

Herz-Kreislaufkrankungen und schlafbezogene obstruktive Atmungsstörungen

Holger Hein

Zusammenfassung:

Ca. 1,9% der Bevölkerung haben ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS). Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beträgt die Häufigkeit etwa 3%. Bei Patienten mit OSAS werden gehäuft Herz-Kreislaufkrankungen wie ischämische Herzerkrankungen, Arrhythmien und ein arterieller Hypertonus diagnostiziert. Pathophysiologisch ist eine Vielzahl von Veränderungen nachweisbar. Die erhöhte Aktivität des Sympathikus, rezidivierende Hypoxämien, Scherstress, Störungen der mikrovaskulären Milieus, eine endotheliale Dysfunktion, erhöhte oxidative Kapazität sowie eine verminderte vaskuläre Reagibilität werden mit der Folgeerkrankung der Arteriosklerose in Verbindung gebracht. Verschiedene biochemische Marker, die als Risikofaktoren bzw. Marker kardiovaskulärer Erkrankungen angesehen werden, sind bei Patienten mit OSAS verändert (hochsensitives CRP, Interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10, TNF- α , VEGF, ICAM-1, VCAM-1 und L-Selectin) und es bestehen Zeichen einer Insulinresistenz. Außerdem sind Störungen der Mikrozirkulation nachweisbar. Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom haben verglichen mit Personen ohne Schlafapnoe auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren erhöhte Blutdruckwerte. Die Inzidenz einer coronaren Herzkrankheit bei Patienten mit OSAS ist erhöht. Verschiedene Untersuchungen zeigen eine erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen. Viele der pathologisch veränderten Werte bessern sich unter einer CPAP-Therapie.

Abstract: Cardiovascular Diseases and sleep-disordered breathing

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a common condition with significant public health implications. Patients with the disease develop more frequent cardiovascular diseases like arteriosclerosis, cardiac arrhythmias and arterial hypertension. The sympathetic activity is elevated. Cardiovascular risk factors are altered (high-sensitive CRP, Interleukin(IL)-6, IL-8, IL-10, TNF- α , VEGF, ICAM-1, VCAM-1 and L-Selectin). Patients with OSAS exhibit signs of an impaired insulin sensitivity. Morbidity and mortality, especially of arteriosclerotic diseases are elevated. The recommended initial treatment of nasal continuous positive airway pressure improves many of the above mentioned disturbances.

Einleitung

Die Zeichen eines obstruktiven Schlafapnoesyndrom haben ca. 1,9% der Bevölkerung (1). Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beträgt die Häufigkeit etwa 3% (2). Die Ursache der Erkrankung ist ein repetitiver Kollaps der pharyngealen Atemwege während des in der Inspiration negativen Atemwegdruckes. Die pharyngealen Obstruktionen führen zu Sauerstoffentsättigungen und/oder einer zentralnervösen Aktivierungsreaktion, zu Arousals (3). Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist ein wichtiger Risikofaktor für nicht-erholsamen Schlaf (4, 5) aber auch Herz-Kreislaufkrankungen (6, 7, 8). Im Unterschied dazu ist das primäre Schnarchen nur durch laute Atmungsgeräusche charakterisiert, die durch Schwingungen im Bereich des Pharynx entstehen. Die Betroffenen haben keine Symptome, weder Insomnie noch Hypersomnie. Im 20. Lebensjahr schnarchen ca. 10% der Bevölkerung, ab dem 60. Lebensjahr etwa 50% (9).

Folgeerkrankungen

Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, also mit einer signifikant erhöhten Zahl obstruktiver Apnoen bzw. Hypopnoen (4) werden in den 5 Jahren vor Diagnose der Erkrankung häufiger als Personen aus Vergleichskollektiven aufgrund folgender Komorbiditäten behandelt (nach 10):

TABELLE 1

Bemerkenswert ist die in dieser Studie erhöhte Odds-Ratio der COPD, die sich in anderen Untersuchungen nicht bestätigen ließ (11, 12). Besonders häufig finden sich in der genannten Arbeit jedoch Herz-Kreislaufkrankungen, wie auch bei anderen Autoren beschrieben (13, 14, 15). Es ist allerdings zu bedenken, daß die Mehrzahl der Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen übergewichtig ist. Auch Übergewicht ist ein Risikofaktor für Herz-Kreislaufkrankungen, ebenso wie die in diesem Kollektiv häufige arterielle Hypertonie. Es stellt sich daher die Frage nach Ursache und Wirkung. In der Mehrzahl der in in diesem Artikel aufgeführten Studien wurden Kollektive verglichen, die sich nur bezüglich des Vorliegens eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms unterschieden.

Pathophysiologie kardiovaskulärer Folgeerkrankungen

Eine Arteriosklerose ist der Endpunkt einer Gefäßerkrankung, die als Kombination von Funktionsstörungen der Endothelzellen, der glatten Gefäßmuskulatur, der Blutzellen und der Plasmabestandteile beginnt. Schlafbezogene Atmungsstörungen können über verschiedene Mechanismen zu Herz-Kreislauserkrankungen führen (nach 6). Eine erhöhte Aktivität des Sympathikus, rezidivierende Hypoxämien, Scherstress, Störungen der mikrovaskulären Milieus, endotheliale Dysfunktion, erhöhte oxidative Kapazität sowie eine verminderte vaskuläre Reagibilität werden mit dem Entstehen einer Arteriosklerose in Verbindung gebracht.

Ein *gesteigerter Sympathikotonus* steht möglicherweise am Anfang der Erkrankung. Er ist sowohl humoral (16, 17, 18, 19) als auch neural nachweisbar (19, 20, 21). Der Tonus ist nicht nur in der Nacht, sondern auch am Tag erhöht (19). Eine Hypoxie ist als Ursache für einen Tonusanstieg beschrieben (22). Unter einer Therapie mit CPAP sinkt ein vorher erhöhter Sympathikotonus ab (15), möglicherweise aber nur bei hypertensiven Patienten (23). Die *Endothelfunktion*, gemessen als Ischämie-induzierte oder durch Bradykinin-vermittelte Flußzunahme, ist vermindert (24, 25). Die Endothelzellen werden durch den Sympathikus/Parasympathikus sowie hormonelle Faktoren kontrolliert und steuern Immunprozesse, Permeabilität und Wachstum. Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe haben Apnoe-Hypopnoe-Index-abhängig *verminderte NO-Serum-Werte*, die auch mit dem systolischen Blutdruck korrelieren (26) und unter CPAP wieder ansteigen (27). Ein verminderter NO-Spiegel könnte eine Ursache der o.g. gestörten Endothelfunktion sein. Die Leukozyten von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen geben leichter Sauerstoffradikale ab (28, 29). Die Sauerstoffradikale können in Kombination mit erhöhten Peroxidasespiegeln bei gleichzeitig verminderten protektiven Faktoren (PON1) Lipide und damit z.B. Zellwände schädigen (30, 31). Die Lymphozyten von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen sind aktiviert und können zu entzündlichen Veränderungen der Gefäßwände beitragen (32).

Eine Arteriosklerose ist ein *chronischer Entzündungsprozeß der Blutgefäße*, der zu Erhöhungen des *CRP*-Spiegels führt (33). Bei Patienten mit OSAS sind die Werte etwa 3-fach erhöht und normalisieren sich unter einer CPAP-Therapie (34). Auch die Werte für *Interleukin-6*, *TNF- α* (ein cytotoxisch, atherogen und thrombogen wirkendes Produkt), *IL-8* (ein chemotaktisches Interleukin, welches die natural Killer-Cells aktiviert) und *IL-10* (bei Ischämien protektiv) sind verändert (35). Durch die chronische Entzündung sind Faktoren, die *Gefäßschäden* anzeigen wie *VGEF* (v.a. unter hypoxischen Bedingungen, 36, 37) *ICAM-1*, *VCAM-1* und *L-Selectin* (38) vermehrt nachweisbar. Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen haben verglichen mit Kontrollpersonen eine höhere Gefäßdicke, gemessen als Intima-Media-Dicke an der A. carotis. Die Intima-Media-Dicke korreliert signifikant mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index ($r=0,327$,

$p < 0,001$, nach 39). Der Durchmesser der A. carotis nimmt mit steigender Anzahl schlafbezogener Atmungsstörungen zu, wie die Daten von 1037 Untersuchten der Sleep Heart Health / Cardiovascular Health Study zeigen, zugleich nimmt die Reagibilität parallel zum Apnoe-Hypopnoe-Index ab (40). Auch in anderen Gefäßprovinzen ist eine reduzierte Gefäßreagibilität nachweisbar (24, 41, 42). Die *Leptinspiegel* sind höher verglichen mit Kontrollen und fallen unter einer CPAP-Therapie ab (43). Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen zeigen eine *Insulinresistenz* (44, 45), auch unter Berücksichtigung der häufig vorhandenen Adipositas. Die Ursache der Insulinresistenz ist nicht vollständig geklärt, möglicherweise ist die durch den erhöhten Sympathikotonus gesteigerte Lipolyse verantwortlich (46). Unter einer CPAP-Therapie nimmt die Insulinsensitivität vor allem bei Obesitas wieder zu (47). Die *Fibrinogen-Spiegel* sind bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom um mehr als 10% erhöht. Dadurch nimmt die *Plasmaviskosität* zu (48, 49). Unter einer CPAP-Therapie fallen die Werte um etwa den gleichen Betrag ab (50). Die *Thrombocyten* von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen aggregieren leichter (51).

Arterieller Hypertonus

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom haben verglichen mit Personen ohne Schlafapnoe auch unter Berücksichtigung anderer Risikofaktoren erhöhte Blutdruckwerte. So zeigte z.B. eine Untersuchung, daß der diastolische mittlere Blutdruck tagsüber 4,6 (95 % CI Konfidenzintervall 0,7 – 8,6) mmHg und nachts 7,2 (95 % Konfidenzintervall (CI) 3,7 – 10,6) mmHg höher lag verglichen mit Kontrollpersonen, auch war der systolische mittlere Blutdruck in der Nacht um 9,2 (95 % CI 2,3 – 16,1) mmHg höher (52). Bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 40 /Std. ist das relative Risiko einer arteriellen Hypertonie auch nach Korrektur anderer Risikofaktoren 4,15-fach erhöht [95% CI 2,7 bis 6,5]. Vor allem jüngere Patienten (< 50 Jahre) sind gefährdet (Odds Ratio 7,15 versus 2,70 bei einem RDI > 40 versus < 5 /Std., nach 53). Kohortenstudien zeigen erhöhte Blutdruckwerte für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (54, 55). Verglichen mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index von 0 ist die Wahrscheinlichkeit, eine arterielle Hypertonie zu entwickeln, nach vier Jahren bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index bis zu 5/Std. 1,42-fach, bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index bis 15 2,02-fach und bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index > 15 /Std. 2,89-fach erhöht (Abbildung 1, nach 56).

ABBILDUNG 1

Unter einer Therapie mit CPAP sinken vorher erhöhte Blutdruckwerte ab (57) sofern die

eingesetzten Drucke effektiv sind. Eine Sham-Therapie führt dagegen nicht zu einem Abfall des Blutdruckes (58).

Morbidität und Mortalität

Verschiedene Untersuchungen sprechen für eine erhöhte Morbidität und Mortalität von Patienten mit obstruktiven Schlafapnoesyndromen (59, 60, 61, 62, 63). Das Risiko einer coronaren Herzkrankheit ist bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom erhöht, obwohl unterschiedliche Studien deutliche Unterschiede zeigen: 1,13-fach (13) bis 23,3-faches Risiko (13). Schlafbezogene cardiale Ischämien werden bei bis zu 31% aller Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen beobachtet (64). Durch die Arteriosklerose kann eine coronare Herzkrankung mit der Folge einer Linksherzinsuffizienz entstehen. Unter einer CPAP-Therapie nimmt die linksventrikuläre Ejektionsfraktion zu, der Sympathikotonus sinkt (65, 66, 67). Herzrhythmusstörungen werden bei Patienten mit Schlafapnoesyndromen vermehrt beobachtet (68).

Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom zeigen kernspintomographisch Änderungen des Hirnstoffwechsels (N-Acetylaspartat/Cholin-Verhältnis, nach 69). Welchen Stellenwert dieser Befund hat, ist zur Zeit noch offen. Damit gibt es aber Hinweise auf hirnorganische Folgen obstruktiver Apnoen. Das Risiko eines Schlaganfalls ist erhöht (2,1-fach, nach 70, 71).

Konklusion

Aufgrund des retrospektiven Designs der meisten Studien, der unterschiedlichen Schweregrade der Patienten und der teils uneinheitlichen Therapie fällt es schwer, zuverlässige Angaben über die langfristigen kardiovaskulären Folgen schlafbezogener obstruktiver Atmungsstörungen auszusprechen. Die aufgeführten Daten und pathophysiologischen Zusammenhänge weisen jedoch auf eine deutlich erhöhte Morbidität vor allem von Herz-Kreislaufkrankungen und ein verglichen mit Kontrollkollektiven vermindertes langfristiges Überleben hin.

Legenden

Tabelle 1: Komorbiditäten über 5 Jahre vor Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe (nach 10).

Abbildung 1: 4-Jahres-Risiko für die Entwicklung einer Hypertonie, abhängig vom Apnoe-Hypopnoe-Index (nach 57).

Literatur

-
- ¹Ohayon MM, Guilleminault C, Paiva T, Priest RG, Rapoport DM, Sagales T, Smirne S, Zully J: An international study on sleep disorders in the general population: methodological aspects of the use of the Sleep-EVAL system. *Sleep*. 1997;20:1086-92.
 - ²Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New Engl J Med* 1993, 328:1230-1235
 - ³American Sleep Disorders Association: EEG Arousals: scoring rules and examples. *Sleep* 15 (1992) 174-184
 - ⁴Guilleminault C, van den Hoed J, Mitler MM: Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WE (Hrsg.): *Sleep apnea syndromes*. Alan R Viss, 1978, New York
 - ⁵Guilleminault C, F.L. Elridge, W.C. Dement: Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 181 (1973) 856-858
 - ⁶Duchna HW, Grote L, Andreas S, Schulz R, Wessendorf TE, Becker HF, Clarenbach P, Fietze I, Hein H, Koehler U, Nachtmann A, Randerath W, Rasche K, Rühle KH, Sanner B, Schäfer H, Staats R, Töpfer V: Sleep-Disordered breathing and cardio- and cerebrovascular diseases: 2003 update of clinical significance and future perspectives. *Somnology* 2003; 3: 101-121
 - ⁷Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK: Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290:1906-14.
 - ⁸Wolk R, Kara T, Somers VK: Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation*. 2003;108:9-12.
 - ⁹Lugaresi, E., C. Coccagna, F. Cirignotta, C. Piana: Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 3 (1980) 221-224
 - ¹⁰Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH: What are Obstructive Sleep Apnea Patients Being Treated for Prior to This Diagnosis? *Chest* 2002; 121: 164-172
 - ¹¹Chaouat A et al: Association of chronic-obstructive pulmonary disease and sleep apnoea syndrome. *AJRCCM* 1995; 151: 82-86
 - ¹²Sanders MH et al. Sleep and Sleep-disordered Breathing in Adults with Predominantly Mild Obstructive Airway Disease. *AJRCCM* 2003; 167: 7-14
 - ¹³Hung J, Whitford E, Parsons R, Hillman D: Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet* 1990; 336: 261-264
 - ¹⁴Bassetti C, Aldrich MS: Sleep Apnea in Acute Cerebrovascular Diseases: Final Report on 128 Patients. *Sleep* 1999; 22: 217-223
 - ¹⁵Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S: Respiratory disturbance index. An independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 81 – 86
 - ¹⁶Baruzzi A, Riva R, Cirignotta F, Zucconi M, Cappelli M, Lugaresi E: Atrial natriuretic peptide and catecholamines in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1991;14:83-6.

-
- ¹⁷ Hedner J, Darpö B, Ejnell H, Carlson J, Caidahl K: Reduction in sympathetic activity after long-term treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 1995; 8: 222-229
- ¹⁸ Ziegler, M.G., R. Nelesen, P. Mills, S. Ancoli-Israel, B. Kennedy, J.E. Dimsdale: Sleep Apnea, Norepinephrine-Release Rate, and Daytime Hypertension. *Sleep* 1997; 20: 224-231
- ¹⁹ Solin P, Kaye DM, Little PJ, Bergin P, Richardson M, Naughton MT: Impact of Sleep Apnea on Sympathetic Nervous System Activity in Heart Failure. *Chest*. 2003;123:1119-1126.
- ¹⁹ Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Dyken M, Phillips B, Somers V: Contribution of Tonic Chemoreflex Activation to Sympathetic Activity and Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 1998; 97: 943-945
- ²⁰ Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK: Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998, 98: 1071-1077
- ²¹ Imadojemu VA, Gleeson K, Quraishi SA, Kunselman AR, Sinoway LI, Leuenberger UA: Impaired Vasodilator Responses in Obstructive Sleep Apnea Are Improved with Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 61-66
- ²² Heindl S, Lehnert M, Criege CP, Hasenfuss G, Andreas S: Marked sympathetic activation in patients with chronic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164:597-601.
- ²³ Heitmann J, Ehlenz K, Penzel T, Becker HF, Grote L, Voigt KH, Peter JH, Vogelmeier C. Sympathetic activity is reduced by nCPAP in hypertensive obstructive sleep apnoea patients. *Eur Respir J*. 2004;23:255-62.
- ²⁴ Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF.: Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187-91
- ²⁵ Ip MSM, Tse H, Lam B, Tsang KW, Lam W: Endothelial Function in Obstructive Sleep Apnea and Response to Treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353
- ²⁶ Ip MSM, Lam B, Chan LY, Zheng, Tsang LKWT, Fung PWC, Lam WK: Circulating Nitric Oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2166-2171
- ²⁷ Schulz R, Schmidt D, Blum A, Lopez-Ribeiro X, Lücke C, Mayer K, Olschewski H, Seeger W, Grimminger F: Decreased plasma levels of nitric oxide derivatives in obstructive sleep apnoea: response to CPAP therapy. *Thorax* 2000; 55: 1046-1051
- ²⁸ Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, Seeger W, Grimminger F: Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 566-570
- ²⁹ Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecule expression and production of reactive oxygen species in leucocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 934-939
- ³⁰ Barcelo A, Miralles C, Barbe F, Vila M, Pons S, Agusti A: Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2000; 16: 644-647
- ³¹ Lavie L, Vishnevsky A, Lavie P: Evidence for Lipid Peroxidation in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep* 2004; 27: 123-128
- ³² Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L: Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:934-9.
- ³³ Ridker PM: High-Sensitivity C-Reactive Protein. Potential Adjunct for Global Risk

Assessment the Primary Prevention of Cardiovascular Diseas. *Circulation* 2001; 103: 1813-1818

- ³⁴Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M: Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003;107:1129-34.
- ³⁵Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Phenotypic and functional characterization of blood gammadelta T cells in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:242-9.
- ³⁶Schulz R, Hummel C, Heinemann S, Seeger W, Grimminger F: Serum Levels of Vascular Endothelial Growth Factor Are Elevated in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Severe Nighttime Hypoxia. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 67-70
- ³⁷Lavie L, Kraiczi H, Hefetz A, Ghandour H, Perelman A, Hedner J, Lavie P: Plasma Vascular Endothelial Growth Factor in Sleep Panea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1624-1628
- ³⁸Ohga E, Nagase T, Tomita T, Teramoto S, Matsuse T, Katayama H, Ouchi Y. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1999;87:10-4.
- ³⁹Suzuki T, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Yamauchi M, Kimura H: Obstructive Sleep Apnea and Carotid-Artery Intima-Media Thickness. *Sleep* 2004; 27: 129-133
- ⁴⁰Nieto FJ, Herrington DM, Redline S, Benjamin EJ, Robbins JA: Sleep Apnea and Markers of Vascular Endothelial Function in a Large Community Sample of Older Adults. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 354-360
- ⁴¹Duchna HW, Guilleminault C, Stoohs RA, Faul JL, Moreno H, Hoffman BB, Blaschke TF.: Vascular reactivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:187-91
- ⁴²Imadojemu VA, Gleeson K, Gray KS, Sinoway LI, Leuenberger UA: Obstructive Apnea during Sleep is Associated with Peripheral Vasoconstriction. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 950-953
- ⁴³Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W: Serum Leptin and Vascular Risk Factors in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000; 118: 580-586
- ⁴⁴Ip MSM, Lam B, Ng MMT, Lam WK, Tsang KWT, Lam KSL. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670-676
- ⁴⁵Punjabi NM, Sorkin JD, Katzell LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677-682
- ⁴⁶Börntop P. Metabolic implications of body fat distribution. *Diab Care* 1991; 14: 1132-1143
- ⁴⁷Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Konturek PC, Ficker JH. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:156-62.
- ⁴⁸Wessendorf TE, Thilmann A, Wang YM, Schreiber A, Konietzko N, Teschler H: Fibrinogen levels and obstructive sleep apnea in ischemic stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2039-2042

-
- ⁴⁹Steiner S, Evers S, Heidland UE, Schwalen A, Strauer BE: Plasma viscosity and fibrinogen in obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2003; 4S1: S44
- ⁵⁰Chin K, Ohi M, Kita H, Noguchi T, Otsuka N, Tsuboi T, Mishima M, Kuno K: Effects of NCPAP-Therapy on Fibrinogen Levels in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 1972-1976
- ⁵¹Sanner, B.M., M. Konermann, M. Tepel, J. Groetz, C. Mummenhoff, W. Zidek: Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2000; 16: 648 - 652
- ⁵²Davies CWH, Crosby JH, Mullins RL, Barbour C, Davies RJO, Stradling JR: Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 2000; 55: 736 – 740.
- ⁵³Grote L, Ploch T, Heitmann J, Knaack L, Penzel T, Peter JH.: Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1875-82
- ⁵⁴Morrell MJ, Finn L, Kim H, Peppard PE, Badr MS, Young T: Sleep Fragmentation, Awake Blood Pressure and Sleep-Disordered Breathing in a Population-based Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 2000; 162: 2091-2096
- ⁵⁵Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG: Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000, 283: 1829-1836
- ⁵⁶Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J: Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Engl J Med* 2000; 342: 1378-1384
- ⁵⁷Sullivan, C.E., M. Berthon-Jones, F.G. Issa, L. Eves: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1 (1981) 862-865
- ⁵⁸Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:68-73.
- ⁵⁹He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*. 1988;94:9-14.
- ⁶⁰Partinen M, Guilleminault C. Daytime sleepiness and vascular morbidity at seven-year follow-up in obstructive sleep apnea patients. *Chest*. 1990;97:27-32.
- ⁶¹Mooe T, Franklin KA, Holmström K, Rabben T, Wiklund U: Sleep-Disordered Breathing and Coronary Artery Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1910-1913
- ⁶²Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagales T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20:1511-8.
- ⁶³Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:159-65.
- ⁶⁴Mooe T, Franklin K, Wiklund U, Rabben T, Holmstrom K: Sleep disordered breathing in patients with coronary artery disease. *Chest* 2000; 117: 1597-1602
- ⁶⁵Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, Ando S, Bradley TD.

Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2003;348:1233-41.

- ⁶⁶Heindl S, Dodt C, Krahwinkel M, Hasenfuss G, Andreas S: Short term effect of continuous positive airway pressure on muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure. *Heart.* 2001;85:185-90.
- ⁶⁷Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:361-6
- ⁶⁸Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW: Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest* 2002; 122: 558-561
- ⁶⁹Kamba, M., Y. Suto, Y. Ohta, Y. Inoue, E. Matsuda: Cerebral Metabolism in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 296-298
- ⁷⁰Palomaki H: Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 1991; 22:1021-1025
- ⁷¹Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke* 1996; 27: 401-407