

Obstruktive Schlafapnoe und oxidativer Stress*

H₂O₂ im Atemkondensat vor und im Verlauf einer CPAP-Therapie

Obstructive Sleep Apnoea and Oxidative Stress
H₂O₂ in Breath Condensate before and during CPAP Therapy

Autoren

M. Westhoff, P. Litterst

Institut

Klinik für Pneumologie, Intensiv- und Schlafmedizin (Chefärzte: Dr. M. Serke, Dr. F. Stanzel und Dr. M. Westhoff),
Lungenklinik Hemer

eingereicht 7. 8. 2012
akzeptiert nach Revision
27. 8. 2012

Bibliografie

DOI <http://dx.doi.org/10.1055/s-0032-1325691>
Online-Publikation: 25.9.2012
Pneumologie 2012; 66: 610–615
© Georg Thieme Verlag KG
Stuttgart · New York
ISSN 0934-8387

Korrespondenzadresse

Dr. Michael Westhoff
Klinik für Pneumologie,
Intensiv- und Schlafmedizin
Lungenklinik Hemer
Theo-Funcciusstr. 1
58675 Hemer
michael.westhoff@lkhemer.de

Zusammenfassung

Hintergrund: Die unbehandelte obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist mit erhöhtem systemischen und lokalen oxidativen Stress sowie Inflammation verbunden. Die nicht-invasive Bestimmung von Entzündungsmarkern und Stoffwechselmetaboliten im Atemkondensat (EBC) ist für die Beurteilung von systemischen Auswirkungen einer schweren Schlafapnoe von Interesse. Bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe (AHI ≥ 30 /h) wurde untersucht, ob unter einer CPAP-Therapie mit Normalisierung des AHI Veränderungen der H₂O₂-Abgabe im Atemkondensat auftreten.

Methodik: Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (AHI ≥ 30 /h) erhielten nach der Nativnacht, nach der 1. CPAP-Titrationsnacht und nach 6-wöchiger CPAP-Therapie eine Atemkondensatsammlung mit H₂O₂-Messung. Eingeschlossen wurden nur Patienten, die nach der 6-wöchigen CPAP-Therapie einen Rückgang des AHI auf ≤ 10 /h aufwiesen.

Ergebnisse: 23 Patienten (21 Männer und 2 Frauen) konnten in die Auswertung eingeschlossen werden. Die erste CPAP-Therapienacht führte trotz signifikanten Rückgangs des AHI nicht zu einer Veränderung des H₂O₂-Wertes. Nach 6-wöchiger konsequenter CPAP-Therapie mit Normalisierung des AHI auf (3 ± 3 /h) sank der H₂O₂-Wert signifikant von 450 ± 163 nmol/l auf 294 ± 110 nmol/l. In der Subgruppenanalyse war die Absenkung des H₂O₂-Wertes bei Nie-Rauchern und insbesondere bei Rauchern weniger ausgeprägt als bei Ex-Rauchern.

Schlussfolgerung: Eine 6-wöchige CPAP-Therapie bei OSA mit Normalisierung des AHI reduziert im Gesamtkollektiv die H₂O₂-Konzentration im Atemkondensat signifikant. Dies deutet primär auf eine Reduktion lokaler inflammatorischer Prozesse und oxidativen Stresses in den Atemwegen, wie auch auf einen positiven Effekt auf den bei OSAS erhöhten systemischen oxidativen

Abstract

Background: Untreated obstructive sleep apnoea (OSA) is characterised by elevated systemic and local oxidative stress and inflammation. Non-invasive measurement of metabolites and markers of inflammation in exhaled breath condensate (EBC) is of interest in the interpretation of systemic effects of severe obstructive sleep apnoea. In patients with severe sleep apnoea (AHI ≥ 30 /h) we investigated if CPAP therapy with normalisation of AHI induces changes of H₂O₂ concentrations in EBC.

Material and Methods: Patients with obstructive sleep apnea (AHI ≥ 30 /h) had H₂O₂ analysis of EBC after native PSG, after the first night and after 6 weeks of CPAP therapy. Only patients with normalisation of AHI (AHI ≤ 10 /h) were included in the further analysis.

Results: 23 patients (21 men and 2 women) fulfilled the inclusion criteria. The first night of CPAP therapy led to a significant reduction of AHI, but did not change the H₂O₂ concentration in EBC. After 6 weeks of CPAP therapy with normalisation of AHI (3 ± 3 /h) H₂O₂ in EBC showed a significant reduction from 450 ± 163 nmol/L to 294 ± 110 nmol/L. Subgroup analysis showed that in non-smokers and especially in smokers the reduction was less marked than in ex-smokers.

Conclusion: Normalisation of AHI after 6 weeks of CPAP therapy in OSA induces a significant reduction of H₂O₂ in EBC. This primarily represents a reduction of local inflammation and oxidative stress in the airways, but also indicates a positive effect on elevated oxidative stress in OSA. The influence of smoking status needs further investigations, including subgroup analysis with a sufficient number of patients.

* Die Ergebnisse wurden in Teilen auf dem DGP-Kongress 2008 in Lübeck im Rahmen eines Kurzvortrages präsentiert.

Stress hin. Allerdings bestehen Einflüsse durch den Raucherstatus, sodass weitere Untersuchungen erforderlich sind, die Subgruppenanalysen in ausreichender Fallzahlgröße einschließen sollten.

Einleitung

Die unbehandelte obstruktive Schlafapnoe führt zu einem erhöhten systemischen oxidativen Stress [1–6], dem in der Pathogenese kardiovaskulärer Folgeschäden eine wesentliche Rolle beigemessen wird. Neben dem Schweregrad der Schlafapnoe wurde für den Sauerstoffdesaturationsindex (ODI) die engste Korrelation mit oxidativem Stress gesehen [7,8]

In diesem Zusammenhang ist die nicht-invasive quantitative Bestimmung von Entzündungsmarkern und Stoffwechselmetaboliten im Atemkondensat (EBC) für die Beurteilung von systemischen Auswirkungen einer schweren Schlafapnoe von Interesse. Neben 8-Isoprostan wird H_2O_2 als ein wesentlicher Entzündungsmarker angesehen, der in den Atemwegen von neutrophilen und eosinophilen Granulozyten, aber auch von Makrophagen und Epithelzellen freigesetzt wird [9,10]. Bei jungen gesunden Nichtrauchern liegen die H_2O_2 -Konzentrationen zwischen 0,0 und 0,9 $\mu\text{mol/l}$ [9]. Demgegenüber sind nach Untersuchungen von Nowak et al. [11] die Werte von älteren gesunden Probanden sowie von Rauchern und Ex-Rauchern erhöht [11].

Erhöhte H_2O_2 -Werte im Atemkondensat können ein Hinweis auf vermehrten oxidativen Stress in den Atemwegen sein. So wiesen Zhang et al. [12] für die unbehandelte obstruktive Schlafapnoe erhöhte Werte im Atemkondensat nach. Daten zum Effekt einer CPAP-Therapie auf die H_2O_2 -Werte liegen bislang nicht vor.

Wir überprüfen bei Patienten mit schwerer Schlafapnoe und einem $\text{AHI} \geq 30/\text{h}$, ob unter einer CPAP-Therapie mit Normalisierung des AHI Veränderungen der H_2O_2 -Abgabe im Atemkondensat auftreten.

Methoden

Über einen Zeitraum von 4 Monaten wurde 2007 bei Patienten mit erstdiagnostizierter obstruktiver Schlafapnoe ($\text{AHI} \geq 30/\text{h}$) im Anschluss an die Nativnacht, die 1. CPAP-Titrationsnacht und nach 6-wöchiger CPAP-Therapie eine Atemkondensatsammlung zur H_2O_2 -Messung durchgeführt. Eingeschlossen in die Auswertung wurden nur infektfreie Patienten, die nach der 6-wöchigen CPAP-Therapie einen Rückgang des AHI auf $\leq 10/\text{h}$ aufwiesen.

Alle Patienten wurden polysomnografisch mit dem Alice 3.5[®] System (Respironics, Murrysville, PA) untersucht. Folgende Parameter wurden aufgezeichnet: EEG C4A1 und C3A2, submentale und prätibiale Elektromyografie, Electrooculografie, EKG, Atembewegungen (thorakale und abdominale Induktionsplethysmografie), Atemfluss mit Druckflow-Monitor (Heinen und Löwenstein, Bad Ems, Germany) und mit einem oralen/nasalen Thermistor (Respironics, Murrysville, PA), Schnarchereignisse (Alice[®] laryngeales Mikrofon und Backelektret Mikrofon Typ ME 2/V 413, Peiker Inc.), Sauerstoffsättigung mittels Fingerpulsoxymetrie (Fa. Novamatrix[®]). Der Luftfluss während der PSG unter CPAP and ASV wurde mit einem Druckflowmonitor erfasst. Die PSG's wurden manuell ausgewertet. Schlafstadien- und Arousal-Analyse erfolgten nach Rechtschaffen und Kales [12] und den Empfehlungen der American Sleep Disorders Association [13].

Eine zentrale Apnoe wurde definiert als ein Fehlen von Atemfluss für 10s, assoziiert mit dem Fehlen von Thorax- und Abdomenbewegungen, eine zentrale Hypopnoe als eine Reduktion $\geq 50\%$ des Zugvolumens für ≥ 10 Sekunden ohne nachweisbare Atemflusslimitation. Eine obstruktive Apnoe wurde definiert als ein Fehlen von Atemfluss für 10s, trotz nachweisbarer Atemanstrengung, eine obstruktive Hypopnoe als eine Reduktion des Atemflusses $\geq 50\%$ für 10s, oder eine unter 50% liegende Amplitudenreduktion mit entweder einer Sauerstoffdesaturation von $>3\%$ oder einem Arousal. Der Apnoe/Hypopnoe Index (AHI) war definiert als die gesamte Zahl der Apnoen und Hypopnoen, bezogen auf die gesamte Schlafzeit und angegeben als Zahl der Ereignisse pro Stunde.

Die Einstellung auf die CPAP-Therapie erfolgte nach einem für das Schlaflabor standardisierten Protokoll mit Titrationsnacht und anschließender 2. Nacht mit einer Festdruckeinstellung [14,15]. Die Gewinnung von Atemkondensat wurde mittels Ecoscreen I (Fa. Viasys[®]) durchgeführt. Die Ein- und Ausatmung erfolgte über eine Maske mit Atemventilen, mit getrennter Ein- und Ausatmung. Zur Vermeidung einer Beimengung von Speichel atmeten die Patienten gleichmäßig und ruhig. Die Sammlung der Ausatemluft erfolgte in einem Kunststoffsammlgefäß, nachdem die Ausatemluft über einen Schlauch zu einem 10 cm langen, mit Teflon beschichteten doppelwandigen und durch ein umgebendes Kühlsystem bis auf -20°C abgekühltes Sammelrohr geleitet worden war. Das Atemkondensat wurde entweder auf Eis gelagert und innerhalb 2 Stunden oder nach Tiefgefrieren (-60°C) innerhalb einer Woche auf den H_2O_2 -Gehalt untersucht.

Die H_2O_2 -Messung erfolgte mit dem ECo-Check (Fa. FILT, Berlin), dessen Messverfahren auf einer amperometrischen Messung mittels eines Enzymsensors nach einer Peroxidase-Reaktion ($H_2O_2 \rightarrow 2H^+ + O_2 + 2e^-$) beruht. Der Sensor ist hochspezifisch für H_2O_2 mit einer um den Faktor 2–3 empfindlicheren Bestimmung als mittels Chemolumineszenz oder Fluoreszenzphotometrie. Der Messbereich liegt für H_2O_2 im Bereich von 30–3000 nmol/l. Zur Analyse wurden jeweils 300 μl EBC entnommen und mit 300 μl Pufferlösung verdünnt. Die Proben und die Standardlösungen wurden luftblasenfrei mit einer 1-ml-Spritze in die vorgesehenen Kammern eingebracht. Vor und nach jeder Messung erfolgte eine Spülung des Systems mit einer Pufferlösung.

Statistische Analyse

Die Werte wurden als Mittelwerte \pm Standardabweichung berechnet. Für das gesamte Untersuchungskollektiv wurden die prä- und posttherapeutischen Werte von AHI , Arousal-Index, Schlafstadien, ESS und H_2O_2 auf Normalverteilung geprüft und mittels paarigem Student-t-Test verglichen. Signifikanz wurde bei einem $p < 0,05$ festgesetzt.

Ergebnisse

23 Patienten (21 Männer und 2 Frauen) konnten konsekutiv in die Untersuchung eingeschlossen werden. 2 Patienten wiesen nach 6 Wochen noch AHI -Werte $>10/\text{h}$ (16,7 bzw. 13,3/h) auf, sodass sie von der Auswertung bezüglich des CPAP-Effektes auf den H_2O_2 -Wert ausgeschlossen wurden, wengleich sie ebenfalls einen deutlichen Rückgang des H_2O_2 -Wertes (1021 auf 392 und 576 auf 270 nmol/l) zeigten.

Tab. 1 Komorbiditäten.

Gesamt: n (%)	KHK: n (%)	RR: n (%)	D. mellitus: n (%)	Keine: n (%)
21 (100)	2 (9,5)	13 (61,9)	4 (19,0)	6 (28,6)

Tab. 2 Raucherstatus.

Gesamt: n (%)	Raucher: n (%)	Ex-Raucher: n (%)	Nie-Raucher: n (%)
21 (100)	6 (28,6)	8 (38,1)	7 (33,3)

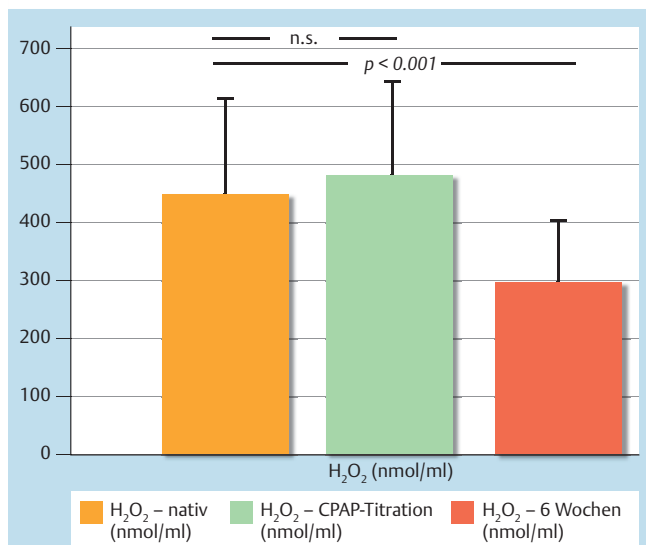
Tab. 3 ESS und Schlafdaten vor und unter Therapie.

	ESS	AHI (n/h)	ARI (n/h)	ODI (n/h)	SaO ₂ (min)
Nativ	12,5 ± 4,7	67 ± 23	48 ± 21	54 ± 34	72,5 ± 17,9
1. CPAP		9 ± 18	16 ± 14	5 ± 12	89,6 ± 9,4
6 Wochen	6,5 ± 4,9	3 ± 3	12 ± 8	3 ± 4	93,3 ± 3,7

Tab. 4 H₂O₂-Werte vor und unter Therapie.

H ₂ O ₂ – nativ (nmol/ml)	H ₂ O ₂ – Titration (nmol/ml)	H ₂ O ₂ – 6 Wochen (nmol/ml)	p
450 ± 163	480 ± 165	294 ± 110	<0,001 [#]

[#] H₂O₂-nativ vs. H₂O₂-6 Wochen.

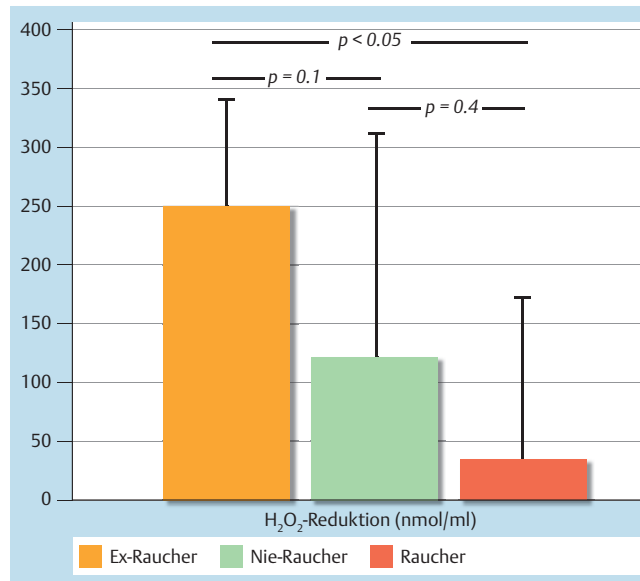
**Abb. 1** H₂O₂-Werte: nativ, nach 1. CPAP-Nacht und nach 6 Wochen CPAP.

Das Alter der Patienten betrug im Mittel 51,3 ± 12,6 Jahre. Der BMI lag bei 34,6 ± 7,9 kg/m². Die Häufigkeit relevanter Erkrankungen und der Raucherstatus sind den **Tab. 1** und **Tab. 2** zu entnehmen.

Die relevanten schlafmedizinischen Daten der Patienten vor der Therapie, nach der 1. Therapienacht und nach 6 Wochen CPAP-Therapie sind in der **Tab. 3** aufgeführt. Die Patienten wiesen im Verlauf eine regelmäßige Nutzung der Geräte von durchschnittlich 5,9h/Nacht auf.

Die H₂O₂ Werte wurden durch die CPAP-Therapie in der 1. Titrationsnacht, trotz signifikanter Reduktion der AHI-Werte nicht gesenkt. Es zeigte sich ein gegenüber dem Ausgangswert nahezu unveränderter H₂O₂-Wert. Demgegenüber bestand nach 6 Wochen eine signifikante Reduktion des H₂O₂-Wertes. (**Tab. 4** und **Abb. 1**)

Ein Vergleich der Ausgangs-H₂O₂-Werte zwischen den Rauchern, Nicht-Rauchern und Ex-Rauchern zeigte keinen signifikanten Unterschied. Demgegenüber konnte hinsichtlich der Absenkung

**Abb. 2** H₂O₂-Reduktion (Mittelwerte) nach 6 Wochen CPAP-Therapie in Abhängigkeit vom Raucher-Status.

des H₂O₂-Wertes in Abhängigkeit vom Raucherstatus ein signifikanter, wenn auch unter Berücksichtigung der niedrigen Fallzahl in den Subgruppen vorsichtig zu interpretierender Unterschied zwischen den Subgruppen gesehen werden (**Abb. 2**).

So profitierten insbesondere die Ex-Raucher von einer CPAP-Therapie mit signifikantem, die Nie-Raucher mit einem deutlichen Absinken des H₂O₂-Wertes, während die Raucher im Mittel keine Veränderung erfuhren, allerdings mit deutlichen individuellen Schwankungen.

Diskussion



Eine effektive 6-wöchige n-CPAP-Therapie mit Normalisierung des AHI führt bei einem Patientenkollektiv mit schwerer obstruktiver schlafbezogener Atemstörung zu einer signifikanten Reduktion der H₂O₂-Konzentration im Exhalat. Demgegenüber hat eine n-CPAP-Therapie nach einer Nacht, trotz vergleichbarem Therapieeffekt auf den AHI, noch keine Auswirkung auf die H₂O₂-Konzentration. Weiterhin deuten die Ergebnisse darauf hin, dass es für Untersuchungen zum oxidativen Stress bzw. einer Atemwegs-inflammation bei obstruktiver Schlafapnoe einer detaillierten Subgruppenbetrachtung, insbesondere unter Einschluss des Raucherstatus, bedarf.

Im Exhalat von OSAS Patienten können sowohl inflammatorische Marker als auch Marker für oxidativen Stress bestimmt werden. Für den pH-Wert konnte gezeigt werden, dass er bei OSAS-Patienten vor Therapie niedriger ist, mit dem AHI korreliert und unter der Therapie des OSAS ansteigt [1, 16, 17]. Demgegenüber ist LTb4 bei OSAS-Patienten erhöht und erfährt eine signifikante Reduktion nach einer 3-monatigen CPAP-Therapie [18]. Weitere Parameter wie IL6 und TNF α [19] zeigten ebenfalls eine gute Korrelation zwischen EBC- und Serum-Konzentrationen. Diese gleichsinnigen Veränderungen der Marker im Atemkondensat und Serum deuten darauf hin, dass sich die Inflammation nicht nur auf die Atemwege beschränkt. Vielmehr ist bei einer Erhöhung der Marker im Serum von einer zusätzlichen systemischen Inflammation auszugehen, die unter einer effektiven n-CPAP-Therapie des OSAS reduziert wird.

Ähnliche Veränderungen sind für 8-Isoprostan als Marker für oxidativen Stress berichtet worden [2]. So konnte eine positive Korrelation zwischen dem AHI, als Ausdruck des Schweregrads der Schlafapnoe, und 8-Isoprostan im Exhalat sowie im Serum [1, 3] aufgezeigt werden. Eine effektive CPAP-Therapie mit AHI Normalisierung hat einen signifikanten Rückgang des 8-Isoprostangehalts im Exhalat zur Folge [3].

Vergleichbar dem 8-Isoprostan, ist H₂O₂ ein Marker für eine Inflammation im Bronchialsystem und stellt zudem einen Marker für systemischen oxidativen Stress dar. Zu H₂O₂ als Marker für oxidativen Stress in den Atemwegen bei obstruktiver Schlafapnoe sind bislang nur zwei Studien publiziert, in denen erhöhte Werte gemessen wurden [12, 17]. Petrosyan et al. [17] konnten bei Patienten mit OSAS im Vergleich zu Gesunden neben erhöhten Werten für 8-Isoprostan und LTb4 auch erhöhte H₂O₂-Werte feststellen. Zhang et al. [12] fanden morgens nach einer Nacht mit obstruktiven Ereignissen höhere H₂O₂-Werte als am Abend zuvor. Ähnliche tageszeitliche Schwankungen konnten wir bei morgendlicher und abendlicher Messungen von volatilen organischen Substanzen in der Ausatemluft mittels Ionenmobilitätsspektrometrie aufzeigen [20]. Diese zirkadianen Veränderungen deuten darauf hin, dass nächtliche obstruktive Ereignisse eine Inflammation induzieren und diese bei fortbestehenden Obstruktionen im Nachtverlauf verstärken, sodass sie durch eine vermehrte Exhalation von volatilen organischen Substanzen bzw. Markern für Inflammation und/oder oxidativen Stress gekennzeichnet ist.

Die in der aktuellen Untersuchung in dieser Art bei obstruktiver Schlafapnoe erstmalig nachgewiesene signifikante Senkung von H₂O₂ im Exhalat deutet auf einen positiven Einfluss der n-CPAP-Therapie auf inflammatorische Prozesse und oxidativen Stress in den Atemwegen, die durch die obstruktive Schlafapnoe induziert werden. Da keine zusätzliche Bestimmung von H₂O₂ bzw. eines anderen Markers für oxidativen Stress im Blut erfolgte, bleibt offen, in welchem Kompartiment die Reduktion von Inflammation bzw. oxidativem Stress erfolgt und ob die vor Einleitung der CPAP-Therapie bestehende Erhöhung der H₂O₂-Werte auch die mit anderen Markern nachgewiesene Erhöhung des endothelialen Stresses widerspiegelt. So wird die Korrelation von H₂O₂ im Blut und im Exhalat kontrovers diskutiert. Grabska-Kobyleck et al. [21] konnten bei unbehandelten OSAS-Patienten im Gegensatz zu einem erhöhten H₂O₂-Spiegel im Exhalat kein erhöhtes H₂O₂ im Blut nachweisen. Deshalb schlussfolgern sie, dass im Blut zirkulierende polymorphkernige Neutrophile (PMN) und Monozyten keine erhöhten Mengen von reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) produzieren und somit nicht zum systemischen oxidativen Stress bei OSAS-Patienten beitragen. Murri et al. [22]

konnten hingegen unter CPAP-Therapie neben einem Anstieg von protektiven Markern gegen oxidativen Stress und Progenitorzellen auch ein Absinken erhöhter Spiegel von H₂O₂ im Serum nachweisen. Wenn die Absenkung des H₂O₂-Wertes im Exhalat zunächst nur eine lokale Reduktion der Inflammation bzw. des oxidativen Stresses widerspiegelt, dürfte in Analogie zu diesen Daten aus einer Reduktion der H₂O₂-Konzentration im Exhalat auf einen positiven systemischen Effekt geschlossen werden.

Dieser Analogieschluss wird unterstützt durch weitere Untersuchungsergebnisse [3, 8], die auch für weitere Marker, wie 8-Isoprostan, IL 6 und IL 10 eine Korrelation zwischen EBC-Gehalt und Serumspiegel bestätigen.

Sofern die Senkung des erhöhten H₂O₂ einem Rückgang inflammatorischer Prozesse in den Atemwegen entspricht, würde dies einen Erklärungsansatz dafür bieten, dass eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSAS und COPD zu einer deutlichen Prognoseverbesserung [23, 24] führt, indem eine günstige Beeinflussung der bei COPD durch das OSAS aggravierten Inflammation in den Atemwegen und damit deren systemischen Auswirkungen erfolgt.

Lungenfunktionelle Daten sind bei den Patienten der aktuellen Untersuchung nicht erhoben worden, sodass keine Aussage zu einer möglicherweise vorliegenden COPD bei den Rauchern und Ex-Rauchern gemacht werden kann. Ein vorliegender Atemwegsinfekt konnte bei den Patienten als Ursache einer möglichen Erhöhung des H₂O₂-Wertes ausgeschlossen werden.

Die unterschiedlichen Befunde in den Subgruppen bedürfen einer differenzierten Betrachtung. Zweifelsohne ist die geringe Fallzahl in den Subgruppen zu berücksichtigen. Die Absenkung der H₂O₂-Werte in der Ex-Rauchergruppe erscheint eindeutig, der fehlende Rückgang bei den Rauchern ebenfalls. Für die Nie-Raucher zeichnet sich zumindest ein positiver Trend ab, aber mit deutlicher Streuung. Da für Raucher und Ex-Raucher wie für COPD-Patienten erhöhte H₂O₂-Werte beschrieben sind [11, 30], ist zumindest denkbar, dass bei Rauchern ein fortgesetzter Nikotinkonsum den CPAP-Effekt auf lokale/systemische inflammatorische Prozesse bzw. oxidativen Stress partiell aufhebt. Eine weitergehende Interpretation der erhobenen Daten ist spekulativ. Zumindest ist aufgrund der erhobenen Subgruppendaten die generelle Aussage, dass systemischer oxidativer Stress und letztlich auch eine lokale Inflammation bei OSAS grundsätzlich durch eine CPAP-Therapie reduziert wird, eingeschränkt. Dies betrifft zunächst nur H₂O₂ als validen Marker sowie seine Bestimmung im Exhalat. Da in den bisherigen Studien keine entsprechende Subgruppenanalyse hinsichtlich des Raucherstatus und/oder dem Vorliegen einer COPD erfolgt ist, existieren hierzu keine vergleichbaren Daten.

Da die obstruktive schlafbezogene Atemstörung einen Risikofaktor für und bei kardialen Erkrankungen darstellt und eine effektive CPAP-Therapie eine Prognoseverbesserung begleitender kardialer Erkrankungen [25–29] bewirkt, stellt sich in diesem Zusammenhang die Frage, ob und inwieweit Biomarker eine Möglichkeit darstellen, die Relevanz einer vorliegenden SAS zu erfassen und den Effekt der CPAP-Therapie zu monitoren [19]. Dabei ist jedoch zu berücksichtigen, dass ein aus den Atemwegen gewonnener Marker zwar einen Rückgang eines inflammatorischen Prozesses anzeigen mag, daraus aber nicht zwingend zurückgeschlossen werden kann, in welchem Maße diese lokalen Veränderungen im Einzelfall auch mit systemischen Effekten i. S. einer Morbiditäts- und Mortalitätsreduktion einhergehen, auch wenn für genannte Marker entsprechende Korrelationen im Gesamtkollektiv der untersuchten Patienten darauf hindeuten. Hier

bedarf es der Bestimmung spezifischer Marker, die derartige Rückschlüsse ermöglichen. Nach Untersuchungen von Foresi et al. [31] könnte FE_{NO} ein derartiger Marker sein. Alveoläres FE_{NO} liefert mögliche Hinweise und Erklärungen zu kausalen Zusammenhängen in der Pathogenese kardiovaskulärer Erkrankungen als Folge schlafbezogener Atemstörungen, ist bei OSAS reduziert, insbesondere bei Patienten mit OSAS und Hypertonus, und erfährt durch eine CPAP-Therapie einen signifikanten Anstieg. Die erhobenen Daten zu H_2O_2 als Marker im Exhalat von OSAS-Patienten mit zum Teil deutlichen individuellen Streuungen zeigen insofern deutlich, dass weitere Untersuchungen in dieser Patientengruppe speziell mit der Frage, welche systemischen und lokalen Effekte auf die Atemwege eine CPAP-Therapie hat, eine klare Festlegung der Studienbedingungen erfordern. Dies betrifft zum einen den Biomarker. Für diesen muss sichergestellt sein, für welches Kompartiment er Aussagen zulässt, d.h. lokale Inflammation/lokaler oxidativer Stress in den Atemwegen oder systemischer oxidativer Stress. Zum anderen bedarf es einer klaren Unterscheidung von Subgruppen im Hinblick auf Begleiterkrankungen, speziell der COPD, aber auch kardialer Erkrankungen und Diabetes mellitus, sowie auf den Raucherstatus und dies mit ausreichend hoher Fallzahl. Dies wird unterstützt durch aktuelle Daten einer indischen Studie [32], die neben einer Abhängigkeit der H_2O_2 -Werte vom Raucherstatus sowie vom Vorliegen und der entzündlichen Aktivität einer Atemwegs- und Lungenerkrankung (COPD, Asthma, interstitielle Lungenerkrankung, Pneumonie) auch einen Rückgang erhöhter Werte unter Therapie aufzeigt. Zusammenfassend führt eine effektive Therapie der obstruktiven Schlafapnoe mit Normalisierung des AHI im Gesamtkollektiv zu einem signifikanten Rückgang von H_2O_2 im Atemkondensat. Dies deutet darauf hin, dass signifikante Veränderungen von Markern für Inflammation und oxidativen Stress unter effektiver CPAP-Therapie des OSAS im Vergleich zur reinen AHI-Normalisierung auftreten und als ein Indikator für einen prognostisch günstigen Effekt der CPAP-Therapie gewertet werden können. Unterschiedliche Effekte in Abhängigkeit allein schon vom Raucherstatus zeigen jedoch auch, dass weitere Untersuchungen, nicht nur im Hinblick auf geeignete und wenn möglich bettseitig sowie zeitnah bestimmbare Marker, die zudem die Erfassung des individuellen Risikos ermöglichen, sondern auch bezüglich von Subgruppen, wie Raucherstatus und Lungenerkrankungen, erforderlich sind.

Danksagung

Die Autoren bedanken sich bei Frau B. Obertriffter für die technische Assistenz bei der Durchführung der Atemkondensat- und H_2O_2 -Messungen sowie dem Personal des Schlaflabors für die Hilfe bei der schlafmedizinischen Diagnostik.

Interessenkonflikt

Die Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- 1 *Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R et al.* Exhaled pH, exhaled nitric oxide, and induced sputum cellularity in obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Transl Res* 2008; 151: 45–50
- 2 *Morrow JD, Awad JA, Boss HJ et al.* Non-cyclooxygenase derived prostanooids (F2-isoprostanes) are formed in situ on phospholipids. *Proc Nat Acad Sci USA* 1992; 89: 721–725
- 3 *Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O et al.* Increased 8-isoprostane and interleukin-6 in breath condensate of obstructive sleep apnea patients. *Chest* 2002; 122: 1162–1167
- 4 *Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A et al.* Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath* 18. 05. 2012; [Epub ahead of print]
- 5 *Mancuso M, Bonanni E, Logerfo A et al.* Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2012; 13: 632–636
- 6 *Franco CM, Lima AM, Ataide L Jr et al.* Obstructive sleep apnea severity correlates with cellular and plasma oxidative stress parameters and affective symptoms. *J Mol Neurosci* 2012; 47: 300–310
- 7 *Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J et al.* Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005; 127: 1674–1679
- 8 *Christou K, Kostikas K, Pastaka C et al.* Nasal continuous positive pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2009; 10: 87–94
- 9 *Horváth I, Hunt J, Barnes PJ et al.* ATS/ERS Task Force on exhaled breath condensate. Exhaled breath condensate: methodological recommendations and unresolved questions. *Eur Respir J* 2005; 26: 523–548
- 10 *Conner GE, Salathe M, Forteza R.* Lactoperoxidase and hydrogen peroxide metabolism in the airways. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 57–S61
- 11 *Nowak D, Kalucka S, Bialasiewicz P et al.* Exhalation of H_2O_2 and thiobarbituric acid and reactive substances (TBARs) in healthy subjects. *Free Radic Biol Med* 2001; 30: 178–186
- 12 *Zhang H, Qiao H, Wang GF.* Hydrogen peroxide is increased after sleep in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Zhonghua Jie He He Hu Xi Za Zhi* 2006; 29: 541–544
- 13 *Rechtschaffen A, Kales A.* A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda, Maryland: U.S. Department of Health, Education, and Welfare Public Health service – National Institutes of Health; 1968
- 14 *Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force.* *Sleep* 1999; 22: 667–689
- 15 *Westhoff M, Arzt M, Litterst P.* Einfluss der Adaptiven Servoventilation auf das BNP bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung und leicht- bis mittelgradiger systolischer und diastolischer Herzinsuffizienz. *Pneumologie* 2010; 64: 467–473
- 16 *Westhoff M, Arzt M, Litterst P.* Prevalence and treatment of central sleep apnoea emerging after initiation of continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea without evidence of heart failure. *Sleep Breath* 2012; 16: 71–78
- 17 *Antonopoulou S, Loukides S, Papatheodorou G et al.* Airway inflammation in obstructive sleep apnea: Is leptin the missing link? *Respir Med* 2008; 102: 1399–1405
- 18 *Petrosyan M, Perraki E, Simoes D et al.* Exhaled breath markers in patients with obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath* 2008; 12: 207–215
- 19 *Lefebvre B, Pepin JL, Baguet JP et al.* Leukotriene B4: early mediator of atherosclerosis in obstructive sleep apnoea? *Eur Respir J* 2008; 32: 113–120
- 20 *Li Y, Chongsuvivatwong V, Geater A et al.* Are biomarker levels a good follow-up tool for evaluating obstructive sleep apnea syndrome treatments? *Respiration* 2008; 76: 317–323
- 21 *Westhoff M, Litterst P, Bunkowski A et al.* Ausatemluftanalyse mittels Ionenmobilitätsspektrometrie bei OSAS. *Somnologie* 2009; 13 (Suppl. 02): 63–64
- 22 *Grabska-Kobylecka I, Kobylecka A, Bialasiewicz P et al.* No evidence of enhanced oxidant production in blood obtained from patients with obstructive sleep apnea. *J Neg Results Biomed* 2008; 7: 10
- 23 *Murri M, Garcia-Delgado R, Alcázar-Ramirez J et al.* Effect of CPAP on oxidative stress and circulating progenitor cell levels in sleep patients with apnea-hypopnea syndrome. *Respir Care* 2011; 56: 1830–1836

- 24 Marin JM, Soriano JB, Carrizo S et al. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. The overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 325–331
- 25 Machado MCL, Vollmer WM, Togeiro SM et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J* 2010; 35: 132–137
- 26 Kasai T, Narui K, Dohi T et al. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest* 2008; 133: 690–696
- 27 Javaheri S, Caref EB, Chen E et al. Sleep apnea testing and outcomes in a large cohort of medicare beneficiaries with newly diagnosed heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 549–546
- 28 Drager LF, Pedrosa RP, Diniz PM et al. The effects of continuous positive airway pressure on prehypertension and masked hypertension in men with severe obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2011; 57: 549–555
- 29 Lozano L, Tovar JL, Sampol G et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized controlled trial. *J Hypertens* 2010; 28: 2161–2168
- 30 Calhoun DA. Obstructive sleep apnea and hypertension. *Curr Hypertens Rep* 2010; 12: 189–195
- 31 Nowak D, Kasielski M, Antczak A et al. Increased content of thiobarbituric acid-reactive substances and hydrogen peroxide in the expired breath condensate of patients with stable chronic obstructive pulmonary disease: no significant effect of cigarette smoking. *Respir Med* 1999; 93: 389–396
- 32 Foresi A, Leone C, Olivieri D et al. Alveolar-derived exhaled nitric oxide is reduced in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2007; 132: 860–867
- 33 Nagaraja C, Shashibhushan BL, Sagar AM et al. Hydrogen peroxide in exhaled breath condensate: A clinical study. *Lung India* 2012; 29: 123–127