

**Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoesyndroms
bei Patienten mit peripherer arterieller
Verschlusskrankheit**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

Bonn

Irene Ndungwa Albrecht, geb. Kimeu

aus Machakos/Kenia

2024

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

- 1 Gutachter: Prof. Dr. med. Dirk Skowasch
- 2 Gutachter: PD Dr. Julian Luetkens

Tag der Mündlichen Prüfung: 12.06.2024

Aus der medizinischen Klinik und Poliklinik II
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn
Direktor: Professor Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis	05
1.	Einleitung	07
1.1	Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)	07
1.1.1	Definition	07
1.1.2	Schlafstörungen - Historisches und Klassifikationen	08
1.1.3	Epidemiologie, Prävalenz und Symptomatik	10
1.1.4	Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe	12
1.1.5	Schweregrad der OSA	15
1.1.6	Therapie der OSA	16
1.1.6.1	Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP)	16
1.1.6.2	Protrusionsschienen	19
1.1.6.3	Operative Eingriffe	19
1.1.6.4	Osteotomien	20
1.1.6.5	N. Hypoglossus Stimulation	20
1.2	Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)	21
1.2.1	Definition, Prävalenz und Epidemiologie	21
1.2.2	Leitsymptom der PAVK	23
1.2.3	Befall der unteren Extremitäten	24
1.2.4	Die Arteriosklerose als Ursache der PAVK	24
1.2.5	Stadien der PAVK	24
1.2.6	Diagnostik der PAVK	27
1.2.6.1	Klinische Diagnostik	27
1.2.6.2	Knöchel-Arm-Index	27
1.2.6.3	Bildgebende Diagnostik	27
1.2.7	Therapie der PAVK	28
1.2.7.1	Gehtraining	28
1.2.7.2	Medikamentöse Therapie	29
1.2.7.3	Operative Eingriffe	31
1.3	Fragestellung der Arbeit	32

2.	Material und Methoden	33
2.1	Die angiologische Diagnostik	33
2.2	Die ambulante Polygraphie	34
2.3	Die Polysomnographie	39
2.4	Die statistische Auswertung	41
3.	Ergebnisse	42
4.	Diskussion	47
4.1	Prävalenz zwischen OSA und PAVK	47
4.2	Mögliche Pathophysiologie	48
4.3	Limitationen der Studie	49
5.	Zusammenfassung	51
6.	Anhang Publikation	53
7.	Abbildungsverzeichnis	55
8.	Tabellenverzeichnis	56
9.	Literaturverzeichnis	57
10	Danksagung	68

Abkürzungsverzeichnis

AAI resp.	Respiratorischer autonomer Arousal-Index
AAI	Autonomer Arousal-Index
AASM	American Academy of Sleep Medicine
ABI	Ankle-brachial index
ACE Inhibitor	Angiotensin-converting enzyme inhibitor
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASDA	American Sleep Disorders Association
ASS	Acetylsalicylsäure
BIPAP	Biphasic positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
BMS	Bare metal stent
CPAP	Continous positive airway pressure
cPWV	Central pulse wave velocity
CRP	C-reaktives Protein
DES	Drug eluting stent
EEG	Elektroenzephalographie
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth sleepiness scale

FKDS	Farbkodierte Duplexsonographie
ICD	International Classification of Diseases
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ISR	In-Stent Restenose
KHK	Koronare Herzkrankheit
LDL	Low-density lipoprotein
MSLT	Multiple sleep latency test
NAFLD	Nichtalkoholische Fettlebererkrankung
ODI	Oxygen desaturation index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PAVK	Periphere arterielle Verschlusskrankheit
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
PTA	Perkutane transluminale Angioplastik
PWI	Pulse wave index
RERAs	Respiratory effort related arousals
SPSS	Statistical Package for Social Sciences
TBI	Toe-brachial index
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik

1. Einleitung

1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)

1.1.1 Definition

Das OSAS stellt eine Form der Schlafstörung dar, bei der es zu einer Verlegung des oberen Atemweges kommt. Das altgriechische Wort „Apnoe“ bedeutet „Nicht-Atmung“ und ist kennzeichnend für die Atemaussetzer, die beim OSAS auftreten können. Menschen mit OSAS schnarchen meist sehr laut und haben während des Schlafs regelmäßig eine flache Atmung (Hypopnoe) und Atemaussetzer (Apnoen), die länger als zehn Sekunden dauern. Das Schnarchen an sich ist harmlos.

Während des Schlafs erschlaffen die Muskeln des weichen Gaumens, der sich hinter dem Gaumenzäpfchen befindet und die Zunge fällt zurück. Dadurch verschließen sich die Luftwege teilweise oder vollkommen und der Schlafende bekommt zu wenig oder gar keine Luft mehr. Durch die ausbleibende Atmung sinkt der Sauerstoffgehalt im Blut (Hypoxämie) und es kommt zu einer Mangelversorgung des Gewebes. Das Gehirn ist in diesem Fall als erstes betroffen und schlägt Alarm, in der Folge startet der Körper eine „Weckreaktion“. Er aktiviert abrupt die Atemmuskeln von Zwerchfell und Brustkorb, auch das Herz erhöht seine Leistung und der Blutdruck steigt. Der Schlafende wacht dabei meist kurzzeitig auf. Dieses durch die Schlafapnoe verursachte Aufwachen wird als „arousal“ bezeichnet. Die Apnoe-Phasen werden durch die Arousals beendet (Duchna, 2006). Der Schlaf wird hierdurch fragmentiert und es kommt zu einem nicht-erholsamen Schlaf. Die Schlafstadien sind hierdurch gestört.

Bei einem partiellen Kollaps der oberen Atemwege kommt es zu einer Verminderung von mehr als 50 % des normalen Atemflusses. Dieser partielle Kollaps ist verbunden mit dem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3 % oder einem nachfolgenden Arousal, jedoch kommt es nicht zum Stillstand der Atmung (Sommer et al., 2008; Caples et al., 2007). Sollten die Arousals ausbleiben, so käme der französische Spruch „Der Schlaf ist der kleine Tod“ voll zum Tragen.

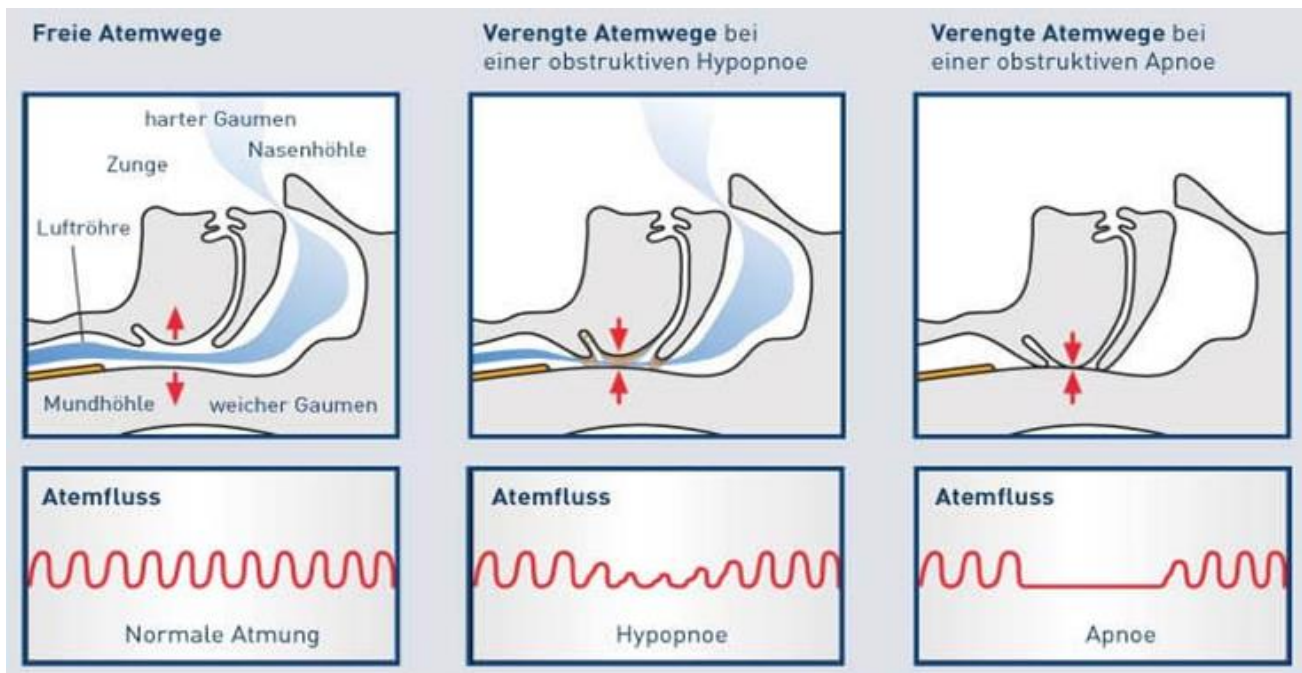


Abb. 1: Mechanismus der obstruktiven Apnoe und Hypopnoe. Bild mit Genehmigung der ResMed GmbH & Co. KG, 2010

Die oben gezeigten Abbildungen sind selbsterklärend. Links ist der Atemrhythmus normal, mittig haben wir eine verzögerte, flache Atemfrequenz, die in normaler Atmungsfrequenz entsteht und in rechts zeigt sich ein kurzfristiger Atemstillstand, der durch den Arousal überwunden werden muss.

1.1.2 Schlafstörungen - Historisches und Klassifikationen

Die ersten Beschreibungen der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) reichen bis ins späte 19. Jahrhundert zurück. Schon damals haben Mediziner Beschreibungen von Patienten gemacht, die während des Schlafs Atemaussetzer hatten. Schlafapnoe wurde allerdings damals noch nicht als eigenständige Erkrankung erkannt. Diese Erkrankung wurde erst in den 1960er Jahren als eigenständige Erkrankung angesehen, als der amerikanische Arzt Dr. William C. Dement die Symptome bei seinen Patienten beschrieb und erstmals den Zusammenhang zwischen Atemstillständen und einer gestörten Schlafqualität herstellte (Walsh et al., 2011).

William Henry Broadbent, ein englischer Neurologe, beobachtete ebenfalls damals bei seinen laut schnarchenden Patienten zwischendurch auftretende Phasen völliger Ruhe, in

denen ineffektive Brustbewegungen auftraten, die von mehreren tiefen kompensatorischen Inspirationen gefolgt waren. Dieses Phänomen deutete er zutreffend als Unfähigkeit der Inspiration, den Widerstand des Rachens zu überwinden (Schäfer, 1996).

Im Jahr 1979 veröffentlichte die American Sleep Disorders Association (ASDA) erstmals eine einheitliche Einteilung von Schlafstörungen, deren Grobstruktur bis heute gültig ist. Der Begriff der OSA wird jedoch erst seit 1965 einheitlich verwendet. Im Jahr 1981 kamen mit Einführung der Überdrucktherapie (Continuous positive airway pressure; CPAP) und der Uvulopalatopharyngealplastik (UPPP) die ersten effektiven Therapiemaßnahmen zur Anwendung (Fujita et al., 1981; Sullivan et al., 1981).

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) führte im Jahr 2005 aufgrund des sich ständig weiterentwickelnden Wissensstands und der inzwischen großen Heterogenität der Schlafstörungen eine Neuauflage der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) ein, die aktuell im klinischen Alltag einheitlich zur Anwendung kommt.

Die 2. Auflage des International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) unterteilt die Schlafstörungen nach aktuellem Wissensstand und in Übereinstimmung mit international gebräuchlichen Systemen wie der International Classification of Sleep Disorders (ICD-10) in acht Kategorien (Epstein et al., 2009):

1. Insomnien:
Anpassungsinsomnien, paradoxe Insomnie, inadäquate Schlafhygiene, Insomnie durch Gebrauch von Sucht- und Genussmitteln, Insomnie durch Pharmaka, Einschlaf- und Durchschlafstörungen
2. Schlafbezogene Atmungsstörungen:
Obstruktive Schlafapnoe und zentrale Schlafapnoe
3. Hypersomnien:
Narkolesie mit/ohne Kataplexien, idiopatische Hypersomnien, Schlafmangelsyndrom (verhaltensinduziert)
4. Schlafbezogene Bewegungsstörungen:
Restlesslegsyndrom, Zähnenknirchen (Bruxismus), Einschlafmyoklonien, Schlaf-bezogene rhythmische Bewegungen (Jactatio)

5. Störungen der zirkadianen Rhythmik:
Zeitzonewechsel (Jet-Lag), Schlafstörung bei Schichtarbeit
6. Parasomnien:
Schlafwandeln (Somnambulismus), Alpträume, Enuresis nocturna (nächtliches Einnässen), Angstreaktionen im Schlaf (Pavor nocturnus), Verwirrtheit beim Aufwachen (Schlaftrunkenheit), Sprechen im Schlaf (Somniloquie)
7. Isolierte Symptome, Normvarianten und ungeklärte Befunde
8. Andere Schlafstörungen

Die ICSD-2 unterteilt die schlafbezogenen Atmungsstörungen im Wesentlichen nach Ätiologie und Pathophysiologie weiter in (Epstein et al., 2009):

- Zentrale Schlafapnoesyndrome
- Obstruktive Schlafapnoesyndrome
- Schlafbezogene Hypoventilation / hypoxämische Syndrome
- Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie bei internistischen und neurologischen Erkrankungen
- Andere schlafbezogene Atmungsstörungen.

1.1.3 Epidemiologie, Prävalenz und Symptomatik

Über 936 Millionen Menschen weltweit leiden an einer obstruktiven Schlafapnoe, davon sind ca. 26 Mio. Menschen in Deutschland erkrankt. Ein Großteil der an obstruktiver Schlafapnoe erkrankten Menschen hat keine Kenntnis darüber, dass sie die Erkrankung hat. (Benjafield et al., 2019).

Die neue Prävalenzzahl ist zehn Mal so hoch wie die Einschätzung der WHO aus dem Jahr 2007, die noch von ca. 100 Millionen Betroffenen ausging. Verlässliche Prävalenzdaten für obstruktive Schlafapnoe lagen für 16 Länder aus 17 Studien vor. 936 Millionen Erwachsene im Alter von 30-69 Jahren (Männer und Frauen) weltweit litten an leichter bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe und 425 Millionen Erwachsene im Alter von 30-69 Jahren an mittelschwerer bis schwerer obstruktiver Schlafapnoe. Am höchsten war die Zahl der Betroffenen in China, gefolgt von den USA, Brasilien und Indien (Benjafield et al., 2019).

Die obstruktive Schlafapnoe ist bis zu viermal häufiger bei Männern und siebenmal häufiger bei Personen, die adipös sind (BMI>30). Ein schwergradiges Schlafapnoesyndrom (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI>30/h) erhöht das Todesrisiko bei Männern mittleren Alters. Die häufigste medizinische Ursache für exzessive Tagesschläfrigkeit, ist die obstruktive Schlafapnoe (Zinchuk et al., 2018; Greenstone et al., 2014). Das wiederholte, unbemerkte Aufwachen bringt zwar die Atmung wieder in Gang, aber es stört den Schlafrhythmus des Apnoe-Patienten. Die Betroffenen sind deshalb nicht ausreichend erholt und fühlen sich tagsüber müde und schlapp. Das wirkt sich wiederum negativ auf die körperliche und geistige Leistungsfähigkeit aus. Die Patienten neigen aus den genannten Gründen zudem dazu, in einen Sekundenschlaf zu fallen. Die Unfallgefahr vor allem bei der Arbeit oder auch im Straßenverkehr wird hierdurch erhöht. Patienten können neben dem häufigen Schnarchen zudem folgende gesundheitliche Probleme und Symptome feststellen (Greenstone et al., 2014):

- Morgendliche Kopfschmerzen
- Stimmungsschwankungen
- Depressionen
- Angstzustände
- Impotenz
- Vermehrter nächtlicher Harndrang
- Nächtliches Schwitzen
- Unruhiger Schlaf
- Konzentrationsstörungen

Langfristige Folgeerkrankungen unbehandelter OSA sind:

- Schlecht kontrollierte Hypertonie (Hou et al., 2018)
- Herzinsuffizienz (Zeller et al., 2013)
- Vorhofflimmern (persistierend auch nach Katheterablation) und andere Arrhythmien (Yeghiazarians et al., 2021)
- Schlaganfall (Yeghiazarians et al., 2021)
- Herzinfarkt (Yeghiazarians et al., 2021)
- Diabetes Mellitus Typ2 (Reutrakul et al., 2017)

OSA erhöht auch das Risiko für eine nichtalkoholische Fettlebererkrankung (NAFLD) und Leberzirrhose, wahrscheinlich aufgrund von intermittierender nächtlicher Hypoxie und Schlafstörungen (Musso et al., 2012).

1.1.4 Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe

Es gibt einheitliche Diagnosekriterien eines OSAS, die im Jahr 2005 im Rahmen der ICSD-2 Klassifikation durch die AASM eingeführt wurden (Duchna, 2006).

Bei den folgenden Faktoren spricht man von einem OSAS:

- Gleichzeitiges Vorliegen einer positiven Anamnese mit nächtlichen Atemstillständen
- Lautes Schnarchen
- Erhebliche Tagesmüdigkeit
- Mindestens fünf respiratorische Ereignisse (Apnoe und/oder Hypopnoe) pro Stunde in der polysomnographischen Messung
- Ausschluss einer anderen zugrundeliegenden internistischen oder neurologischen Erkrankung

Das alleinige Vorliegen von mindestens 15 respiratorischen Ereignissen pro Stunde reicht bei gleichzeitigem Ausschluss einer anderen zugrundeliegenden Erkrankung für die Diagnosestellung aus. Die häufigsten gebrauchten Scores zur Sicherung der Diagnose einer OSA sind der Epworth sleepiness scale (ESS) oder deutsch Epworth-Schläfrigkeitsskala sowie der Berlin Questionnaire (Berliner Fragebogen). Die ESS wurde 1990 vom australischen Arzt Murray Johns entwickelt und nach dem von ihm 1988 gegründeten Epworth Sleep Center benannt. Der Fragebogen wird von Ärzten routinemäßig zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit Verdacht auf OSA verwendet. Die Patienten bewerten, wie wahrscheinlich es ist, dass sie tagsüber in verschiedenen Situationen einschlafen.

0 = Ich würde niemals eindösen				
1 = Es besteht eine leichte Chance, dass ich eindöse				
2 = Es besteht eine mittlere Chance, dass ich eindöse				
3 = Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse				
Tätigkeit	0	1	2	3
Beim Sitzen und Lesen				
Beim Fernsehen				
Im Theater oder Kino				
Als Beifahrer nach mindestens einer Stunde Autofahrt				
Wenn ich mich am Nachmittag hinlege				
Während eines Gesprächs (im Sitzen)				
Beim Sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)				
Als Fahrer eines Autos während eines Halts (z.B. im Stau)				

Tab. 1: Epworth sleepiness scale (ESS)- Beispiel eines Fragebogens zur Tagesschläfrigkeit.

Tabelle 1 zeigt Beispiel eines Fragebogens (ESS) zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit. Die Epworth sleepiness scale besteht aus acht Fragen, die auf einer Skala von 0 bis 3 (0 = unwahrscheinlich; 3 = sehr wahrscheinlich) beantwortet werden. Bei einer Punktzahl von 11 oder höher wird dem Patienten empfohlen, einen Schlafspezialisten aufzusuchen, da eine übermäßige Tagesschläfrigkeit, die ein Zeichen für eine Schlafstörung oder einen anderen medizinischen Zustand sein kann, besteht. Die Tagesmüdigkeit kann ein Zeichen für eine Schlafstörung oder eine medizinische Grundkrankheit sein. Der Fragebogen kann dem Arzt bei der Diagnose einer Schlafstörung helfen oder das Ansprechen auf eine Behandlung überwachen. (Johns, 1991)

Die Genauigkeit der ESS wurde in mehreren Studien und in Korrelation mit anderen objektiven Schläfrigkeitstests, wie z.B. dem Multiple sleep latency test (MSLT), nachgewiesen. Obwohl er sich als zuverlässiger Weg zur Messung der Tagesschläfrigkeit erwiesen hat, gibt es Hinweise darauf, dass er möglicherweise kein zuverlässiger Indikator für Schlafstörungen wie Schlafapnoe und Narkolepsie ist (Chiu et al., 2016).

Der Test hat sich als effektives Screeninginstrument erwiesen. Als alleiniges diagnostisches Mittel ist der Test aber nicht gedacht. Das liegt daran, dass man mit ihm nicht unterscheiden kann, welche Schlafstörungen oder Faktoren die Schläfrigkeit einer Person verursachen. Der Fragebogen wird auch selbst ausgefüllt, sodass die Ergebnisse auf subjektiven Berichten basieren.

Die Diagnosestellung eines Schlafapnoesyndroms erfolgt in mehreren Schritten:

- Eigen- und Fremdanamnese zur Erkennung von Risikopatienten
- Körperliche Untersuchung zum Ausschluss anatomischer Anomalien
- Ambulante Screening-Untersuchung, z.B. mittels Polygraphie (diese Untersuchung kann auch in häuslicher Umgebung durchgeführt werden)
- ggf. weiterführende Diagnostik ambulant oder stationär in einem Schlaflabor mittels einer Polysomnographie

Besteht durch die Anamnese ein Verdacht auf Schlafapnoe wird ein Polygraphiegerät für zuhause mitgegeben. Folgende Parameter werden hierdurch aufgezeichnet (Kesper et al., 2016):

- Schnarchgeräusche
- Atemfluss
- Atembewegungen von Thorax und Abdomen
- Körperlage
- Herzfrequenz
- Sauerstoffsättigung im Blut

Wenn die Polygraphie auffällig ist, erfolgt die Polysomnographie. In der Polysomnographie sind alle Parameter der Polygraphie enthalten. Zusätzlich sind folgende Parameter erfasst (Rundo et al., 2019):

- Elektroenzephalographie (EEG)
- Elektroofukulographie (EOG)
- Elektromyographie (EMG)
- Elektrokardiographie (EKG)
- Beinbewegungen

In dem Polygraphie-Befund in **Abbildung 2** (Polygraphie-Gerät- Porti 7) wird ein Patient mit mehreren Atemaussetzern hintereinander dargestellt. Die Sauerstoffsättigung (SpO₂) sinkt bei jedem Atemaussetzer.



Abb. 2: Beispiel eines Polygraphie-Befundes (Gerät Porti 7) eines Patienten mit schwerem Schlafapnoesyndrom (AHI: 32/h). In dem Bildabschnitt sind mehrere Atemaussetzer (OA-obstruktive Apnoe) zu sehen. (Bildmaterial aus meinem beruflichen Alltag in der Praxis Professor h.c. (Minsk) Dr. med. Michael Rennollet, Swisttal).

1.1.5 Schweregrad der OSA

In **Tabelle 2** wird der Schweregrad der Schlafapnoe dargestellt. Anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) lässt sich der Schweregrad der OSA bestimmen (AASM). Dafür summiert man alle Apnoen und Hypopnoen während einer Schlafstunde (Apnoe + Hypopnoe / Schlafstunde). Ab einem Wert von fünf spricht man von einer leichten, ab fünfzehn von einer mittelschweren und ab dreißig von einer schweren Form (Cassel et al., 2011).

Eine Therapie der OSA erfolgt erst bei AHI über 15/h. Bei einem niedrigeren AHI kann eine Therapie erwogen werden, wenn eine entsprechende Symptomatik beim Patienten vorliegt.

Schweregrad	AHI / h
Normal	< 5
Leicht	< 5-15
Mittel	< 15-30
Schwer	> 30

Tab. 2: Schweregrad der Schlafapnoe (S3 Richtlinie).

1.1.6 Therapie der OSA

Das Therapieziel in der Behandlung von OSA besteht in der Reduktion von hypoxischen Episoden und Schlafragmentierung. Die Behandlung wird auf den Patienten und auf das Ausmaß der krankheitsbedingten Einschränkungen abgestimmt. Erfolgt ein Verschwinden der Symptomatik mit Reduktion des AHI unter einen Schwellenwert von normalerweise 10/h, wäre die Therapie als erfolgreich zu werten.

Als erstes erfolgt zur Therapie die Kontrolle von Risikofaktoren wie Adipositas, Hypertonie, Alkoholkonsum und Sedativa. Zu den spezifischen Behandlungen der obstruktiven Schlafapnoe gehören:

1.1.6.1 Kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck (CPAP)

Nasaler kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck ist bei den meisten Patienten mit OSA und subjektiver Tagesschläfrigkeit die Therapie der Wahl.

CPAP verbessert die Durchgängigkeit der oberen Atemwege durch Aufrechterhaltung eines positiven Drucks auf die leicht kollabierenden oberen Atemwegssegmente. Der effektive Druck rangiert üblicherweise von 3–15 cm Wasser. Es gibt mehrere Studien, die die Wirksamkeit der CPAP-Therapie zeigten. Die Studie von Sullivan et al., 1981, war eine der ersten Studien. Unabhängig von der Verbesserung der AHI wird CPAP die kognitive Beeinträchtigung reduzieren und die Lebensqualität verbessern.

Eine Studie von Weaver et al., 2007 untersuchte die Auswirkungen von CPAP auf Müdigkeit und Schläfrigkeit bei Patienten mit OSA und zeigte, dass die Therapie signifikant zur Verbesserung der Symptome beiträgt.

Die CPAP-Therapie zeigte eine signifikante Senkung des mittleren Blutdrucks (Giles et al., 2006; Kushida et al., 2006). Unabhängig von dem blutdrucksenkenden Effekt kann eine CPAP-Therapie das kardiovaskuläre Risiko senken (Somers et al., 2008; Lopez-Jimenez et al., 2008).

Eine Studie zeigte ebenfalls, dass die CPAP-Therapie den Erfolg einer Pulmonalvenenablation positiv beeinflussen kann und somit das Erkennen und Behandeln einer OSA bei Vorhofflimmern-Patienten von großer Bedeutung ist (Kanagala et al., 2003).

Die Ersteinstellung auf ein CPAP-Gerät oder ein BiPAP (bilevel positive airway pressure) erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden Nächten unter vollständiger polysomnographischer Überwachung (BUB-Richtlinie).

Studien zeigten, dass die APAP-Therapie (automatic positive airway pressure) bei der Behandlung von OSA auch effektiv ist. Eine Studie von Alves und Kollegen zeigte, dass APAP und CPAP beide wirksam bei der Korrektur obstruktiver Ereignisse und der Verbesserung der Tagesschläfrigkeit waren. Es wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich der Therapietreue und -verträglichkeit zwischen den beiden PAP-Modalitäten gefunden. Die APAP-Therapie war am Ende viel teurer als die CPAP-Therapie (Alves et al., 2021).

Die Langzeitakzeptanz der CPAP-Therapie ist stark abhängig von der Schulung des Patienten und dem subjektiven Therapieerfolg. Weitere Compliance-Faktoren sind das Umfeld, die Einbeziehung des Partners, die sorgfältige Auswahl und Anpassung der Maske sowie die Erkennung und Behandlung von Klaustrophobie (Richards et al., 2007; Weaver et al., 2008).

Es gibt häufige Nebenwirkungen der Therapie wie Schmerz durch Maskendruck, Druckstellen und Hautirritationen in der Nase und Mund, Trockenheit der Schleimhäute, Leckagen und Geräusche der Beatmungsmaske. Eine Studie untersuchte die Nebenwirkungen und stellte fest, dass die meisten Nebenwirkungen mild und vorübergehend sind. Es wurde untersucht, dass eine effektive Behandlung von OSA wie z.B. CPAP nicht nur die Schlafqualität verbessern, sondern auch den Stoffwechsel regulieren und das Risiko von kardiovaskulären Ereignissen reduzieren kann (Abuzaid et al., 2018). Etwa 30 % der Patienten brechen die Behandlung ab. Die Hauptgründe für den Abbruch waren Unbehagen durch die Maske, Probleme mit der Atmung und schlechte Einhaltung der Therapie (McEvoy et al., 2016).

International wird die Compliance mit etwa 40–60 % angegeben. Rund 70 % der Patienten nutzen die Therapie in den ersten 4 Jahren etwa 5,3 h (4,4–6,2) pro Nacht (Weaver et al., 2008). Gründe für die recht unterschiedlichen Compliance-Angaben sind die oben genannten Einflussfaktoren, die länderspezifisch, auch in Abhängigkeit von der Qualität der schlafmedizinischen Versorgung, unterschiedlich berücksichtigt und kontrolliert werden. Wird die CPAP-Therapie unterbrochen, treten die Symptome binnen einiger Tage wieder auf, obwohl kurze Therapieunterbrechungen wegen akuter Krankheiten normalerweise gut toleriert werden. Da es sich bei der CPAP-Therapie um eine reine symptomatische Therapie handelt, erfolgt die Therapie lebenslang.

CPAP kann durch eine inspiratorische Druckunterstützung (BiPAP) bei Patienten mit einem komorbiden Adipositas-Hypoventilationssyndrom erweitert werden, um ihr Atemvolumen zu erhöhen (Weaver et al., 2008). Die **Abbildung 3** zeigt einen Patienten mit angelegtem CPAP-Gerät.



Abb. 3: Anwendung eines CPAP-Geräts. Durch den Überdruck in den Atemwegen wird eine Verengung der Atemwege verhindert, Atemaussetzer werden hierdurch vermindert (Bild mit freundlicher Genehmigung von Resmed).

1.1.6.2 Protrusionsschienen

Protrusionsschienen werden von Zahnmedizinern mit schlafmedizinischen Erkenntnissen angefertigt. Neuere Erkenntnisse aus randomisierten, kontrollierten Studien deuten darauf hin, dass Unterkieferprotrusionsschienen bei der Kontrolle der OSA bei bis zu 50 % der Patienten wirksam sind, einschließlich einiger Patienten mit schwereren Formen der OSA. Es besteht durch die Therapie mit den Schienen eine signifikante Verbesserung der Symptomatik. Das Schnarchen und die Tagesmüdigkeit werden hierdurch reduziert. Die Effektivität der Protrusionsschienen im Vergleich zur CPAP-Therapie war geringer, aber die Akzeptanz der Therapie deutlich größer als CPAP (Hamoda et al., 2018; Ng et al., 2005).

Eine neuere Studie zeigte eine Wirksamkeitsrate der CPAP-Therapie von 95 % als Erstlinientherapie, die langfristige Einhaltung von CPAP beträgt jedoch weniger als 40 %. Die Wirksamkeit einer oralen Schlafapplikation wie der Unterkieferprotrusionsschiene ist geringer, kann jedoch eine ähnliche Wirksamkeit haben (Mickelson, 2020).

1.1.6.3 Operative Eingriffe

Bei den chirurgischen Verfahren wird zwischen resektiven und nicht-resektiven Operationsmethoden sowie den gesichtsskelettverlagernden Verfahren unterschieden. Die Tracheotomie ist eine chirurgische Methode, die die OSA zwar zuverlässig beseitigt, jedoch als „Ultima Ratio“ anzusehen ist.

Eine Studie von Li et al. sollte die Wirksamkeit, Nebenwirkungen und Auswirkungen der CPAP-Therapie und der Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) auf die Parameter des Schlafes bei OSAS vergleichen und ihre Rolle bei der Behandlung von OSAS bewerten. Die Auswirkungen von UPPP bei OSAS waren begrenzt. CPAP war effektiver als UPPP. CPAP ist damit die erste Wahl bei der Behandlung von OSAS indiziert (Li et al., 1998).

Die Erfolgswahrscheinlichkeit resektiver Verfahren wie UPPP sowie die Tonsillektomie steigen mit zunehmender Größe der Tonsillen und abnehmender Größe der Zunge. Anhaltende Nebenwirkungen wie z.B. Veränderungen der Stimme und Schluckbeschwerden sind möglich. Die Tonsillektomie und UPPP können Patienten mit leicht bis mittelgradiger OSA insbesondere bei Unverträglichkeit der CPAP-Therapie bei

geeigneter Anatomie empfohlen werden. In Studien führten die Verfahren zu einer Reduktion des AHI von mehr als 50 %. Der Stellenwert der vielen Modifikationen der UPPP (z.B. Uvulaflap, Z-Palatoplastik, Relocationspharyngoplastik, Han-UPPP, laterale Pharyngo-plastik, Expansionssphinkteroplastik) ist umstritten.

Chirurgen haben herausgefunden, dass nicht nur der Kollaps des weichen Gaumens, sondern auch der Kollaps der Seitenwand auf Gaumenebene zur Obstruktion der oberen Atemwege auf Gaumenebene beitragen kann. Infolgedessen sind in diesen Jahren viele Operationen entstanden, die den lateralen Velopharyngealraum erweitern können (Huang et al., 2018).

1.1.6.4 Osteotomien

Osteotomien wie die bimaxilläre Operation ist eine OP mit Kiefervorverlagerung mit Rotationsbewegung. Diese OP-Methode ist verbreitet, vergrößert den Rachenbereich und erhöht zudem die Spannung (Tonus) der Rachenmuskulatur. Dieser Eingriff wird vor allem bei Patienten mit angeborenen Fehlbildungen, wie z.B. dem Apert- oder Pierre-Robin-Syndrom, Patienten mit kleinem Unterkiefer (Mikrognathie), bei Rücklage des Unterkiefers (mandibuläre Retrognathie) und bei engem Gesichtsschädelaufbau angewandt. Nach einer Studie in den Niederlanden sank der durchschnittliche AHI von 38/h präoperativ auf 11/h postoperativ nach einer bimaxillären Osteotomie. Die Schlussfolgerung war, dass die bimaxilläre Osteotomie häufig als letzte Behandlungsoption für Patienten mit OSA angesehen wird. Selbst bei diesen Patienten mit einer relativ komplexen Erkrankung waren die Ergebnisse der Operation relativ gut. Wichtig ist die Patienten sorgfältig auszusuchen, die von der Operation profitieren können, z.B. OSA-Patienten mit Retrognathie (Kruijt et al., 2019).

Im Jahr 2016 zeigte eine Metaanalyse, dass die bimaxilläre Operation eine Verbesserung des AHI um 86 % bewirkt. Nach 2 Jahren konnte der Therapieeffekt bei den Patienten noch nachgewiesen werden (Zaghi et al., 2016).

1.1.6.5 Nervus hypoglossus-Stimulation

Die Hypoglossus-Nervenstimulationstherapie (HGNS) wurde 2014 zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten zugelassen, die eine CPAP-Therapie nicht vertragen. Diese Therapie funktioniert über eine direkte Neurostimulation des Nervus

hypoglossus synchron zur Atmung, um die Atemwege durch Zungenversteifung und -vorwölbung zu öffnen. Studien haben gezeigt, dass sowohl respiratorische Parameter wie gestörte Atmungsindizes als auch subjektive Schlafbeschwerden, wie Tagesschläfrigkeit, mit dieser Therapie signifikant reduziert werden (Olson et al., 2021).

Die Therapie kann bei Patienten mit mittel- bis schwergradiger OSA bei Ablehnung der CPAP-Therapie eingesetzt werden. Nach Machbarkeitsstudien wurde eine Multi-Center-Studie mit randomisiertem Therapieentzug nach 12 Monaten veröffentlicht. Die Stimulation der N. hypoglossus zeigte sich als sicher und effektiv (Heiser, 2017).

1.2 Periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK)

1.2.1 Definition, Prävalenz und Epidemiologie

Die PAVK entsteht durch eine gestörte Durchblutung der Beine (ca. 90 % der bekannten Fälle). 10 % entfallen auf die oberen Extremitäten. Insgesamt leiden in Deutschland nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Angiologie rund 4,5 Millionen Menschen an einer PAVK.

Die Atherosklerose (Plaquebildung in den Gefäßen) gilt als Hauptursache der PAVK und ist ein starker Marker für Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Es besteht eine hohe Komorbidität mit anderen atherosklerotischen Gefäßerkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Ebenfalls besteht eine Komorbidität mit anderen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus (Diehm et al., 2004; Espinola-Klein 2017; Lawall et al., 2015).

Die Prävalenz der PAVK nimmt mit zunehmendem Alter stetig zu. In Deutschland leidet fast ein Fünftel der Patienten über 65 Jahre darunter. Mit steigender Lebenserwartung nimmt die Prävalenz der PAVK zu. Die Prävalenz ist bei Männern viermal häufiger als bei Frauen (Diehm et al., 2014).

Die Hauptrisikofaktoren für PAVK ähneln denen für koronare und zerebrovaskuläre Erkrankungen, mit einigen Unterschieden in der relativen Bedeutung der Faktoren. Tabakkonsum ist ein besonders starker Risikofaktor für PAVK, ebenso wie Diabetes

mellitus. Diabetes-Patienten haben ein sechsfach erhöhtes Risiko für PAVK im Vergleich zu Nicht-Diabetikern (Criqui et al., 2015).

Weitere Risikofaktoren sind die arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und Hypercholesterinämie, entzündliche (Vaskulitis z.B. Thrombangiitis obliterans), genetische, traumatische Gefäßveränderungen und fibromuskuläre Dysplasie.

1.2.2 Leitsymptom der PAVK

Das Leitsymptom der PAVK sind die belastungsabhängigen Schmerzen im Bereich von Gesäß, Hüfte, Ober-, Unterschenkel oder Fuß:

- Muskelschmerzen beim Gehen, die beim Stehenbleiben sofort nachlassen (Schaufensterkrankheit) – die Weglänge bis zum Auftreten von Beschwerden gibt Aufschluss über das Ausmaß der Durchblutungsstörungen
- blasser, kühler und tauber Fuß oder Unterschenkel
- Fuß- und Wadenschmerzen, die sich bessern, wenn die Beine herabhängen
- schlecht heilende Verletzungen an den Füßen

Am Anfang der Erkrankung bemerken die Patienten die Erkrankung überhaupt nicht. Unbehandelt schreitet die PAVK weiter fort. Im fortgeschrittenen Stadium kann es im schlimmsten Fall zu nekrotisierendem Gewebe mit Extremitätenverlust kommen. Die frühe Therapie der PAVK ist daher äußerst wichtig. Laut Studien bedarf nur eine kleine Anzahl der PAVK-Patienten eine Extremitätenamputation (Diehm et al., 2004).

PAVK bleibt immer noch eine selten diagnostizierte Erkrankung. Es gibt einen erheblichen Mangel an Bewusstsein für diesen Zustand bei vielen Ärzten und ist daher unterdiagnostiziert und unterschätzt. Maßnahmen zur Förderung des Bewusstseins für PAVK bei Ärzten und der Gesellschaft im Allgemeinen sind erforderlich (Diehm et al., 2004).

Tabelle 3 zeigt den PAVK-Befallmuster der unteren Extremitäten. In den meisten Fällen (>90 %) ist die untere Extremität von den Gefäßverengungen betroffen. Dabei werden 3 Typen unterschieden: Becken-, Oberschenkel- und Unterschenkeltyp. Unterhalb der von der PAVK beeinträchtigten und verengten Gefäßabschnitte sind die Fußpulse abgeschwächt oder fehlen ganz. Im entsprechenden Versorgungsbereich ist der richtungsweisende Ischämieschmerz angesiedelt.

1.2.3 Befall der unteren Extremitäten

Typ	Häufigkeit	betroffene Gefäße	fehlende Pulse	Ischämieschmerz
Beckentyp (aortoiliakaler Typ)	35 %	Aorta, A. iliaca (oberhalb des Leistenbandes)	ab Leiste	Gesäß, Oberschenkel
Oberschenkeltyp (femoropoplitealer Typ)	50 %	A. femoralis (Oberschenkel), A. poplitea (Kniekehle)	ab Kniekehle	Wade
Unterschenkeltyp (peripherer Typ)	15 %	Unterschenkel- /Fußarterien	Fußpulse	Fußsohle

Tab. 3: Befallmuster der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK) der unteren Extremitäten (Deutsche Gesellschaft für Angiologie).

1.2.4 Die Atherosklerose als Ursache der PAVK

Die Arteriosklerose entsteht an der Innenschicht der Arterienwand, die direkten Kontakt zum Blutfluss hat. Im Blut vorhandene Fette können sich in der inneren und mittleren Schicht der Arterienwand einlagern und zu örtlichen Gewebsveränderungen mit Ablagerungen führen, bekannt als Plaques. In diesen Bereichen können zudem Kalkablagerungen entstehen (Dihlmann et al., 2019).

Es gibt eindeutige experimentelle und klinische Beweise dafür, dass Atherosklerose eine chronisch entzündliche Erkrankung ist. Unterschiedliche Studien haben gezeigt, dass sowohl angeborene als auch adaptive Immunmechanismen die Atherosklerose beschleunigen oder eindämmen können (Wolf et al., 2019).

1.2.5 Stadien der PAVK

Es gibt verschiedene Klassifikationssysteme für die PAVK: Die Fontaine-Klassifikation und die Rutherford-Klassifikation. Diese zwei Klassifikationen werden in **Tabelle 4** dargestellt. Die zwei Klassifikationen basieren auf der Schwere der Symptome und des klinischen Befunds, um die PAVK in unterschiedliche Stadien einzuteilen.

Die Fontaine-Klassifikation hilft auch bei der Entscheidung für die richtige Behandlungsoption. In der Regel werden Patienten mit Stadium I und II mit

Lebensstiländerungen und Medikamenten behandelt, während Patienten mit Stadium III und IV meistens eine invasive Therapie erhalten (Gardner et al., 2008).

Abbildung 4 zeigt Nekrosen bei einem Patienten mit PAVK IV. Durch einen ausgedehnten Verschluss der Gefäße kommt es zu einer Minderdurchblutung des betroffenen Gewebes. Der Gefäßverschluss verursacht den Zelltod der Gewebsschichten.

Fontaine		Rutherford		
Stadium	Klinisches Bild	Grad	Kategorie	Klinisches Bild
I	asymptomatisch	0	0	asymptomatisch
IIa	Gehstrecke >200m	I	1	leichte Claudicatio
IIb	Gehstrecke <200m	I	2	mäßige Claudicatio
III	Ischämischer Ruheschmerz	I	3	schwere Claudicatio
IV	Ulkus, Gangrän	II	4	ischämischer Ruheschmerz
		III	5	kleinflächige Nekrose
		III	6	großflächige Nekrose

Tab. 4: Klassifikation der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (PAVK-Klassifikation) nach Fontaine und Rutherford (Lawall et al., 2016).



Pfabe FP Zeitschrift für Gefäßmedizin 2010; 7 (1): 14-21 ©

Abb. 4: Patient mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit (PAVK) im Stadium IV mit Nekrosebildung.

Quelle: Bildmaterial aus der Pfabe Zeitschrift für Gefäßchirurgie 2010; 7 (1). 14-21©

1.2.6 Diagnostik der PAVK

1.2.6.1 Klinische Diagnostik

Die Basis der Diagnostik ist die Anamnese einschließlich der kardiovaskulären Risikofaktoren und der atherosklerotischen Komorbiditäten. Zudem ist die klinische Untersuchung wichtig. Die Pulsuntersuchung der unteren Extremitäten ist indiziert, tastbare Pulse schließen eine PAVK jedoch nicht aus. In die Beurteilung der Gesamtsituation gehen Hautstatus, Temperatur, Muskulatur und Fußform ein. Bei Patienten mit PAVK soll regelmäßig eine klinische Fußuntersuchung erfolgen (Espinola-Klein, 2017).

1.2.6.2 Knöchel-Arm-Index (ABI)

Der Quotient aus den Blutdruckwerten am Knöchel und am Oberarm wird als ABI bezeichnet. Die Reproduzierbarkeit der Methode ist gut, die Inter- und Intraobserver-Variabilität liegt zwischen acht und neun Prozent. Beim Gesunden ist der systolische Blutdruck an der unteren Extremität um 10 bis 15 mmHg höher.

Der ABI-Wert kann normal sein, wenn z.B. die proximalen Verschlüsse gut kollateralisiert sind. Eine Abnahme um mehr als 20 % nach Belastung gilt bei Patienten mit Claudicatio als beweisend für eine PAVK (Criqui et al., 2012). Bei ABI-Werten, die nicht plausibel sind, zum Beispiel Mediasklerose, empfiehlt sich die Messung des Zehendrucks (TBI) („toe brachial index“). Bei Diabetikern mit klinischem Verdacht auf periphere arterielle Verschlusskrankheit haben Patienten mit niedrigen und hohen ABIs ein höheres Risiko für den Tod durch Herz-Kreislauf-Erkrankungen. Die Ergebnisse der Studie von Hyun und Kollegen deuteten darauf hin, dass versteifte Knöchelarterien den prädiktiven Wert des ABI bei Personen mit Diabetes einschränken können, eine Einschränkung, die durch Messung des TBI überwunden werden kann (Hyun et al., 2014).

1.2.6.3 Bildgebende Diagnostik

Die farbkodierte Duplexsonographie (FKDS) ist die diagnostische Methode der ersten Wahl zur Abklärung der Aorta und der Becken- und Beinarterien.

Bei guter Beurteilbarkeit der Gefäße und zweifelsfreien Befunden ist die FKDS vor konservativer Therapie und vor einer Angiographie in Interventionsbereitschaft ausreichend (Wilde et al., 2005).

Weitergehende bildgebende Diagnostik sind:

- MR-Angiographie
- CT-Angiographie
- Arterielle digitale Subtraktionsangiographie

Diese Untersuchungen sind nur bei therapeutischer Konsequenz indiziert, wenn die FKDS nicht verfügbar ist oder die Befunde nicht eindeutig sind. Hierbei ist der kontrastangehobene MR-Angiographie (MRA) der Vorzug zu geben.

Bei der Versorgung der PAVK-Patienten ist eine interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Angiologen, Gefäßchirurgen und Radiologen wichtig. Je nach Komorbidität sind ebenfalls Diabetologen, Kardiologen und Nephrologen einzubeziehen.

Die Indikation zu jedweder weiterführenden angiographischen Diagnostik sollte interdisziplinär gestellt werden (Konsensusempfehlung).

1.2.7 Therapie der PAVK

Das Ziel einer Therapie ist die Durchblutung der Beine zu verbessern und das Fortschreiten der PAVK zu verlangsamen. Durch die Verbesserung der Beschwerden wird die Lebensqualität verbessert. Patienten mit PAVK haben häufig eine polyvaskuläre Atherosklerose und haben ein erhöhtes Risiko für schwerwiegende unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse. Durch die Behandlung der Risikofaktoren wird das Risiko für Herz-Kreislauf-erkrankungen wie Schlaganfall, Herzinfarkt und den plötzlichen Herztod gesenkt (Espinola-Klein et al., 2022).

Die Wahl der Therapie hängt von der Schwere der PAVK ab. Es gibt unterschiedliche Therapieoptionen:

1.2.7.1 Gehtraining

Regelmäßiges Training von täglich 30 bis 40 Minuten hat sich in der Therapie der PAVK im frühen Stadium als äußerst wirksam erwiesen. Neue Blutgefäße werden hierdurch gebildet, die einen verstopften Gefäßabschnitt umgehen und die Muskulatur wieder mit Sauerstoff

versorgen können. Die Schmerzen nehmen ab, die schmerzfreie Gehstrecke wird oft erheblich verlängert. Das Bewegungstraining kommt nicht in Frage bei Ruheschmerz oder wenn das Gewebe schon zugrunde gegangen ist, deswegen ist es ratsam vorher mit einem Arzt abzustimmen.

Eine Studie hat gezeigt, dass überwachtes Laufbandtraining die Laufbandlaufleistung bei Menschen mit PAVK um etwa 180 Meter im Vergleich zu keiner Bewegung verbessert. Jüngste Erkenntnisse deuten darauf hin, dass Bewegung zu Hause auch effektiv ist und vorzugsweise die Gehleistung verbessert (McDermott, 2017).

Eine andere Arbeit zeigte, dass Trainingsprogramme im Vergleich zu Placebo oder üblicher Behandlung einen erheblichen Nutzen bei der Verbesserung sowohl der schmerzfreien als auch der maximalen Gehstrecke bei Menschen mit Beinschmerzen hatten. Sportliche Betätigung verbesserte den ABI nicht und es bestanden keine Hinweise auf eine Auswirkung von körperlicher Betätigung auf Amputation oder Mortalität. Bewegung konnte die Lebensqualität im Vergleich zu Placebo oder üblicher Pflege erheblich verbessern (Lane et al., 2017).

1.2.7.2 Medikamentöse Therapie

Thrombozytenaggregationshemmer wie z.B. Acetylsalicylsäure (ASS) wirken auf die Blutplättchen und verhindern so das Entstehen von Blutgerinnseln (Thromben). Eine Metaanalyse von 11 Studien ergab, dass ASS die Gehstrecke bei Patienten mit PAVK signifikant verbessern konnte (Lane et al., 2017). Eine aktuelle Studie empfiehlt, eine Thrombozytenaggregationshemmertherapie mit ASS 100 mg oder Clopidogrel 75 mg. Bei Patienten mit hohem thrombotischem Risiko und niedrigem Blutungsrisiko ist eine Kombination aus ASS 100 mg und Rivaroxaban 2 × 2,5 mg indiziert (Espinola-Klein et al., 2022).

Statine hemmen das Enzym HMG-CoA-Reduktase (3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-Coenzym-A-Reduktase), das im Körper für die Cholesterinbiosynthese zuständig ist. Cholesterin an sich ist unter anderem ein wichtiger Bestandteil von Zellmembranen. Doch eine hohe Cholesterinmenge im Blut, vor allem an LDL-Cholesterin, ist für die Gefäße schädlich. Die Enzymhemmung sorgt dafür, dass Leberzellen (Hepatozyten) kompensatorisch mehr LDL-

Rezeptoren bilden, die dann wiederum mehr LDL-Cholesterin aus dem Blut in die Zelle aufnehmen können. Hierdurch erfolgt eine Cholesterinsenkung im Blut. So wird auch verhindert, dass sich das LDL-Cholesterin in den Wänden der Blutgefäße einlagert. Zudem werden Entzündungsprozesse in diesen Ablagerungen gebremst. Der Wirkmechanismus der verschiedenen Statine ist gleich, allerdings bestehen Unterschiede im Ausmaß der möglichen LDL-Cholesterinsenkung zwischen den verschiedenen Statinen. Am stärksten wirksam ist Rosuvastatin, gefolgt von Atorvastatin, Simvastatin, Lovastatin, Pravastatin und Fluvastatin (Ramos et al., 2014).

Bei Therapieresistenz gibt es Alternative wie Ezetimib und PCSK9-Hemmer (ESC, European Society of Cardiology und Europäische Gesellschaft für Atherosklerose (EAS, European Atherosclerosis Society, Leitlinien 2019). Eine Metaanalyse von 22 Studien zeigte, dass Statine die Schmerzen bei Gehstrecke reduzieren und die Gehstrecke bei Patienten mit PAVK auch signifikant verbessern konnten (Ramos et al., 2014).

Empfohlen bei Patienten, die bereits einen Herzinfarkt oder Schlaganfall durchgemacht oder an einer durch Arteriosklerose bedingten kardiovaskulären Erkrankung leiden ist eine Senkung des Low-Density-Lipoprotein-Cholesterins (LDL) mit einem Zielwert < 55 mg/dl und Senkung auf mindestens 50% des Ausgangswertes (Espinola-Klein et al., 2022).

Cilostazol (Selektive Phosphodiesterase-3-Hemmer) verbessert ebenfalls die Durchblutung bei PAVK. Nach Auswertungen von acht randomisierten placebokontrollierten Studien der Cochrane Collaboration konnte Cilostazol die Gehstrecke bei Claudicatio intermittens signifikant verlängern. Die Unternehmen Schwarz Pharma und Otsuka Pharmaceuticals, die Cilostazol unter dem Handelsnamen Pletal® in Deutschland gemeinsam vermarkten, reklamierten für die Substanz noch weitere Wirkungen auf „Pathogenitätsfaktoren der Atherosklerose“. Nach Angaben von Prof. Winfried Beil (Hannover) beeinflusse Cilostazol als Hemmstoff der Phosphodiesterase-3 auch die Thrombozytenaggregation und zwar über einen von ASS und Clopidogrel unbeeinflussten Wirkmechanismus, der allerdings nicht exakt geklärt sei. Die Blutungszeit werde mit Cilostazol nicht verlängert. Es könne unbedenklich zusätzlich bei PAVK-Patienten aufgrund ihres hohen kardiovaskulären Risikos zur plättchenhemmenden Therapie mit ASS oder Clopidogrel eingesetzt werden (Weber et al., 2012).

Pentoxifyllin ist ein Medikament, das die Durchblutung verbessert und Entzündungen reduziert. Dieses Medikament zählt zu den Vasodilatoren und Rheologika. In einer Database Studie im Jahr 2020 mangelte es an hochsicheren Beweisen für die Wirkung von Pentoxifyllin im Vergleich zu Placebo oder anderen Behandlungen bei Claudicatio intermittens. Angesichts der großen Heterogenität zwischen den Studien bleibt die Rolle von Pentoxifyllin für Menschen mit Claudicatio bei PAVK Fontaine Klasse II ungewiss (Broderick et al., 2020).

1.2.7.3 Interventionelle oder operative Therapie

Wenn eine konservative Therapie mit Gehtraining nicht ausreichend oder ist die PAVK bereits fortgeschritten, muss die Blutversorgung in den meisten Fällen durch einen operativen Eingriff wiederhergestellt werden. Dies kann durch eine klassische Bypass-Operation erreicht werden. Schonender ist ein minimal-invasiver Eingriff wie das Aufdehnen des verengten Gefäßabschnittes mit Hilfe eines Ballonkatheters (Angioplastie), auch in Kombination mit der Platzierung eines Stents.

Die Behandlung mit perkutaner transluminaler Angioplastie (PTA) und Bare metal stents (BMS) wurde durch hohe Raten von In-Stent-Restenose (ISR) eingeschränkt, die eine wiederholte Revaskularisation erfordern. Drug eluting stents (DES) bieten eine vielversprechende Lösung für die aktuellen Herausforderungen im endovaskulären Management der PAVK. Mehrere randomisierte klinische Studien haben verbesserte kurz- und mittelfristige Ergebnisse mit DES im Vergleich zu PTA und BMS gezeigt (Abdullah et al., 2018).

1.3 Fragestellung der Arbeit:

Sowohl die obstruktive Schlafapnoe als auch die Atherosklerose gehören zu den häufigsten internistischen Erkrankungen und sind mit hoher Morbidität und Mortalität assoziiert (Skowasch et al., 2009).

Die Atherosklerose mit ihrer klinischen Manifestation und Folgeerkrankungen wie koronare Herzkrankheit (KHK), Myokardinfarkt, ischämischer Insult und periphere arterielle Verschlusskrankheit (PAVK) stellt unverändert die führende Ursache für Morbidität und Mortalität in den westlichen Industrieländern dar. Sie ist eine multifaktoriell bedingte Erkrankung, die im Prinzip jede Arterie des Organismus betreffen kann.

Die Hypothese, dass es einen Zusammenhang zwischen OSA und PAVK gibt, wird in dieser Studie untersucht. Die vorliegende Studie untersucht die Prävalenz der OSA bei PAVK-Patienten und ob OSA einen Einfluss auf peripher-vaskuläre Funktion im Sinne gemeinsamer inflammatorischer Prozesse hat und ob ein pathophysiologischer Zusammenhang zwischen OSA und PAVK besteht.

Das Konzept der OSA als kausaler Risikofaktor für Adipositas, metabolisches Syndrom, systemische Inflammation und letztlich Atherosklerose eröffnet innovative Therapie-Perspektiven auch für die PAVK.

Die aktuelle Studienlage legt dabei eine positive Beeinflussung kardiovaskuläre Erkrankungen und in ihrer Prognose mittels CPAP-Therapie und damit im Einzelfall ihren Einsatz auch bei asymptomatischer OSA nahe (Garcia-rio et al., 2013).

Ob eine schlafmedizinische Therapie die Regression der PAVK positiv beeinflussen würde, wurde in der Studie nicht untersucht.

2. Material und Methoden

Es wurden konsekutiv 91 Patienten im Zeitraum von Juli 2011 und Februar 2014 im Alter ≥ 18 Jahren, die wegen einer PAVK in der angiologischen Abteilung des Universitätsklinikums Bonn behandelt wurden, in die prospektive Kohortenstudie aufgenommen. (Positives Ethik votum von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn- Lfd. Nr. 017/11).

Abhängig vom Schweregrad der PAVK wurden die Teilnehmer der Studie ambulant oder vor Ort im Krankenhaus behandelt. Die Ausschlusskriterien für die Aufnahme in die Studie war das Vorbestehen von schlafapnoe-assoziierten kardiovaskulären Erkrankungen wie schlafbezogene Atmungsstörungen, fortgeschrittene Herzinsuffizienz NYHA III und NHYA IV und das Vorbestehen einer therapierefraktären arteriellen Hypertonie.

Für die Beurteilung der Komorbiditäten, Rauchgewohnheiten und Begleitmedikation der Patienten wurde eine standardisierte fragebogenbasierte klinische Bewertung und eine vollständige Bewertung der vorgelegten medizinischen Berichte verwendet.

Bei allen Patienten der Studie erfolgte eine körperliche Untersuchung, eine ambulante, angiologische Untersuchung und eine ambulante Polygraphie. Die Einwilligungserklärung aller Patienten erfolgte sowohl mündlich als auch schriftlich. Alle Patienten erhielten ein Informationsblatt mit einer verständlichen Erklärung der beiden Erkrankungen OSA und PAVK sowie Details über den Ablauf der Studie.

2.1 Die angiologische Diagnostik:

Die nicht-invasive angiologische Basisdiagnostik mittels einer pneumatischen segmentalen Oszillographie und Bestimmung des Knöchel-Arm-Index (beide Geräte Fa. ELCAT) wurde in Übereinstimmung mit den aktuellen ESC-Leitlinien zur Diagnose und Behandlung der PAVK durchgeführt.

Das klinische Staging entsprach der Fontaine Klassifikation: Stadium I definierte den asymptomatischen Verlauf, Stadium IIA und IIB erfasste die Claudicatio in einer Gehstrecke über/unter 200 m, Stadium III definierte der ischämische Ruheschmerz und Stadium IV einschließlich nekrotische und/oder gangränöse Prozesse. Die Gehstrecke wurde

anamnestisch und durch Laufbandtest erfasst. Durch Doppler-Untersuchungen wurde der systolische Druck der hinteren Arteria tibialis und Arteria dorsalis pedis und den brachialen systolischen Druck erfasst und die Division dieser Drücke berechnete der ABI, der die arterielle Compliance der unteren Extremitäten charakterisiert. Die ABI-Werte unter 0,9 zeigen einen verminderten Blutfluss der unteren Extremitäten und definieren eine PAVK (Diehm et al., 2004).

Es erfolgte eine Duplexsonographie (Gerät: iE33, Koninklijke Philips Electronics N.V.) der unteren Extremitäten mit Beurteilung der arteriosklerotischen Plaquebildung und Beurteilung des Ausmaßes und des Schweregrades der PAVK. Darüber hinaus erfolgte zur Erfassung einer präklinischen Atherosklerose eine Untersuchung der Endothelfunktion.

Die zentrale Pulswellengeschwindigkeit (CPWV), die als Marker für die arterielle Steifigkeit dient und der Pulswellenindex (PWI), der eine Abschätzung der Gefäßverkalkung ermöglicht, wurden zusätzlich bewertet. CPWV > 6-9 m/s wurde als pathologisch angesehen. Die PWI-Messung zeigte den intraindividuellen Vergleich zwischen zwei Extremitäten.

2.2 Die ambulante Polygraphie

Alle Teilnehmer der Studie wurden mittels eines Polygraphiegeräts (SOMNOcheck micro®; Weinmann Medizintechnik, Hamburg, Deutschland) auf das Vorliegen eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms ambulant untersucht. Das SOMNOcheck micro® ist ein kleines Screening-Gerät für die Schlafdiagnostik, das mit einem Armband auf den Unterarm des Patienten angebracht wird.

Im Rahmen der Studie wurde dem Patienten das Gerät zur Probe angelegt, die angelegten Sensoren wurden zunächst auf Funktionstüchtigkeit geprüft. Dem Patienten wurde deutlich gezeigt und erklärt wie er sich Zuhause mit Hilfe der für Patienten einfach erklärten Gebrauchsanleitung ohne Hilfe des Arztes selber das Gerät anlegt.

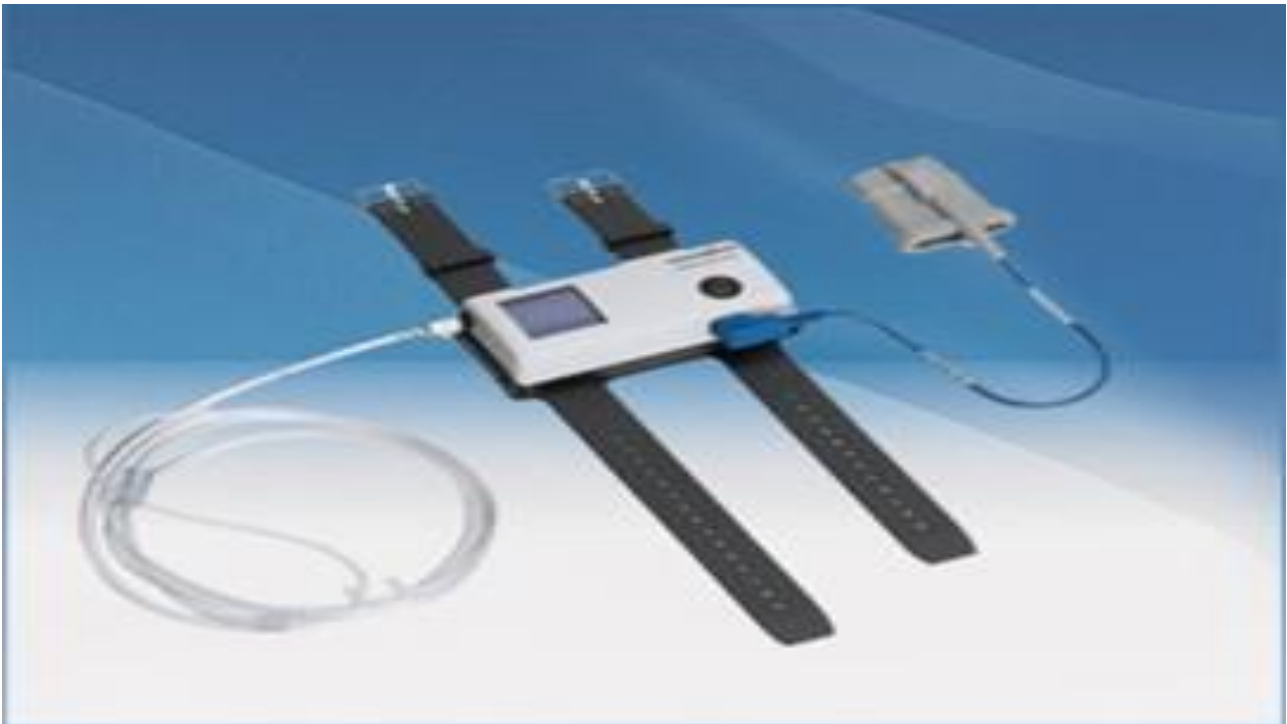


Abb. 5: SOMNOcheck micro[®] Polygraphie-Gerät-WM94500 (Bild mit Genehmigung des Herstellers Weinmann medical Technology). Dieses Typ-Gerät wurde im Rahmen der Studie benutzt.

Das Polygraphie-Gerät SOMNOcheck micro[®] ist in **Abbildung 5** dargestellt. Der Pulsoxymetriesensor wird an einen Finger des Patienten angelegt. Dieser Pulsoxymetriesensor misst die SpO₂, die Pulsfrequenz und die Pulswelle. Die photoplethysmographische Analyse der Pulswellenamplitude (PWA) dient zur Auswertung und ermöglicht der Schlaffragmentierung und Differenzierung zwischen obstruktiv und zentral getriebenen respiratorischen Ereignissen. Sowohl Atemfluss als auch Schnarchen werden durch eine Staudruck-Nasenbrille gemessen.

Durch Drücken der schwarzen Taste konnte das Gerät eingeschaltet werden und zeichnete mit Hilfe des Pulsoxymetriesensors und der Staudruck-Nasenbrille die schlafbezogenen Parameter auf. In der Regel dauerte eine Aufzeichnung circa 6-8 Stunden. Am Ende der Aufzeichnung wurden alle Ergebnisse im Display dargestellt. Das Polygraphie-Gerät überwacht das Auftreten von Apnoe, was als vollständige Unterbrechung des Atemflusses für mindestens 10 Sekunden und Hypopnoe festgestellt durch mehr als 50 % Einschränkung des Atemluftstroms für mindestens 10 Sekunden und ein Absinken der Sauerstoffsättigung um ≥ 3 % definiert wird. In Übereinstimmung mit der AASM wurde hier der AHI um das Schweregrad der OSA zu erfassen berechnet.

- AHI <5/h: nicht pathologisch
- AHI 5-14/h: leichtgradig
- AHI ≥15-29/h: mittelgradig
- AHI ≥30/h: schwergradig

Es wurden in der Polygraphie zusätzliche Werte aufgezeichnet:

- ODI (Sauerstoff Desaturationsindex): Mittlere und minimale SpO₂
- AAI: Autonomer Arousal Index
- AAIresp: Autonomer Arousal Index aufgrund von Atemereignissen
- RERAS: Atemanstrengungsbezogener autonomer Arousal-Index

Die durchschnittliche Pulsfrequenz und der Schnarchanteil wurden ebenfalls aufgezeichnet.

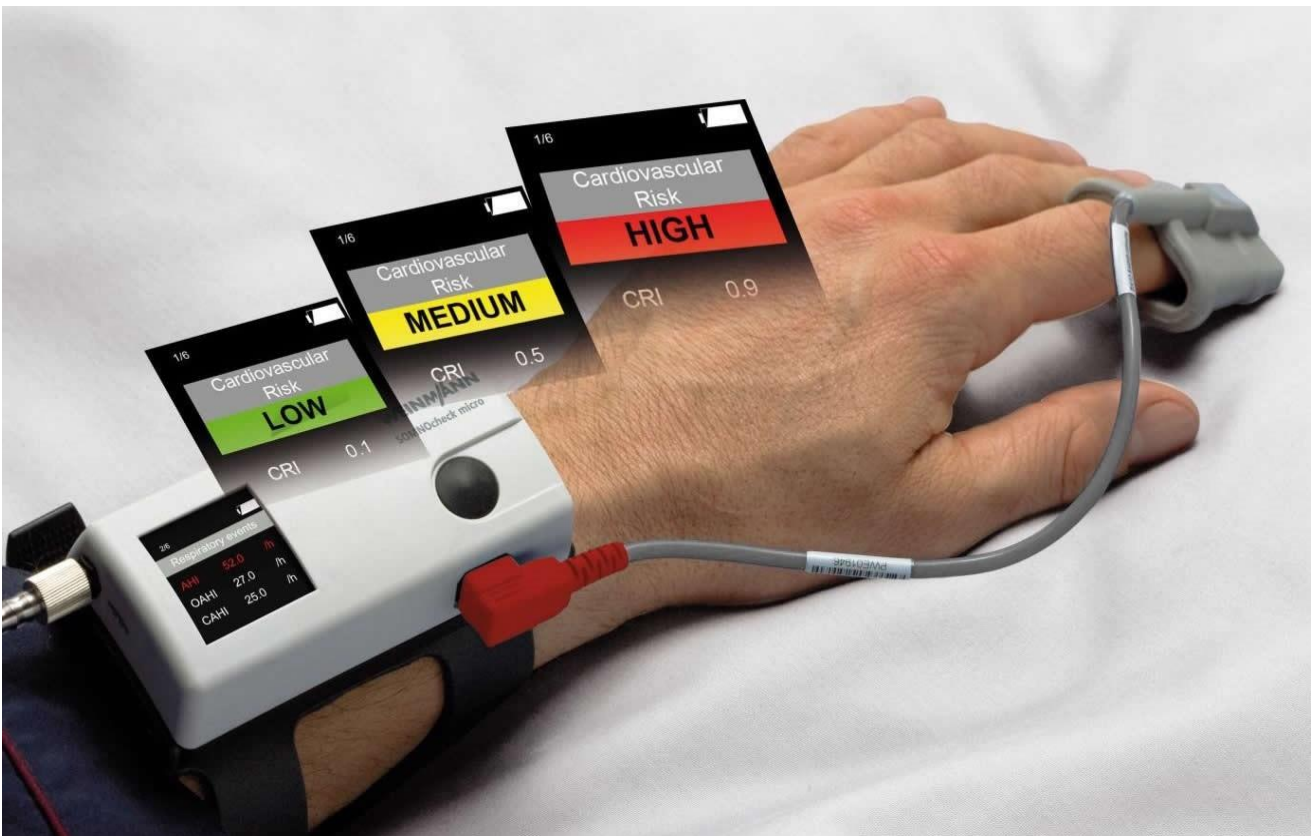


Abb. 6: Das Bild stellt Ergebnisse der Polygraphie des SOMNOcheck micro[®] dar. Ampelsystem (grün: keine OSA, Gelb: Verdacht auf mittelgradige OSA und Rot: Verdacht auf hochgradige OSA). Bild mit Genehmigung von Weinmann Technology.

Alle Patienten mit Verdacht auf mittelgradige und schwergradige Schlafapnoe (Gelb und Rot in der Polygraphie), wie es in **Abbildung 6** zu sehen ist, wurden ins Schlaflabor für eine erweiterte Diagnostik mittels Polysomnographie geschickt.

Die Tagesschläfrigkeit wurde fragebogenbasiert anhand der Epworth sleepiness scale erfasst (Johns, 1991). Ein Score >10 wurde als auffällig angesehen und deutete auf übermäßige Tagesschläfrigkeit.

Die Ergebnisse der polygraphischen Untersuchung wurden im Rahmen der Studie wie in **Abbildung 7** dokumentiert.

Name	Vorname	Geburtsdatum	Pat.-ID
Gerät:	SOMNOcheck micro Nr. <u>WM94530</u>		
Aufzeichnung	<u>05.06.2013</u>		
Datum / Nummer			
Folgende Felder bitte ausfüllen:			
Anzeige	Werte	Bedeutung	
Risk for sleep disturbance		Risiko für Schlafstörungen	
Respiratory events		Atemereignisse	
AHI / RDI*	<u>11,4</u> /h	Apnoe/Hypopnoe-Index Respiratory Disturbance Index*	
OAHI / ORDI*	<u>10,4</u> /h	Obstruktiver Apnoe/Hypopnoe-Index Obstruktiver Respiratory Disturbance Index*	
CAHI / CRDI*	<u>0,6</u> /h	Zentraler Apnoe/Hypopnoe-Index Zentraler Respiratory Disturbance Index*	
Autonomic arousals		Autonome Arousal	
AAI	<u>28,7</u> /h	Autonomer Arousal-Index	
AAI resp.	<u>12,9</u> /h	Respiratorischer autonomer Arousal-Index	
RERAS	<u>0,0</u> /h	Respiratory Effort Related Arousal-Index	
O2 saturation		Sauerstoffsättigung	
Drops	<u>3,0</u> /h	Entsättigungsindex	
Average	<u>96</u> %	Durchschnittliche Sauerstoffsättigung	
Min	<u>83</u> %	Minimale Sauerstoffsättigung	
Others		Sonstige	
Snore	<u>6</u> %	Schnarchen	
Pulse av.	<u>63</u> bpm	Durchschnittliche Pulsfrequenz	
Rec.time	<u>7,9</u> h	Aufzeichnungsdauer	

*Es wird immer derjenige der beiden Werte angezeigt, der auf der besseren Signalqualität basiert.

Folgende Fenster können erscheinen:

Analysis time insufficient Die Aufzeichnungsdauer ist nicht ausreichend für zuverlässige Ergebnisse. Eine weitere Aufzeichnung ist notwendig. Kontaktieren Sie Ihren Arzt.

Analysis time Die Aufzeichnungsdauer beträgt zwischen 2 und 4 Stunden. Über die weitere Vorgehensweise und die Verwendung der Ergebnisse entscheidet Ihr Arzt.

Bedeutung des Ampelprinzips

Grün (LOW) Geringes Risiko für Schlafstörungen.

Gelb (MEDIUM) Mittleres Risiko für Schlafstörungen. Suchen Sie zur Klärung des weiteren Vorgehens Ihren Arzt auf.

Rot (HIGH) Erhöhtes Risiko für Schlafstörungen. Suchen Sie für eine ausführliche Schlafdiagnostik Ihren Arzt auf.

Ihr nächster Arzttermin _____

emergency | homecare | diagnostics

WEINMANN
medical techno


Abb. 7: Eine Auswertung im Rahmen der Studie aus einem Polygraphie-Gerät, SOMNOcheck micro®.

2.3 Die Polysomnographie (PSG)

Alle Patienten mit Verdacht auf Schlafapnoesyndrom mit einem polygraphischen AHI >15/h wurden im Schlaflabor untersucht. Es erfolgte dort eine kardiorespiratorische polysomnographische Untersuchung mit dem Gerät SOMNOlab von Weinmann Medical Technology; Hamburg, Deutschland).

In Anwesenheit medizinischen Fachpersonals wurde die Polysomnographie (PSG) über Nacht durchgeführt und umfasste EEG, EMG, bilaterales EOG, Thermistor-basierte Luftstrommessung, EKG, Pulsoxymetrie, Messung der Thorax- und Abdomen-bewegungen und Videoüberwachung. Durch die PSG konnten folgende physiologische Parameter erfasst werden: der Atemfluss, die Atemanstrengungen, die Sauerstoffsättigung, die Körperlage, die Herzfrequenz, die Beinbewegungen und die Schlafstadien. Bei Patienten mit einem auffälligen Polysomnographie-Befund wurde eine CPAP-Therapie eingeleitet.

Die **Abbildung 8** gibt die Darstellung eines befundeten Patienten wieder.


 mit Schwerpunkten Kardiologie, Pneumologie, Angiologie
Direktor: Prof. Dr. Georg Nickenig

Schlaflabor der Medizinischen Klinik II
 Sigmund-Freud-Str. 25 · 53105 Bonn

universitäts
 klinikumbonn
 Anstalt öffentlichen Rechts

Station Rühle
 Medizinische Klinik und Poliklinik II
 Sigmund-Freud-Straße 25
 53105 Bonn

Bonn, **16.07.2012**

Schlaflabor:
 Tel.: +49 228 287- 14408
 Fax: +49 228 287- 19304

Schlaflabor-Befund

Polysomnographie vom: 07.10.2012
2. Baselinemessung

Apnoe-Index:	6,3/h	Gesamtzahl der Apnoen:	18	obstruktiv:	0
Hypopnoe-Index:	4,9/h	Längste Apnoe:	93,5 sec.	gemischt:	13
Summe (RDI):	11,2/h	Gesamtzahl der Hypopnoen:	14	zentral:	5

Mittlere SpO2 Schlafphase: 94% Niedrigste SpO2 : 84%

Gesamtschlafzeit : 172,5 Min., Schlafeffizienz: 47,39 %. REM-Latenz : 2,5 Min., Schlafstad. 1 : 40,9%,
 Schlafstad. 2 : 27,2%, Schlafstad. 3 : 6,7%, Schlafstad. 4 : 0,9%, REM-Schlaf : 24,3%.

Diagnosen: H.a. leichtes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Beurteilung: AHI 11.1/h, ODI 19.5/h mit überwiegend gemischtförmigen Apnoen. .
 Somnologisch kurze Schlafzeit (172.5 min) mit langer Einschlafzeit (69.5 min) und schwerer
 REM-Schlafstörung. Geringes Schnarchverhalten (5%).
 In Anbetracht des Befundes und der Komorbiditäten Vereinbarung eines Termins zur
 Therapieeinleitung.

Angela Fuchs
 Assistenzärztin der Klinik

Prof. Dr. D. Skowasch
 Oberarzt der Klinik

Anmeldung Schlafabordiagnostik: Tel.: (0228) 287-14408
 Station Rühle (Medizinischen Universitätsklinik II) Tel.: (0228) 287-15266, -16989
 Sprechstunde der Pneumologischen Ambulanz: Mo.-Fr. 8.00-13.00 Uhr, Tel.: (0228) 287-12702

Abb. 8: Beispiel eines Polysomnographie-Befundes eines Patienten im Rahmen der Studie mit leichtgradigen Schlafapnoesyndrom.

2.4 Statistische Auswertung

Unter Zuhilfenahme der absoluten Werte wurden die quantitativen kontinuierlichen Variablen in Mittelwert und Standardabweichung und die kategorischen Variablen in Prozenten ausgedrückt.

Die ordinalen Variablen wurden mit dem nichtparametrischen Kruskal-Wallis-Test analysiert, der den Vergleich von mehr als zwei unabhängigen Stichproben ermöglichte. Post-hoc-Analysen wurden von der Bonferroni-Korrektur durchgeführt.

Der Student T-Test für unverbundene Stichproben wurde angewandt, um Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in Hinblick auf quantitative abhängige Variablen zu verdeutlichen und somit einen Gruppenvergleich anhand der Mittelwerte zu ermöglichen. Es lag eine Normalverteilung der Daten vor. Diese wurde in unterschiedlichen Tests belegt.

Der Pearson-Chi-Quadrat-Test (χ^2) wurde benutzt, um die Unterschiede zwischen den kategorialen Variablen zwischen den zwei Gruppen zu untersuchen. Ein Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) von $p < 0,05$ (5 %) wurde für alle Tests angenommen.

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS Statistics 22 software (IBM, Armonk, NY, USA)).

3. Ergebnisse

Anzahl Patienten, n	91
Alter (Jahre)	69.3±10.8
Geschlecht männlich, n (%)	65 (71.4%)
BMI, kg/m ²	26.8±3.9
PAVK-Stadien nach Fontaine, n (%)	
- Stadium I	14 (15.4%)
- Stadium IIA	31 (34.1%)
- Stadium IIB	29 (31.8%)
- Stadium III	6 (6.6%)
- Stadium IV	11 (12.1%)
Kardiovaskuläre Risikofaktoren, n (%)	
- Arterielle Hypertonie	79 (86.8%)
- Diabetes mellitus	31 (34.1%)
- Dyslipidämie	59 (64.8%)
- Nikotinabusus	39 (42.9%)
- Familiäre Disposition	33 (36.3%)
Medikation bei der Polygraphie n (%)	
- ASS	69 (75.8%)
- Clopidogrel	26 (28.6%)
- Statine	65 (71.4%)
- ACE-Hemmer	38 (41.8%)
- Angiotensin II Rezeptor- Blocker	20 (22.0%)
- Betablocker	73 (80.2%)
- Calcium Kanal-Blocker	22 (24.2%)
Angiologische Parameter	
- ABI (Arteria dorsalis pedis rechts)	0.92 (0.50-1.92)
- ABI (Arteria dorsalis pedis links)	0.99 (0.40-1.80)
- ABI (Arteria tibialis posterior rechts)	1.00 (0.38-1.92)
- ABI (Arteria tibialis posterior links)	1.04 (0.39-1.60)
- PWI (rechts)	211 (49-1000)
- PWI (links)	172 (45-1000)
- cPWV, m/s	6.6 (2.2-19.0)

Tab. 5: Modifiziert nach Pizarro C. et al., Respiration (2015) 89: 214-220

Übersicht der demographischen und klinischen Daten aller Teilnehmer. Die Daten werden als Gesamtzahl und Prozentsatz (in Klammern), Mittelwert ± SD (Standardabweichung) oder Median und Bereich (in Klammern) dargestellt.

Es erfolgte eine Analyse von insgesamt 91 Patienten mit nachgewiesener PAVK, die in einer Polygraphie-Studie zwischen Juli 2011 und Februar 2014 eingezogen waren, um die Prävalenz der Schlafapnoe bei PAVK-Patienten zu untersuchen. Die demographischen und klinischen Daten aller Teilnehmer sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Bei der Aufnahme befanden sich die Patienten überwiegend im mittleren Alter ($69,3 \pm 10,8$ Jahre), waren männlich (71,4 %) und leicht übergewichtig mit BMI von $26,8 \pm 3,9$ kg/m². Fortgesetzter Nikotinkonsum wurde von 42,9 % der Patienten berichtet.

Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie, Hyperlipidämie und familiäre Disposition als kardiovaskuläre Risikofaktoren waren in der Reihenfolge bei 34,1 %, 86,8 %, 64,8 % und 36,3 % der Fälle vorhanden. Hierunter wurden keine Patienten mit therapieresistenter arterieller Hypertonie objektiviert. 50,6% aller Teilnehmer zeigten eine begleitende KHK, von denen 47,7 % eine perkutane oder chirurgische Revaskularisation in der Anamnese hatten.

Die prozentuale Verteilung der PAVK-Stadien ist ebenfalls in **Tabelle 5** dargestellt. Es wurden keine signifikanten Verteilungsunterschiede der obengenannten kardiovaskulären Risikofaktoren, KHK oder BMI innerhalb der PAVK-Stadien festgestellt.

Alle Patienten erhielten mindestens einen Thrombozytenaggregationshemmer. Eine Therapie mit Statinen war bei 71,4 % der Studienpopulation vorhanden. In Bezug auf die Messung der Arteria dorsalis pedis betrug der berechnete durchschnittliche ABI 0,92 (Bereich:0,50-1,92) für das rechte Bein und dementsprechend 0,99 (Bereich:0,40-1,80) für das linke Bein. Die entsprechenden Verhältnisse für die Arteria tibialis posterior sind in **Tabelle 5** dargestellt.

Die Aufzeichnung des Pulsvolumens zeigte bilateral übereinstimmende mittlere Pulswellenindizes. Rechtes Bein: 211 (49-1000), linkes Bein: 172 (45-1000). Die mittlere cPWV betrug 6,6 m/s (2,2-19,0 m/s) und zeigte keine signifikanten Verteilungsänderungen zwischen den PAVK-Stadien.

	Alle Patienten	Fontaine Stadium I	Fontaine Stadium II A	Fontaine Stadium IIB	Fontaine Stadium III	Fontaine Stadium IV	p-value
Anzahl (%)	91 (100%)	14 (15.4%)	31 (34.1%)	29 (31.8%)	6 (6.6%)	11 (12.1%)	
Alter (Jahre)	69.3 ± 10.8	69.4 ± 8.8	70.9 ± 12.1	67.7 ± 10.1	71.2 ± 11.05	68.0 ± 12.03	0.602
A. dorsalis pedis rechts	0.92 (0.50-1.92)	1.10 (0.78-1.50)	0.98 (0.53-1.92)	0.83 (0.50-1.49)	0.89 (0.89-1.23)	0.82 (0.68-0.94)	0.013
A. dorsalis pedis links	0.99 (0.40-1.80)	1.17 (0.92-1.38)	0.98 (0.46-1.48)	0.96 (0.40-1.80)	1.02 (0.75-1.45)	0.72 (0.60-0.93)	0.067
A. tibialis posterior rechts	1.00 (0.38-1.92)	1.14 (0.87-1.48)	1.00 (0.38-1.92)	0.88 (0.49-1.48)	1.01 (0.99-1.45)	0.79 (0.69-1.25)	0.003
A. tibialis posterior links	1.04 (0.39-1.60)	1.23 (0.87-1.48)	1.03 (0.39-1.40)	1.04 (0.40-1.49)	1.01 (0.94-1.60)	0.84 (0.61-1.00)	0.048
PWI rechts	211 (49-1000)	139 (84-278)	298 (65-1000)	354 (90-1000)	109 (49-129)	314 (201-623)	0.003
PWI links	172 (45-1000)	119 (79-173)	265 (45-761)	331 (122-1000)	102 (51-138)	313 (204-364)	<0.001
cPWV, m / s	6.6 (2.2-19.0)	6.4 (2.2-15.2)	6.2 (2.8-15.8)	7.2 (2.3-19.0)	10.2 (6.6-12.9)	7.68 ± 2.77	0.616
Zeit Aufzeichnung (h, gemittelt)	6.86 ± 1.61	6.62 ± 1.93	6.85 ± 1.54	7.15 ± 1.44	6.95 ± 1.34	6.38 ± 2.10	0.822
AHI / h	11.78 ± 13.44	7.34 ± 5.31	10.50 ± 11.38	14.51 ± 18.75	15.95 ± 1.48	13.83 ± 6.79	0.047
ODI / h	8.92 ± 14.16	7.01 ± 8.22	7.00 ± 12.83	10.69 ± 18.16	2.10 ± 1.77	18.24 ± 15.34	0.153
Nächtliche Sauerstoffsättigung Minimal (%)	81.36 ± 6.83	80.23 ± 8.01	82.78 ± 5.54	80.58 ± 7.93	84.67 ± 2.08	78.83 ± 5.71	0.126
Mean (%)	93.99 ± 2.19	94.46 ± 1.51	93.93 ± 2.37	93.83 ± 2.61	94.50 ± 0.71	93.67 ± 1.37	0.732
Anteil Schnarchen (%)	12.41 ± 16.81	16.08 ± 20.75	17.42 ± 18.71	6.05 ± 9.52	2.00 ± 1.23	2.25 ± 2.21	0.143
Nächtliche Herzfrequenz (1 / min)	63.54 ± 9.24	60.77 ± 10.47	63.46 ± 9.93	64.70 ± 7.92	64.00 ± 3.44	66.40 ± 8.99	0.849

Tab. 6: Modifiziert nach Pizarro C. et al., Respiration (2015) 89: 214-220

Angiologische und polygraphische Ergebnisse in Abhängigkeit von PAVK-Schweregraden. Die Daten werden als Gesamtzahl und Prozentsatz (in Klammern), Mittelwert ± SD oder Median und Bereich (in Klammern) dargestellt.

In **Tabelle 6** sind die polygraphischen Ergebnisse zusammengefasst. Die Polygraphie zeigte eine Gesamtprävalenz der Schlafapnoe von 78,0 % mit einem mittleren AHI von $11,8/h \pm 13,4/h$.

Der mittlere Sauerstoffsättigungsindex (ODI) betrug durchschnittlich $8,9/h \pm 14,2/h$. Eine obstruktive Schlafapnoe lag bei 64 Patienten (70,3 %) der gesamten PAVK-Patienten vor. 7 Patienten (7,7 %) wiesen überwiegend zentral gesteuerte Apnoe-Episoden auf. Der Anteil der Patienten, die einen polygraphischen $AHI \geq 15/h$ aufwiesen und anschließend eine polysomnographische Diagnostik erhielten, machten 24,2 % der gesamten Studienkohorte aus. Bei allen Patienten, die eine Polysomnographie erhielten, wurde bei 27 % dieser Patienten eine nächtliche CPAP-Therapie eingeleitet.

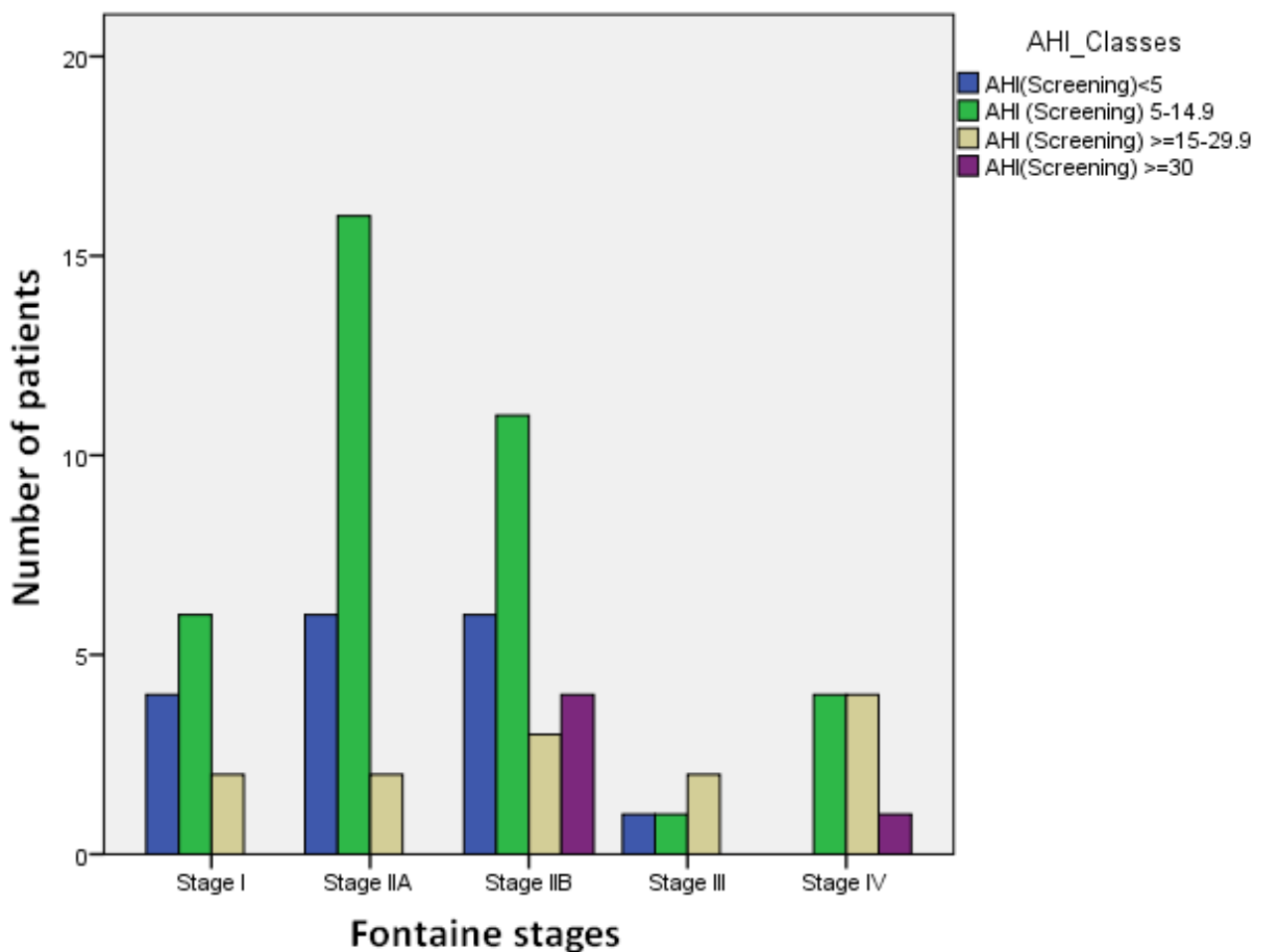


Abb. 9: Modifiziert nach Pizarro C. et al., Respiration (2015) 89: 214-220
AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

Verteilungsanalyse der polygraphischen AHI-Werte (Apnoe hypopnoe index) zwischen den PAVK- Stadien, Number of Patients (Anzahl der Patienten); Fontaine Stages (PAVK Stadien nach Fontaine).

Eine Verteilungsanalyse der polygraphischen AHI-Werte zwischen den PAVK-Stadien zeigte eine signifikante Assoziation ($P=0,047$).

Die Bonferroni-Korrektur-getriebene einzelpaarweise Tests von AHI-Klassen und OSA-Stadien innerhalb von PAVK-Gruppen zeigten jedoch keine signifikante Korrelation (**Abbildung 9**). Die univariante Varianzanalyse zeigte, dass OSA derzeit unabhängig von BMI und KHK auftritt. Die korrelative Analyse ergab eine statistisch hochsignifikante Abhängigkeit von polygraphisch und polysomnographisch gemessenen AHI ($P < 0,001$, Spearmans Rho:0,70).

Der interprozedurale Vergleich von ODI bestätigte ebenso die Übereinstimmung der Werte ($p < 0,01$, Spearmans Rho: 0,66).

4. Diskussion

4.1 Prävalenz zwischen OSA und PAVK

Die aktuelle prospektive Studie untersuchte die Prävalenz von Schlafapnoe in einer PAVK-Studienpopulation. Es wurden insgesamt 91 PAVK-Patienten, die sich in der angiologischen Ambulanz der Universität Bonn in Behandlung befanden, auf Schlafapnoe untersucht. Alle Patienten erhielten eine ambulante Polygraphie und bei einem auffälligen Befund ($AHI > 15/h$) wurde eine erweiterte Diagnostik mittels Polysomnographie durchgeführt. Der Anteil der Patienten, die einen polygraphischen $AHI \geq 15/h$ aufwiesen und anschließend eine polysomnographische Diagnostik erhielten, machten 24,2 % der gesamten Studienkohorte aus. Die Studie umfasste das gesamte Spektrum der PAVK-Schweregrade und ergab eine Gesamtprävalenz von 78 %, wobei die obstruktive Genese mit einer Prävalenz von 70,3 % am häufigsten vorlag.

Angesichts eines OSA-Auftretens von 9-24 % - definiert durch einen $AHI > 5/h$ - in der nicht selektierten Allgemeinpopulation (Young et al., 2009) sind unsere Ergebnisse einer 2-7fach höheren OSA-Prävalenz bei PAVK-Patienten. Diese höhere Prävalenz gibt einen Hinweis auf eine wechselseitige pathophysiologische Korrelation.

Die Prävalenz hängt sehr stark von Alter, Geschlecht, Gewicht und von anderen Risikofaktoren wie z.B. Nikotinabusus, Diabetes mellitus und Hypertonie (Diehm et al., 2014).

In Bezug auf die Studie traten Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus (34,1 %), arterielle Hypertonie (86,8 %), Hyperlipidämie (64,8 %) sowie familiäre Disposition (36,3 %) als kardiovaskuläre Risikofaktoren auf. Die Arterielle Hypertonie zeigte sich hierbei führend.

Eine Assoziation zwischen atherosklerotischen Erkrankungen, vor allem koronare Herzkrankheit (KHK) und OSA wurde in prospektiven und Querschnittsstudien nachgewiesen (Lee et al., 2009; Buchner et al., 2012). Die Hälfte aller Teilnehmer dieser Studie (50,6 %) zeigten eine begleitende KHK, von denen 47,7 % eine perkutane oder chirurgische Revaskularisation in der Anamnese hatten.

Es besteht eine hohe Komorbidität mit anderen atherosklerotischen Gefäßerkrankungen wie Myokardinfarkt oder Schlaganfall. Ebenfalls besteht eine Komorbidität mit anderen Erkrankungen wie Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz und Diabetes mellitus (Diehm et al., 2004; Espinola-Klein 2017; Lawall et al., 2015).

Alle Patienten erhielten bereits mindestens einen Thrombozytenaggregationshemmer. Eine Therapie mit Statinen war bei 71,4 % der Studienpopulation vorhanden, die Hyperlipidämie lag bei 64,8 % der Studienpopulation vor. Dies erklärt die Komorbidität mit anderen atherosklerotischen Erkrankungen.

4.2 Mögliche Pathophysiologie

Wiederholter nächtlicher hypoxämischer Stress und anstrengende Atemanstrengungen gegen einen kollabierten oberen Atemweg führen zu zahlreichen akuten und chronischen neuronalen, entzündlichen, vaskulären und metabolischen Mechanismen, die sich nicht nur auf eine alleinige Zunahme des sympathischen Nervenverkehrs mit einer Persistenz tagsüber beschränken.

Systemische Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein (CRP) und Serum-Amyloid A, die eine wichtige Rolle bei der Entwicklung von Atherosklerose spielen, sind bei OSA unabhängig vom BMI erhöht (Shamsuzzaman et al., 2002; Svatikova et al., 2003). OSA ist ebenfalls mit einem Anstieg von Zytokinen und Adhäsionsmolekülen verbunden, die wiederum die Adhärenz von Monozyten an Endothelzellen hervorrufen und in der Folge Endothelschäden und atherosklerotische Prozesse fördern (Ohga et al., 2003; Dyugoykaya 2002).

Eine augmentierte Vasokonstriktion kann darüber hinaus aus einer OSA-ausgelösten Erhöhung der Endothelin-1-Konzentration im Plasma als wirksamer Vasokonstriktor abgeleitet werden (Allahdadi et al., 2005). Es wurde gleichzeitig festgestellt, dass die zirkulierenden endothelialen Vorläuferzellspiegel bei OSA erniedrigt sind, was eine beeinträchtigte endotheliale Reparaturkapazität widerspiegelt (Jelic et al., 2008). Diese multiplen präatherosklerotischen Mechanismen verstärken eine endotheliale Dysfunktion, die wiederum Atherosklerose hervorruft (Ip et al., 2004). Aufgrund der oben dargestellten systemischen Effekte ist es daher denkbar, dass nicht nur für die koronare Herzkrankheit

sondern auch für andere atherosklerotische Prozesse wie bei der PAVK ein kausaler Zusammenhang zu OSA besteht.

In einem chirurgischen Studienkollektiv stellten Utriainen und Kollegen eine OSA-Prävalenz von 85 % bei 82 Patienten mit fortgeschrittener PAVK unter Revaskularisation fest (Utriainen et al., 2008). Wir erweiterten die untersuchte Population durch den Einschluss und den besonderen Fokus auf Patienten mit leichtgradiger und mittelgradiger PAVK. Obwohl die Gesamtkohortenprävalenz der OSA durchschnittlich 70,3 % betrug, betrug die Häufigkeit in den klinischen Stadien III-IV nach Fontaine 82,4 % und stimmte damit mit den Beobachtungen von Utriainen überein. PAVK im niedrigeren Stadium war mit einer geringen OSA-Prävalenz von 50,0 %, 70,9 % bzw. 65,5 % im Fontaine-Stadium I, IIA und IIB assoziiert.

Das ambulante Polygraphie-Gerät, SOMNOcheck micro[®] zeigte eine OSA-Prävalenz von 57,1 %. Obwohl das polygraphische Screening ambulant durchgeführt wurde und die polygraphischen Aufzeichnungen automatisch analysiert wurden, ist es erwähnenswert, dass der Vergleich von AHI und ODI, die durch Polygraphie und Polysomnographie erhalten wurden, eine statistisch signifikante enge Korrelation aufwies. Es demonstriert die diagnostische Genauigkeit des derzeit verwendeten Aufzeichnungsgeräts, SOMNOcheck micro[®].

4.3 Limitationen der Studie

Es gibt mehrere Studienlimitationen. Erstens wies das Studienprotokoll weder ein Kontrollkollektiv noch eine Patientenrandomisierung auf, die einen direkten Vergleich des OSA-Auftretens in PAVK und gesunden Teilnehmern ohne kardiovaskuläre Erkrankungen ermöglicht hätte. Um jedoch die OSA-Häufigkeit in der Allgemeinbevölkerung zu vergleichen, haben wir uns auf frühere epidemiologische Studien bezogen, die berichten, dass sie 9-24 % ausmacht (Young et al., 2009; Peppard PE et. al., 2013).

Zweitens wurde die Polysomnographie ausschließlich bei polygraphischem Verdacht auf erhebliche Schlafapnoe ($AHI \geq 15/h$) durchgeführt. Nichtsdestotrotz zeigten Korrelationsanalysen eine polygraphische Effizienz, die die Annahme der Zuverlässigkeit der polygraphischen Ergebnisse ermöglichte.

Drittens war die eingeschlossene Anzahl fortgeschrittener PAVK-Patienten gering, was eine Extrapolation der beobachteten AHI-Augmentation durch PAVK-Progression einschränkte. Wir haben primär PAVK-Patienten im frühen Stadium als Ergänzung zu den vorbeschriebenen fortgeschrittenen Stadien untersucht (Utriainen et al., 2013).

5. Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine Erkrankung mit steigender Inzidenz weltweit. Alleine in Deutschland sind es ca. 26 Mio. Menschen betroffen. Aufgrund der älter werdenden Gesellschaft in den westlichen Ländern und der Zunahme der Risikofaktoren wie Adipositas steigt die Zahl der Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe an.

Ziel der Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und peripherer arterieller Verschlusskrankheit und der Prävalenz von beiden Erkrankungen zu überprüfen. Insgesamt 91 Patienten mit nachgewiesener peripherer arterieller Verschlusskrankheit wurden auf Schlafapnoe untersucht. Zunächst wurde eine ambulante Polygraphie durchgeführt und bei auffälligem Befund (Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 15/h$) wurde eine erweiterte Diagnostik mittels Polysomnographie durchgeführt. Die Gesamtprävalenz aller Stadien betrug 78 %, wobei die obstruktive Genese am häufigsten vorlag. Die Häufigkeit in den klinischen Stadien III-IV nach Fontaine betrug 82,4 %. Peripherer arterieller Verschlusskrankheit im niedrigeren Stadium war mit einer geringen Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von 50,0 %, 70,9 % bzw. 65,5 % im Fontaine-Stadium I, IIA und IIB assoziiert.

Es wurde bereits in vorherigen klinischen Studien auf Assoziationen zwischen Schlafapnoe und atherosklerotischen Erkrankungen wie koronare Herzkrankheit hingewiesen. Systemische Entzündungsmarker wie C-reaktives Protein und Serum-Amyloid A könnten eine wichtige Rolle in der Entwicklung von Atherosklerose spielen. Bei obstruktiver Schlafapnoe könnte die Hypoxämie pathophysiologisch zu einem Anstieg der Zytokinbildung und zur erhöhten Adhärenz der Monozyten an Endothelzellen führen und dadurch Endothelschäden und atherosklerotische Prozesse fördern. Die vorliegende Arbeit liefert zusätzliche Evidenz einer Assoziation von Schlafapnoe mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit.

Eine Schlafapnoe ist mittels Überdrucktherapie gut behandelbar. Evidenzbasiert besteht eine Assoziation zwischen Schlafapnoe und peripherer arterieller Verschlusskrankheit. Es ist daher denkbar, dass eine schlafmedizinische Therapie die Prognose der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit günstig beeinflusst und sollte in zukünftigen prospektiven Studien weiter evaluiert werden. Aktuell werden Studien gefordert, um das zu evaluieren.

Obstruktive Schlafapnoe und periphere arterielle Verschlusskrankheit sind zwei häufige und behandelbare Erkrankungen. Eine frühzeitige Diagnose und Therapie beider Erkrankungen sind elementar, um Lebensqualität und Prognose der einzelnen Erkrankungen zu verbessern und ggf. auch um eine gegenseitige Beeinflussung zu verhindern.

6. Anhang

Publikation:

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnoea (OSA) has been interdependently related to the onset and progression of a large portion of atherosclerotic cardiovascular disorders, primarily comprehending coronary artery disease and stroke. In due consideration of OSA-mediated systemic pathologic response inducing endothelial dysfunction as precursor of atherosclerotic damage, its impact in peripheral arterial disease (PAD) is conceivable, but undefined. We therefore aimed at identifying the prevalence of OSA in a lower extremity artery disease (LEAD) study population as a subgroup of PAD.

Methods: 91 consecutive patients receiving in- and outpatient treatment for LEAD at the local department of angiology were included in this prospectively conducted trial. In addition to angiologic examination, all patients underwent nocturnal polygraphy and – in dependence of the hereby obtained results´severity - polysomnography.

Results: Patients were principally late middle-aged (69.3 ± 10.8 years), male (71.4%) and slightly overweight ($BMI = 26.8 \pm 3.9 \text{ kg/m}^2$). Polygraphic examination determined a sleep apnoea prevalence among LEAD patients of 78.0%, of whom 90.1% exhibited predominantly obstructive genesis. Mean apnoea hypopnoea index (AHI) and oxygen desaturation index (ODI) averaged $11.8/h \pm 13.4/h$ and $8.9/h \pm 14.2/h$, respectively. Percentaged AHI portions accounted for 22.0% (AHI: $<5/h$), 53.8% (AHI: $5 < 15/h$), 17.6% (AHI: $15 < 30/h$) and 6.6% (AHI: $\geq 30/h$). Distributive examination of AHI within LEAD severity groups evinced significant association ($p = 0.047$). In case of at least moderate sleep apnoea (AHI $\geq 15/h$), polysomnography was performed ($n = 22$, 24.2% of whole collective). Correlative analysis objectified significant correlation of values obtained by polygraphy and polysomnography, evincing diagnostic accuracy of polygraphic recording results.

Conclusions: OSA exhibits important prevalence of 70.3% in LEAD patients with prior undiagnosed sleep disordered breathing, indicating major OSA unawareness and

underrecognition in this cardiovascular cohort. The influenceability of LEAD propagation by OSA treatment however remains to be determined.

7. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1:	Mechanismus der obstruktiven Apnoe und Hypopnoe	08
Abbildung 2:	Beispiel eines Polygraphie-Befundes (Gerät Porti 7)	15
Abbildung 3:	Anwendung eines CPAP-Geräts	18
Abbildung 4:	Patient mit PAVK Stadium IV mit Nekrosebildung	26
Abbildung 5:	SOMNOcheck micro® Polygraphiegerät	35
Abbildung 6:	Ergebnisse der Polygraphie des SOMNOcheck micro®	36
Abbildung 7:	Auswertung des Polygraphie-Geräts, SOMNOcheck micro®	38
Abbildung 8:	Beispiel eines PSG-Befundes	40
Abbildung 9:	Verteilungsanalyse der polygraphischen AHI-Werte	45

8. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Epworth sleepiness scale (ESS)	13
Tabelle 2:	Schweregrad der Schlafapnoe (S3 Richtlinie)	16
Tabelle 3:	PAVK-Befallsmuster der unteren Extremitäten	24
Tabelle 4:	PAVK-Klassifikation nach Fontaine und Rutherford	26
Tabelle 5:	Übersicht der demographischen und klinischen Daten	42
Tabelle 6:	Angiologische und polygraphische Ergebnisse	44

9. Literaturverzeichnis

Abdullah K, Bou Dargham B, Steinbrecher M, Sun B, Huiqiang Z, Khalili H, Brilakis ES, Banerjee S. Drug eluting stents for treatment of peripheral artery disease. *Am J Cardiovasc Drugs* 2018; 18:175-180

Allahdadi KJ, Walker BR, Kanagy NL. Augmented endothelin vasoconstriction in intermittent hypoxia-induced hypertension. *Hypertension* 2005; 45: 705-709

Alves A, Gigante AR, Machado D, Sanches I, Marçoa R, Franco I, Monteiro R, Nogueira C, Ferreira D. Transition from APAP to CPAP may be a cost-effective health intervention in OSA patients. *J Bras Pneumol.* 2021; 10: 1806- 3756

Benjafeld AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 2019; 7: 687-698

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea. Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 597-619

Broderick C, Forster R, Abdel-Hadi M, Salhiyyah K. Pentoxifylline for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2020; 2020: 8094235

Buchner S, Greimel T, Hetzenecker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K, Poschenrieder F, Fellner C, Riegger GA, Pfeifer M, Arzt M. Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2012; 40: 1173-1179

Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142:187-197

Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007; 30: 291-304

Cassel W, Canisius S, Becker HF, Leistner S, Ploch T, Jerrentrup A, Vogelmeier C, Koehler U, Heitmann J. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnea. *Eur Respir J* 2011; 38: 329-337

Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2017; 36: 57-70

Criqui MH, Aboyans V. Epidemiology of peripheral artery disease. *Circ Res* 2015; 116: 1509-1526

Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung (DGMS). S3-Leitlinie nicht-erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2009; 13: 52-74

Diehm C, Kareem S, Lawall H. Epidemiology of peripheral arterial disease. *Vasa* 2004; 33: 183-189

Dihlmann S, Peters AS, Hakimi M. Entstehung der Arteriosklerose (Development of arteriosclerosis). *Pathologe* 2019; 40: 559-572

Duchna HW. Schlafbezogene Atmungsstörungen - Neuauflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASM). *Pneumologie* 2006; 60: 568-575

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: 934-939

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med* 2009; 5: 263-276

Espinola-Klein C, Rupprecht HJ, Bickel C, Lackner K, Savvidis S, Messow CM, Munzel T, Blankenberg S; AtheroGene Investigators. Different calculations of ankle-brachial index and their impact on cardiovascular risk prediction. *Circulation* 2008; 118: 961-967

Espinola-Klein C, Weißer G. Konservative Therapie der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (Conservative treatment of peripheral arterial disease). *Inn Med (Heidelb)* 2022; 63: 579-583

Espinola-Klein C. Peripheral artery disease diagnosis. *Med Monatsschr Pharm* 2017; 40: 98-99

Fujita S, Conway W, Zorick F, Roth T. Surgical correction of anatomic abnormalities in obstructive sleep apnea syndrome: uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1981; 89: 923-934

Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, Fernández-Lahera J, Fernández-Navarro I, Carpio C, Ramírez T. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol* 2013; 168: 1328-1335

Gardner AW, Afaq A. Management of lower extremity peripheral arterial disease. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2008; 28: 349-357

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; 2006: CD001106

Greenstone M, Hack M. Obstructive sleep apnea. *BMJ* 2014; 348: g3745

Grote L, Zou D, Kraiczi H, Hedner J. Finger plethysmography- a method for monitoring finger blood flow during sleep disordered breathing. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136: 141-152

Haba-Rubio J, Darbellay G, Herrmann FR, Frey JG, Fernandes A, Vesin JM, Thiran JP, Tschopp JM. Obstructive sleep apnea syndrome: effect of respiratory events and arousal on pulse wave amplitude measured by photoplethysmography in NREM sleep. *Sleep Breath* 2005; 9: 73-81

Hamoda MM, Kohzuka Y, Almeida FR. Oral appliances for the management of OSA: An updated review of the literature. *Chest* 2018; 153: 544-553

Heiser C, Hofauer B. Predictive success factors in selective upper airway stimulation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 2017; 79: 121-128

Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, Xing W, Wang W. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta- analysis. *J Glob Health* 2018; 8: 010405

ResMed GmbH & Co. KG, 2023: <https://www.burbach-goetz.de/medizingeraete-technik/schlaftherapie-shop/cpap-geraete/resmed-airsense-10-autoset-inkl-befeuchter-full-face-maske-airfit-f10/a-10804>
(20.03.2023)

BUB-Richtlinie- <https://www.klinik-fuer-schlafmedizin.de/download/sonstiges/bub-richtlinie.pdf> (20.03.2023)

Huang JY, Zhang XM. The development of techniques served to widen the lateral velopharyngeal space for treating OSAS. *Lin Chuang Er Bi Yan Hou TouJing Wai Ke Za Zhi*. 2018; 32: 148-152

Hyun S, Forbang NI, Allison MA, Denenberg JO, Criqui MH, Ix JH. Ankle- brachial index, toe-brachial index, and cardiovascular mortality in persons with and without diabetes mellitus. *J Vasc Surg* 2014; 60: 390-395

Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169: 348-353

Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-2278

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545

Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrialfibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594

Katakam R, Townsend RR. What's in a pulse? *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2006; 8: 140-141

Kempczinski RF. Segmental volume plethysmography in the diagnosis of lower extremity arterial occlusive disease. *J Cardiovasc Surg (Torino)* 1982; 23: 125

Kesper K, Cassel W, Hildebrandt O, Koehler U. Diagnostik der Schlafapnoe (Diagnosis of sleep apnea). *Dtsch Med Wochenschr* 2016; 141: 38-41

Kruijt Spanjer EC, Rosenberg AJWP, Asin J, Gooris PJJ, Verweij JP, Mensink G. Bimaxillaire osteotomie bij obstructieve slaapapneu (Bimaxillary osteotomy for obstructive sleep apnea). *Niederlande: Ned Tijdschr Geneesk*, 2019; 163: D3152

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Jr., Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006; 29: 375-380

Kuźniar TJ, Morgenthaler TI. Treatment of complex sleep apnea syndrome. *Curr Treat Options Neurol* 2008; 10: 336-341

Lane R, Harwood A, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2017; 12: CD000990

Lawall H, Diehm C, Hoffmann U, Reinecke H. Periphere arterielle Verschlusskrankheit: Epidemiologie, Komorbidität und Prognose (Update PAVK: Epidemiology, comorbidity and prognosis of peripheral arterial obstructive disease). *Dtsch Med Wochenschr* 2015; 140: 1798-1802

Lawall, H; Huppert P; Espinola-Klein, C; Rümenapf, G; The diagnosis and treatment of peripheral arterial vascular disease. *Dtsch Arztebl Int* 2016; 113 : 729-736

Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee LC, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan HC. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest* 2009; 135: 1488-1495

Li M, Huang S, Deng W. Comparison of continuous positive airway pressure (CPAP) with uvulopalatopharyngoplasty in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua Jie He Hu Xi Za Zhi* 1998; 21: 494-496

Luthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 19-31

Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Marinkovic J, Jorga J. Relationship between peripheral arterial disease and metabolic syndrome. *Angiology* 2009; 60: 546

McDermott MM. Exercise training for intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2017; 66: 1612-1620

McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919-931

Mediano O, Romero-Peralta S, Resanao P. Obstructive sleep apnea: Emerging treatments targeting the genioglossus muscle. *J. Clin. Med* 2019; 8: 1754

Mickelson SA. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Clin North Am* 2020; 53: 397-407

Musso G, Olivetti C, Cassader M, Gambino R. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and non-alcoholic fatty liver disease: Emerging evidence and mechanisms. *Semin Liver Dis* 2012; 32: 49-64

Ng A, Gotsopoulos H, Darendeliler AM, Cistulli PA. Oral appliance therapy for obstructive sleep apnea. *Treat Respir Med* 2005; 4: 409-422

Novo S. Classification, epidemiology, risk factors, and natural history of peripheral arterial disease. *Diabetes Obes Metab.* 2002; Suppl 2: 1-6

Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* 2003; 94: 179-184

Olson MD, Junna MR. Hypoglossal nerve stimulation therapy for the treatment of obstructive sleep apnea. *Neurotherapeutics* 2021; 18: 91-99

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am. J. Epidemiol* 2013; 177: 1006-1014

Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000; 342: 137

Resmed GmbH &Co. <https://www.resmed.de/patienten/beatmungs-und-schlafapnoe-masken/full-face-masken> Air-Fit F30 Full face Mask Minimalist-Mask.jpg (20.03.2023)

Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive sleep apnea and diabetes: A state of the art review. *Chest* 2017; 152: 1070-1086

Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: A randomized trial. *Sleep* 2007; 30: 635–640

Robless P, Mikhailidis DP, Stansby GP. Cilostazol for peripheral arterial disease. *Cochrane Database Syst Rev* 2007; 1: CD003748

Rooke TW, Hirsch AT, Misra S, Sidawy AN, Beckman JA, Findeiss L, Golzarian J, Gornik HL, Jaff MR, Moneta GL, Olin JW, Stanley JC, White CJ, White JV, Zierler RE, American College of Cardiology Foundation Task Force, American Heart Association Task Force. Management of patients with peripheral artery disease (compilation of 2005 and 2011 ACCF/AHA Guideline Recommendations): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61: 1555-1570

Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med* 2019; 86: 2-9

Schäfer J. Schnarchen, Schlafapnoe und obere Luftwege. 1. Auflage Stuttgart - New York: Georg Thieme Verlag, 1996

Selvin E, Erlinger TP. Prevalence of and risk factors for peripheral arterial disease in the United States: results from the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2000. *Circulation* 2004; 110: 738

Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2002; 105: 2462-2464

Skowasch D, Bönner G, Nickenig G. Obstruktive Schlafapnoe als Risikofaktor der Arteriosklerose. *Somnologie* 2009; 13: 215-220

Smith SC Jr, Milani RV, Arnett DK, Crouse JR 3rd, McDermott MM, Ridker PM, Rosenson RS, Taubert KA, Wilson PW, American Heart Association. Atherosclerotic vascular disease conference. *Circulation* 2004; 109: 2613

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 118: 1080- 1111

Sullivan C, Berthon-Jones M, Issa F, Eves L. Nocturnal nasal-airway pressure for sleep apnea. *N Engl J Med* 1983; 309: 112

Svatikova A, Wolk R, Shamsuzzaman AS, Kara T, Olson EJ, Somers VK. Serum amyloid a in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 108: 1451-1454

Utriainen KT, Airaksinen JK, Polo O, Raitakari OT, Pietilä MJ, Scheinin H, Helenius HY, Leino KA, Kentala ES, Jalonen JR, Hakovirta H, Salo TM, Laitio TT. Unrecognised obstructive sleep apnea is common in severe peripheral arterial disease. *Eur Respir J* 2013; 41: 616-620

Walsh JK, Strollo PJ. Dedications honor sleep research and sleep medicine trailblazer Dr. William C. Dement. *Sleep* 2011; 34: 1147-1148

Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 173– 178

Weber T, Meyer F, Weber M, Halloul Z. Die Rolle von Cilostazol im sequenziellen Therapiespektrum der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit (pAVK) (Role of cilostazol in the sequential therapeutic spectrum of the peripheral arterial occlusion disease) *Dtsch Med Wochenschr* 2012; 137: 1051-1055

Wilde CJ, Donath A, Keck N, Wilde J. Diagnostik der arteriellen Verschlusskrankheit: Mit Stethoskop, Doppler und Laufband der pAVK auf den Fersen (How to recognize POAD. The diagnosis of peripheral occlusive arterial disease in the physician's office). *MMW Fortschr Med* 2005; 147: 25-28

Wolf D, Ley K. Immunity and inflammation in atherosclerosis. *Circ Res* 2019; 124: 315-327

Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144: e56-e67

Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ* 2009; 108: 246-249

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea - a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217–1239

Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA* 2004; 291: 2013

Zaghi S, Holty JE, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB, Riley RW, Camacho M. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg* 2016; 142: 58-66

Zeller J, Hetzenecker A, Arzt M. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Herzinsuffizienz: Epiphänomen oder wechselseitige Krankheitsbeeinflussung (Sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure: epiphenomenon or bidirectional relationship). *Pneumologie* 2013; 67: 150-156

Zinchuk AV, Jeon S, Koo BB, Yan X, Bravata DM, Qin L, Selim BJ, Strohl KP, Redeker NS, Concato J, Yaggi HK. Polysomnographic phenotypes and their cardiovascular implications in obstructive sleep apnea. *Thorax* 2018; 73: 472-480.

10. Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Dirk Skowasch, UKB, für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Unterstützung und die abschließende Korrektur und Begutachtung dieser Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meinen Betreuern, Herrn Privat-Dozent Dr. med. Christian Schäfer, UKB und Frau Privat-Dozentin Dr. med. Carmen Pizarro, UKB, für die freundliche und engagierte Betreuung, die große Hilfe bei der Durchführung der klinischen Untersuchung und für die fachliche Unterstützung. Frau Karin Springmann, UKB, danke ich für die hilfsbereite und ausgezeichnete, fachliche Hilfe bei der Organisation, Durchführung und Auswertung der Polysomnographien. Ich danke Herrn Professor Dr. med. Georg Nickenig, Direktor der Med. Klinik. II, UKB, der mir die Möglichkeit verschaffte, in seiner Klinik die Grundlagen dieser Promotion zu erarbeiten.

Bei meinem jetzigen Arbeitgeber, Professor h.c. (Minsk) Dr. med. Michael Rennollet, Swisttal, möchte ich mich ganz herzlich für die Motivation und die fachliche Unterstützung bedanken.

Ich bedanke mich bei meiner lieben Familie für jegliche Unterstützung, die ich während meiner gesamten Studienzeit und der Erstellung dieser Arbeit erhalten habe.