

Pathophysiologie der Schlafapnoe

Autorinnen/Autoren: Claas Hohmann

ZUSAMMENFASSUNG

Obstruktiven Schlafapnoen liegen meist mechanische Ursachen zugrunde. Zumeist handelt es sich um Fettablagerungen in den oberen Atemwegen sowie um eine Verringerung des Lungenvolumens, was zu einem Verlust der kaudalen Traktion der oberen Atemwege führt. Aufgrund des Umstands, dass 60–80% der Betroffenen eine Ernährungsstörung im Sinne einer Adipositas aufweisen, rücken adipöse und darmgestörte Patienten in den Vordergrund. Auch wenn die gesamten Zusammenhänge noch nicht vollständig erforscht sind, zeigt sich, dass der bei Adipösen stark vergrößerte Anteil an viszeralem Fett als endokrines Organ zur Pathogenese der obstruktiven Schlafapnoe beiträgt. Weitere Ursachen der obstruktiven Schlafapnoe können ein meist unbemerkter nächtlicher laryngopharyngealer Reflux sowie intestinale Intoxikationen sein. Der Beitrag beleuchtet die Pathophysiologie der Schlafapnoen unter ernährungs- und darmspezifischen Aspekten und beschreibt davon ausgehende Therapieansätze außerhalb der bekannten konventionellen Verfahren.

Schlüsselwörter

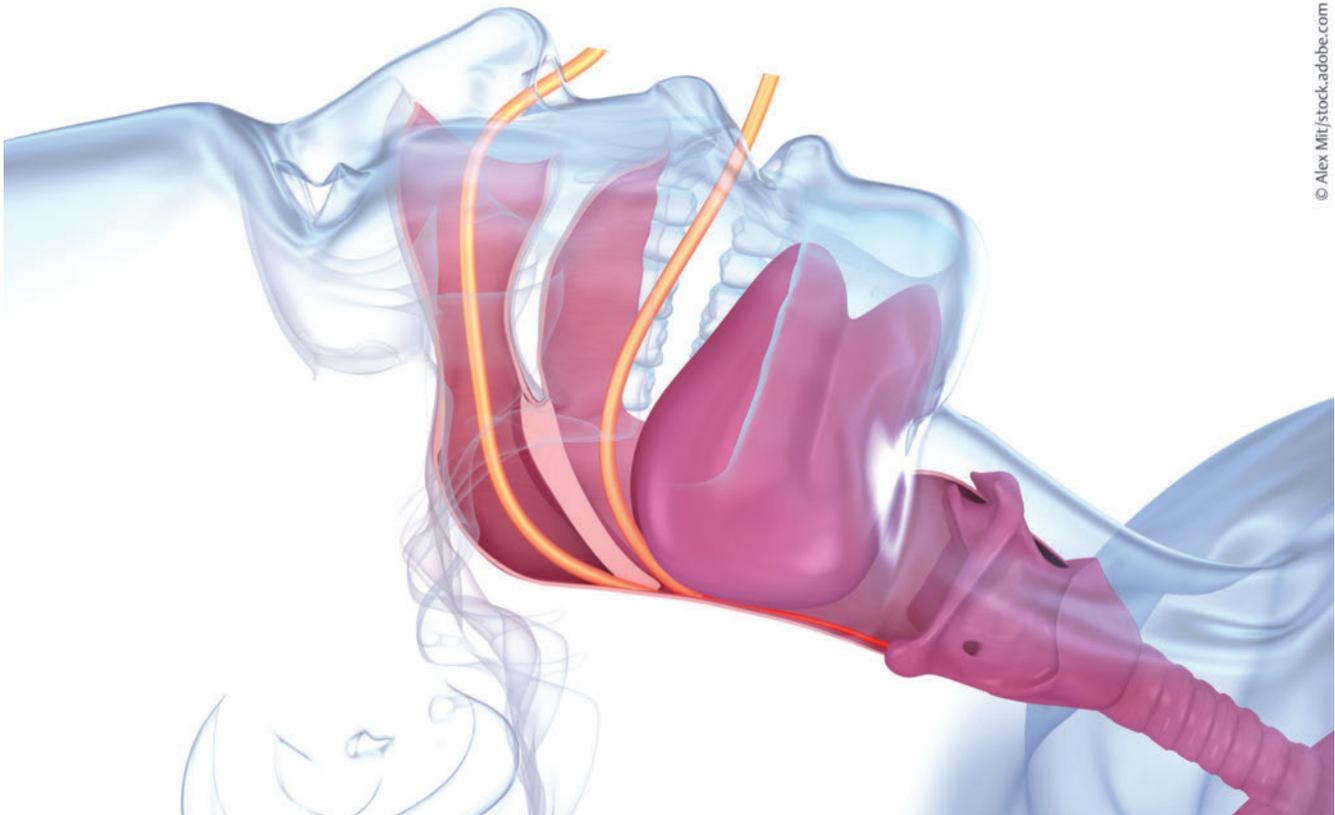
Schlafapnoe, Schlafhypopnoe, obstruktive Apnoe, zentrale Apnoe, Ernährung, Adipositas

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is usually due to mechanical causes. In most cases, fat deposits in the upper airways as well as a reduction in lung volume are present, resulting in a loss of caudal traction of the upper airways. Due to the fact that 60–80% of the people affected suffer from a nutritional disorder in the sense of obesity, obese patients and patients with bowel disorder come into focus. Although not all relationships have been fully explored yet, it is apparent that the significantly increased proportion of visceral fat in obese individuals contributes to the pathogenesis of obstructive sleep apnea as an endocrine organ. Other causes of obstructive sleep apnea may include nocturnal laryngopharyngeal reflux, which is usually unnoticed, as well as intestinal intoxications. The article highlights the pathophysiology of sleep apnea under nutritional and intestine-specific aspects and describes therapeutic approaches based on these aspects outside the known conventional methods.

Keywords

Sleep apnea, sleep hypopnea, obstructive apnea, central apnea, nutrition, obesity



© Alex Mit/stock.adobe.com

© Alex Mit/stock.adobe.com

Bei Schlafapnoen und -hypopnoen wird in Abhängigkeit zur Ursache zwischen obstruktiven Apnoen (OSAS) und zentralen Apnoen unterschieden. Während beim OSAS die primäre Ursache in einer mechanischen Verlegung der oberen Atemwege liegt [1], liegt die Ursache von zentralen Apnoen in pontomedullären Strukturen, welche durch eine temporäre Störung der $p\text{CO}_2$ -Sensibilität keine adäquaten inspiratorischen Impulse an die Atemmuskulatur senden [2]. Wenngleich OSAS auch bei normalgewichtigen und darmgesunden Patienten auftreten kann, sind diese doch weniger betroffen, denn nur etwa 20–40% der OSAS-Patienten sind nicht fettleibig [3][4]. Während bei den adipösen Patienten die anatomisch bedingte Verengung der oberen Atemwege primär kausal ist, stehen bei nicht fettleibigen Personen eher neurologische Ursachen wie eine Dysfunktion des Dilatator Muskels, eine Veränderung der Chemosensitivität oder eine niedrige Erregungsschwelle (vorzeitiges Aufwachen und Instabilität der Atemkontrolle) im Vordergrund [3][4].

Definition und Schweregrad

Ab einer Einschränkung des inspiratorischen Atemstroms von mehr als 10 Sekunden und mindestens durchschnittlich 5 dieser Ereignisse pro Stunde sowie einer dadurch bedingten Abnahme der Sauerstoffsättigung spricht man von einer Schlafhypopnoe.

Von Schlafapnoen spricht man hingegen, wenn die Atmung nach vollständiger Verlegung der oberen Atemwege durch die Rachenmuskulatur, die Zunge oder durch anderes Körpergewebe komplett sistiert [5]. Im Rahmen des OSAS kommt es zu Apnoen bis zu 1–2 Minuten [6].

Zur Quantifizierung dient der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der die durchschnittliche Anzahl von Apnoeepisoden pro Stunde beschreibt. In Abhängigkeit des AHI wird das OSAS eingeteilt in [7]:

- schwere obstruktive Schlafapnoe: AHI größer als 30
- moderate obstruktive Schlafapnoe: AHI zwischen 15 und 30
- leichte obstruktive Schlafapnoe: AHI zwischen 5 und 15

Prävalenz

Angaben zur Prävalenz des OSAS schwanken aufgrund der Dunkelziffer der Erkrankung stark. Von einer unteren Prävalenz von 3–7% der Männer und 2–5% der Frauen [8] kann aber sicher ausgegangen werden. Andere Autoren weisen Prävalenzen von 49,7% bzw. 23,4% aus [9]. Der Anteil der Betroffenen, bei denen keine Diagnose gestellt wurde, ist hoch. So fand man im Rahmen von Operationsvorbereitungen, dass 22–82% aller Erwachsenen betroffen waren [10][11]. Bei 82–93% dieser Patienten wurde keine entsprechende Diagnose gestellt und damit auch keine Therapie eingeleitet [12][13].

Pathophysiologie Mechanische Ursachen

Obschon der gesamte Pathomechanismus des OSAS noch nicht in allen Einzelheiten erforscht ist, lässt sich feststellen, dass es primär mechanische Ursachen sind, die zu OSAS führen. Wesentlich in diesem Zusammenhang sind hierbei Fettablagerungen in den oberen Atemwegen und eine Verringerung des Lungenvolumens, was zu einem Verlust der kaudalen Traktion der oberen Atemwege führt [4].

Im Schlaf kommt es natürlicherweise zu einer Verminderung der Aktivität der für die Inspiration zuständigen Neuronen in der Medulla, die zu einer Aktivitätsabnahme des Zwerchfells und der Dilatator Muskeln der oberen Atemwege führt. Wesentlich hierbei ist die Spannungsverminderung des Musculus genioglossus [3]. Die Zunge fällt dadurch nach dorsal und der obere Luftweg verengt sich.

Durch die vermehrte Einlagerung von Fett in die Strukturen des oberen Atemwegs [4][14], durch vergrößerte Mandeln oder auch Ödeme (s.u.) kommt es schnell zum völligen Verschluss der oberen Atemwege. Die inspiratorische Muskulatur arbeitet nun frustriert gegen den Verschluss. Durch die fortwährende Arbeit der inspiratorischen Muskulatur entsteht unterhalb des Verschlusses ein Unterdruck, der die Obstruktion weiter festigt und damit verstärkt.

Durch den kontinuierlich ansteigenden $p\text{CO}_2$ verstärkt sich der Atemantrieb mit der Folge der Zunahme von Unterdruck und Obstruktion bis zu einem Punkt, an dem es durch den Anstieg des $p\text{CO}_2$ und dem Absinken des $p\text{O}_2$ zu einer abrupten Schlafunterbrechung kommt – einhergehend mit einem Spannungsaufbau in den Atemwegen. Der Atemweg wird dadurch frei, es folgen einige heftige In- und Expirationen, um den $p\text{CO}_2$ -Anstieg und die verminderte Hb-Sättigung zu kompensieren. Nach diesem Ausgleich gleitet der Patient wieder in einen tieferen Schlaf, der dann erneut mit einer Entspannung der Atemwegsmuskulatur bis hin zu einer erneuten vollständigen Obstruktion der Atemwege einhergeht.

Die Übergänge vom Schnarchen zur Apnoe sind fließend. So kann Schnarchen als ein Zustand verstanden werden, in dem die Atemwege bereits eingeengt sind und es durch die hiermit verbundene erhöhte Strömungsgeschwindigkeit der ein- und ausgeatmeten Luft in Zusammenwirken mit den erschlafften Strukturen zu flatternden, schwingenden Bewegungen des Gewebes kommt, was dann als Schnarchen hörbar wird.

Als eine weitere Ursache konnten neben der Fetteinlagerung in den oberen Atemwegen auch Ödeme in den oberen Luftwegen erkannt werden [15]. Diese laryngealen Ödeme stehen in Zusammenhang mit Ödemen der unteren Extremitäten. So kommt es im Liegen – insbesondere in der Rückenlage – zu einer Umverteilung der ödematö-

sen Flüssigkeit in den Halsbereich und die Lungen, was den oben beschriebenen Pathomechanismus verstärkt oder auch auslöst [2][15]. Da Adipositas regelhaft mit Beinödemen vergesellschaftet ist, stellt dies mindestens einen verstärkenden Pathomechanismus dar, der in der Therapie des OSAS Berücksichtigung finden sollte. So verbessern Diuretika, Kompressionsstrümpfe und Bewegung nachweislich das OSAS, auch wenn dadurch die eigentliche Ursache nicht therapiert wird!

Hormonelle Ursachen

Auch wenn die gesamten Zusammenhänge noch nicht vollständig erforscht sind, zeigt sich, dass der bei Adipösen stark vergrößerte Anteil an viszeralem Fett als endokrines Organ zur Pathogenese des OSAS beiträgt. Das viszerale Fett sezerniert u.a. das Hormon Leptin. Desens primäre Wirkung besteht in einer erhöhten Bildung von anorexigenen – bei gleichzeitiger Verminderung von orexigenen – Hormonen [16]. Dadurch reduziert sich das Hungergefühl und das Sättigungsgefühl setzt ein. Leptin wirkt auch auf das Immunsystem im Sinne einer Entzündungsauslösung [17] und ist ein potentes Atemstimulans, das über die medullären Kerne auf die zentrale Atemkontrolle wirkt [18].

Bei Adipösen kommt es jedoch aufgrund der durch den hohen Anteil an viszeralem Fett stark erhöhten Leptinausschüttung regelhaft zu einer Leptinresistenz [19]. Dadurch setzt das Sättigungsgefühl deutlich später oder gar nicht ein, und die Nahrungsaufnahme erfolgt in immer größeren Mengen, was den viszeralen Fettanteil und in der Folge sowohl die Leptinsekretion als auch die Leptinresistenz weiter erhöht – ein Teufelskreis, der durch die proinflammatorische Wirkung des Leptins weitere schädigende Wirkung entfaltet.

Gegebenenfalls steht mit diesem Mechanismus auch die Beobachtung in Zusammenhang, dass bei adipösen Patienten mit höherem Anteil von Viszeralfett am Gesamtfett ein höheres Risiko besteht, an OSAS zu erkranken [20]. Es findet sich auch eine direkte Korrelation zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und dem viszeralen Fettanteil [21]. Festzustellen war somit:

Je höher der Leptinspiegel im Serum, desto größer der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).

Stellt die Adipositas grundsätzlich einen Risikofaktor für das OSAS dar, so zeigt sich dabei der viszerale Fettanteil als weiter verstärkender Faktor. Erhöhte Viszeralfettanteile, erhöhte Leptinspiegel sowie die daraus resultierende Leptinresistenz zeigen sich als Ursache bzw. Verstärker für das OSAS, sodass im Umkehrschluss die Reduktion des viszeralen Fettes (und damit konsekutiv die Reduktion des Leptinspiegels und der Leptinresistenz) einen vielverspre-

chenden therapeutischen Ansatz darstellt. So konnte beispielsweise aufgezeigt werden, dass Fasten und kalorienrestriktive Ernährungskonzepte signifikante Verringerungen der Leptinkonzentrationen im Serum auslösen [22].

Im Tiermodell erwies sich die Substanz Celastrol in der Lage, die Leptinsensitivität wiederherzustellen. Celastrol ist ein Pflanzenstoff aus der sog. Wilfords Dreiflügelfrucht, einem Spindelbaumgewächs aus Südchina, das in der chinesischen Medizin eingesetzt wird. Inwiefern sich Befunde aus dem Tierversuch beim Menschen bestätigen, werden weitere Studien zeigen müssen [19].

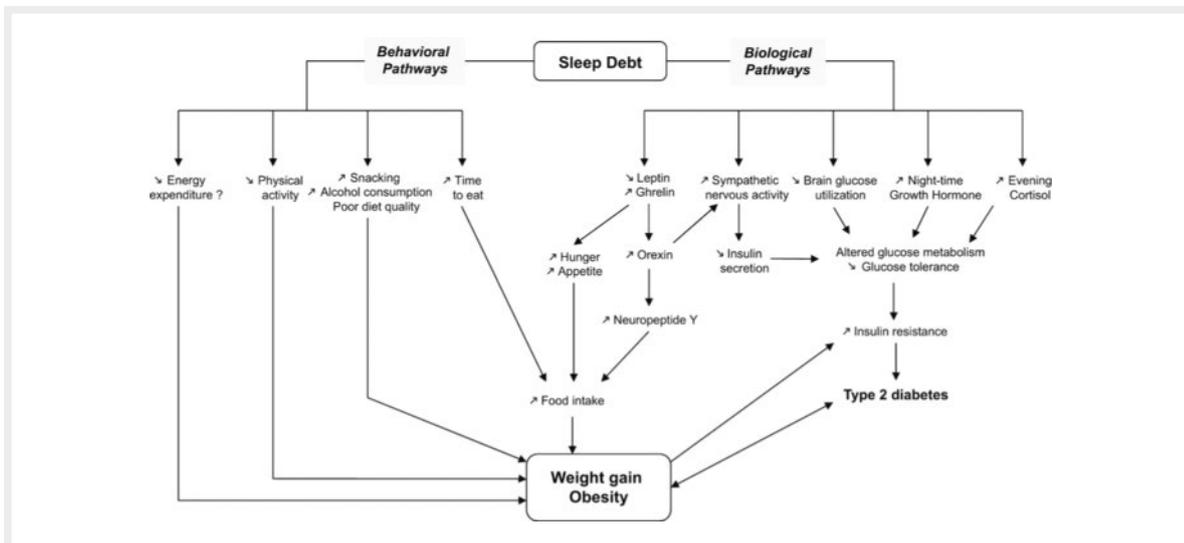
Neben dem beschriebenen Teufelskreis Fettleibigkeit – hoher viszeraler Fettanteil – erhöhtes Leptin – Leptinresistenz – vermindertes Sättigungsgefühl – erhöhte Nahrungsaufnahme – Erhöhung des viszeralen Fettanteils ist festzuhalten, dass die Minderung der Schlafqualität durch das OSAS und die Fettleibigkeit ebenfalls in einer sich verstärkenden Beziehung stehen: So führt die Minderung der Schlafqualität zur Fettleibigkeit und die Fettleibigkeit wiederum zur Minderung der Schlafqualität. Eine Unterbrechung beider Teufelskreise gelingt nur durch eine nachhaltige Gewichtsreduktion (**Abb. 2**) [23].

Laryngopharyngealer Reflux

Eine weitere Ursache des OSAS kann ein meist unbemerkter nächtlicher Laryngopharyngealreflux (LPR) sein [24] [25]. Es konnte gezeigt werden, dass bei 12% der Refluxpatienten gleichzeitig ein OSAS vorlag, wohingegen dies nur bei 5% der Patienten ohne Reflux der Fall war. Weiter erwies sich in dieser Untersuchung, dass Adipositas die stärkste Assoziation mit Reflux ist [26]. Eine weitere Studie berichtet in 45% der Fälle mit OSAS über sauren Reflux [27].

Durch den unbemerkten nächtlichen laryngopharyngealen Reflux (LPR) kommt es durch die säurebedingten Veränderungen im Pharynx/Larynx zu Schwellungen, die den beschriebenen Pathomechanismus auslösen bzw. verstärken. Durch die säurebedingte Schwellung und Reizung kommt es häufig auch zu chronischem unproduktiven Husten bzw. Hüsteln [28] und Schluckstörungen [29], die Hinweise auf einen laryngopharyngealen Reflux (LPR) geben können.

Pathophysiologisch kann die sehr hohe Inzidenz des LPR bei adipösen Patienten mit den Druckverhältnissen zwischen Bauch- und Thoraxraum erklärt werden. So erhöht sich der Druck im subphrenischen Raum durch die Einlagerung des Viszeralfetts, durch die regelhaft bestehenden Darmstörungen im Sinne eines geblähten, ödematös geschwellenen Darmgewebes und des ebenso regelhaften Mesenterialödems. Der gegenüber dem Thoraxraum erhöhte Druck in der Magenblase führt weiter zu einer konsekutiven Sphinkterinsuffizienz und zum Übertritt der unter Überdruck stehenden Magenflüssigkeit in die Speiseröhre und anschließend in den Pharynx/Larynx.



► **Abb. 2** Schematische Darstellung der möglichen biologischen und verhaltensbedingten Wege, die Schlafmangel und Fettleibigkeit miteinander verbinden [23]. Quelle: Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D, Vecchierini MF, Chennaoui M. Sleep debt and obesity. *Ann Med* 2014; 46(5): 264–272

Folge der Volumenzunahme im Bauchraum ist auch ein Zwerchfellhochstand. Dieser bedingt wiederum eine Vergrößerung des His-Winkels und damit einen Verlust der Ventil-/Klappenfunktion der Kardia. Durch die Kranialisierung der Kardia wird auch die Gubaroff-Klappe (eine Schleimhautfalte, die eine weitere Verstärkung des Verschlusses der Kardia gegenüber dem Ösophagus darstellt) ausgezogen und verliert ihre Funktion als Verschlussstruktur. Auch die Funktionen des Lig. phrenicooesophageale sowie des zusätzlich abdichtenden Venenplexus in der Submukosa der Kardia werden durch den chronischen Zwerchfellhochstand hinsichtlich ihrer verschließenden Funktion kompromittiert.

Aus dem erhöhten intraabdominellen Druck ergeben sich demnach zahlreiche das OSAS verstärkende oder auslösen-

de Ursachen. Somit besteht in der Reduktion des intraabdominellen Druckes und der Beseitigung des Zwerchfellhochstandes eine weitere Therapieoption außerhalb der konventionellen Verfahren.

Intestinale Intoxikation

Ausgangspunkt dieser Kausalkette ist eine gestörte Verdauung, die in der Folge zur unvollständigen Resorption der Nährstoffe im Dünndarm und damit zum Übertritt von Nahrungsbestandteilen in den Dickdarm führt, die physiologisch – das heißt, wenn die Resorption bereits im Dünndarm abgeschlossen ist – dort nicht hingelangen. Durch diese in den Dickdarm gelangenden Nahrungsbestandteile (unresorbierte Eiweiße und Kohlenhydrate) kommt es zu einer Veränderung der bakteriellen Besiedlung (Mikrobiom). Es vermehren sich Bakterien, die zur (Eiweiß-)Fäul-

nis bzw. zur Gärung vor allem im Dickdarm, z.T. auch bereits im terminalen Ileum, führen (bei bestehendem Small Intestinal Bacterial Overgrowth; SIBO).

Durch die eiweißbedingt günstige Ernährungslage für diese proteolytischen Bakterien kommt es zur Überwucherung der physiologischen Flora. Die bei der bakteriellen Eiweißumsetzung entstehenden Fäulnisendprodukte (Phenole, Indole, aromatische und aliphatische Amine, Polyamine wie z.B. Kadaverin und Putreszin, Nitrosamine, Formaldehyd aus Methanol, hochmolekulare Alkohole, Fuselöle etc.) wirken zum großen Teil zyto-, hepato-, hämato-, immuno- sowie neurotoxisch, mutagen, karzinogen bzw. kokarzinogen [30]. Es kommt zur intestinalen Autointoxikation, ein Phänomen, das erstmals 1887 durch den Franzosen Bouchard beschrieben wurde und von vielen anderen bestätigt und weiter belegt werden konnte [31]. Diese Toxine wirken zunächst lokal in der unmittelbaren Umgebung ihres Entstehungsortes (Darm), weiter kommt es durch den Transport mit dem Blut und der Lymphe schließlich zu einer systemischen Intoxikation. Die unmittelbare lokale Wirkung der Toxine führt primär zur Beeinträchtigung der glatten Muskulatur des Darmes. Es kommt zu einer Peristaltikverminderung und zur damit verbundenen Verlängerung der intestinalen Transitzeit, die mit einer vermehrten Ödembildung des Darmes, aber auch der Mesenterialwurzel und damit einer weiteren Erhöhung des subphrenischen Druckes einhergeht. Durch Gärungsvorgänge im Rahmen der intestinalen Autointoxikation kommt es zur Bildung von Gärungsgasen, die wiederum zur subphrenischen Druckerhöhung beitragen.

Die systemische Wirkung der Eiweißfäulnisprodukte lähmt mit zunehmender Konzentration auch die quergestreifte Muskulatur des M. genitoglossus und wirkt somit ebenfalls weiter verstärkend. Eine erhöhte Stickstoffbelastung aus Nahrungsproteinen oder durch körperliche Belastung (durch Glutaminmangel) führt u.a. zu Hyperammonämie. Der erhöhte Ammoniakspiegel fördert schon in geringer Konzentration bei Barrierestörung der Darmschleimhaut eine hepatische Enzephalopathie und führt zu ersten Symptomen der Neurotoxizität wie Konzentrationsstörung, verlangsamte Reaktionsgeschwindigkeit, Schlafstörungen, Müdigkeit [32].

Die Fehlverdauung stellt durch die intestinale Autointoxikation und Gärung neben der Einlagerung des viszeralen Fettes eine wesentliche Ursache in der Erhöhung des subphrenischen Druckes dar und ist ein wesentlicher Treiber des OSAS. Insofern besteht in der Vermeidung der Fehlverdauung ein weiterer Therapieansatz außerhalb der konventionellen Methoden, der neben diesem primär mechanischen Effekt weitere zahlreiche gesundheitliche Verbesserungen einschließt.

Aus pathophysiologischer Sicht ergeben sich neben den bekannten Therapien einige vielversprechende andersar-

tige Ansätze, die im Artikel von Dr. Sepp Fegerl in dieser Ausgabe näher beleuchtet werden.

Interessenkonflikt

Der Autor gibt an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Autorinnen/Autoren



Dr. med. Claas Hohmann

Jahrgang 1963, absolvierte nach seinem Medizinstudium eine chirurgische und orthopädische Ausbildung in Radolfzell und Konstanz. Er erlangte die Zusatzbezeichnungen Sportmedizin, Chirotherapie sowie Ernährungsmedizin und Mayr-Medizin. Er ist Facharzt für Orthopädie sowie Dipl.-Krankenhausbetriebswirt. Seit 1999 ist er Ärztlicher Direktor der Wolfart Klinik München/Gräfelfing und seit 2022 Vorstandsmitglied der Internationalen Gesellschaft der Mayr-Ärzte.

Korrespondenzadresse

Dr. med. Claas Hohmann

Obere Seeleite 24
82237 Wörthsee
Deutschland
E-Mail: c.hohmann@gmx.net

Literatur

- [1] Kryger MH. Atlas of Clinical Sleep Medicine. E-Book: Expert Consult-Online. Philadelphia: Elsevier Health Sciences; 2013
- [2] Lyons OD, Bradley TD. Heart failure and sleep apnoea. *Can J Cardiol* 2015; 31(7): 898–908
- [3] Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ et al. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010; 90: 47–112
- [4] Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2014; 383: 736–747
- [5] Johns Hopkins Medicine. Obstructive sleep apnea. Im Internet: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/obstructive-sleep-apnea>; Stand: 26.01.2023
- [6] S-MED Schlaflabor. Atemaussetzer im Schlaf – so gefährlich sind sie wirklich. Im Internet: <https://smed-schlaflabor.de/atemaussetzer-im-schlaf-so-gefaehrlich-sind-sie-wirklich/>; Stand: 26.01.2023
- [7] Johns Hopkins Medicine. 4 signs you might have sleep apnea. Im Internet: <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/obstructive-sleep-apnea>; Stand: 26.01.2023
- [8] Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136–143

- [9] Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–318
- [10] Vasu TS, Grewal R, Doghramji K. Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: A systematic review of the literature. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 199–207
- [11] Finkel KJ, Searleman AC, Tymkew H et al. Prevalence of undiagnosed obstructive sleep apnea among adult surgical patients in an academic medical center. *Sleep Med* 2009; 10: 753–758
- [12] Young T, Evans L, Finn L et al. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705–706
- [13] Faßbender P, Herbstreit F, Eikermann M et al. Obstructive sleep apnea – a perioperative risk factor. *Dt Arztebl Int* 2016; 113: 463–469
- [14] Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(5): 522–530
- [15] Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A et al. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: A randomised trial. *Eur Respir J* 2016; 48: 142–150
- [16] DocCheck Flexikon. Leptin. Im Internet: <https://flexikon.doccheck.com/de/Leptin#Wirkungen>; Stand: 26.01.2023
- [17] Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Phys* 2000; 279(1): H234–H237
- [18] Berger S, Polotsky VY. Leptin and leptin resistance in the pathogenesis of obstructive sleep apnea: A possible link to oxidative stress and cardiovascular complications. *Oxid Med Cell Longev* 2018; 5137947
- [19] DZD. Adipositas – Leptinresistenz verursacht Übergewicht. *Info Diabetol* 2018; 12: 50
- [20] Lévy P, Kohler M, McNicholas WT et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 2015; 1: 15015
- [21] Bozkurt NC, Beyseel S, Karbek B et al. Visceral obesity mediates the association between metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome. *Metab Syndr Relat Disord* 2016; 14(4): 217–221
- [22] Soltanieh S, Aghamiri S, Bawadi H et al. The influence of fasting and energy-restricted diets on leptin and adiponectin levels in humans: A systematic review and meta-analysis. *Clin Nutr* 2021; 40(4): 1811–1821
- [23] Bayon V, Leger D, Gomez-Merino D et al. Sleep debt and obesity. *Ann Med* 2014; 46(5): 264–272
- [24] Tang X, Tang Q, Li S et al. Changes in laryngopharyngeal reflux after uvulopalatopharyngoplasty for obstructive sleep apnea: An observational study. *Laryngosc Investig Otolaryngol* 2021; 7(1): 266–273
- [25] Ing AJ, Ngu MC, Breslin AB. Obstructive sleep apnoea and gastroesophageal reflux. *Am J Med* 2000; 108: 120–125
- [26] Mahfouz R, Barchuk A, Obeidat AE et al. The relationship between obstructive sleep apnea (OSA) and gastroesophageal reflux disease (GERD) in inpatient settings: A nationwide study. *Cureus* 2022; 14: e22810
- [27] Campanholo MAT, Caparroz FA, Vidigal TA et al. Assessment of laryngopharyngeal reflux and obstructive sleep apnea: A population-based study. *Laryngoscope* 2022; 132:1877–1882
- [28] Su J, Fang Y, Meng Y et al. Effect of continuous positive airway pressure on chronic cough in patients with obstructive sleep apnea and concomitant gastroesophageal reflux. *Nat Sci Sleep* 2022; 14: 13–23
- [29] Bhutada AM, Broughton WA, Focht Garand KL. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and swallowing function – A systematic review. *Sleep Breath* 2020; 24: 791–799
- [30] Pirllet K. Was sind Stoffwechselschlacken? *Erfahrungsheilkunde* 1989; 4
- [31] Rohlfs K, Rodrian J, Pirllet K. Intestinale Autointoxikation und Kanzerogenese. *MMW Munch Med Wochenschr* 1976; 118(41): 1327–1328
- [32] Losurdo G, D’Abramo FS, Indelicati G et al. The influence of small intestinal bacterial overgrowth in digestive and extra-intestinal disorders. *Int J Molecul Sci* 2020; 21: 3531

Bibliografie

EHK 2023; 72: 12–17
 DOI 10.1055/a-2018-2198
 ISSN 0014-0082
 © 2023. Thieme. All rights reserved.
 Karl F. Haug Verlag in MVS Medizinverlage Stuttgart GmbH & Co. KG, Oswald-Hesse-Straße 50, 70469 Stuttgart Germany