

# **Früherkennung von arterieller Verschlusskrankheit bei Schlafapnoepatienten mittels Strain Imaging**

Inaugural-Dissertation  
zur Erlangung des Doktorgrades  
der Hohen Medizinischen Fakultät  
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität  
Bonn

**Jan Michael Krycki**

aus Engelskirchen

2019

Angefertigt mit der Genehmigung  
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. med. Dirk Skowasch
2. Gutachter: Prof. Dr. med. Daniel Thomas

Tag der Mündlichen Prüfung: 11. März 2019

Aus der Medizinischen Klinik und Poliklinik II für Kardiologie, Angiologie, Pneumologie  
und internistische Intensivmedizin  
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

## Inhaltsverzeichnis

	Abkürzungsverzeichnis.....	5
1.	Einleitung.....	6
1.1	Die obstruktive Schlafapnoe.....	7
1.1.1	Definition und Pathophysiologie .....	7
1.1.2	Epidemiologie, Risikofaktoren und Komorbiditäten .....	8
1.1.3	Symptomatik.....	11
1.1.4	Diagnostik.....	12
1.1.5	Pathophysiologie .....	14
1.1.6	Therapie .....	17
1.2	Die periphere arterielle Verschlusskrankheit .....	20
1.2.1	Definition .....	20
1.2.2	Ätiologie, Risikofaktoren .....	20
1.2.3	Symptomatik.....	21
1.2.4	Diagnostik.....	22
1.2.5	Therapie .....	25
1.2.6	Messung der elastischen Eigenschaften und Strain Imaging .....	26
1.3	Fragestellung.....	29
2.	Methoden .....	30
2.1	Epworth Sleepiness Scale.....	30
2.2	Laboruntersuchung .....	31
2.3	Polysomnographie.....	31
2.4	Angiologische Untersuchung und Strain Imaging.....	32
2.5	Statistische Auswertung .....	33
3.	Ergebnisse .....	35
3.1	Klinische Charakteristika .....	35
3.2	Angiologische Ergebnisse .....	35
3.3	Laboruntersuchungen.....	38
4.	Diskussion .....	40
4.1	Studienlage .....	40
4.2	Diskussion der Methoden .....	40
4.3	Diskussion der Ergebnisse .....	42

4.4	Folgerungen .....	44
5.	Zusammenfassung .....	46
6.	Abbildungsverzeichnis .....	47
7.	Tabellenverzeichnis .....	48
8.	Literaturverzeichnis .....	49
9.	Danksagung .....	66

## Abkürzungsverzeichnis

AASM: American Academy of Sleep Medicine

ABI: Knöchel-Arm-Index (*ankle brachial index*)

AHA: American Heart Association

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index

cAVK: zerebrale arterielle Verschlusskrankheit

CPAP: kontinuierlicher positive Atemwegsdruck (*continuous positive airway pressure*)

CT: Computertomographie

DSA: digitale Subtraktionsangiographie

ESS: Epworth Sleepiness Scale

FKDS: farbkodierte Duplexsonographie

IL-6: Interleukin-6

IMT: Intima-Media-Dicke (*intima media thickness*)

KHK: Koronare Herzkrankheit

MRT: Magnetresonanztomographie

OCST: ambulante Polygraphie (*out of center sleep testing*)

OSA: obstruktive Schlafapnoe

OSAS: obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

pAVK: periphere arterielle Verschlusskrankheit

PWV: Pulswellengeschwindigkeit (*pulse wave velocity*)

RERA: Aufwachreaktion durch Atemanstrengung (*respiratory effort related arousal*)

SBAS: Schlaf-bezogene Atmungsstörung

sIL-2-R: löslicher Interleukin-2-Rezeptor (*soluble Interleukin-2 receptor*)

S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>: pulsoxymetrisch bestimmte periphere Sauerstoffsättigung im Blut

## 1. Einleitung

Schlafstörungen – und als Spezialfall die Schlaf-bezogenen Atmungsstörungen (SBAS) – stellen und stellen ein bedeutsames gesellschaftliches und medizinisches Problem dar. Nach der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1) ist etwa ein Drittel der Erwachsenen von potenziell klinisch relevanten Ein- oder Durchschlafstörungen betroffen, bei 7 % bestehen diese häufig oder ständig (Schlack et al., 2013).

Erste Berichte über Schlaf-bezogene Atmungsstörungen gehen der ersten Charakterisierung der Schlafapnoe durch Spitz 1937 deutlich voran (Spitz A, 1937). In seiner *Varia historia* beschrieb Claudius Aelianus den 360 vor Christus geborenen Tyrannen von Heracleia Pontica, Dionysius, als so außerordentlich fettleibig, dass er unter Atemnot gelitten und gefürchtet habe, am eigenen Fett zu ersticken. Er ließ daher seine Leibärzte lange Nadeln anfertigen. Falls er zu tief schlafe, sollten sie ihn mit diesen Nadeln stechen, um ihn so aufzuwecken. Diese Beschreibung ist aus heutiger Sicht beinahe pathognomonisch für ein Obesitas-Hypoventilations-Syndrom (Kryger, 1983).

Immer noch gut einhundert Jahre vor Spitz beschrieb Charles Dickens in seinen *Posthumous Papers of the Pickwick Club* den Kutscher „Little Fat Joe“. Dickens stellt ihn als einen sehr übergewichtigen jungen Mann dar, der stets müde ist und schnell einschläft. Zeichnungen zeigen ihn mit dem charakteristischen Habitus eines Patienten mit einer SBAS: sehr adipös mit einem kurzen, dicken Hals. Die beschriebenen Beschwerden sind derart pathognomonisch, dass das Obesitas-Hypoventilations-Syndrom in Anlehnung an Dickens auch als „Pickwick-Syndrom“ bezeichnet wurde.

Die SBAS – so auch die obstruktive Schlafapnoe (OSA) – gewinnen aufgrund ihrer steigenden Prävalenz in der Bevölkerung zunehmend an gesundheitspolitischer Bedeutung. Auch das Verständnis von mit OSA einhergehenden Komorbiditäten und Gesundheitsrisiken hat sich in den letzten Jahren deutlich verbessert, mehr und mehr werden spezifische Risikogruppen identifiziert, die besonders häufig unter OSA leiden.

Die vorliegende Arbeit befasst sich mit sonographisch nachweisbaren Veränderungen in der Steifigkeit peripherer Arterien, die bereits vor dem Nachweis typischer atherosklerotischer Plaques auftreten und in Patienten mit einer OSA signifikant häufiger vorkommen als in der Normalbevölkerung.

Teile dieser Arbeit wurden bereits publiziert (Stumpf et al., 2018; Tuleta et al., 2016).

## 1.1 Die obstruktive Schlafapnoe

### 1.1.1 Definition und Pathophysiologie

Die International Classification of Sleeping Disorders (ICSD), die aktuell in der dritten Ausgabe vorliegt (American Academy of Sleep Medicine, 2014), definiert die obstruktive Schlafapnoe als Unterform der Schlaf-bezogenen Atmungsstörungen (einer großen Gruppe von Atmungsstörungen, die so heterogene Krankheitsbilder wie das Obesitas-Hypoventilations-Syndrom oder die zentrale Schlafapnoe und Cheyne-Stokes-Atmung, aber auch das isolierte Schnarchen umfasst).

Nach ICSD-3 kann die Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe gestellt werden, wenn die folgenden Kriterien erfüllt werden (**entweder A und B gemeinsam oder C alleine**):

A. Eine oder mehrere der folgenden:

1. Schläfrigkeit, nicht erholsamer Schlaf, Erschöpfung oder Schlaflosigkeit
2. Aufwachen mit Atemanhalten, Nach-Luft-Schnappen oder Würgen
3. Beobachtetes Schnarchen, Atemaussetzer, oder beides während des Schlafens
4. Diagnostizierte arterielle Hypertonie, affektive Störungen, kognitive Störungen, koronare Herzerkrankung, Schlaganfall, chronische Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder Diabetes mellitus Typ 2

B. Nachweis von mindestens fünf primär obstruktiven Ereignissen (obstruktive und gemischte Apnoen oder Hypopnoen oder „respiratory effort related arousals“ (RERA) pro Stunde in der Polysomnographie oder in der ambulanten Polygraphie (OCST) (Apnoe-Hypopnoe-Index, AHI,  $\geq 5$ )

**oder**

C. Nachweis von fünfzehn primär obstruktiven Ereignissen (Apnoen, Hypopnoen, RERAs) pro Stunde in der Polysomnographie oder in der ambulanten Polygraphie (OCST) (AHI  $\geq 15$ )

Die ambulante Polygraphie beinhaltet üblicherweise keine EEG-Aufzeichnung, da bei technischen Problemen im ambulanten Bereich keine Korrektur möglich ist, wird die reale Schlafzeit in der Regel überschätzt. Auch für den Nachweis von Arousals und auf Arousals beruhenden Hypopnoen ist eine stationäre Polysomnographie unter standardisierten Bedingungen erforderlich.

Die ICSD-3 definiert die obstruktive Schlafapnoe als sich wiederholende Episoden von vollständiger oder partieller Verlegung der oberen Atemwege während des Schlafes, die mindestens zehn Sekunden andauern. Im klinischen Alltag im Schlaflabor dauern Apnoe- und Hypopnoe-Phasen in der Regel zwischen 10 und 30 Sekunden, insbesondere in schwereren Fällen können sie jedoch durchaus länger als eine Minute andauern.

Die ICSD-3 wertet das obstruktive Schnarchen (früher als upper airway resistance syndrome, UARS, bezeichnet) nicht mehr als eigenständige Krankheitsentität, sondern aufgrund der sehr ähnlichen Pathophysiologie als eine Unterform der OSA. Die AASM geht davon aus, dass bei Patienten mit UARS zwar Arousals auftreten, jedoch keine relevante Veränderung der peripheren Sauerstoffsättigung beobachtet wird.

### 1.1.2 Epidemiologie, Risikofaktoren und Komorbiditäten

Epidemiologische Studien zeigen in den letzten Jahren einen ausgeprägten Anstieg in der Prävalenz der OSA. Kritisch ist jedoch anzumerken, dass große prospektive Studien fehlen und oftmals die Prävalenz der OSA in der Gesamtbevölkerung lediglich abgeschätzt werden kann. Zudem muss unterschieden werden zwischen der obstruktiven Schlafapnoe einerseits (d.h. dem polysomnographischen Nachweis von nächtlichen Hypopnoen und Apnoen nach den ICSD-3-Kriterien) und dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom andererseits (Hypopnoen und Apnoen *mit* subjektiver Tagesmüdigkeit und Einschlafneigung). Eine der größten epidemiologischen Untersuchungen zur OSA ist die *Wisconsin Sleep Cohort Study*. Diese 1993 begonnene Längsschnitt-Kohortenstudie an staatlichen Bediensteten des US-Bundesstaates Wisconsin hat mittlerweile über 1500 Personen erfasst. Anhand der vorliegenden Daten wird geschätzt, dass bis zu 20 % der Erwachsenen formal die OSA-Kriterien erfüllen (also einen Apnoe-Hypopnoe-Index von mehr als fünf aufweisen), einer von zehn Erwachsenen weist eine zumindest moderate Schlafapnoe auf (d.h.  $AHI \geq 15$ ). Das Vollbild des OSAS (d.h.  $AHI \geq 5$  *mit* Tagesmüdigkeit) wird für geschätzt 5 % der Gesamtbevölkerung angenommen. Je nach Subgruppe zeigte sich im Verlauf der Längsschnittstudien eine Zunahme der Prävalenz um 17 – 55 %, es wird vermutet, dass bis zu 85 % der Betroffenen bislang nicht diagnostiziert wurden (Kapur et al., 2002; Mehra, 2014; Peppard et al., 2013; Young et al., 1993; Young et al., 2002).



Verschiedene Risikofaktoren für die obstruktive Schlafapnoe sind bekannt: das Alter (bis zu einem Alter von 65 Jahren zeigt sich ein linearer Anstieg der Prävalenz der OSA) (Gamaldo et al., 2016; Mehra et al., 2006; Young et al., 1993) sowie das männliche Geschlecht (je nach Untersuchung sind Männer zwei- bis dreimal bis drei- bis fünfmal häufiger betroffen als Frauen) (Bixler et al., 2001; Mehra et al., 2006; Peppard et al., 2013; Punjabi, 2008; Redline et al., 1994; Young et al., 2008). Auch Zigarettenrauchen (Duran et al., 2001; Punjabi, 2008) und Alkoholkonsum (Duran et al., 2001; Punjabi, 2008) sind mit einem erhöhten OSA-Risiko assoziiert. Bei Frauen mit OSA wird ein Zusammenhang mit Hormonhaushalt und Menopause diskutiert (Bixler et al., 2001; Mehra et al., 2006; Mirer et al., 2016; Young et al., 2002; Young et al., 2003). Einige Untersuchungen legen nahe, dass das Risiko für die obstruktive Schlafapnoe in der Schwangerschaft erhöht ist (Young et al., 2002). Genetische Syndrome, die zu kraniofazialen Fehlbildungen führen, sind insbesondere im Kindesalter häufig mit OSA assoziiert, z.B. Trisomie 21 (Cielo et al., 2016; Lal et al., 2015; Marcus et al., 1991), die Pierre-Robin-Sequenz (Anderson et al., 2011; Cielo et al., 2016) oder das Treacher-Collins-Syndrom (Cielo et al., 2016), aber auch neuromuskuläre Erkrankungen oder Lippen-Kiefer-Gaumenspalten (Cielo et al., 2016), hyperplastische Tonsillen oder adenoide Vegetationen (Mehra, 2014; Reckley et al., 2016) und das Marfan-Syndrom (Mo et al., 2014).

Einer der wichtigsten Risikofaktoren für die OSA ist die Adipositas mit einem BMI  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup> (Gami et al., 2003; Gami et al., 2007; Mehra et al., 2006; Mehra, 2014; Schwab et al., 1995; Young et al., 2002; Young et al., 2008). In den Untersuchungen von Schwab et al. fanden sich bei OSA-Patienten signifikante morphologische Unterschiede: Die oberen Atemwege sind bei diesen Patienten kleiner und insbesondere in der lateralen Dimension verschmälert (anterior-posterior fanden sich keine vergleichbaren Unterschiede). In der knöchernen Anatomie fanden sich keine Differenzen, die die unterschiedliche Größe der Atemwege erklären könnten. Die parapharyngealen Fettpolster zeigten keinen signifikanten Größenunterschied, die Verkleinerung der Atemwege kam im Wesentlichen durch eine größere Dicke der lateralen Pharynxmuskulatur zustande.

Eine Vielzahl von Erkrankungen steht in einem Zusammenhang mit der obstruktiven Schlafapnoe: unter anderem Diabetes mellitus Typ 2 (Gottlieb et al., 2005; Meslier et al., 2003; West et al., 2006) (auch diabetestypische Folgeerkrankungen wie die diabetische

Retinopathie treten bei OSA-Patienten häufiger auf (West et al., 2010)), Vorhofflimmern (Gami et al., 2004; Gami et al., 2007; Kanagala et al., 2003; Mehra et al., 2006; Nalliah et al., 2016; Stevenson et al., 2008; Zhang et al., 2015), chronische Herzinsuffizienz (Chan et al., 1997; Wang et al., 2007), pulmonale Hypertension (Adegunsoye und Ramachandran, 2012; Arias et al., 2006; Bady et al., 2000; Chaouat et al., 1996; Fein et al., 2016; Sajkov et al., 1994; Thurnheer et al., 2016; Ulrich et al., 2008), Schlaganfall (Bassetti et al., 2006; Valham et al., 2008), Dyslipidämien (Hasan et al., 2012; Mirrakhimov und Ali, 2013), arterielle Hypertonie (Bazzano et al., 2007; Haentjens et al., 2007; Robinson et al., 2004; Tkacova et al., 2014) und die koronare Herzkrankheit (Barcena und Fang, 2007; Benjamin und Lewis, 2008; Shahar et al., 2001; Somers et al., 2008).

Die Prävalenz der OSA unter Patienten mit Vorhofflimmern liegt je nach Studie um bis zu 50 % über der Prävalenz in der Normalbevölkerung (Gami et al., 2004; Szymanski et al., 2014). Patienten mit OSA und Vorhofflimmern neigen häufiger zu Rezidiven, sowohl unter pharmakologischer Therapie als auch nach interventioneller Pulmonalvenenisolation (Kanagala et al., 2003). Die pathophysiologischen Veränderungen bei OSA werden mit morphologischen Veränderungen der Vorhöfe in Verbindung gebracht, die Initiation und Aufrechterhaltung des Vorhofflimmerns begünstigen können (Zhang et al., 2015). Patienten mit OSA weisen im Vergleich zu Gesunden erhöhte Katecholaminspiegel auf. Diese werden nicht nur – wie pathophysiologisch zu erwarten – in der Nacht beobachtet, sondern auch tagsüber (Narkiewicz und Somers, 2003).

Die obstruktive Schlafapnoe wird weiterhin mit psychischen Störungen in Verbindung gebracht. Eine Untersuchung der CDC legt eine Assoziation von OSA und Depression nahe (Wheaton et al., 2012), in einer Studie mit Veteranen, die an einer posttraumatischen Belastungsstörung (PTSD) leiden, zeigte sich unter effektiver CPAP-Therapie auch eine Symptomverbesserung hinsichtlich der PTSD (Orr et al., 2017).

In verschiedenen Untersuchungen zeigte sich auch eine Assoziation der OSA mit einer allgemein erhöhten Mortalität (He et al., 1988; Marshall et al., 2008; Marshall et al., 2014; Sahlin et al., 2008). Darüber hinaus ist das Risiko für Verkehrsunfälle bei OSA-Patienten um etwa das siebenfache erhöht (Young et al., 2002).

Die OSA stellt auch im operativen Bereich ein relevantes Krankheitsbild dar. Sie ist ein unabhängiger Risikofaktor für eine erschwerte endotracheale Intubation (Kurtipek et al., 2012), in einer Untersuchung von ambulanten Anästhesien traten bei OSA-Patienten

mehr Zwischenfälle (beispielsweise erschwerte Maskenbeatmung und Intubation, intraoperative Gabe von Vasopressoren, Sättigungsabfälle im Aufwachraum) auf (Stierer et al., 2010; Stierer und Collop, 2015). Nach Bypassoperationen bleiben OSA-Patienten länger intubiert und benötigen länger eine intensivmedizinische Behandlung (Amra et al., 2014; Foldvary-Schaefer et al., 2015), werden nach erfolgter Operation häufiger erneut stationär aufgenommen (Zhao et al., 2015) und erleiden häufiger eine perioperative akute Nierenschädigung (Kua et al., 2016). Auch das Risiko bei Herzklappenoperationen (Ding et al., 2016) und perkutanen Koronarinterventionen (Lee et al., 2016) ist erhöht.

In einer Metaanalyse führte die postoperativ weitergeführte CPAP-Therapie zwar nicht zu einer signifikanten Verringerung der postoperativen Komplikationsrate, aber zu einer signifikant verkürzten Krankenhausverweildauer (Nagappa et al., 2015b).

### 1.1.3 Symptomatik

Tagsüber stehen insbesondere Tagesschläfrigkeit, Einschlafneigung und Erschöpfung im Vordergrund, resultierend aus dem nicht erholsamen Nachtschlaf (Mehra, 2014). Morgendliche Kopfschmerzen sind relativ häufig und werden auf einen erhöhten arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck zurückgeführt. Die Libido kann verringert sein. Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, Depression, Persönlichkeitsveränderungen und andere psychische Beschwerden können auftreten oder infolge der OSA aggraviert werden.

Die nächtlichen Symptome sind geprägt durch die wiederkehrenden Apnoen und Hypopnoen. Nächtliche Ruhelosigkeit und Schnarchen werden häufig von Partnern beobachtet und sind – insbesondere bei sehr ausgeprägtem Schnarchen und wenn sie den Schlaf des Partners stören – einer der Hauptgründe für die Schlaflaboruntersuchung. Bei einem Teil der Patienten werden auch nächtliche Atemaussetzer berichtet. Einige Patienten berichten über eine Nykturie. Als Mechanismus wird postuliert, dass die intrathorakalen Druckschwankungen während der Obstruktion zu einer Dehnung der Vorhöfe führen und somit eine erhöhte Ausschüttung von atrialem natriuretischem Peptid bewirken (Krieger et al., 1988).

#### 1.1.4 Diagnostik

Zur subjektiven Evaluation der Tagesmüdigkeit und Einschätzung der Vortestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines relevanten Schlafapnoe-Syndroms werden in der klinischen Praxis standardisierte Fragebögen eingesetzt. Der am häufigsten eingesetzte Fragebogen ist die 1991 eingeführte Epworth Sleepiness Scale (ESS), die international weit verbreitet ist und für verschiedene Länder anhand der Polysomnographie validiert wurde (Johns, 1991, 1992).

In der ESS bewertet der Patient insgesamt acht Alltagssituationen im Hinblick auf die Wahrscheinlichkeit, in der jeweiligen Situation einzunicken oder einzuschlafen. Wenn der Patient angibt, in der jeweiligen Situation würde er niemals einschlafen, werden null Punkte vergeben, für eine geringe Einschlafwahrscheinlichkeit ein Punkt, für eine mittlere Wahrscheinlichkeit zwei und für eine hohe Wahrscheinlichkeit drei Punkte. Die folgenden Alltagssituationen werden in der ESS abgefragt:

- „im Sitzen lesend“
- „beim Fernsehen“
- „passiv in der Öffentlichkeit sitzen (im Theater, bei einem Vortrag)“
- „als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause“
- „Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen“
- „Wenn Sie sitzen und sich mit jemandem unterhalten“
- „Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen“
- „Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen“

Die einzelnen Punktzahlen werden summiert und es wird eine Gesamtpunktzahl gebildet. Bei einer Gesamtpunktzahl von unter sechs Punkten ist das Vorliegen eines relevanten Schlafapnoe-Syndroms unwahrscheinlich. Bei sechs bis zehn Punkten handelt es sich um einen grenzwertigen Befund, mehr als zehn Punkte gelten als pathologisch und eine weiterführende Diagnostik kann indiziert sein. Bei über 16 Punkten ist die Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer schwerwiegenden Schlaf-bezogenen Atmungsstörung deutlich erhöht und eine diesbezügliche Diagnostik (eine ambulante Polygraphie oder bei zusätzlichen Risikofaktoren auch eine stationäre Polysomnographie) ist indiziert.

Insbesondere für die präoperative Risikoeinschätzung für das Vorliegen einer OSA hat sich in den letzten Jahren der STOP Questionnaire etabliert. Hierbei werden Schnarchen

(**S**noring, lauter als Sprechen bzw. durch geschlossene Türen hörbar), Müdigkeit (**T**iredness), beobachtete nächtliche Atempausen (**O**bserved Apnea) und erhöhter Blutdruck (**H**igh Blood **P**ressure) abgefragt. Der STOP-Questionnaire kann durch die Abfrage von **B**MI, **A**lter, Halsumfang (**N**eck circumference) und **G**eschlecht erweitert werden (sog. STOP-BANG-Test) (Chung et al., 2008; Nagappa et al., 2015a).

Die international anerkannte Referenzmethode in der Diagnostik von Schlaf-bezogenen Atmungsstörungen ist die kardiorespiratorische Polysomnographie mit Überwachung durch schlafmedizinisch qualifiziertes Fachpersonal. Hierbei werden standardisiert folgende Parameter untersucht: **Zwei-Kanal-Elektroenzephalogramm** (zur Überwachung der Schlafstadien und Erkennung von Arousals), **Ein-Kanal-Elektrokardiogramm** (zur Grobdiagnostik von Arrhythmien sowie als Surrogatparameter für die Sympathikusaktivität), **submentales Elektromyogramm** (als Surrogatparameter für die Aktivierung der pharyngealen Muskulatur), **Zwei-Kanal-Elektromyogramm** am Musculus tibialis anterior (zur Erkennung von periodischen Beinbewegungen), **Thermistor-Messung** des naso-orale Atemflusses, **induktionsplethysmographische Messung von Thorax- und Abdomenbewegungen** (zur Differenzierung zwischen zentralen und obstruktiven Apnoen oder Hypopnoen), **Pulsoxymetrie** an der Fingerbeere (zur Erfassung von Abfällen der Sauerstoffsättigung), **Körperlage** (zur genaueren Diagnostik von Obstruktionen: bei einem Teil der Patienten treten Obstruktionen beispielsweise nur in Rückenlage auf, wenn der Patient in der Testnacht nur auf der Seite schläft, kann der reale AHI deutlich unterschätzt werden) und **Raumgeräusche** (Detektion von Schnarchen).

Zusätzlich erfolgt eine Videoaufzeichnung, um die Polysomnographie computergestützt und visuell auswerten zu können. Die Überwachung durch entsprechend qualifiziertes Fachpersonal während der Untersuchung führt zu einer höheren Aufzeichnungsqualität, da beispielsweise technische Probleme (Diskonnektionen von Kabeln o.ä.) sofort erkannt und behoben werden können. Bei der ambulanten Polygraphie können solche Probleme zu einer Unterschätzung des realen AHI führen oder eine Wiederholung der Untersuchung erforderlich machen.

Die Polysomnographie erfasst neben Apnoen und Hypopnoen (die neben der Gesamtzahl auch als Apnoe-Hypopnoe-Index bezogen auf die Gesamtschlafzeit angegeben werden) auch Abfälle der Sauerstoffsättigung (*oxygen desaturation index*, ODI), nächtliche Beinbewegungen, Schnarchen sowie Schlafphasen. Auch die RERA können in der Polysom-

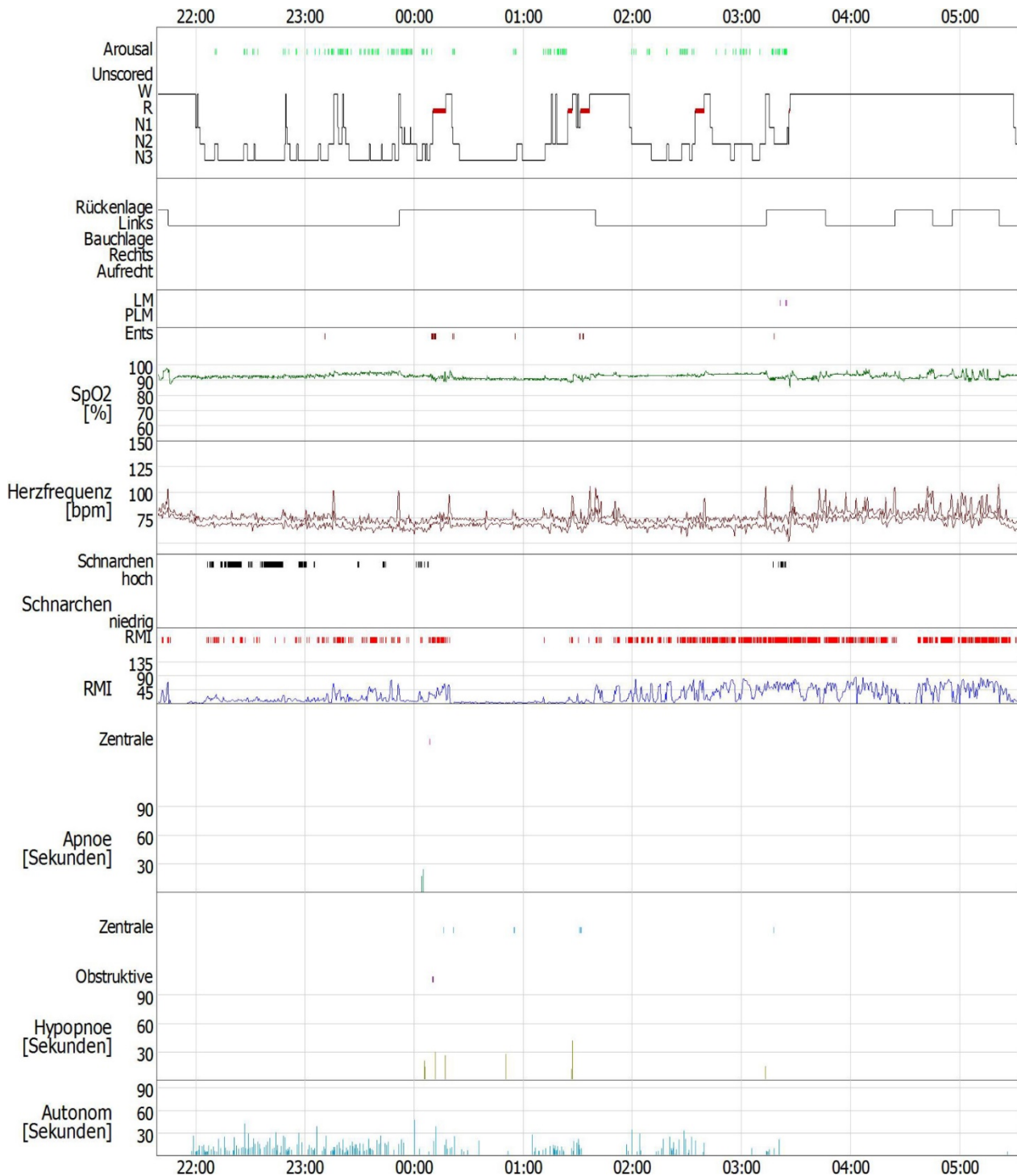
nographie erfasst werden. Auf die von der AASM als Referenzmethode für die Erfassung von RERA benannte Ösophagusmanometrie wird in den meisten Schlaflaboren verzichtet, da diese Methode invasiv, kompliziert zu handhaben und subjektiv unangenehm für den Patienten ist. (Abb. 1 zeigt eine beispielhafte Polysomnographieaufzeichnung.) Die Apnoen und Hypopnoen werden als Summe sowie auf die Gesamtschlafzeit bezogen als Apnoe-Hypopnoe-Index angegeben. Anhand des AHI erfolgt die Einteilung des Schweregrades: ein AHI von weniger als fünf gilt als Normalbefund, ein AHI von fünf bis < 15 wird als leichtgradige, 15 bis < 30 als mittelgradige und 30 oder mehr als schwergradige OSA bezeichnet.

#### 1.1.5 Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der beim OSA auftretenden Obstruktionen ist multifaktoriell. Während der Inspiration entsteht ein negativer Druck in den oberen Atemwegen, der – z.B. aufgrund Abweichungen in der kraniofazialen Anatomie oder durch vermehrtes Weichgewebe der pharyngealen Strukturen (Zunge, Gaumen, lateraler Pharynx) – zu einem Verschluss der oberen Atemwege führen kann (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Schwab et al., 1995). Die pharyngeale Muskulatur wirkt dem entgegen und ist beim Gesunden auch im Schlaf üblicherweise ausreichend, um den Atemweg offen zu halten.

Bei OSA-Patienten ist diese Muskelaktivität im Schlaf herabgesetzt und kann den Kollaps der oberen Atemwege nicht verhindern. Insbesondere im REM-Schlaf nehmen Tonus und phasische Aktivität der pharyngealen Muskulatur nochmals ab, was in der REM-Schlafphase zu längeren und ausgeprägteren Apnoen und Hypopnoen führen kann. Auch ein verringertes endexpiratorisches Lungenvolumen und eine Hypokapnie-bedingte Verringerung des Atemantriebes tragen zu einem Kollaps der oberen Atemwege bei, ebenso Veränderungen in Körperlage und Schlafstadium: Insbesondere in Rückenlage oder im REM-Schlaf treten mehr und längere Obstruktionen auf.

Mit fortschreitender Dauer einer Obstruktion wird der Patient zunehmend hypoxämisch. Das Ausmaß eines Sauerstoffsättigungsabfalls wird nicht nur von der Dauer der Obstruktion bestimmt, sondern auch von der initialen Sauerstoffsättigung des Patienten, vom normalen Lungenvolumen sowie von pulmonalen Vorerkrankungen.



**Abb. 1:** Beispiel eines Polysomnographie-Befundes

Aufgetragen werden Arousals, Schlafstadien, Körperlage, Pulsoxymetrie, Herzfrequenz, Schnarchen, Apnoen und Hypopnoen. Hier der Befund eines 41-jährigen Mannes mit 13 Punkten in der ESS, aber unauffälliger Polysomnographie (AHI 2,1/h) mit zwar einer hohen Anzahl von Arousals, hierbei jedoch einer geringen Anzahl von RERA (4,6/h).

Die Beendigung einer Apnoe oder Hypopnoe kann mit oder ohne ein Arousal erfolgen. Während bei einigen obstruktiven Ereignissen der Muskeltonus in den oberen Atemwe-

gen durch lokale Mechanorezeptoren oder durch Chemorezeptoren (Abfall des Sauerstoffpartialdruckes, Anstieg des Kohlenstoffdioxidpartialdruckes) ausreichend gesteigert werden kann, um das Ereignis zu beenden, ist teilweise auch eine Änderung des Schlafstadiums (ein „Arousal“) erforderlich. Diese Arousals können auf einer kortikalen oder subkortikalen Ebene auftreten, wobei in EEG-Aufzeichnungen nur die kortikalen Arousals detektiert werden können. Andere Arousals lassen sich nur direkt oder indirekt über Veränderungen des Sympathikotonus nachweisen. Arousals und die hieraus resultierende Fragmentierung der normalen Schlafarchitektur gelten als wesentlicher Auslöser für die Tagesmüdigkeit bei OSA-Patienten.

Die Polysomnographie oder ambulante Polygraphie während einer Obstruktion zeigen eine Verringerung oder einen kompletten Abbruch des inspiratorischen Atemwegsflusses mit fortbestehender Atemaktivität. Hierbei können paradoxe Bewegungsmuster von Thorax und Abdomen auftreten, in der Ösophagusmanometrie zeigen sich zunehmend stärkere Druckamplituden zwischen Inspiration und Expiration.

Während einer Obstruktion kommt es zu einer Verringerung der Sauerstoffsättigung. Hierbei liegt der Nadir typischerweise kurz nach dem Wiedereinsetzen eines normalen Atemmusters. Das Ausmaß des Abfalls der Sauerstoffsättigung hängt von der initialen  $S_{pO_2}$  und von der Dauer des Ereignisses ab. Insbesondere bei lange andauernden Obstruktionen kann die Sauerstoffsättigung um 30 % und mehr abfallen.

Insbesondere bei einer normalen Ausgangssättigung und Lungenfunktion ist manchmal trotz Nachweis von verringertem Atemfluss und Arousal kein Abfall der Sauerstoffsättigung nachweisbar. Man spricht bei diesen Ereignissen, wenn sie zwar mit erhöhter Atemanstrengung und / oder verringertem Atemwegsfluss sowie einem Arousal einhergehen, aber nicht die diagnostischen Kriterien für eine Apnoe oder Hypopnoe erfüllen, von RERA (respiratory effort related arousal). Die zugrundeliegende Pathophysiologie entspricht wahrscheinlich den obstruktiven Apnoen und Hypopnoen, ebenso wie diese werden RERA als relevanter Faktor für Tagesschläfrigkeit und nicht erholsamen Schlaf betrachtet

Im EEG kann eine Aufwachreaktion (Arousal) nachweisbar sein, im submentalen Elektromyogramm kann – insbesondere unmittelbar vor Wiedereintreten eines normalen Atemmusters – eine erhöhte Aktivität gemessen werden, die als Indikator für eine zunehmende Aktivierung der pharyngealen Muskulatur betrachtet werden kann. Darüber hinaus wird



zu diesem Zeitpunkt häufig ein Anstieg sowohl in der Sympathikusaktivität als auch im systemischen Blutdruck festgestellt.

In der praktischen Arbeit im Schlaflabor beobachtet man rein obstruktive höhergradige Schlafapnoen relativ selten. Typisch bei höhergradigen AHI-Werten ist ein Anteil von zentralen Apnoen. Hierfür existieren im Wesentlichen zwei Erklärungsansätze: Einerseits führt ein Hypopharynxkollaps reflektorisch zu einer Hemmung des zentralen Atemantriebs, andererseits kommt es – insbesondere bei schwergradigem OSAS – zu einer „Vergrößerung“ der zentralen Atemregulation. Bei diesen „gemischten“ Schlafapnoen folgt üblicherweise auf eine Phase der Obstruktion eine Phase der zentralen Apnoe oder Hypopnoe.

Neuere Untersuchungen bei OSA-Patienten zeigen erhöhte Plasmaspiegel von proinflammatorischen Mediatoren (Dyugovskaya et al., 2002; Ohga et al., 2003; Shamsuzaman et al., 2002; Tamaki et al., 2009; Zund et al., 1997). Diesen liegt am ehesten ein dauerhaft erhöhter Sympathikotonus infolge der repetitiven Hypoxämien zugrunde. Darüber hinaus gibt es auch Hinweise auf ein gesteigertes thrombogenes Potential in OSA-Patienten, insbesondere zeigten sich erhöhte Plasmaspiegel von Plasminogen-Aktivator-Inhibitor I sowie Fibrinogen bei Patienten mit leichtem bis mittelgradigem OSA, während sich keine signifikanten Unterschiede bei D-Dimeren zeigten (Mehra et al., 2010).

#### 1.1.6 Therapie

„Goldstandard“ in der konservativen Therapie der OSA ist die pneumatische Schienung der Atemwege mittels nächtlicher CPAP-Beatmung. Über eine Gesichtsmaske wird ein kontinuierlich positiver Atemwegsdruck appliziert, der den Atemweg offen hält und somit Apnoen und Hypopnoen vermindert. Heute marktübliche Geräte applizieren keinen rein statischen Atemwegsdruck, sondern sind in der Lage, den applizierten Atemwegsdruck so anzupassen, dass in einem voreingestellten Bereich der jeweils niedrigste Druck appliziert wird, der die Atemwege offenhält. Dies soll die Therapieadhärenz verbessern, da höhere Druckwerte im Allgemeinen vom Patienten schlechter toleriert werden.

Zur initialen Therapiekontrolle erfolgt unter CPAP-Therapie eine kardiorespiratorische Polysomnographie. Neuere Geräte stellen eine Aufzeichnungsfunktion zur Verfügung, so dass die Daten mit der geräteinternen Aufzeichnung korreliert werden können und somit

die polysomnographische Feineinstellung der Therapiedruckwerte erleichtert wird. Die geräteinterne Aufzeichnung ermöglicht neben der Erfassung von technischen Problemen auch die Überwachung der Therapieadhärenz. Die Adhärenz wird auf etwa 68 % geschätzt (Salepci et al., 2013). Insbesondere bei Mischformen mit obstruktiven **und** zentralen Apnoen finden auch nichtinvasive, kontrollierte Beatmungsverfahren Verwendung. Bei adipösen Patienten kann eine Gewichtsreduktion zu einer Verringerung des AHI und im günstigsten Fall zum Wegfall der Therapienotwendigkeit führen. Körperliche Aktivität kann darüber hinaus auch unabhängig von einer Gewichtsreduktion zu einer Verbesserung der Symptomatik beitragen (Andrade und Pedrosa, 2016).

Bei Patienten mit OSA **und** arterieller Hypertonie zeigte die Kombination aus CPAP-Therapie und Gewichtsreduktion eine stärkere Verringerung des arteriellen Blutdruckes als CPAP-Therapie oder Gewichtsreduktion alleine (Chirinos et al., 2014).

Bei Patienten ohne ausreichenden Therapieerfolg (beispielsweise durch mangelhafte Compliance oder komplette Unverträglichkeit der CPAP-Therapie), aber auch bei Vorliegen einer kraniofazialen Anomalie (beispielsweise Retro- oder Mikrognathie, Septumdeviationen mit inspiratorischem Nasenostiumkollaps) sollte eine Hals-Nasen-Ohren-ärztliche Evaluation erfolgen, ob und gegebenenfalls inwieweit der Patient von einer chirurgischen Therapie profitieren kann. Hierbei gibt es – je nach Befund – verschiedene operative Therapieoptionen:

Eine operative Tracheotomie führt zu einer vollständigen Ausschaltung des pathologisch veränderten Atemwegssegmentes, ist jedoch extrem invasiv, nicht ohne weiteres reversibel, unter Umständen im Alltag stigmatisierend und wird insofern nur in wenigen extremen Ausnahmefällen Verwendung finden können. Eine Uvulopalatopharyngoplastik führt subjektiv zu mit der CPAP-Therapie vergleichbaren Ergebnissen. Die Kombination mit einer Tonsillektomie kann die Therapieerfolge verbessern (Boot et al., 2000; Verse und Hörmann, 2011). Bei Patienten mit einer ausgeprägten tonsillären Hyperplasie kann bereits die Tonsillektomie alleine eine ausreichende Symptomreduktion bewirken. Allgemein lässt sich eine Tendenz zu zunehmend kleineren chirurgischen Eingriffen (beispielsweise einer lateralen Pharyngoplastik) feststellen, neuerdings kommen auch robotergestützte Operationsverfahren zum Einsatz (Virk und Kotecha, 2016).

Ein relativ neues Verfahren ist die selektive Stimulation der oberen Atemwege mit dem „Inspire“-System (Fa. Inspire Medical Systems, Maple Grove, Minnesota, USA). Hierbei

handelt es sich um ein chirurgisch implantiertes Drei-Komponenten-System aus Stimulationsaggregat, Atmungssensorelektrode und Stimulationselektrode. Atmungsabhängig wird der Nervus hypoglossus stimuliert und somit der pathologisch herabgesetzte Muskeltonus im Pharynx gesteigert. Erste klinische Untersuchungen zeigen eine mit der CPAP-Therapie vergleichbare Therapieeffektivität. Voraussetzung für die Verwendung des Inspire-Systems ist die schlafendoskopische Überprüfung des pharyngealen Obstruktionsmusters, da hiervon die zu erwartende Therapieeffektivität abhängt. Das Inspire-System wird derzeit in Deutschland nur in relativ wenigen Zentren angeboten. Nachteilig sind die Notwendigkeit eines operativen Eingriffes mit den entsprechenden chirurgischen und anästhesiologischen Risiken sowie die aktuell nur eingeschränkte MRT-Tauglichkeit. Im Vergleich einer nächtlichen CPAP-Therapie mit einer reinen Sauerstoffsupplementierung zeigte sich zwar eine bessere Therapieadhärenz bei Sauerstoffgabe, aber kein nachweisbarer Effekt. In der Gruppe mit nächtlicher CPAP-Therapie war der Blutdruck im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur Sauerstoff-Gruppe signifikant erniedrigt (Gottlieb et al., 2014).

## 1.2 Die periphere arterielle Verschlusskrankheit

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit ist eine häufige Erkrankung. Altersabhängig liegt die Prävalenz zwischen 5 % (im Alter zwischen 40 – 49 Jahren) und 13 % (70 – 79 Jahre). Hierbei zeigten sich keine wesentlichen Unterschiede zwischen Männern und Frauen (Herrington et al., 2016) Gleichmaßen ist die pAVK ein wesentlicher Faktor für Mortalität und Morbidität, den meisten chirurgisch durchgeführten Amputationen liegt eine pAVK zugrunde (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016).

### 1.2.1 Definition

Die periphere arterielle Verschlusskrankheit wird als partielle oder vollständige Verlegung von extremitätenversorgenden Arterien definiert. Auch die Aorta kann – wenngleich seltener – betroffen sein. Häufigste Lokalisation der pAVK sind die beinversorgenden Gefäße (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016).

### 1.2.2 Ätiologie, Risikofaktoren

In den weitaus meisten Fällen der chronischen pAVK ist eine Atherosklerose ursächlich. Entzündliche, genetische und traumatische Ursachen einer pAVK sind insgesamt selten und vor allem bei pAVK-Manifestationen im jüngeren Lebensalter relevant. Embolische Ereignisse (kardiogen oder arteriell) werden mit zunehmendem Lebensalter häufiger.

Die Atherosklerose als Krankheitsbild ist komplex und nicht auf ein einzelnes Körperareal begrenzt. pAVK, ischämische Herzerkrankung und Schlaganfall stellen letztlich weniger eigenständige Erkrankungen als vielmehr Manifestationen der Atherosklerose an unterschiedlichen Endorganen dar.

Wesentliche Risikofaktoren für die pAVK sind Nikotinabusus und Diabetes mellitus. Arterielle Hypertonie und Fettstoffwechselstörungen sind ebenfalls relevante Risikofaktoren, entzündliche Erkrankungen (wie z.B. Vaskulitiden) spielen nur relativ selten eine Rolle. Auch die chronische Niereninsuffizienz ist mit einem erhöhten Risiko von atherosklerotisch bedingten Erkrankungen assoziiert (Herrington et al., 2016).

Die pAVK – unabhängig davon, ob symptomatisch oder asymptomatisch – ist mit einer signifikant erhöhten Mortalität verbunden und stellt somit für sich genommen bereits einen wesentlichen prognostischen Faktor dar (Diehm et al., 2009).

Eine aktuelle Untersuchung aus der eigenen Klinik zeigt bei Patienten mit pAVK eine hohe Inzidenz der OSA, mit einer signifikanten Korrelation von AHI und pAVK-Schweregrad (Schahab et al., 2017).

Darüber hinaus zeigte eine Untersuchung von Drager et al. bei Patienten mit OSA und pAVK unter viermonatiger adäquater CPAP-Therapie eine signifikante Verringerung von Intima-Media-Dicke der Arteria carotis communis, Pulswellengeschwindigkeit, C-reaktivem Protein und Katecholaminspiegeln (Drager et al., 2007).

### 1.2.3 Symptomatik

Die klinische Symptomatik ist abhängig von Verlaufsform, Lokalisation und Ausprägung. Insbesondere geringgradige Stenosen, aber auch sich langsam entwickelnde, chronische Verschlüsse mit guter Kollateralisierung, können über lange Zeit asymptomatisch bleiben. Die akute arterielle Embolie hingegen ist ein hochakutes Ereignis, das mit stärksten Schmerzen, Missempfindungen und Bewegungsunfähigkeit einhergeht und in schweren Fällen zu Extremitätenverlust, Schock und im Extremfall auch zum Tod führen kann.

Chronische Stenosen und Okklusionen werden typischerweise durch belastungsinduzierte Ischämieschmerzen symptomatisch (klassisches Beispiel ist die Claudicatio intermittens bei der pAVK vom Becken-Bein-Typ), die in Ruhe vollständig regredient sind. Ruheschmerzen treten erst bei ausgeprägteren Stenosen auf und sind Zeichen einer Ruheschämie. In der Maximalausprägung mit kritischen Ischämien bilden sich – insbesondere an den Akren – Nekrosen und Gangrän.

Eine seltener Form der pAVK ist das Leriche-Syndrom, der (partielle oder vollständige) Verschluss der Aorta abdominalis im Bereich der Bifurkation. Hier können ischialgiforme Beschwerden und Erektionsstörungen auftreten, insbesondere partielle Aortenokklusionen sind im Einzelfall aufgrund der wenig wegweisenden Symptomatik ausgesprochen schwer zu diagnostizieren. Die Morbidität und Mortalität sind hoch (Bhatia et al., 2016; Frederick et al., 2010; Lee et al., 2008; Leriche und Morel, 1948).

Zur klinischen Einteilung der pAVK an der unteren Extremität findet im deutschsprachigen Raum die Fontaine-Klassifikation (Stadium I – IV) (Fontaine et al., 1954), international (v.a. im angelsächsischen Sprachraum) die Rutherford-Klassifikation (Grad 0 – III, je sechs Unterkategorien) Anwendung (Rutherford et al., 1997).

Stadium I nach Fontaine bezeichnet die asymptomatische pAVK (entspricht Rutherford 0/0). Im Stadium II nach Fontaine treten belastungsinduzierte Ischämieschmerzen auf, nach der schmerzfreien Gehstrecke werden Stadium IIa (Gehstrecke  $\geq 200$  m) und IIb (Gehstrecke  $< 200$  m) unterschieden. In der Rutherford-Klassifikation wird unterteilt in geringe (I/1), mäßige (I/2) und schwere (I/3) Claudicatio intermittens. Ischämieschmerzen bereits in Ruhe bezeichnen das Stadium III nach Fontaine (II/4 nach Rutherford), das Stadium IV (Vorliegen von Nekrosen, Gangrän, Ulzerationen) wird in der Rutherford-Klassifikation weiter differenziert: eine distale Läsion mit akralem Gewebsuntergang wird als III/5, eine nach proximal (über das Niveau der Mittelfußknochen hinaus) reichende Läsion als III/6 bezeichnet.

Die Stadien III und IV nach Fontaine werden im klinischen Alltag auch als „kritische Ischämie“ bezeichnet.

#### 1.2.4 Diagnostik

Neben der Anamnese und der klinischen Untersuchung inklusive Pulsstatus, die oftmals bereits zur Diagnosestellung einschließlich Stadieneinteilung führt, kommen zur genaueren Einschätzung von Lokalisation und Schweregrad einer pAVK apparative Verfahren zum Einsatz.

Klinisch-apparativ kann eine pAVK beispielsweise mit dem **Knöchel-Arm-Index** (ABI, ankle brachial index) nachgewiesen werden. Hierbei erfolgt nach einer standardisierten Messung des systolischen Blutdruckes an der oberen Extremität die dopplersonographische Messung des Blutdruckes in A. dorsalis pedis und A. tibialis posterior (ggf. auch der A. fibularis). Der ABI ist definiert als Knöchelarteriendruck geteilt durch den systolischen Blutdruck am Oberarm. Bei einem ABI  $< 0,9$  gilt eine pAVK als nachgewiesen. Der ABI stellt einen unabhängigen Risikomarker für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität dar, bei einem ABI  $< 0,9$  ist die 10-Jahres-Mortalität in etwa verdoppelt (Diehm et al., 2009; Fowkes et al., 2008). Zeitweise wurde die Bestimmung des ABI kontrovers disku-

tiert: Der Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC, 2007, eine aktualisierte Ausgabe ist in Arbeit) empfahl die Verwendung des höheren gemessenen Knöchelarteriendruckes (Norgren et al., 2007), die aktuelle deutschsprachige S3-Leitlinie die Verwendung des niedrigeren Knöchelarteriendruckes (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016). Durch die Bestimmung des ABI anhand des niedrigeren Knöchelarteriendruckes wird die Sensitivität auf über 90 % erhöht bei einer vergleichbaren Spezifität von nahezu 100 %, darüber hinaus werden so mehr Hochrisiko-Patienten identifiziert (Espinola-Klein et al., 2008).

Insbesondere bei Diabetikern, aber auch bei Patienten mit einer chronischen Niereninsuffizienz, kann der ABI – infolge der sogenannten Mönckeberg-Mediasklerose (Mönckeberg, 1903) – falsch-hoch ( $> 1,3$ ) sein. Anders als bei typischen atherosklerotischen Plaques, die sich primär durch eine Verdickung der Gefäßintima mit konsekutiver Verringerung des Gefäßquerschnittes manifestiert, liegt bei der Mönckeberg-Sklerose eine Sklerosierung der Tunica media größerer Gefäße vor, wobei hier der Gefäßquerschnitt oft erhalten bleibt (Couri et al., 2005; Lachman et al., 1977). Die Ätiopathogenese ist ungeklärt, epidemiologisch liegt aber ein Zusammenhang mit einer diabetischen Stoffwechsellage und chronischer Niereninsuffizienz nahe. Auch Alter, männliches Geschlecht, autonome Neuropathien und Osteoporose werden mit der Mönckeberg-Mediasklerose assoziiert (Amos und Wright, 1980; Goebel und Füessl, 1983).

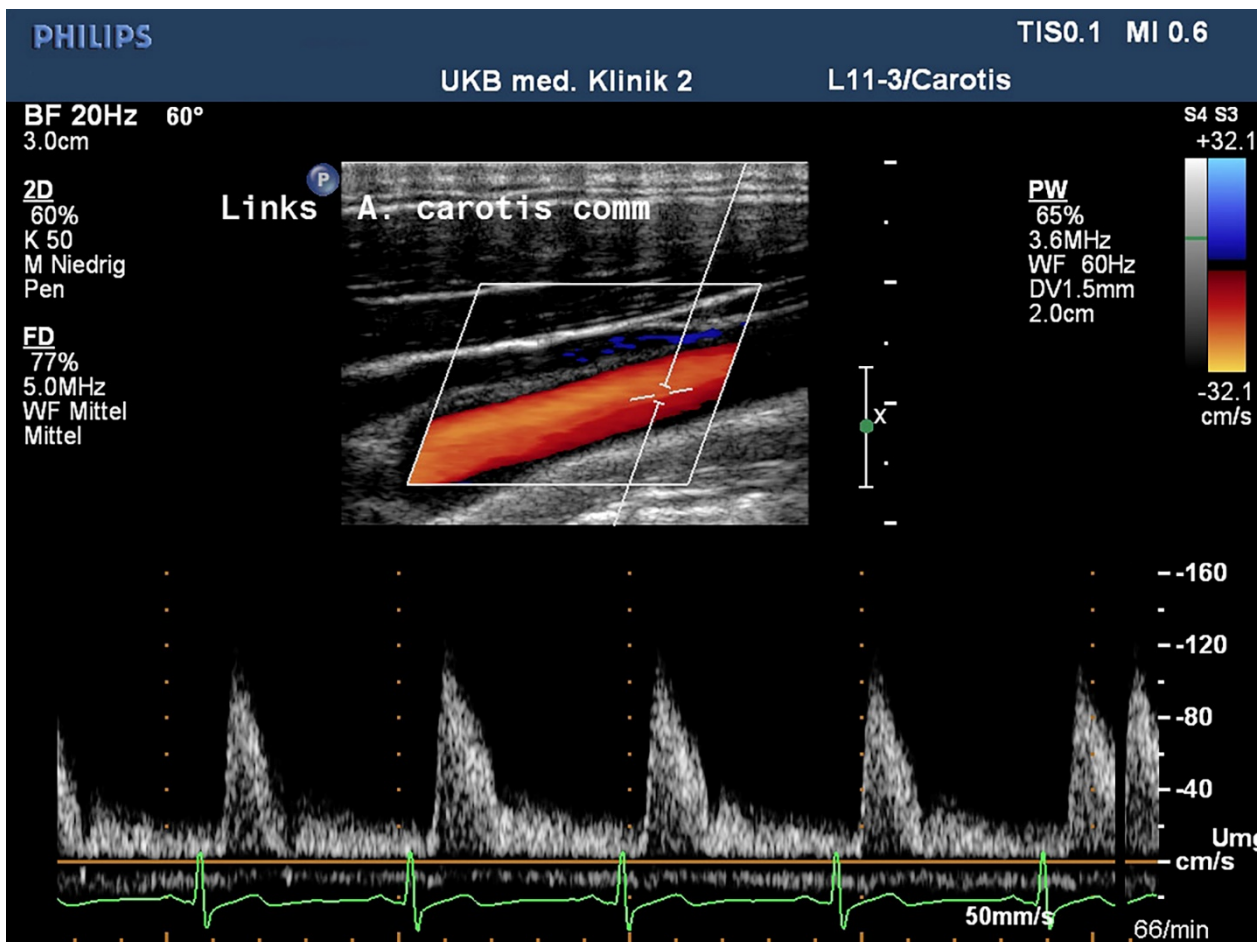
Ergänzende Untersuchungsmethoden, insbesondere bei nicht plausiblen ABI, umfassen die Zehendruckmessung (insbesondere bei Vorliegen einer Mönckeberg-Sklerose, da die kleinen peripheren Gefäße üblicherweise nicht mitbetroffen sind, kann die Zehendruckmessung bei Mediasklerose Aufschluss über den realen Perfusionsdruck geben), das Dopplerfrequenzspektrum, die Oszillographie und Lichtreflexionsrheographie sowie die transkutane Sauerstoffdruckmessung.

Belastungsuntersuchungen sind erforderlich, um die klinische Symptomatik zu objektivieren, darüber hinaus dienen sie der Therapie- und Verlaufskontrolle. Typischerweise werden hier Gehstreckenmessungen in der Ebene sowie die Laufbandergometrie eingesetzt. Eine Abnahme des ABI um mehr als 20 % nach Belastungsuntersuchung gilt als beweisend für das Vorliegen einer pAVK.

Erste Wahl bei den bildgebenden Verfahren vor Durchführung invasiver Untersuchungsmethoden ist die farbkodierte Duplexsonographie. Hiermit können Lokalisation und Aus-

maß von Stenosen, morphologische Veränderungen von Gefäßwand und perivaskulärem Gewebe sowie die Intima-Media-Dicke erfasst werden. Durch die Farbduplexsonographie sowie Pulse-Wave-Doppler (vgl. Abb. 2) kann die Hämodynamik im Bereich einer Stenose nichtinvasiv untersucht werden. Nachteile der Sonographie sind die Untersucherabhängigkeit sowie mögliche Artefakte.

Bei nicht eindeutiger FKDS stehen mit CT- und MRT-Angiographie weitere nichtinvasive Methoden zur Bildgebung zur Verfügung. Beide Verfahren sind untersucherunabhängig, weisen jedoch Nachteile durch die notwendige Kontrastmittelexposition auf. Insbesondere bei chronischer Niereninsuffizienz oder funktioneller Schilddrüsenautonomie muss die In-



**Abb. 2:** Beispieldarstellung einer farbkodierten Duplexsonographie  
 Dargestellt wird die A. carotis communis sinistra, mit eingeblendetem Farb- und Pulse-Wave-Doppler.

Insgesamt normaler Befund eines 45-jährigen Patienten mit unauffälliger Polysomnographie, 6 Punkte in der ESS, anamnestisch und klinisch kein Anhalt für Atherosklerose, kein Nachweis von Plaques oder Stenosen, Knöchel-Arm-Index 0,94. Im Strain Imaging unauffällige Parameter: zirkumferenzieller Strain 4,933 %, zirkumferenzielle Strain Rate 0,506/s, Rotationsdisplacement 0,650 mm.



dikation zur CT-Angiographie kritisch gestellt werden. Bei der MRT-Angiographie ist zwar das nephrotoxische Potential der eingesetzten Kontrastmittel vernachlässigbar, beim Einsatz gadoliniumhaltiger Kontrastmittel beim chronisch niereninsuffizienten oder dialysepflichtigen Patienten kann jedoch in seltenen Fällen eine nephrogene systemische Fibrose auftreten, wobei der zugrundeliegende Pathomechanismus noch unklar ist (Daftari Besheli et al., 2014).

Die höchste Qualität von Genauigkeit und Übersichtlichkeit der Gefäßdarstellung bietet die intraarterielle digitale Subtraktionsangiographie (DSA). Während sie aufgrund der hohen Sensitivität und Spezifität der nichtinvasiven Verfahren (FKDS, CT-/MRT-Angiographie) zunehmend aus dem Bereich der Diagnostik verdrängt wird, ermöglicht sie als einziges Verfahren die Kombination von Diagnostik und Therapie in einer Sitzung. Darüber hinaus bietet die DSA Vorteile bei der Beurteilung von In-Stent-Restenosen. Wesentlicher Nachteil des Verfahrens ist die Invasivität, in der Folge können Hämatome, ein Aneurysma spurium sowie arteriovenöse Fisteln auftreten. Auch bei der DSA ist eine Kontrastmittelexposition unvermeidlich.

### 1.2.5 Therapie

Die Therapie der pAVK folgt dem Trans-Atlantic Inter-Society Consensus (TASC) (Norgren et al., 2007). Immer beinhaltet sie die Modifikation beeinflussbarer Risikofaktoren: die leitliniengerechte Behandlung einer arteriellen Hypertonie, eines Diabetes mellitus oder einer Hypercholesterinämie, strikte Nikotinkarenz, bei Adipositas auch eine Gewichtsreduktion (Bendermacher et al., 2005; Ouriel, 2001). Insbesondere in den niedrigeren Stadien kann ein Gehtraining die klinischen Beschwerden positiv beeinflussen (Fakhry et al., 2012; Lane et al., 2014). Die medikamentöse Therapie umfasst die sekundärprophylaktische Gabe eines Thrombozytenaggregationshemmers (Acetylsalicylsäure oder Clopidogrel). Für den Phosphodiesterase-III-Hemmer Cilostazol sowie den Vasodilatator Naftidrofuryl konnte eine Verbesserung der schmerzfreien Gehstrecke im Stadium II nach Fontaine gezeigt werden, in der aktuellen deutschen Leitlinie wird die Gabe jedoch nur bei erheblich eingeschränkter Lebensqualität mit einer Gehstrecke unter 200 m empfohlen, sofern ein Gehtraining nicht uneingeschränkt möglich ist (Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften, 2016).

Eine invasive Therapie kann einerseits perkutan-endovaskulär, andererseits offen chirurgisch durchgeführt werden. Im Einzelfall wird anhand von angiomorphologischen und klinischen Kriterien das jeweils am besten geeignete Verfahren ausgewählt. Aufgrund der komplexen Empfehlungen wird hier auf eine ausführliche Darstellung verzichtet und lediglich auf die aktuelle S3-Leitlinie verwiesen.

#### 1.2.6 Messung der elastischen Eigenschaften und Strain Imaging

Zunehmende Bedeutung bei der Diagnostik der pAVK gewinnt die Beurteilung von elastischen Eigenschaften der arteriellen Gefäße (Liang et al., 1998; Pannier et al., 2002).

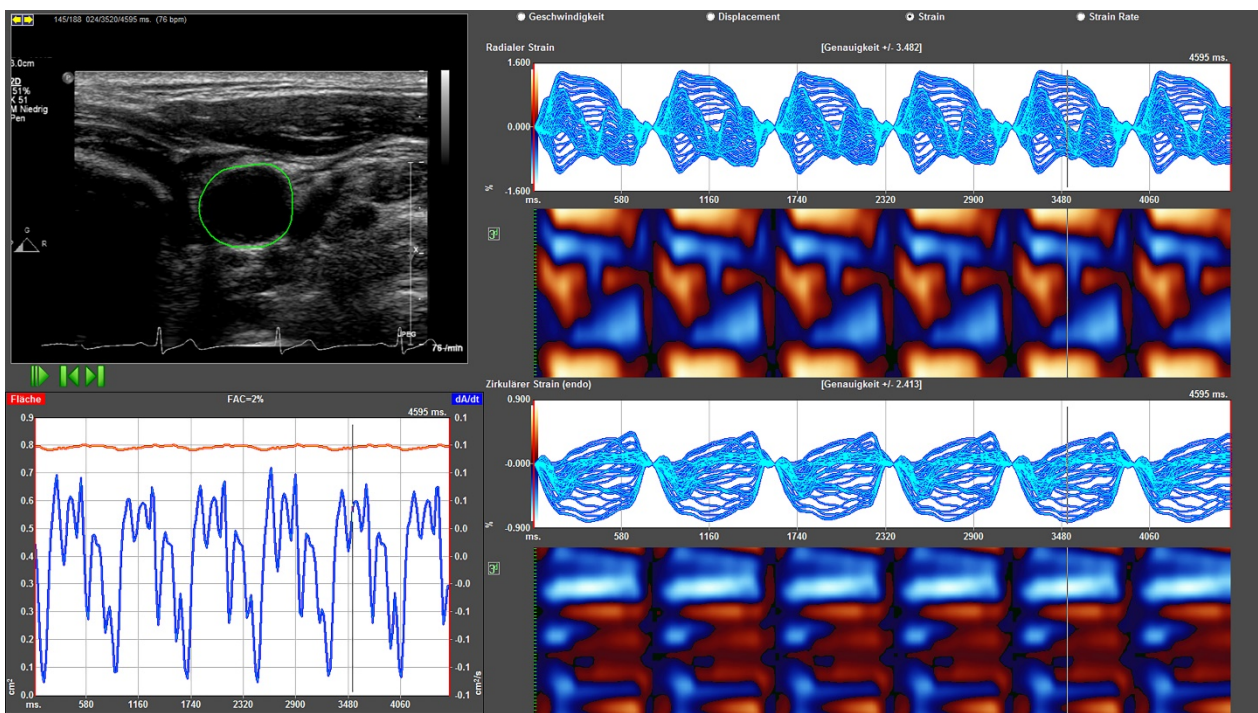
Einer der am häufigsten in diesem Zusammenhang verwendeten Parameter ist die Pulswellengeschwindigkeit (PWV) (Asmar et al., 1995). Die Pulswellengeschwindigkeit beschreibt die Geschwindigkeit, mit der die Pulsdruckwelle die Arterien durchläuft, sie ist höher als die Strömungsgeschwindigkeit des Blutes. Aufgrund der variierenden elastischen Eigenschaften der arteriellen Gefäße ist auch die Pulswellengeschwindigkeit nicht konstant. In der – relativ elastischen – Aorta ist sie relativ niedrig (etwa 4 – 6 m/s), in den peripheren Gefäßen (die aufgrund ihres kleineren Lumens und der verhältnismäßig dickeren Wandschichten eine geringere Compliance besitzen) steigt sie auf Werte zwischen 8 und 12 m/s an. Atherosklerose, aber auch physiologische Alterungsprozesse, führen zu einer Einschränkung der elastischen Eigenschaften und somit zu einer höheren Pulswellengeschwindigkeit. Auch die Intima-Media-Dicke kann zur Einschätzung der arteriellen Compliance verwendet werden.

Ein verhältnismäßig neues Verfahren zur Bestimmung elastischer Eigenschaften arterieller Gefäße ist das Strain Imaging. Hierbei macht man sich das sogenannte „Speckle Tracking“ zunutze. „Speckle Tracking“ ist eine Methode, bei der in einer B-Mode-Ultraschallbild-Sequenz sogenannte „speckles“ markiert und verfolgt werden. „Speckles“ sind spezielle akustische Marker im Ultraschallbild, die eine Mischung aus Interferenzen und akustischen Reflektionen darstellen und deren Muster zwar grundsätzlich zufällig auftreten, aber andererseits für eine bestimmte Region im Ultraschallbild verhältnismäßig konstant sind (man kann dies in etwa mit einem Fingerabdruck vergleichen: die Hautleisten sind trotz ihrer zufälligen Anordnung hochspezifisch für ein bestimmtes Individuum). Dies ermöglicht es, diese Muster über eine Ultraschallsequenz durch mehrere Bilder zu

verfolgen und auszuwerten. Die einzelnen identifizierten Muster werden als „Kernel“ bezeichnet. Die örtliche Verschiebung der einzelnen Kernel wird graphisch aufgezeichnet. Durch eine räumliche Integration wird die Strain-Kurve berechnet, die Ableitung nach der Zeit hiervon ergibt die Strain-Rate-Kurve (s. Abb. 3).

Erste Speckle-Tracking-Methoden wurden um 1987 von Trahey et al. beschrieben (Trahey et al., 1987; Trahey et al., 1988) und dienten damals primär zur Detektion von Blutflüssen. Speckle Tracking machte es möglich, zwei wesentliche Limitationen der klassischen Ultraschallverfahren zu umgehen: einerseits die Bestimmung von Blutflüssen in zwei Dimensionen (was im normalen Ultraschall-Doppler in der Regel nicht möglich ist), andererseits Aliasing-Phänomene (ab einer bestimmten – von der Pulsrepetitionsfrequenz abhängigen – Flussgeschwindigkeit ist mit dem Pulse-Wave- und Farbdoppler keine Angabe der Flussrichtung mehr möglich).

In den letzten Jahren werden Strain-Imaging-basierte Auswertungen in der Echokardiographie zunehmend häufiger eingesetzt und bieten vor allem in der Beurteilung des rechten Ventrikels Vorteile gegenüber der klassischen Echokardiographie (Leitman et al., 2004; Manovel et al., 2010; Meris et al., 2010; Reisner et al., 2004).



**Abb. 3:** Exemplarische Darstellung der Strain-Kernel  
Links oben die B-Mode-Ultraschallsequenz mit der sogenannten „region of interest“ (grün), rechts im Bild die Auftragung von radialem und zirkulärem Strain, links unten die Veränderung über die Zeit.

Die ersten Anwendungen von Strain Imaging zur Erweiterung der Ultraschalldiagnostik der pAVK zeigen, dass dieses Verfahren eine gute Ergänzung zu den bisher angewandten Methoden darstellt (Bjallmark et al., 2010; Saito et al., 2012), insbesondere in einer frühen Phase der Erkrankung. Kawasaki et al. zeigten einen signifikanten Zusammenhang zwischen konventionell nachgewiesenen atherosklerotischen Gefäßwandveränderungen und Strain-Imaging-Parametern (Kawasaki et al., 2009).

Das Verfahren wurde sowohl gegen Ultraschalluntersuchungen an in-vitro-Phantomen (Larsson et al., 2015) als auch den computertomographisch gemessenen kardialen Kalziumindex (Podgorski et al., 2015) erfolgreich validiert.

Bei verschiedenen Erkrankungen konnte eine erhöhte arterielle Steifigkeit mit konsekutiven Veränderungen in Strain-Imaging-Parametern demonstriert werden, u.a. für arterielle Hypertonie (Yang et al., 2013), Diabetes mellitus (Yang et al., 2013; Zhang et al., 2014), Nierenerkrankungen (Park et al., 2013), Marfan-Syndrom (Yang et al., 2010) und Takayasu-Arteriitis (Cho et al., 2010). Weitere Untersuchungen legen einen Nutzen des Strain Imaging für die Einschätzung der Vulnerabilität atherosklerotischer Plaques sowie die Beurteilung des kardiovaskulären Risikoprofils nahe (Catalano et al., 2011; Liang et al., 2009). Ferner besteht für die zirkumferenziellen Strains eine stärkere Korrelation mit der Schwere einer koronaren Atherosklerose als für Intima-Media-Dicke, die ein seit langem etablierter Surrogatparameter der Atherosklerose ist (Kim et al., 2012).

### 1.3 Fragestellung

Eine Vielzahl von kardiovaskulären Erkrankungen ist mit der OSA assoziiert. Für arterielle und pulmonale Hypertonie, koronare Herzerkrankung, chronische Herzinsuffizienz, für Vorhofflimmern, Diabetes mellitus und Dyslipidämien gibt es starke Zusammenhänge mit der OSA.

Daten aus der eigenen Klinik zeigen, dass Patienten mit peripherer arterieller Verschlusskrankheit eine hohe OSA-Inzidenz aufweisen und ein höherer AHI mit höheren Fontaine-Stadien assoziiert ist. Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass die OSA einen unabhängigen Risikofaktor für Atherosklerose darstellt.

Bereits die typischen pathophysiologischen Veränderungen der OSA (erhöhte Katecholaminspiegel und arterielle Hypertonie, gesteigerte thrombogene Aktivität, höhere Konzentrationen von proinflammatorischen Mediatoren) legen eine Verbindung von OSA und pAVK nahe.

Mit dem Strain Imaging ist eine relativ neue Methode verfügbar, die Veränderungen in der arteriellen Compliance bereits detektieren kann, bevor die typischen atherosklerotischen Plaques nachweisbar werden.

Die vorliegende prospektive Untersuchung befasst sich mit der Frage, ob

(1.) Patienten mit OSA häufiger eine mittels Strain-Imaging-Methoden verminderte arterielle Compliance aufweisen als Gesunde, auch ohne dass atherosklerotische Plaques nachweisbar sind, und

(2.) der Schweregrad der OSA Einfluss auf die mittels Strain Imaging gemessene arterielle Compliance hat.

## 2. Methoden

Die Untersuchungen erfolgten auf der Grundlage der revidierten Deklaration von Helsinki des Weltärztebundes (1983) und den geltenden gesetzlichen Grundlagen. Die Zustimmung der zuständigen Ethikkommission wurde eingeholt (Ethiknummer 388-15, Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn). Alle Studienteilnehmer wurden ausführlich schriftlich und mündlich über die geplanten Untersuchungen aufgeklärt und haben schriftlich ihr Einverständnis erklärt.

Im Zeitraum von Januar 2015 bis Februar 2016 wurden im Schlaflabor der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn insgesamt 59 Patienten für die vorliegende Untersuchung rekrutiert.

Kriterium für den Einschluss war die stationäre polysomnographische Diagnostik bei klinischem Verdacht auf das Vorliegen einer relevanten OSA. Ausgeschlossen wurden Patienten, bei denen bereits früher eine obstruktive Schlafapnoe bestanden hatte, die bereits mit CPAP-Therapie behandelt worden waren oder eine chirurgische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe erhalten hatten sowie Patienten mit einer primär zentralen Schlafapnoe.

Insgesamt 16 Patienten wurden aufgrund von ausgeprägten Komorbiditäten, unvollständiger Datenerhebung oder nach zurückgezogenem Einverständnis wieder aus der Studie ausgeschlossen. Insgesamt wurden 43 Patienten für die Auswertung berücksichtigt, hiervon 26 in der Untersuchungsgruppe mit OSA und 17 in der Kontrollgruppe ohne OSA.

### 2.1 Epworth Sleepiness Scale

Bei jedem Patienten erfolgte bei Aufnahme ins Schlaflabor die subjektive Einschätzung von Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung am Tage anhand der Epworth Sleepiness Scale. Die ESS ist standardisiert, gut validiert und international gebräuchlich, insbesondere Werte von über 10 gelten als klinisch relevant (Johns, 1991, 1992; Kapur et al., 2002).

## 2.2 Laboruntersuchung

Bei der Aufnahme wurde ein standardisiertes Laborprofil bestimmt. Hierin enthalten waren Gesamt-, HDL- und LDL-Cholesterin, Lipoprotein (a) (als eigenständiger, unabhängiger kardiovaskulärer Risikofaktor), C-reaktives Protein, Interleukin-6, Interleukin-2-Rezeptor (als unspezifische Marker einer systemischen Inflammation), Fibrinogen und D-Dimere (als Marker für ein prothrombogenes Potential) und ein Differenzialblutbild.

## 2.3 Polysomnographie

Die stationäre Polysomnographie erfolgte mittels Embla titanium (Fa. Embla Systems, Kanata, Ontario, Kanada). Aufgezeichnet wurden standardisiert gemäß den Empfehlungen der AASM zwei Kanäle Elektroenzephalogramm, zwei Kanäle Elektroofokulogramm, je ein Kanal submentales Elektromyogramm und Elektrokardiogramm, zwei Kanäle Musculus-tibialis-anterior-Elektromyogramm, naso-oraler Atemfluss mittels Thermistor, induktionsplethysmographische Bewegungsaufzeichnung von Thorax und Abdomen, Pulsoxymetrie, Körperlage und Raumgeräusche. Die Untersuchungsräume wurden während der gesamten Untersuchungsdauer videoüberwacht. Die erhobenen Daten wurden durch langjährig erfahrene Mitarbeiter standardisiert computergestützt und visuell ausgewertet und in Zusammenschau mit den Videoaufzeichnungen auf Plausibilität geprüft. Hierbei kam die Software RemLogic (Fa. Natus Medical, Pleasanton, Kalifornien, USA) zum Einsatz.

Die Einteilung der Polysomnographiebefunde erfolgte anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index:

- Normalbefund und Einschluss in die Kontrollgruppe:  $AHI < 5 / h$
- Leichtgradiges OSAS:  $AHI \geq 5, < 15 / h$
- Mittelgradiges OSAS:  $AHI \geq 15, < 30 / h$
- Schwergradiges OSAS:  $AHI \geq 30 / h$

In der Polysomnographie wurden erfasst: Die gesamte Aufzeichnungszeit (d.h. die Zeit von Beginn bis Ende der polysomnographischen Überwachung), die Schlafperiode (d.h. die Zeit von erstmaligem Einschlafen bis endgültigem Aufwachen), die Wachzeit nach Schlafbeginn und die gesamte tatsächliche Schlafzeit, ggf. die Anzahl von Wachphasen,

die Latenz von Aufzeichnungsbeginn bis Einschlafen sowie zu den einzelnen Schlafstadien. Apnoen und Hypopnoen wurden als Gesamtzahl und als Index pro Stunde sowie nach ihrer Genese (obstruktiv, zentral, gemischt) aufgeschlüsselt erfasst, die durchschnittliche sowie die maximale Länge der Apnoen und Hypopnoen und ggf. die Abhängigkeit von der Körperlage wurde erfasst, zusätzlich wurde der Sauerstoff-Entsättigungs-Index (ODI) bestimmt (einschließlich Gesamtzahl von Sättigungsabfällen und Höhe des Sättigungsabfalls). Periodische Beinbewegungen (periodic leg movements, PLM) wurden neben der Gesamtzahl EEG-korreliert auf die Schlafstadien bezogen dokumentiert, PLM-assozierte Arousals wurden ebenfalls festgestellt. Schnarchen wurde ebenfalls mit Gesamtzeit und Anteil an der gesamten Schlafzeit sowie der durchschnittlichen und maximalen Länge der Schnarchepisoden erfasst. Die dokumentierten Arousals wurden neben der Erfassung der Gesamtzahl und des Arousal-Index unterteilt nach ihrer Genese (apnoe-/hypopnoebedingt, entsättigungsbedingt, Schnarch-Arousals, PLM-Arousals, RERA)

#### 2.4 Angiologische Untersuchung und Strain Imaging

Die angiologische Untersuchung erfolgte durch langjährig erfahrene Untersucher anhand eines standardisierten Vorgehens. Zusätzlich zum üblichen Untersuchungsgang, der mindestens die Erfassung des Knöchel-Arm-Index sowie eine zweidimensionale Gefäßuntersuchung zur Diagnostik von atherosklerotischen Plaques umfasst, wurde eine EKG-getriggerte, mindestens vier Zyklen umfassende, B-Modus-Ultraschall-Aufzeichnung der Arteria carotis communis in der kurzen Achse etwa einen Zentimeter unterhalb des Bulbus caroticus durchgeführt (Philips iE 33, Fa. Philips Healthcare GmbH, Hamburg, Deutschland). Die Aufzeichnung wurde anschließend mittels des Programmes „ImageArena 4.6“ (Fa. Tomtec Imaging Systems GmbH, Unterschleißheim, Deutschland) computerassistent ausgewertet.

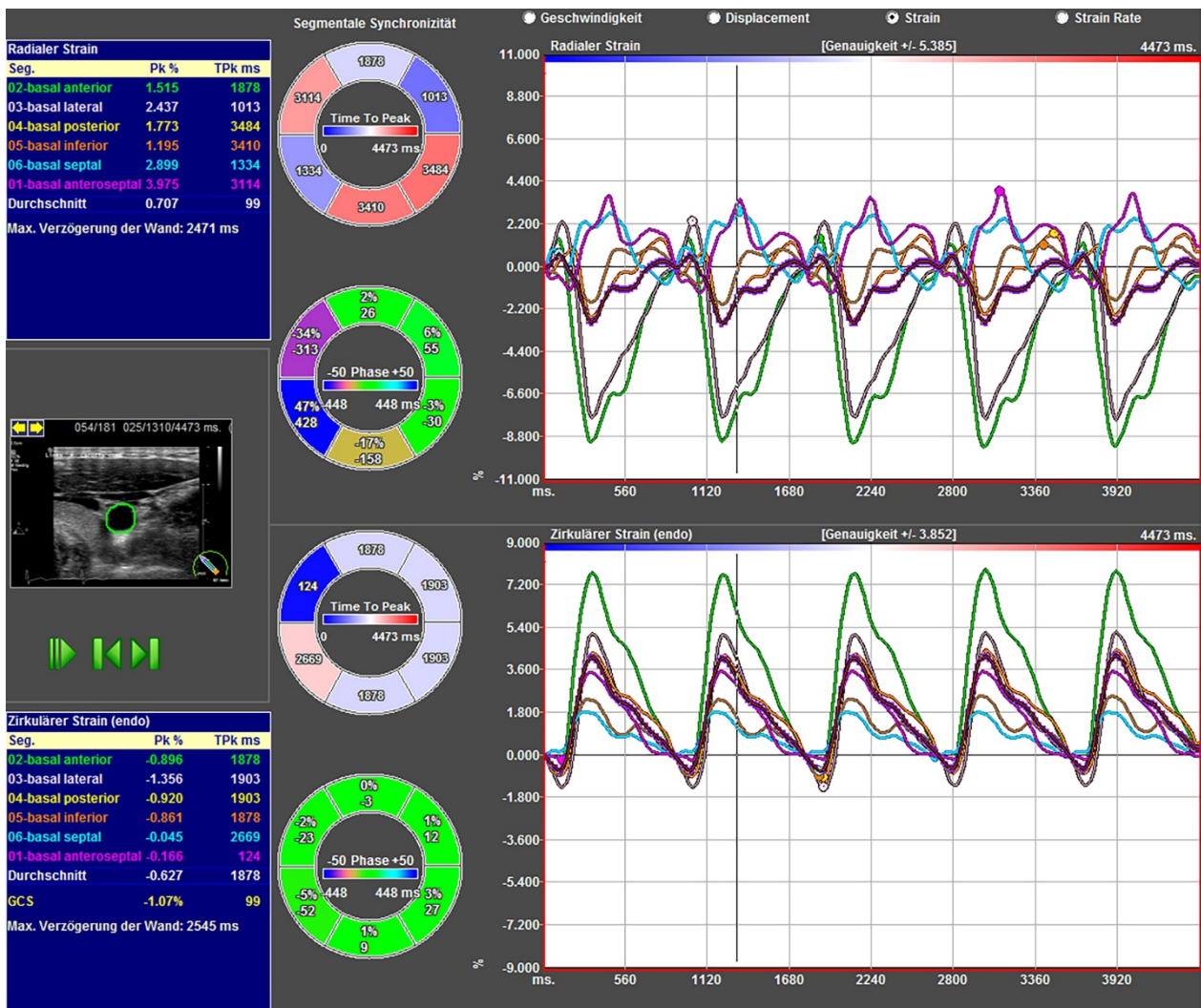
Hierfür wurde nach einer händischen Markierung der Gefäßwand der Arteria carotis communis automatisch eine „region of interest“ errechnet, die Gefäßlumen und Wandschichten umfasst. Anschließend wurde auf diese ROI das Speckle-Tracking-Verfahren angewendet und das **Displacement** (d.h. die räumliche Bewegung innerhalb des Ultraschallbildes), die **Bewegungsgeschwindigkeit**, der **Strain** (d.h. die Veränderung der Größe



der ROI, angegeben in Prozent der ursprünglichen Größe) sowie die **Strain Rate** (d.h. die Auftragung der Strains gegen die Zeit) errechnet. Die errechneten Werte wurden nach dem Muster von **Abb. 4** ausgegeben.

## 2.5 Statistische Auswertung

Die Daten wurden zunächst in Microsoft Excel 2010 gesammelt und geordnet, anschließend erfolgte der Übertrag und die statistische Auswertung mit IBM SPSS in der Version 22.



**Abb. 4:** Exemplarische Darstellung des Strain-Imaging-Auswertungsbildschirmes. Ganz links die Aufgliederung der Messsegmente mit den zugehörigen Messwerten sowie das Referenzbild aus der Sonographie, rechts daneben die Darstellung der Synchronizität der einzelnen Segmente und ganz rechts die Auftragung der einzelnen Segmente über die Zeit.

Kategoriale Variablen wurden mittels Chi-Quadrat-Test, Unterschiede in den Mittelwerten zwischen beiden Gruppen mit dem *t*-Test nach Student verglichen. Ein p-Wert von  $< 0,05$  wurde als statistisch signifikant bewertet. Zum Ausschluss von Störfaktoren auf den Gefäßstatus wurde ein generalisiertes lineares Modell mit einer kovariaten Variablen verwendet.

Ergänzend wurde eine Subgruppenanalyse nach Schweregrad der OSA durchgeführt, hierbei wurden Patienten mit einem leichtgradigen ( $AHI < 15$ ) sowie mit einem mittel- bis schwergradigem OSA ( $AHI \geq 15$ ) zusammengefasst und verglichen.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Klinische Charakteristika

Insgesamt wurden 43 Patienten eingeschlossen, davon 17 Patienten mit einem AHI unter 5/h in die Kontrollgruppe, 7 Patienten mit einem AHI von  $\geq 5/h$  und  $< 15/h$ , 8 Patienten mit einem AHI von  $\geq 15/h$  und  $< 30/h$  und 11 Patienten mit einem AHI von  $\geq 30/h$ .

Die Baseline-Charakteristika (Tabelle 1) folgen insgesamt der typischen Epidemiologie der OSA. Überwiegend sind Männer betroffen, Komorbiditäten wie Adipositas, Diabetes mellitus, arterielle Hypertonie und arterielle Verschlusskrankheit treten häufig auf. Signifikante Unterschiede zwischen OSA- und Kontrollgruppe zeigen sich lediglich beim BMI, hier weisen die OSA-Patienten einen signifikant höheren BMI auf. In der OSA-Gruppe zeigten insgesamt vier Patienten eine klinisch signifikante Herzinsuffizienz (jeweils ein Patient im Stadium NYHA I und II, zwei Patienten im Stadium NYHA III). Klappenvitien oder pulmonale Hypertonie waren bei keinem der eingeschlossenen Patienten nachweisbar.

**Tab. 1:** Baseline-Charakteristika

	OSA-Gruppe (n = 26)		Kontrollgruppe (n = 17)
	Wert	p*	Wert
Männliches Geschlecht [%]	20 / 26 [76,9 %]	n.s.	9 / 17 [52,9 %]
Alter [Jahre]	60,1 $\pm$ 2,5	n.s.	57,6 $\pm$ 1,4
BMI [kg/m <sup>2</sup> ]	32,6 $\pm$ 1,0	p < 0,05	23,2 $\pm$ 0,7
Nikotinabusus ** [%]	13 / 21 [61,9 %]	n.s.	8 / 21 [38,1 %]
Diabetes mellitus [%]	5 / 26 [19,2 %]	n.s.	0 / 17 [0 %]
Koronare Herzerkrankung [%]	7 / 26 [26,9 %]	p < 0,05	0 / 17 [0 %]
Arterieller Hypertonus [%]	20 / 26 [76,9 %]	n.s.	10 / 16 [62,5 %]
Arterielle Verschlusskrankheit [%]	2 / 26 [7,7 %]	n.s.	0 / 17 [0 %]
Hypercholesterinämie [%]	7 / 26 [26,9 %]	n.s.	4 / 14 [28,6 %]

\* Vergleich gegen Kontrollgruppe; \*\* aktueller *und* ehemaliger Nikotinabusus; n.s. nicht signifikant

#### 3.2 Angiologische Ergebnisse

In den erhobenen Strain-Imaging-Daten (Tabelle 2) zeigten sich in der OSA-Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikante Unterschiede beim zirkumferenziellen Strain

( $2,19 \pm 1,52$  % vs.  $4,17 \pm 1,38$  % in der Kontrollgruppe, Abbildung 5), beim radialen Displacement ( $0,10 \pm 0,70$  mm vs.  $0,16 \pm 0,68$  mm, Abbildung 6) sowie bei der zirkumferenziellen Strain Rate ( $0,22 \pm 0,17$  1/s vs.  $0,31 \pm 0,88$  1/s, Abbildung 7). Die radiale Strain Rate (Abbildung 8) war ebenso wie radiale und Rotationsgeschwindigkeit, Rotationsdisplacement sowie radiale Strains nicht signifikant unterschiedlich.

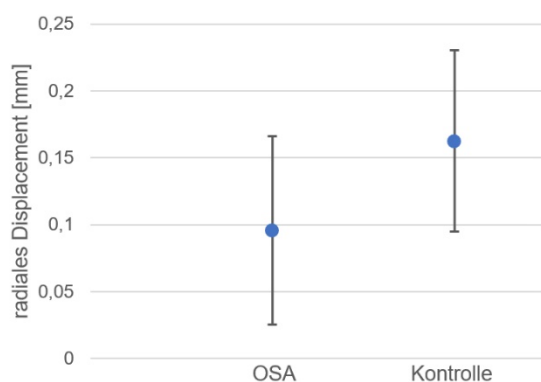
**Tab. 2:** Vergleich von OSA und Kontrollgruppe

Displacement, zirkumferenzieller Strain und zirkumferenzielle Strain Rate sind signifikant reduziert.

	OSA (alle Schweregrade) (n = 26)		Kontrolle (n = 17)
	Wert	p*	Wert
Radiales Displacement [mm]	$0,10 \pm 0,70$	< 0,001	$0,16 \pm 0,68$
Zirkumferenzieller Strain [%]	$2,19 \pm 1,52$	< 0,001	$4,17 \pm 1,38$
Radiale Strain Rate [1/s]	$0,32 \pm 0,20$	n.s.	$0,33 \pm 0,06$
Zirkumferenzielle Strain Rate [1/s]	$0,22 \pm 0,17$	< 0,05	$0,31 \pm 0,08$

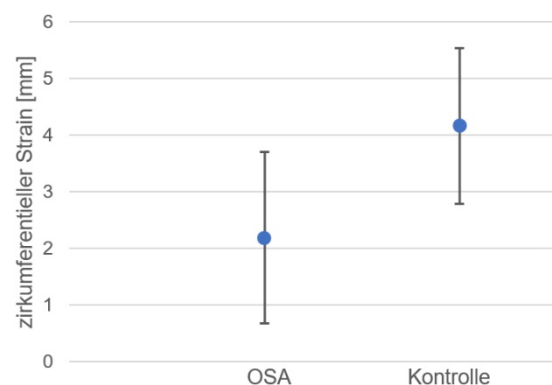
\* Vergleich gegen Kontrollgruppe; n.s. nicht signifikant

In der Subgruppenanalyse zeigten sich zunächst keine signifikanten Unterschiede zwischen leichter und mittel- bis schwergradiger OSA. Erst nach getrenntem Vergleich der Subgruppen mit der Kontrollgruppe waren signifikante Unterschiede erkennbar (Tabelle 3). Hierbei zeigte sich mit zunehmendem AHI auch eine stärkere Einschränkung der arteriellen Compliance. Während bei der leichtgradigen OSA lediglich der zirkumferenzielle Strain im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant verringert war, zeigten sich in der



**Abb. 5:** Radiales Displacement [mm]

Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung. In der OSA-Gruppe ist das Displacement als Entsprechung der erhöhten Steifigkeit vermindert.



**Abb. 6:** Zirkumferenzieller Strain [%]

Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung. Bei den OSA-Patienten ist der zirkumferenzielle Strain als Ausdruck der verminderten arteriellen Compliance signifikant reduziert.

**Tab. 3:** Subgruppenanalyse Strain Imaging

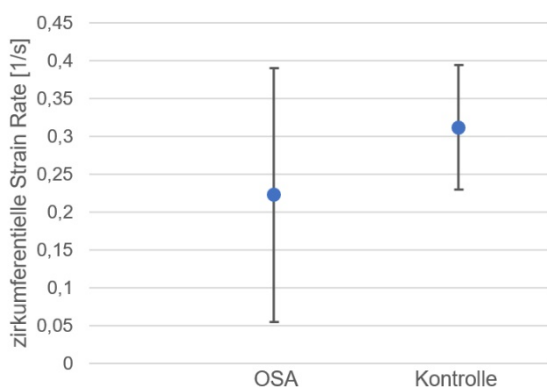
Mit zunehmender Ausprägung der OSA nehmen Displacement, Strain und Strain Rate als Ausdruck der eingeschränkten arteriellen Compliance ab.

	Leichtgradige OSA (n = 7)		Mittel- bis schwergradige OSA (n = 19)		Kontrolle (n = 17)
	Wert	p*	Wert	p*	Wert
rDis [mm]	0,11 ± 0,09	n.s.	0,09 ± 0,06	< 0,05	0,16 ± 0,07
cStr [%]	2,50 ± 1,68	< 0,05	2,07 ± 1,48	< 0,001	4,17 ± 1,38
rStrR [1/s]	0,40 ± 0,25	n.s.	0,29 ± 0,17	n.s.	0,33 ± 0,06
cStrR [1/s]	0,26 ± 0,18	n.s.	0,21 ± 0,17	< 0,05	0,31 ± 0,08

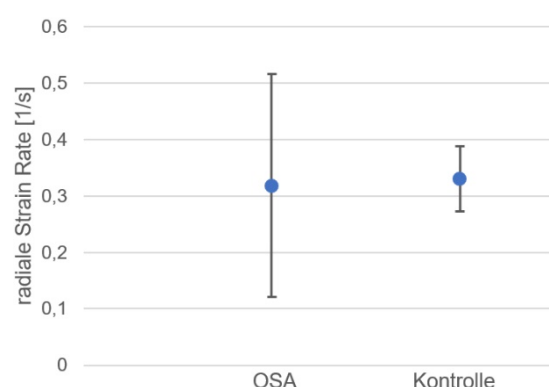
\* Vergleich gegen Kontrollgruppe; n.s. nicht signifikant; rDis radiales Displacement; cStr zirkumferenzieller Strain; rStrR radiale Strain Rate; cStrR zirkumferenzielle Strain Rate

Gruppe mit mittel- bis schwergradiger OSA signifikant verringerte zirkumferenzielle Strains, zirkumferenzielle Strain Rate sowie radiales Displacement.

In einer weiteren Subgruppenanalyse wurde lediglich die Patienten mit **schwergradiger** OSA mit der Kontrollgruppe verglichen. Auch hierbei zeigten sich signifikante Unterschiede im zirkumferenziellen Strain ( $2,17 \pm 1,66$  % vs.  $4,17 \pm 1,38$  % in der Kontrollgruppe) und im radialen Displacement ( $0,10 \pm 0,07$  mm vs.  $0,16 \pm 0,68$  mm), in der zirkumferenziellen Strain Rate zeigten sich in dieser Subgruppenanalyse keine signifikanten Unterschiede (Tabelle 4).



**Abb. 8:** Zirkumferenzielle Strain Rate [1/s] Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung. Die zirkumferenzielle Strain Rate ist – analog zum zirkumferenziellen Strain – bei der Gruppe der OSA-Patienten signifikant vermindert.



**Abb. 7:** Radiale Strain Rate [1/s] Aufgetragen sind jeweils die Mittelwerte mit Standardabweichung. In der radialen Strain Rate ergeben sich keine wesentlichen Unterschiede.

**Tab. 4:** Subgruppenanalyse schwere OSA vs. Kontrollgruppe

Auch beim isolierten Vergleich der Patienten mit schwergradiger OSA mit der Kontrollgruppe zeigten sich der zirkumferenzielle Strain sowie das radiale Displacement signifikant eingeschränkt.

	Schwergradige OSA (n = 19)		Kontrolle (n = 17)
	Wert	p*	Wert
rDis [mm]	0,10 ± 0,07	< 0,05	0,16 ± 0,07
cStr [%]	2,17 ± 1,66	< 0,01	4,17 ± 1,38
rStrR [1/s]	0,33 ± 0,21	n.s.	0,33 ± 0,06
cStrR [1/s]	0,23 ± 0,20	n.s.	0,31 ± 0,08

\* Vergleich gegen Kontrollgruppe; *n.s.* nicht signifikant; *rDis* radiales Displacement; *cStr* zirkumferenzieller Strain; *rStrR* radiale Strain Rate; *cStrR* zirkumferenzielle Strain Rate

In unserem Untersuchungskollektiv zeigte sich eine signifikante Korrelation von AHI und zirkulärem Strain (Korrelationskoeffizient Spearman-Rho 0,429,  $p < 0,05$ ) sowie eine signifikante negative Korrelation von AHI und radialem Displacement (Korrelationskoeffizient Spearman-Rho -0,369,  $p < 0,05$ ).

### 3.3 Laboruntersuchungen

Beide OSA-Gruppen zeigten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein signifikant erhöhtes Fibrinogen ( $3,3 \pm 0,8$  g/l bzw.  $4,0 \pm 0,6$  g/l vs.  $2,6 \pm 0,3$  g/l). Darüber hinaus waren bei den Patienten mit leichtgradiger OSA im Vergleich zur Kontrollgruppe das CRP ( $7,3 \pm 5,3$  mg/l vs.  $1,7 \pm 1,4$  mg/l), D-Dimere ( $0,46 \pm 0,23$  mg/l vs.  $0,23 \pm 0,12$  mg/l), Erythrozytenverteilungsbreite ( $13,6 \pm 1,1$  % vs.  $12,3 \pm 0,6$  %) und Thrombozytenzahl ( $303 \pm 38$  G/l vs.  $220 \pm 35$  G/l) signifikant erhöht, Hämoglobin ( $13,2 \pm 0,6$  g/dl vs.  $15,1 \pm 0,7$  g/dl), Hämatokrit ( $39 \pm 1$  % vs.  $44 \pm 2$  %) und MCHC ( $34 \pm 1$  g/dl vs.  $35 \pm 1$  g/dl) waren signifikant niedriger (Tabelle 5).

**Tab. 5:** Laboruntersuchungen

In der Kontrollgruppe liegen nur zu einem Teil der untersuchten Patienten Werte vor.

	Mittel- bis schwer- gradige OSA (n = 19)		Leichtgradige OSA (n = 7)		Kontrolle (n = 7)
	Wert	p*	Wert	p*	Wert
Gesamtcholesterin [mg/dl]	189 ± 38	n.s.	205 ± 43	n.s.	194 ± 12
HDL-Cholesterin [mg/dl]	45 ± 10	n.s.	44 ± 15	n.s.	58 ± 19
LDL-Cholesterin [mg/dl]	136 ± 72	n.s.	138 ± 36	n.s.	122 ± 15
Lipoprotein (a) [mg/l]	232 ± 299	n.s.	426 ± 515	n.s.	209 ± 353
CRP [mg/l]	3,2 ± 2,6	n.s.	7,3 ± 5,3	< 0,05	1,7 ± 1,4
IL-6 [pg/ml]	3,1 ± 5,3	n.s.	2,4 ± 2,1	n.s.	0,6 ± 1,7
IL-2-Rez. [U/ml]	474 ± 227,1	n.s.	514,6 ± 120,9	n.s.	540,3 ± 118,2
Fibrinogen [g/l]	3,3 ± 0,8	< 0,01	4,0 ± 0,6	< 0,01	2,6 ± 0,3
D-Dimere [mg/l]	0,46 ± 0,68	n.s.	0,46 ± 0,23	< 0,05	0,23 ± 0,12
Leukozyten [G/l]	7,35 ± 2,08	n.s.	6,69 ± 1,22	n.s.	6,09 ± 0,87
Erythrozyten [T/l]	4,9 ± 0,4	n.s.	4,6 ± 0,3	< 0,05	5 ± 0,3
Hämoglobin [g/dl]	14,5 ± 1,0	n.s.	13,2 ± 0,6	< 0,01	15,1 ± 0,7
Hämatokrit [%]	43 ± 2	n.s.	39 ± 1	< 0,01	44 ± 2
MCV [fl]	88 ± 5	n.s.	86 ± 4	n.s.	88 ± 3
MCH [pg]	30 ± 2	n.s.	29 ± 1	n.s.	31 ± 2
MCHC [g/dl]	34 ± 1	n.s.	34 ± 1	< 0,05	35 ± 1
EVV [%]	13,3 ± 1,2	n.s.	13,6 ± 1,1	< 0,05	12,3 ± 0,6
Thrombozyten [G/l]	239 ± 42	n.s.	303 ± 38	< 0,05	220 ± 35
MPV [fl]	10,8 ± 0,6	n.s.	10,5 ± 0,6	n.s.	10,7 ± 0,7

\* Vergleich jeweils gegen Kontrollgruppe; n.s. nicht signifikant; CRP hochsensitives C-reaktives Protein; IL-6 Interleukin-6; IL-2-Rez. Interleukin-2-Rezeptor; MCV mittleres korpuskuläres Volumen; MCH mittleres korpuskuläres Hämoglobin; MCHC mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration

## 4. Diskussion

### 4.1 Studienlage

Nach unserem Kenntnisstand ist die vorliegende Untersuchung die erste, die Strain-Imaging-Methoden verwendet, um bei OSA-Patienten Veränderungen der Gefäßcompliance zu untersuchen. Daten aus der eigenen Klinik zeigen, dass ein relevanter Anteil von pAVK-Patienten zusätzlich unter einer OSA leidet. Darüber hinaus ist die OSA mit vielen weiteren kardiovaskulären Erkrankungen assoziiert, die wiederum jeweils Assoziationen mit der pAVK aufweisen.

Frühere Untersuchungen zeigten bereits eine Korrelation von AHI und Pulswellengeschwindigkeit, darüber hinaus weisen OSA-Patienten ein proinflammatorisches und prothrombogenes Potential auf (erhöhte Fibrinogenspiegel, erhöhtes CRP, höhere Spiegel von proinflammatorischen Mediatoren, z.B. Interleukin-8).

Insofern erscheint bereits pathophysiologisch naheliegend, dass die OSA – analog zur arteriellen Hypertonie oder dem Vorhofflimmern – einen Einfluss auf die Entwicklung oder Aggravierung einer pAVK nehmen kann.

Strain Imaging ist eine relativ neue, vielversprechende Ergänzung der Standarddiagnostik bei klinischem Verdacht auf eine pAVK. Das ursprünglich im Bereich der Echokardiographie – und hierbei vor allem bei der Beurteilung des rechten Ventrikels – eingesetzte Verfahren erlaubt eine Einschätzung der elastischen Eigenschaften von Gefäßen auch ohne Vorliegen von atherosklerotischen Plaques oder einer sichtbaren Zunahme der Intima-Media-Dicke.

### 4.2 Diskussion der Methoden

Die Schlaflabordiagnostik und auch die Untergliederung in Subgruppen anhand des Schweregrades der OSA folgt dem etablierten internationalen Standard nach ICSD-3. Danach wird bei einem AHI von über 5 die Diagnose einer OSA gestellt, sofern weitere Symptome (z.B. Tagesschläfrigkeit, Schnarchen) oder Begleiterkrankungen hinzukommen, bei einem AHI von über 15 kann direkt die Diagnose gestellt werden.



Dass bei einem AHI von über 5, jedoch unter 15 die Diagnose nur in der Zusammenschau mit Komorbiditäten oder Symptomatik gestellt werden darf, trägt der Tatsache Rechnung, dass der AHI eine ausgeprägte intraindividuelle Variabilität aufweist, die teilweise einer Differenz von 10/h entsprechen kann (White et al., 2015). Ebenso ist zu berücksichtigen, dass die Situation im Schlaflabor als solche ein (prinzipbedingt allenfalls teilweise eliminierbarer) Störfaktor ist, der zu einem beeinträchtigten Nachtschlaf führen kann: Krankenhausaufenthalt an sich, ungewohnte Umgebung sowie Bewegungseinschränkungen durch die Überwachungsgeräte werden von vielen Patienten im Anschluss an die Schlaflaboruntersuchung als störend beschrieben.

Dies berücksichtigend, erscheint es für die Zwecke unserer Untersuchung dennoch angemessen, auch Patienten mit einem formal nur gering erhöhten AHI in die Gruppe „leichtgradige OSA“ einzuschließen, da bereits im Vorfeld durch den zuweisenden Arzt eine Risikostratifizierung erfolgt ist und der Einweisung ins Schlaflabor entweder eine relevante Klinik (Tagesmüdigkeit oder Einschlafneigung) oder Komorbiditäten zugrunde liegen, die bei einem AHI von über 5 die Diagnosestellung erlauben.

Wie jedes Ultraschallverfahren ist auch das Strain Imaging grundsätzlich untersucherabhängig. Um diesen Effekt möglichst zu reduzieren, wurden die ausgewerteten Ultraschallsequenzen nach einem standardisierten Untersuchungsgang jeweils durch langjährig erfahrene Untersucher erhoben, die auch außerhalb dieser Untersuchung regelmäßig für Strain-Imaging-Auswertungen bestimmte Untersuchungen durchführen.

Zusätzlich wurden die Sequenzen noch vor der Strain-Imaging-Auswertung visuell überprüft, um Sequenzen mit ausgeprägten Bewegungsartefakten oder ungenügender Bildqualität von vornherein von der Auswertung auszuschließen.

Strain Imaging ist eine relativ neue Untersuchungsform, die erst seit einigen Jahren auch für die Evaluation von Gefäßeigenschaften eingesetzt wird. Anhand mehrerer allgemein akzeptierter Parameter ist die Methode validiert worden, u.a. gegen den kardialen Kalziumindex und die Intima-Media-Dicke (hierbei zeigten die zirkumferenziellen Strains sogar eine bessere Korrelation zur Ausprägung der Atherosklerose als die IMT).

Derzeit stehen keine Referenzwerte für die Strain-Imaging-Parameter zur Verfügung, eine Einordnung des Befundes ist insofern nur anhand von Vergleichsgruppen möglich. Zur Festlegung von Referenzwerten sind hier weitergehende Untersuchungen erforderlich.

Das standardisierte Laborprofil enthielt einerseits etablierte kardiovaskuläre Risikomarker (Cholesterin, Lipoprotein(a)), andererseits weniger spezifische Inflammationsmarker (Interleukin-6, löslicher Interleukin-2-Rezeptor) sowie Fibrinogen und D-Dimere als Marker für eine gesteigerte Thrombogenität. Interleukin-6 wird mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko in Verbindung gebracht (Lai et al., 2009). Für Interleukin-2 wird eine Assoziation mit der Intima-Media-Dicke diskutiert, die einen etablierten Surrogatmarker einer pAVK darstellt (Elkind et al., 2005).

### 4.3 Diskussion der Ergebnisse

Die OSA-Patienten weisen signifikant häufiger eine reduzierte arterielle Compliance auf als das Kontrollkollektiv, auch ohne dass atherosklerotische Plaques nachweisbar waren. Analog zu früheren Untersuchungen zeigte sich auch in unserem Kollektiv eine hohe Variabilität in den radialen Strains, signifikante Unterschiede zwischen OSA- und Kontrollgruppe waren bei diesem Parameter nicht nachweisbar.

Die ausgeprägtesten Differenzen zeigten sich auch in unserer Untersuchung bei den zirkumferenziellen Strains: nur diese waren in allen Subgruppenvergleichen signifikant verändert. Das radiale Displacement und die zirkumferenzielle Strain Rate zeigten nur bei mittel- bis höhergradiger OSA signifikante Unterschiede. Anhand der vorliegenden Untersuchung lässt sich jedoch nicht eindeutig festlegen, ob der zirkumferenzielle Strain tatsächlich der sensitivere Parameter ist.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index zeigt eine signifikante Korrelation mit dem zirkumferenziellen Strain (Spearman-Rho 0,429,  $p < 0,05$ ). Bekanntermaßen besteht jedoch eine signifikante Korrelation von AHI und BMI (Iguchi et al., 2013), sodass hier ein Störeinfluss durch den BMI angenommen werden muss. Entsprechend zeigt eine erneute Analyse mit Berücksichtigung des BMI als Kovariate keine signifikante Korrelation zwischen AHI und Strain mehr. Eine ähnliche Untersuchung von Drager et al. zeigte jedoch eine signifikante Korrelation von AHI und Pulswellengeschwindigkeit (Drager et al., 2005), insofern ist ein entsprechender Zusammenhang prinzipiell plausibel, anhand der vorliegenden Daten jedoch nicht nachweisbar.

Die Laboruntersuchungen sind insgesamt aufgrund der relativ geringen Probandenanzahl in der Kontrollgruppe nur sehr zurückhaltend zu bewerten.

Beide OSA-Subgruppen zeigen signifikant erhöhte Fibrinogenspiegel, die seit langem mit der Atherosklerose assoziiert werden (Folsom et al., 1997; Heinrich et al., 1994; Menti et al., 2016). Auch die erhöhten Thrombozytenwerte passen zu einer Aktivierung des Gerinnungssystems. Das – nur in der Gruppe mit leichtgradiger OSA signifikant – erhöhte CRP entspricht am ehesten einem laborchemischen Korrelat der gesteigerten proinflammatorischen Mediatoren bei OSA dar. IL-6 und sIL-2-R waren nicht signifikant verändert.

Paradoxerweise sind Hämoglobin und Hämatokrit in den OSA-Gruppen im Vergleich zur Kontrollgruppe **erniedrigt**. Pathophysiologisch wäre aufgrund rezidivierender Hypoxämien hier eher ein kompensatorischer Anstieg zu erwarten. Als Erklärung hierfür ist am ehesten das kleine, sehr heterogene Patientenkollektiv und insbesondere die sehr kleine, für Ausreißer anfällige, Kontrollgruppe anzunehmen.

Bei insgesamt fünf Patienten zeigte sich nebenbefundlich ein deutlich erhöhtes Lipoprotein(a) auf mehr als den dreifachen oberen Referenzwert. Drei dieser Patienten zeigten ein schweres OSA mit einem AHI von über 30/h, bei einem Patienten wurde ein OSA ausgeschlossen und ein weiterer Patient zeigte einen AHI von 6,2/h. Gleichzeitig zeigten die Patienten mit den höchsten AHI (102,5/h bzw. 75,8/h) jeweils unauffällige Lipoprotein(a)-Spiegel deutlich unterhalb des oberen Referenzwertes. Auch in der Literatur finden sich keine Hinweise auf eine klinisch relevante Assoziation von OSA und erhöhtem Lipoprotein(a).

Einige prinzipielle Limitationen der vorliegenden Untersuchungen müssen berücksichtigt werden:

Das Patientengut ist ausgesprochen heterogen und ein relevanter Anteil der Patienten wies bereits vor der Untersuchung Komorbiditäten auf, die entweder atherosklerotische Veränderungen begünstigen können oder selbst Folgeerscheinungen einer Atherosklerose sind. Ebenso wie die relativ geringe Patientenzahl macht dies die Untersuchung anfällig für Störfaktoren, die nicht immer durch statistische Verfahren detektiert und ausgeschaltet werden können. Insofern ist eine Folgeuntersuchung mit einer größeren Patientenzahl erstrebenswert.

Weiterhin ist der Faktor Zeit zu berücksichtigen. Das Einschlusskriterium „Untersuchung bei Diagnosestellung **oder** vor erstmaligem Therapiebeginn“ kann hier lediglich einen Kompromiss darstellen: einige Patienten werden erst Wochen oder Monate nach polysomnographischer Diagnosesicherung auf eine CPAP-Therapie eingestellt, bei manchen Patienten fanden Diagnostik und Therapiebeginn im gleichen stationären Aufenthalt statt. Das Intervall zwischen Erkrankungsbeginn und Diagnosestellung lässt sich letztlich überhaupt nicht einschätzen.

Einige Patienten berichteten bei der Schlaflaboraaufnahme, sie würden bereits seit Jahren schnarchen, die Tagesmüdigkeit sei aber erst seit einigen Wochen bis Monaten aufgetreten. Andere Patienten wurden aufgrund von Komorbiditäten ins Schlaflabor überwiesen und zeigten einen ausgeprägten objektiven Befund ( $AHI > 80/h$ ), zeigten jedoch klinisch keinerlei OSA-suspekte Beschwerden.

Auch hier wäre eine größere Fallzahl erforderlich, um entsprechende Subgruppen bilden und nach dem Intervall zwischen Diagnosestellung und Therapieeinleitung differenzieren zu können.

Darüber hinaus beziehen sich einige andere Untersuchungen explizit auf die Intima-Media-Dicke. Diese wurde in unserer Untersuchung nicht explizit erhoben und lässt sich auch nicht in allen Fällen valide aus den dokumentierten Ultraschallsequenzen bestimmen.

#### 4.4 Folgerungen

Strain-Imaging-Parameter zeigen bereits signifikante Veränderungen, bevor klassische atherosklerotische Plaques nachweisbar sind. Hierbei scheint insbesondere der zirkumferenzielle Strain geeignet zu sein, um Einschränkungen in der arteriellen Compliance zu detektieren. Insbesondere bei ausgeprägteren Befunden zeigen auch radiales Displacement und zirkumferenzielle Strain Rate signifikante Veränderungen, und auch diese Parameter weisen bereits Veränderungen auf, bevor Plaques nachweisbar werden.

Die vorliegenden Daten unterstützen die Ansicht, dass die OSA einen unabhängigen Risikofaktor für eine Atherosklerose darstellt, und dass Strain-Imaging-Parameter

grundsätzlich geeignet sind, bereits in einem frühen Stadium eine sich entwickelnde Atherosklerose nachzuweisen. Es sind jedoch weitergehende Untersuchungen notwendig, um Referenzwerte festzulegen, anhand derer eine Risikostratifizierung erfolgen kann.

Für die klinische Praxis stellt sich die Frage, ob und ggf. inwieweit diese sich entwickelnde Atherosklerose – ohne bereits bestehende Plaques – reversibel sein könnte. Für Patienten mit arterieller Hypertonie konnte bereits gezeigt werden, dass eine adäquate, konsequent durchgeführte CPAP-Therapie zu einer Senkung der Blutdruckwerte führt (Chirinos et al., 2014; Haentjens et al., 2007), bei Patienten mit Vorhofflimmern kann die nächtliche CPAP-Beatmung die Rezidivrate mit und ohne interventionelle Ablationstherapie senken (Kanagala et al., 2003). Sajkov et al konnten bei OSA-Patienten unter adäquater CPAP-Therapie eine Verbesserung der pulmonalen Hämodynamik zeigen, bei Patienten mit diagnostizierter pulmonaler Hypertension waren diese Effekte am größten (Sajkov et al., 2002). In der Untersuchung von Drager et al. zeigte sich auch ein positiver Einfluss der CPAP-Therapie auf die Intima-Media-Dicke (Drager et al., 2007). Auch bei Dyslipidämien zeigt eine Untersuchung eine Senkung von Gesamt- und LDL-Cholesterin unter CPAP-Therapie (Buechner N et al., 2001).

Insofern ist eine potentielle Reversibilität der Strain-Imaging-Parameter unter adäquater CPAP-Therapie zumindest pathophysiologisch naheliegend, hierfür wären jedoch weitere Untersuchungen mit Verlaufskontrollen unter adäquater CPAP-Therapie – in Anbetracht der erfahrungsgemäß relativ geringen Therapieadhärenz auch mit deutlich größeren Patientenzahlen – erforderlich.

## 5. Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe geht mit vielfältigen Komorbiditäten einher: die Prävalenz von arterieller Hypertonie, Adipositas, Diabetes mellitus, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und pulmonaler Hypertonie ist hoch. Ein relevanter Anteil der OSA-Patienten weist auch eine pAVK auf. Bei einigen Komorbiditäten (arterielle Hypertonie, Vorhofflimmern) wurde bereits eine Befundbesserung unter adäquater OSA-Therapie dokumentiert.

Für die vorliegende Arbeit wurden OSA-Patienten mit Strain-Imaging-Verfahren auf Veränderungen der elastischen Eigenschaften von Arterien untersucht, die einer makroskopischen pAVK mit Plaquebildung vorausgehen können.

Die festgestellten Veränderungen in den Strain-Messungen zeigen, dass OSA-Patienten signifikant häufiger kompromittierte elastische Gefäßeigenschaften aufweisen als ein Kontrollkollektiv. Hierbei scheint insbesondere der zirkumferenzielle Strain eine gute Risikostratifizierung zu ermöglichen.

Anhand des relativ kleinen Kollektives lässt sich nicht eindeutig nachweisen, dass eine schwerere Ausprägung der OSA auch mit stärkeren Beeinträchtigungen der arteriellen Compliance einhergeht, jedoch legen die vorliegenden Daten einen entsprechenden Zusammenhang zumindest nahe.

Um die klinische Relevanz und therapeutische Implikationen genauer einschätzen zu können und um Referenzwerte festzulegen, sind weitere Untersuchungen erforderlich, insbesondere im Hinblick auf den weiteren Verlauf unter CPAP- und chirurgischer Therapie.

## 6. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Beispiel eines Polysomnographie-Befundes.....	2
Abb. 2: Beispieldarstellung einer farbkodierten Duplexsonographie .....	2
Abb. 3: Exemplarische Darstellung der Strain-Kernel .....	2
Abb. 4: Exemplarische Darstellung des Strain-Imaging-Auswertungsbildschirmes .....	2
Abb. 5: Radiales Displacement [mm] .....	2
Abb. 6: Zirkumferenzieller Strain [%].....	2
Abb. 7: Zirkumferenzielle Strain Rate [1/s].....	2
Abb. 8: Radiale Strain Rate [1/s].....	2

## 7. Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Baseline-Charakteristika .....	35
Tab. 2: Vergleich von OSA- und Kontrollgruppe .....	36
Tab. 3: Subgruppenanalyse Strain Imaging .....	37
Tab. 4: Subgruppenanalyse schwere OSA vs. Kontrollgruppe .....	38
Tab. 5: Laboruntersuchungen .....	39



## 8. Literaturverzeichnis

Adegunsoye A, Ramachandran S. Etiopathogenetic mechanisms of pulmonary hypertension in sleep-related breathing disorders. *Pulm Med* 2012; 2012: 273591

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014

Amos RS, Wright V. Mönckeberg's arteriosclerosis and metabolic bone disease. *Lancet* 1980; 316: 248–249

Amra B, Niknam N, Sadeghi MMM, Rabbani M, Fietze I, Penzel T. Obstructive sleep apnea and postoperative complications in patients undergoing coronary artery bypass graft surgery: a need for preventive strategies. *Int J Prev Med* 2014; 5: 1446–1451

Anderson ICW, Sedaghat AR, McGinley BM, Redett RJ, Boss EF, Ishman SL. Prevalence and severity of obstructive sleep apnea and snoring in infants with Pierre Robin sequence. *Cleft Palate Craniofac J* 2011; 48: 614–618

Andrade FMDd, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol* 2016; 42: 457–464

Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften. 2016; S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der peripheren arteriellen Verschlusskrankheit. [https://www.awmf.org/uploads/tx\\_szleitlinien/065-003l\\_S3\\_PAVK\\_periphere\\_arterielle\\_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf](https://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/065-003l_S3_PAVK_periphere_arterielle_Verschlusskrankheitfinal-2016-04.pdf)  
(Zugriffsdatum: 03.10.2018)

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Martinez I, Villamor J. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 2006; 27: 1106–1113

Asmar R, Benetos A, Topouchian J, Laurent P, Pannier B, Brisac A-M, Target R, Levy BI. Assessment of arterial distensibility by automatic pulse wave velocity measurement. *Hypertension* 1995; 26: 485–490

Bady E, Achkar A, Pascal S, Orvoen-Frija E, Laaban JP. Pulmonary arterial hypertension in patients with sleep apnoea syndrome. *Thorax* 2000; 55: 934–939

Barcena JA, Fang JC. Diagnosis and treatment of sleep apnea in heart disease. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2007; 9: 501–509

Bassetti CL, Milanova M, Gugger M. Sleep-disordered breathing and acute ischemic stroke: diagnosis, risk factors, treatment, evolution, and long-term clinical outcome. *Stroke* 2006; 37: 967–972

Bazzano LA, Khan Z, Reynolds K, He J. Effect of nocturnal nasal continuous positive airway pressure on blood pressure in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2007; 50: 417–423

Bendermacher BLW, Willigendael EM, Teijink JAW, Prins MH. Medical management of peripheral arterial disease. *J Thromb Haemost* 2005; 3: 1628–1637

Benjamin JA, Lewis KE. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Postgrad Med J* 2008; 84: 15–22

Bhatia MS, Gautam P, Saha R. Leriche syndrome presenting as depression with erectile dysfunction. *J Clin Diagn Res* 2016; 10: VD01-VD02

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have T ten, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 608–613

Bjallmark A, Lind B, Peolsson M, Shahgaldi K, Brodin L-A, Nowak J. Ultrasonographic strain imaging is superior to conventional non-invasive measures of vascular stiffness in the detection of age-dependent differences in the mechanical properties of the common carotid artery. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 630–636

Boot H, van Wegen R, Poublon RM, Bogaard JM, Schmitz PI, van der Meche FG. Long-term results of uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope* 2000; 110: 469–475

Buechner N, Zidek W, Esser M, Haske M, Sanner B. Obstructive sleep apnea syndrome. Effects of therapy on dyslipidemia. *Somnologie* 2001; 5: 97–102

Catalano M, Lamberti-Castronuovo A, Catalano A, Filocamo D, Zimbalatti C. Two-dimensional speckle-tracking strain imaging in the assessment of mechanical properties of carotid arteries. *Eur J Echocardiogr* 2011; 12: 528–535

Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997; 111: 1488–1493

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1996; 109: 380–386

Chirinos JA, Gurubhagavatula I, Teff K, Rader DJ, Wadden TA, Townsend R, Foster GD, Maislin G, Saif H, Broderick P, Chittams J, Hanlon AL, Pack AI. CPAP, weight loss, or both for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 2265–2275

Cho IJ, Shim CY, Yang W-I, Kim S-A, Chang H-J, Jang Y, Chung N, Ha J-W. Assessment of mechanical properties of common carotid artery in Takayasu's arteritis using velocity vector imaging. *Circ J* 2010; 74: 1465–1470

Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812–821

Cielo CM, Konstantinopoulou S, Hoque R. OSAS in specific pediatric populations. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care* 2016; 46: 11–18

Couri CEB, da Silva GA, Martinez JAB, Pereira FdA, Paula FJA de. Monckeberg's sclerosis - is the artery the only target of calcification? *BMC Cardiovasc Disord* 2005; 5: 34

Daftari Besheli L, Aran S, Shaqdan K, Kay J, Abujudeh H. Current status of nephrogenic systemic fibrosis. *Clin Radiol* 2014; 69: 661–668

Diehm C, Allenberg JR, Pittrow D, Mahn M, Tepohl G, Haberl RL, Darius H, Burghaus I, Trampisch HJ. Mortality and vascular morbidity in older adults with asymptomatic versus symptomatic peripheral artery disease. *Circulation* 2009; 120: 2053–2061

Ding N, Ni B-Q, Wang H, Ding W-X, Xue R, Lin W, Kai Z, Zhang S-J, Zhang X-L. Obstructive sleep apnea increases the perioperative risk of cardiac valve replacement surgery: a prospective single-center study. *J Clin Sleep Med* 2016; 12: 1331–1337

Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi GF. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 706–712

Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 613–618

Duran J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 685–689

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

Elkind MSV, Rundek T, Sciacca RR, Ramas R, Chen H-J, Boden-Albala B, Rabbani L, Sacco RL. Interleukin-2 levels are associated with carotid artery intima-media thickness. *Atherosclerosis* 2005; 180: 181–187

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

Fakhry F, van de Luijngaarden KM, Bax L, den Hoed PT, Hunink MGM, Rouwet EV, Spronk S. Supervised walking therapy in patients with intermittent claudication. *J Vasc Surg* 2012; 56: 1132–1142

Fein DG, Zaidi AN, Sulica R. Pulmonary hypertension due to common respiratory conditions: classification, evaluation and management strategies. *J Clin Med* 2016; 5:

Foldvary-Schaefer N, Kaw R, Collop N, Andrews ND, Bena J, Wang L, Stierer T, Gillinov M, Tarler M, Kayyali H. Prevalence of undetected sleep apnea in patients undergoing cardiovascular surgery and impact on postoperative outcomes. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1083–1089

Folsom AR, Wu KK, Rosamond WD, Sharrett AR, Chambless LE. Prospective study of hemostatic factors and incidence of coronary heart disease: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) Study. *Circulation* 1997; 96: 1102–1108

Fontaine R, Kim M, Kieny R. Die chirurgische Behandlung der peripheren Durchblutungsstörungen. *Helv Chir Acta* 1954; 499–533

Fowkes FGR, Murray GD, Butcher I, Heald CL, Lee RJ, Chambless LE, Folsom AR, Hirsch AT, Dramaix M, deBacker G, Wautrecht J-C, Kornitzer M, Newman AB, Cushman M, Sutton-Tyrrell K, Lee AJ, Price JF, d'Agostino RB, Murabito JM, Norman PE, Jamrozik K, Curb JD, Masaki KH, Rodriguez BL, Dekker JM, Bouter LM, Heine RJ, Nijpels G, Stehouwer CDA, Ferrucci L, McDermott MM, Stoffers HE, Hooi JD, Knottnerus JA, Ogren M, Hedblad B, Wittteman JC, Breteler MMB, Hunink MGM, Hofman A, Criqui MH, Langer RD, Fronck A, Hiatt WR, Hamman R, Resnick HE, Guralnik J. Ankle brachial index combined with Framingham Risk Score to predict cardiovascular events and mortality: a meta-analysis. *JAMA* 2008; 300: 197–208

Frederick M, Newman J, Kohlwes J. Leriche syndrome. *J Gen Intern Med* 2010; 25: 1102–1104

Gamaldo AA, Beydoun MA, Beydoun HA, Liang H, Salas RE, Zonderman AB, Gamaldo CE, Eid SM. Sleep disturbances among older adults in the United States, 2002-2012: nationwide inpatient rates, predictors, and outcomes. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 266

Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 869–894

Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565–571

Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364–367

Goebel F-D, Füessl HS. Mönckeberg's sclerosis after sympathetic denervation in diabetic and non-diabetic subjects. *Diabetologia* 1983; 24:

Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, Tracy RP, Rueschman M, Blumenthal RS, Lewis EF, Bhatt DL, Redline S. CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2014; 370: 2276–2285

Gottlieb DJ, Punjabi NM, Newman AB, Resnick HE, Redline S, Baldwin CM, Nieto FJ. Association of sleep time with diabetes mellitus and impaired glucose tolerance. *Arch Intern Med* 2005; 165: 863–867

Haentjens P, van Meerhaeghe A, Moscariello A, Weerdt S de, Poppe K, Dupont A, Velkeniers B. The impact of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea syndrome: evidence from a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Arch Intern Med* 2007; 167: 757–764

Hasan A, Uzma N, Swamy TLN, Shoba A, Kumar BS. Correlation of clinical profiles with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Sleep Breath* 2012; 16: 111–116

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9–14

Heinrich J, Balleisen L, Schulte H, Assmann G, van de Loo J. Fibrinogen and factor VII in the prediction of coronary risk. Results from the PROCAM study in healthy men. *Arterioscler Thromb* 1994; 14: 54–59

Herrington W, Lacey B, Sherliker P, Armitage J, Lewington S. Epidemiology of atherosclerosis and the potential to reduce the global burden of atherothrombotic disease. *Circ Res* 2016; 118: 535–546

Iguchi A, Yamakage H, Tochiya M, Muranaka K, Sasaki Y, Kono S, Shimatsu A, Satoh-Asahara N. Effects of weight reduction therapy on obstructive sleep apnea syndrome and arterial stiffness in patients with obesity and metabolic syndrome. *J Atheroscler Thromb* 2013; 20: 807–820

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

Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1992; 15: 376–381

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

Kapur VK, Redline S, Nieto FJ, Young TB, Newman AB, Henderson JA. The relationship between chronically disrupted sleep and healthcare use. *Sleep* 2002; 25: 289–296

Kawasaki T, Fukuda S, Shimada K, Maeda K, Yoshida K, Sunada H, Inanami H, Tanaka H, Jissho S, Taguchi H, Yoshiyama M, Yoshikawa J. Direct measurement of wall stiffness for carotid arteries by ultrasound strain imaging. *J Am Soc Echocardiogr* 2009; 22: 1389–1395

Kim S-A, Park S-M, Kim M-N, Kim Y-H, Cho D-H, Ahn C-M, Hong SJ, Lim D-S, Shim WJ. The relationship between mechanical properties of carotid artery and coronary artery disease. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging* 2012; 13: 568–573

Krieger J, Imbs JL, Schmidt M, Kurtz D. Renal function in patients with obstructive sleep apnea. Effects of nasal continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 1988; 148: 1337–1340

Kryger MH. Sleep apnea. From the needles of Dionysius to continuous positive airway pressure. *Arch Intern Med* 1983; 143: 2301–2303

Kua J, Zhao L-P, Kofidis T, Chan S-P, Yeo T-C, Tan H-C, Lee C-H. Sleep apnoea is a risk factor for acute kidney injury after coronary artery bypass grafting. *Eur J Cardiothorac Surg* 2016; 49: 1188–1194

Kurtipek O, Isik B, Arslan M, Unal Y, Kizil Y, Kemaloglu Y. A study to investigate the relationship between difficult intubation and prediction criterion of difficult intubation in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci* 2012; 17: 615–620

Lachman AS, Spray TL, Kerwin DM, Shugoll GI, Roberts WC. Medial calcinosis of Mönckeberg. *Am J Med* 1977; 63: 615–622

Lai S, Fishman EK, Lai H, Pannu H, Detrick B. Serum IL-6 levels are associated with significant coronary stenosis in cardiovascularly asymptomatic inner-city black adults in the US. *Inflamm Res* 2009; 58: 15–21

Lal C, White DR, Joseph JE, van Bakergem K, LaRosa A. Sleep-disordered breathing in Down syndrome. *Chest* 2015; 147: 570–579

Lane R, Ellis B, Watson L, Leng GC. Exercise for intermittent claudication. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; CD000990

Larsson M, Heyde B, Kremer F, Brodin L-A, D'hooge J. Ultrasound speckle tracking for radial, longitudinal and circumferential strain estimation of the carotid artery - an in vitro validation via sonomicrometry using clinical and high-frequency ultrasound. *Ultrasonics* 2015; 56: 399–408

Lee C-H, Sethi R, Li R, Ho H-H, Hein T, Jim M-H, Loo G, Koo C-Y, Gao X-F, Chandra S, Yang X-X, Furlan SF, Ge Z, Mundhekar A, Zhang W-W, Uchoa CHG, Kharwar RB, Chan P-F, Chen S-L, Chan MY, Richards AM, Tan H-C, Ong T-H, Roldan G, Tai B-C, Drager LF, Zhang J-J. Obstructive sleep apnea and cardiovascular events after percutaneous coronary intervention. *Circulation* 2016; 133: 2008–2017

Lee W-J, Cheng Y-Z, Lin H-J. Leriche syndrome. *Int J Emerg Med* 2008; 1: 223



Leitman M, Lysyansky P, Sidenko S, Shir V, Peleg E, Binenbaum M, Kaluski E, Krakover R, Vered Z. Two-dimensional strain-a novel software for real-time quantitative echocardiographic assessment of myocardial function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 1021–1029

Leriche R, Morel A. The syndrome of thrombotic obliteration of the aortic bifurcation. *Ann Surg* 1948; 127: 193–206

Liang Y, Zhu H, Friedman MH. The correspondence between coronary arterial wall strain and histology in a porcine model of atherosclerosis. *Phys Med Biol* 2009; 54: 5625–5641

Liang YL, Teede H, Kotsopoulos D, Shiel L, Cameron JD, Dart AM, McGrath BP. Non-invasive measurements of arterial structure and function: repeatability, interrelationships and trial sample size. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95: 669–679

Manovel A, Dawson D, Smith B, Nihoyannopoulos P. Assessment of left ventricular function by different speckle-tracking software. *Eur J Echocardiogr* 2010; 11: 417–421

Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, Pechmann WS von, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics* 1991; 88: 132–139

Marshall NS, Wong KKH, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea and 20-year follow-up for all-cause mortality, stroke, and cancer incidence and mortality in the Busselton Health Study cohort. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 355–362

Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008; 31: 1079–1085

Mehra R. Sleep apnea ABCs: airway, breathing, circulation. *Cleve Clin J Med* 2014; 81: 479–489

Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910–916

Mehra R, Xu F, Babineau DC, Tracy RP, Jenny NS, Patel SR, Redline S. Sleep-disordered breathing and prothrombotic biomarkers: cross-sectional results of the Cleveland Family Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 826–833

Menti E, Zaffari D, Galarraga T, Lessa JRdCE, Pontin B, Pellanda LC, Portal VL. Early markers of atherosclerotic disease in individuals with excess weight and dyslipidemia. *Arq Bras Cardiol* 2016; 106: 457–463

Meris A, Faletra F, Conca C, Klersy C, Regoli F, Klimusina J, Penco M, Pasotti E, Pedrazzini GB, Moccetti T, Auricchio A. Timing and magnitude of regional right ventricular function: a speckle tracking-derived strain study of normal subjects and patients with right ventricular dysfunction. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 823–831

Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2003; 22: 156–160

Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause* 2016; 24: 157–162

Mirрахимов AE, Ali AM. Pathobiology of obstructive sleep apnea-related dyslipidemia. *International Scholarly Research Notices* 2013; 2013:

Mo L, He Q, Wang Y, Dong B, He J. High prevalence of obstructive sleep apnea in Marfan's syndrome. *Chin Med J (Engl)* 2014; 127: 3150–3155

Mönckeberg JG. Über die reine Mediaverkalkung der Extremitätenarterien und ihr Verhalten zur Arteriosklerose. *Virchows Arch path Anat* 1903; 171: 141–167

Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, Mokhlesi B, Chung F. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea among different populations: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2015a; 10: e0143697

Nagappa M, Mokhlesi B, Wong J, Wong DT, Kaw R, Chung F. The effects of continuous positive airway pressure on postoperative outcomes in obstructive sleep apnea patients undergoing surgery: a systematic review and meta-analysis. *Anesth Analg* 2015b; 120: 1013–1023

Nalliah CJ, Sanders P, Kalman JM. Obstructive sleep apnea treatment and atrial fibrillation: a need for definitive evidence. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2016; 27: 1001–1010

Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand* 2003; 177: 385–390

Norgren L, Hiatt WR, Dormandy JA, Nehler MR, Harris KA, Fowkes FGR. Inter-Society Consensus for the management of peripheral arterial disease (TASC II). *J Vasc Surg* 2007; 45 Suppl S: S5-67

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 (1985)* 2003; 94: 179–184

Orr JE, Smales C, Alexander TH, Stepnowsky C, Pillar G, Malhotra A, Sarmiento KF. Treatment of OSA with CPAP is associated with improvement in PTSD symptoms among veterans. *JCSM* 2017; 13: 57–63

Ouriel K. Peripheral arterial disease. *Lancet* 2001; 358: 1257–1264

Pannier BM, Avolio AP, Hoeks A, Mancia G, Takazawa K. Methods and devices for measuring arterial compliance in humans. *Am J Hypertens* 2002; 15: 743–753

Park DW, Kruger GH, Rubin JM, Hamilton J, Gottschalk P, Dodde RE, Shih AJ, Weitzel WF. In vivo vascular wall shear rate and circumferential strain of renal disease patients. *Ultrasound Med Biol* 2013; 39: 241–252

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

Podgorski M, Grzelak P, Szymczyk K, Szymczyk E, Drozd J, Stefanczyk L. Peripheral vascular stiffness, assessed with two-dimensional speckle tracking versus the degree of coronary artery calcification, evaluated by tomographic coronary artery calcification index. *Arch Med Sci* 2015; 11: 122–129

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136–143

Reckley LK, Song SA, Chang ET, Cable BB, Certal V, Camacho M. Adenoidectomy can improve obstructive sleep apnoea in young children: systematic review and meta-analysis. *J Laryngol Otol* 2016; 130: 990–994

Redline S, Kump K, Tishler PV, Browner I, Ferrette V. Gender differences in sleep disordered breathing in a community-based sample. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 722–726

Reisner SA, Lysyansky P, Agmon Y, Mutlak D, Lessick J, Friedman Z. Global longitudinal strain: a novel index of left ventricular systolic function. *J Am Soc Echocardiogr* 2004; 17: 630–633

Robinson GV, Stradling JR, Davies RJO. Sleep 6: obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and hypertension. *Thorax* 2004; 59: 1089–1094

Rutherford RB, Baker JD, Ernst C, Johnston KW, Porter JM, Ahn S, Jones DN. Recommended standards for reports dealing with lower extremity ischemia: revised version. *J Vasc Surg* 1997; 26: 517–538

Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch Intern Med* 2008; 168: 297–301

Saito M, Okayama H, Inoue K, Yoshii T, Hiasa G, Sumimoto T, Nishimura K, Ogimoto A, Higaki J. Carotid arterial circumferential strain by two-dimensional speckle tracking: a novel parameter of arterial elasticity. *Hypertens Res* 2012; 35: 897–902

Sajkov D, Cowie RJ, Thornton AT, Espinoza HA, McEvoy RD. Pulmonary hypertension and hypoxemia in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 416–422

Sajkov D, Wang T, Saunders NA, Bune AJ, Mcevoy RD. Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 152–158

Salepci B, Caglayan B, Kiral N, Parmaksiz ET, Comert SS, Sarac G, Fidan A, Gungor GA. CPAP adherence of patients with obstructive sleep apnea. *Respir Care* 2013; 58: 1467–1473

Schahab N, Sudan S, Schaefer C, Tiyerili V, Steinmetz M, Nickenig G, Skowasch D, Pizarro C. Sleep apnoea is common in severe peripheral arterial disease. *PLoS One* 2017; 12: e0181733

Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. Häufigkeit und Verteilung von Schlafproblemen und Insomnie in der deutschen Erwachsenenbevölkerung: Ergebnisse der Studie zur Gesundheit Erwachsener in Deutschland (DEGS1). *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 2013; 56: 740–748

Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 1673–1689

Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25

Shamsuzzaman ASM, 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

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

Spitz A. Das klinische Syndrom: Narkolepsie mit Fettsucht und Polyglobulie in seinen Beziehungen zum Morbus Cushing. *Dtsch Arch Klin Med* 1937; 1937: 286–304

Stevenson IH, Teichtahl H, Cunningham D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008; 29: 1662–1669

Stierer TL, Collop NA. Perioperative assessment and management for sleep apnea in the ambulatory surgical patient. *Chest* 2015; 148: 559–565

Stierer TL, Wright C, George A, Thompson RE, Wu CL, Collop N. Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 467–472

Stumpf MJ, Schaefer CA, Krycki J, Schueler R, Pizarro C, Nickenig G, Steinmetz M, Skowasch D, Tuleta I. Impairment of vascular strain in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2018; 13: e0193397

Szymanski FM, Platek AE, Karpinski G, Kozluk E, Puchalski B, Filipiak KJ. Obstructive sleep apnoea in patients with atrial fibrillation: prevalence, determinants and clinical characteristics of patients in Polish population. *Kardiol Pol* 2014; 72: 716–724

Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, Yoshikawa M, Kimura H. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009; 48: 1255–1262

Thurnheer R, Ulrich S, Bloch KE. Precapillary pulmonary hypertension and sleep-disordered breathing: is there a link? *Respiration* 2016; 93: 65–77

Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, Grote L, Hedner J. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014; 44: 931–941

Trahey GE, Allison JW, Ramm OT von. Angle independent ultrasonic detection of blood flow. *IEEE Trans Biomed Eng* 1987; 34: 965–967

Trahey GE, Hubbard SM, Ramm OT von. Angle independent ultrasonic blood flow detection by frame-to-frame correlation of B-mode images. *Ultrasonics* 1988; 26: 271–276

Tuleta I, Skowasch D, Krycki J, Pizarro C, Hammerstingl C, Weber M, Schahab N, Nickenig G, Schaefer C, Pingel S. Obstructive sleep apnea is related to increased arterial stiffness in ultrasound speckle-tracking analysis. *Adv Exp Med Biol* 2016; 910: 9–14

Ulrich S, Fischler M, Speich R, Bloch KE. Sleep-related breathing disorders in patients with pulmonary hypertension. *Chest* 2008; 133: 1375–1380

Valham F, Moee T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008; 118: 955–960

Verse T, Hörmann K. The surgical treatment of sleep-related upper airway obstruction. *Dtsch Arztebl* 2011; 216–221

Virk JS, Kotecha B. When continuous positive airway pressure (CPAP) fails. *J Thorac Dis* 2016; 8: E1112-E1121

Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu K-L, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 1625–1631

West SD, Groves DC, Lipinski HJ, Nicoll DJ, Mason RH, Scanlon PH, Stradling JR. The prevalence of retinopathy in men with type 2 diabetes and obstructive sleep apnoea. *Diabet Med* 2010; 27: 423–430

West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 2006; 61: 945–950

Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep* 2012; 35: 461–467

White LH, Lyons OD, Yadollahi A, Ryan CM, Bradley TD. Night-to-night variability in obstructive sleep apnea severity: relationship to overnight rostral fluid shift. *JCSM* 2015; 11: 149–156

Yang EY, Brunner G, Dokainish H, Hartley CJ, Taffet G, Lakkis N, Taylor AA, Misra A, McCulloch ML, Morrisett JD, Virani SS, Ballantyne CM, Nagueh SF, Nambi V. Application of speckle-tracking in the evaluation of carotid artery function in subjects with hypertension and diabetes. *J Am Soc Echocardiogr* 2013; 26: 901-909.e1

Yang W-I, Shim C-Y, Cho I-J, Chang H-J, Choi D, Jang Y, Chung N, Cho S-Y, Ha J-W. Dyssynchronous systolic expansion of carotid artery in patients with marfan syndrome. *J Am Soc Echocardiogr* 2010; 23: 1310–1316

Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167: 1181–1185

Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008; 31: 1071–1078

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235

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

Zhang L, Hou Y, Po SS. Obstructive sleep apnoea and atrial fibrillation. *Arrhythm Electrophysiol Rev* 2015; 4: 14–18

Zhang L, Yin J-K, Duan Y-Y, Liu X, Xu L, Wang J, Yang Y-L, Yuan L-J, Cao T-S. Evaluation of carotid artery elasticity changes in patients with type 2 diabetes. *Cardiovasc Diabetol* 2014; 13: 39



Zhao L-P, Kofidis T, Chan S-P, Ong T-H, Yeo T-C, Tan H-C, Lee C-H. Sleep apnoea and unscheduled re-admission in patients undergoing coronary artery bypass surgery. *Atherosclerosis* 2015; 242: 128–134

Zund G, Uezono S, Stahl GL, Dzusz AL, McGowan FX, Hickey PR, Colgan SP. Hypoxia enhances induction of endothelial ICAM-1: role for metabolic acidosis and proteasomes. *Am J Physiol* 1997; 273: C1571-80

## 9. Danksagung

Vorrangig danke ich meinem Doktorvater, Herrn Professor Dr. med. Dirk Skowasch, für die Überlassung des Dissertationsthemas sowie für die fachliche und organisatorische Unterstützung.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Izabela Tuleta danke ich für ihre vielfältige Unterstützung in fachlichen und organisatorischen Angelegenheiten, bei der Patientenrekrutierung und der statistischen Auswertung und die kritische Durchsicht der vorliegenden Dissertation.

Frau Karin Springmann und dem gesamten Team des Schlaflabores der Medizinischen Klinik II danke ich für die Durchführung und Auswertungen der stationären Polysomnographien sowie für vielerlei wertvolle Impulse bezüglich der polysomnographischen Methodik.

Frau Priv.-Doz. Dr. med. Carmen Pizarro, Frau Dr. med. Sarah Sudan und Herrn Marc Simon danke ich für ihre Betreuung während meines praktischen Jahres und die Unterstützung bei der Patientenrekrutierung.

Herrn Dr. med. Christian Schäfer, Herrn Dr. med. Simon Pingel und Herrn Dr. med. Fritz Horlbeck danke ich insbesondere für die Durchführung der angiologischen Untersuchungen, Herr Dr. Pingel hat mich darüber hinaus in die Auswertung der Strain-Imaging-Daten eingeführt und stand mir jederzeit mit Rat und Tat zur Seite.