Wegweiser für eine personalisierte Therapie bei OSA

Simon-Dominik Herkenrath Winfried J. Randerath

Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Solingen, Deutschland

Abstract aus White DP: Advanced concepts in the pathophysiology of obstructive sleep apnea; in Lin H-C (ed): Sleep-Related Breathing Disorders. Adv Otorhinolaryngol Basel, Karger, 2017, vol 80, pp 7–16.

Abstract

The primary pathological event in the disorder obstructive sleep apnea (OSA) is the partial or complete closure of the pharyngeal airway during sleep in an individual with a widely patent airway during wakefulness. This yields an apnea or hypopnea with resulting hypoxia and hypercapnia, and most often requires an arousal to terminate the event. These events occur in a repetitive manner during sleep, yielding intermittent hypoxia and sleep fragmenta-

tion with their associated adverse effects on the health and quality of life of the afflicted individual. Here, we focus on the events leading up to these apneas and hypopneas, primarily addressing pharyngeal anatomy, upper airway muscle control, the respiratory arousal threshold, and ventilatory control instability in OSA pathophysiology.

©2017 S. Karger AG, Basel

Transfer in die Praxis

Hintergrund

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist durch einen repetitiven partiellen oder vollständigen Verschluss der oberen Atemwege charakterisiert. Die daraus resultierenden Schwankungen des Atemflusses bewirken wiederkehrende Desaturationen, die häufig erst zusammen mit unterschwelligen Weckreaktionen (arousals) mit kurzfristiger Anspannung der dilatatorischen Muskeln der oberen Atemwege terminiert werden. Arousals sind mit fragmentiertem Schlaf, erhöhter Tagesschläfrigkeit und reduzierter Lebensqualität assoziiert.

David P. White erläutert in seinem Artikel ausführlich jene Pathomechanismen, die der OSA zugrunde liegen und führt sehr anschaulich durch die Komplexität dieser Erkrankung. Diskutiert werden pathophysiologische Einflussgrößen wie die respiratorische Arousschwelle, die Kontrolle der oberen Atemwegsmuskulatur und der Ventilation.

Die folgenden drei Aspekte stehen bei der Betrachtung im Vordergrund.

Kontrolle der pharyngealen Muskulatur

Die wichtigsten dilatatorischen Muskeln des Pharynx umfassen die Zungenmuskulatur (Musculus genioglossus) sowie die Muskulatur des weichen Gaumens (Musculus tensor und levator palatinae). Drei Einflussgrößen bestimmen den Tonus des Musculus genioglossus [1]: der negative Atemwegsdruck, die Atmungsantwort auf Hypoxie/Hyperkapnie sowie neuronale Modulatoren. Wir wissen inzwischen sehr genau, dass eine Zunahme des negativen Atemwegsdrucks genauso wie eine gesteigerte Atmungsantwort zu einer Zunahme des muskulären Tonus im Musculus genioglossus führen [2]. Diese Mechanismen schützen vor einem Kollaps der Atemwege im Rahmen einer gesteigerten Atmungsarbeit. Zusätzlich erhöhen exzitatorische Neurotransmitter wie beispielsweise Norepinephrin den Tonus des Musculus genioglossus am Tage. Fogel et al. [3] konnten bereits 2001 zeigen, dass Patienten mit OSA eine gesteigerte Muskelaktivität im Vergleich zu gesunden Probanden aufweisen, um anatomische Defizite der oberen Atemwege am Tage auszugleichen.

Im Schlaf kommt es insbesondere bei Menschen mit einer OSA zu einer reduzierten muskulären Antwort auf einen negativen Atemwegsdruck. Außerdem konnte die Arbeitsgruppe um Lo [4] eine Reduktion der Neurotransmitteraktivität im Schlaf nachweisen. Beide Effekte begünstigen die Kollapsibilität der oberen Atemwege im Schlaf und führen zu dem typischen Bild rekurrierender obstruktiver Hypopnoen und Apnoen.

Respiratorische Arousschwelle

Die Konzentration von Kohlendioxid im Blut und im Liquor bestimmt maßgeblich die Atmungsintensität. Im Schlaf kommt es bei der OSA infolge eines Kollapses der oberen Atemwege kurzfristig zu einer Akkumulation von CO₂ im Blut und Liquor. Diese Erhöhung der CO₂-Konzentration bewirkt eine Intensivierung der

Atmung, welche interindividuell unterschiedlich Trigger eines Arousals sein kann [5]. Die individuellen Unterschiede der respiratorischen Arousschwelle führen dazu, dass es bei einigen Menschen bereits bei sehr geringen Veränderungen des Atmungsantriebs zu einem Arousal kommt, während bei anderen erst eine sehr ausgeprägte Steigerung des Atmungsantriebs zu einem Arousal führt. In Kenntnis der pathophysiologischen Einflussgrößen auf Ebene der pharyngealen Muskulatur lassen sich unterschiedliche Szenarien abbilden.

Gemeinsamer Ausgangspunkt ist die obere Atemwegsobstruktion, die zu einer Abnahme des Atemminutenvolumens und gleichzeitiger Steigerung der CO₂-Konzentration führt. Die Erhöhung der CO₂-Konzentration führt zu einer Steigerung des Atmungsantriebs, welche im Falle einer hohen respiratorischen Arousschwelle zunächst ohne Weckreiz eine Zunahme des negativen Atemwegsdrucks bewirken würde. Sollte nun zusätzlich eine sehr sensitive Reaktion der oberen Atemwegsmuskulatur auf den erhöhten Negativdruck in den Atemwegen vorliegen, würde eine Kompensation der Atemwegsobstruktion ohne das Auftreten eines Arousals erreicht. In diesem Falle bliebe der Schlaf ungestört. Sollte die respiratorische Arousschwelle jedoch niedrig sein und/oder die Atemwegsmuskulatur träge auf Veränderung der Druckverhältnisse in den oberen Atemwegen reagieren, würde erst die Muskeltonuserhöhung, die infolge eines Arousals entsteht, die obere Atemwegsobstruktion durchbrechen.

«Loop gain» (Kontrolle der Ventilation)

Das Konzept des «loop gain» beschreibt das Verhältnis von ventilatorischer Antwort auf eine ventilatorische Störgröße und ist ursprünglich ein Begriff aus der Technik. Der loop gain ist durch zwei Komponenten charakterisiert: zum einen durch den «plant gain», der aus Lunge und Muskulatur besteht und die Änderung des PCO₂ auf eine bestimmte Änderung der Ventilation quantifiziert; und zum anderen durch den «controller gain», der Chemorezeptoren im Bereich der Arteria carotis und des retrotrapezoiden Nucleus umfasst und das Ausmaß der Atmungsantwort auf Änderungen des PCO₂ bemisst [6]. Somit ergibt sich ein hoher loop gain, wenn es zu einer großen Steigerung der Ventilation bereits auf geringe ventilatorische Störungen kommt.

Es gibt erste Hinweise, dass Patienten mit OSA häufig einen erhöhten loop gain aufweisen und dass eine Reduktion des loop gain durch beispielweise Acetazolamid oder Sauerstoff zu einer Abnahme des Apnoe-Hypopnoe-Index führen kann [7].

Fazit für die Praxis

So simpel der Mechanismus einer OSA im ersten Moment wirkt, so komplex sind jedoch die tatsächlichen pathophysiologischen Mechanismen, die dieser Erkrankung zugrunde liegen. Im klinischen Alltag hat eine solch differenzierte Betrachtung der Erkrankung bisher keinen Eingang gefunden. Dies liegt vor allem daran, dass die Erfassung der beschriebenen Messgrößen technisch auf-

wendig und sehr zeitintensiv ist. Dennoch sollten wir in Zukunft noch intensiver versuchen, Strategien zu entwickeln, die in der Lage sind, individuelle Störgrößen besser zu identifizieren. Eine differenziertere Betrachtung der Erkrankung würde die Möglichkeit individualisierter Behandlungskonzepte ermöglichen und hätte großes Potenzial, Patientenzufriedenheit und Therapieadhärenz zu steigern.

Patienten, die vor allem eine reduzierte Antwort des Musculus genioglossus auf einen negativen Atemwegsdruck aufweisen, hätten großes Potenzial von einer elektrischen Stimulation des Nervus hypoglossus zu profitieren. Dem gegenüber steht der Patient mit einem erhöhten loop gain, der vielleicht in erster Linie medikamentös behandelt werden sollte.

Technische Lösungen zur Erfassung dieser Messgrößen im klinischen Alltag sind erstrebenswert und würden eine weitergehende Phänotypisierung der OSA ermöglichen. Hierzu wären wahrscheinlich neben einer differenzierteren Betrachtung der Polysomnographie zusätzliche technische Verfahren erforderlich, die den muskulären Tonus der Atemwegsmuskulatur und die ventilatorische Antwort auf eine kurzfristige Atmungsinstabilität quantifizieren könnten. Eine besondere Herausforderung liegt sicherlich darin, dass Messergebnisse am Tage nicht eins zu eins auf den Schlaf übertragen werden könnten. Dennoch sind wir in den letzten Jahren einen großen Schritt vorangekommen, die verschiedenen pathophysiologischen Einflussgrößen der OSA zu beschreiben und zu messen. Der nächste große Schritt ist nun die Umsetzung im klinischen Alltag. Um zu bewerten, welcher Patient prognostisch und welcher vielleicht «nur» symptomatisch von den verschiede-

nen Therapien profitiert, ist eine differenzierte Betrachtung der Erkrankung im Alltag unabdingbar. Die Auswahl des richtigen Therapieverfahrens für den individuellen Patienten ist dabei essenziell.

Disclosure Statement

Hiermit erklären wird, dass keine Interessenskonflikte in Bezug auf den vorliegenden Wissenstransfer bestehen.

Literatur

- 1 Jordan AS, White DP: Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;160:1–7.
- 2 Saboisky JP, Butler JE, McKenzie DK: Neural drive to human genioglossus in obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2007;585:135–146.
- 3 Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, et al.: Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: mechanism of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2025–2030.
- 4 Lo YL, Jordan AS, Malhotra A, et al.: Genioglossal muscle response to CO₂ stimulation during NREM sleep. *Sleep* 2006;29:470–477.
- 5 Eckert DJ, White DP, Jordan AS, et al.: Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea: identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;188:996–1004.
- 6 Younes M, Ostrowski M, Thompson W, et al.: Chemical control stability in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:1181–1190.
- 7 Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, et al.: Acetazolamide improves loop gain but not the other physiological traits causing obstructive sleep apnoea. *J Physiol* 2012;590:1199–1211.

Kontaktadresse: Simon-Dominik Herkenrath, Krankenhaus Bethanien gGmbH, Klinik für Pneumologie und Allergologie, Aufderhöher Straße 169–175, 42699 Solingen, Deutschland, simon-dominik.herkenrath@klinik-bethanien.de