

Obstruktive Schlafapnoe – Einfluss auf kardiovaskuläres System und Kognition

Obstructive Sleep Apnea – Influence on the Cardiovascular System and Cognition



Autoren

Gerlind Schneider

Institute

HNO-Klinik des Universitätsklinikums Jena

Schlüsselwörter

Obstruktive Schlafapnoe, kardiovaskuläres Risiko, Kognition
obstructive sleep apnea, cardiovascular risk, cognition

Key words

obstructive sleep apnea, cardiovascular risk, cognition

Bibliografie

Laryngo-Rhino-Otol 2023; 102: S101–S114

DOI 10.1055/a-1963-9957

ISSN 0935-8943

© 2023. The Author(s).

This is an open access article published by Thieme under the terms of the Creative Commons Attribution-NonDerivative-NonCommercial-License, permitting copying and reproduction so long as the original work is given appropriate credit. Contents may not be used for commercial purposes, or adapted, remixed, transformed or built upon. (<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Georg Thieme Verlag, Rüdigerstraße 14,
70469 Stuttgart, Germany

Korrespondenzadresse

Priv.-Doz. Dr. Gerlind Schneider

HNO-Klinik des Universitätsklinikums Jena

Am Klinikum 1

07747 Jena

Deutschland

gerlind.schneider@med.uni-jena.de

ZUSAMMENFASSUNG

Kardiovaskuläre und kognitive Erkrankungen sind ebenso wie die obstruktive Schlafapnoe sehr häufige Krankheiten mit einer erheblichen Beeinträchtigung der Lebensqualität und einer deutlichen sozioökonomischen Bedeutung. Die Auswirkungen einer unbehandelten obstruktiven Schlafapnoe (OSA) auf das kardiovaskuläre und kognitive Erkrankungsrisiko und die Therapieeffekte einer OSA sind für die meisten kardiovaskulären und kognitiven Folgeerkrankungen wissenschaftlich nachgewiesen. Für die klinische Praxis besteht ein deutlicher Bedarf nach mehr Interdisziplinarität. Aus schlafmedizinischer Sicht müssen bei der Therapieindikation das individuelle kardiovaskuläre und kognitive Risiko berücksichtigt und kognitive Erkrankungen bei der Beurteilung der Therapieintoleranz und residuellen Symptomatik beachtet werden. Aus internistischer Sicht sollte bei Patienten mit schlecht einstellbarem Hypertonus, Vorhofflimmern, koronarer Herzkrankheit und Schlaganfall die Abklärung einer OSA in die Diagnostik integriert werden. Bei Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung, Alzheimer-Krankheit und Depression können sich die typischen Symptome wie Fatigue, Tagesmüdigkeit und Reduktion der kognitiven Leistungen mit OSA-Symptomen überschneiden. Die Diagnostik einer OSA sollte in die Abklärung dieser Krankheitsbilder integriert werden, da eine Therapie der OSA die kognitiven Beeinträchtigungen reduzieren und die Lebensqualität verbessern kann.

Inhaltsverzeichnis

Zusammenfassung	S101	3.2.1. Alter	S107
1. Einleitung	S102	3.2.2. Geschlecht	S107
2. Obstruktive Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen	S102	3.3. Protektive Faktoren für kognitive Defizite bei OSA	S108
2.1. Pathophysiologie	S102	3.3.1. Kognitive Reserve	S108
2.2. Arterielle Hypertonie	S103	3.3.2. Körperliche Aktivität	S108
2.3. Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt	S103	3.4. Therapieeffekte auf kognitive Störungen	S108
2.4. Herzrhythmusstörungen	S104	3.4.1. PAP-Therapie	S108
2.5. Herzinsuffizienz	S104	3.4.2. Nicht-PAP-Therapie	S108
2.6. Schlaganfall	S104	3.5. OSA und neurokognitive Erkrankungen	S108
2.7. Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos	S104	3.5.1. Milde kognitive Beeinträchtigung	S108
2.8. Zusammenfassung	S105	3.5.2. Alzheimer-Krankheit	S109
3. Obstruktive Schlafapnoe und Kognition	S106	3.5.3. Depression	S109
3.1. Pathophysiologie	S106	3.6. Bestimmung des individuellen kognitiven Risikos	S109
3.2. Risikofaktoren für kognitive Defizite bei OSA	S107	3.7. Zusammenfassung	S109
		Literatur	S109

1. Einleitung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist die mit Abstand häufigste Form schlafbezogener Atemstörungen. Sie ist gekennzeichnet durch inspiratorische Flusslimitationen (Hypopnoen, Apnoen), Schnarchen und paradoxe Atembewegungen von Thorax und Abdomen. Als obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) bezeichnet man eine OSA mit den typischen Symptomen Tagesschläfrigkeit und Schnarchen. Häufig werden beide Begriffe redundant verwendet. Der Schweregrad der OSA wird nach der Anzahl der pro Stunde auftretenden Hypopnoen und Apnoen (Apnoe-Hypopnoe-Index = AHI) eingeteilt in 3 Schweregrade: geringgradig (syn. mild): AHI 5–15/h, mittelgradig (syn. moderat): AHI 15–30/h und schwergradig: AHI > 30/h.

Die nachfolgenden Ausführungen beziehen sich auf die obstruktive Schlafapnoe und deren Auswirkungen auf das kardiovaskuläre Erkrankungsrisiko und die kognitive Leistung bei Erwachsenen. Die anderen, selteneren Formen der schlafbezogenen Atemstörungen (zentrale Schlafapnoe, gemischte Formen) müssen im Einzelfall je nach Ursache und metabolischen, neurologischen sowie kardiovaskulären Komorbiditäten betrachtet werden.

2. Obstruktive Schlafapnoe und kardiovaskuläre Erkrankungen

2.1 Pathophysiologie

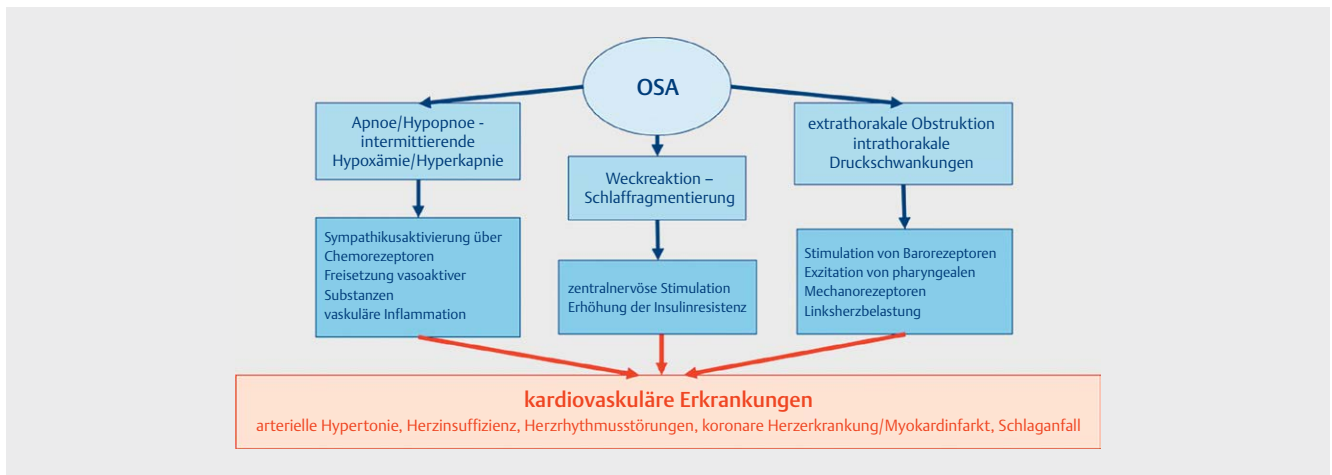
Die obstruktive Schlafapnoe ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung verschiedener kardiovaskulärer Erkrankungen. OSA führt zu strukturellen myokardialen Veränderungen und Veränderungen des vaskulären Mikromilieus. Die Pathogenese ist multifaktoriell (► **Abb. 1**). Durch die Imbalance zwischen Atemwegsöffnung (benötigt Muskelaktivität) und Verschlusskräften (bedingt durch anatomische Engstellen, Atemwegswiderstand) kommt es zur pha-

ryngealen Obstruktion. Diese führt zur Hypoxämie, Hyperkapnie, negativem intrathorakalem Druck und einer Aktivierung des Sympathikus mit Auswirkungen auf die Hämodynamik und die autonome Regulation. Einer der wichtigsten Faktoren für Entstehung und Prognose kardiovaskulärer Erkrankungen bei OSA ist die intermittierende Hypoxie. Diese ist gekennzeichnet durch wiederholte kurze Zyklen von Enttächtigungen gefolgt von einer schnellen Re-Oxygenierung. Die intermittierende Hypoxie triggert eine Zunahme des oxydativen Stresses als einen wichtigen Faktor für die Entstehung von gefäßendothelialen Dysfunktionen (Inflammation, Abnahme des Gefäßtonus) und Arteriosklerose [1–5].

Diese durch die OSA ausgelösten komplexen Aktivierungen von neuronalen, humoralen, metabolischen und entzündlichen Mechanismen führen zu einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen wie arterieller Hypertonie, Herzrhythmusstörungen, koronarer Herzerkrankung und Myokardinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall.

Die meisten Studien zu OSA und kardiovaskulären Erkrankungen basieren auf klinischen Beobachtungen und weisen einen engen Zusammenhang nach. Die Evidenz und die nachgewiesenen Therapieeffekte sind unterschiedlich und werden nachfolgend für die einzelnen Krankheitsbilder dargestellt.

Es gibt eine geringe Anzahl von Studien an in vitro Modellen und Tiermodellen [6]. In vitro Modelle untersuchen hauptsächlich den Einfluss der intermittierenden Hypoxie auf den oxydativen Stress und daraus resultierende zelluläre Veränderungen [7, 8]. Tiermodelle basieren auf dem Auslösen von intermittierenden Obstruktionen (über Tracheostoma, intratracheale Ballons, nasale Masken) oder Exposition von sauerstoffreduzierten Gasgemischen. Damit sind Grundlagenuntersuchungen der OSA-Effekte Hypoxie, Hyperkapnie und Sympathikusaktivierung möglich [9–14].



► **Abb. 1** Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und kardiovaskulären Erkrankungen.

2.2 Arterielle Hypertonie

Experimentelle und klinische Daten zeigen, dass eine OSA den nächtlichen Blutdruck akut erhöht und zu einem fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall führen kann. Physiologisch kommt es im gesunden Schlaf zu einer Absenkung des Blutdruckes um mindestens 10 %. Diese Blutdruckabsenkung (syn. Dipping) beruht auf einer Rückstellung des Regelpunktes des Barorezeptorreflexes. Durch die OSA-bedingte Sympathikusaktivierung mit erhöhter Katecholaminausschüttung und die Stimulation von Barorezeptoren durch den intrathorakalen Druckwechsel kann es zur Ausbildung einer chronischen Blutdrucksteigerung kommen. Die OSA ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer arteriellen Hypertonie. Etwa 50 % aller Patienten mit einer OSA weisen eine arterielle Hypertonie auf. Ca. 30 % aller Patienten mit einer arteriellen Hypertonie haben eine OSA. Das Risiko der Entwicklung steigt mit dem Schweregrad der OSA. Bei jüngeren und mittelalten Patienten mit mittel- bis schwergradiger OSA und Tagesmüdigkeit steigt das relative Risiko für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie auf das fast Dreifache. Bei therapierefraktärer arterieller Hypertonie und besonders bei nächtlichem Hypertonus mit fehlendem Absenken des Blutdruckes (syn. Non-Dipping) liegt bei bis zu 70 % eine OSA vor. Der nächtliche Hypertonus und das Non-Dipping sind mit einem hohen kardiovaskulären Risiko assoziiert.

Nach den aktuellen Empfehlungen [15, 16] wird eine polygrafische Abklärung bei klinischem Verdacht auf eine OSA, pathologischem 24-h-Blutdruckprofil oder therapierefraktärer arterieller Hypertonie empfohlen.

Der blutdrucksenkende Effekt der OSA-Therapie ist von verschiedenen Faktoren abhängig. Bei der Therapie mit positivem Atemwegsdruck (positive airway pressure; PAP) ist der wichtigste Parameter die ausreichende Nutzungsdauer (>4h/Nacht). In der Regel muss eine Kombination aus medikamentöser Therapie und PAP-Therapie erfolgen. Es zeigen sich hinsichtlich der Blutdrucksenkung synergistische Effekte zwischen PAP-Therapie und medikamentöser Therapie, so dass bei guter Therapieadhärenz der PAP-Therapie die Blutdruckmedikation regelmäßig angepasst werden sollte. Die PAP-Therapie senkt den systolischen und diastolischen Blutdruck stärker in der Nacht als am Tag. Die höchsten Therapieeffekte werden bei Pa-

tienten mit therapierefraktärem Blutdruck, Non-Dipping, Lebensalter <60 Jahren und schwerer OSA mit schwerer Hypoxämie erreicht. Die höchste Absenkung (-10 mm Hg) wurde bei Patienten mit schwerer OSA, arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit erreicht [17, 18]. Bei der Therapie mit Unterkieferprotrusionsschiene (UKPS) konnte ebenfalls eine moderate Senkung des arteriellen Mitteldruckes gezeigt werden [18].

2.3 Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt

Pathophysiologisch erfolgt durch die OSA-bedingte Ausschüttung von vasoaktiven Substanzen, dem erhöhten oxidativen Stress und der Gefäßinflammation eine arteriosklerotische Schädigung der Coronararterien mit nachfolgender akuter Myokardischämie [15]. Die Inzidenz für eine koronare Herzerkrankung ist bei OSA-Patienten zwei- bis dreifach erhöht [17, 19, 20]. In epidemiologischen Studien und systematischen Reviews zeigte sich bei mittel- und schwergradiger unbehandelter OSA eine signifikant höhere Inzidenz für fatale und nichtfatale kardiovaskuläre Ereignisse [20–25]. Ein Myokardinfarkt tritt bei OSA-Patienten mit einer koronaren Herzerkrankung gehäuft in den Nachtstunden auf [26].

Zu einer kontroversen Diskussion führten Ergebnisse zweier größerer randomisierter Studien (SAVE, ISAAC) und sowie Metaanalysen aller randomisierten Studien zu Inzidenz kardiovaskulärer Ereignisse bei OSA, die den Zusammenhang zwischen OSA und kardiovaskulärem Ereignis nicht mehr so eindeutig nachwies [27–31]. In der aktuellen ISAAC-Studie (multizentrisch, randomisiert) wurden Patienten mit akutem Koronarsyndrom in eine Gruppe mit PAP-Therapie und in eine Gruppe ohne PAP-Therapie 1:1 randomisiert und mindestens 1 Jahr nachbeobachtet. Eine Gruppe mit akutem Koronarsyndrom aber ohne OSA wurde als Referenzgruppe einbezogen. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den Inzidenzen für kardiovaskuläre Ereignisse in allen 3 Gruppen [30]. Die Interpretation der Ergebnisse wurde wegen dem Ausschluss symptomatischer Patienten und der insgesamt geringen Nutzungszeiten der PAP-Therapie kritisch betrachtet. Hauptproblem aller Studien ist zudem die Heterogenität der eingeschlossenen Patienten mit koronarer Herzerkrankung und OSA [25, 32–34]. Eine Post-hoc-Analyse der ISAAC-Studie an 1701 Patienten erbrachte die Unter-

teilung in zwei Phänotypen: Patienten ohne vorherige Herzerkrankung/früherem akutem Koronarsyndrom (81 %) versus Patienten mit früheren Herzerkrankungen/früherem akutem Koronarsyndrom (19%). Für den Phänotyp ohne vorangegangene Herz-Kreislaufkrankung zeigte sich in der OSA-Gruppe ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse. Im Gegensatz dazu ergab sich für den anderen Phänotyp sogar ein protektiver Effekt der OSA für kardiovaskuläre Ereignisse. Diese Ergebnisse stützen andere Studienergebnisse und die Hypothese, dass bei lange bestehenden Koronarstenosen das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe einen protektiven Effekt durch die Ausbildung von koronaren Kollateralen durch ischämische und hypoxämische Konditionierung haben kann [35–37]. Unterstützt wird diese Hypothese dadurch, dass die protektiven Effekte im Phänotyp mit vorangegangenen Herz-Kreislaufkrankungen unabhängig von Alter, Geschlecht, BMI und Läsionsort waren und vor allem nur bei OSA und nicht bei zentraler Schlafapnoe auftraten.

Zusammenfassend besteht ein erhöhtes Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis (Myokardinfarkt, akutes Koronarsyndrom) bei männlichen Patienten mit unbehandelter mittel- bis hochgradiger OSA. Der Therapieeffekt des OSA ist nach der aktuellen Studienlage nicht so eindeutig nachweisbar wie bei der arteriellen Hypertonie.

2.4 Herzrhythmusstörungen

OSA-assoziierte Herzrhythmusstörungen können als brady- und tachykarde Arrhythmien auftreten. Die Prognose ist entscheidend vom Vorhandensein anderer kardialer Erkrankungen und der Form der Herzrhythmusstörung abhängig [4]. Ursachen sind die intermittierende Hypoxämie/Hyperkapnie, der gesteigerte Sympatikonotus und die intrathorakalen Druckschwankungen. Bradykardien können als höhergradige AV-Blöcke bis zu vorübergehenden Asystolien auftreten und sind ein prädiktiver Marker für eine höhergradige OSA [4, 38]. Ursache ist in den meisten Fällen die repetitive Stimulation des autonomen Nervensystems. Eine Behandlung der OSA führt häufig zu einer Reduktion der nächtlichen, bradykarden Rhythmusstörungen [4, 39].

Bis zu 70 % aller Patienten mit Vorhofflimmern haben eine relevante schlafbezogene Atemstörung. Die Prävalenz von Vorhofflimmern ist bei OSA um das 5-6fache erhöht und nimmt mit dem Lebensalter zu [4]. Die PAP-Therapie kann zu einer deutlichen Reduktion (bis zu 60 %) des Wiederauftretens oder Fortschreitens von Vorhofflimmern führen. Die Effektivität einer Kardioversion oder medikamentösen Therapie ist bei Patienten mit unbehandelter OSA deutlich schlechter [4]. In Leitlinien wird daher bei Vorhofflimmern ein Schlafapnoescreening und die Therapie der OSA empfohlen. Bisher liegen nur Beobachtungsstudien mit nachgewiesenen Mechanismen und homogener Datenlage vor [40–42], die Ergebnisse von randomisierten Studien (SLEEP-AF-Studie, Studie des PAP-Effektes auf das Vorhofflimmer-Burden) stehen aktuell noch aus. Bei asymptomatischer OSA und Vorhofflimmern werden aktuell auch medikamentöse Therapieansätze diskutiert. In Grundlagenuntersuchungen zeigten sich im Herzmuskelgewebe von OSA-Patienten Veränderungen der Enzymaktivität (Calcium-Calmodulin-abhängige Proteinkinase II) sowie eine Störung der Synthese von Strukturproteinen (Connexin 43). Für beide Signalwege befinden sich Medikamente in der präklinischen Entwicklung [2].

2.5 Herzinsuffizienz

Etwa 50 % der Patienten mit stabiler Herzinsuffizienz haben eine mittel- bis hochgradige OSA. Bei Patienten mit einer akut dekompensierten Herzinsuffizienz ist die Häufigkeit deutlich höher [43]. Mit zunehmendem Schweregrad der Herzinsuffizienz und vor allem bei einer eingeschränkten Ejektionsfraktion nimmt der Anteil an zentralen Apnoen zu, die auf die gestörte Atemregulation (Cheyne-Stokes-Atmung) zurückzuführen ist, so dass die häufigste Ursache für die zentrale Schlafapnoe eine schwergradigere Herzinsuffizienz ist. Bei den Patienten mit einer Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion liegt dagegen am häufigsten eine OSA vor [44].

Die OSA ist bei Männern ein unabhängiger Risikofaktor für das Entstehen einer Herzinsuffizienz [23]. Pathophysiologisch kommt es zu einer anhaltenden und progredienten subklinischen Myokardschädigung durch die OSA-bedingte Zunahme der linksventrikulären Nachlast, der Sympathikusaktivierung sowie dem gesteigerten Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitiger Hypoxämie [4, 45].

Die Effekte der PAP-Therapie sind bei Herzinsuffizienzpatienten geringer nachweisbar als bei Herzgesunden [46]. Es liegt keine randomisierte kontrollierte Studie vor, die einen eindeutigen Überlebensvorteil (kardiovaskuläre Mortalität) unter der PAP-Therapie bei Herzinsuffizienz zeigt. In einzelnen monozentrischen Studien konnte eine Senkung der linksventrikulären Nachlast und eine Steigerung der linksventrikulären Ejektionsfraktion gezeigt werden [47]. Die PAP-Therapie bei Herzinsuffizienzpatienten wird bei symptomatischer OSA empfohlen. Hier kommt es zu einer Verbesserung der Lebensqualität. Bei Herzinsuffizienzpatienten ohne Tagesmüdigkeit muss die Indikation zur PAP-Therapie individuell gestellt werden [43, 48].

2.6 Schlaganfall

Eine OSA kann durch verschiedene Mechanismen Auslöser für einen apoplektischen Insult sein. Durch den oxydativen Stress kommt es zu einer zerebralen Arteriosklerose, die Hauptursache für ischämische Schlaganfälle ist. Akut können Blutdrucksteigerungen oder thrombembolische Ereignisse auf dem Boden einer Herzrhythmusstörung zu einem hämorrhagischen Insult führen. Nach einem Schlaganfall treten bei bis zu 70 % der Patienten sekundäre schlafbezogene Atemstörungen auf, die zu einer Zunahme des Schlaganfallschadens und der akuten Schlaganfallsterblichkeit führen können [49]. Die OSA ist unabhängig von anderen Risikofaktoren mit dem Auftreten von Schlaganfällen assoziiert [50, 51]. Die Inzidenz für einen Schlaganfall ist bei schwergradiger OSA geschlechter- und altersunabhängig um das 2–3fache erhöht [50, 52]. Der Effekt einer PAP-Therapie auf die Schlaganfallhäufigkeit konnte in einer Metaanalyse von 7 randomisierten Studien nicht nachgewiesen werden [27]. Kleinere randomisierte Studien zeigen, dass eine PAP-Therapie nach einem Schlaganfall die neurologische Erholung sowie Schläfrigkeit und depressive Symptome verbessert [50]. Es wird deshalb die PAP-Therapie im Rahmen eines multimodalen Managements nach einem Schlaganfall als ein Therapiebestandteil empfohlen.

2.7 Bestimmung des individuellen kardiovaskulären Risikos

2.7.1 Arousallast

Die Last an Aufwachreaktionen (Arousallast; Arousalburden) ist definiert durch die kumulative Länge aller Aufwachreaktionen

bezogen auf die Schlafzeit. Die Bestimmung erfolgt automatisiert durch Analysealgorithmen. Der Parameter beschreibt die Schlaffragmentierung deutlich besser als der Apnoe-Hypnoe-Index (AHI) und ist ein möglicher Prädiktor für das kardiovaskuläre Langzeitrisiko. In einer systematischen Analyse der Daten von 8001 Teilnehmern dreier Kohortenstudien wurde eine hohe Last an Aufwachreaktionen vor allem bei Frauen mit einer erhöhten kardiovaskulären Mortalität assoziiert [53].

2.7.2 Hypoxämiebelastung

Die Hypoxämiebelastung wird aus der Fläche unter der Entsättigungskurve während eines respiratorischen Ereignisses bezogen auf die Grundsättigung berechnet. Damit werden die Hypoxämien erfasst, die schlafapnoespezifisch sind. In der Datenanalyse von zwei Kohortenstudien (7534 Teilnehmer) zeigte sich bei Männern mit einer hohen Hypoxämiebelastung ein signifikant häufigeres Auftreten einer Herzinsuffizienz [54].

2.7.3 Biomarker

Entsprechend der pathophysiologischen Grundlagen erfolgte die Suche nach Biomarkern für das kardiovaskuläre Risiko durch Analyse von Markern für oxidativen Stress und Entzündung, Adhäsionsmolekülen und endothelialen Proteinen [55]. In einem systematischen Review wurden über 20 verschiedene untersuchte Biomarker identifiziert. Es existieren meist Studien mit geringen Teilnehmern und retrospektivem Design. Die eingeschlossenen kardiovaskulären Erkrankungen sind nicht redundant und reichen von alleinigen Studien zur Hypertonie bis zum Einschluss aller kardiovaskulären Ereignisse. Bei einigen Biomarkern konnten erhöhte Level mit kardiovaskulären Ereignissen bei OSA assoziiert werden: YKL-40 (Glycoprotein)/low-density lipoprotein mit Koronararterienkrankungen, hochsensitives CRP/Interleukin-1Ra/Interleukin-8/TNF- α mit akuten kardiovaskulären Ereignissen, Zelladhäsionsmolekül (ICAM 1 – intercellular adhesion molecule) mit akutem Koronarsyndrom und zerebrovaskulärer Ischämie, Endoglin/fms-like Tyrosinkinase 1 mit arterieller Hypertonie. Biomarker für oxidativen Stress und Katecholamine waren in den wenigen dazu vorhandenen Studien bei Patienten mit OSA und kardiovaskulären Erkrankungen nicht eindeutig erhöht [56].

2.7.4 Phänotypisierung

In den letzten Jahren wurden Ansätze zur Phänotypisierung der OSA vorgenommen, um neue Kenntnisse in der OSA-Pathogenese und deren Bedeutung für eine zielgerichtete, individualisierte Behandlungsstrategie zu berücksichtigen [57]. Dabei werden vier pathophysiologische Phänomene betrachtet, die im individuellen Fall eine unterschiedliche Wichtung auf die Entstehung, den Schweregrad und damit die Behandlungsindikation einer OSA haben. So werden neben dem engen/kollabilen Atemweg die ineffektive Funktion des oberen Atemwegs dilatators im Schlaf, eine instabile Atemkontrolle (high loop gain) und ein niedriger Schwellenwert für Weckreaktionen betrachtet [58]. Je nach vorhandener Ausprägung der vier Komponenten und dem resultierenden Schweregrad der OSA wurden erste Empfehlungen für eine zielgerichtete Therapie entwickelt, die neben der sicher am häufigsten indizierten PAP-Therapie die anderen Therapieoptionen wie Gewichtsreduktion, Lagertherapie, Unterkieferpro-

trusionsschiene, chirurgische Maßnahmen, medikamentöse Therapie auch als Ersttherapie oder Kombinationstherapie zuordnen.

In einem Review zum kardiovaskulären Risiko wurden alle Studien mit Clusteranalysen zusammengefasst [59]. Aus den vorhandenen Daten wurden 4 OSA-Subtypen (A-D) basierend auf Unterschieden in Alter, Bodymassindex (BMI), Geschlecht, Symptomen und Komorbiditäten sowie 2 OSA-Subtypen (E, F) basierend auf Polysomnografie-Daten und PAP-Adhärenz als wesentliche Subtypen zusammengefasst. Subtyp A entspricht dem klassischen OSA-Patienten (männlich, mittelalt, erhöhter BMI, Tagesmüdigkeit, wenige Komorbiditäten). Der Parameter exzessive Tagesmüdigkeit war in dieser Gruppe am stärksten mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert. Subtyp B schließt alte, übergewichtige Patienten überwiegend männlichen Geschlechts mit milden bis moderaten Symptomen, vermehrten Komorbiditäten und schwerer OSA mit einer hohen Hypoxämiebelastung ein. In dieser Gruppe ist die Prävalenz von Bluthochdruck, Diabetes und kardiovaskulären Erkrankungen zwar erhöht, das Risiko für das neue Auftreten von Herzinfarkt und Schlaganfall aber nicht eindeutig erhöht. Als Ursache wird der o.g. präventive Effekt der OSA für kardiovaskuläre Ereignisse diskutiert. Der Subtyp C umfasst überwiegend Frauen mittleren Alters mit moderatem Übergewicht und Insomniesymptomen (Ein- und Durchschlafstörungen, nicht erholsamer Schlaf) sowie einer moderaten bis schweren OSA. Die Prävalenz für kardiovaskuläre Erkrankungen liegt bei diesem Subtyp zwischen Subtyp A und B. Das Risiko für einen Schlaganfall ist geringer als in den anderen OSA-Subtypen. Der Subtyp D beinhaltet jüngere männliche Patienten mit Widerstandssyndrom der oberen Atemwege (Schnarchen, plötzliches Erwachen mit Atemnot) ohne wesentliche Tagesmüdigkeit und Komorbiditäten. Diese haben eine schlechte PAP-Adhärenz, das kardiovaskuläre Risiko ist unbekannt. Die beiden Subtypen E und F unterscheiden sich hinsichtlich der Hypoxämie. Subtyp E gruppiert Patienten mit besonders schwergradiger OSA (AHI 66–84/h) und ausgeprägten Hypoxämieparametern. Dieser Subtyp hat ein erhöhtes Risiko für ein nichtfatales oder fatales kardiovaskuläres Ereignis. Subtyp F umfasst Patienten mit einer schweren OSA (AHI 34–68/h) und wenig hypoxämischen Ereignissen mit geringerer PAP-Adhärenz und geringerem kardiovaskulärem Risiko.

2.8 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die obstruktive Schlafapnoe ein eindeutiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen. Die OSA ist bei kardiovaskulär erkrankten Patienten mit schwer einstellbarer arterieller Hypertonie, koronarer Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen oder Herzinsuffizienz sehr häufig und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Therapie der OSA kann die Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund ihrer Effekte auf den arteriellen Blutdruck und die Lebensqualität bei ausgewählten Patienten sinnvoll ergänzen. Deshalb ist eine integrative kardiologische und schlafmedizinische Versorgung dieser Patienten sehr wichtig. Die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie hat die Wichtigkeit der Komorbidität schlafbezogene Atemstörung bei kardiovaskulären Erkrankungen in ihrem Positionspapier zur Schlafmedizin in der Kardiologie und mit der Initiierung eines Curriculums Schlafmedizin zur Erlangung der Zusatzqualifikation Kardiovaskuläre Schlafmedizin deutlich gemacht.

Ziel laufender und zukünftiger wissenschaftlicher Entwicklungen ist die Erstellung individualisierter Therapiekonzepte. Die Voraussetzungen für die Abschätzung des individuellen kardiovaskulären Risikos werden durch die Nutzung der künstlichen Intelligenz in der Auswertung der großen biologischen und messtechnischen Datenmengen und deren Korrelation immer besser. Damit können Studien zu Effekten verschiedener Therapien auf das kardiovaskuläre Risiko in verschiedenen Patientengruppen bezüglich Alter, Geschlecht und Komorbiditäten mit einer größeren Evidenz durchgeführt werden.

3. Obstruktives Schlafapnoesyndrom und Kognition

Der Begriff „Kognition“ (vom lateinischen *cognitio* für „Erkenntnis“) ist ein Sammelbegriff für Prozesse und Strukturen, die sich auf die Aufnahme, Verarbeitung und Speicherung von Informationen beziehen. Die wichtigsten kognitiven Funktionen sind Aufmerksamkeit, Gedächtnis und die exekutiven Funktionen (► **Abb. 2**) [60–63]

Unter kognitive Störungen werden Beeinträchtigungen der Informationsverarbeitung im Gehirn zusammengefasst. Kognitive Störungen beeinflussen Alltagsaktivitäten, berufliche Leistungsfähigkeit und beeinträchtigen die Lebensqualität.

Der Zusammenhang zwischen OSA und kognitiven Beeinträchtigungen wurde in vielen Studien mit eindeutiger Evidenz nachgewiesen [64–66]. Die kognitiven Beeinträchtigungen zeigen sich im

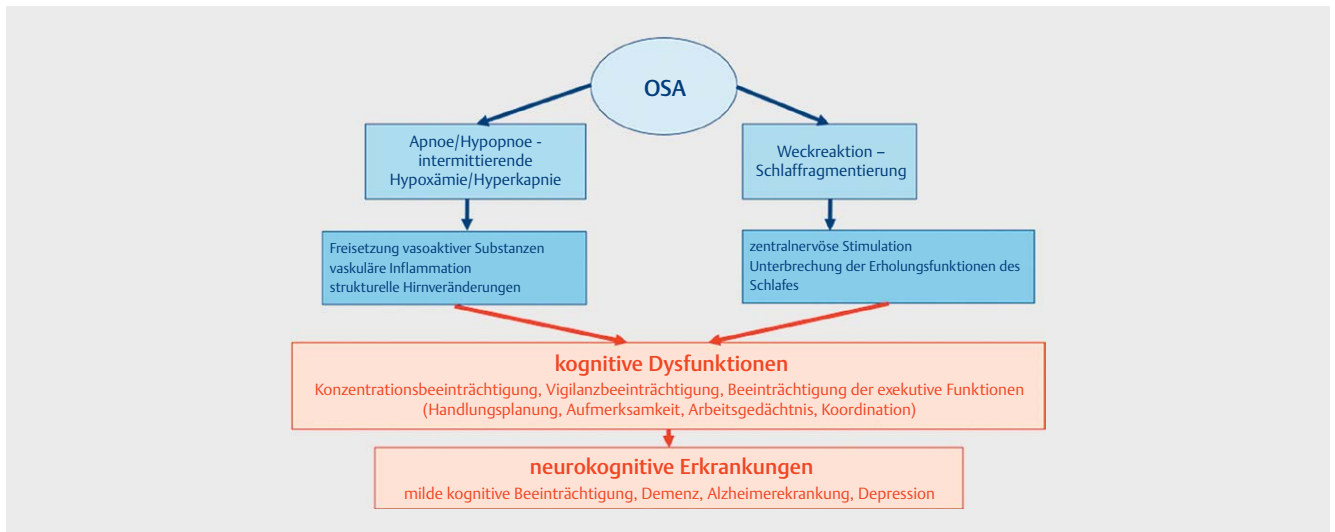
Vergleich zu Kontrollgruppen im Wesentlichen in den Bereichen der Aufmerksamkeit, der exekutiven Funktionen und des Gedächtnisses. In Kohortenstudien und Metaanalysen zeigte sich zudem ein erhöhtes Risiko bei OSA-Patienten für die Entstehung einer milden kognitiven Beeinträchtigung, einer Demenz oder einer Alzheimererkrankung [64, 67–69]. 40% der Demenzerkrankungen sind auf beeinflussbare Risikofaktoren zurückzuführen, von denen ein Risikofaktor eine unbehandelte OSA ist [70–72].

3.1 Pathophysiologie

Entscheidende Faktoren für kognitive und Verhaltensänderungen bei der obstruktiven Schlafapnoe sind die Apnoe- und Hypopnoe-induzierten intermittierenden Hypoxämien und die Schlafragmentierung (► **Abb. 3**). Hauptsächlich durch die intermittierenden Hypoxämien kommt es zu reversiblen und irreversiblen inflammatorischen Veränderungen von Hirngefäßen, Hirnstrukturen und Neurotransmittersystemen [73–75]. Untersuchungen zum Hirnstoffwechsel und zum strukturellen Aufbau zeigten bei OSA-Patienten Veränderungen in der Integrität und im Aufbau der weißen Substanz [76–79], im Hippocampus [80, 81] sowie eine Abnahme der Kortikalisdicke [82–84]. Die meisten Untersuchungen erfolgten mittels bildgebender Verfahren [85–88]. Diese zeigen zwei teilweise gegensätzliche Effekte. Die Atrophie der grauen Substanz, höhere Hyperintensität der weißen Substanz, geringere fraktionierte Anisotropie der weißen Substanz und höhere Wasserdifusivitäten weisen auf zelluläre, teilweise irreversible Schäden hin. Dagegen sind eine Hypertrophie der grauen Substanz

	Inhaltliche Beschreibung	beteiligte Hirnareale	
Aufnahme von Informationen	Aufmerksamkeit Auswahl von internen und externen Stimuli, um mentale oder motorische Aktionen durchzuführen		
	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem	Grundniveau des Bewusstseins, optimiert die Verarbeitung sensorischer Stimuli	Thalamus, limbisches System, Basalganglien, frontaler Cortex
	posteriores Aufmerksamkeitssystem	Orientierung und Lokalisierung von visuellen Stimuli	posteriorer parietaler Cortex, Thalamus, Hippocampus, anteriorer cingulärer Cortex
	anteriores Aufmerksamkeitssystem	Aufmerksamkeit wird auf eine Aktion gelenkt, ermöglicht komplexe kognitive Funktionen	präfrontaler Cortex, Thalamus
Verarbeitung	exekutive Funktionen Kontrollprozesse zur Handlungsanpassung		
	Arbeitsgedächtnis	phonologischer Speicher visuell-räumlicher Speicher episodischer Puffer	präfrontaler Cortex
	Inhibition	Unterdrückung von Störfaktoren, Impulssteuerung, Fehlerkorrektur	
	kognitive Flexibilität	Handlungsplanung, Zielsetzung, Priorisierung, Fokussierung	
Speicherung	Gedächtnis Verschlüsselung, Speicherung und Abrufen von Informationen		
	Deklaratives (explizites) Gedächtnis	Erinnerungen, die bewusst abgerufen werden können	medialer Temporallappen, Diencephalon
	Nicht-deklaratives (implizites) Gedächtnis	unbewusste Erinnerungen und Fähigkeiten	Neocortex, Amygdala, Striatum

► **Abb. 2** Übersicht über die kognitiven Funktionen.



► **Abb. 3** Pathophysiologische Zusammenhänge zwischen obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und kognitiven Dysfunktionen.

und eingeschränkte Diffusivität der weißen Substanz eher auf reversible Folgen wie intrazelluläre Ödeme, reaktive Gliose oder kompensatorische strukturelle Veränderungen zurückzuführen [89–90]

Der Nachweis der morphologischen Störungen vor allem im präfrontalen Kortex korreliert mit den bei OSA-Patienten am meisten auftretenden Störungen der exekutiven Funktionen [63]. Das Gedächtnis unterliegt einem breiteren Spektrum von Einflussfaktoren mit Aktivierung verschiedener Hirnregionen, so dass die Zusammenhänge nicht so eindeutig nachweisbar sind. Korrelationen zeigen sich bei den schlafbezogenen Gedächtnisleistungen wie dem räumlichen Gedächtnis und der Konsolidierung von Gedächtnisinhalten [64]. Sprachliche und psychomotorische Fähigkeiten sind bei OSA-Patienten gegenüber Kontrollgruppen unverändert [66, 91]. Die Schlaffragmentierung hat einen zusätzlichen verstärkenden Effekt auf die hypoxämiebedingten kognitiven Veränderungen. Die genauen Mechanismen sind noch unklar. Diskutiert wird eine höhere Vulnerabilität gegenüber hypoxämischen Ereignissen durch Änderungen der Neurotransmitterhomöostase [60, 74, 92].

Eine Korrelation zum OSA-Schweregrad konnte bei Aufmerksamkeit und Vigilanz nachgewiesen werden, keine Korrelation fand sich dagegen bei exekutiven Funktionen, Sprache, Gedächtnis und psychomotorische Funktionen [60, 65, 91, 93, 94]. Die Feinmotorik scheint auf hypoxämische Schädigung empfindlicher zu sein [73]. Die Defizite der exekutiven Funktionen korrelieren schlecht mit der selbsteingeschätzten oder gemessenen Tagesmüdigkeit [94].

In Metaanalysen und systematischen Reviews ließen sich die Zusammenhänge zwischen OSA und einzelnen kognitiven Defiziten besser in kleineren, schlafmedizinisch betreuten Kohorten und kontrollierten Fallstudien nachweisen als in großen epidemiologischen Studien [71, 95, 96]. Große epidemiologische Studien erfassen oft nur die anamnestische Angabe einer OSA ohne Schweregrad oder Nutzungseffizienz der Therapie. Kleinere, schlafmedizinisch betreute Studien zeigen eine bessere diagnostische Darstellung des Schweregrades der OSA und einen kontrollierten Nachweis der Therapienutzung. Einen nicht unwesentlichen Einfluss auf die Entste-

hung von kognitiven Störungen haben auch protektive oder vulnerable Faktoren, die in den epidemiologischen Studien seltener erfasst werden.

Es werden verschiedene Einflussfaktoren im Hinblick auf Vulnerabilität und Protektion der Entstehung von kognitiven Störungen diskutiert. Wichtige Risikofaktoren sind neben dem Alter, Geschlecht und Menopause sowie Begleiterkrankungen wie Übergewicht, Hypertonie und Depression. Wichtige protektive Faktoren sind die kognitive Reserve und körperliche Aktivität.

3.2 Risikofaktoren für kognitive Defizite bei OSA

3.2.1 Alter

OSA und fortgeschrittenes Alter (> 65. J) beeinträchtigen unabhängig voneinander die kognitiven Funktionen. Die Kombination von unbehandelter OSA und fortgeschrittenem Alter hat einen additiven Effekt bezüglich der kognitiven Beeinträchtigungen [97, 98]. Bei älteren Patienten mit unbehandelter OSA treten Erkrankungen wie die milde kognitive Beeinträchtigung und Demenz eher auf und die Symptomatik bei manifester kognitiver Erkrankung verstärkt sich [70, 99, 100]. Entscheidende Faktoren sind die Anzahl und das Ausmaß der intermittierenden Hypoxämien [101]. Während gering- und mittelgradige Schweregrade weniger Korrelationen zeigen, finden sich bei älteren Patienten und hochgradiger OSA signifikante Verschlechterungen der exekutiven Funktionen, des Gedächtnisses, der Aufmerksamkeit [68, 102, 103]. In einem systematischen Review mit 68 Studien konnte gezeigt werden, dass bei jungen und mittelalten Patienten (30.-60. J) Aufmerksamkeit, exekutive Funktionen und Gedächtnis beeinträchtigt waren, während dies bei älteren Patienten (> 60. J) nicht so deutlich nachweisbar war [68]. Als Ursache wird der zunehmende Einfluss von Begleiterkrankungen wie kardiovaskuläre Erkrankungen, Hypertonie und neurodegenerativen Erkrankungen diskutiert, die im höheren Lebensalter die Unterschiede der kognitiven Beeinträchtigungen zwischen Patienten mit und ohne OSA reduzieren.

3.2.2 Geschlecht

Die Prävalenz für Demenz ist bei Frauen bis zu 29% höher als bei Männern, bis zu 2/3 der Alzheimerpatienten sind weiblich. Diskutierte Einflussfaktoren sind die längere Lebenserwartung und hormonelle Unterschiede (z. B. Fettverteilung pharyngeal, Körperstamm). Unterschiede zeigen sich in der Symptomatik und in der Ausbildung von Folgeerkrankungen. Männer beklagen die OSA-typischen Symptome wie Schnarchen, Atempausen, Tagesmüdigkeit. Bei Frauen sind die Symptome unspezifischer wie Kopfschmerzen, Erschöpfung, Depression, Ängstlichkeit und Schlafstörungen [101]. Nur wenige Studien zeigen Unterschiede zwischen OSA und Kognition in Abhängigkeit vom Geschlecht, da in den meisten Studien zu OSA das männliche Geschlecht dominiert. Frauen mit OSA entwickelten eher eine Demenz als Männer [104]. Die Unterschiede zwischen Männern und Frauen bezüglich Symptomatik und Effekt auf die kognitiven Leistungen gleichen sich nach der Menopause und im höheren Lebensalter zunehmend an [71, 99, 105].

3.3 Protektive Faktoren für kognitive Defizite bei OSA

3.3.1 Kognitive Reserve

Unter kognitiver Reserve versteht man die Fähigkeit, Leistung durch unterschiedliche Rekrutierung von Gehirnnetzwerken und Verwendung alternativer kognitiver Strategien zu optimieren oder zu maximieren [106]. Morphologisch zeigen sich mehr Synapsen, eine höhere Anzahl von redundanten neuronalen Netzwerken und effizientere Abläufe bei gleicher Synapsenzahl. Ausbildungsstand, Intelligenzgrad und berufliche Tätigkeit sind Marker für die kognitive Reserve [107].

In Studien konnte nachgewiesen werden, dass hochintelligente OSA-Patienten (IQ > 90) unabhängig von OSA-Schweregrad und Tagesmüdigkeit weniger Aufmerksamkeitsdefizite als normalintelligente OSA-Patienten zeigen [64, 108]. Als Ursache wird die kognitive Reserve der hochintelligenten Patienten angesehen, die dadurch eine höhere Toleranz gegenüber neurodegenerativen Hirnveränderungen haben.

3.3.2 Körperliche Aktivität

Körperliche Aktivität ist einer der deutlichsten präventiven Faktoren für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit. Trainingsprogramme führen bei inaktiven, älteren Patienten zu einer Verbesserung der kognitiven Funktionen durch Einfluss auf die Neuroplastizität und die Reduktion von Blutdruck, Gewicht und Entzündungsparametern. Bei OSA-Patienten addieren sich die negativen Effekte durch einen Kreislauf aus Tagesmüdigkeit, Fatigue und Reduktion der körperlichen Aktivität sowie Gewichtszunahme [109].

Die Risikofaktoren und protektiven Einflussfaktoren müssen bei zukünftigen Studien besser berücksichtigt und bei der Interpretation vor allem von Metaanalysen und epidemiologischen Studien beachtet werden.

3.4 Therapieeffekte auf kognitive Störungen

Die meisten Untersuchungen existieren zur PAP-Therapie. Einige wenige Untersuchungen weisen Therapieeffekte bei Unterkieferprotrusionsschienen und chirurgischen Maßnahmen nach.

3.4.1 PAP-Therapie

Die Ergebnisse der Studien zum Effekt einer PAP-Therapie sind durch die Inhomogenität der Daten, Nutzung unterschiedlicher

Testinstrumente und oft fehlender Erfassung der PAP-Nutzung in konstant [110, 111].

In einer Metaanalyse von 13 randomisierten Studien (554 Patienten) konnten Effekte auf die Aufmerksamkeit nachgewiesen werden [112]. Bei älteren Patienten zeigten sich in einer Metaanalyse (5 randomisierte Studien, 680 Patienten) eine leichte Verbesserung der kognitiven Funktionen [113]. In beiden Analysen kam es zu einer signifikanten Verbesserung der Tagesmüdigkeit unter der PAP-Therapie. Eine der wenigen Studien zu Langzeiteffekten untersuchte den PAP-Effekt im Abstand von 10 Jahren (126 Patienten) bei schwergradiger OSA und erbrachte eine Verbesserung der Gedächtnisfunktion, der Aufmerksamkeit und der exekutiven Funktionen [113]. Auch bei gering- und mittelgradiger OSA zeigen sich Therapieeffekte, die allerdings geringer ausgeprägt sind und häufiger zu einer geringeren Therapieadhärenz oder zum Therapieabbruch führen [114]. Entscheidend für den Therapieeffekt ist die Nutzungsdauer und -adhärenz [115, 116]. Therapieeffekte wurden nach einer Mindestnutzungszeit ab 3 Monate nachgewiesen, bei einer kürzeren Nutzungszeit zeigten sich keine positiven Effekte [64, 92, 117]. Einige kognitive Funktionen wie visuell-konstruktive Fähigkeiten, exekutive Funktionen und Gedächtnis sprechen schlechter auf eine PAP-Therapie an als Aufmerksamkeit und Vigilanz [73, 102, 118–120].

Die morphologisch nachweisbaren Veränderungen sind teilweise durch eine erfolgreiche PAP-Therapie reversibel [66, 121–123]. Die irreversiblen morphologischen Hirnveränderungen werden mit einer residuellen Tagesschläfrigkeit trotz ausreichender Therapie in Verbindung gebracht [64, 78, 124].

Die PAP-Therapie hat eine präventive Wirkung auf das Auftreten und die Symptomatik von milder kognitiver Beeinträchtigung, Demenz und Alzheimer-Krankheit [65, 120, 125–127]. Metaanalysen zur PAP-Therapie und Depression konnte eine allgemeine Verbesserung der depressiven Symptome nachweisen, allerdings lag eine erhebliche Heterogenität bezüglich Studiendesign und Outcome vor [116, 128–130]. Die größten Verbesserungen konnten erreicht werden, wenn die initiale Belastung durch Depression zu Studienbeginn deutlich war [129, 131].

3.4.2 Nicht-PAP-Therapie

Es gibt wenige Untersuchungen zu Kognition und anderen OSA-Therapieverfahren. Eine Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (UKPS) über 6 Monate verbesserte die Aufmerksamkeit und zeigte keinen Effekt auf das Arbeitsgedächtnis [132]. Unter der Therapie mit UKPS konnte eine Verbesserung depressiver Symptome erreicht werden [129]. Eine Studie mit 32 Teilnehmern zeigte einen positiven Effekt einer Uvulopalatopharyngoplastik auf die Aufmerksamkeit 3–6 Monate postoperativ [133].

3.5 OSA und neurokognitive Erkrankungen

3.5.1 Milde kognitive Beeinträchtigung (syn. milde cognitive impairment, MCI)

Als leichte kognitive Beeinträchtigung wird eine Denkleistung bezeichnet, die deutlich unter der nach Alter und Bildung des Betroffenen erwartbaren Performance liegt. Im Gegensatz zur Demenz treten jedoch nur minimale Alltagsbeeinträchtigungen auf. Die MCI wird als Vorstufe verschiedener Demenzformen betrachtet. OSA ist in bis zu einem Viertel der Fälle assoziiert mit einer milden kognitiven Beeinträchtigung [64, 101, 120]. Die Manifestation einer

milden kognitiven Beeinträchtigung trat in einer Langzeitstudie bei Patienten mit einer unbehandelten OSA um 10 Jahre (72,6 versus 83,6) eher auf als bei Patienten mit einer behandelten OSA [134].

3.5.2 Alzheimer-Krankheit

Die Alzheimer-Krankheit ist mit einem Anteil von bis zu 80 % die häufigste Demenzform. Studien zur Alzheimer-Krankheit deuten auf eine wechselseitige Beziehung zwischen OSA und Alzheimer-Krankheit hin [67]. Beide Krankheiten sind in der älteren Bevölkerung weit verbreitet und treten häufig nebeneinander auf [97]. Eine Meta-Analyse ergab, dass bei Alzheimer-Patienten im Vergleich zu altersgleichen Kontrollpersonen eine OSA fünfmal häufiger auftrat [135]. Die unmittelbaren negativen Auswirkungen der OSA auf die Kognition, insbesondere auf die Exekutivfunktion und die Aufmerksamkeit, kann zu einer Verschlimmerung des klinischen Bildes und zum schnelleren Fortschreiten der Alzheimer-Krankheit beitragen. Durch eine Kombination von Mechanismen (Störung der Schlafarchitektur, intermittierende Hypoxie und hämodynamische Veränderungen, Auswirkungen der vaskulären Begleiterkrankungen) stellt die OSA einen kumulativen prädisponierenden Faktor für die Entwicklung der Alzheimer-Krankheit dar. Im Gegensatz zu anderen prädisponierenden Faktoren wie genetische Disposition, Alter und zerebrale Traumen kann die OSA diagnostiziert und therapiert werden. Die Behandlung der OSA hat eine präventive Wirkung auf die präklinische Alzheimer-Krankheit ebenso wie auf die Verlangsamung des kognitiven Abbaus bei klinischer Alzheimer-Krankheit [68, 70, 125, 127].

3.5.3 Depression

OSA-Patienten haben eine doppelt so hohe Prävalenz für Depression [136, 137]. Vor allem die Schlaffragmentierung führt zu einer Veränderung in den Hirnregionen, in denen die emotionale Modulation stattfindet [93]. Depressive und OSA-Symptome wie Fatigue und Konzentrationsverlust überschneiden sich. Eine unbehandelte OSA kann zur Verschlechterung der depressiven Symptome führen und depressive Symptome wirken sich negativ auf die Therapieeinsicht und -adhärenz bei OSA aus [138, 139]. In der Allgemeinbevölkerung und in Studienpopulationen ohne OSA ist die Prävalenz der Depression bei Männern niedriger als bei Frauen [140]. Liegt jedoch eine OSA vor, ist dieser Unterschied nicht mehr so deutlich [93]. Bei Männern mit OSA korreliert der Schweregrad depressiver Symptome deutlich mit dem Schweregrad der OSA. Frauen hatten nur dann ein höheres Risiko für klinisch signifikante depressive Symptome, wenn der AHI im moderaten Bereich liegt [141]. Die Behandlung der OSA verbessert vor allem die krankheitsüberschneidenden Symptome wie Müdigkeit und Antriebslosigkeit [129].

3.6 Bestimmung des individuellen kognitiven Risikos

3.6.1 Humorale Biomarker

Biomarker für neurodegenerative Erkrankungen wurden als Prädiktoren für morphologische Veränderungen durch OSA diskutiert und in wenigen Studien untersucht. Zu diesen gehören phosphoryliertes Tau-Protein (p-Tau), β -Amyloid und neurofilament light chain (NFL). Erste Studien zeigen einen Zusammenhang zwischen OSA-Schweregrad und p-Tau- [86, 142] sowie β -Amyloid- Erhöhung im Liquor [68, 86, 143] und im Plasma [144].

3.6.2 Elektrophysiologische Biomarker

Das ereigniskorrelierte Potential P300 im EEG ist ein bekannter Prädiktor für kognitive Prozesse. Änderungen der Amplitude und Latenz von P300 sind assoziiert mit Gedächtnis- und Aufmerksamkeitsveränderungen. Eine Studie an 55 Patienten mit schwergradiger OSA mit einer hohen Hypoxämiebelastung konnte im Vergleich zu Normalpersonen eine Korrelation zur Amplitude der P300-Potentiale nachweisen [145].

3.6.3 Genetische Prädiktoren

Der Nachweis des Apolipoprotein E4 Allels (syn. ApoE-4-Allel) auf dem Chromosom 19 ist ein genetischer Risikofaktor für die Alzheimererkrankung. Diese genetische Variante findet sich in 20–25 % aller Alzheimerpatienten und in bis zu 50 % bei Alzheimerpatienten mit einem späten Krankheitsbeginn. Tierexperimentelle Untersuchungen an Mäusen mit dem ApoE-4-Allel weisen auf eine erhöhte Vulnerabilität für kognitive Defizite durch intermittierende Hypoxämien und Schlafunterbrechungen hin [146]. Die genetische Variante des ApoE-4-Allels wird als „Vulnerabilitätsfaktor“ für die Entwicklung von kognitiven Defiziten und schlafbezogenen Atemstörungen bei älteren Patienten diskutiert [98].

3.7 Zusammenfassung

Zusammenfassend ist die obstruktive Schlafapnoe ein Risikofaktor für kognitive Defizite und assoziierte Erkrankungen. Die OSA ist bei Patienten mit milder kognitiver Beeinträchtigung, Alzheimer-Krankheit und Depression häufig und mit einer schlechteren Prognose assoziiert. Die Therapie der OSA kann die kognitiven Beeinträchtigungen reduzieren. Bei neurokognitiven Erkrankungen stellt die OSA-Therapie eine additive Behandlung zur Verbesserung der Symptomatik und der Lebensqualität bei ausgewählten Patienten dar.

Für eine Verbesserung der Evidenz hinsichtlich der kognitiven Effekte der OSA und der Entwicklung von individualisierten Therapieempfehlungen müssen vor allem Langzeitstudien unter Berücksichtigung von Alter, Geschlecht, Bildungsniveau, körperlicher Aktivität, Dauer der unbehandelten OSA verbunden mit genormten Untersuchungsmethoden der kognitiven Funktionen und der OSA sowie genauer Erfassung der Adhärenz von OSA-Therapiemaßnahmen erfolgen.

Interessenkonflikt

Die Autorinnen/Autoren geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Literatur

- [1] Abbasi A, Gupta SS, Sabharwal N, Meghrajani V, Sharma S, Kamholz S, Kupfer Y. A comprehensive review of obstructive sleep apnea. *Sleep Sci* 2021; 14: 142–154
- [2] Arzt M. Schlafbezogene Atemstörungen – update 2021. *Somnologie* 2022; 26: 111–114
- [3] Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 841–858

- [4] Levy P, Ryan S, Oldenburg O, Parati G. Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* 2013; 22: 333–352
- [5] Peracaula M, Torres D, Poyatos P, Luque N, Rojas E, Obrador A, Orriols R, Tura-Ceide O. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in obstructive sleep apnea: a review article. *Life* 2022; 12: 1–15
- [6] Chopra S, Polotsky VY, Jun JC. Sleep apnea research in animals. Past, present, and future. *Am J Respir Cell Mol Biol* 2016; 54: 299–305
- [7] Hunyor I, Cook KM. Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnoea: Molecular pathways and their contribution to cancer. *Am J Physiol-Regul Integr Comp Physiol* 2018; 315: R669–R687
- [8] Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation* 2005; 112: 2660–2667
- [9] Almendros I, Farre R, Planas AM, Torres M, Bonsignore MR, Navajas D, Monserrat JM. Tissue oxygenation in brain, muscle, and fat in a rat model of sleep apnea: Differential effect of obstructive apneas and intermittent hypoxia. *Sleep* 2011; 34: 1127–1133
- [10] Dick ED, Hsieh Y-H, Wang N, Prabhakar N. Acute intermittent hypoxia increases both phrenic and sympathetic nerve activities in the rat. *Exp Physiol* 2006; 92: 87–97
- [11] Farre R, Rotger M, Monserrat JM, Calero G, Navajas D. Collapsible upper airway segment to study the obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in rats. *Respir Physiol Neurobiol* 2003; 136: 199–209
- [12] Silva AQ, Schreihöfer AM. Altered sympathetic reflexes and vascular reactivity in rats after exposure to chronic intermittent hypoxia. *J Physiol (Lond)* 2011; 589: 1463–1476
- [13] Xu LF, Zhou XF, Hu K, Tang S, Luo YC, Lu W. Establishment of a rabbit model of chronic obstructive sleep apnea and application in cardiovascular consequences. *Chin Med J (Engl)* 2017; 130: 452–459
- [14] Yuan G, Peng Y-J, Shakil AK, Nanduri J, Singh A, Vasavda C, Semenza GL, Kumar GK, Snyder SH, Prabhakar NR. H2S production by reactive oxygen species in the carotid body triggers hypertension in a rodent model of sleep apnea. *Sci Signal* 2016; 9: ra80
- [15] Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N, Mehra R, Bozkurt B, Ndumele CE, Somers VK. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. A scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2021; 144: e56–e67
- [16] Fox H, Arzt M, Bergmann MW, Bitter T, Linz D, Oldenburg O, Penzel T, Rillig A, Schöbel C, Sinha A-M, Sommer P, Spießhöfer J, Stadler S, Skobel CE. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. Update 2021. *Kardiologie* 2021; 15: 429–461
- [17] Peker Y, Balcan B. Cardiovascular outcomes of continuous positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2018; 10: S4262–S4279
- [18] Pengo MF, Soranna D, Giontella A, Perger E, Mattaliano P, Schwarz EI, Lombardi C, Bilo G, Zambon A, Steier J, Parati G, Minuz P, Fava C. Obstructive sleep apnoea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901945
- [19] Shah N, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath* 2010; 14: 131–136
- [20] Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, Richards AM, Tan HC, Yeo TC. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med* 2011; 7: 616–621
- [21] Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 2008; 133: 793–804
- [22] Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 1274–1280
- [23] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 2010; 122: 352–360
- [24] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational. *Lancet* 2005; 365: 1046–1053
- [25] Porto F, Sakamoto YS, Salles C. Association between obstructive sleep apnea and myocardial infarction: a systematic review. *Arq Bras Cardiol* 2017; 108: 361–369
- [26] Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 2008; 52: 343–346
- [27] Khan SU, Duran CA, Rahman H, Lekkala M, Saleem MA, Kaluski E. A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2018; 39: 2291–2297
- [28] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS. SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2016; 375: 919–931
- [29] Parson C, Allen S, Parish J, Mookadam F, Mookadam M. The efficacy of continuous positive airway pressure therapy in reducing cardiovascular events in obstructive sleep apnea: a systematic review. *Future Cardiol* 2017; 13: 397–412
- [30] Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, Abad J, Duran-Cantolla J, Cabriada V, Mediano O, Masdeu MJ, Alonso ML, Masa JF, Barceló A, de la Peña M, Mayos M, Coloma R, Monserrat JM, Chiner E, Perelló S, Rubinós G, Mínguez O, Pascual L, Cortijo A, Martínez D, Aldomà A, Dalmases M, McEvoy RD, Barbé F. Spanish Sleep Network. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2020; 8: 359–367
- [31] Yu J, Zhou Z, McEvoy RD, Anderson CS, Rodgers A, Perkovic V, Neal B. Association of positive airway pressure with cardiovascular events and death in adults with sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2017; 318: 156–166
- [32] Martinez-Garcia MA, Campos-Rodriguez F, Goza D. Obstructive sleep apnoea in acute coronary syndrome. *Lancet Respir Med* 2020; 8: e15
- [33] Pack AI, Magalang UJ, Singh B, Kuna ST, Keenan BT, Maislin G. Randomized clinical trials of cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: understanding and overcoming bias. *Sleep* 2021; 44: 1–11
- [34] Peker Y, Strollo PJ. A meta-analysis of positive airway pressure treatment for cardiovascular prevention: why mix apples and pears? *Evid Based Med* 2017; 22: 218–219
- [35] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – revisited – the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 27–45
- [36] Shah N, Redline S, Yaggi HK, Wu R, Zhao CG, Ostfeld R, Menegus M, Tracy D, Brush E, Appel WD, Kaplan RC. Obstructive sleep apnea and acute myocardial infarction severity: ischemic precondition? *Sleep Breath* 2013; 17: 819–826

- [37] Summerer V, Arzt M, Fox H, Oldenburg O, Zeman F, Debl K, Buchner S, Stadler S. Occurrence of coronary collaterals in acute myocardial infarction and sleep apnea. *J Am Heart Assoc* 2021; 10: e020340
- [38] Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, Oldenburg O. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 2015; 104: 705–718
- [39] Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT. Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2000; 118: 591–595
- [40] Li X, Zhou X, Xu X, Dai J, Chen C, Ma L, Li J, Mao W, Zhu M. Effects of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation: a meta-analysis. *Medicine* 2021; 100: e25438
- [41] Wang X, Yue Z, Liu Z, Han J, Li J, Zhao Y, Wang F, Tang M, Zhao G. Continuous positive airway pressure effectively ameliorates arrhythmias in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea via counteracting the inflammation. *Am J Otolaryngol* 2020; 41: 102655
- [42] Xu W, Yang YM, Zhu J, Wu S, Wang J, Zhang H, Shao XH, Mo R, Tan JS, Wang JY. Clinical characteristics and thrombotic risk of atrial fibrillation with obstructive sleep apnea: results from a multi-center atrial fibrillation registry study. *BMC Cardiovasc Disord* 2022; 22: 331
- [43] Woehrle H, Oldenburg O, Stadler S, Arzt M. Schlafapnoe als Komorbidität bei Herzinsuffizienz. *Internist* 2018; 59: 428–438
- [44] Oates CP, Ananthram M, Gottlieb SS. Management of sleep disordered breathing in patients with heart failure. *Curr Heart Fail Rep* 2018; 15: 123–130
- [45] Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, Claggett B, Ballantyne CM, Solomon SD, Shah AM. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 1460–1465
- [46] Sun H, Shi J, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One* 2013; 8: e62298
- [47] Baniak LM, Chasens ER. Sleep disordered breathing in older adults with heart failure with preserved ejection fraction. *Geriatr Nurs* 2018; 39: 77–83
- [48] Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K, Suling A, Woehrle H. SchlaHF Investigators. Phenotyping of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction – the SchlaHF registry. *J Am Heart Assoc* 2017; 6: e005899
- [49] Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, Egger M, Bassetti CL. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology* 2019; 92: e648–e654
- [50] Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L, Ferini-Strambi L, Brill AK, Bonsignore MR, Grote L, Jennum P, Leys D, Minnerup J, Nobili L, Tonia T, Morgan R, Kerry J, Riha R, McNicholas WT, Papavasileiou V. EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur Respir J* 2020; 55: 1901104
- [51] Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol* 2014; 172: 466–469
- [52] Hepburn M, Bollu PC, French B, Sahota P. Sleep medicine: stroke and sleep. *Mo Med* 2018; 115: 527–532
- [53] Shahrabaki SS, Linz D, Hartmann S, Redline S, Baumert M. Sleep arousal burden is associated with long-term all-cause and cardiovascular mortality in 8001 community-dwelling older men and women. *Eur Heart J* 2021; 42: 2088–2099
- [54] Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Vena D, Sofer T, Kim SW, Stone KL, White DP, Wellman A, Redline S. The sleep apnea-specific hypoxic burden predicts incident heart failure. *Chest* 2020; 158: 739–750
- [55] De Luca Canto G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea and morbidities: a scoping review. *Sleep Med* 2015; 16: 347–357
- [56] Peres BU, Hirsch Allen AJ, Fox N, Laher I, Hanly P, Skomro R, Almeida F, Ayas NT. Canadian Sleep and Circadian Network. Circulating biomarkers to identify cardiometabolic complications in patients with Obstructive Sleep Apnea: A systematic review. *Sleep Med Rev* 2019; 44: 48–57
- [57] Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev* 2018; 37: 45–59
- [58] Heiser C, Eckert D. Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe. *HNO* 2019; 67: 654–662
- [59] Zinchuk A, Yaggi HK. Phenotypic subtypes of OSA: a challenge and opportunity for precision medicine. *Chest* 2020; 157: 403–420
- [60] Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002; 11: 1–16
- [61] Baddeley A. Working memory: looking back and looking forward. *Nat Rev Neurosci* 2003; 4: 829–839
- [62] Miyake A, Friedman NP, Emerson MJ, Witzki AH, Howerter A, Wager TD. The unity and diversity of executive functions and their contributions to complex “Frontal Lobe” tasks: a latent variable analysis. *Cogn Psychol* 2000; 41: 49–100
- [63] Yuan P, Raz N. Prefrontal cortex and executive functions in healthy adults: a meta-analysis of structural neuroimaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* 2014; 42: 180–192
- [64] Lal C, Ayappa I, Ayas N, Beaudin AE, Hoyos C, Kushida CA, Kaminska M, Mullins A, Naismith SL, Osorio RS, Phillips CL, Parekh A, Stone KL, Turner AD, Varga AW. The link between obstructive sleep apnea and neurocognitive impairment: an official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc* 2022; 19: 1245–1256
- [65] Patel A, Chong DJ. Obstructive sleep apnea: cognitive outcomes. *Clin Geriatr Med* 2021; 37: 457–467
- [66] Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, Slepceky M, Nesnidal V, Kolek A, Sova M. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med* 2020; 72: 50–58
- [67] Shi L, Chen SJ, Ma MY, Bao YP, Han Y, Wang YM, Shi J, Vitiello MV, Lu L. Sleep disturbances increase the risk of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2018; 40: 4–16
- [68] Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, Ogedegbe G, Ayappa I, Jean-Louis GG, Jackson ML, Varga AW, Osorio RS. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: a systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev* 2020; 50: 101250
- [69] Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol* 2017; 74: 1237–1245
- [70] Daulatzai MA. Evidence of neurodegeneration in obstructive sleep apnea: relationship between obstructive sleep apnea and cognitive dysfunction in the elderly. *J Neurosci Res* 2015; 93: 1778–1794
- [71] Legault J, Thompson C, Martineau-Dussault MÈ, André C, Baril AA, Martinez Villar G, Carrier J, Gosselin N. Obstructive sleep apnea and cognitive decline: a review of potential vulnerability and protective factors. *Brain Sci* 2021; 11: 706
- [72] Livingston G, Huntley J, Sommerlad A, Ames D, Ballard C, Banerjee S, Brayne C, Burns A, Cohen-Mansfield J, Cooper C, Costafreda SG, Dias A, Fox N, Gitlin LN, Howard R, Kales HC, Kivimäki M, Larson EB, Ogunniyi A, Orgeta V, Ritchie K, Rockwood K, Sampson EL, Samus Q, Schneider LS, Selbæk G, Teri L, Mukadam N. Dementia prevention, intervention, and care: 2020 report of the Lancet Commission. *Lancet* 2020; 396: 413–446

- [73] Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004; 10: 772–785
- [74] Gnoni V, Ilic K, Drakatos P, Petrinovic MM, Cash D, Steier J, Morrell MJ, Petanjek Z, Kalanj-Bognar S, Rosenzweig I. Obstructive sleep apnea and multiple facets of a neuroinflammatory response: a narrative review. *J Thorac Dis* 2022; 14: 564–574
- [75] Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia--revisited--the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015; 20: 27–45
- [76] Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, Papadimitriou A. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J* 2004; 24: 980–986
- [77] Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, Cappa SF, Strambi LF, Falini A. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep* 2014; 37: 1465–1475
- [78] Xiong Y, Zhou XJ, Nisi RA, Martin KR, Karaman MM, Cai K, Weaver TE. Brain white matter changes in CPAP-treated obstructive sleep apnea patients with residual sleepiness. *J Magn Reson Imaging* 2017; 45: 1371–1378
- [79] Thomas RJ, Kim H, Maillard P, DeCarli CS, Heckman EJ, Karjadi C, Ang TFA, Au R. Digital sleep measures and white matter health in the Framingham Heart Study. *Explor Med* 2021; 2: 253–267
- [80] Macey PM. Damage to the hippocampus in obstructive sleep apnea: a link no longer missing. *Sleep* 2019; 42: zsy266
- [81] Gao H, Han Z, Huang S, Bai R, Ge X, Chen F, Lei P. Intermittent hypoxia caused cognitive dysfunction relate to miRNAs dysregulation in hippocampus. *Behav Brain Res* 2017; 335: 80–87
- [82] Macey PM, Haris N, Kumar R, Thomas MA, Woo MA, Harper RM. Obstructive sleep apnea and cortical thickness in females and males. *PLoS One* 2018; 13: e0193854
- [83] Sexton CE, Storsve AB, Walhovd KB, Johansen-Berg H, Fjell AM. Poor sleep quality is associated with increased cortical atrophy in community-dwelling adults. *Neurology* 2014; 83: 967–973
- [84] Shi Y, Chen L, Chen T, Li L, Dai J, Lui S, Huang X, Sweeney JA, Gong Q. A Meta-analysis of voxel-based brain morphometry studies in obstructive sleep apnea. *Sci Rep* 2017; 7: 10095
- [85] Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 1419–1426
- [86] Fernandes M, Mari L, Chiaravalloti A, Paoli B, Nuccetelli M, Izzi F, Giambone MP, Camedda R, Bernardini S, Schillaci O, Mercuri NB, Placidi F, Liguori C. 18F-FDG PET, cognitive functioning, and CSF biomarkers in patients with obstructive sleep apnoea before and after continuous positive airway pressure treatment. *J Neurol* 2022; 269: 5356–5367
- [87] Ramos AR, Alperin N, Lee S, Gonzalez KA, Tarraf W, Hernandez-Cardenache R. Cognitive and neuroimaging correlates of the insomnia severity index in obstructive sleep apnea: a pilot-study. *Appl Sci (Basel)* 2021; 11: 5314
- [88] Weng HH, Tsai YH, Chen CF, Lin YC, Yang CT, Tsai YH, Yang CY. Mapping gray matter reductions in obstructive sleep apnea: an activation likelihood estimation meta-analysis. *Sleep* 2014; 37: 167–175
- [89] Baril AA, Martineau-Dussault MÈ, Sanchez E, André C, Thompson C, Legault J, Gosselin N. Obstructive sleep apnea and the brain: a focus on gray and white matter structure. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 11
- [90] Zhang J, Weaver TE, Zhong Z, Nisi RA, Martin KR, Steffen AD, Karaman MM, Zhou XJ. White matter structural differences in OSA patients experiencing residual daytime sleepiness with high CPAP use: a non-Gaussian diffusion MRI study. *Sleep Med* 2019; 53: 51–59
- [91] Bucks RS, Olaithe M, Rosenzweig I, Morrell MJ. Reviewing the relationship between OSA and cognition: Where do we go from here? *Respirology* 2017; 22: 1253–1261
- [92] Wang G, Goebel JR, Li C, Hallman HG, Gilford TM, Li W. Therapeutic effects of CPAP on cognitive impairments associated with OSA. *J Neurol* 2020; 267: 2823–2828
- [93] Bilyukov RG, Nikolov MS, Pencheva VP, Petrova DS, Georgiev OB, Mondeshki TL, Milanova VK. Cognitive impairment and affective disorders in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Front Psychiatry* 2018; 9: 357
- [94] Bhat S, Gupta D, Akel O, Polos PG, DeBari VA, Akhtar S, McIntyre A, Ming SX, Upadhyay H, Chokroverty S. The relationships between improvements in daytime sleepiness, fatigue and depression and psychomotor vigilance task testing with CPAP use in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2018; 49: 81–89
- [95] Lutsey PL, Bengtson LG, Punjabi NM, Shahar E, Mosley TH, Gottesman RF, Wruck LM, MacLehose RF, Alonso A. Obstructive sleep apnea and 15-year cognitive decline: the atherosclerosis risk in communities (ARIC) study. *Sleep* 2016; 39: 309–316
- [96] Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: Insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 2018; 38: 39–49
- [97] Andrade AG, Bubu OM, Varga AW, Osorio RS. The relationship between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis* 2018; 64: S255–S270
- [98] Zimmerman ME, Aloia MS. Sleep-disordered breathing and cognition in older adults. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2012; 12: 537–546
- [99] Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. *Front Neurol* 2012; 3: 87
- [100] Pan T, Liu S, Ke S, Wang E, Jiang Y, Wang S. on the behalf of Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative. Association of obstructive sleep apnea with cognitive decline and age among non-demented older adults. *Neurosci Lett* 2021; 756: 135955
- [101] Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, Redline S, Spira AP, Ensrud KE, Ancoli-Israel S, Stone KL. Sleep-disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA* 2011; 306: 613–619
- [102] Gutiérrez Iglesias B, Jacas Escarceller C, Bardés Robles I, Cambrodi Masip R, Romero Santo-Tomás O, Pujadas Navinés F, Boada Rovira M. Effectiveness of 6-months continuous positive airway pressure treatment in OSAS-related cognitive deficit in older adults. *Behav Neurol* 2013; 26: 191–194
- [103] Dzierzewski JM, Dautovich N, Ravyts S. Sleep and cognition in older adults. *Sleep Med Clin* 2018; 13: 93–106
- [104] Valipour A. Gender-related differences in the obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologie* 2012; 66: 584–588
- [105] Peppard PE, Hagen EW. The last 25 years of obstructive sleep apnea epidemiology-and the next 25? *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 310–312
- [106] Stern Y. What is cognitive reserve? Theory and research application of the reserve concept. *J Int Neuropsychol Soc* 2002; 8: 448–460
- [107] Parker D, Bucks RS, Rainey-Smith SR, Hodgson E, Fine L, Sohrabi HR, Martins RN, Weinborn M. Sleep mediates age-related executive function for older adults with limited cognitive reserve. *J Int Neuropsychol Soc* 2021; 27: 711–721
- [108] Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G, Orphanidou D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J Sleep Res* 2005; 14: 69–75

- [109] Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, Doutreleau S, Verges S, Tamisier R, Pépin JL. Obstructive sleep apnea syndrome, objectively measured physical activity and exercise training interventions: a systematic review and meta-analysis. *Front Neurol* 2018; 9: 73
- [110] Kylstra WA, Aaronson JA, Hofman WF, Schmand BA. Neuropsychological functioning after CPAP treatment in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2013; 17: 341–347
- [111] Shieu MM, Zaheed A, Shannon C, Chervin RD, Conceicao A, Paulson HL, Braley TJ, Dunietz GL. Positive airway pressure and cognitive disorders in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *Neurology* 2022; 99: e334–e346
- [112] Labarca G, Saavedra D, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Efficacy of CPAP for improvements in sleepiness, cognition, mood, and quality of life in elderly patients with OSA: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Chest* 2020; 158: 751–764
- [113] Crawford-Achour E, Dauphinot V, Martin MS, Tardy M, Gonthier R, Barthelemy JC, Roche F. Protective effect of long-term CPAP therapy on cognitive performance in elderly patients with severe OSA: the PROOF study. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 519–524
- [114] Jackson ML, McEvoy RD, Banks S, Barnes M. Neurobehavioral impairment and CPAP treatment response in mild-moderate obstructive sleep apneas. *J Clin Sleep Med* 2018; 14: 47–56
- [115] Li J, Yan W, Yi M, Lin R, Huang Z, Zhang Y. Efficacy of CPAP duration and adherence for cognitive improvement in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Sleep Breath* 2022. doi:10.1007/s11325-022-02687-y Epub ahead of print
- [116] Yang X, Yang J, Yang C, Niu L, Song F, Wang L. Continuous positive airway pressure can improve depression in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a meta-analysis based on randomized controlled trials. *J Int Med Res* 2020; 48: 300060519895096
- [117] Dostálová V, Kolečková S, Kuška M, Pretl M, Bezdíček O. Effects of continuous positive airway pressure on neurocognitive and neuropsychiatric function in obstructive sleep apnea. *J Sleep Res* 2019; 28: e12761
- [118] Ferini-Strambi L, Lombardi GE, Marelli S, Galbiati A. Neurological deficits in obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol* 2017; 19: 16
- [119] Jiang X, Wang Z, Hu N, Yang Y, Xiong R, Fu Z. Cognition effectiveness of continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnea syndrome patients with cognitive impairment: a meta-analysis. *Exp Brain Res* 2021; 239: 3537–3552
- [120] Seda G, Matwiyoff G, Parrish JS. Effects of obstructive sleep apnea and CPAP on cognitive function. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2021; 21: 32
- [121] Li P, Shu Y, Liu X, Kong L, Li K, Xie W, Zeng Y, Li H, Peng D. The effects of CPAP treatment on resting-state network centrality in obstructive sleep apnea patients. *Front Neurol* 2022; 13: 801121
- [122] Liu X, Wei Z, Chen L, Duan W, Li H, Kong L, Shu Y, Li P, Li K, Xie W, Zeng Y, Huang L, Long T, Peng D. Effects of 3-month CPAP therapy on brain structure in obstructive sleep apnea: a diffusion tensor imaging study. *Front Neurol* 2022; 13: 913193
- [123] Salsone M, Caligiuri ME, Castronovo V, Canessa N, Marelli S, Quattrone A, Quattrone A, Ferini-Strambi L. Microstructural changes in normal-appearing white matter in male sleep apnea patients are reversible after treatment: a pilot study. *J Neurosci Res* 2021; 99: 2646–2656
- [124] Mehra R, Heinzer R, Castillo P. Current management of residual excessive daytime sleepiness due to obstructive sleep apnea: insights for optimizing patient outcomes. *Neurol Ther* 2021; 10: 651–672
- [125] Dunietz GL, Chervin RD, Burke JF, Conceicao AS, Braley TJ. Obstructive sleep apnea treatment and dementia risk in older adults. *Sleep* 2021; 44: zsab076
- [126] Fernandes M, Placidi F, Mercuri NB, Liguori C. The importance of diagnosing and the clinical potential of treating obstructive sleep apnea to delay mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: a special focus on cognitive performance. *J Alzheimers Dis Rep* 2021; 5: 515–533
- [127] Perez-Cabezas V, Ruiz-Molinero C, Jimenez-Rejano JJ, Gonzalez-Medina G, Galan-Mercant A, Martin-Valero R. Continuous positive airway pressure treatment in patients with Alzheimer's disease: a systematic review. *J Clin Med* 2020; 9: 181
- [128] Gupta MA, Simpson FC, Lyons DC. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2016; 28: 55–68
- [129] Povitz M, Bolo CE, Heitman SJ, Tsai WH, Wang J, James MT. Effect of treatment of obstructive sleep apnea on depressive symptoms: systematic review and meta-analysis. *PLoS Med* 2014; 11: e1001762
- [130] Mok Y, Melehan KL, Phillips CL, Yee BJ, Miller C, Grunstein RR, Bartlett D, Liu PY, Wong KK, Hoyos CM. Does CPAP treat depressive symptoms in individuals with OSA? An analysis of two 12-week randomized sham CPAP-controlled trials. *Sleep Med* 2020; 73: 11–14
- [131] Lundetræ RS, Saxvig IW, Lehmann S, Bjorvatn B. Effect of continuous positive airway pressure on symptoms of anxiety and depression in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2021; 25: 1277–1283
- [132] Tegelberg A, Wilhelmsson B, Erixon-Lindroth N, Lindström LH. Improved cognitive functions after treatment with an oral appliance in obstructive sleep apnea. *Nat Sci Sleep* 2012; 4: 89–96
- [133] Alkan U, Nachalon Y, Weiss P, Ritter A, Feinmesser R, Gilat H, Bachar G. Effects of surgery for obstructive sleep apnea on cognitive function and driving performance. *Sleep Breath* 2021; 25: 1593–1600
- [134] Osorio RS, Gumb T, Pirraglia E, Varga AW, Lu SE, Lim J, Wohlleber ME, Ducca EL, Koushyk V, Glodzik L, Mosconi L, Ayappa I, Rapoport DM, de Leon MJ. Alzheimer's disease neuroimaging initiative. Sleep-disordered breathing advances cognitive decline in the elderly. *Neurology* 2015; 84: 1964–1971
- [135] Emamian F, Khazaie H, Tahmasian M, Leschziner GD, Morrell MJ, Hsiung GY, Rosenzweig I, Sepehry AA. The association between obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease: a meta-analysis perspective. *Front Aging Neurosci* 2016; 8: 78
- [136] Chen YH, Keller JK, Kang JH, Hsieh HJ, Lin HC. Obstructive sleep apnea and the subsequent risk of depressive disorder: a population-based follow-up study. *J Clin Sleep Med* 2013; 9: 417–423
- [137] Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep* 2005; 28: 1405–1411
- [138] Hobzova M, Prasko J, Vanek J, Ociskova M, Genzor S, Holubova M, Grambal A, Latalova K. Depression and obstructive sleep apnea. *Neuro Endocrinol Lett* 2017; 38: 343–352
- [139] van Wyk M, McCreesh-Toselli S, Williams S. O Ebrahim I. The distinct roles of OSA and depression severity in day- and night-time symptomatology in OSA patients: a pilot study. *Sleep Breath* 2020; 24: 931–939
- [140] Hapke U, Bretschneider J, Thom J. Depression in der Bevölkerung: Diagnoseraten im Versorgungskontext und epidemiologische Befunde. *Epid Bull* 2017; 14: 121–123
- [141] Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, Palmer LJ, Almeida OP, Hillman DR. Depressive symptoms before and after treatment of obstructive sleep apnea in men and women. *J Clin Sleep Med* 2015; 11: 1029–1038
- [142] Díaz-Román M, Pulopulos MM, Baquero M, Salvador A, Cuevas A, Ferrer I, Ciopat O, Gómez E. Obstructive sleep apnea and Alzheimer's disease-related cerebrospinal fluid biomarkers in mild cognitive impairment. *Sleep* 2021; 44: zsa133

- [143] Sharma RA, Varga AW, Bubu OM, Pirraglia E, Kam K, Parekh A, Wohlleber M, Miller MD, Andrade A, Lewis C, Tweardy S, Buj M, Yau PL, Sadda R, Mosconi L, Li Y, Butler T, Glodzik L, Fieremans E, Babb JS, Blennow K, Zetterberg H, Lu SE, Badia SG, Romero S, Rosenzweig I, Gosselin N, Jean-Louis G, Rapoport DM, de Leon MJ, Ayappa I, Osorio RS. Obstructive sleep apnea severity affects amyloid burden in cognitively normal elderly. A longitudinal study. *Am J Respir Crit Care Med* 2018; 197: 933–943
- [144] Chen YS, Chen MH, Wang PM, Lu CH, Chen HL, Lin WC. Increased levels of plasma Alzheimer's disease biomarkers and their associations with brain structural changes and carotid intima-media thickness in cognitively normal obstructive sleep apnea patients. *Diagnostics (Basel)* 2022; 12: 1522
- [145] Yerlikaya D, Emek-Savaş DD, Bircan Kurşun B, Öztura İ, Yener GG. Electrophysiological and neuropsychological outcomes of severe obstructive sleep apnea: effects of hypoxemia on cognitive performance. *Cogn Neurodyn* 2018; 12: 471–480
- [146] Kaushal N, Ramesh V, Gozal D. Human apolipoprotein E4 targeted replacement in mice reveals increased susceptibility to sleep disruption and intermittent hypoxia. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2012; 303: R19–R29