

Aus der I. Medizinischen Klinik des Universitätsklinikums Augsburg

Lehrkrankenhaus der Ludwig-Maximilians-Universität München

Direktor: Prof. Dr. med. Wolfgang von Scheidt

**Verläuft eine akute Lungenarterienembolie schwerwiegender in Anwesenheit
eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms?**

Ergebnisse einer beobachtenden Kohortenstudie

Dissertation

zum Erwerb des Doktorgrades der Medizin

an der Medizinischen Fakultät der

Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Dinah Konnerth

aus Augsburg

2021

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultäten
der Universität München und der Universität Augsburg

Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Thomas Berghaus

Mitberichterstatter: Priv.-Doz. Dr. Sandra Frank

Dekan: Prof. Dr. med. dent. Reinhard Hickel

Tag der mündlichen Prüfung: 20.05.2021

Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	S. 4
1.1. Schlafapnoe-Syndrom (SAS)	S. 4
1.1.1 Definition und Überblick	S. 4
1.1.2 Schlafdiagnostik	S. 5
1.2. Thrombose und Lungenarterienembolie (LAE)	S. 6
1.2.1 Definition und Überblick	S. 6
1.2.2 Diagnosestellung der LAE	S. 7
1.2.3 Risikostratifizierung bei LAE	S. 8
1.2.4 Therapie und Prognose der LAE	S. 9
1.3. Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und Hyperkoagulabilität	S. 11
1.4. Zielsetzung dieser Arbeit	S. 14
2. Methoden	S. 15
2.1. Studiendesign und Patientenkollektiv	S. 15
2.2. LAE – erhobene Parameter	S. 16
2.3. OSAS – erhobene Parameter	S. 16
2.4. Parameter zur Verlaufsbeurteilung der LAE und Vergleich der beiden Patientengruppen	S. 17
2.5. Statistische Auswertung	S. 18
3. Ergebnisse	S. 19
4. Diskussion	S. 23
4.1 Einfluss des OSAS auf den Verlauf einer LAE	S. 23
4.2 Mögliche Pathomechanismen für einen schwereren Verlauf einer LAE durch ein OSAS	S. 25
4.3 Mögliche therapeutische Konsequenzen	S. 27
4.4 Stärken und Limitationen	S. 27
5. Zusammenfassung	S. 29
6. Abkürzungsverzeichnis	S. 30
7. Epworth Sleepiness Scale (ESS)	S. 31
8. Literaturverzeichnis	S. 32
Danksagung	S. 42
Affidavit	S. 43

1. Einleitung

1.1 Schlafapnoe-Syndrom (SAS)

1.1.1 Definition und Überblick

Beim Schlafapnoe-Syndrom handelt es sich um Atempausen während des Schlafens, die 10 Sekunden oder länger dauern und häufiger als fünf Mal pro Stunde Schlaf auftreten. Je nach Ursache unterscheidet man zwei Formen. Man spricht von einem zentralen Schlafapnoe-Syndrom, wenn die Atemaussetzer auf eine Schädigung des Atemzentrums zurückgeführt werden können. Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) hingegen, um das es auch in dieser Arbeit gehen wird, ist eine Atmungsstörung während des Schlafens, welcher als Ursache eine Obstruktion, also eine Behinderung des normalen Atemflusses zugrunde liegt (z.B. durch Nachlassen des Muskeltonus der Schlundmuskulatur oder aufgrund ungünstiger anatomischer Verhältnisse im Schlundbereich) [1]. Ein Vorliegen beider Apnoe-Formen wird als gemischte Form bezeichnet. Durch die Atempausen kommt es zu einem O₂-Sättigungsabfall, welchem durch eine verstärkte Atemarbeit entgegenzuwirken versucht wird. Reicht diese jedoch nicht aus, kommt es zu einer Hypoxie sowie zu einer Hyperkapnie. Die Hyperkapnie ist ein starker Atemtrigger, woraufhin eine unbewusste Weckreaktion (Arousal) mit Freisetzung von Stresshormonen (Katecholamine, Glukokortikoide) einsetzt, die wiederum eine Erhöhung des Sympathikus-Tonus bedingt, woraus eine erheblich gestörte Nachtruhe resultiert. Beim Arousal erfolgt eine Tonisierung der Muskulatur, so dass die Atemwege für eine gewisse Zeit wieder geöffnet bleiben und der Atemfluss transitieren kann. Von der obstruktiven Schlafapnoe sind ungefähr 3-7% der Männer und 2-5% der Frauen über 40 Jahre betroffen [2]. Hinweisend auf ein OSAS sind hauptsächlich unregelmäßiges Schnarchen unterbrochen von Atemstillständen, sowie eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit. Daneben können auch Konzentrations- und Gedächtnisstörungen [3], depressive Verstimmung und Beklemmung [4], morgendliche Mundtrockenheit, morgendliche Kopfschmerzen [5] sowie erektile Dysfunktion [6] hinweisend sein.

Das OSAS ist mit einer Vielzahl von Erkrankungen assoziiert. Durch den Sauerstoffmangel kommt es zu intrathorakalen Druckschwankungen und zu einer Erhöhung des pulmonalarteriellen Drucks während des Schlafens. Es hat Einfluss auf das autonome Nervensystem, da während der Atempausen der Parasympathikus überaktiv und während der Arousalphasen der Sympathikus überaktiv ist. Dadurch kommt es unter anderem zu verstärkten Undulationen der Herzfrequenz, so dass es zu kardiovaskulären Dysfunktionen kommen kann (z.B. Extrasystolen, Herzrhythmusstörungen, rechtsventrikuläre Dysfunktion) [7] [8] [9]. Das OSAS wird überdies in Zusammenhang mit der Aktivierung pro-inflammatorischer Signalwege gebracht. Dadurch wird unter anderem die Entstehung von Atherosklerose und endothelialen Funktionsstörungen gefördert [10] [11].

Ebenfalls in Zusammenhang mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko steht eine thrombophile Diathese bei OSAS-Patienten, auf welche in Kapitel 1.3 ausführlich eingegangen wird.

Weitere klinische Komplikationen und prognosebestimmende Konsequenzen bei OSAS-Patienten sind metabolische Dysregulationen (erhöhte Triglyzeridlevel, erniedrigte HDL-Cholesterinlevel, Glucoseintoleranz, etc.), für die unter anderem ebenfalls die autonome Dysregulation beim OSAS, der oxidative Stress und die Hochregulierung der Entzündungsparameter verantwortlich zu machen sind [12].

Die Diagnosestellung des OSAS erfolgt, indem verschiedene Parameter während einer schlafmedizinischen Untersuchung erhoben bzw. aufgezeichnet werden. Dazu gehören Atemfluss,

Schnarchen, Herzfrequenz, EKG, O₂-Sättigung, Thorax- und Abdomenbewegungen, Elektroenzephalographie (EEG), Elektromyographie (EMG) und Elektrookulographie (EOG). Diese Schlafuntersuchung kann in ambulantem Setting mittels tragbaren Monitorings (TM) oder im Schlaflabor mittels Polysomnographie (PSG) stattfinden. Fällt ein pathologisches Schlafverhalten auf, muss eine Therapie eingeleitet werden, die beim OSAS in erster Linie konservativ erfolgen sollte. Therapeutisch steht neben der Verbesserung der Schlafhygiene (Alkoholkonsumreduktion, Gewichtsreduktion, regelmäßiger Schlafrythmus, etc.) [13] [14] vor allem eine Beatmung im CPAP-Modus im Vordergrund (CPAP = continuous positive airway pressure). Mittels eines CPAP-Geräts wird Umgebungsluft angesaugt, welche dem Patienten kontinuierlich über eine Maske zugeführt wird. Dabei wird ein Überdruck aufgebaut (zwischen 5 und 20 mbar), durch welchen die Atemwege offen gehalten werden können (CPAP-Therapie) [15] [16]. Eine operative Therapie des OSAS ist lediglich dann eine mögliche Therapieoption, sollte die Obstruktion anatomisch bedingt sein [17].

Bei regelmäßiger Verwendung einer CPAP-Maske im Schlaf werden Apnoen und Hypopnoen zuverlässig verhindert, allerdings herrscht noch Uneinigkeit darüber, ob sich durch die CPAP-Therapie alle oben genannten Risiken und Folgeerkrankungen ebenfalls reduzieren lassen bzw. auf den normalen Bevölkerungsdurchschnitt senken lassen [18] [19] [20] [21] [22]. Als gesichert gilt jedoch, dass die beschriebenen Pathologien bei OSAS-Patienten nicht nur während des Schlafens vorhanden sind, sondern auch im Wachzustand persistieren können.

1.1.2 Schlafdiagnostik

Bei der Diagnostik von Schlafstörungen wird eine Stufendiagnostik angewandt, nach der auch in vorliegender Arbeit vorgegangen wurde. Die erste Stufe besteht in einer exakten Anamneseerhebung. In der zweiten Stufe wird eine umfassende körperliche Untersuchung gefordert, in welcher mögliche internistische oder neurologische Erkrankungen, die zu Schlafstörungen führen könnten, aufgedeckt werden. Nach diesen Untersuchungen folgt auf Stufe drei die "kardiorespiratorische Polygraphie mittels tragbaren Monitorings", welche auch bei allen in dieser Studie eingeschlossenen Patienten durchgeführt wurde. Beim TM werden sechs Parameter während einer mindestens sechs-stündigen Schlafphase aufgezeichnet (Atmung, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Körperlage, thorakale und abdominelle Atembewegungen). Die Schlafstadien werden bei dieser Untersuchung nicht berücksichtigt. Bestehen daher nach den ersten drei Stufen der Diagnostik noch Unsicherheiten in der Diagnose, wird als Diagnostik der Stufe vier eine Polysomnographie angeschlossen. Hierbei wird zusätzlich zu obigen Parametern noch eine Elektroenzephalographie angefertigt sowie ein Elektromyogramm; ebenfalls werden die Bewegungen beider Augen mittels Elektrookulogramm aufgezeichnet.

Einen objektiv messbaren Index für die Untersuchung der Regelmäßigkeit der Atmung stellt der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) dar. Mittels des AHI kann z.B. ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom aufgedeckt werden. Er gibt an, wie oft pro Stunde Schlaf eine Apnoe und/oder Hypopnoe auftritt.

Ein AHI zwischen 15 und 30 Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde wird als mittelschwer eingestuft. Werte unter 15/h gelten als leichtgradiges, Werte über 30/h als schwergradiges Schlafapnoe-Syndrom [23]. Der AHI muss jedoch immer in Zusammenschau mit der Ausprägung der klinischen Symptome eines Patienten betrachtet werden, ebenfalls müssen Komorbiditäten eines Patienten in Betracht gezogen werden bzw. eventuell therapiert werden, bevor der AHI gemessen wird.

Um die Tagesmüdigkeit zu untersuchen eignet sich der Fragebogen „Epworth Sleepiness Scale“ (ESS) [24], welcher auch von allen Studienteilnehmern in vorliegender Studie ausgefüllt wurde. Der Fragebogen fragt ab, für wie wahrscheinlich es der Proband hält, während einer beschriebenen

Alltagstätigkeit einzunicken. Der Fragebogen besteht aus 8 Fragen, dabei kann ein Score zwischen mindestens 0 und höchstens 24 erreicht werden. Johns et al. konnten in ihrer Arbeit zeigen, dass die ESS Scores von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe signifikant mit dem respiratory disturbance index (RDI) und mit der arteriellen Sauerstoffsättigung korrelierten [24]. Der RDI ist, wie auch der AHI, ein Index, mit welchem nächtliche Atemstörungen untersucht werden können. In der Arbeit von Johns et al. wird er definiert als Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden mit einem Abfall der arteriellen Sauerstoffsättigung von > 3% während einer Stunde Schlaf.

1.2 Thrombose und Lungenarterienembolie (LAE)

1.2.1 Definition und Überblick

Bei der Thrombose handelt es sich um eine intravitale, intravasale, lokalisierte Gerinnung von Blutbestandteilen. Meist handelt es sich dabei um eine tiefe Beinvenenthrombose (TVT) [25].

Eine Thrombenbildung kann idiopathisch auftreten oder sie kann als Folge bestimmter prädisponierender Faktoren auftreten. Tabelle 1 fasst die prädisponierenden Faktoren für eine venöse Thrombenbildung zusammen.

stark prädisponierende Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - große operative Eingriffe - Frakturen (Hüfte/Bein) - Starke Traumata - Rückenmarksverletzungen
mittelgradig prädisponierende Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Kleinere operative Eingriffe - Zentrale Venenverweilkanülen - Aktive Krebserkrankung - Chemotherapie - Hormontherapie - Herzinsuffizienz - Cerebrovaskuläre Erkrankungen - Schwangerschaft/ post partum - Vorhergehende TVT/LAE - Thrombophilie
schwach prädisponierende Risikofaktoren	<ul style="list-style-type: none"> - Immobilisierung/Bettlägerigkeit > 3 Tagen - Hohes Alter - Laparoskopische Eingriffe - Adipositas - Schwangerschaft/ ante partum - Varikose

Tab. 1) prädisponierende Risikofaktoren für eine venöse Thrombenbildung [26]

Bei Ablösung eines Thrombus von der Gefäßwand kann es zu einer symptomatischen LAE kommen. Die Inzidenz für eine LAE beträgt etwa 55,3-71,7 von 100 000 Menschen pro Jahr in Deutschland [27]. Die klinischen Symptome einer LAE sind sehr divers und eher unspezifisch. Verdacht erregen und zu weiterer Diagnostik veranlassen sollten plötzlich einsetzende Dyspnoe und eine Tachykardie, Thoraxschmerzen, Oberbauchschmerzen, Husten, Hämoptysen, Synkope oder ein kardiogener Schock zusammen mit anamnestisch erhobenen Risikofaktoren.

Ein diagnostisches Mittel zur schnellen Einschätzung mit wie hoher Wahrscheinlichkeit eine LAE bei einem Patienten vorliegt, stellt der Wells - Score dar. Er ermöglicht es, durch wenige anamnestische

Angaben und einfach durchführbare Diagnostik rasch abzuschätzen, wie wahrscheinlich eine LAE ist. In diesen Score fließen als Bewertungskriterien die in unten stehender Tabelle 2 aufgeführten Kriterien ein. Diese Kriterien werden unterschiedlich gewichtet, maximal kann eine Punktzahl von insgesamt 12,5 erreicht werden. Ab einer Punktzahl ≥ 7 ist die Wahrscheinlichkeit für eine LAE jedoch bereits als hoch einzustufen. Ein Punktwert < 2 macht die Diagnose einer LAE sehr unwahrscheinlich. Dieser Score ist eine schnelle und wertvolle Orientierungshilfe, dem sich dann eine apparative und laborchemische Untersuchung anschließen sollte [28] [29].

Kriterium	Punktzahl
Anzeichen für TVT	3
Herzfrequenz $> 100/\text{min}$	1,5
OP vor < 4 Wochen/Immobilisation > 3 Tage	1,5
Frühere TVT oder LAE	1,5
Hämoptysen	1
Tumorerkrankung (bis 6 Monate zurückreichend)	1
LAE wahrscheinlicher als andere Diagnose	3

Tab. 2) Wells-Score

Ähnlich dem Wells-Score ist der revidierte Genfer-Score, wobei acht Kriterien, welche größtenteils mit den Wells-Kriterien übereinstimmen, und die durch Anamnese und körperliche Untersuchung erhoben werden können, in Betracht gezogen werden. Ein Kriterium, das hier im Gegensatz zum Wells-Score Beachtung findet, ist das Alter des Patienten. In den revidierten Genfer-Score fließt ein Alter > 65 Jahre als Risikofaktor mit ein. Beim revidierten Genfer-Score wurde darauf geachtet, dass alle Kriterien objektivierbar sind. Dennoch scheint der Wells-Score insgesamt eine bessere Einschätzung der Wahrscheinlichkeit für eine LAE zu liefern [30].

Hat sich der Verdacht auf eine LAE erhärtet, hängt der nun folgende diagnostische Algorithmus vom Allgemeinzustand des Patienten ab.

1.2.2 Diagnosestellung der LAE

Der Goldstandard in der Diagnosestellung der LAE besteht in der Durchführung einer Computertomographie (CT) mit Kontrastmittel (KM). Eine KM-Aussparung in einem Gefäß lässt auf einen Embolus schließen, da dieser kein KM aufnimmt. Weiterhin lässt sich in einer CT auch das Verhältnis der Durchmesser des linken Ventrikels (LV) zum rechten Ventrikel (RV) ausmessen, wodurch die Rechtsherzbelastung untersucht werden kann. Eine Dilatation des rechten Ventrikels wird bei einem RV/LV-Verhältnis ≥ 1 angenommen. Die rechtsventrikuläre Funktion wird in erster Linie von der Nachlast beeinflusst und nur zweitrangig von der Vorlast. Daher birgt eine LAE, welche die Nachlast stark erhöht, ein hohes Risiko für eine Dekompensation des rechten Ventrikels. Bei Patienten, bei welchen Kontraindikationen für die Durchführung einer (KM-) CT bestehen (z.B. Niereninsuffizienz), ist es möglich, als alternative Bildgebung eine Ventilations-Perfusions-Szintigraphie durchzuführen und den Gefäßverschluss über einen Perfusionsausfall zu identifizieren. Da dieses Verfahren jedoch recht zeitaufwändig ist, ist es nur für hämodynamisch stabile Patienten geeignet. Die Sensitivität und auch die Spezifität sind geringer als bei einer CT [31]. Bei hämodynamisch instabilen Patienten sollte daher nach Möglichkeit zur Sicherung der Verdachtsdiagnose umgehend eine CT-Angiographie durchgeführt werden.

Stehen eine CT oder eine Szintigraphie nicht zur Verfügung, kann der Verdacht auf eine LAE auch mittels einer sonographischen Untersuchung erhärtet werden, indem eine tiefe Beinvenenthrombose oder eine neu aufgetretene rechtsventrikuläre Dysfunktion nachgewiesen wird. Letztere kann aufgrund der erhöhten Nachlast und/oder erhöhten Volumenbelastung bei LAE auftreten. In der Sonographie ließe sich dann eine Vergrößerung des rechten Ventrikels und ein Pumpversagen des rechten Ventrikels feststellen. Mittels Nachweises einer TVT und einer neu aufgetretenen Rechtsherzbelastung kann die Diagnose einer LAE ebenfalls gestellt werden [32].

Weiterhin muss im Rahmen der Diagnostik eine Laborprobe abgenommen werden, in welcher D-Dimere und Myokardläsionsmarker (Troponin I (TNI), NT-proBNP (N-terminal pro B-type natriuretic peptide)) bestimmt werden. D-Dimere sind Spaltprodukte des Fibrins und stehen somit als Marker für eine Fibrinolyse. Erhöhte D-Dimere ($> 0,5 \mu\text{g/ml}$) und/oder erhöhte TNI- ($> 0,014 \text{ ng/ml}$) und NT-proBNP-Werte ($> 486 \text{ pg/ml}$) sprechen für eine LAE [33] [34] [35] [36]. TNI kann im Rahmen einer LAE erhöht sein, da der rechte Ventrikel bei großer Volumenbelastung bei LAE infarzieren kann [37]. Erhöhte Level an TNI nach LAE haben sich zudem als negativ prognostischer Faktor für das Kurzzeitüberleben nach LAE herausgestellt [38]. Die Laborparameter sind allerdings sehr unspezifisch und können auch im Rahmen anderer Erkrankungen erhöht sein. Lediglich ein D-Dimer-Wert $\leq 0,5 \mu\text{g/ml}$ ermöglicht es, eine LAE mit hinreichender Wahrscheinlichkeit auszuschließen.

1.2.3 Risikostratifizierung bei LAE

Der Risikostratifizierung ist große Bedeutung beizumessen, denn die Therapie der LAE erfolgt risikoadaptiert. Zur Risikostratifizierung gibt es verschiedene Scores, von welchen im Folgenden zwei vorgestellt werden. Am häufigsten eingesetzt wird der simplified pulmonary embolism severity index (sPESI, s. Tabelle 3). Er dient der Einschätzung des 30-Tage-Mortalitätsrisikos nach stattgehabter LAE. In den sPESI fließen als Bewertungskriterien das Alter (über 80 Jahre), Krebserkrankung, chronische Herzinsuffizienz und/oder chronische Lungenerkrankung, Puls über 110 Schläge/min, systolischer Blutdruck unter 100 mmHg und arterielle Sauerstoffsättigung unter 90% hinein. Jedes dieser Items ergibt, falls es auf den Patienten zutrifft, einen Punkt. Bei 0 Punkten beträgt das 30-Tages-Mortalitätsrisiko nach LAE etwa ein Prozent. Bereits bei einem Punkt im Score steigt das Risiko um mehr als das Zehnfache. So kann mit relativ einfachen diagnostischen Mitteln eine Risikostratifizierung vorgenommen werden und dementsprechend können daraus erste Konsequenzen für die Wahl der passenden Therapie gezogen werden.

Kriterium	Punktzahl
Alter > 80 Jahren	1
Karzinomerkrankung	1
Chronische kardiopulmonale Erkrankung	1
Herzfrequenz > 110/min	1
Systolischer Blutdruck < 100 mmHg	1
Arterielle Sauerstoffsättigung < 90%	1

Tab. 3) simplified pulmonary embolism severity index [39]

Die Leitlinien der European Society of Cardiology (ESC) für die Diagnose und das Management einer LAE empfehlen eine etwas komplexere, vierschichtige Risikostratifizierung. Auch diese Einteilung soll die Wahrscheinlichkeit einschätzen, im kurzfristigen Verlauf (bis zu 30 Tage nach LAE) an der LAE oder an Komplikationen derer zu versterben [40].

Die Hochrisikogruppe wird definiert als Gruppe von LAE-Patienten, bei denen hämodynamische Instabilität oder eine rechtsventrikuläre Dysfunktion in der CTPA oder der TTE gesehen wurde. Eine weitere Bestätigung mittels Laborparameter (erhöhte TNI-Level) oder ein sPESI-Wert ≥ 1 sind in diesem Fall nicht mehr nötig zur Einteilung in die Hochrisikogruppe. Die Niedrigrisikogruppe besteht aus LAE-Patienten, die keine Zeichen hämodynamischer Instabilität zeigen, die einen sPESI-Score von 0 aufweisen, keine rechtsventrikuläre Dysfunktion in der Bildgebung zeigen und keine erhöhten TNI-Level aufweisen. Die Gruppe mit mittlerem Risiko wird noch weiter in Patienten mit mittel-hohem und mittel-niedrigem Risiko eingeteilt. Die Mittelrisiko-Gruppe wird gebildet von Patienten, die sich hämodynamisch stabil präsentieren, jedoch im sPESI-Score einen Wert ≥ 1 erzielen. Patienten, welche zur mittel-hohen Risikogruppe gehören, zeigen zusätzlich noch eine rechtsventrikuläre Dysfunktion, sowie erhöhte TNI-Level. Für Patienten, welche als mittel-niedrig klassifiziert werden, darf nur einer der beiden letztgenannten Punkte zutreffen, oder es trifft keiner zu (siehe auch Tabelle 4)

Kurzzeitmortalitätsrisiko		Risikofaktoren			
		Hämodynamische Instabilität	Klinische Parameter für LAE-Krankheitsschwere und/oder Komorbidität: sPESI ≥ 1	RV Dysfunktion gesehen anhand TTE oder CTPA	Erhöhte kardiale Troponinlevel
Hoch		+	(+)	+	(+)
Mittelgradig	Mittelgradig hoch	-	+	+	+
	Mittelgradig niedrig	-	+	einer (oder kein Faktor) positiv	
Niedrig		-	-	-	Assessment optional; falls stattgefunden: negativ

Tab. 4) Klassifikation der Schwere einer LAE und Kurzzeitmortalitätsrisiko [40]

1.2.4 Therapie und Prognose der LAE

Das primäre therapeutische Vorgehen hängt vom Zustand und Risikoprofil des Patienten ab. Bei hämodynamisch stabilen Patienten sollte eine Antikoagulation mit Heparin in therapeutischer Dosierung erfolgen, sowie eine supportive Therapie (Oberkörperhochlagerung, Sauerstoffzufuhr, Sedierung/Anxiolytika, Analgesie, etc.). Heparin dient in erster Linie der Prävention weiterer Embolien. Bereits bestehende Emboli werden innerhalb einiger Tage bis hin zu einigen Wochen durch Fibrinolyse vom Körper selbst beseitigt [41] [42] [43]. Bei hämodynamisch instabilen Patienten muss neben der Antikoagulation an weitere Behandlungsmöglichkeiten gedacht werden. Unter Berücksichtigung eventueller Kontraindikationen kann trotz Blutungsgefahr beispielsweise auch eine Fibrinolyse in Erwägung gezogen werden. Eine weitere Therapieoption stellt die mechanische Thrombolyse mittels eines Rechtsherzkatheters dar. Als maximal invasive Variante der schnellen Thrombusentfernung ist die operative Entfernung des Embolus zu erwähnen, die Letalität eines solchen Eingriffes liegt jedoch bei ca. 25% [44] [45].

Sobald die primäre Therapie erfolgt ist, muss eine weitere antikoagulative Therapie erfolgen, da das Rezidivrisiko hoch ist. Je nach Ursache für die LAE beträgt der indizierte Zeitraum für eine weitere Antikoagulation zwischen drei Monaten (bei transientem Risikofaktor) und unbegrenzter Zeit (bei

fortbestehendem Risikofaktor) nach dem Erstereignis. Sollte die Indikation für eine unbegrenzte Gabe gestellt werden, muss trotzdem in regelmäßigen Abständen eine Nutzen-Risiko Abwägung erfolgen, denn auch die antikoagulative Therapie ist nicht nebenwirkungsfrei (Blutungskomplikationen).

Nach einer stattgefundenen LAE und keiner fortgeführten konsequenten therapeutischen Antikoagulation kommt es in bis zu 30% der Fälle zu Thromboserezidiven [46].

Die Prognose der LAE hängt von ihrer Schwere, dem Alter, den Komorbiditäten und der Lebensführung der Betroffenen ab sowie davon, wie schnell eine Therapie eingeleitet wird.

1.3 Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) und Hyperkoagulabilität

Physiologischerweise dient die Blutgerinnung dazu, eine stabile Ansammlung aus Thrombozyten und Fibrin zur Defektreparatur im Gefäßsystem herzustellen. Dabei ist ein Gleichgewicht zwischen Blutgerinnung und Fibrinolyse von großer Wichtigkeit, damit es weder zur überschießenden Thrombenbildung noch zu Blutungen kommt.

Die primäre Hämostase erfolgt durch die Bildung eines Thrombus aus Thrombozyten, die sekundäre Hämostase erfolgt, indem sich Fibrin an die Thrombozyten anlagert, wodurch ein stabiler Thrombus entsteht, der Gefäßverletzung gut abdichten kann. Die sekundäre Hämostase wird zum einen in den extrinsischen (exogenen) Arm, welcher in erster Linie für die Auslösung einer Gerinnungsreaktion verantwortlich ist, zum anderen in den intrinsischen (endogenen) Arm aufgeteilt, welcher die Blutgerinnung beschleunigt und somit verstärkt. Der Ablauf der sekundären Hämostase ist in Abbildung 1 dargestellt.

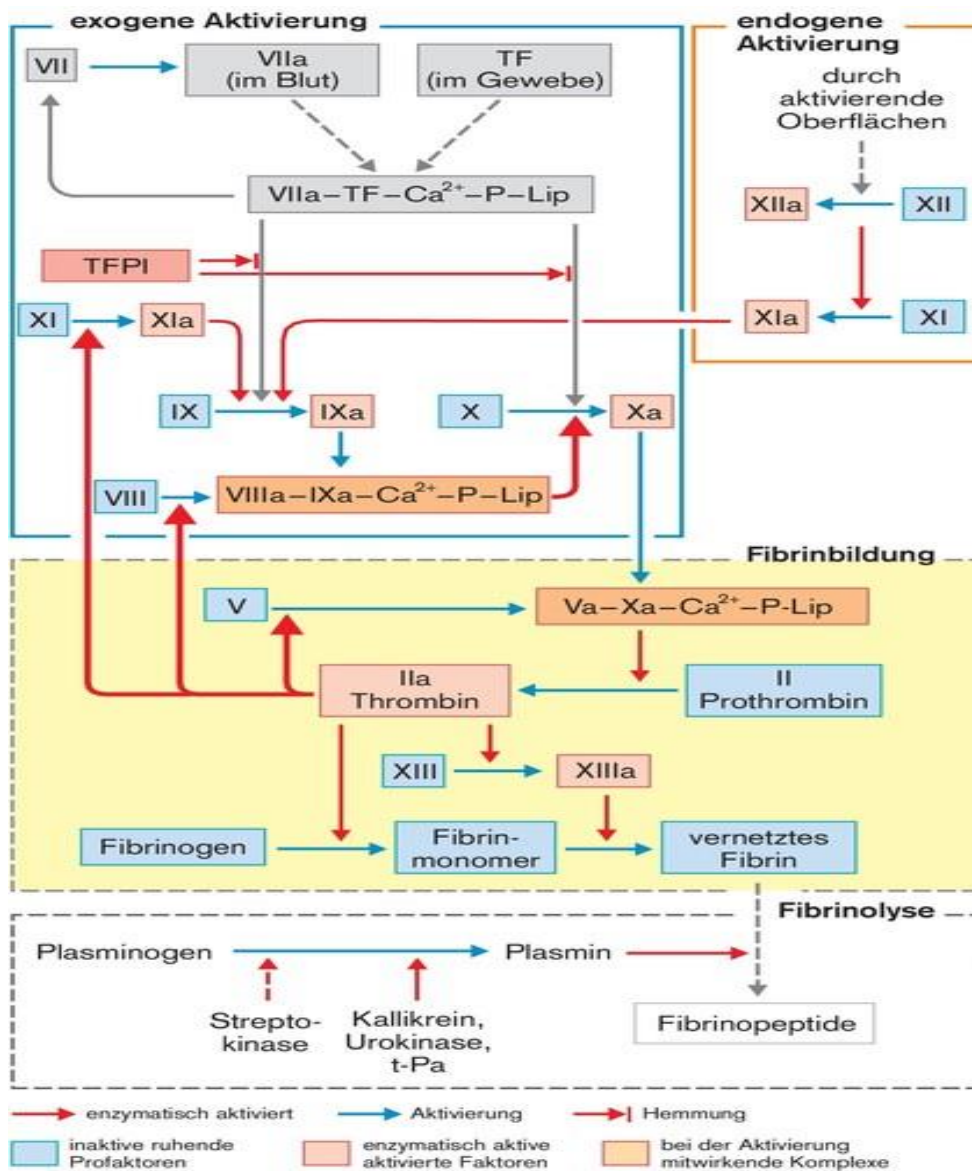


Abb. 1) Gerinnungskaskade [47]

Das OSAS wird mit einem hyperkoagulativen Zustand in Verbindung gebracht [48].

Diese Beobachtung beruht darauf, dass das OSAS verglichen mit der Allgemeinbevölkerung häufiger bei Patienten zu beobachten ist, welche auch an einer TVT leiden [49]. Das OSAS wurde auch als ein Risikofaktor für rezidivierende TVTs identifiziert [50]. Weiterhin fanden Peng et al. in einer großen retrospektiven Kohortenstudie heraus, dass OSAS-Patienten mit höherer Wahrscheinlichkeit eine LAE erleiden, als Patienten, die nicht am OSAS erkrankt sind [51]. Diese Erkenntnisse unterstützen die Hypothese, dass das OSAS möglicherweise auch ursächlich für die Entstehung einer TVT sein könnte. Gründe hierfür und Pathomechanismen weshalb das OSAS zur Entwicklung von TVTs und somit auch LAEs beitragen könnte sind vielfältig.

Wiederholte Sauerstoffentsättigungen während des Schlafes führen zu oxidativem Stress und scheinen für eine Vermehrung der im Blut zirkulierenden aktivierten Gerinnungsfaktoren, für die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, für endotheliale Dysfunktionen sowie für hämodynamische Alterationen verantwortlich zu sein. Außerdem trägt die Hypoxie zu einer systemischen Inflammation bei (siehe Abbildung 2). In den folgenden Absätzen soll dies näher erläutert werden.

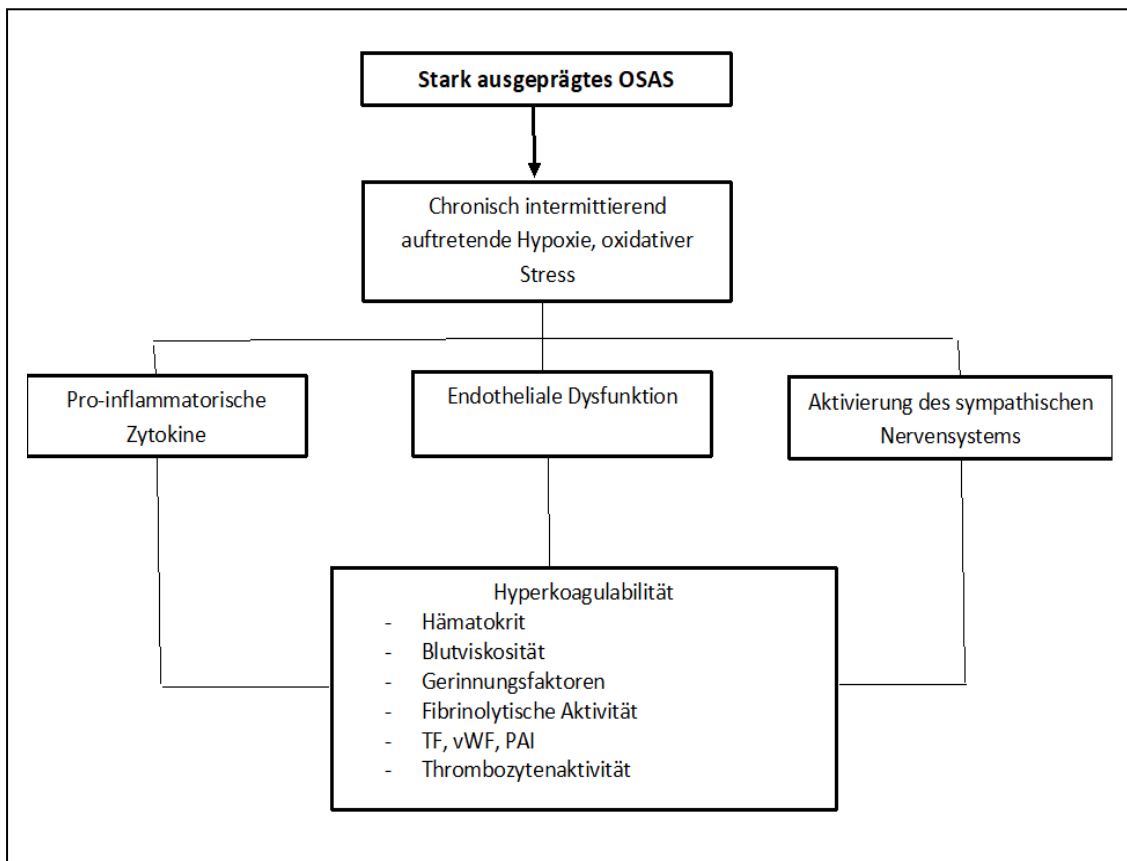


Abb. 2) Beziehung und Mechanismen zwischen OSAS und Hyperkoagulabilität [52]

Bei OSAS-Patienten kommt es während des Schlafens zu sich häufig wiederholenden Zyklen an Hypoxie und Re-Oxygenierung. Dadurch entsteht oxidativer Stress, welcher ein Auslöser für verschiedene Pathomechanismen ist, die in der Folge zu einer Hyperkoagulabilität führen können.

Während hypoxischer Episoden bilden sich freie Radikale (u.a. Thioredoxin, Malondialdehyd, Superoxid Dysmutase, reduziertes Eisen), welche mit den organischen Strukturen, die den Körper

bilden, in Wechselwirkung geraten und so deren Funktion beeinträchtigen (indem z.B. das Endothel geschädigt wird) [53] [52]. Im Weiteren kann eine generelle systemische Inflammation beobachtet werden. Es konnte nachgewiesen werden, dass bei OSAS-Patienten Gene hochreguliert sind, welche über verschiedene Signalwege zur Freisetzung pro-inflammatorischer Zytokine führen wie beispielsweise Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin (IL)-6 und 8, sowie C-reaktives Protein (CRP). Somit können die Serumlevel dieser Zytokine bei OSAS-Patienten erhöht sein [54][55][56]. Dadurch wird wiederum die Entstehung von endothelialen Funktionsstörungen und Atherosklerose gefördert und im Folgenden auch die Entstehung hämodynamischer Alterationen [57] [10] [11]. Einige pro-inflammatorische Zytokine (wie beispielsweise IL-6) besitzen überdies die Eigenschaft, das Gerinnungssystem zu aktivieren, sowie antikoagulatorische Signalwege zu hemmen. Werden diese pro-inflammatorischen Substanzen vermehrt produziert, steigt auch das Risiko für eine thrombophile Diathese [58]. Beispielsweise finden sich im Blut vermehrt aktivierte Thrombozyten [59] [60] und Gerinnungsfaktoren, sowie erhöhte Level an plasminogen-activator-inhibitor (PAI). Mehrere Studien konnten zeigen, dass auch die D-Dimer-Werte bei OSAS-Patienten höher sind, als bei Patienten ohne relevante Atemstörung beim Schlafen [61] [50]. Auch andere Gerinnungsfaktoren, wie die aktivierten Gerinnungsfaktoren XIIa, VIIa, der Thrombin-Antithrombin-Komplex oder das sP-sel (soluble P-selectin, ein Marker für die Thrombozytenaktivierung [62]) sind bei OSAS-Patienten erhöht. Alle diese Faktoren führen zu einer Hyperkoagulabilität und können die Wahrscheinlichkeit für das Eintreten eines thromboembolischen Ereignisses erhöhen [63] [64] [65].

Weiterhin trägt die Hypoxie zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems bei [66]. Der Sympathikus wirkt unter anderem auf die glatte Muskulatur von Drüsen und Blutgefäßen ein. Der erhöhte Sympathikotonus bei OSAS-Patienten (s. Kapitel 1.1.1) bewirkt somit eine Vasokonstriktion mit Hypertonie. Auch dies kann zu einer vermehrten Thrombozyten-Aggregation führen [67].

Aus diesen Gründen (Sympathikusaktivierung, endotheliale Dysfunktion, Erhöhung pro-inflammatorischer Zytokine) ist ersichtlich, weshalb es bei OSAS-Patienten zur Hyperkoagulabilität und zu hämodynamischen Alterationen kommen kann. Hinzu kommt, dass sich bei Hypoxie (jeglicher Ursache) der Hämatokrit erhöht, um den Sauerstoffmangel auszugleichen. Dies konnte auch bei OSAS-Patienten gemessen werden. Patienten mit stark ausgeprägtem OSAS hatten signifikant höhere Hämatokrit-Werte als Probanden mit mild ausgeprägtem oder keinem OSAS [68] [69]. Durch einen höheren Hämatokrit und der Zunahme weiterer Blutbestandteile (Zytokine, Gerinnungsfaktoren) kann es insgesamt zu veränderten Fließeigenschaften des Blutes kommen; der Blutfluss wird durch die vermehrten Blutbestandteile verlangsamt und so wird eine Thrombenbildung begünstigt [70].

Zusammenfassend können aufgrund der durch das OSAS ausgelösten intermittierenden Hypoxie eine übermäßige Aktivierung des sympathischen Nervensystems, eine endotheliale Dysfunktion und eine systemische Inflammation sowie in der Folge eine Hyperkoagulabilität beobachtet werden. Es kann also ein kausaler Zusammenhang zwischen dem OSAS und einem hyperkoagulativen Zustand angenommen werden. Das OSAS könnte daher als weiterer Risikofaktor für die Entstehung einer Thrombose und damit einer LAE angesehen werden.

1.4 Zielsetzung dieser Arbeit

Das OSAS, Hyperkoagulabilität und in der Folge TVTs bzw. LAEs scheinen eng pathophysiologisch miteinander assoziiert zu sein. Da die Gerinnung ein zentraler Punkt bei TVTs und in der Folge LAEs ist und viele Studien darauf hinweisen, dass das OSAS durch verschiedene Pathomechanismen eine Hyperkoagulabilität bewirken kann, drängt sich die Hypothese auf, dass das OSAS und auch sein Ausprägungsgrad einen Einfluss auf die Krankheitsschwere bei LAE haben könnten.

In der vorliegenden Arbeit soll auf die Frage eingegangen werden, inwiefern das Vorhandensein eines OSAS einen Einfluss auf den Verlauf bzw. die Krankheitsschwere einer LAE hat. Dafür sollen die klinischen Verläufe einer LAE in einem Patientenkollektiv mit mittel- bis schwergradigem OSAS mit denjenigen in einem Kollektiv ohne oder mit nur leichtgradigem OSAS verglichen werden.

Anhand der in dieser Studie erhobenen Parameter soll Licht auf die möglichen pathophysiologischen Mechanismen geworfen werden, mit denen das OSAS den Verlauf einer LAE beeinflusst. Diese Überlegungen wurden bisher nur in kleinen klinischen Studien mit begrenzten Daten erhoben, weswegen hier eine beobachtende, prospektive Kohortenstudie mit einer repräsentativen Teilnehmerzahl an LAE-Patienten durchgeführt wurde.

2. Methoden

2.1 Studiendesign und Patientenkollektiv

Es handelt sich bei dieser Studie um eine monozentrische Kohortenstudie. Es wurden Patienten in die Studie eingeschlossen, die zwischen Juli 2011 und März 2016 im Zentralklinikum Augsburg (nun Universitätsklinikum Augsburg) wegen LAE behandelt wurden. Die klinischen Daten wurden beobachtend-prospektiv erhoben. Die Durchführung dieser Studie wurde vom Ethik-Komitee der Ludwig-Maximilians-Universität und von der Beratungskommission für klinische Forschung (BKF) am Universitätsklinikum Augsburg genehmigt.

Das Patientenkollektiv in dieser Studie hat eine Größe von insgesamt 253 Teilnehmern. Da die Zielsetzung dieser Arbeit ist, herauszufinden, ob Probanden mit relevantem OSAS stärker von einer LAE betroffen sind, bzw. sich schlechter und langsamer von einer solchen erholen, wurde das Patientenkollektiv anhand des gemessenen AHI in zwei Gruppen geteilt. Es wurde festgelegt, dass ein $\text{AHI} < 15/\text{h}$ für kein relevantes OSAS spricht, während ein $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ bereits für eine wesentliche Beeinträchtigung steht [23] [1] [71]. Ausgeschlossen wurden LAE-Patienten, welche eine Schlafuntersuchung ablehnten oder die aufgrund des OSAS bereits in Behandlung waren. Es befanden sich somit 164 Patienten in der $\text{AHI} < 15/\text{h}$ Gruppe und 89 Patienten in der $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ Gruppe (s. Abbildung 3).

Es wurden Parameter aus folgenden Gebieten erhoben: demographische Daten, klinische Symptome bei Aufnahme, radiologische Auswertung der bildgebenden Untersuchungsmethoden, Komorbiditäten, Laborparameter sowie klinischer Verlauf der Erkrankung.

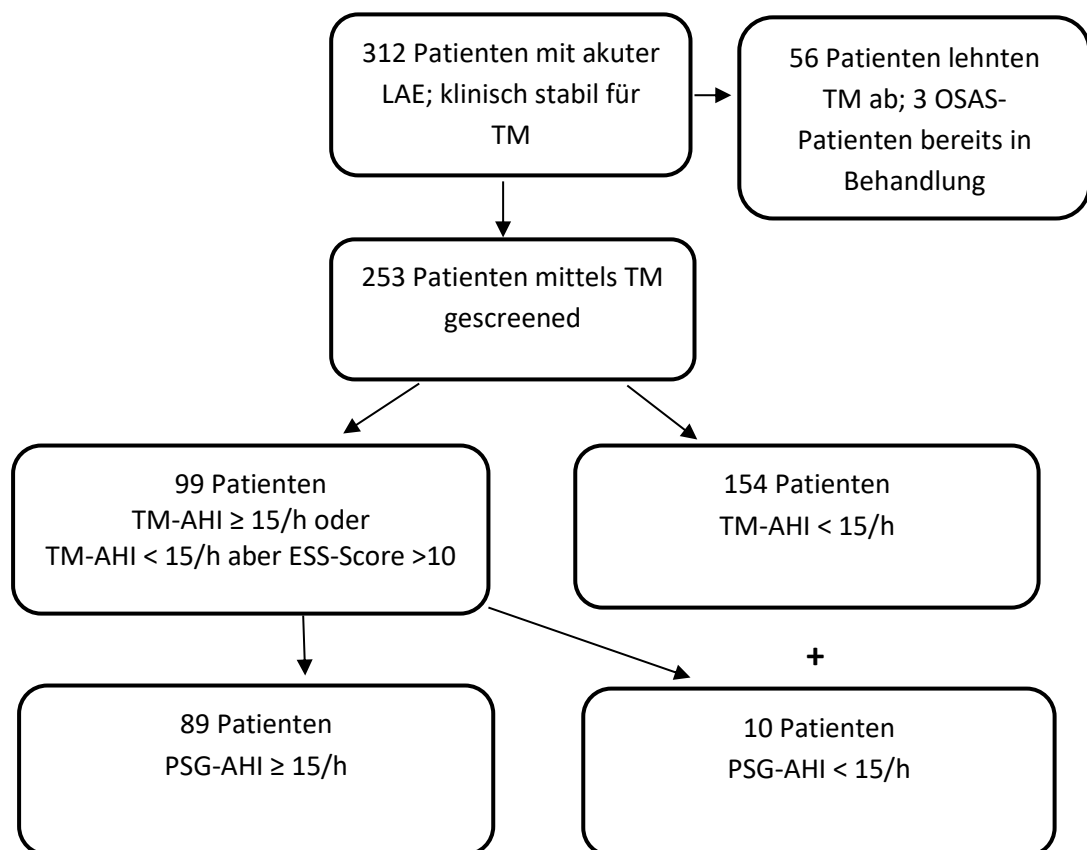


Abb. 3) Flow-Diagramm der Studienpopulation

2.2 LAE – erhobene Parameter

Bei allen Patienten wurde die Diagnose „Lungenarterienembolie“ mittels multi-detector computed-tomography pulmonary angiography (MD-CTPA) gestellt, oder – sollten Kontraindikationen für eine CT-Untersuchung bestanden haben - mittels Lungenperfusionsszintigraphie. Es wurden die Routine Scan-Protokolle des Universitätsklinikums Augsburg verwendet. Mit Hilfe der Bildgebung wurde die Lokalisation des Thrombus bestimmt. Die Funktion des linken Ventrikels wurde mittels Echokardiographie evaluiert.

Als klinische Zeichen für eine LAE wurden Dyspnoe, thorakale Schmerzen, Synkope, Hämoptysen und Hypotension gewertet [72]. Ein systolischer Blutdruck von unter 100 mmHg zählte als systemische Hypotension. Bei Patienten, die sich mit diesen Symptomen präsentierten, wurde der Verdacht auf eine LAE mit oben genannten diagnostischen Methoden erhärtet (oder entkräftet). Stellte sich in der Bildgebung ein Verschluss des Truncus pulmonalis oder der rechten oder linken Hauptlungenarterie dar, wurde dies als zentrale LAE gewertet. Waren hingegen peripherere Äste okkludiert, wurde dies entsprechend als periphere LAE klassifiziert [73].

Neben den zur Diagnosestellung der LAE notwendigen Parameter wurden im Rahmen der erweiterten Diagnostik zusätzliche Parameter erhoben.

Die Studienteilnehmer wurden darauf untersucht, ob es anamnestisch einen Risikofaktor bzw. eine Ursache für die LAE gab. Bei Vorliegen eines stark oder mittelgradig prädisponierenden Faktors wurde die LAE als provoziert gewertet. Bei Vorliegen eines nur schwach prädisponierenden Faktors oder in Abwesenheit all dieser Faktoren wurde eine LAE als idiopathisch angesehen. Auch wurden bei der Anamneseerhebung bereits vorbestehende Lungenerkrankungen der Patienten erfasst, damit bereits lange Zeit vorhandene Symptome nicht mit akut aufgetretenen Symptomen verwechselt wurden. Als vorbestehende Lungenerkrankungen wurden unkontrolliertes Asthma, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung, Lungenfibrose und andere interstitielle Lungenerkrankungen wie beispielsweise die Sarkoidose gewertet.

Bei der im Akutstadium der Erkrankung durchgeführten Laborkontrolle, wurden zum einen die D-Dimere und das Kreatinin, sowie zum anderen die Herzenzyme NT-proBNP und TNI zur Einschätzung der Herzfunktion und –belastung mitausgewertet. Da es sich bei den Herzenzymen um dynamische Parameter handelt und sich Grenzwerte in Abhängigkeit vom zeitlichen Verlauf verschieben, wurde in dieser Studie als Abnahmezeitpunkt der Zeitpunkt der stationären Aufnahme beschlossen, so dass Ergebnisse zwischen Individuen sinnvoll verglichen werden können.

Zur klinischen Risikostratifizierung der LAE und somit Einschätzung des Kurzzeitmortalitätsrisikos wurden zwei Scores verwendet. Es wurde eine Einteilung zum einen mittels des sPESI [39], zum anderen nach den ESC-Leitlinien in eine Hoch-, Mittel-, und Niedrigrisikogruppe vorgenommen [40].

2.3 OSAS – erhobene Parameter

Ob die LAE-Patienten an Atemstörungen während des Schlafens litten wurde zum einen anamnestisch ermittelt. Die medizinische Vorgeschichte der Patienten wurde von Studienassistenten erhoben. Dabei wurde vor allem Wert gelegt auf die (fremd-) anamnestisch zu eruiierenden Schlafgewohnheiten. Zusätzlich füllte jeder Patient einen ESS-Fragebogen zum eigenen Schlafverhalten aus. Zum anderen wurden eventuell vorhandene Schlafstörungen mittels der beschriebenen Methoden "tragbares Monitoring" sowie "Polysomnographie" untersucht. Diese Schlafuntersuchungen wurden nach klinischer Stabilisierung der Patienten durchgeführt. Die Studienassistenten hatten im Vorfeld keinerlei Information über Ergebnisse der während des stationären Aufenthaltes durchgeführten Schlaf-Tests

(TM oder bei $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ PSG) der Teilnehmer dieser Studie erhalten, so dass die von den Patienten berichteten Informationen objektiv aufgenommen werden konnten.

Patienten, welche bereits mit einer CPAP-Maske behandelt wurden, wurden nicht in diese Arbeit eingeschlossen, da einige Studien zeigen, dass sich das Risikoprofil bezüglich diverser OSAS-assoziiierter Erkrankungen bei Patienten mit OSAS und bereits bestehender CPAP-Behandlung dem Risikoprofil einer nicht an OSAS-leidenden gleichaltrigen Person angleicht [74] [75] [76]. Wenn in der TM-Untersuchung ein $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ aufgefallen war, wurde zur exakteren Einschätzung innerhalb von 30 Tagen zusätzlich eine PSG durchgeführt. Ebenfalls wurde eine PSG bei Patienten ergänzt, die zwar in der TM-Untersuchung einen $\text{AHI} < 15/\text{h}$ aufwiesen, jedoch bei der ESS einen Score von über 10 erzielten und somit ebenfalls ein auffälliges Schlafverhalten zeigten. Bei Patienten, bei welchen sowohl eine TM – Untersuchung als auch eine PSG durchgeführt wurden, wurden nur die Ergebnisse der vergleichsweise genaueren PSG (Goldstandard), gewertet.

2.4 Parameter zur Verlaufsbeurteilung der LAE und Vergleich der beiden Patientengruppen

Ein weiterer Parameter, der erhoben wurde, ist die Länge des Klinikaufenthaltes. Das Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus (InEK) berechnet für die verschiedenen Krankheitsentitäten eine voraussichtliche Aufenthaltsdauer. Diese vom InEK vorgegebene Größe wurde mit der tatsächlichen Aufenthaltsdauer der Patienten in vorliegender Studie verglichen, so dass untersucht werden konnte, um wie viel die Aufenthaltsdauer der Patienten im Krankenhaus von der vorgesehenen Zeit abwich (trotz Anpassung bei Komorbiditäten).

Bei manchen Patienten nimmt eine LAE auch einen komplizierten oder sogar fatalen Verlauf. Als Faktoren, die für einen komplizierten klinischen Verlauf sprechen, definierten wir die (Rück-) Verlegung auf eine Intensivstation, Beatmungspflichtigkeit (invasiv oder non-invasiv), Katecholaminpflichtigkeit, Notwendigkeit einer Lyse oder einer Embolektomie oder die Notwendigkeit einer Reanimation.

Eine bereits durch das OSAS verursachte Einschränkung der Funktion des rechten Ventrikels kann bei LAE-Patienten für den Verlauf der Erkrankung ebenfalls eine wichtige Rolle spielen. Bildrekonstruktionen der CT-Untersuchungen wurden retrospektiv von zwei Radiologen beurteilt, wobei das Verhältnis des maximalen Durchmessers des rechten Ventrikels zum maximalen Durchmesser des linken Ventrikels (Abstand vom Ventrikelendokard zum interventrikulären Septum) beurteilt wurde. Die jeweils größten Durchmesser wurden dabei an unterschiedlichen kraniokaudalen Positionen des Herzens beobachtet. Die radiologische Einschätzung fand verblindet, ohne das Wissen von weiteren Patientendetails statt.

Anhand des Vergleichs der erhobenen Basisdaten und anhand des Vergleichs der oben genannten Verlaufparameter und Parameter zur Risikostratifizierung wird der Krankheitsverlauf der LAE bei den Patienten der $\text{AHI} < 15/\text{h}$ Gruppe und der $\text{AHI} \geq 15/\text{h}$ Gruppe gegenübergestellt.

2.5 Statistische Auswertung

Die statistische Auswertung erfolgte mit Hilfe des Computerprogramms „IBM SPSS Statistics Version 23“. Zunächst wurde der Shapiro-Wilk-Test verwendet, um die Merkmale auf Normalverteilung zu testen. Kontinuierliche Merkmale, die sich als normalverteilt darstellten, wurden mit dem Student's T-Test weiter analysiert. Bei kontinuierlichen Merkmalen, welche nicht normalverteilt waren, wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet. Bei kontinuierlichen, normalverteilten Merkmalen sind der Mittelwert \pm Standardabweichung angegeben, während bei kontinuierlichen, nicht-normalverteilten Merkmalen der Median mit der Spannweite angegeben wird. Nominale Variablen wurden mit Hilfe des Chi-Quadrat-Tests getestet und werden als ganze Zahl angegeben. In Klammern wird angegeben, um wie viel Prozent des Ganzen es sich dabei handelt. Um den Einfluss von Störfaktoren bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen OSAS und LAE-Krankheitsschwere z. B. im Falle von Unterschieden in den Basisdaten zwischen dem Kollektiv mit und ohne OSAS zu minimieren, verwendeten wir die multiple logistische Regressionsanalyse. Der α – Fehler wurde auf 0,05 festgelegt, somit wurde ein Ergebnis als statistisch signifikant angesehen, wenn der p-Wert $< 0,05$ war.

3. Ergebnisse

312 Patienten mit akuter LAE eigneten sich für die Studienteilnahme. Davon erfüllten 59 Patienten die Kriterien nicht vollständig und mussten von der Studie ausgeschlossen werden (s. Kap. 2.1). Von den insgesamt 253 Teilnehmern gehörten 164 der Patienten (64,8%) zur $AHI < 15/h$ Gruppe und 89 Patienten (35,2%) zur $AHI \geq 15/h$ Gruppe. Die Einteilung der Patienten anhand der OSAS-Diagnostik ist Abbildung 3 zu entnehmen.

Die erhobenen Parameter sind getrennt für die beiden Gruppen in Tabelle 5 zusammengefasst.

Die Studienteilnehmer waren im Median 64 Jahre alt, wobei die Spannweite zwischen 21 und 89 Jahren lag. In der Kohorte mit relevanter Schlafapnoe waren die Patienten im Median älter (73 Jahre) als in der Kohorte ohne relevante Schlafapnoe (59 Jahre). Dieser Unterschied zeigte sich mit $p < 0,001$ auch als signifikant. Das Geschlechterverhältnis war ausgeglichen, 49,8 % waren weiblich, 50,2 % männlich. Auch innerhalb der beiden AHI -Gruppen war die Verteilung ausgeglichen. Während des stationären Aufenthaltes ist keiner der Patienten, die in diese Studie eingeschlossen wurden, verstorben.

Von den bei Aufnahme erhobenen klinischen Basisuntersuchungsergebnissen zeigte sich bezüglich der Sauerstoffsättigung, die bei 208 Patienten erhoben werden konnte, eine Tendenz zu einem signifikanten Unterschied ($p = 0,085$) zwischen den beiden Gruppen.

Auch in den erhobenen Laborparametern zeigten sich statistisch signifikante Unterschiede in den beiden Kohorten. Kreatinin war in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe signifikant höher als in der $AHI < 15/h$ ($p = 0,007$). TNI erwies sich ebenfalls in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe als signifikant höher ($p = 0,005$) ebenso wie der D-Dimer-Wert ($p = 0,024$). Der Parameter NT-proBNP wurde ergänzend bei 161 Patienten bestimmt. Es bestand kein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen.

Bei 246 Patienten war es möglich, eine CT – Untersuchung durchzuführen. So wurde mittels MD-CTPA untersucht, ob es sich um eine zentrale oder periphere LAE handelte, weiterhin konnte mit Hilfe dieses bildgebenden Verfahrens das Verhältnis der Durchmesser des rechten zum linken Ventrikel (RV/LV – Durchmesser) berechnet werden. Beide Gruppen unterschieden sich nicht signifikant in Bezug auf diese Parameter. Eine Echokardiographie zur Evaluation der Pumpfunktion des Herzens wurde bei 207 der Patienten während ihres stationären Aufenthaltes durchgeführt. Kardiopulmonale Erkrankungen und eine verminderte linksventrikuläre Ejektionsfraktion zeigten sich signifikant häufiger in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe ($p = 0,003$ und $p = 0,003$).

Mittels Ultraschalls der tiefen Beinvenen wurde überprüft, ob zum Zeitpunkt der LAE eine tiefe Beinvenenthrombose bestand. TVTs konnten vergleichbar häufig in beiden Gruppen nachgewiesen werden. Bei einem Patienten fand keine sonographische Kontrolle der tiefen Beinvenen statt. Für die anamnestic erhobenen Parameter rezidivierende TVT oder LAE zeigte sich kein Unterschied zwischen den beiden Gruppen; bei 7 Patienten blieb unklar, ob eine rezidivierende tiefe Beinvenenthrombose bestand. Ebenfalls wurde bei den Personen in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe festgestellt, dass die LAE tendenziell öfter mit einer Synkope einherging ($p = 0,054$) und anscheinend auch tendenziell häufiger als idiopathisch eingestuft werden musste ($p = 0,056$). Bei 2 Teilnehmern konnte rückwirkend nicht mehr festgestellt werden, ob es sich um eine idiopathische LAE handelte.

Weiterhin zeigte sich ein signifikanter Unterschied in den sPESI – Scores der Patienten in den beiden Gruppen. In der $AHI \geq 15/h$ Gruppe konnten höhere Werte beobachtet werden als in der $AHI < 15/h$ Gruppe ($p = 0,015$). Die Risikostratifizierung nach den ESC-Leitlinien erkannte 51 Studienteilnehmer (21,9 %) als der Niedrigrisikogruppe zugehörig. 179 Patienten (70,8 %) hatten ein mittleres Mortalitätsrisiko im kurzfristigen Verlauf und lediglich 12 Patienten (4,7 %) wurden als zu einer Hochrisikogruppe zugehörig eingestuft. Hinsichtlich der Verteilung auf die drei ESC-Risikogruppen gab

es keinen signifikanten Unterschied zwischen der AHI $\geq 15/h$ Gruppe und der AHI $< 15/h$ Gruppe. Tendenziell wurden aber weniger Patienten mit relevantem OSAS in die Niedrigrisikogruppe eingestuft ($p = 0,068$). Ein mittleres oder schweres OSAS zeigte sich häufiger bei LAE – Patienten (81%), die in die Mittel- oder Hochrisikogruppe eingestuft wurden, verglichen mit 16,3% in der Niedrigrisikogruppe. Von Interesse war auch, ob Patienten der AHI $\geq 15/h$ Kohorte eine signifikant längere Aufenthaltsdauer im Krankenhaus haben als Patienten der AHI $< 15/h$ Kohorte. Dies bestätigte sich, die Aufenthaltsdauer erwies sich als signifikant länger mit $p < 0,001$. Die statistische Signifikanz blieb auch bei der Anpassung für Komorbiditäten (InEK-Aufenthaltsdauer) bestehen und lag bei $p = 0,003$. Einen komplizierten klinischen Verlauf während des stationären Aufenthaltes zeigten Patienten mit mittlerem bis starkem OSAS gemäß den absoluten Zahlen häufiger, dieser Unterschied erreichte jedoch keine statistische Signifikanz ($p = 0,158$).

Tabelle 5

Erhobene Parameter der Patienten entsprechend ihres Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI)

	Gesamt n = 253	AHI < 15/h n = 164	AHI $\geq 15/h$ n = 89	p Wert
Demographie				
Alter (Jahre)	64 (68)	59 (67)	73 (42)	< 0.001
Alter > 65 [n (%)]	116 (45.8)	56 (34.1)	60 (67.4)	< 0.001
weiblich [n (%)]	126 (49.8)	83 (50.6)	43 (48.3)	0.727
Klinische Baseline-Ergebnisse				
Angina pectoris [n (%)]	154 (60.9)	106 (64.6)	48 (53.9)	0.096
Dyspnoe [n (%)]	234 (92.5)	153 (93.3)	81 (91.0)	0.511
Synkope [n (%)]	39 (15.4)	20 (12.2)	19 (21.3)	0.054
Idiopathische LAE [n (%)]	148/251 (59.0)	89/163 (54.6)	59/88(67.0)	0.056
Mit TVT [n (%)]	141/252 (56.0)	88/163 (54.0)	53 (59.6)	0.395
Rekurrente TVT [n (%)]	66/246 (26.8)	40/160 (25.0)	26/86 (30.2)	0.377
Rekurrente LAE [n (%)]	34/252 (13.5)	26/163 (16.0)	8 (9.0)	0.122
Sinusrhythmus [n (%)]	208 (82.2)	132 (80.5)	76 (85.4)	0.844
Hypotension [n (%)]	26 (10.3)	13 (7.9)	13 (14.6)	0.106
Herzfrequenz $\geq 110/min$ [n (%)]	73 (28.9)	52 (31.7)	21 (23.6)	0.140
SO ₂ < 90% [n (%)]	89/208 (42.8)	51/133 (41.5)	38/75 (50.7)	0.085
Ergebnisse Bildgebung				
Zentrale LAE [n (%)]	122/246 (49.6)	78/163 (47.9)	44/83 (53.0)	0.444
CTPA RV/LV ratio > 1 [n (%)]	130/211 (61.6)	87/141 (61.7)	43/70 (61.4)	0.702
LV Ejektionsfraktion < 40%	8/207 (3.9)	1/128 (0.8)	7/79 (8.9)	0.003

[n (%)]

Komorbiditäten

Begleit –	22 (8.7)	12 (7.3)	10 (11.2)	0.291
Lungenerkrankung [n (%)]				
Kardiopulmonale	66 (26.1)	33 (20.1)	33 (37.1)	0.003
Begleiterkrankung [n (%)]				
CVS [n (%)]	15/252 (6.0)	8/163 (4.9)	7 (7.9)	0.343
Aktive Krebserkrankung	31 (12.3)	21 (12.8)	10 (11.2)	0.716

[n (%)]

Laborparameter

D-Dimer (ng/ml)	6772.5 (36199)	7097 (35740)	11065 (30576)	0.024
Kreatinin (mg/dl)	1.02 (2.4)	1.01 (1.61)	1.19 (1.72)	0.007
Renale Insuffizienz [n (%)]	86 (34.0)	43 (26.2)	43 (48.3)	< 0.001
NT-proBNP (pg/ml)	1398 (31996)	1398 (11174)	2477 (26936)	0.208
NT-proBNP ratio > 1 [n (%)]	139/161 (86.3)	87/100 (87.0)	52/61 (85.2)	0.753
Erhöhtes TNI [n (%)]	121/234 (51.7)	69/153 (45.1)	52/81 (64.2)	0.005

Klinischer Verlauf

Thrombolyse [n (%)]	59 (23.3)	42 (25.6)	17 (19.1)	0.242
Aufenthaltsdauer (Tage)	9 (45)	9 (42)	11 (35)	< 0.001
InEK/Aufenthaltsdauer	136 (53.8)	77 (47.0)	59 (66.3)	0.003

[n (%)]

Komplizierter klinischer Verlauf [n (%)]	13 (5.1)	6 (3.7)	7 (7.9)	0.158
--	----------	---------	---------	-------

Risikostratifizierung

sPESI ≥ 1 [n (%)]	174/233 (74.7)	102/147 (69.4)	72/86 (83.7)	0.015
Niedrigrisiko-LAE [n (%)]	51/233 (21.9)	37/147 (25.2)	14/86 (16.3)	0.068
Mittleres-Risiko LAE [n (%)]	179 (70.8)	113 (68.9)	66 (74.2)	0.132
Hochrisiko-LAE [n (%)]	12 (4.7)	6 (3.7)	6 (6.7)	0.142

Nominale Variablen werden in Zahlen angegeben, mit % der Gesamtzahl in Klammern. Wenn die Gesamtzahl aufgrund von fehlenden Daten geringer als die gesamte Studienpopulation ist, ist die Zahl nach dem Schrägstrich gezeigt. Stetige Werte werden als Mittelwert ± Standardfehler des Mittelwerts (SEM) angegeben bei Normalverteilung und als Median (Range) bei Nicht-Normalverteilung. NT-proBNP-Level wurden durch die normale, altersangeglichene obere Range geteilt, um die normalisierte NT-proBNP Ratio zu berechnen.

Tabelle 6

Multiple logistische Regressionsanalyse für die Vorhersage von Krankheitsschwere und D-Dimer-Level bezogen auf den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

	AHI \geq 15/h		
	OR	95% KI	p Wert
Klinische Parameter			
Synkope	1.758	0.848 - 3.642	0.129
Myokardläsion	2.058	1.148 - 3.688	0.015
sPESI-Score \geq 1	1.583	0.775 - 3.235	0.207
Prolongierte InEK-Aufenthaltsdauer	1.783	0.987 - 3.062	0.056
D-Dimer > 6772,5 ng/ml	1.782	0.932 - 3.408	0.081

Mit Hilfe einer multiplen logistischen Regressionsanalyse ist es möglich, den Einfluss unabhängiger Variablen auf nominalskalierte abhängige Variablen zu überprüfen. In unserer Regressionsanalyse wurde als unabhängige Variable der AHI gewählt. Als abhängige Variablen wählten wir 5 Parameter, welche bereits durch den Chi²-Test (s. Tabelle 5) einen signifikanten bzw. beinahe signifikanten Gruppenunterschied zwischen der AHI \geq 15/h und der AHI < 15/h Gruppe zeigten (Synkope, erhöhte Myokardläsionsmarker, sPESI-Score \geq 1, prolongierte InEK-Aufenthaltsdauer, D-Dimer > 6772,5 ng/ml). Die multiple logistische Regressionsanalyse zeigt ein signifikantes Gesamtmodell mit den inkludierten oben genannten abhängigen Variablen, erweitert um den dichotomen Confounder Alter > 65. Es zeigte sich, dass LAE-Patienten in der AHI \geq 15/h Gruppe ein signifikantes Risiko für Myokardschädigungen aufwiesen ($p = 0,015$) sowie tendenziell länger hospitalisiert blieben ($p = 0,056$).

4. Diskussion

Das Ziel dieser Arbeit war es, zu untersuchen, ob sich klinische Unterschiede in der Stärke der Krankheitsausprägung unter Patienten zeigen, welche eine akute LAE erlitten und überlebt haben, je nachdem ob zusätzlich ein OSAS vorhanden war oder nicht. Unsere Hypothese war, dass eine LAE bei Patienten, welche unter einem OSAS leiden, schwerwiegender verläuft als bei Patienten ohne relevante nächtliche Atemstörungen. Im Falle einer Bestätigung der Hypothese wäre ein OSAS somit als ein Risikofaktor für die Schwere der LAE zu vermuten.

4.1 Einfluss des OSAS auf den Verlauf einer LAE

Wir konnten in unserer Studie in einer großen Kohorte von 253 Patienten den Einfluss von OSAS auf den Verlauf einer LAE untersuchen. Die Wahl des AHI als Surrogatparameter für OSAS erfolgte aufgrund der Tatsache, dass der AHI gegenüber anderen Scores insgesamt eine zuverlässigere Einschätzung des Vorhandenseins und der Schwere eines OSAS zulässt [77]. Das ist in Übereinstimmung mit anderen Studien zu OSAS, die ebenfalls den AHI und den Grenzwert $<$ bzw. \geq 15/h zur Definition verwendeten [23] [78]. Eine Verschlechterung des AHI ist außerdem nach LAE nicht zu erwarten, so dass die Diagnose eines OSAS auch nach stattgehabter LAE immer noch repräsentativ ist [79].

Der abstrakte und multifaktorielle Begriff der „Schwere des Verlaufs“ einer LAE wurde zunächst mithilfe der Risikostratifizierung nach sPESI und nach den ESC-Leitlinien, sowie den Größen „komplizierter Krankheitsverlauf“ und Aufenthaltsdauer untersucht. Dabei zeigte sich, dass Patienten mit einem mittelschweren und schweren OSAS signifikant höhere sPESI-Scores aufwiesen als solche mit keinem oder nur leichtgradigem OSAS. Zu einem ähnlichen Ergebnis waren bereits Berghaus et al. in ihrer Studie, die den Manifestationszeitpunkt einer LAE bei gleichzeitigem Vorhandensein eines OSAS untersuchte, gekommen. Sie fanden heraus, dass mehr LAE-Patienten, die in der Risikostratifizierung mittels des sPESI ein hohes Kurzzeitmortalitätsrisiko aufwiesen, auch mit einem AHI \geq 15/h aufgefallen waren [80]. Betrachtet man die ebenfalls genutzte Risikostratifizierung nach den ESC-Leitlinien, so wurden in der Gruppe mit AHI \geq 15/h 81% der Patienten in die Mittel- und Hochrisikogruppe eingestuft, verglichen mit 16,3 % in der Gruppe mit AHI $<$ 15/h, allerdings blieb der Unterschied statistisch nicht signifikant.

Hinsichtlich eines komplizierten Krankheitsverlaufes unterschieden sich die beiden Gruppen nicht. Auch kam es in beiden Gruppen bis zur Entlassung aus dem Krankenhaus zu keinem Todesfall. Allerdings ist zu beachten, dass bedingt durch die Ein- und Ausschlusskriterien, nur diejenigen Patienten mit LAE in dieser Studie untersucht wurden, deren initialer klinischer Zustand eine OSAS-Stufendiagnostik zuließ. Möglicherweise gab es unter denjenigen Patienten, die aufgrund ihres bereits initial schwereren Verlaufs nicht eingeschlossen wurden, einen größeren Anteil an OSAS-Patienten. Darauf könnte zumindest die bereits oben erwähnte unterschiedliche Risikostratifizierung anhand des sPESI hinweisen.

Als weiteren Parameter zur Beurteilung der Schwere des Verlaufs untersuchten wir die Krankenhausaufenthaltsdauer. Patienten mit mittelschwerem und schwerem OSAS waren hochsignifikant länger hospitalisiert als solche ohne oder mit leichtgradigem OSAS. Da die

Aufenthaltsdauer natürlich auch durch andere Faktoren wie Alter, Komorbiditäten usw. beeinflusst wird, bezogen wir die tatsächliche stationäre Aufenthaltsdauer auf die vom InEK angegebene Aufenthaltsdauer, um diese Störfaktoren zu eliminieren. Auch hier zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen den beiden Gruppen, der auf einen schwereren Krankheitsverlauf bei Patienten mit ausgeprägter OSAS hinweist.

Neben diesen direkt für einen schwereren Krankheitsverlauf stehenden Größen, wiesen auch weitere klinische und laborchemische Parameter auf eine unterschiedliche Krankheitsschwere hin.

So wiesen Patienten mit einem $AHI \geq 15/h$ häufiger Zeichen für kardiale Funktionsstörungen auf. Zum einen war mit Troponin ein Marker für eine Myokardläsion signifikant erhöht, zum anderen war bei den Patienten, bei denen eine Echokardiographie durchgeführt wurde, signifikant häufiger eine eingeschränkte LV-Funktion nachweisbar. Zwar kann ein OSAS auch ohne LAE durch nächtliche Hypoxien zu Myokardschädigungen und über eine LV-Hypertrophie zu einer verminderten systolischen Funktion führen [81], aber es lässt sich doch spekulieren, ob diese Vorschädigungen unter der zusätzlichen Belastung einer LAE nicht häufiger zu einer Dekompensation führen könnten. Einen klinischen Hinweis hierauf bietet die Tatsache, dass Patienten in der Gruppe mit ausgeprägtem OSAS signifikant häufiger Synkopen erlitten, als solche ohne oder mit nur leichtgradigem OSAS.

Auch das D-Dimer, das prädiktiv für das Ausmaß einer LAE und damit auch für die Schwere des Verlaufs ist [82], war signifikant höher in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe. Ebenso die Parameter, die eine renale Funktionsstörung abbildeten. Ob dieser Unterschied Folge eines schwereren Verlaufs der LAE war, z.B. als prärenales Nierenversagen aufgrund verminderter LV-Funktion, oder Ausdruck unterschiedlicher renaler Komorbiditäten zwischen den beiden Gruppen, ließ sich anhand unserer Daten leider nicht feststellen.

Möglicherweise könnten die Ergebnisse zu einem gewissen Teil durch eine ungleiche Verteilung der Studienteilnehmer auf die beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Komorbiditäten beeinflusst sein. In dieser Arbeit waren Patienten mit einem relevanten OSAS verglichen mit Studienteilnehmern ohne relevante nächtliche Atemstörung signifikant älter. Ein fortgeschrittenes Alter kann natürlich für einen schwereren Krankheitsverlauf ursächlich sein, da die Komplikationsrate bei Thrombose-Erkrankungen altersabhängig ist [83]. Die Studienteilnehmer in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe hatten zudem signifikant häufiger kardiopulmonale Komorbiditäten als jene in der $AHI < 15/h$ Gruppe. Kardiopulmonale Begleiterkrankungen können nachweislich für einen komplizierteren Krankheitsverlauf bei LAE verantwortlich sein [84].

Zur Eliminierung dieser Störgrößen rechneten wir eine multiple logistische Regressionsanalyse. Einige Parameter, die für einen schwereren Verlauf kennzeichnend sind, zeigten keine Signifikanz mehr (Synkope, Risikostratifizierung anhand sPESI, erhöhte D-Dimere). Weiterhin signifikant blieb jedoch der Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Bezug auf den Myokardläsionsmarker Troponin. Dem Parameter Troponin gilt es insbesondere deswegen besondere Aufmerksamkeit zu schenken, weil er als unabhängiger Risikofaktor für einen schwereren Verlauf unter anderem auch Eingang in die Risikostratifizierung nach den ESC-Leitlinien zur Bestimmung des Mortalitätsrisiko findet [38].

Der Parameter prolongierte InEK-Verweildauer zeigte sich als knapp nicht signifikant. Es zeichnete sich dennoch eine Tendenz in die Richtung ab, dass ein mittel- bis schwergradiges OSAS auch diesen Parameter unabhängig beeinflussen könnte. Zu beachten ist auch, dass durch das in Bezug setzen der

reellen Verweildauer der Patienten mit der vom InEK auf Basis der Komorbiditäten berechneten Verweildauer bereits ein Teil der Störfaktoren herausgerechnet wurde.

Zusammengefasst weisen die Ergebnisse unserer Studie auf einen schwereren Verlauf einer LAE bei Patienten mit einem AHI $\geq 15/h$, also bei solchen mit mittelschwerem und schwerem OSAS hin. Diese Ergebnisse sollten zukünftig in weiteren Studien verifiziert werden.

4.2 Mögliche Pathomechanismen für einen schwereren Verlauf einer LAE durch ein OSAS

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, führt das OSAS aufgrund der chronisch intermittierend auftretenden Hypoxie und dem daraus resultierenden oxidativen Stress über die drei Hauptmechanismen systemische Inflammation, endotheliale Dysfunktion und Aktivierung des sympathischen Nervensystems zu einer thrombophilen Diathese und ist somit ein Risikofaktor für die Entstehung von TVT und LAE [85]. In unserem Studienkollektiv ließ sich zwischen den beiden Gruppen kein Unterschied hinsichtlich vorhergehender TVTs und LAEs in der Anamnese nachweisen. Ein möglicher Grund könnte sein, dass Patienten mit starkem OSAS aufgrund anderer OSAS-assoziiierter Erkrankungen im Allgemeinen häufiger zum Arzt gehen und unter einer engmaschigeren gesundheitlichen Kontrolle stehen. Potenziell wird dadurch bei OSAS-Patienten in Deutschland eher ein Rezidiv erkannt oder gar verhindert als bei Patienten ohne relevante Schlafstörungen, die möglicherweise nicht so häufig Arztbesuche tätigen.

Man kann vermuten, dass die oben genannten Mechanismen auch dazu führen, dass großvolumigere Thromben entstehen und die Emboli langsamer abgebaut werden [86] [87]. Dafür spricht eine Studie von Borratynska et al., die zeigte, dass es umso länger dauert bis ein Blutgerinnsel aufgelöst werden kann, je höher der AHI und damit der Schweregrad eines OSAS bei einem Patienten ist. Daher könnte bei Patienten mit ausgeprägtem OSAS eine höhere Thrombuslast im Falle einer LAE vorliegen als bei Patienten ohne oder mit mildem OSAS und ein Embolus könnte damit umso größer sein [86].

Dazu passt, dass die Größe eines Thrombus bzw. eines Embolus mit den gemessenen D-Dimer-Werten korreliert [88]. In Übereinstimmung mit weiteren Studien [61] [65] fanden wir signifikant stärker erhöhte D-Dimer-Werte bei LAE-Patienten in der AHI $\geq 15/h$ Gruppe verglichen mit Patienten der AHI $< 15/h$ Gruppe, was ebenfalls für eine höhere Thrombuslast und größere Emboli in dem Kollektiv mit relevanter OSAS spricht. Auch Geissenberger et al. konnten zeigen, dass das OSAS mit einer höheren Thrombuslast bei LAE einhergeht [89].

Suquia et al. untersuchten das LAE-Rezidivrisiko anhand der D-Dimer-Spiegel in Patienten, bei denen die antikoagulative Therapie pausiert wurde. Verglichen wurden Patienten mit und ohne OSAS. Die D-Dimer-Level korrelierten mit der Höhe des AHI und mit nächtlicher Hypoxie. Des Weiteren zeigte sich, dass die Gruppe mit dem höchsten Risiko für ein Rezidiv die Gruppe mit stattgehabter LAE und OSAS war [90].

Großvolumigere und länger bestehende - da weniger rasch abgebaute - Emboli haben hämodynamische Auswirkungen, insbesondere eine vermehrte Rechtsherzbelastung, wodurch das Ausmaß und die Krankheitsschwere einer LAE verschlimmert werden könnten [89].

Wie eingangs bereits beschrieben, kann eine Rechtsherzbelastung bildgebend z.B. dadurch ermittelt werden, dass das Verhältnis des Durchmesser des rechten zum linken Ventrikel in der CT-Bildgebung

ausgewertet wird. Ein Wert > 1 zeigt dabei eine Rechtsherzbelastung an. In unserem Kollektiv unterschied sich die Rechtsherzbelastung zwischen den beiden Gruppen eingeschätzt anhand der CT-Bildgebung zwar nicht signifikant, es zeigte sich aber doch, dass TNI als Myokardläsionsmarker signifikant öfter erhöht war bei den Patienten mit relevantem OSAS als bei Patienten ohne relevantes OSAS. Eine Erklärung für die Diskrepanz zwischen diesen beiden Befunden kann die Tatsache sein, dass OSAS-Patienten möglicherweise eine akut auftretende Rechtsherzbelastung besser kompensieren können als Nicht-OSAS-Patienten. Sie könnten aufgrund der beeinträchtigten Lungenperfusion, welche aus der wiederholten niedrigen Sauerstoffsättigung während des Schlafens resultiert, bereits an eine Rechtsherzbelastung gewöhnt sein [91]. Die verstärkte Atemarbeit bei versperren Atemwegen führt nämlich zu einer Zunahme des negativen intrathorakalen Druckes, woraufhin es zu einem erhöhten venösen Rückstrom zum rechten Herzen und einer Rechtsherzbelastung kommt. Weiterhin wird die Rechtsherzbelastung dadurch potenziert, dass bei Hypoxie der Euler-Liljestrand-Mechanismus auftritt, der eine reflektorische Vasokonstriktion in den pulmonalarteriellen Gefäßen verursacht. Somit steigen sowohl Vor- als auch Nachlast für den rechten Ventrikel an, wodurch es zu einer Dekompensation kommen kann [10] [92].

Es ist also denkbar, dass die akute Rechtsherzbelastung in unseren Auswertungen bei den Patienten der $AHI \geq 15/h$ Gruppe unterschätzt wurde. In einer Studie von Wong et al., der CT-Bilder von 2425 LAE-Patienten auswertete, wurde der Zusammenhang zwischen der pulmonalen Thrombuslast und der Rechtsherzbelastung untersucht. Er konnte zeigen, dass es eine bestimmte Schwelle an Thrombuslast gibt, welche, sobald überschritten, eher zu einer Dekompensation des rechten Ventrikels führt. Daher schlussfolgert er, dass der Zusammenhang zwischen Thrombuslast und Wahrscheinlichkeit einer Rechtsherzbelastung bzw. -dekompensation bei der Risikostratifizierung einer LAE ebenfalls berücksichtigt werden kann [93]. In dieser Studie wurde das Vorhandensein eines OSAS bei den LAE-Patienten nicht berücksichtigt, es zeigt sich lediglich, dass es offenbar eine gewisse Schwelle bezogen auf die Größe eines Embolus gibt, ab welcher mit einer Dekompensation des rechten Ventrikels eher zu rechnen ist. Da bei Patienten mit ausgeprägtem OSAS die Größe eines Embolus im Falle einer LAE aufgrund bereits beschriebener Pathomechanismen vermutlich größer ist, könnte man ein ausgeprägtes OSAS zu den Risikofaktoren für einen potentiell schwerwiegenderen Krankheitsverlauf annehmen.

Die Forschungsgruppe um Toledo-Pons untersuchte den Einfluss eines OSAS bei LAE-Patienten auf die Obstruktion der Lungenarterien und die Dilatation des rechten Ventrikels. Ähnlich wie in der vorliegenden Studie konnte keine Korrelation zwischen Ausprägungsgrad des OSAS und dem RV/LV-Verhältnis nachgewiesen werden. Allerdings wiesen Patienten mit mittel- bis schwergradigem OSAS eine höhere Obstruktion der Lungenarterien in der CT auf [94].

Zusammenfassend kann geschlussfolgert werden, dass die möglichen Pathomechanismen, mit denen das OSAS zu einem aggravierten Verlauf einer LAE führen kann, Hyperkoagulabilität, erhöhte Thrombuslast, sowie hämodynamische Rechtsherzbelastung sind. Aufgrund dieser Erkenntnisse sollte in Betracht gezogen werden, Patienten mit LAE und OSAS als Risikokollektiv einzustufen.

4.3 Mögliche therapeutische Konsequenzen

Die CPAP-Therapie ist heutzutage der Goldstandard in der Behandlung der Schlafapnoe, da sie die wirksamste, nicht-invasive Behandlungsmethode darstellt, um repetitive nächtliche Hypoxien zu vermeiden [95]. Die American Academy of Sleep Medicine führte im Jahr 2019 eine Meta-Analyse durch, in welcher 184 Studien eingeschlossen wurden, die die Behandlung des OSAS mittels PAP (positive airway pressure) untersuchten. Die Daten zeigten, dass eine PAP-Behandlung bei OSAS eine signifikante Verminderung der Krankheitsschwere, der Müdigkeit, des Blutdrucks und von Verkehrsunfällen bewirkte, des Weiteren verbesserte sich ebenfalls die schlafbezogene Lebensqualität von OSAS-Patienten [96]. Möglicherweise kann daher geschlossen werden, dass auch die Krankheitsschwere bei Eintreten einer LAE durch eine CPAP-Therapie gemindert werden kann. Bisher ist die Datenlage, ob eine CPAP-Therapie auch auf die beobachtete prothrombotische Diathese von OSAS-Patienten günstige Auswirkungen hat noch uneindeutig. In einer Arbeit von Toraldo et al. wurde festgestellt, dass durch das konsequente Tragen einer CPAP-Maske das Level an Markern für erhöhte Gerinnbarkeit (u.a. PAI, von Willebrand Faktor, Gerinnungsfaktoren, Thrombozytenaktivierung) sowie die Blutviskosität signifikant reduziert werden konnten. Somit schlussfolgern die Autoren, dass eine CPAP-Therapie im Weiteren möglicherweise auch die Thrombose- bzw. LAE-bedingte Mortalität bei OSAS-Patienten senken könnte [52]. Der Einfluss einer PAP-Therapie auf die Entstehung und den Verlauf einer LAE bei OSAS-Patienten könnte in zukünftigen Studien noch weiter untersucht werden.

4.4 Stärken und Limitationen

Eine Stärke dieser Studie ist das beobachtend-prospektive Studiendesign und die relativ große Studienpopulation von 253 Patienten. Vorteil der prospektiven Datenerfassung ist eine höhere Datenqualität und damit auch höhere Aussagekraft der Daten. Die zu erhebenden Merkmale können in der gewünschten Art und Weise und in gewünschtem Umfang erhoben werden. Durch die große Studienpopulation konnten trotz gewisser Heterogenitäten in den zu vergleichenden Gruppen statistisch signifikante Aussagen getroffen werden.

Eine weitere Stärke sind die qualitativ hochwertig durchgeführten Schlafuntersuchungen, entweder mittels eines tragbaren 8-Kanal-Monitorings oder mittels Polysomnographie. Durch diese Untersuchungen konnte eine relativ hohe Prävalenz von OSAS in diesem LAE-Kollektiv nachgewiesen werden, so dass auch unserer Frage, ob eine LAE in Anwesenheit eines OSAS einen schlimmeren Krankheitsverlauf nimmt, valide zu beantworten war.

Trotz des beobachtend-prospektiven Studiendesigns war es nicht immer möglich, alle klinischen Parameter bei jedem Patienten zu erheben. So werden möglicherweise einige der Ergebnisse in den verschiedenen Subgruppen der Studienpopulation aufgrund von fehlenden Daten über- oder unterschätzt. Bei der Risikostratifizierung der Teilnehmer nach den ESC-Leitlinien konnten so beispielsweise nur drei verschiedene Gruppen erstellt werden, nämlich Teilnehmer mit einer Niedrigrisiko-LAE, Teilnehmer mit einem mittleren Risiko und Teilnehmer mit hochrisikobehafteter LAE. Laut den Richtlinien für das Management und die Diagnose einer LAE [40] sollten Patienten, bei welchen die LAE als mittel-risikobehaftet angesehen wird (keine hämodynamische Instabilität, aber sPESI ≥ 1), jedoch noch in die sogenannte "mittel-niedriges-Risiko-" und "mittel-hohes-Risiko"-Patientengruppe eingeteilt werden, womit eine vierschichtige Risikostratifizierung von Konstantinides et al. vorgeschlagen wird. In dieser Studie mussten wir jedoch auf die Vierschichtung verzichten, da

nicht bei allen Patienten die für diese weitere Einteilung wichtigen Parameter (TNI-Level sowie echokardiographisch beurteilte rechtsventrikuläre Funktion) erhoben werden konnten.

Des Weiteren unterschieden sich die beiden Gruppen hinsichtlich Alter und Komorbiditäten. Einer möglichen Verzerrung wirkten wir mittels Verwendung der multiplen logistischen Regressionsanalyse entgegen.

Leider wurden in unserer Studie keine Follow-Up-Daten erhoben, daher können keine Aussagen bezüglich LAE-Rezidiven nach Entlassung oder bezüglich des Langzeit-Mortalitätsrisikos gemacht werden. Um unsere Ergebnisse zu verifizieren und um prognostische Schlussfolgerungen zu ergänzen, wären weiterführende Studien sinnvoll.

5. Zusammenfassung

Das OSAS tritt mit einer Prävalenz von 2-7% auf und ist gekennzeichnet durch eine Blockierung der Atemwege beim Schlafen und damit einem behinderten Luftstrom. Es kommt zu Hypoxie und Hyperkapnie und zu einer Weckreaktion des Körpers. In der Folge kommt es zu oxidativem Stress, einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems, zur Ausschüttung pro-inflammatorischer Zytokine und zu endothelialen Dysfunktionen. Bei unbehandeltem OSAS können daraus neben Tagesmüdigkeit weitere Erkrankungen wie Hypertension, kardiale Arrhythmien, Diabetes mellitus oder Verkehrsunfälle resultieren.

Zudem führt das OSAS zu erhöhtem Hämatokrit, erhöhter Blutviskosität, einer Vermehrung von Gerinnungsfaktoren, gesteigerter Thrombozytenaktivität und verminderter fibrinolytischer Aktivität. Diese Veränderungen münden in einem sogenannten hyperkoagulativen Zustand. Somit kann das OSAS als weiterer Risikofaktor für thromboembolische Ereignisse angesehen werden.

In dieser Arbeit konnten wir zeigen, dass LAE-Patienten, die unter einem mittelgradig bis schweren OSAS leiden ($AHI \geq 15/h$) einen schwereren Krankheitsverlauf aufwiesen, als solche, die kein oder ein nur leichtgradiges OSAS ($AHI < 15/h$) hatten. In unserer Studienpopulation von 253 Patienten befanden sich 164 in der $AHI < 15/h$ Gruppe und 89 in der $AHI \geq 15/h$ Gruppe. Es zeigte sich, dass die Patienten der $AHI \geq 15/h$ Gruppe einen signifikant höheren sPESI-Risiko-Score und eine signifikant längere Krankenhausaufenthaltsdauer hatten. Außerdem wiesen die Patienten mit relevantem OSAS häufiger klinische und laborchemische Zeichen einer kardialen Funktionsstörung auf. Diese Ergebnisse lassen den Schluss zu, dass sich eine akute LAE bei Patienten mit einem relevanten OSAS möglicherweise schwerer manifestiert als bei Patienten ohne relevante nächtliche Atemstörung.

Somit sollten OSAS-Patienten als ein Risikokollektiv für schwer verlaufende LAEs eingestuft werden und diese Erkenntnisse könnten gegebenenfalls bei der Behandlung dieser Patienten in Betracht gezogen werden.

6. Abkürzungsverzeichnis

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index
CPAP: continuous positive airway pressure
CRP: C-reaktives Protein
CVS: cerebrovaskuläre Erkrankung oder Schlaganfall
EEG: Elektroenzephalographie
EKG: Elektrokardiogramm
EMG: Elektromyographie
EOG: Elektrookulographie
ESC: European Society of Cardiology
ESS: Epworth Sleepiness Scale
IL: Interleukin
InEK: Institut für das Entgeltsystem im Krankenhaus
KM: Kontrastmittel
LAE: Lungenarterienembolie
LV: linker Ventrikel
MD-CTPA: multi-detector computed-tomography pulmonary angiography
NT-proBNP: N-terminal pro B-type natriuretic peptide
OSAS: obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAI: plasminogen-activator-inhibitor
PAOI: pulmonary arterial obstruction index
PAP: positive airway pressure
PSG: Polysomnographie
RDI: respiratory disturbance index
RV: rechter Ventrikel
SAS: Schlafapnoe-Syndrom
sPESI: simplified pulmonary embolism index
TF: tissue factor, Faktor III
TM: tragbares Monitoring
TNF α : Tumornekrosefaktor alpha
TNI: Troponin I
TTE: transthorakale Echokardiographie
TVT: tiefe Beinvenenthrombose

7. Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, dass Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken**
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken			
	0	1	2	3
Im Sitzen lesend	0	1	2	3
Beim Fernsehen	0	1	2	3
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	0	1	2	3
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	0	1	2	3
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	0	1	2	3
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	0	1	2	3
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	0	1	2	3
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	0	1	2	3
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	0	1	2	3
Summe	0	1	2	3

8. Literaturverzeichnis

- [1] S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie* 2017;20:97–180. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0093-1>.
- [2] J.G. P, K. R, E.J. O. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea concise review for clinicians. *Mayo Clin Proc* 2011.
- [3] Engleman HM, Kingshott RN, Martin SE, Douglas NJ. Cognitive function in the sleep apnea/hypopnea syndrome (SAHS). *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S102-8.
- [4] Rezaeitalab F, Moharrari F, Saberi S, Asadpour H, Rezaeitalab F. The correlation of anxiety and depression with obstructive sleep apnea syndrome. *J Res Med Sci* 2014.
- [5] Alberti A, Mazzotta G, Gallinella E, Sarchielli P. Headache characteristics in obstructive sleep apnea syndrome and insomnia. *Acta Neurol Scand* 2005. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2005.00372.x>.
- [6] Taskin U, Yigit O, Acioglu E, Aricigil M, Toktas G, Guzelhan Y. Erectile dysfunction in severe sleep apnea patients and response to CPAP. *Int J Impot Res* 2010. <https://doi.org/10.1038/ijir.2009.54>.
- [7] Kufoy E, Palma JA, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, et al. Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One* 2012. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0033769>.
- [8] Patel N, Donahue C, Shenoy A, Patel A, El-Sherif N. Obstructive sleep apnea and arrhythmia: A systemic review. *Int J Cardiol* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2016.11.137>.
- [9] Akyol S, Cortuk M, Baykan AO, Kiraz K, Borekci A, Seker T, et al. Biventricular myocardial performance is impaired in proportion to severity of obstructive sleep apnea. *Texas Hear Inst J* 2016. <https://doi.org/10.14503/THIJ-14-4868>.
- [10] Bauters F, Rietzschel ER, Hertegonne KBC, Chirinos JA. The Link Between Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Curr Atheroscler Rep* 2016. <https://doi.org/10.1007/s11883-015-0556-z>.
- [11] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Systemic inflammation: A key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? *Thorax* 2009. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.105577>.

- [12] Seetho IW, Wilding JPH. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chron Respir Dis* 2014. <https://doi.org/10.1177/1479972314552806>.
- [13] Mitchell LJ, Davidson ZE, Bonham M, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Truby H. Weight loss from lifestyle interventions and severity of sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.05.012>.
- [14] Grote L, Schneider H, Peter JH. Nichtmechanische internistische Therapie des OSAS: Verhaltensberatung, antihypertensive Therapie und Theophyllin. *Schlaf - Atmung - Kreislauf*, 1993. https://doi.org/10.1007/978-3-642-78303-6_16.
- [15] Fürst G, Riechelmann H, Mann WJ, Amedee RG. Measurement of Pharyngeal Pressure in Patients Using Nasal CPAP. *Am J Rhinol* 2007. <https://doi.org/10.2500/105065895781808694>.
- [16] Sanna A. Sindrome delle Apnee Ostruttive nel Sonno (OSAS): La terapia con pressione positiva continua nelle vie aeree (CPAP) ed altri dispositivi a pressione positiva. *Med Del Lav* 2017;108:283–7. <https://doi.org/10.23749/mdl.v108i4.6413>.
- [17] Sundaram S, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2005. <https://doi.org/10.1002/14651858.cd001004.pub2>.
- [18] Baratta F, Pastori D, Fabiani M, Fabiani V, Ceci F, Lillo R, et al. Severity of OSAS, CPAP and cardiovascular events: A follow-up study. *Eur J Clin Invest* 2018. <https://doi.org/10.1111/eci.12908>.
- [19] Culebras A. Sleep Apnea and Stroke. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2015. <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0503-3>.
- [20] Jean-Louis G, Brown CD, Zizi F, Ogedegbe G, Boutin-Foster C, Gorga J, et al. Cardiovascular disease risk reduction with sleep apnea treatment. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 2010. <https://doi.org/10.1586/erc.10.55>.
- [21] Simpson PJL, Hoyos CM, Celermajer D, Liu PY, Ng MKC. Effects of continuous positive airway pressure on endothelial function and circulating progenitor cells in obstructive sleep apnoea: A randomised sham-controlled study. *Int J Cardiol* 2013. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.01.166>.
- [22] Xu H, Wang Y, Guan J, Yi H, Yin S. Effect of CPAP on endothelial function in subjects with obstructive sleep apnea: A meta-analysis. *Respir Care* 2015. <https://doi.org/10.4187/respcare.03739>.

- [23] Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: Impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.150>.
- [24] Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>.
- [25] Baenkler H-W, Goldschmidt H, Hahn J-M, Hinterseer M, Knez A, Lafrenz M, et al., editors. *Kurzlehrbuch Innere Medizin*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 2015. <https://doi.org/10.1055/b-003-104354>.
- [26] Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000078469.07362.E6>.
- [27] Kröger K, Küpper-Nybelen J, Moerchel C, Moysidis T, Kienitz C, Schubert I. Prevalence and economic burden of pulmonary embolism in Germany. *Vasc Med (United Kingdom)* 2012. <https://doi.org/10.1177/1358863X12449363>.
- [28] Wells PS, Ginsberg JS, Anderson DR, Kearon C, Gent M, Turpie AG, et al. Use of a clinical model for safe management of patients with suspected pulmonary embolism. *Ann Intern Med* 1998. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-129-12-199812150-00002>.
- [29] Wells PS, Anderson DR, Rodger M, Stiell I, Dreyer JF, Barnes D, et al. Excluding pulmonary embolism at the bedside without diagnostic imaging: Management of patients with suspected pulmonary embolism presenting to the emergency department by using a simple clinical model and D-dimer. *Ann Intern Med* 2001. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-135-2-200107170-00010>.
- [30] Shen JH, Chen HL, Chen JR, Xing JL, Gu P, Zhu BF. Comparison of the Wells score with the revised Geneva score for assessing suspected pulmonary embolism: a systematic review and meta-analysis. *J Thromb Thrombolysis* 2016. <https://doi.org/10.1007/s11239-015-1250-2>.
- [31] Sostman HD, Stein PD, Gottschalk A, Matta F, Hull R, Goodman L. Acute pulmonary embolism: Sensitivity and specificity of ventilation-perfusion scintigraphy in PIOPED II study. *Radiology* 2008. <https://doi.org/10.1148/radiol.2463070270>.
- [32] Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Lamorte A, Grifoni S, Vanni S. Diagnostic accuracy of focused cardiac and venous ultrasound examinations in patients with shock and suspected pulmonary embolism. *Intern Emerg Med* 2018. <https://doi.org/10.1007/s11739-017-1681-1>.

- [33] Celik A, Ozcan IT, Gündes A, Topuz M, Pektas I, Yesil E, et al. Usefulness of admission hematologic parameters as diagnostic tools in acute pulmonary embolism. *Kaohsiung J Med Sci* 2015. <https://doi.org/10.1016/j.kjms.2014.12.004>.
- [34] Ohigashi H, Haraguchi G, Yoshikawa S, Sasaki T, Kimura S, Inagaki H, et al. Comparison of biomarkers for predicting disease severity and long-term respiratory prognosis in patients with acute pulmonary embolism. *Int Heart J* 2010. <https://doi.org/10.1536/ihj.51.416>.
- [35] Özsü S, Özlü T. Pulmoner embolide biyobelirteçlerin ve sağ ventrikül disfonksiyonun prognostik rolü. *Tuberk Toraks* 2012;60:86–91. <https://doi.org/10.5578/tt.1650>.
- [36] Coutance G, Cauderlier E, Ehtisham J, Hamon M, Hamon M. The prognostic value of markers of right ventricular dysfunction in pulmonary embolism: A meta-analysis. *Crit Care* 2011. <https://doi.org/10.1186/cc10119>.
- [37] Coma-canella I, Gamallo C, Onsurbe PM, Lopez-sendon J. Acute right ventricular infarction secondary to massive pulmonary embolism. *Eur Heart J* 1988. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.eurheartj.a062540>.
- [38] Becattini C, Vedovati MC, Agnelli G. Prognostic value of troponins in acute pulmonary embolism: A meta-analysis. *Circulation* 2007. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.106.680421>.
- [39] Jiménez D, Aujesky D, Moores L, Gómez V, Lobo JL, Uresandi F, et al. Simplification of the pulmonary embolism severity index for prognostication in patients with acute symptomatic pulmonary embolism. *Arch Intern Med* 2010. <https://doi.org/10.1001/archinternmed.2010.199>.
- [40] Konstantinides S V., Meyer G. The 2019 ESC Guidelines on the Diagnosis and Management of Acute Pulmonary Embolism. *Eur Heart J* 2019. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz726>.
- [41] Konstantinides S. [Diagnosis and therapy of pulmonary embolism]. *Vasa* 2006;35:135–46. <https://doi.org/10.1024/0301-1526.35.3.135>.
- [42] Martinez MR, Cuker A, Mills AM, Crichlow A, Lightfoot RT, Chernysh IN, et al. Enhanced lysis and accelerated establishment of viscoelastic properties of fibrin clots are associated with pulmonary embolism. *Am J Physiol - Lung Cell Mol Physiol* 2014. <https://doi.org/10.1152/ajplung.00265.2013>.
- [43] Francis CW, Marder VJ. Physiologic regulation and pathologic disorders of fibrinolysis. *Hum*

- Pathol 1987. [https://doi.org/10.1016/S0046-8177\(87\)80009-6](https://doi.org/10.1016/S0046-8177(87)80009-6).
- [44] Pelliccia F, Schiariti M, Terzano C, Keyhani AM, D'Agostino DC, Speziale G, et al. Treatment of acute pulmonary embolism: Update on newer pharmacologic and interventional strategies. *Biomed Res Int* 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/410341>.
- [45] Marshall PS, Mathews KS, Siegel MD. Diagnosis and management of life-threatening pulmonary embolism. *J Intensive Care Med* 2011. <https://doi.org/10.1177/0885066610392658>.
- [46] Meyer G, Sanchez O. [Acute circulatory failure caused by primary pulmonary hypertension or pulmonary embolism]. *Rev Mal Respir* 2000.
- [47] Kurtz A, Pape H-C, Silbernagl S, Bondke Persson A, Brenner B, Burckhardt G, et al. 7 Blut: Ein flüssiges Organsystem. *Physiologie*, 2018. <https://doi.org/10.1055/b-0038-159167>.
- [48] Liak C, Fitzpatrick M. Coagulability in obstructive sleep apnea. *Can Respir J* 2011. <https://doi.org/10.1155/2011/924629>.
- [49] Bosanquet JP, Bade BC, Zia MF, Karo A, Hassan O, Hess BT, et al. Patients with venous thromboembolism appear to have higher prevalence of obstructive sleep apnea than the general population. *Clin Appl Thromb* 2011. <https://doi.org/10.1177/1076029610389023>.
- [50] Alonso-Fernández A, Suquia AG, de la Peña M, Casitas R, Pierola J, Barceló A, et al. OSA Is a Risk Factor for Recurrent VTE. *Chest* 2016. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.07.011>.
- [51] Peng YH, Liao WC, Chung WS, Muo CH, Chu CC, Liu CJ, et al. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis / pulmonary embolism: A population-based retrospective cohort study. *Thromb Res* 2014. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2014.06.009>.
- [52] Toraldo DM, De Benedetto M, Scoditti E, De Nuccio F. Obstructive sleep apnea syndrome: coagulation anomalies and treatment with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2016. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1227-6>.
- [53] Bastos Lira A, de Sousa Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Med* 2017. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.076>.
- [54] Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, et al. Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea

- syndrome. *Chest* 2004. <https://doi.org/10.1378/chest.126.5.1473>.
- [55] Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, et al. Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009. <https://doi.org/10.2169/internalmedicine.48.2366>.
- [56] Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002. <https://doi.org/10.1378/chest.122.4.1162>.
- [57] Kasper W, Konstantinides S, Geibel A, Tiede N, Krause T, Just H. Prognostic significance of right ventricular afterload stress detected by echocardiography in patients with clinically suspected pulmonary embolism. *Heart* 1997. <https://doi.org/10.1136/hrt.77.4.346>.
- [58] Levi M, Van Der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010. <https://doi.org/10.1097/CCM.0b013e3181c98d21>.
- [59] Krieger AC, Anand R, Hernandez-Rosa E, Maidman A, Milrad S, DeGrazia MQ, et al. Increased platelet activation in sleep apnea subjects with intermittent hypoxemia. *Sleep Breath* 2020. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02021-4>.
- [60] Gabryelska A, Łukasik ZM, Makowska JS, Białasiewicz P. Obstructive sleep apnea: From intermittent hypoxia to cardiovascular complications via blood platelets. *Front Neurol* 2018. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00635>.
- [61] Shitrit D, Peled N, Shitrit ABG, Meidan S, Bendayan D, Sahar G, et al. An association between oxygen desaturation and D-dimer in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Thromb Haemost* 2005. <https://doi.org/10.1160/TH05-02-0103>.
- [62] Ferroni P, Martini F, Riondino S, La Farina F, Magnapera A, Ciatti F, et al. Soluble P-selectin as a marker of in vivo platelet activation. *Clin Chim Acta* 2009. <https://doi.org/10.1016/j.cca.2008.09.018>.
- [63] Geiser T, Buck F, Meyer BJ, Bassetti C, Haeberli A, Gugger M. In vivo platelet activation is increased during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration* 2002. <https://doi.org/10.1159/000063625>.
- [64] Robinson G V., Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJO, Stradling JR. Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: Data from randomised controlled trials. *Thorax* 2004. <https://doi.org/10.1136/thx.2003.018739>.

- [65] von Känel R, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Association between sleep apnea severity and blood coagulability: Treatment effects of nasal continuous positive airway pressure. *Sleep Breath* 2006. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0060-3>.
- [66] Floras JS. Sympathetic Nervous System in Patients with Sleep Related Breathing Disorders. *Curr Hypertens Rev* 2016.
- [67] Pravenec M, Kuneš J, Zicha J, Křen V, Klír P. Platelet aggregation in spontaneous hypertension: Genetic determination and correlation analysis. *J Hypertens* 1992. <https://doi.org/10.1097/00004872-199210120-00003>.
- [68] Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath* 2006. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0064-z>.
- [69] Li N, Li HP, Wang P, Yan YR, Li SQ, Li QY. Nocturnal mean oxygen saturation is associated with secondary polycythemia in young adults with obstructive sleep apnea, especially in men. *Nat Sci Sleep* 2019. <https://doi.org/10.2147/NSS.S226143>.
- [70] Steiner S, Jax T, Evers S, Hennersdorf M, Schwalen A, Strauer BE. Altered blood rheology in obstructive sleep apnea as a mediator of cardiovascular risk. *Cardiology* 2005. <https://doi.org/10.1159/000086729>.
- [71] Galetke W. Schlafbezogene Atmungsstörungen. *Schlafmedizin 1x1*, Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 2017, p. 81–117. https://doi.org/10.1007/978-3-662-49789-0_3.
- [72] Hepburn-Brown M, Darvall J, Hammerschlag G. Acute pulmonary embolism: a concise review of diagnosis and management. *Intern Med J* 2019. <https://doi.org/10.1111/imj.14145>.
- [73] Alonso Martínez JL, Annicchero Sánchez FJ, Urbietta Echezarreta MA, García IV, Álvaro JR. Central versus peripheral pulmonary embolism: Analysis of the impact on the physiological parameters and long-term survival. *N Am J Med Sci* 2016. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.179128>.
- [74] Schein ASO, Kerkhoff AC, Coronel CC, Plentz RDM, Sbruzzi G. Continuous positive airway pressure reduces blood pressure in patients with obstructive sleep apnea; A systematic review and meta-analysis with 1000 patients. *J Hypertens* 2014. <https://doi.org/10.1097/HJH.000000000000250>.
- [75] Campos-Rodríguez F, Peña-Griñan N, Reyes-Nuñez N, De La Cruz-Moron I, Perez-Ronchel J, De

- La Vega-Gallardo F, et al. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest* 2005. <https://doi.org/10.1378/chest.128.2.624>.
- [76] Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, et al. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: A pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung* 2009. <https://doi.org/10.1007/s00408-008-9115-5>.
- [77] Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med* 2012. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>.
- [78] Rapoport DM. POINT: Is the apnea-hypopnea index the best way to quantify the severity of sleep-disordered breathing? Yes. *Chest* 2016. <https://doi.org/10.1378/chest.15-1319>.
- [79] Berghaus TM, Faul C, Unterer F, Thilo C, Von Scheidt W, Schwaiblmair M. Acute pulmonary embolism in patients with obstructive sleep apnoea: Does it affect the severity of sleep-disordered breathing? *Sleep Breath* 2012. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0633-7>.
- [80] Berghaus TM, Witkowska A, Wagner T, Faul C, Schwaiblmair M, von Scheidt W. Obstructive sleep apnea might trigger acute pulmonary embolism: results from a cohort study. *Clin Res Cardiol* 2016. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-1002-0>.
- [81] Yu L, Li H, Liu X, Fan J, Zhu Q, Li J, et al. Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Herz* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-04850-w>.
- [82] Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, Haberl S, Gruetzner S, Kroencke T, et al. D-Dimer Predicts Disease Severity but Not Long-Term Prognosis in Acute Pulmonary Embolism. *Clin Appl Thromb* 2019;25. <https://doi.org/10.1177/1076029619863495>.
- [83] Spencer FA, Gore JM, Lessard D, Emery C, Pacifico L, Reed G, et al. Venous thromboembolism in the elderly a community-based perspective. *Thromb Haemost* 2008. <https://doi.org/10.1160/TH08-04-0255>.
- [84] Ng ACC, Chow V, Yong ASC, Chung T, Kritharides L. Prognostic impact of the charlson comorbidity index on mortality following acute pulmonary embolism. *Respiration* 2013. <https://doi.org/10.1159/000342024>.
- [85] Alonso-Fernández A, Toledo-Pons N, García-Río F. Obstructive sleep apnea and venous

- thromboembolism: Overview of an emerging relationship. *Sleep Med Rev* 2020.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101233>.
- [86] Borratynska A, Stopyra-Pach K, Fil K, Undas A. Impaired plasma clot lysis and its determinants in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2016.
<https://doi.org/10.1097/MBC.0000000000000517>.
- [87] Shamsuzzaman A, Amin RS, Calvin AD, Davison D, Somers VK. Severity of obstructive sleep apnea is associated with elevated plasma fibrinogen in otherwise healthy patients. *Sleep Breath* 2014. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0938-4>.
- [88] Chi G, Goldhaber SZ, Hull RD, Hernandez AF, Kerneis M, Al Khalfan F, et al. Thrombus Burden of Deep Vein Thrombosis and Its Association with Thromboprophylaxis and D-Dimer Measurement: Insights from the APEX Trial. *Thromb Haemost* 2017.
<https://doi.org/10.1160/TH17-08-0538>.
- [89] Geissenberger F, Schwarz F, Probst M, Haberl S, Parkhe A, Faul C, et al. Obstructive sleep apnea is associated with pulmonary artery thrombus load, disease severity, and survival in acute pulmonary embolism. *Clin Res Cardiol* 2019. <https://doi.org/10.1007/s00392-019-01479-x>.
- [90] Suquia AG, Alonso-Fernández A, De La Peña M, Romero D, Piérola J, Carrera M, et al. High D-dimer levels after stopping anticoagulants in pulmonary embolism with sleep apnoea. *Eur Respir J* 2015. <https://doi.org/10.1183/13993003.02041-2014>.
- [91] Steiner S, Strauer BE. Functional dynamics of the right ventricle and pulmonary circulation in obstructive sleep apnea. Therapeutic consequences. *Internist* 2004.
<https://doi.org/10.1007/s00108-004-1266-8>.
- [92] Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015.
<https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>.
- [93] Wong LF, Akram AR, McGurk S, Van Beek EJR, Reid JH, Murchison JT. Thrombus load and acute right ventricular failure in pulmonary embolism: Correlation and demonstration of a “tipping point” on CT pulmonary angiography. *Br J Radiol* 2012.
<https://doi.org/10.1259/bjr/22397455>.
- [94] Toledo-Pons N, Alonso-Fernández A, de la Peña M, Pierola J, Barceló A, Fernández-Capitán C, et al. Obstructive sleep apnea is associated with worse clinical-radiological risk scores of

pulmonary embolism. *J Sleep Res* 2020. <https://doi.org/10.1111/jsr.12871>.

[95] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, John Kimoff R, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American academy of sleep medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med* 2019. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7640>.

[96] Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, John Kimoff R, Patel SR, Harrod CG. Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: An American academy of sleep medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. *J Clin Sleep Med* 2019. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7638>.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei nachstehenden Personen bedanken, ohne die die Anfertigung dieser Promotion nicht zustande hätte kommen können.

Ich danke meinem Doktorvater, Herrn PD Dr. T. Berghaus für die Ermöglichung dieser Arbeit und bedanke mich für die gute Betreuung.

Ich danke Frau Tanja Wagner und Frau Sabine Siedka für die Hilfe bei der Datenakquirierung.

Vielen Dank auch an Paul, Anna, Nataša, Christian, German, Daniel und Lena

Mein ganz besonderer Dank gilt meinen Eltern.



Eidesstattliche Versicherung

Konnerth, Dinah

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Titel:

Verläuft eine akute Lungenarterienembolie schwerwiegender in Anwesenheit eines obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndroms? Ergebnisse einer beobachtenden Kohortenstudie

selbständig verfasst, mich außer der angegebenen keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

München, 01.06.2021

Ort, Datum

Konnerth, Dinah

Unterschrift Doktorandin bzw. Doktorand