweils als Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben.

Ergebnisse

Die Patientengruppe ($n=23$) war bezüglich des Alters und des Body-Mass-Index nicht signifikant verschieden von der Kontrollgruppe. Das mittlere Alter betrug in der OSAS-Gruppe $51,1 \pm 8,6$ und in der Kontrollgruppe $45,0 \pm 8,1$ Jahre ($p=0,06$). Alle Studienteilnehmer waren männlich, der mittlere Body-Mass-Index betrug bei den OSAS-Patienten $28,6 \pm 4,0$ und bei den Kontrollpatienten $27,5 \pm 1,9$ kg/m^2 ($p=0,57$). Die Patienten waren im Mittel $179,2 \pm 6,4$ cm groß und $92,3 \pm 14,9$ kg schwer; die Kontrollpatienten maßen $179,8 \pm 4,7$ cm ($p=0,8$) und $88,8 \pm 6,5$ kg ($p=0,45$). Es fanden sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich anthropometrischer Daten zwischen den 23 untersuchten Patienten mit OSAS und der Kontrollgruppe.

Tab. 1 Dargestellt werden polysomnographische Messparameter der untersuchten 23 OSAS-Patienten. Die Messparameter spiegeln den durchschnittlichen Befund eines mittel- bis schwergradig ausgeprägten obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms wider

	Mittelwert	SD
Zeit im Bett (min)	401,9	60,2
Gesamtschlafzeit (TST, min)	333,4	63,2
Schlafeffizienz (%)	85,1	11,62
Schlafatlenzzeit (min)	30,6	17,3
REM-Schlaf (% TST)	7,4	4,7
Tiefschlaf (% TST)	5,2	4,4
Weckreaktionen/Arousals (/h)	21,5	14,8
Apnoe-Hypopnoe-Index (/h)	33,8	27,9
SaO ₂ (%)	93,4	2,5
Minimale SaO ₂ (%)	81,0	10,9
SaO ₂ -Zeitdauer unter 90% (min)	32,4	53,0

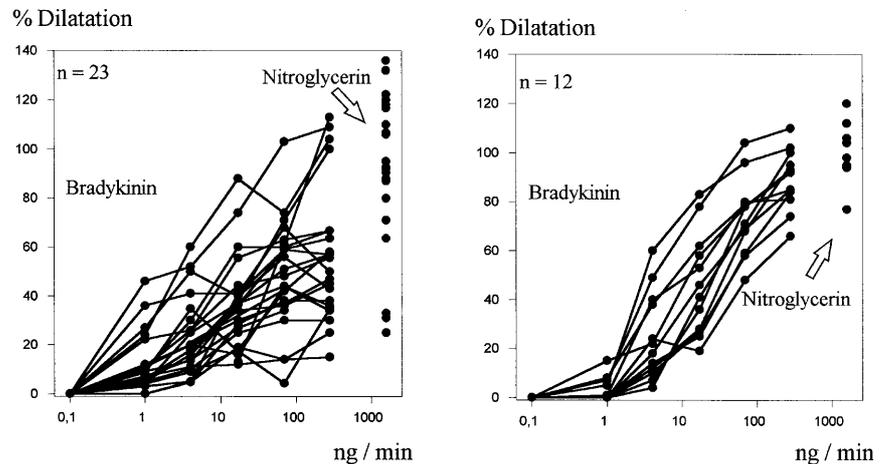
Polysomnographische Messergebnisse

Alle 23 OSAS-Patienten hatten ein polysomnographisch gesichertes OSAS mittel- bis schwergradiger Ausprägung. Die polysomnographischen Messdaten werden in Tabelle 1 dargestellt.

Gefäßreagibilitätsmessungen

Abbildung 1 zeigt die individuellen Dosis-Wirkungskurven für Bradykinin und die Antwort auf die Nitroglyceringabe. Im Mittel lag die maximale Antwort (E_{max}) nach Bradykiningabe bei den OSAS-Patienten signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe ($59,8 \pm 26,0\%$ vs. $94,8 \pm 9,5\%$, $p < 0,0001$; Abb. 2). Die mittlere Gefäßreaktion nach Gabe einer Einzeldosis Nitroglycerin war bei den OSAS-Patienten

Abb. 1 Im linken Diagramm werden Dosis-Wirkungskurven nach Bradykiningabe sowie nach einer Einzeldosis Nitroglycerin (NTG) bei 23 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) dargestellt. Das rechte Diagramm zeigt die entsprechenden Daten der 12 gesunden Kontrollprobanden



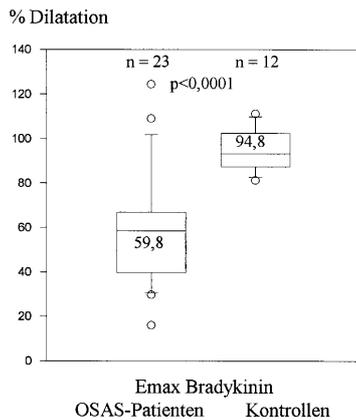


Abb. 2 Dargestellt wird die maximale endothelzellabhängige Vasodilatation (E_{max}) nach Bradykiningabe bei 23 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) im Vergleich zu 12 gesunden Kontrollprobanden

($90,7 \pm 30,5\%$) verglichen mit den Kontrollen ($100,3 \pm 12,9\%$; $p=0,44$) nicht signifikant erniedrigt, obwohl drei OSAS-Patienten, die als Ausreißer gewertet wurden, eine deutlich erniedrigte Reaktion nach Nitroglyceringabe zeigten. Vier der OSAS-Patienten hatten normale Antwortkurven nach Bradykiningabe, vergleichbar den Kurven der Kontrollprobanden. Diese Patienten zeigten jedoch bezüglich der Ausprägung des OSAS keine Unterschiede verglichen mit den anderen OSAS-Patienten, insbesondere zeigten sich keine signifikanten Abweichungen bezogen auf den AHI, die durchschnittliche nächtliche Sauerstoffsättigung, die niedrigste nächtliche Sauerstoffsättigung sowie die Anzahl der nächtlichen Weckreaktionen (Arousals). Die Patienten mit reduzierten E_{max} -Antworten nach Bradykiningabe wiesen jedoch eine längere Krankengeschichte ihres OSAS auf.

CPAP Intervention

12 der 23 OSAS-Patienten stimmten einer Verlaufuntersuchung zu. Davon gab ein Patient an, die CPAP-Therapie nicht regelmäßig benutzt zu haben (durchschnittlich 0,1 Stunden pro Nacht). Dieser Patient wurde in der CPAP-Interventionsuntersuchung entsprechend nicht berücksichtigt, er wies bei der Folgeuntersuchung der Gefäßreagibilität vergleichbar Einschränkungen wie in der Ausgangsmessung auf. Somit konnten 11 Patienten nach einer CPAP-Behandlung von durchschnittlich $152,1 \pm 91,8$ Tagen nachuntersucht werden. Dabei konnte polysomnographisch eine komplette Reversibilität der OSAS-bedingten Schlaf- und Atmungsstörungen unter der CPAP-Therapie gezeigt werden. Das mittlere Alter betrug in dieser 11-köpfigen Patientengruppe

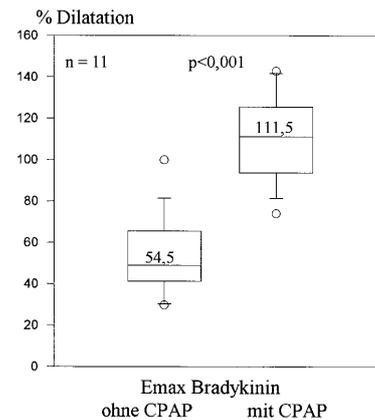


Abb. 3 Dargestellt wird die maximale endothelzellabhängige Vasodilatation (E_{max}) nach Bradykiningabe bei 11 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) vor Therapie und nach ca. 6-monatiger Therapie des OSAS mit nasalem Überdruck (CPAP)

$50,7 \pm 10,1$ und in der Kontrollgruppe $45,0 \pm 8,1$ Jahre ($p=0,17$), der mittlere Body-Mass-Index betrug bei den OSAS-Patienten $27,7 \pm 2,7$ und bei den Kontrollpatienten $27,5 \pm 1,9$ kg/m^2 ($p=0,8$). Die 11 Patienten waren im Mittel $180,5 \pm 7,3$ cm groß und $90,9 \pm 10,5$ kg schwer; die Kontrollpatienten maßen $179,8 \pm 4,7$ cm ($p=0,78$) und $88,8 \pm 6,5$ kg ($p=0,58$). Auch beim Vergleich der nachuntersuchten 11 Patienten mit OSAS und der Kontrollgruppe fanden sich somit keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich der anthropometrischen Daten. Der mittlere CPAP-Druck betrug $7,6 \pm 1,0$ cm H_2O . Im Durchschnitt wurde die CPAP-Therapie während $5,0 \pm 1,4$ Stunden pro Nacht von den Patienten angewendet. Die durchschnittliche maximale Gefäßdilatation nach Bradykiningabe (Abb. 3) konnte unter der CPAP-Therapie signifikant gebessert werden ($54,5 \pm 19,2\%$ bei der Ausgangsmessung vs. $111,5 \pm 25,1\%$ unter nCPAP, $p < 0,001$). Die Gefäßdilatation nach Nitroglyceringabe blieb weitgehend unverändert unter CPAP-Therapie ($81,9 \pm 31,7\%$ vs. $98,4 \pm 16,8\%$ unter CPAP, $p=0,29$).

Diskussion

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine deutliche Reduktion der bradykininvermittelten Vasodilatation an peripheren Venen bei normotensiven Patienten mit einem mittel- bis schwergradigen OSAS. Dieser Defekt betrifft die Endothelzellfunktion, zumal die nitroglycerinvermittelte und damit endothelunabhängige Vasodilatation nicht eingeschränkt ist. Zusätzlich konnte eine vollständige Reversibilität dieser endothelialen Dysfunktion durch Therapie des OSAS mit CPAP gezeigt werden.

Für die Regulation des Gefäßwiderstandes ist der Tonus der glatten Gefäßmuskulatur entscheidend. Dieser Tonus wird im Wesentlichen durch die Gefäßendothelzellen gesteuert (14, 31, 38). Die Handvenen-Compliance-Messtechnik ist hierbei eine attraktive Messmethode für die Erfassung der endothelabhängigen Vasodilatation, weil komplette Dosis-Wirkungs-Beziehungen in-vivo gemessen werden, ohne dass systemische kardiovaskuläre Reflexmechanismen aktiviert werden. Die Untersuchungen spiegeln die Gefäßregulation im venösen System sowie im Bereich der Kapillaren und Widerstandsgefäße wider (1, 2). Ferner konnten Vincent und Mitarbeiter (39) mit dieser Messtechnik eine signifikante Korrelation zwischen der systemischen Wirkung von Phenylephrin im Sinne einer arteriellen Blutdrucksteigerung um 20 mmHg und der Phenylephrindosis, die eine halbmaximale Venendilatation an der Hand bewirkt, zeigen. Obwohl die Handvenen-Compliance-Messtechnik eine präzise Untersuchung der Dosis-Wirkungs-Beziehung gefäßaktiver Substanzen ermöglicht, so ist jedoch eine direkte Übertragung der hierdurch gewonnen Studienergebnisse auf das arterielle Gefäßsystem nur mit Einschränkung möglich, obwohl Arterien prinzipiell den gleichen endothelzellabhängigen Regulationsmechanismen unterliegen wie Venen (3, 14, 24, 27, 28, 36).

Eine endotheliale Dysfunktion gilt als früher Marker in der Entwicklung der Arteriosklerose und spielt eine bedeutende Rolle in der Pathogenese der Gefäßerkrankung bei Diabetes mellitus, bei Hyperlipidämie, der essentiellen arteriellen Hypertonie und bei Rauchern (3, 6, 10, 11, 25, 28, 32, 34). Bei diesen Untersuchungen erfolgte der Nachweis der endothelialen Dysfunktion zumeist duplex- bzw. dopplersonographisch ebenfalls nicht-invasiv an der Arteria brachialis bzw. Arteria radialis (5, 12). Daher schlossen wir Raucher, Diabetiker, Patienten mit Hyperlipidämie und Patienten mit einem Bluthochdruck von der Teilnahme an der Studie aus.

Unsere Ergebnisse zeigen eine endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit OSAS, wahrscheinlich ein bedeutender Mechanismus in der Pathogenese von kardiovaskulären Folgeerkrankungen. Nitroglycerin, ein direkter Stickstoffmonoxid- (NO-) Donor, bewirkte eine effektive Gefäßdilatation in unserem Patientenkollektiv. Daher ist die reduzierte Gefäßdilatation nach Bradykiningabe nicht auf eine eingeschränkte Gefäßdilatation durch NO, sondern auf eine eingeschränkte Fähigkeit der NO-Freisetzung durch das Gefäßendothel, also auf eine endotheliale Dysfunktion zurückzuführen.

Carlson und Mitarbeiter (4) untersuchten die Gefäßdilatation bei 8 normotensiven und 8 hypertensiven OSAS-Patienten und verglichen diese mit gesunden Kontrollen (matched-pairs), benutzten allerdings

eine andere Untersuchungstechnik. Sie untersuchten plethysmographisch den arteriellen Blutfluss an der Arteria brachialis und benutzten Azetylcholin statt Bradykinin. Sie fanden ebenfalls eine Einschränkung der endothelabhängigen Vasodilatation, unabhängig von dem Vorhandensein einer arteriellen Hypertonie. Zusätzlich konnten sie eine reduzierte endothelzellunabhängige Vasodilatation bei den hypertensiven OSAS-Patienten nachweisen. Eine weitere Studie von Kato und Mitarbeitern (24) konnte an 8 OSAS-Patienten ebenfalls eine gestörte endothelzellabhängige Vasodilatation der Widerstandsgefäße bei intakter endothelzellunabhängiger Funktion zeigen. In dieser Arbeitsgruppe kam ebenfalls eine plethysmographische Blutflussbestimmung nach arterieller Pharmakonapplikation zur Anwendung. Als Kontrollgruppe dienten 9 adipöse Probanden ohne OSAS. An der Brachialarterie konnte diese Arbeitsgruppe doppler-/duplexsonographisch bei derselben Patientengruppe eine gestörte Endothelzellfunktion nicht dokumentieren. Die Ergebnisse von Carlson beziehungsweise Kato und Mitarbeitern befinden sich in Einklang mit den von uns aufgeführten Ergebnissen mit dem Unterschied, dass von uns eine weniger invasive Messtechnik zur Bestimmung von Dosis-Wirkungs-Kurven am venösen System angewendet wurde, wodurch ein größeres Patientenkollektiv untersucht werden konnte. Ferner wurde eine therapeutische Intervention bezüglich des OSAS und deren Auswirkung auf die gestörte Gefäßregulation in beiden Arbeiten nicht dargestellt.

Untersuchungen von Rowell und Mitarbeitern (37), Hedner und Mitarbeitern (19) sowie Hardy und Mitarbeitern (17) sehen in der nächtlichen Hypoxämie einen bedeutenden pathogenetischen Faktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei OSAS-Patienten. Dabei wird angenommen, dass die apnoeinduzierten repetitiven Hypoxämiephasen eine Alteration des Gefäßendothels und konsekutiv die Entwicklung der Arteriosklerose bewirken (7). In einer vorangegangenen Studie konnten wir ebenfalls bei OSAS-Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen der bradykinininduzierten Vasodilatation und der nächtlichen Hypoxämie zeigen (8). Allerdings kann die Hypoxämie nicht der einzige Wirkmechanismus für die Hypertonieentstehung bei OSAS sein, da Patienten mit einem obstruktiven Schnarchen („Upper Airway Resistance Syndrome“) keine nächtliche Hypoxämie aufweisen und ebenfalls eine arterielle Hypertonie entwickeln können (16, 35).

Durch eine adäquate Therapie des OSAS mit CPAP über einen mittleren Zeitraum von fast 6 Monaten konnte eine vollständige Reversibilität der endothelialen Dysfunktion im untersuchten Patientenkollektiv von 11 Patienten gezeigt werden. Somit

konnten die präliminären Ergebnisse einer früheren Studie von damals lediglich 6 untersuchten Patienten bestätigt werden (8). Neu an den Ergebnissen der nun vorliegenden Studie ist ferner die Konstanz der Normalisierung endothelzellabhängiger Gefäßregulationsmechanismen über einen Zeitraum von im Mittel $152,1 \pm 91,8$ Tagen, also über einen Zeitraum von annähernd einem halben Jahr, während der Beobachtungszeitraum in der ersten Studie ca. 60 Tage betrug. Unseres Wissens sind diese Untersuchungen an OSAS-Patienten die einzigen, in denen Veränderungen endothelzellabhängiger Gefäßregulationsmechanismen durch eine CPAP-Therapie untersucht wurden und in denen eine Verbesserung der Endothelfunktion unter CPAP gezeigt werden konnte. Die CPAP-Therapie bewirkt eine Reduktion der Sympathikusaktivität bei OSAS-Patienten (22, 40). Allerdings konnten Hedner und Mitarbeiter (20) eine Verbesserung des systemischen Blutdruckes oder der myokardialen Struktur bei behandelten OSAS-Patienten nicht nachweisen. Daher muss spekuliert werden, dass die Entwicklung von kardiovaskulären Erkrankungen bei OSAS durch die oben aufgeführten Mechanismen getriggert wird, dass aber möglicherweise nicht alle Symptome der kardiovaskulären Folgen unter CPAP-Therapie zurückgebildet werden können. Weitere Untersuchungen, z.B. zur Reversibilität einer gestörten Gefäßregulation bei OSAS-Patienten mit langjährig bestehender arterieller Hypertonie, sind

daher erforderlich. Unsere Ergebnisse lassen einen erhöhten peripheren Gefäßwiderstand aufgrund einer endothelialen Dysfunktion bei OSAS-Patienten vermuten.

Schlussfolgerungen und Ausblick

Unsere Ergebnisse stellen potentiell bedeutende Erkenntnisse für die Pathogenese von kardiovaskulären Erkrankungen in dieser Patientengruppe dar. Noch viel mehr unterstützen unsere Ergebnisse allerdings die Notwendigkeit der Behandlung eines OSAS, nicht nur um eine Verbesserung neuropsychologischer Parameter wie der Tagesmüdigkeit bei OSAS-Patienten zu erreichen, sondern insbesondere um die negativen Auswirkungen des OSAS auf das kardiovaskuläre System mit der konsekutiv erhöhten Morbidität und Mortalität bei diesen Patienten im Sinne einer Primärprophylaxe zu verhindern. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom ist über den Pathomechanismus der endothelialen Dysfunktion als ein unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor zu diskutieren. Diesbezügliche prospektive Studien, die die unmittelbare Entwicklung kardiovaskulärer Erkrankungen durch das OSAS beweisen würden, stehen noch aus, wären aber aufgrund des dazu erforderlichen langen Beobachtungszeitraum sehr aufwendig und fraglich realisierbar.

Literatur

1. Aellig WH (1981) A new technique for recording compliance of human hand veins. *Br J Clin Pharmacol* 11: 237–243
2. Aellig WH (1994) Clinical pharmacology, physiology and pathophysiology of superficial veins. *Br J Clin Pharmacol* 38:181–196; 289–305
3. Calver H, Collier J, Vallance P (1992) Inhibition and stimulation of nitric oxide synthesis in the human forearm arterial bed of patients with insulin-dependent diabetes. *J Clin Invest* 90:2548–2554
4. Carlson JT, Rangemark C, Hedner JA (1996) Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnea. *J Hypertension* 14:577–584
5. Celermajer DS, Sorensen KE, Gooch VM, Spiegelhalter DJ, Miller OI, Sullivan ID, Lloyd JK, Deanfield JE (1992) Non-invasive detection of endothelial dysfunction in children and adults at risk of atherosclerosis. *The Lancet* 340:1111–1115
6. Celermajer DS, Sorensen KE, Georgakopoulos D, Bull C, Thomas O, Robinson J, Deanfield JE (1993) Cigarette smoking is associated with dose-related and potentially reversible impairment of endothelium-dependent dilation in healthy young adults. *Circulation* 88:2149–2155
7. Dean RT and Wilcox I (1993) Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep* 16:S15–S22
8. Duchna H-W, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF (2000) Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 161:187–191
9. Duchna H-W, Rasche K, Schultze-Werninghaus G (2000) Die Handvenen-Compliance-Messtechnik zur Diagnostik der endothelabhängigen und endothelunabhängigen Vasodilatation in-vivo. *Atemw- u Lungenkrkh* 9:495–497
10. Enderle MD, Benda N, Schmuelling RM, Haering HU, Pfohl M (1998) Preserved endothelial function in IDDM patients, but not in NIDDM patients, compared with healthy subjects. *Diabetes Care* 21:271–277
11. Enderle MD, Schroeder S, Ossen R, Meisner C, Baumbach A, Haering HU, Karsch KR, Pfohl M (1998) Comparison of peripheral endothelial dysfunction and intimal media thickness in patients with suspected coronary artery disease. *Heart* 80:349–354
12. Enderle MD, Balletshofer BM, Schmuelling RM, Häring HU, Pfohl M (1998) Atherosklerose-Früherkennung mit hochauflösendem Ultraschall am Beispiel von Typ II-Diabetikern. *Ultraschall in Med.* 19:16–21
13. Fletcher EC (1995) The relationship between systemic hypertension and obstructive sleep apnea: facts and theory. *Am J Med* 98:118–128

14. Griffith TM, Edwards TH, Davies RL, Harrison TJ, Evans KT (1987) EDRF coordinates the behaviour of vascular resistance vessels. *Nature* 329:442–445
15. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA (1983) Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 52:49–54
16. Guilleminault C, Stoohs RA, Shiomi T, Kushida C, Schnittger I (1996) Upper airway resistance syndrome, nocturnal blood pressure monitoring, and borderline hypertension. *Chest* 109:901–908
17. Hardy JC, Gray K, Whisler S, Leuenberger U (1994) Sympathetic and blood pressure responses to voluntary apnea are augmented by hypoxemia. *J Appl Physiol* 77:2360–2365
18. He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T (1988) Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. *Chest* 94:9–14
19. Hedner JA, Wilcox I, Laks L, Grunstein RR, Sullivan CE (1992) A specific and potent pressor effect of hypoxia in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 146:1240–1245
20. Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K (1995) Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Resp J* 8:222–229
21. Ignarro LJ and Kadowitz PJ (1985) The pharmacological and physiological role of cGMP in vascular smooth muscle relaxation. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 25:171–191
22. Jennum P, Wildschiodtz G, Christensen NJ, Schwartz T (1989) Blood pressure, catecholamines, and pancreatic polypeptide in obstructive sleep apnea with and without nasal continuous positive airway pressure (nCPAP) treatment. *Am J Hyperten* 2:847–852
23. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545
24. Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK (2000) Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 102:2607–2610
25. Lupattelli G, Lombardini R, Schillaci G, Ciuffetti G, Marchesi S, Siepi D, Mannarino E (2000) Flow-mediated vasoactivity and circulating adhesion molecules in hypertriglyceridemia: association with small, dense LDL cholesterol particles. *Am Heart J* 140:521–526
26. Murad F (1986) Cyclic guanosine monophosphate as a mediator of vasodilation. *J Clin Invest* 78:1–5
27. Palmer RMJ, Ashton DS, Moncada S (1988) Vascular endothelial cells synthesize nitric oxide from L-arginine. *Nature* 333:664–666
28. Panza JA, Quyyumi AA, Brush JR, Epstein SE (1990) Abnormal endothelium-dependent vascular relaxation in patients with essential hypertension. *N Engl J Med* 323:22–27
29. Partinen M, Guilleminault C (1990) Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea. *Chest* 97: 27–32
30. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342:1378–1384
31. Pohl U, Dezsi L, Simon B, Busse R (1987) Selective inhibition of endothelium-dependent dilation in resistance-sized vessels in vivo. *Am J Physiol* 253:234–239
32. Poston L, Taylor PD (1995) Endothelium-mediated vascular function in insulin-dependent diabetes mellitus. *Clinical Science* 88:245–255
33. Stoohs R and Guilleminault C (1992) Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol* 72:583–589
34. Rees DD, Palmer RMJ, Moncada S (1989) Role of endothelium-derived nitric oxide in the regulation of blood-pressure. *Proc Natl Acad Sci USA* 86:375–378
35. Ringler J, Basner RC, Shannon R, Schwartzstein R, Manning H, Weinberger SE, Weiss JW (1990) Hypoxemia alone does not explain blood pressure elevations after obstructive apneas. *J Appl Physiol* 69:2143–2148
36. Ross R (1993) The pathogenesis of atherosclerosis: a perspective for the 1990s. *Nature* 362:801–809
37. Rowell LB, Johnson DG, Chase PB, Comess KA, Seals DR (1989) Hypoxemia raises muscle sympathetic activity but not norepinephrine in resting humans. *J Appl Physiol* 66:1736–1743
38. Vallance P, Collier J, Moncada S (1989) Effects of endothelium-derived nitric oxide on peripheral arteriolar tone in man. *Lancet* 2:997–1000
39. Vincent J, Blaschke TF, Hoffman BB (1992) Vascular reactivity to phenylephrine and angiotensin II: comparison of direct venous and systemic vascular responses. *Clin Pharmacol Ther* 51:68–75
40. Waravdekar NV, Sinoway LI, Zwillich CW, Leuenberger UA (1996) Influence of treatment on muscle sympathetic nerve activity in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 153:1333–1338
41. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S (1993) The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 328:1230–1235