

Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie

T. Balanis und B. Sanner

Medizinische Klinik, Agaplesion Bethesda Krankenhaus Wuppertal

Schlüsselwörter

arterielle Hypertonie –
obstruktive Schlafapnoe
– Sympathikus-Aktivierung – Maske

Key words

systemic hypertension
– obstructive sleep apnea – sympathetic activity – mask

Obstruktive Schlafapnoe und arterielle Hypertonie

Die Obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige Erkrankung. Zahlreiche Studien der letzten Jahre haben eine starke Assoziation der OSA mit einer erhöhten kardiovaskulären Morbidität und Mortalität aufzeigen können. Es gibt Beweise für die Assoziation zwischen einer OSA und der arteriellen Hypertonie (HTN). Die Pathophysiologie einer HTN bei OSA ist komplex und hängt von verschiedenen Faktoren, wie einem erhöhten Sympathikotonus, einer Beeinflussung des Renin-Angiotensin-Aldosteron Systems und der Endotheldysfunktion, ab. Die Behandlung der OSA ist multifaktoriell und erstreckt sich von Veränderungen des Lebensstils bis hin zur Einleitung einer Continuous Positive Airway Pressure (CPAP)-Therapie. Sowohl die OSA als auch die HTN benötigen eine sofortige Diagnose und Behandlung, um die ansonsten erhöhte kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität zu reduzieren.

Obstructive sleep apnea and arterial hypertension

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common disease. Numerous studies in recent years have demonstrated a strong association of OSA with increased cardiovascular morbidity and mortality. There is evidence for the association between OSA and arterial hypertension (HTN). The pathophysiology of HTN in OSA is complex and depends on various factors such as sympathetic tone, renin-angiotensin-aldosterone system, endothelial dysfunction, and altered baroreceptor reflexes. The treatment of OSA is multifactorial, ranging from CPAP masks for oral application, to lifestyle modifications, to antihypertensive drugs. OSA and HTN both need prompt diagnosis and treatment to address the growing cardiovascular morbidity and mortality due to these two entities.

Einleitung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine häufige Atmungstörung, die 15 – 24% aller Erwachsenen betrifft [48]. Sie geht mit wiederkehrenden Perioden von Atmungspausen während des Schlafs (Apnoen und Hypopnoen) einher, die zu vorübergehender Hypoxämie und Hyperkapnie führen. Obstruktive Apnoen beziehungsweise Hypopnoen sind Folge eines repetitiven Kollapses des Pharynx und mit Sauerstoffsättigung, intrathorakalen Druckschwankungen und wiederholten Aufweckreaktionen (Arousals) verbunden. Diese Schlafragmentierung verursacht übermäßige Tagesschläfrigkeit, Müdigkeit, Kopfschmerzen und verminderte Konzentration. Die Schwere der OSA wird einerseits durch den Apnoe-/Hypopnoe-Index (AHI) bestimmt [10], der die Anzahl der obstruktiven Apnoen und Hypopnoen pro Stunde des Schlafes angibt, andererseits durch Dauer und Ausmaß der konsekutiven Sauerstoffdesaturationen.

Als Ursache für den Kollaps der oberen Atemwege, der bei der OSA die Apnoen verursacht, können zum einen anatomische Fehlbildungen, wie ein verkleinerter Kiefer, eine vergrößerte Zunge, große Tonsillen oder Fett- und Bindegewebsvermehrungen angesehen werden [7, 20, 24, 38, 45]. Auch funktionelle Mechanismen, wie eine gestörte Synchronisation der pharynxstabilisierenden Muskulatur während der Atmung, werden diskutiert. Zudem können externe Faktoren, wie Alkohol oder Schlaf- und Beruhigungsmittel, die Muskulatur zum Erschlaffen bringen und somit eine Obstruktion provozieren. Auch hormonelle Ursachen, wie eine Akro-

Patienten mit OSA haben häufig eine schwer zu behandelnde oder sogar therapieresistente arterielle Hypertonie

megalie oder eine Hypothyreose, können zu Veränderungen der oberen Atemwege und damit zu einer OSA führen. Die Hauptrisikofaktoren für eine OSA sind letztendlich Adipositas, männliches Geschlecht und Alter [48].

Es gibt zunehmend Hinweise dafür, dass eine OSA als eigenständiger Faktor mit einer erheblichen kardiovaskulären Morbidität und Mortalität assoziiert ist, einschließlich ischämischer Herzerkrankungen, Herzinsuffizienz, Arrhythmien, Gefäßerkrankungen und zerebrovaskulären Erkrankungen [18, 40, 47]. Auch kommt es zu einer erhöhten Häufigkeit von nächtlichen kardiovaskulären Ereignissen, wie Angina pectoris, Myokardinfarkt und plötzlichem Herztod, höchstwahrscheinlich als Folge von Arrhythmien, die durch nächtliche Katecholaminausschüttungen ausgelöst werden könnten [16, 30]. Die Prävalenz der OSA ist besonders hoch bei hypertensiven Patienten und liegt hier bei 30 – 50% [9]. Die akuten kardiopulmonalen Störungen, die mit wiederholten nächtlichen apnoeischen Episoden einhergehen, können zu einer anhaltenden Hypertonie am Tage führen [9, 19, 33]. Patienten mit OSA haben häufig eine schwer zu behandelnde oder sogar therapieresistente arterielle Hypertonie [17]. Meistens zeigt sich ein Non-Dipping-Status [23, 39].

Pathophysiologie

Die Pathophysiologie der Hypertonie-Entstehung ist bei der OSA komplex und hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie z.B. peripherer Vasokonstriktion, erhöhter Renin-Angiotensin-Aldosteron-Aktivität und veränderten Barorezeptorreflexen (Abb. 1).

Der normale Schlafzyklus setzt sich aus verschiedenen Schlafstadien mit wechselnden Schlaftiefen zusammen. Die Leichtschlafphase zu Beginn des Zyklus ist gekennzeichnet durch eine Abnahme der Muskelspannung und noch häufig auftretenden Aufweckreaktionen. Nach der Leichtschlafphase folgt die erste Tiefschlafphase. Hier kommt es zu einem weiteren Absinken der Atem- und Herzfrequenz. Der Tiefschlafphase folgt der REM-Schlaf (Rapid Eye Movement = schnelle Augenbewegungen). Der

REM-Schlaf ist charakterisiert durch schnelle Augenbewegungen, weitere Abnahme der Muskelspannung und eine Desynchronisation im Elektroenzephalogramm. Bei gesunden Schläfern sollte sich der Zyklus von Leichtschlaf über Tiefschlaf bis zum REM-Schlafstadium 3- bis 5-mal in der Nacht wiederholen. Innerhalb der nächtlichen Abfolge der Schlafzyklen kommt es zu einer Abnahme des Tiefschlafs und zu einer Zunahme des REM-Schlafs. Non-REM-Schlaf wird intermittierend durch REM-Schlaf unterbrochen, der durch eine erhöhte sympathische Aktivität und vorübergehende nächtliche Blutdruck-Erhöhungen gekennzeichnet ist. Die generalisierte Skelettmuskelatonie im REM-Schlaf prädisponiert die ohnehin anfälligen Atemwege bei OSA-Patienten zum Kollaps des Pharynx, verschlimmert dadurch die Apnoe-Episoden und intensiviert die nächtliche Sympathikus-Hyperaktivität weiter [1]. Studien in den USA (Wisconsin Sleep Cohort Study) und in Australien haben gezeigt, dass insbesondere pathologische Atemmuster während des REM-Schlafes mit einer prävalenten, aber auch einer inzidenten arteriellen Hypertonie einhergehen [34]. Dies gilt auch, wenn das Ausmaß pathologischer Atmung, bezogen auf den Gesamtschlaf, mit einem Apnoe-/Hypopnoe-Index (AHI) von $< 10/h$ als normal klassifiziert werden könnte. Obstruktive Schlafapnoephasen im Non-REM-Schlaf scheinen für die Pathomechanismen der Entwicklung einer arteriellen Hypertonie weniger relevant zu sein.

Diese immer wiederkehrende Hypoxie ist mit einer vermehrten Bildung von Sauerstoffradikalen und erhöhtem oxidativen Stress verbunden. Dieser wiederum führt zu einer Endotheldysfunktion [27]. Die systemische Entzündung ist stark mit der Pathogenese der Arteriosklerose und der arteriellen Hypertonie vergesellschaftet. Entzündungsparameter wie z.B. TNF- α , CRP und Interleukin-6 sind bei OSA erhöht [4, 6, 21, 28, 35]. Zudem konnte ein direkter blutdrucksteigernder Effekt der intermittierenden Hypoxie nachgewiesen werden [12]. Im Rahmen der obstruktiven Apnoen kommt es zu einem frustrierten Versuch, gegen die verschlossenen oberen Atemwege einzuatmen; dabei werden extreme intrathorakale Druckschwankungen generiert (bis zu 80 mmHg). Diese wiederum erhöhen Scherkräfte an den

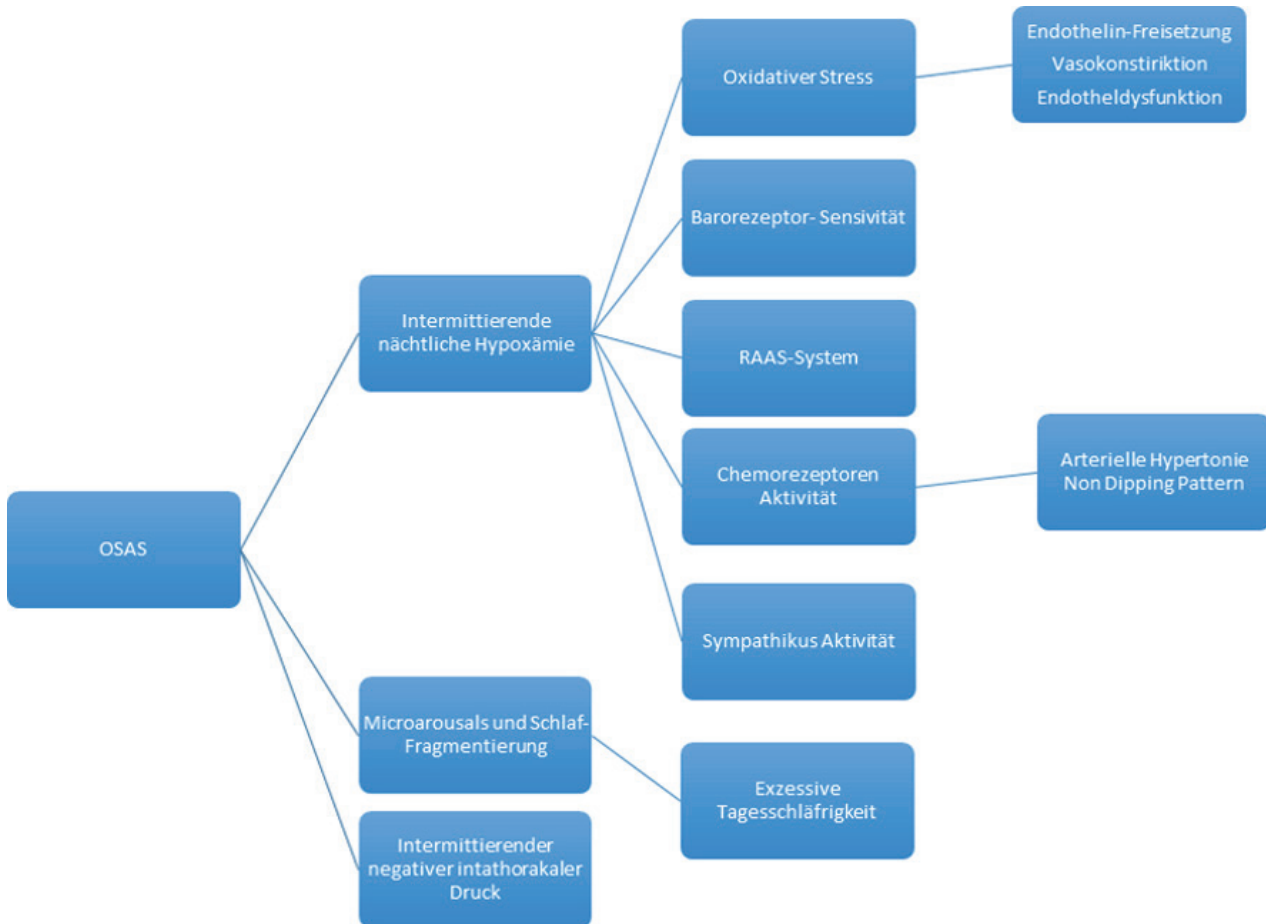


Abb. 1. Pathophysiologische Abläufe bei obstruktiver Schlafapnoe.

Die Pathophysiologie der Hypertonie-Entstehung hängt von verschiedenen Faktoren ab, wie peripherer Vasokonstriktion, erhöhter Renin-Angiotensin-Aldosteron-Aktivität und veränderten Barorezeptor-Reflexen

Gefäßwänden, welche ebenfalls zur Endotheldysfunktion und schließlich zur arteriellen Hypertonie führen können [27].

Die intermittierenden apnoeischen Episoden verursachen eine Hypoxämie, die die Chemorezeptoren stimuliert und eine sympathische Stimulation der kardiorespiratorischen Zentren in der Medulla oblongata verursacht. Diese Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist mit einer vermehrten, vor allem nächtlichen Ausschüttung von Katecholaminen verbunden, die zu einem chronischen Blutdruckanstieg führt [42]. Es ist aber nicht nur der nächtliche Blutdruck, der erhöht wird, sondern auch tagsüber: Tamisier und Mitarbeiter haben in ihrer Studie festgestellt, dass die intermittierende nächtliche Hypoxie den Blutdruck tagsüber um 8 mm Hg systolisch und 5 mm Hg diastolisch signifikant erhöht [46].

Eine verminderte sympathische und erhöhte parasympathische Aktivität während des NREM-Schlafs, der den Hauptteil der Schlafzeit ausmacht, trägt beim Gesunden

zur normalen zirkadianen Rhythmik des Blutdrucks bei und senkt („Dipping“) sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck in der Nacht um ungefähr 10 – 15% [43]. Die OSA verursacht aber intermittierend negativen intrathorakalen Druck, der im Zusammenwirken mit transienten nächtlichen Katecholamin-Ausschüttungen eine starke mechanische Belastung des Herzens auslöst. Dies bewirkt eine linksventrikuläre Hypertrophie und erhöht dadurch das Risiko von Herzinsuffizienz und Arrhythmien wie Vorhofflimmern [3].

Ein anderer Mechanismus, der potentiell zur Hypertension bei OSA beiträgt, ist eine erhöhte Aktivität des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems (RAAS). Es wurde gezeigt, dass intermittierende Hypoxie die Angiotensin-I-Expression und die Angiotensin-II-Rezeptorstimulation im Glomus caroticum erhöht [13, 14, 31]. In Tierversuchen wurde ebenfalls nachgewiesen, dass der Renin- und Aldosteronspiegel während Hypoxie erhöht ist [41]. Eine durchgeführte

Die Resultate mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien belegen, dass eine konsequente Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe mit CPAP zu einer Senkung des Blutdrucks führt

Meta-Analyse zeigte erhöhte Angiotensin-II-Spiegel bei OSAS-Patienten im Vergleich zu der Kontrollgruppe. Bei OSA-Patienten mit Hypertension wurden ebenfalls erhöhte Aldosteronspiegel beobachtet. Es wurde auch nachgewiesen, dass diese erhöhten Werte nach adäquater Therapie der OSA mit CPAP (s. unten) und anschließender Blutdruck-Reduktion rückläufig waren [32, 36], was die kausale Rolle der RAAS-Aktivierung bei OSA-vermittelter Hypertonie unterstützt. Zusätzlich wurde eine OSA auch bei Patienten mit Hyperaldosteronismus häufiger beobachtet (18% vs. 8,8%) als bei Patienten ohne diese hormonelle Störung [41]. Die Tatsache, dass der Aldosteronantagonist Spironolacton den Schweregrad einer OSA bei Patienten mit resistenter Hypertonie um 50% reduzieren kann, unterstützt auch die Theorie, dass Aldosteron eine vorbestehende OSA verschlimmern kann [15]. Die möglichen pathophysiologischen Mechanismen sind in Abbildung 1 dargestellt.

Therapie

CPAP-Therapie

1981 wurde von Sullivan zum ersten Mal eine erfolgreiche Behandlung durch diese Technik beschrieben, die seitdem weltweit die Schlafapnoe-Therapie revolutioniert hat. CPAP steht für Continuous Positive Airway Pressure und stellt ein System dar, bei dem durch ein Gebläse über ein Schlauchsystem und eine Nasenmaske ein kontinuierlicher positiver Druck in den oberen Atemwegen unter Spontanatmung eingestellt wird [44]. Dies bewirkt, dass die Atemwege im Schlaf offengehalten werden. Zwei Hauptprinzipien sind wahrscheinlich für die Wirkung von CPAP verantwortlich: zum einen sollen reflektorisch Druckrezeptoren aktiviert und so der Muskeltonus in diesem Bereich erhöht werden, zum anderen bewirkt der Druck eine sogenannte pneumatische Schienung: der positive Druck in den Atemwegen hält den Pharynx passiv offen. Die genaue Einstellung erfolgt im Schlaflabor. Dabei wird der Atemwegsdruck schrittweise erhöht bis zu der Druckstufe, die gerade noch ausreicht, um Apnoeereignisse zu unterdrücken (meistens Werte zwischen 6 und 10 cm Wassersäule).

Die Resultate mehrerer randomisierter, kontrollierter Studien belegen, dass eine konsequente Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe mit CPAP zu einer Senkung des Blutdrucks führt [11, 49]. In den meisten dieser Studien konnte nach mehrwöchiger CPAP-Therapie eine Reduktion des Blutdrucks zwischen 2 und maximal 10 mmHg systolisch erreicht werden [2, 25]. In einer randomisiert kontrollierten Studie wurde gezeigt, dass eine Unterbrechung der CPAP-Therapie für 2 Wochen umgekehrt mit einem Anstieg des systolischen Blutdrucks um 6,2 mmHg verbunden ist [26].

Der nachgewiesene Effekt in diesen Studien beweist einen kausalen Zusammenhang zwischen OSA und arterieller Hypertonie. Der Effekt der CPAP-Therapie auf die Blutdrucksenkung scheint zudem umso größer zu sein, je höher der Ausgangsblutdruck ist, setzt aber eine ausreichende Adhärenz an die CPAP-Therapie voraus (d.h. > 4 Stunden pro Nacht).

Eine 2007 publizierte Metaanalyse [25], welche den Effekt der CPAP-Therapie auf den 24h-Blutdruck bei Patienten mit OSA untersuchte, schloss 572 Patienten aus 12 randomisiert-kontrollierten Studien ein. Als Resultat zeigte sich unter der CPAP-Therapie eine signifikante, aber relativ geringe durchschnittliche Reduktion des mittleren Blutdrucks um 2 mmHg.

Lebensstil-Modifikation

Da Adipositas der wichtigste Risikofaktor für OSA ist, hilft eine moderate Gewichtsreduktion, den Schweregrad sowohl der OSA selbst als auch der OSA-induzierten Hypertonie zu verringern. In einer Studie zeigte sich, dass eine 10%ige Gewichtszunahme mit einer Zunahme des Hochdrucks korreliert [37]. Da sowohl OSA als auch Adipositas einen eigenständigen kausalen Zusammenhang mit der arteriellen Hypertonie haben, sollten bei OSA-Patienten Lebensstilmodifikationen – und hier insbesondere eine Gewichtsreduktion – empfohlen werden.

In einer randomisierten Kontrollstudie wurde die Auswirkung von Gewichtsverlust und CPAP auf die OSA untersucht [5]. Die größte Senkung des Blutdrucks wurde in der Gruppe mit kombinierter Intervention (14,1 mm Hg) beobachtet im Vergleich zu

Bei OSA-Patienten sollten Lebensstil-Modifikationen und insbesondere eine Gewichtsreduktion empfohlen werden

der Gewichtsreduktion (6,8 mm Hg) oder der CPAP-Therapie allein (3,0 mm Hg). Die Kombinationstherapie war auch mit einem signifikant größeren Abfall des mittleren arteriellen Drucks verbunden. Diese Ergebnisse zeigen die Möglichkeit eines synergistischen Interaktionseffekts zwischen Lebensstilmodifikationen mit Gewichtsreduktion und CPAP-Therapie bei der Behandlung von Bluthochdruck bei OSA-Patienten.

Antihypertensive Medikamente

Hypertensive Patienten mit leichter bis mittelschwerer OSA, die kein CPAP benötigen, sind ideale Kandidaten für eine antihypertensive Therapie, ebenso wie Patienten mit schwerer OSA, die CPAP nicht vertragen oder nicht einhalten. Aufgrund der fehlender Evidenz gibt es keine spezifischen Richtlinien darüber, welche Klasse von antihypertensiven Medikamenten zur Behandlung von Bluthochdruck bei OSA-Patienten verwendet werden sollte. Hypothetisch könnten jedoch aufgrund der pathophysiologischen Mechanismen, wie der Sympathikus- und RAAS-Überaktivität, antihypertensive Arzneimittel, die die Aktivität dieser Systeme modulieren, wie z.B. β -Blocker und Aldosteron-Antagonisten, zum Einsatz kommen. Aldosteronspiegel sind bei OSA im Allgemeinen normal, außer bei Patienten mit therapierefraktärer Hypertonie oder schwerer OSA [8]. Der Aldosteron-Antagonist Spironolacton kann den Schweregrad der OSA sehr effektiv verringern [15]. ACE-Hemmer, Angiotensin-Rezeptor-Blocker und Aldosteron-Antagonisten zeigen bei moderater OSA eine mäßige antihypertensive Wirkung. Obwohl beide Medikamente sowohl den systolischen als auch den diastolischen Blutdruck effektiv reduzierten, senkt Nebivolol deutlich stärker die Herzfrequenz als Valsartan ($p < 0,001$), was bei Patienten mit nächtlicher Tachykardie hilfreich sein kann [22]. In einer Studie von Kraiczi und Mitarbeiter [29] konnte der eingesetzte β -Blocker (Atenolol) den nächtlichen diastolischen und systolischen Blutdruck im Vergleich zu Calciumkanalblockern, ACE-Hemmern und Angiotensin-Rezeptorblockern signifikant stärker reduzieren.

Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe kann als sekundäre Hypertonie-Ursache angesehen werden. Sie ist die häufigste Ursache für eine resistente Hypertonie. Nichtsdestotrotz wird die hohe klinische Bedeutung der OSA unterschätzt oder sogar in der klinischen Praxis ignoriert. Die Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe bei hypertensiven Patienten kann nicht nur die entsprechende Strategie der Behandlung der arteriellen Hypertonie steuern, sondern sie dient auch der Identifikation einer Gruppe von Patienten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko. Diese schlafbezogene Atmungsstörung hat eine unabhängige Assoziation mit der koronaren Herzkrankheit, dem Schlaganfall, kardialen Arrhythmien und der Herz-Kreislauf-Mortalität.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass keine Interessenkonflikte bestehen.

Literatur

- [1] Appleton SL, Vakulin A, Martin SA, Lang CJ, Wittert GA, Taylor AW, McEvoy RD, Antic NA, Catcheside PG, Adams RJ. Hypertension is associated with undiagnosed OSA during rapid eye movement sleep. *Chest*. 2016; 150: 495-505. [CrossRef PubMed](#)
- [2] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003; 107: 68-73. [CrossRef PubMed](#)
- [3] Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009; 373: 82-93. [CrossRef PubMed](#)
- [4] Can M, Açikgöz S, Mungan G, Bayraktaroğlu T, Koçak E, Güven B, Demirtas S. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2006; 129: 233-237. [CrossRef PubMed](#)
- [5] 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. [CrossRef PubMed](#)
- [6] Ciftci TU, Kokturk O, Bukan N, Bilgihan A. The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *Cytokine*. 2004; 28: 87-91. [CrossRef PubMed](#)
- [7] Crumley RL, Stein M, Gamsu G, Golden J, Dermon S. Determination of obstructive site in

- obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1987; 97: 301-308. [CrossRef PubMed](#)
- [8] Di Murro A, Petramala L, Cotesta D, Zinnamosca L, Crescenzi E, Marinelli C, Saponara M, Letizia C. Renin-angiotensin-aldosterone system in patients with sleep apnoea: prevalence of primary aldosteronism. *J Renin Angiotensin Aldosterone Syst*. 2010; 11: 165-172. [CrossRef PubMed](#)
- [9] Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Martínez-Null C, Barbé-Illa F. Obstructive sleep apnea hypopnea and systemic hypertension. *Sleep Med Rev*. 2009; 13: 323-331. [CrossRef](#)
- [10] Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5: 263-276.
- [11] Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, Narkiewicz K, Minuz P. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014; 145: 762-771. [CrossRef PubMed](#)
- [12] Foster GE, Brugniaux JV, Pialoux V, Duggan CTC, Hanly PJ, Ahmed SB, Poulin MJ. Cardiovascular and cerebrovascular responses to acute hypoxia following exposure to intermittent hypoxia in healthy humans. *J Physiol*. 2009; 587: 3287-3299. [CrossRef PubMed](#)
- [13] Foster GE, Hanly PJ, Ahmed SB, Beaudin AE, Pialoux V, Poulin MJ. Intermittent hypoxia increases arterial blood pressure in humans through a Renin-Angiotensin system-dependent mechanism. *Hypertension*. 2010; 56: 369-377. [CrossRef PubMed](#)
- [14] Fung ML, Tipoe GL, Leung PS. Mechanisms of maladaptive responses of peripheral chemoreceptors to intermittent hypoxia in sleep-disordered breathing. *Sheng Li Xue Bao*. 2014; 66: 23-29.
- [15] Gaddam K, Pimenta E, Thomas SJ, Cofield SS, Oparil S, Harding SM, Calhoun DA. Spironolactone reduces severity of obstructive sleep apnoea in patients with resistant hypertension: a preliminary report. *J Hum Hypertens*. 2010; 24: 532-537. [CrossRef PubMed](#)
- [16] Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005; 352: 1206-1214. [CrossRef PubMed](#)
- [17] Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira LB, Fuchs SC, de Oliveira AC, Fuchs FD. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest*. 2007; 132: 1858-1862. [CrossRef PubMed](#)
- [18] Gottlieb Y, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010; 122: 352-360.
- [19] Guillot M, Sforza E, Achour-Crawford E, Maudoux D, Saint-Martin M, Barthélémy JC, Roche F. Association between severe obstructive sleep apnea and incident arterial hypertension in the older people population. *Sleep Med*. 2013; 14: 838-842. [CrossRef PubMed](#)
- [20] Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis*. 1983; 127: 221-226. [PubMed](#)
- [21] Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Takamizawa A, Kinoshita O, Kubo K. Hypoxia-sensitive molecules may modulate the development of atherosclerosis in sleep apnoea syndrome. *Respirology*. 2006; 11: 24-31. [CrossRef PubMed](#)
- [22] Heitmann J, Greulich T, Reinke C, Koehler U, Vogelmeier C, Becker HF, Schmidt AC, Canisius S. Comparison of the effects of nebivolol and valsartan on BP reduction and sleep apnoea activity in patients with essential hypertension and OSA. *Curr Med Res Opin*. 2010; 26: 1925-1932. [CrossRef PubMed](#)
- [23] Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008; 31: 795-800. [CrossRef PubMed](#)
- [24] Jamieson A, Guillemainault C, Partinen M, Quera-Salva MA. Obstructive sleep apneic patients have craniomandibular abnormalities. *Sleep*. 1986; 9: 469-477. [CrossRef PubMed](#)
- [25] Kohler M, Pepperell JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJO. CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J*. 2008; 32: 1488-1496. [CrossRef PubMed](#)
- [26] Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1192-1199. [CrossRef PubMed](#)
- [27] Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010; 7: 677-685. [CrossRef PubMed](#)
- [28] Kokturk O, Ciftci TU, Mollarecep E, Ciftci B. Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int Heart J*. 2005; 46: 801-809. [CrossRef PubMed](#)
- [29] Kraiczi H, Hedner J, Peker Y, Grote L. Comparison of atenolol, amlodipine, enalapril, hydrochlorothiazide, and losartan for antihypertensive treatment in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1423-1428. [CrossRef PubMed](#)
- [30] Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008; 52: 343-346. [CrossRef PubMed](#)
- [31] Lam S-Y, Liu Y, Ng KM, Liang EC, Tipoe GL, Leung PS, Fung ML. Upregulation of a local renin-angiotensin system in the rat carotid body during chronic intermittent hypoxia. *Exp Physiol*. 2014; 99: 220-231. [CrossRef PubMed](#)

- [32] *Lloberes P, Sampol G, Espinel E, Segarra A, Ramon MA, Romero O, Ferrer R, Martínez-García MA, Tovar JL.* A randomized controlled study of CPAP effect on plasma aldosterone concentration in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2014; 32: 1650-1657. [CrossRef PubMed](#)
- [33] *Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S.* Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012; 307: 2169-2176. [CrossRef PubMed](#)
- [34] *Mokhlesi B, Finn LA, Hagen EW, Young T, Hla KM, Van Cauter E, Peppard PE.* Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. results of the Wisconsin Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 1158-1167. [Cross-Ref PubMed](#)
- [35] *Møller DS, Lind P, Strunge B, Pedersen EB.* Abnormal vasoactive hormones and 24-hour blood pressure in obstructive sleep apnea. *Am J Hypertens.* 2003; 16: 274-280. [CrossRef PubMed](#)
- [36] *Nicholl DD, Hanly PJ, Poulin MJ, Handley GB, Hemmelgarn BR, Sola DY, Ahmed SB.* Evaluation of continuous positive airway pressure therapy on renin-angiotensin system activity in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; 190: 572-580. [CrossRef PubMed](#)
- [37] *Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J.* Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342: 1378-1384. [CrossRef PubMed](#)
- [38] *Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N.* Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep.* 1983; 6: 303-311. [CrossRef PubMed](#)
- [39] *Barbé F, Durán-Cantolla J, Capote F, de la Peña M, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marin JM, Garcia-Rio F, de Aauri JD, Terán J, Mayos M, Monasterio C, del Campo F, Gomez S, de la Torre MS, Martinez M, Montserrat JM; Spanish Sleep and Breathing Group.* Long-term effect of continuous positive airway pressure in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010; 181: 718-726. [CrossRef PubMed](#)
- [40] *Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath.* 2010; 14: 131-136. [CrossRef PubMed](#)
- [41] *Sim JJ, Yan EH, Liu IL, Rasgon SA, Kalantar-Zadeh K, Calhoun DA, Derose SF.* Positive relationship of sleep apnea to hyperaldosteronism in an ethnically diverse population. *J Hypertens.* 2011; 29: 1553-1559. [CrossRef PubMed](#)
- [42] *Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM.* Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993; 328: 303-307. [CrossRef PubMed](#)
- [43] *Staessen J, Bulpitt CJ, O'Brien E, Cox J, Fagard R, Stanton A, Thijs L, Van Hulle S, Vyncke G, Amery A.* The diurnal blood pressure profile. A population study. *Am J Hypertens.* 1992; 5: 386-392. [CrossRef PubMed](#)
- [44] *Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L.* Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981; 1: 862-865. [CrossRef PubMed](#)
- [45] *Suratt PM, Dee P, Atkinson RL, Armstrong P, Wilhoit SC.* Fluoroscopic and computed tomographic features of the pharyngeal airway in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1983; 127: 487-492. [CrossRef PubMed](#)
- [46] *Tamisier R, Pépin JL, Rémy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P.* 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J.* 2011; 37: 119-128. [CrossRef PubMed](#)
- [47] *Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005; 353: 2034-2041. [CrossRef PubMed](#)
- [48] *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. [CrossRef PubMed](#)
- [49] *Zhang X-L, Li Y-Q.* [Efficacy of continuous positive airway pressure therapy upon resistant hypertension in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2009; 89: 1811-1814. [PubMed](#)



Prof. Dr. Bernd Sanner
Medizinische Klinik
Agaplesion Bethesda
Krankenhaus gGmbH
Hainstr. 35
42109 Wuppertal
Bernd.Sanner@
bethesda-wuppertal.de



Thomas Balanis
Medizinische Klinik
Agaplesion Bethesda
Krankenhaus gGmbH
Hainstr. 35
42109 Wuppertal
Thomas.Balanis@
bethesda-wuppertal.de