

**Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit
rezidivierendem paroxysmalen Vorhofflimmern und
Pulmonalvenenablation**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
Bonn

Friederike Eva Charlotte Ruland

aus Aachen

2012

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. D. Skowasch
2. Gutachter: Prof. Dr. U. Wüllner

Tag der Mündlichen Prüfung: 03.09.2012

Medizinische Klinik und Poliklinik II – Kardiologie/Pneumologie/Angiologie
Universitätsklinikum Bonn
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1. Einleitung.....	6
1.1 Vorhofflimmern.....	6
1.1.1 Definition.....	6
1.1.2 Klassifikation	7
1.1.3 Epidemiologie.....	8
1.1.4 Pathophysiologie.....	9
1.1.5 Ursachen	9
1.1.5.1 Bedeutung der Pulmonalvenen für VHF.....	10
1.1.6 Klinik.....	11
1.1.7 Diagnostik.....	11
1.1.8 Therapie.....	13
1.2 Die obstruktive Schlafapnoe.....	18
1.2.1 Definition.....	18
1.2.2 Klassifikation	18
1.2.3 Epidemiologie.....	19
1.2.4 Pathophysiologie und Folgen.....	20
1.2.5 Ursachen und Risikofaktoren	22
1.2.6 Klinik.....	22
1.2.7 Diagnostik.....	23
1.2.8 Therapie.....	23
1.3 Die zentrale Schlafapnoe.....	26
1.4 Der Zusammenhang von VHF und OSA	28
1.5 Fragestellung	28
2. Methoden	29

2.1	Patienten.....	29
2.1.1	Einschlusskriterien.....	29
2.1.2	Ausschlusskriterien	29
2.2	Ablationstechnik	30
2.3	Polygraphie.....	31
2.3.1	Erläuterung eines Polygraphie-Ergebnisbogens (Abb. 14-18)	35
2.4	Das „Follow-up“	42
2.5	Statistische Auswertung	43
3.	Ergebnisse	43
3.1	Patientencharakteristika.....	43
3.2	Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese.....	44
3.3	Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe	45
4.	Diskussion	48
4.1	Prävalenz von OSA und VHF	48
4.2	Mögliche Pathophysiologie	54
4.3	Mögliche therapeutische Konsequenz	55
4.4	Limitationen der Studie	56
5.	Zusammenfassung	57
	Anhang: Publikation	59
	Abbildungsverzeichnis	60
	Tabellenverzeichnis	61
	Literaturverzeichnis	62
	Danksagung	76

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AV	atrioventrikulär
BMI	Body Mass Index
BQ	Berliner Fragebogen
CPAP	Continuous positive airway pressure
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
ODI	Sauerstoff-Entsättigungs-Index
OR	Odds ratio
OSAS	obstruktives Schlafapnoesyndrom
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PV	Pulmonalvene/n
RF	Radiofrequenz
SI	Schnarchereignis-Index
SR	Sinusrhythmus
UPS	Unterkieferprotrusionschiene
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
VHF	Vorhofflimmern
ZAI	Zentraler Apnoe-Index
ZNS	Zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition

Vorhofflimmern wird definiert als supraventrikuläre Tachyarrhythmie (400-600 Schläge/min), die durch unkoordinierte atriale Aktivität und damit verbundener Reduktion der atrialen mechanischen Funktion charakterisiert ist. Im Elektrokardiogramm (EKG) sind anstelle der P-Wellen sogenannte Flimmerwellen (F-Wellen) verschiedener Amplitude, Morphologie und Frequenz zu erkennen.

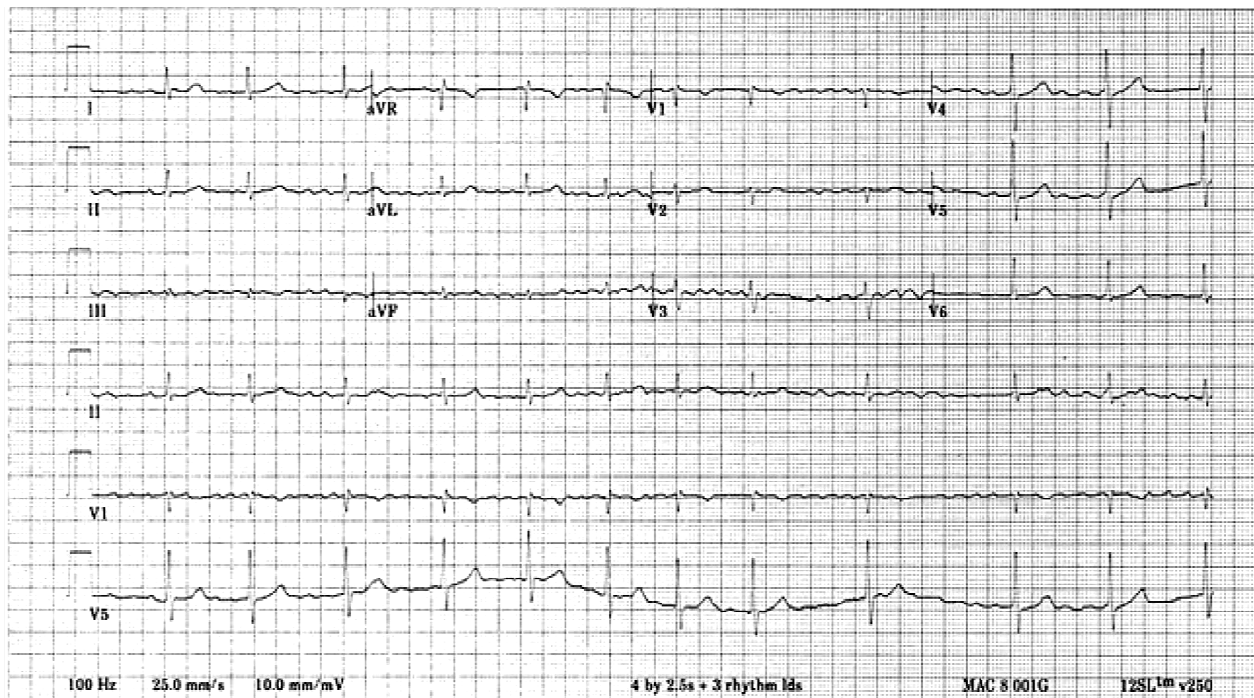


Abbildung 1: Elektrokardiogramm, in dem VHF erkennbar ist.

Die P-Wellen sind durch Flimmerwellen ersetzt und die ventrikuläre Antwort ist unregelmäßig (Fuster et al., 2006).

Die Flimmerwellen sind verbunden mit einer unregelmäßigen ventrikulären Antwort, soweit die atrioventrikuläre Überleitung intakt ist (Abb. 1). Je nach Pulsfrequenz wird Vorhofflimmern auch in Bradyarrhythmia absoluta (Puls unter 50/min), normofrequente absolute Arrhythmie (Puls 50 – 100/min) und Tachyarrhythmia absoluta (Puls über 100/min) eingeteilt. Diese ventrikuläre Antwort ist von den elektrophysiologischen Eigen-

schaften des AV-Knotens, dem Level des vagalen und sympathischen Tonus, dem Vorhandensein oder der Abwesenheit von akzessorischen Leitungsbahnen und der Interaktion mit Medikamenten abhängig (Fuster et al., 2006).

Die aktuelle Definition der *European Society of Cardiology* (Camm et al., 2010) von VHF lautet:

1. Das Elektrokardiogramm zeigt unregelmäßige RR-Intervalle (absolute Arrhythmie), d.h. die RR-Intervalle folgen keinem erkennbaren Muster.
2. Es sind keine abgrenzbaren P-Wellen im EKG zu erkennen.
3. Das Intervall zwischen zwei atrialen Aktivitäten (falls erkennbar) liegt meist unter 200ms (d.h. Puls >300/Minute).

1.1.2 Klassifikation

Vorhofflimmern wird nach der *European Society of Cardiology (ESC)* (Camm et al., 2010) nicht mehr in vier, sondern neuerdings in 5 klinische Kategorien eingeteilt:

1. erstmals entdecktes Vorhofflimmern
2. paroxysmales Vorhofflimmern
3. persistierendes Vorhofflimmern
4. langanhaltendes persistierendes Vorhofflimmern
5. permanentes Vorhofflimmern

Jedes Vorhofflimmern gehört anfänglich der erstgenannten Gruppe an. Das paroxysmale Vorhofflimmern springt meist spontan nach Sekunden bis innerhalb von 48h, seltener auch bis 7 Tagen, in den Sinusrhythmus zurück. Die 48h-Grenze ist klinisch sehr bedeutend, da die Wahrscheinlichkeit von spontaner Konversion nach über 48h sinkt. Persistierendes Vorhofflimmern (Gruppe 3) besteht mindestens eine Woche und endet nicht spontan, jedoch ist es nach Medikamenteneinnahme oder elektrischer Kardioversion reversibel. Unter die neue vierte Kategorie fallen Patienten, deren Vorhofflimmern schon länger als ein Jahr besteht, bei denen aber dennoch ein Therapieversuch zur Wiederherstellung und Erhaltung von Sinusrhythmus - in der Regel per Katheterablation - unternommen werden soll. Permanentes Vorhofflimmern kann mit

einer elektrischen Kardioversion nicht erfolgreich behandelt werden oder eine solche erscheint als nicht erfolgsversprechend.

Zusätzlich zu der oben genannten Einteilung, die insbesondere durch Zeitpunkt und Dauer des Auftretens definiert ist, beschreibt die *ACC/AHA/ESC-Guideline* ferner VHF-Kategorien bezüglich anderer Charakteristika der Patienten:

- Lone atrial fibrillation (LAF) – junge Patienten (<60 Jahren) und Abwesenheit von klinischen oder echokardiographischen Hinweisen auf eine kardiovaskuläre Erkrankung (einschließlich arterieller Hypertension)
- Nicht-valvuläres VHF (nonvalvular AF) – VHF-Patienten, bei denen weder eine rheumatische Mitralklappenerkrankung zugrunde liegt, noch ein mechanischer Klappenersatz oder eine Mitralklappenrekonstruktion
- Sekundäres VHF – auf Grund eines primären Geschehens, wie z.B. eines akuten Myokardinfarktes, Peri-/Myokarditis, Hyperthyreose, KHK, Hypertonie oder auch einer akuten pulmonalen Erkrankung etc. (Camm et al., 2010; Fuster et al., 2006; Linhart et al., 2009; Kopecky et al., 1987; Evans und Swann, 1954)

1.1.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung. Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Lebensalter und liegt derzeit bei circa 4,5 Millionen Betroffenen in der EU und 2,2 Millionen in den Vereinigten Staaten (Fuster et al., 2006; Go et al., 2001). Bereits 1 % der über 60-jährigen und 9 % der über 75-jährigen leiden unter dieser Rhythmusstörung. Die Framingham Heart Study verweist auf ein 25%iges Risiko für eine 40-jährige Person VHF zu entwickeln (Lloyd-Jones et al., 2004). Die große Problematik des VHF liegt insbesondere in den Langzeitfolgen wie thrombembolische Schlaganfälle, Herzversagen, reduzierte Lebensqualität und einer allgemein-erhöhten Sterblichkeit (Benjamin et al., 1998). Die Sterblichkeitsrate der Patienten mit VHF liegt in etwa doppelt so hoch wie die der Patienten mit Sinusrhythmus (Kannel et al., 1983; Flegel et al., 1987; Krahn et al., 1995).

1.1.4 Pathophysiologie

Es existieren derzeit zwei nebeneinander geltende Theorien zur Pathophysiologie des VHF, die sich nicht gegenseitig ausschließen: zum Einen das Konzept fokaler Mechanismen mit fibrillatorischer Leitung als Ursprung von VHF und zum Anderen die bereits 1959 von Moe und Mitarbeitern beschriebene „Multiple-Wavelet“-Theorie als zugrundeliegender Pathomechanismus für das Aufrechterhalten von VHF (Moe und Abildskov, 1959). Erstere geht von ektopen Vorhofarealen aus, sogenannten Foci, die hochfrequente repetitive Salven (Triggerarrhythmien) mit Ursprung in einer oder mehreren Pulmonalvenen auslösen (Haissaguerre et al., 1998). Die „Multiple-Wavelet“-Theorie basiert auf multiplen, unregelmäßigen Erregungswellen, die sich durch Differenzen in der Refraktärzeit der Myozyten selbsterhaltend ausbreiten, wodurch es zu dem elektrischen Wiedereintrittsphänomen (Reentry) kommt. Viel atriales Gewebe, kurze Refraktärzeiten und verlangsamte Überleitung erhöhen die Anzahl an Erregungswellen (Fuster et al., 2006). Diese Wellenfronten kreisen um fibrosierte Areale oder häufiger noch um refraktäres Gewebe. Diese Theorie konnte 1985 von Allesie und Mitarbeitern tierexperimentell bestätigt (Allesie et al., 1985) und später sogar dahingehend erweitert werden, dass Veränderungen (remodeling) an Ionenkanälen die Grundlage für die Aufrechterhaltung von VHF sein könnten (Allesie et al., 2001). Darüber hinaus spielt das autonome Nervensystem, insbesondere das parasympathische, eine weitere große Rolle in der Auslösung von spontanem VHF (Sharifov et al., 2004).

1.1.5 Ursachen

Generell gibt es akute Auslöser und chronische Grunderkrankungen bzw. prädisponierende Faktoren, die VHF hervorrufen können. Eine akut auslösende Ursache des Vorhofflimmerns kann beispielsweise übermäßiger Alkoholgenuss sein. Man spricht dabei von dem „holiday-heart-syndrome“, obgleich dieses Phänomen nicht nur im Urlaub auftritt. Operationen, insbesondere kardiochirurgische Eingriffe, Myokardinfarkt, Myokarditis, Lungenembolien und chronische Lungenerkrankungen sind akut auslösende Ereignisse, nach deren Therapie sich der Sinusrhythmus wieder dauerhaft einstellen kann. Chronische Grunderkrankungen kann man zusätzlich in kardial und extrakardial einteilen. Meist tritt VHF als Begleitsymptom von kardialen Erkrankungen auf. Die häufigsten kardiovaskulären Begleiterkrankungen stellen arterielle Hypertonie (21 % der

VHF-Patienten), KHK (17 %), akutes Koronarsyndrom und Herzinsuffizienz (14 %) dar (Lévy et al., 1999). Eine arterielle Hypertonie steigert das Risiko an VHF zu erkranken etwa auf das Doppelte, Herzinsuffizienz auf das 4,5- bis Sechsfache. Weitergehend ursächlich können Herzklappenfehler und -erkrankungen und angeborene Herzfehler sein (Fuster et al., 2006; Lévy et al., 1999; Höhler et al., 2005). Allgemein kann jegliche Form der Entzündung, der Vernarbung, der Dehnung bzw. Hypertrophie des Vorhofmyokards zu VHF führen. Außerdem sind eine Vielzahl von nicht herzbedingten Ursachen bekannt, wobei die bedeutendsten bronchopulmonale Erkrankungen, Schilddrüsenüberfunktion, Diabetes mellitus und Alkoholkonsum sind. Ein weiterer prädisponierender Faktor ist die obstruktive Schlafapnoe (OSA), welcher mit dem Auftreten von VHF assoziiert ist. Dieser pathophysiologische Zusammenhang entsteht durch die Apnoe-induzierte Erhöhung des intraatrialen Drucks, der Größe des Atriums, sowie einer Aktivierung des vegetativen Nervensystems. Die OSA als prädisponierender Faktor ist besonders interessant, da sie in der Bevölkerung eine hohe Prävalenz hat und trotz der vielen vorgenannten anderen möglichen Ursachen sich bei circa 20-25 % der persistenten Vorhofflimmerpatienten keine erkennbare Grundkrankheit findet („lone atrial fibrillation“, LAF) (Gami et al., 2004; Mehra et al., 2006). Bei der paroxysmalen Form liegt die Rate von LAF sogar bei 30-40 % der Patienten. Diese Ergebnisse sind beunruhigend, da man ohne identifizierbare Grundkrankheit oder prädisponierende Faktoren keine zielführende Therapie ansetzen kann oder eine angesetzte Therapie unwirksam bleibt (Lévy et al., 1999; Allesie et al., 2001). So gibt es eine Vielzahl an Patienten, die resistent gegenüber der pharmakologischen sowie der nicht-pharmakologischen Therapie sind. Immerhin schlagen 25-30 % der Pulmonalvenen(PV)-Ablationen fehl, so dass Patienten weiter unter VHF leiden und deren Hoffnung auf eine erfolgreiche Therapie sinkt (Pappone et al., 2001; Ernst et al., 2003; Bertaglia et al., 2003). Aufgrund dieser Tatsachen könnten die zusätzlichen therapeutischen Möglichkeiten bei obstruktiver Schlafapnoe (OSA) von großer Bedeutung sein.

1.1.5.1 Bedeutung der Pulmonalvenen für VHF

Haissaguerre entdeckte 1998 in seiner wegweisenden Studie, dass 94 % der ektopen Foci in den Pulmonalvenen (PV) lokalisiert sind (Haissaguerre et al., 1998). Die Ausbreitung von Myokard in die Pulmonalvenen hinein führt somit zu der pulmonalvenösen Arrhythmogenität (Weiss et al., 2002). Diese ektopen pulmonalvenösen Myozyten ähneln

den benachbarten Vorhofmyozyten sowie den glatten Muskelzellen des Koronarsinus und der AV-Klappen, die unter normalen Umständen synchrone elektrische Impulse generieren. Ihre arrhythmogene Potenz liegt in der Initiation einer getriggerten Aktivität (späte Nachdepolarisationen) und einer erhöhten Autonomie (Chen et al., 2000; Cranefield und Aronson, 1988). Von der Gruppe um Haissaguerre wurde außerdem gezeigt, dass durch Katheterablation mit Hochfrequenzstrom der gesamten Zirkumferenz der PV eine elektrische Isolation des ektopen Vorhofmyokards erreicht werden kann und somit das Auftreten von VHF im besten Fall vollständig unterbunden wird.

1.1.6 Klinik

Die Klinik des VHF ist sehr vielseitig. Während ein Teil der Patienten von der Herzrhythmusstörung gänzlich unbeeinflusst ist und keine Symptome bemerkt, sondern das VHF durch ein EKG zufällig diagnostiziert wird, erleben andere Patienten eine massive Einschränkung durch das VHF. Die Symptome gehen von verminderter Leistungsfähigkeit und Palpitationen über Schweißausbrüche bis hin zu Schwindel, Präsynkopen, Luftnot und Angstgefühl (Hennersdorf und Strauer, 2006). Während einige Patienten den Zeitpunkt des Auftretens oder einen typischer Auslöser von VHF nennen können, tritt es bei anderen Patienten scheinbar rein zufällig auf. Solche Auslöser, nach denen VHF-Episoden auftreten können, sind vor allem Alkoholgenuss, üppiges Essen, körperliche Aktivität oder Stress. Die Tageszeit, an der VHF gehäuft auftritt, ist bei einigen morgens nach dem Aufstehen, bei anderen mitten in der Nacht oder häufig auch unabhängig von der Tageszeit.

1.1.7 Diagnostik

Die Diagnose des VHF basiert zunächst auf einer ausführlichen Anamnese, bei der wichtige Fragen geklärt werden müssen. Von Bedeutung sind hierbei insbesondere die Dauer und Häufigkeit der Episoden, eventuell auslösende Faktoren wie kardiale, bronchiale oder thyroideale Erkrankungen, vorangegangene Operationen, Alkoholgenuss oder Schlafentzug und bereits erfolgte Therapieversuche. Anschließend bedarf es einer körperlichen Untersuchung und gegebenenfalls einer Schilddrüsen-Diagnostik. Durch Palpation und Auskultation kann meist bereits ein unregelmäßiger oder zu schneller Puls oder unregelmäßige Jugularvenenpulsationen festgestellt werden. Die körperliche Un-

tersuchung kann außerdem auf assoziierte valvuläre oder myokardiale Erkrankungen sowie auf eine Herzinsuffizienz hinweisen. Die Diagnose wird sodann mittels EKG bestätigt. Für die Klassifikation ist ein Langzeit-EKG notwendig, da paroxysmales VHF nur phasenweise auftritt. Zusätzlich ist ein transthorakales Echokardiogramm (TTE) Teil der Untersuchung nach der Erstdiagnose. Mit dessen Hilfe misst man die Ausdehnung des linken und rechten Atriums und linken Ventrikels sowie die Wanddicke und Pumpfunktion, um okkulte valvuläre oder perikardiale Erkrankungen und eine hypertrophe Kardiomyopathie auszuschließen. Zur Detektion von kleinen Thromben im linken Herzhohr ist das sensitivere TEE (transösophageale Echokardiographie) besser geeignet (Fuster et al., 2006). Um den symptomatischen Status der von dieser Arrhythmie betroffenen Patienten noch besser zu charakterisieren, ist ein neuer Symptome-Score in die ESC (*European Society of Cardiology*)-Leitlinien aufgenommen worden. Danach sollte eine Zuteilung des Patienten zu einer der EHRA-Klassen erfolgen. Diese EHRA (*European Heart Rhythm Association*)-Klassen sind ähnlich der NYHA-Klassifizierung bei Herzinsuffizienz aufgebaut und beschreiben vier Grade oder Stadien der funktionellen Beeinträchtigung durch Vorhofflimmern:

Classification of AF-related symptoms (EHRA score)	
EHRA class	Explanation
EHRA I	'No symptoms'
EHRA II	'Mild symptoms'; normal daily activity not affected
EHRA III	'Severe symptoms'; normal daily activity affected
EHRA IV	'Disabling symptoms'; normal daily activity discontinued

Abbildung 2: EHRA-Klassifizierung von VHF-Symptomen.

AF=atrial fibrillation (VHF), EHRA=European Heart Rhythm Association (Camm et al., 2010).

Die EHRA-Klassen reichen von der Klasse I mit keinen Symptomen und keiner Einschränkung der täglichen Aktivität bis hin zu der Klasse IV, bei der invalidisierende VHF-Symptome mit Unfähigkeit der Alltagsaktivität vorliegen (Abb.2). Eine Einschätzung des Schlaganfallrisikos sollte auch zu der Untersuchung nach Erstdiagnose gehören (Camm et al., 2010; Overbeck, 2010).

1.1.8 Therapie

Die Therapie von VHF wird in 3 Ziele unterteilt, die sich jedoch nicht gegenseitig ausschließen:

1. Rhythmuskontrolle („rhythm-control“)
2. Frequenzkontrolle („rate-control“)
3. Prävention von thrombembolischen Ereignissen

Zum Erreichen dieser Ziele stehen generell pharmakologische, chirurgische und katheterinterventionelle Optionen zur Verfügung.

Zusätzlich wird zwischen Akut- und Langzeittherapie unterschieden. Die Akuttherapie beinhaltet zunächst entweder eine Rhythmuskontrolle durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion oder eine Frequenzkontrolle durch pharmakologische Drosselung der Kammerfrequenz. Unabhängig von der gewählten Therapie muss eine Thrombembolieprophylaxe (Antikoagulation) durchgeführt werden. Die pharmakologische Therapie ist der erste Ansatz der Langzeittherapie. Die Frequenzkontrolle wird meist mittels Medikamenten wie Beta-Blockern oder Calcium-Antagonisten zu erreichen versucht. Bei der Rhythmuskontrolle steht ebenfalls die pharmakologische Therapie an erster Stelle. Bei Patienten, die sich unabhängig des VHF einer kardiochirurgischen Operation unterziehen müssen, bietet sich eine gute Möglichkeit, gleichzeitig eine sogenannte Maze-Operation durchzuführen, wodurch VHF ohne zusätzliche Risiken beseitigt werden kann. Die Maze-Operation, bei der multiple, längliche Inzisionen in beide Vorhöfe gesetzt werden, verhindert dadurch das Ausbreiten kreisender Erregungen (Cox et al., 1991). Seit einigen Jahren besitzt die Hochfrequenzstromkatheterablation der Pulmonalvenenostien einen bedeutenden Stellenwert in der Therapie von VHF. Sie wurde als nichtmedikamentöse therapeutische Intervention bei Herzrhythmusstörungen in den 80er Jahren des vergangenen Jahrhunderts von der Arbeitsgruppe um Haissaguerre entwickelt (Haissaguerre et al., 1998). Eine Übersicht der verschiedenen Formen des VHF mit ihren Therapiemöglichkeiten zeigt die Abb. 3:

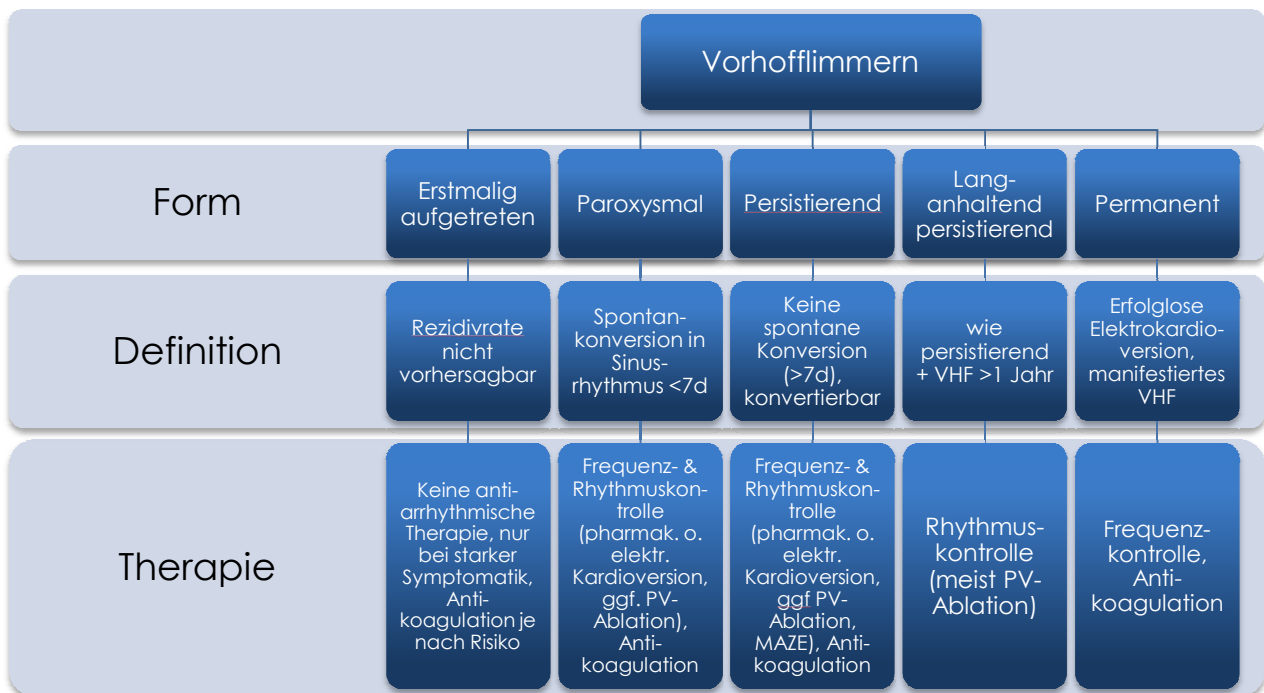


Abbildung 3: Formen des VHF und therapeutische Möglichkeiten (frei nach Lévy et al., 2003).

Bei einigen Patienten, insbesondere bei jungen Patienten mit symptomatischem VHF, die schon über Jahre hinweg erfolglos Antiarrhythmika einnehmen, wird diese Radiofrequenz(RF)-Ablation der PV bevorzugt (Fuster et al., 2006, Camm et al., 2010). Die heute verwendeten Ablationstechniken zielen vor allem auf eine möglichst vollständige Ablation des die PV-Ostien unmittelbar umgebenden linksatrialen Gewebes ab (siehe Abb.4). Hierbei zerstört Hochfrequenzstrom mittels Hitze dieses Gewebe und verödet so die betreffenden Leitungsbahnen in der Vorhofmuskulatur. Die Erfolgsrate der PV-Ablation ist aufgrund großer Unterschiede in der Patientenpopulation, Ablationstechniken und Qualität des „Follow-up“ in der Literatur sehr unterschiedlich beschrieben. Es wurde für Patienten mit paroxysmalem VHF eine Erfolgsrate von 54 % bis 80 %, für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern von 37 % bis 88 % berichtet (Pappone et al., 2001; Bertaglia et al., 2003; Ernst et al., 2003; Good und Oral, 2005; Linhart et al., 2009; Lickfett, 2008). Eine große Studie von Cappato et al. beispielsweise analysierte 2009 eine beträchtliche Zahl an Ergebnissen von elektrophysiologischen Laboren weltweit und wies eine allgemeine Erfolgsrate von durchschnittlich 80 % nach 1,3 Ablationen pro VHF-Patient auf, von denen 70 % keine weitere antiarrhythmische Therapie während des „Follow-up“ benötigten (Cappato et al., 2010).

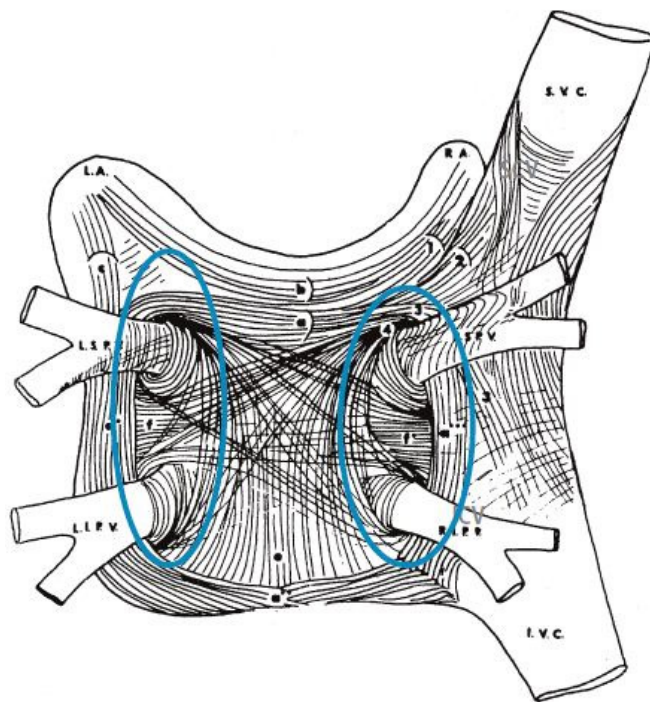


Abbildung 4: Anatomie des linken Atriums.

Die blau-umrandeten Bereiche markieren die Lokalisation der Pulmonalvenenostien, d.h. die Areale zur Pulmonalvenenisolation (Gonska, 2008).

Jedoch ist die Katheterablation ein langwieriger, komplexer Eingriff und führt bei ca. 4,5 % der Ablationen zu Komplikationen (Cappato et al., 2010). Diese können durch unmittelbare Verletzung von kardialen Strukturen (Perikardtamponade, PV-Stenose), thermale Verletzungen an benachbarten extrakardialen Strukturen (atrio-ösophageale Fistel, Phrenikusläsion) oder Thrombembolien (Schlaganfall) entstehen (O'Neill et al., 2007). Bei Zerstörung von Anteilen der normalen Reizweiterleitung durch Ablation von Muskelfasern, die in der Nähe des AV-Knotens liegen und als akzessorische Leitungsbahnen fungieren, kann es zu einem AV-Block III° kommen und im Folgenden eine Schrittmacherimplantation notwendig machen. Eine Fistel- oder Pseudoaneurysmabildung an der Punctionsstelle gehört zu den Komplikationen bei Katheterinterventionen über die Leiste. Neben konventionellen Ablationskathetern stehen hierfür mittlerweile auch Ballontechniken für die simultane Ablation des gesamten Pulmonalvenenostiums zur Verfügung. Eine neuartige Methode ist der Einsatz eines so genannten Cryo-Ballons zur Vereisung des PV-Ostiums im linken Atrium. Dieser beschleunigt die Ablation und ist nebenwirkungsärmer (Lickfett et al., 2007; Lickfett, 2008; Freihoff et al., 2002).

Zur Prävention von Schlaganfällen sehen die neuen Leitlinien des ESC von 2010 nun ein Punktesystem zur einfachen Abschätzung des Risikos vor. Bewährt hat sich bereits der CHADS2-Score (Tab. 1), welcher fünf Risikofaktoren für thrombembolische Ereignisse berücksichtigt: Hypertonie, Alter >75 Jahre, Diabetes, Herzinsuffizienz und Schlaganfall/TIA/Thrombembolie in der Anamnese (Gage et al., 2001).

	Bei Vorliegen von...	...ergibt sich
C (congestive heart failure)	Kardiale Erkrankung, die eine Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt
H (hypertension)	Arterielle Hypertension	1 Punkt
A (age)	Alter >75 Jahre	1 Punkt
D (Diabetes)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S (Stroke)	Schlaganfall/TIA/Thrombembolie in Anamnese	2 Punkte

Tabelle 1: CHADS2-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF.
TIA=transitorische ischämische Attacke.

Bei einem Gesamtscore = 1 muss eine individuelle Abwägung im Einzelfall erfolgen (je nach Schwere und Häufigkeit des Vorhofflimmerns, Schwere der Risikofaktoren etc.) und bei einem Score >1 sollte eine Antikoagulation mit Kumarinen erfolgen (INR 2-3). Da dieser Test jedoch bei Patienten mit „mittlerem“ Risiko (CHADS2-Score <2) nicht weiter unterscheidet, empfiehlt der ESC eine modifizierte Risikokalkulation mit Hilfe des neuen CHA2DS2-VASc-Score (Tabelle 2), der verschiedene klinische Konstellationen differenzierter erfasst. In dieser Modifikation werden zusätzliche Punkte vergeben für die prädiktiven Faktoren: bestehende Gefäßerkrankung, weibliches Geschlecht. Darüber hinaus wird das Alter genauer differenziert (ab 65 Jahre: 1 Punkt, ab 75 Jahre: ein weiterer Punkt).

	Bei Vorliegen von...	...ergibt sich
C (congestive heart failure)	Kardiale Erkrankung, die eine Herzinsuffizienz verursacht	1 Punkt
H (hypertension)	Arterielle Hypertension	1 Punkt
A₂ (age)	Alter >75 Jahre	2 Punkte
D (diabetes)	Diabetes mellitus	1 Punkt
S₂ (stroke)	Schlaganfall/TIA/Thrombembolie in Anamnese	2 Punkte
V (vascular disease)	Gefäßkrankheit (PAVK, Myokardinfarkt, aortale Plaques)	1 Punkt
A (age)	Alter 65-75	1 Punkt
S (sex)	Weibliches Geschlecht	1 Punkt

Tabelle 2: CHA₂DS₂-VASc-Score (Weiterentwicklung des CHADS₂-Score).

TIA=transitorische ischämische Attacke, PAVK=periphere arterielle Verschlusskrankheit.

Nach diesem Punktesystem werden mehr Patienten der Hochrisikogruppe zugeteilt (mindestens 2 Punkte), welche dann eine orale Antikoagulation erhalten sollten.

Das größte Risiko der antithrombotischen Therapie ist die Gefahr einer Blutung. In die Leitlinien des ESC ist deshalb ebenfalls ein Score zur Risikostratifizierung von Blutungen aufgenommen worden. Dieser HAS-BLED-Score wurde durch eine bevölkerungsbasierte Kohortenstudie mit 3978 Europäern der *Euro Heart Survey* entwickelt und berücksichtigt die Faktoren Hypertonie, Nieren- und Leberfunktion, Schlaganfall, Blutungen, schwankende INR-Werte, Alter (>65 Jahre) sowie Medikamenteneinnahme und Alkoholkonsum mit jeweils einem Punkt (Pisters et al., 2010). Ein Score über drei Punkten bedeutet „hohes Risiko“ für Blutungen und die betroffenen Patienten benötigen regelmäßig eine Neubewertung bezüglich der Initiation einer Aspirin- oder Kumarin-Therapie (Camm et al., 2010; Overbeck, 2010).

1.2 Die obstruktive Schlafapnoe

1.2.1 Definition

Eine obstruktive Apnoe ist eine über zehn Sekunden anhaltende Atempause trotz bestehendem Atemantrieb, die Folge einer Verlegung der oberen Atemwege ist und zu einem vollständigen Sistieren des Atemstromes führt. Die obstruktive Hypopnoe ist mit einem partiellen Kollaps der oberen Atemwege verknüpft, durch den es zu einer Verminderung von >50 % des normalen Atemflusses kommt. Dieser partielle Kollaps ist verbunden mit dem Abfall der Sauerstoffsättigung um mindestens 3 % oder einer nachfolgenden Weckreaktion (sog. Arousals), jedoch kommt es nicht zum Stillstand der Atmung (Somers et al., 2008; Caples et al., 2005; Caples et al., 2007). In der nachfolgenden Abbildung einer Polysomnographie (Abb. 5) kann man den SaO₂-Abfall erkennen, sowie die frustrierten Atemanstrengungen und das Sistieren des Atemstromes.

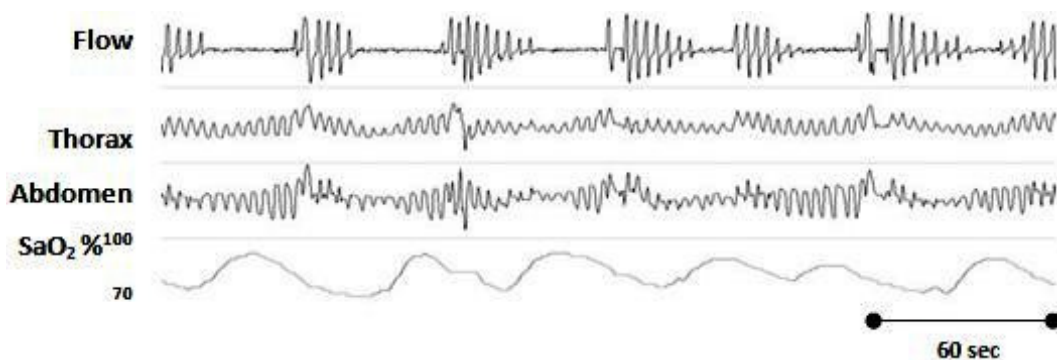


Abbildung 5: Polysomnographie einer obstruktiven Schlafapnoe.

An den Thorax- und Abdomenbewegungen ist erkennbar, dass Atemanstrengungen unternommen werden.

1.2.2 Klassifikation

Um die Frequenz der Atemflussminderungen/-stillstände pro Stunde Schlaf zu messen, verwendet man den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Durch ihn kann die OSA in Schweregrade eingeteilt werden. Ab einem AHI von 5/h Schlafzeit in Verbindung mit starker Tagesmüdigkeit spricht man von dem obstruktiven Schlafapnoe-Syndrom. Anhand des AHI werden drei Stadien unterschieden:

1. Mild: 5 bis 15 Ereignisse pro Stunde
 2. Moderat: 15 bis 30 Ereignisse pro Stunde
 3. Schwer: mehr als 30 Ereignisse pro Stunde
- (American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999)

1.2.3 Epidemiologie

Bevölkerungsbasierte epidemiologische Studien zeigen die hohe Prävalenz und das weit gestreute Spektrum an nicht-diagnostizierter OSA. Mit einem Anteil von 2-4 % der Gesamtbevölkerung besitzt die Erkrankung, insbesondere hinsichtlich der Folgeerkrankungen und der erhöhten Morbidität, einen sehr hohen Krankheitswert und ist die häufigste schlafbezogene Atemstörung (Young et al., 1993). Bis zu 20 % der Erwachsenen leiden an einer milden Form von OSA. Männer haben ein 2-3mal höheres Risiko als Frauen an OSA zu erkranken (Strohl und Redline, 1996). Bei älteren Patienten (60-99 Jahre) besteht eine 1,7mal höhere Prävalenz gegenüber jüngeren Patienten (40-60 Jahre) (Young et al., 2002b). Die Prävalenz von OSA erhöht sich mit steigendem Alter annähernd konstant, jedoch nur etwa bis zum 65. Lebensjahr. Wie in Abbildung 6 ersichtlich (siehe Seite 20) schließt sich danach eine Plateauphase an, bei der mit steigendem Alter die Prävalenz nicht weiter anwächst (Young et al., 2002a). Wegen bevölkerungstechnischer Unterschiede hinsichtlich Übergewicht ist die Prävalenz von OSA in den USA sowie in Australien höher (7-13,8 %; Olsen et al., 1995) als zum Beispiel in Großbritannien (1,1-5,1 %; Stradling und Crosby, 1991). Vergleiche von Studien zur Prävalenz von OSA untereinander sind schwierig, da es relevante Abweichungen in der Definition der OSA, Zusammensetzung der Populationen (insbesondere hinsichtlich der Prävalenz von Adipositas) und den statistischen Methoden gibt. Ohne Frage macht es einen großen Unterschied hinsichtlich der Prävalenz, ob die Schwelle von >5 oder >10 Ereignissen pro Stunde benutzt wurde, um Patienten als auffällig zu bezeichnen. So erklärt sich die starke Schwankung der Ergebnisse in den beiden vorne genannten Studien (Davies und Stradling, 1996). Eine weitere Schwierigkeit im Vergleich von Studien besteht in den unterschiedlichen Methoden, die benutzt wurden, um OSA zu quantifizieren. Die Methoden reichen von einfachen Fragebögen über Pulsoxymetrie bis hin zu ambulanten oder auch stationären Polysomnographien. Generell kann gesagt werden, dass Studien, welche eine Polysomnographie benutzten, eine höhere Prävalenz

ergaben, als welche, die nur eine Pulsoxymetrie zur Diagnose einer OSA angewandt haben (Douglas et al., 1992; Young et al., 2002b).

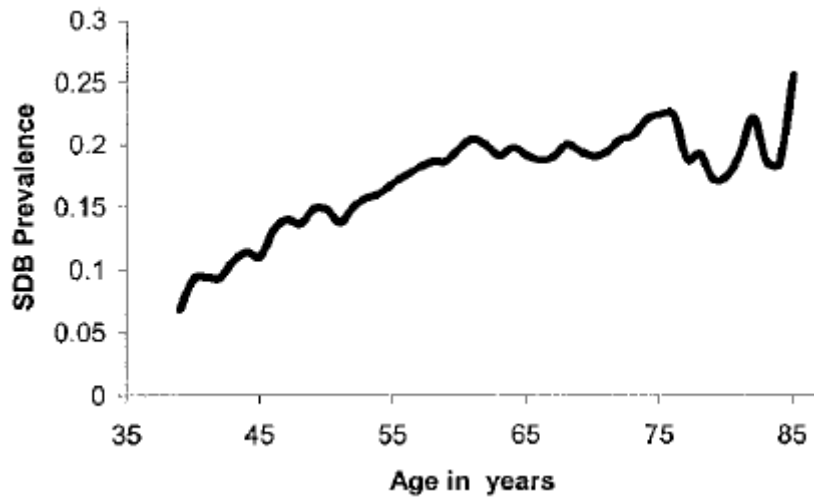


Abbildung 6: Prävalenz von OSA bezüglich des Alters in der Sleep Heart Health Study
SDB=Sleep-disturbed breathing (Young et al., 2002b).

Nicht-diagnostizierte OSA, mit oder ohne Symptomen, ist verbunden mit der erhöhten Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Hypertension, kardiovaskulären Erkrankungen, Insulinresistenz und Diabetes mellitus, Schlaganfall, Tagesschläfrigkeit, bis hin zu Autounfällen in Folge von Sekundenschlaf und einer generellen Verminderung der Lebensqualität (Elmasry et al., 2001; Young et al., 2002b; Ip et al., 2002; Lopez-Jimenez et al., 2008; Lüthje und Andreas, 2008).

1.2.4 Pathophysiologie und Folgen

OSA ist verbunden mit einer Kaliberverkleinerung der oberen Luftwege, welche durch inspiratorischen Unterdruck verursachtes Zurücksinken des Zungengrundes und des weichen Gaumens zu einer Einengung bis hin zu einem Kollaps der selbigen führen kann. Im wachen Zustand kann eine Tonuserhöhung des pharyngealen Dilatators die Enge der oberen Atemwege kompensieren, jedoch nicht im Schlaf (White, 2006). In Abbildung 7 ist zunächst der reguläre Atemfluss gezeigt, der problemlos Uvula und Zungengrund passieren kann. Nachfolgend ist der Zustand einer Hypopnoe mit der damit verbundenen Erschlaffung der ringförmigen Muskulatur um die oberen Atemwege dargestellt, wodurch es zu einer Verminderung des Atemflusses kommt. In

der letzten Abbildung ist der Zustand einer Apnoe zu sehen, bei dem es zu einem kompletten Verschluss des Pharynx kommt und somit die Atmung sistiert:

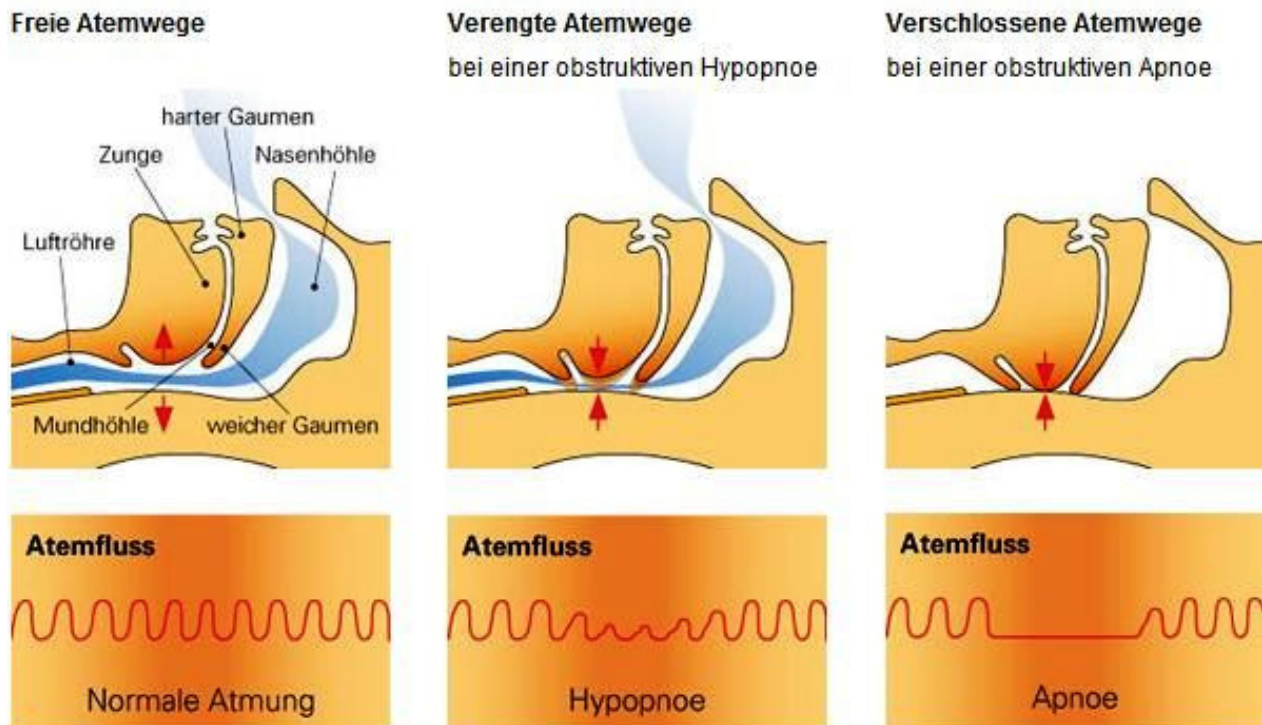


Abbildung 7: Mechanismus der obstruktiven Hypopnoe und Apnoe (ResMed GmbH & Co. KG, 2010).

Akute und chronische Folgen der Apnoen und Hypopnoen beinhalten den Abfall der Sauerstoffsättigung, Erhöhung des intrathorakalen Drucks und die Erregung des ZNS, welche alle gemeinsam zu den kardiovaskulären Erkrankungen beitragen können, die häufig mit OSA koexistieren (Caples et al., 2005, Caples et al., 2007; Lüthje und Andreas, 2008). Besonders interessant ist hierbei die Auswirkung der intrathorakalen Druckerhöhung auf den Vorhof. Es kommt zu einer atrialen Erweiterung und somit zu einer gesteigerten atrialen Vulnerabilität. Durch die Dehnung des Vorhofmyokards und dem damit verbundenen Remodeling an den Pulmonalvenen wird eine Triggerung von VHF vermutet (Otto et al., 2007; Fuster et al., 2006; Zipes, 1997). Zusätzlich können Hypoxie, Hyperkapnie, Azidose, Aktivierung des autonomen Nervensystems und die Schlaffragmentierung zu hypothalamisch-hypophysären, testikulären und ovariellen Dysfunktionen, zu einer systemischen und pulmonalen Vasokonstriktion, zur Stimulation der Erythropoese und zur Bradykardie mit Ischämie des Herzens führen (Ferguson und Fleetham, 1995).

1.2.5 Ursachen und Risikofaktoren

Der größte Risikofaktor für die Entstehung einer OSA ist die Adipositas, da sie eng mit der Pathophysiologie von OSA verbunden ist. Übergewicht beeinflusst die Atmung in vielerlei Hinsicht: Veränderung der Struktur und Funktion der oberen Atemwege, Störung der Balance zwischen Atemantrieb und kompensierender Atemarbeit, sowie Hypoxämie auf Grund eines reduzierten Lungenvolumens (Strobel und Rosen, 1996; Barvaux et al., 2000). Hinzu kommt die Einlagerung von pharyngealem Fettgewebe, welches den Hypopharynx zusätzlich einengt und die Kollapsneigung weiter erhöht. Das Volumen der Fetteinlagerungen korreliert in der Studie von Shelton und seinen Mitarbeitern mit der Anzahl an Hypo- bzw. Apnoen pro Stunde (Shelton et al., 1993). Eine Studie von Ferini-Strambi unterstreicht den Zusammenhang zwischen Adipositas und OSA: 10 % Gewichtszunahme bedeuten eine 32 %ige Zunahme des AHI. Dagegen nimmt der AHI um 26 % ab, wenn der Patient sein Gewicht um 10 % reduziert (Ferini-Strambi et al. 2004). Anatomische und funktionelle Veränderungen des ZNS und des Leptins spielen höchstwahrscheinlich in der Entwicklung von OSA bei adipösen Personen eine weitere Rolle. Desweiteren modifizierbare Risikofaktoren sind Alkohol- und Nikotinabusus, verstopfte Nase und bei Frauen der Östrogenabfall während der Menopause. Generell haben Männer ein höheres Risiko, eine OSA zu entwickeln, als Frauen (Gami et al., 2003; Caples et al., 2005; Young et al., 2002a, 2002b).

1.2.6 Klinik

Die obstruktive Schlafapnoe nimmt heutzutage den größten Stellenwert der schlafbezogenen Atemstörungen ein. Bereits 1976 beschrieb Christian Guilleminault detailliert die Symptome der OSA bei acht Kindern (Guilleminault et al., 1976). Die OSA ist generell charakterisiert durch den wiederholten Kollaps der oberen Luftwege während des Schlafes, welcher zu Atempausen und Unterbrechungen des Schlafzyklus führt. Zum Syndrom wird es durch Symptome am Tage, wie zum Beispiel Einschlafneigung, Kopfschmerz oder Schwindel. Weitere typische Symptome sind lautes Schnarchen, mehrmaliges nächtliches Erwachen („arousals“), Schlafmangel, Durchschlafstörungen und chronische Müdigkeit (Cobb und Rommerdale, 1996).

1.2.7 Diagnostik

Die Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe erfolgt nach einem vierstufigen Schema, das in Deutschland in der BUB-Richtlinie (Richtlinie zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden) des Bundesausschusses der Ärzte und Krankenkassen vorgegeben ist:

Stufe 1: Anamnese (unter Einbeziehung eines Fragebogens zur Tagesschläfrigkeit z. B. Epworth Sleepiness Scale, ESS, und ggf. Fremdanamnese)

Stufe 2: klinische Untersuchung

Stufe 3: kardiorespiratorische Polygraphie

Stufe 4: Polysomnographie über zwei aufeinanderfolgende Nächte.

Viele der früheren Studien zur Prävalenz von OSA haben lediglich einen Fragebogen zur Risikoeinschätzung bezüglich einer OSA verwendet (Gami et al., 2004; Chilukuri et al., 2009; Sauer et al., 2006). Jedoch konnte gezeigt werden, dass die subjektive Einschätzung der Patienten zu ihrer Einschlafneigung nicht übereinstimmt mit den tatsächlichen Ergebnissen einer Polysomnographie und daher das Behandlungsergebnis nach PV-Ablation nicht allein davon abgeleitet werden kann.

1.2.8 Therapie

Die Wahl der Therapie der nächtlichen Atemstörung richtet sich nach der Höhe des AHI und dem Ausmaß der klinischen Symptomatik. Zu allererst sollte eine kausale Therapie mit Beseitigung der Risikofaktoren erfolgen. Studien zeigten, dass eine 10-15%ige Gewichtsreduktion zu einer 50%igen Abnahme des AHI beim männlichen, moderat übergewichtigen Patienten führen kann (Young et al., 2002a; Schwartz et al., 1991; Smith et al., 1985). Hilfreich ist auch die Beachtung der Schlafhygiene, wie zum Beispiel das Vermeiden von schweren Mahlzeiten am Abend, und mechanische Hilfsmittel, die die apnoefördernde Rückenlage verhindern (sog. „Tennisballmethode“ oder spezielle Schulterkissen). Bei leichteren Formen der Erkrankung, sowie bei Ablehnung oder Versagen der CPAP-Therapie können Unterkieferprotrusionsschienen (UPS, Synonym: „oral appliances“), wie in Abbildung 8 dargestellt, versuchsweise zum Einsatz kommen. Diese UPS sollten von einem Zahnmediziner, der schlafmedizinisch fortgebildet ist, individuell angepasst und die Patienten dort weiterbehandelt werden (Kushida et al., 2006a).



Abbildung 8: Beispiel einer Unterkieferprotusionsschiene vor und nach Anpassung (Tomed Dr. Toussaint GmbH, 2010).

Als medikamentöser Ansatz können in wenigen Fällen Beta-Sympathomimetika hilfreich sein, indem die Atemwege durch Erschlaffen der Bronchialmuskulatur erweitert werden. Eine Indikation für einen chirurgischen Therapieansatz (z.B. Osteotomien, Uvulopalatopharyngoplastik, Tracheotomie) besteht nur bei voraussichtlich erfolgreicher Beseitigung von anatomischen Obstruktionen bzw. bei Behinderungen des Luftflusses, die vorwiegend bei Kindern vorkommen.

Die bislang bewährteste Therapieform bei jeglicher Schwere der OSA ist die nächtliche Überdruckbeatmung („positive airway pressure“, PAP) durch eine nasale Beatmungsmaske mit kontinuierlichem Überdruck („continuous positive airway pressure“, CPAP). In Abbildung 9 sind ein CPAP-Gerät und dessen Anwendung dargestellt.



Abbildung 9: CPAP-Gerät und dessen Anwendung. CPAP=Continuous Positive Airway Pressure (ResMed GmbH&Co. KG, 2010).

Dieser kontinuierliche Überdruck sorgt für eine passive pharyngeale Schienung, wodurch die oberen Atemwege ständig offengehalten werden und nicht kollabieren können. In Abbildung 10 ist ein an den AHI und die eventuell vorliegenden Risikofaktoren

angepasstes Vorgehen gezeigt, dieser ist jedoch nicht durch Studien abgesichert, sondern muss individuell an die Situation des Patienten adaptiert werden. Definitive Schwellenwerte des AHI zur CPAP-Therapie sind nicht etabliert oder durch Studien gesichert (Skowasch et al., 2009).

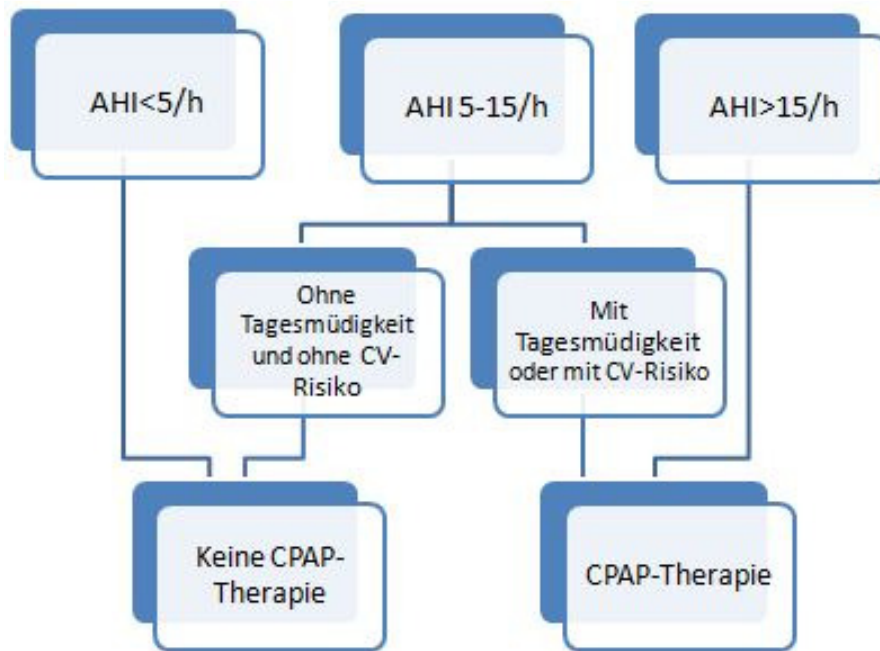


Abbildung 10: Vorgehen bei OSA je nach AHI und Risikofaktoren.

CV=Kardiovaskulär, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, AHI=Apnoe-Hypopnoe-Index (frei nach: Skowasch et al., 2009).

Somit gibt es, abgesehen von der Tracheotomie, kein effektiveres Verfahren zur Beseitigung der OSA und der Tagesschläfrigkeit. Durch sie wird eine Verbesserung der Lebensqualität, sowie eine Senkung des mittleren Blutdrucks beobachtet (Giles et al., 2006; Kushida et al., 2006b). Unabhängig von dem blutdrucksenkenden Effekt kann eine CPAP-Therapie das kardiovaskuläre Risiko senken (Doherty et al., 2005; Somers et al., 2008; Lopez-Jimenez et al., 2008). Die Studie von Kanagala und Kollegen zeigt außerdem, dass die CPAP-Therapie den Erfolg einer PV-Ablation positiv beeinflussen kann und somit das Erkennen und Behandeln einer OSA bei VHF-Patienten von großer Bedeutung ist (Kanagala et al., 2003). Die Ersteinstellung auf ein CPAP-Gerät oder ein BiPAP („bilevel positive airway pressure“)-Gerät erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden Nächten unter vollständiger polysomnographischer Überwachung (BUB-Richtlinie). Die Langzeitakzep-

tanz ist stark abhängig von der Schulung des Patienten und dem subjektiven Therapieerfolg. Weitere Compliance-Faktoren sind das Umfeld, die Einbeziehung des Partners, die sorgfältige Auswahl und Anpassung der Maske sowie die Erkennung und Behandlung von Klaustrophobie (Richards et al. 2007; Weaver und Grunstein, 2008). Nebenwirkungen wie Schmerz durch Maskendruck, Trockenheit der Schleimhäute, Leckagen und Geräusche der Beatmungsmaske sind zwar häufig, jedoch auch leicht zu beheben. Trotzdem brechen in den ersten 7 Tagen 5-50 % der auf CPAP-Therapie eingestellten Patienten diese ab. Generell sind jährliche Langzeitkontrollen zu empfehlen (Kushida et al., 2006). International wird die Compliance mit etwa 40–60 % angegeben. Rund 70 % der Patienten nutzen die Therapie in den ersten 4 Jahren etwa 5,3 h (4,4–6,2) pro Nacht (Weaver und Grunstein, 2008). Gründe für die recht unterschiedlichen Compliance-Angaben sind die oben genannten Einflussfaktoren, die länderspezifisch, auch in Abhängigkeit von der Qualität der schlafmedizinischen Versorgung, unterschiedlich berücksichtigt und kontrolliert werden. Da es sich um eine rein symptomatische Therapie handelt, muss sie lebenslang erfolgen.

1.3 Die zentrale Schlafapnoe

Abgesehen von der obstruktiven Schlafapnoe gibt es noch die zentrale Schlafapnoe, welche durch eine Störung der Hirnfunktion bzw. der Atemregulation gekennzeichnet ist und bei der es zu einer episodischen Hemmung des Atemantriebes kommt. Trotz offener oberer Atemwege besteht kein oder nur verminderter Atemfluss, sodass keine effektive Ventilation stattfindet. Während der gesamten Dauer des sistierenden Luftflusses fehlt die inspiratorische Atemanstrengung. Die primär zentrale Schlafapnoe wird wegen der unbekanntem Ätiologie auch als idiopathische Schlafapnoe bezeichnet. Häufiger liegt jedoch die sekundäre Form der zentralen Schlafapnoe vor, welche aus verschiedenen neurologischen Krankheitsbildern mit Stammhirnläsionen (z.B. nach Enzephalitis, Hirninfarkt oder bei neurodegenerativen Erkrankungen, Verletzungen) beziehungsweise äußeren Umständen und Einflussfaktoren resultiert. Von großer epidemiologischer Bedeutung ist die zentrale Schlafapnoe, die mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster auftritt. Hierbei schwillt die Atmung periodisch an und ab. Dabei werden die Atemzüge immer flacher bis sie schließlich ganz aufhören und nach circa 10 Sekunden wieder einsetzen (siehe Abbildung 11).

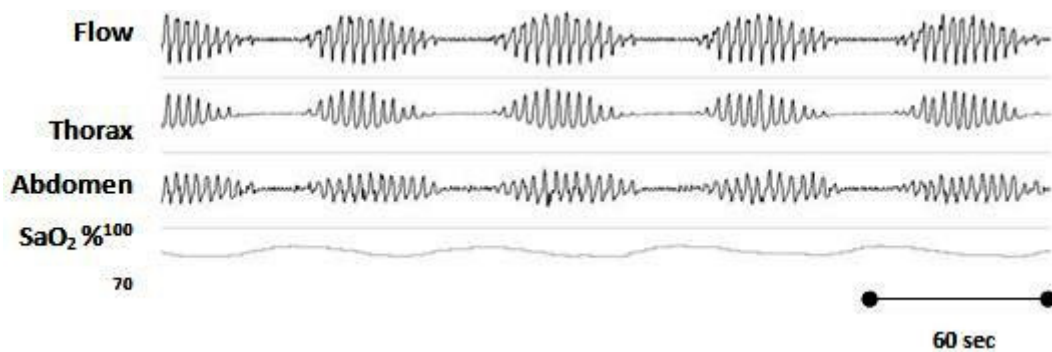


Abbildung 11: Polysomnographie-Ergebnis einer zentralen Schlafapnoe. Crescendo-decrescendo des Cheyne-Stokes-Atemmusters mit Sistieren der Atmung. An den Thorax- und Abdomenbewegungen ist erkennbar, dass keine Atemanstrengung besteht und es zu einer typischen De- und Reoxygenierung (siehe SaO₂) kommt, welche zu oxidativem Stress und Arousals führt.

In erster Linie kommt es bei Patienten mit Herzinsuffizienz, pulmonaler Hypertonie oder auch seltener mit neurologischen Erkrankungen (v. a. in der Frühphase nach einem Schlaganfall) bzw. mit Niereninsuffizienz zu der Cheyne-Stokes-Atmung. Ferner gibt es noch die zentrale Schlafapnoe, die bei Einnahme von Opioiden und anderen Atemdepressiva gehäuft vorkommt, sowie die zentrale Schlafapnoe bei höhenbedingter periodischer Atmung. Primär wird bei diesen Formen der zentralen Schlafapnoe zunächst die Grunderkrankung behandelt bzw. das Absetzen der auslösenden Substanzen oder der sofortige Abstieg bei der höhenbedingten Form veranlasst. Die Behandlung der zentralen Schlafapnoe bei Cheyne-Stokes-Atmung kann mit Sauerstoff (Andreas et al. 1996) und nichtinvasiven Beatmungsverfahren mittels nasalem positiven Atemwegsdruck (nCPAP) erfolgen (Arzt et al., 2007; Bradley et al., 2005), welches zu einer variablen Reduktion der Atemwegsstörung um durchschnittlich 50 % führt. Jedoch kommt es bei einigen Patienten trotz ausreichender Behandlungsdauer von mehr als zwei Wochen zu keiner guten Kontrolle der respiratorischen Ereignisse (Arzt et al. 2007; Bradley et al. 2005; Krachman et al. 1999; Teschler et al. 2001). Die weiteren Auswirkungen entsprechen denen der obstruktiven Schlafapnoe mit all ihrem negativen Einfluss auf die Gesundheit und die Lebensqualität der Patienten (DGMS, S3-Leitlinie, 2009; Malhotra und Owens, 2010).

1.4 Der Zusammenhang von VHF und OSA

In einer Studie von Gami et al. konnte bereits 2004 gezeigt werden, dass eine starke Verbindung zwischen der OSA und VHF existiert. Die OSA hat eine auffallend höhere Prävalenz bei Patienten mit VHF als bei Hochrisiko-Patienten mit multiplen anderen kardiovaskulären Erkrankungen. Das parallele epidemiologische Auftreten von VHF und OSA könnte durch gemeinsame Risikofaktoren erklärt werden oder aber auch auf eine physiologische Interaktion dieser Zustände hinweisen. OSA und VHF teilen sich viele Risikofaktoren und Komorbiditäten, wie zum Beispiel die arterielle Hypertension, kongestive Herzinsuffizienz, männliches Geschlecht und KHK (Gami et al., 2004; Wolk et al., 2003). Überdies verdoppelt unbehandeltes OSA das Risiko von Vorhofflimmerrezidiven nach erfolgter elektrischer Kardioversion, wie eine Fall-Kontroll-Studie von Kanagala et al. 2003 ergab. Patienten mit OSA kämpfen nachts gegen die Obstruktion ihrer Atemwege, indem sie ihre Atmung verstärken. Dies führt zu sehr hohen negativen Drücken im Thorax. Der Blutdruck steigt an und die Sauerstoffsättigung nimmt ab. So kommt es zu einer Belastung des Herzvorhofes, was bei einem vorgeschädigten Herzen ein erneutes Vorhofflimmern auslöst. Da OSA erheblich zu selten diagnostiziert wird und eine adäquate Behandlung von OSA mit CPAP das Risiko eines Wiederauftretens von VHF verringern könnte (Kanagala et al., 2003; Young et al., 1997), ist das Feststellen der Prävalenz von OSA mithilfe einer Polysomnographie bei Patienten mit VHF klinisch sehr relevant.

1.5 Fragestellung

In den bisher veröffentlichten Studien wurde noch nicht hinreichend geklärt, ob überhaupt und inwieweit der Misserfolg von PV-Ablationen mit obstruktiver Schlafapnoe assoziiert ist. In der im Rahmen dieser Promotion durchgeführten prospektiven Monocenter-Studie mit Polysomnographie wurde die Hypothese geprüft, ob die Prävalenz von OSA bei Patienten mit therapierefraktärem VHF nach mindestens zwei PV-Ablationen höher ist, als bei Patienten, die bereits nach einer PV-Ablation VHF-frei sind. Darüber hinaus wurde untersucht, ob zudem ein Unterschied in der Schwere der OSA zwischen den Vergleichsgruppen besteht.

2. Methoden

2.1 Patienten

2.1.1 Einschlusskriterien

In dieser Studie wurden zwischen März 2009 und Januar 2010 dreiundzwanzig Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn mit therapierefraktärem, rezidivierendem paroxysmalen VHF untersucht (n=23). Dieses wird definiert als Rezidiv des VHF nach mindestens zwei PV-Ablationen. Die Patienten wurden nach der erfolgten PV-Ablation für 6 Monate hinsichtlich VHF überwacht (siehe „Follow up“) und bei Wiederauftreten von VHF der Rezidivgruppe zugeteilt. Als Vergleichsgruppe wurde eine Gruppe von dreiundzwanzig Patienten gewählt, die bereits mit einer PV-Ablation erfolgreich behandelt wurden und schon seit mindestens sechs Monaten VHF-frei sind (n=23). Nach der Zuteilung zu einer der beiden Gruppen, erfolgte die Polysomnographie.

Jeder, der in die Studie eingeschlossenen Patienten hatte EKG-dokumentiertes, symptomatisches, nicht-valvuläres, pharmakologisch-resistentes VHF vor der primären PV-Ablation, womit sie für die Aufnahme in die Studie geeignet waren. In einer Fall-Kontroll-Studie wurden die beiden Gruppen in Alter, Geschlecht und Ejektionsfraktion angeglichen. Es bestanden keine signifikanten Unterschiede der Basischarakteristika und/oder der Medikation, bis auf die Klasse-1C-Antiarrhythmika. Die Teilnehmer waren im Allgemeinen im mittleren Lebensalter (65 ± 7 vs. 63 ± 10 Jahre, $P=0,23$), weißer Hautfarbe (100 %) und übergewichtig (BMI $27,3 \pm 3,6$ vs. $27,2 \pm 4,6$ kg/m², $P=0,93$; siehe Tabelle 4, Seite 44). Außerdem nahmen sie im Mittel $1,3 \pm 0,8$ ($P=0,97$) verschiedene Antiarrhythmika ein (einschließlich Beta-Blocker, Klasse-1-C-Antiarrhythmika, Amiodaron).

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen von der Studie wurden Patienten mit persistierendem oder permanentem VHF, einer reduzierten linkventrikulären Ejektionsfraktion und mit bereits bekannter OSA. Die Untersuchung einer dritten Patientengruppe mit bereits bekannter OSA (und infolgedessen mit einer CPAP-Therapie behandelt) wäre sicherlich sehr interessant, da

zu vermuten wäre, dass unter CPAP-Therapie die VHF-Rezidive wieder reduziert werden könnten. Allerdings wurde bewusst darauf verzichtet, weil diese Gruppe in dem Kollektiv dieser Studie zu klein war, um sie statistisch auszuwerten, andererseits sollten die bestehenden Gruppen möglichst homogen bleiben; insgesamt wurden nur 3 Patienten aufgrund einer bekannten OSA von der Untersuchung ausgeschlossen.

Außerdem ausgeschlossen wurden Patienten mit einer langjährigen schlechten Compliance in Bezug auf die Einnahme von Medikamenten und bei Nachweis der Einnahme von proarrhythmischen Substanzen, die VHF auszulösen vermögen, wie zum Beispiel Ethanol, L-Thyroxin oder Kokain.

2.2 Ablationstechnik

Die im Folgenden beschriebene Ablationstechnik wurde bei allen Patienten der vorliegenden Untersuchung durchgeführt. Hierbei wird zunächst der Ablationskatheter in örtlicher Betäubung nach einem Einstich in die Leistenvene mittels einer Schleuse eingeführt und unter Röntgendurchleuchtung bis zum rechten Herzen vorgeschoben. Nach Punktion der Vorhofscheidewand wird das linke Atrium erreicht. Um die elektrische Leitfähigkeit zu überprüfen, wird der Lasso-Katheter am Anfang der PV platziert (Lasso, Biosense Webster, USA). Nach Analyse der elektrischen Aktivierungssequenz (Mapping) an der PV-Zirkumferenz werden ein oder mehrere Faszikel durch eine Punkt-für-Punkt-Ablation eliminiert. Die Ablation wird mittels Radiofrequenz durch eine mit Kühlflüssigkeit gekühlte Katheterspitze durchgeführt (AICath Flux, Biotronik, Germany). Bei der Verödung wird durch Anwendung von Hochfrequenzstrom (Frequenz 300 – 500 kHz, Leistung 10 – max. 40 Watt, Dauer einer einzelnen Applikation 60 – 180 Sekunden) das für die Herzrhythmusstörung verantwortliche Herzmuskelgewebe zerstört oder verändert. Die nachfolgende Abbildung zeigt das beschriebene Verfahren mittels Lasso-Katheter:

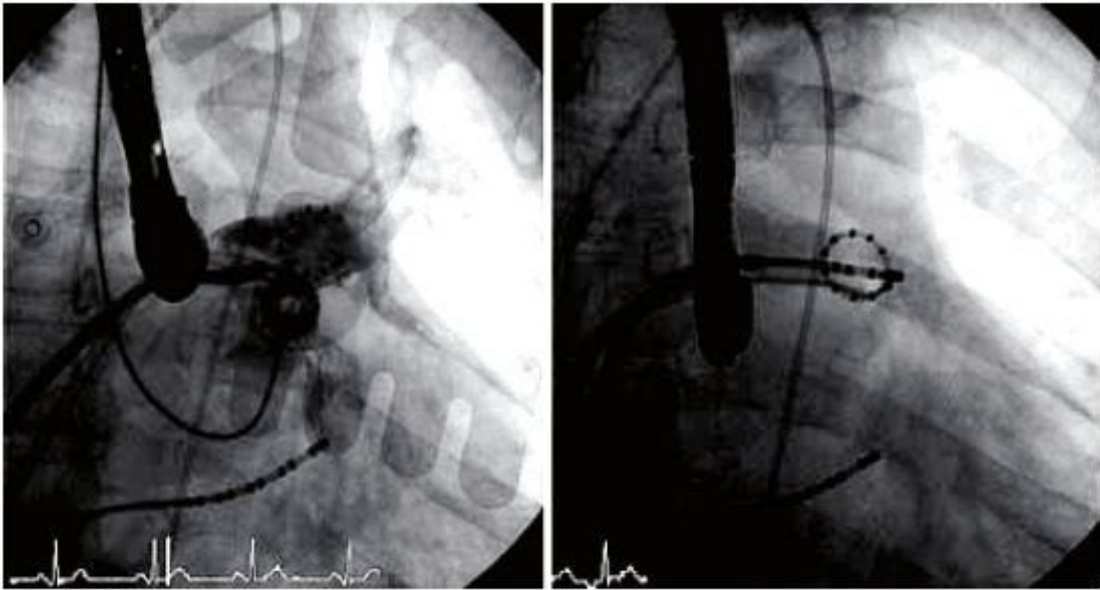


Abbildung 12: PV-Isolation der linken oberen Pulmonalvene. Lasso-Katheter, Ablationskatheter, angiographische Darstellung der linken, oberen Pulmonalvene (Gonska et al., 2008).

Zwanzig Minuten nach der Ablation der letzten PV wird das Fehlen jeglicher elektrischer Leitung zwischen dem linken Vorhof und den PV überprüft und so die erfolgreiche Behandlung nachgewiesen. Am folgenden Tag werden, soweit keine Komplikationen auftreten, die Patienten nach Hause entlassen. Um kurzfristiges Wiederauftreten des VHF zu verhindern, werden die Patienten mit ihrer bekannten antiarrhythmischen Medikation für drei Monate weiterbehandelt (Linhart et al., 2009; Schrickel et al., 2010).

2.3 Polygraphie

In der hier dargestellten Studie unterzogen sich alle Patienten sechs Monate nach der erfolgten PV-Ablation (wie oben beschrieben) einer ambulanten nächtlichen Polygraphie (Poly MESAM Device, ResMed). In der Rezidiv-Gruppe, welche die Patienten beinhaltet, bei denen innerhalb der sechs Monate nach PV-Ablation ein VHF-Rezidiv aufgetreten ist, erfolgte die Polygraphie im Mittel $6,9 \pm 1,8$ Monate nach der PV-Ablation und in der Kontroll-Gruppe, bei denen sich kein VHF-Rezidiv ereignet hat, durchschnittlich $7,8 \pm 1,8$ Monate nach der PV-Ablation ($P=0,28$).

Am Tag der nächtlichen Aufzeichnung wurden das aktuelle Gewicht und die Größe der Patienten notiert. Anschließend wurden sie in die Handhabung des Messgerätes eingewiesen. Zur numerischen Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung bezüglich der Tagesschläfrigkeit wurde der Kurzfragebogen der Epworth Sleepiness Scale (ESS) verwendet. Dieser erfragt retrospektiv die Wahrscheinlichkeit für das Einnicken bzw. Einschlafen in acht typischen Alltagssituationen. Die subjektive Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer vierstufigen Skala (Tabelle 3).

	0	1	2	3
Beim Sitzen und Lesen				
Beim Fernsehen				
Im Theater oder Kino				
Als Beifahrer nach mind. einer Stunde Autofahrt				
Wenn ich mich am Nachmittag hinlege				
Während eines Gesprächs (im Sitzen)				
Beim Sitzen nach dem Mittagessen (ohne Alkohol)				
Als Fahrer eines Autos während eines Halts (z.B. im Stau)				

Tabelle 3: Epworth Sleepiness Scale

Ich würde niemals eindösen = 0

Es besteht eine leichte Chance, dass ich eindöse = 1

Es besteht eine mittlere Chance, dass ich eindöse = 2

Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse = 3

Zur Auswertung wurde ein Summenscore aus den acht „Items“ gebildet (0-24 Punkte), demgemäß ein Score von 0-9 der normalen Bevölkerung entspricht und ein Score von 10-24 im Allgemeinen als pathologisch erachtet wird (Johns, 1991). In einer zweiten Studie von Johns (Johns, 1992) wurde die Re-Test-Reliabilität der ESS an 87 Studenten untersucht. Nach fünf Monaten konnte dabei eine Re-Test-Reliabilität von $r=0,82$ erreicht werden. Die interne Übereinstimmung betrug $r=0,88$ (Cronbach´s Alpha). Somit ist dieser Test zur Erfassung der subjektiven Einschlafneigung als Screening-Methode geeignet.

Die ambulante Polygraphie erfolgt als Langzeitaufzeichnung von bis zu 8 kardiorespiratorischen Biosignalen während der Schlafzeit über zumindest 7 Stunden. Ambulant einsetzbare Polygraphie-Geräte sind kleine digitale Speichergeräte, deren Auswertung der Daten computergestützt erfolgt. Die Auswertung muss eine eindeutige Klassifizierung von Apnoen und Hypopnoen in obstruktive, zentrale und gemischte Ereignisse, sowie von Enttächtigungs-, Herzfrequenzvariations- und Schnarch-Ereignissen ermöglichen. Aus der Anzahl der Ereignisse werden die Indices entsprechend der Standardkriterien errechnet. Der Index gibt die Anzahl der Ereignisse pro Stunde an. Die Pulsfrequenz wird über drei EKG-Elektroden ermittelt.

Die Thoraxbewegungen (Effort) und Abdomenbewegungen werden mittels eines Lagegebers mit integriertem Thorax- und Abdomensensor gemessen und zur Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung wird ein Pulsoxymeter an der Fingerspitze benutzt. So werden die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die minimale Sättigung bestimmt. Zusätzlich werden über ein Schnarchmikrofon die Atemgeräusche und deren Amplitude erfasst, sowie über ein Akrometer die Bewegung der Extremitäten gemessen. In der vorliegenden Studie wurde das PolyMesam-Gerät der Firma ResMed verwendet (Abbildung 13).

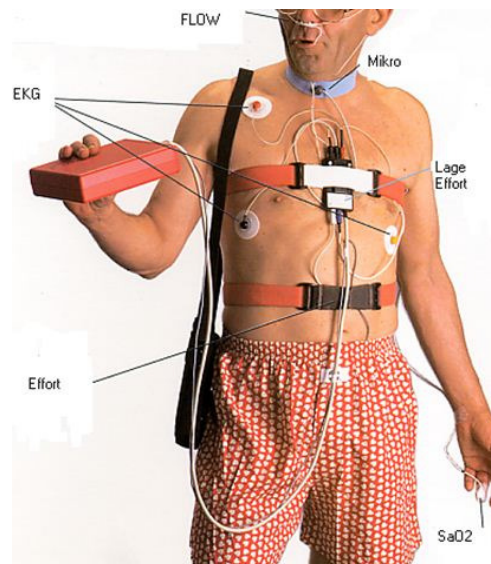


Abbildung 13: Anwendung des PolyMesam-Gerätes zur ambulanten Polygraphie (ResMed GmbH & Co. KG, 2006).

Aus den aufgezeichneten Werten lässt sich die Zeit des Schlafes mit einer Sättigung unter 90 % anteilig an der Gesamtschlafdauer errechnen. Die obstruktive Schlafapnoe wird definiert als das Ausbleiben des Atemstromes über mindestens 10 Sekunden. Eine Hypopnoe liegt bei Anwesenheit des ersten oder zweiten Kriteriums plus des dritten Kriteriums vor:

1. eine Verminderung des Atemstromes um mehr als 50 % vom Ausgangswert
2. eine Verminderung des Atemstromes aber weniger als um 50 % mit einer Verringerung der Sauerstoffsättigung um mindestens 3 % oder einer Weckreaktion
3. das Ereignis dauert mindestens zehn Sekunden

Patienten mit über fünf obstruktiven Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf werden als unter OSA leidend betrachtet (Ruehland et al., 2009). Die Analyse und Auswertung der Polygraphie-Daten werden ohne Kenntnis des klinischen Status der Patienten durchgeführt.

2.3.1 Erläuterung eines Polygraphie-Ergebnisbogens (Abb. 14-18)

Erste Seite (Abb. 14):

Auf der ersten Seite stehen zunächst einmal die personenbezogenen Daten, wie Alter, Geschlecht, Größe und BMI, an denen man, wie in dem angeführten Beispiel mit einem BMI von $26,3\text{kg/m}^2$ vorhandenes Übergewicht erkennen kann. In dem Kasten Nr. 2 lässt sich der insgesamt aufgezeichnete Zeitraum ablesen, sowie der klinisch relevante Auswertungszeitraum. Dieser musste mindestens sieben Stunden betragen (hier 8h 42min). Der Kasten „A“ enthält sehr wichtige Ergebnisse der Messung, da hier die Anzahl der respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlaf und der Entsättigungsindex (Anzahl der Sauerstoffentsättigungen pro Stunde Schlaf) angegeben sind. Um den Unterschied zur stationären Polysomnographie hervorzuheben und Verwechslungen zu vermeiden, ist die Definition AHI (respiratorischen Ereignisse/h Schlaf) der stationären Polysomnographie vorbehalten, da die gleichzeitige Aufzeichnung des Schlaf-EEG's zur korrekten Schlafzeit-Bestimmung unumgänglich ist. In der ambulanten Polygraphie hingegen ist die durchschnittliche Zahl der respiratorischen Ereignisse (Apnoe/Hypopnoen pro Stunde Aufzeichnung) als RDI („respiratory disturbance Index“) bezeichnet (Huppmann et al., 2007). Das Beispiel-Ergebnis ist mit einem RDI von 52/h, wovon 17 Apnoe- und 35 Hypopnoe-Ereignisse waren, hoch pathologisch und Herr Mustermann leidet an einer schweren Schlafapnoe. Ob diese nun zentral oder obstruktiv ist, lässt sich in Kasten „B“ feststellen. Hier sind alle Apnoen, klassifiziert nach Länge der Apnoe, aufgeteilt in obstruktiv, gemischt oder zentral. Herr Mustermann leidet eindeutig an einer obstruktiven Schlafapnoe, da von den 17 Ereignissen pro Stunde Schlaf 15 obstruktiv und nur zwei gemischt (Apnoe mit obstruktivem und zentralem Anteil) sind.

Zweite Seite (Abb. 15):

In Kasten „Y3“ veranschaulicht eine Grafik die Art und die Verteilung der verschiedenen Apnoen. Außerdem sind die Werte der O_2 -Entsättigungen (Abfall der SpO_2 -Konzentration um mind. 4 % für mind. 4s) und der Herzfrequenzen grafisch dargestellt. Ein weiterer wichtiger Kasten ist „C“, bei dem die minimale O_2 -Sättigung, durchschnittliche O_2 -Sättigung, Zeit mit O_2 -Sättigung unter 90 % bzw. 85 % und der Entsättigungsindex angegeben werden. Da ein Entsättigungsindex bis 5/h noch physiologisch ist, liegt der Wert von Herrn Mustermann mit 46/h viel zu hoch. Zudem hatte er im Mittel fünf schwer-

wiegende Enttächtigungen pro Stunde ($\leq 85\%$), die tiefste Enttäftung lag bei einem SpO_2 von 76% (norm: $95-98\%$) und die mittlere Dauer der Enttächtigungen war $36s \pm 15$ lang. Die beiden Kästen am unteren Abbildungsrand zeigen noch die Enttächtigungsverteilung und –dauer als Diagramm.

Dritte Seite (Abb. 16):

Auf der dritten Seite werden die Daten hinsichtlich der Körperposition angegeben und es wird ersichtlich, in welcher Körperlage die Apnoen bzw. Hypopnoen und Enttächtigungen erfolgen. Der Mobilitätsindex gibt zudem an, wie viele Lagewechsel pro Stunde stattfinden. Da respiratorische Ereignisse typischerweise in Rückenlage vorkommen, ist es nicht verwunderlich, dass Herr Mustermann die gesamte Schlafzeit in Rückenposition verbrachte. Bei ihm könnten Hilfsmittel eingesetzt werden, die eine Rückenlage im Schlaf verhindern (Tennisballmethode, spezielle Schulterkissen).

Vierte Seite (Abb. 17):

In Kasten „E“ wird die Dauer des Schnarchens bzw. des ruhigen Schlafes unter gleichzeitiger Angabe der mittleren Herzfrequenz dargelegt, welche in diesem Beispiel 97 ± 22 Schläge pro Minute betrug. Obwohl Schlafapnoe gehäuft mit Schnarchen auftritt, muss dies nicht zwingend miteinander assoziiert sein. Denn wie in diesem Beispiel ersichtlich, schnarcht Herr Mustermann nicht, obwohl er unter einer schweren OSA (RDI=52/h) leidet. Die Verteilung der Herzfrequenz ist in der Grafik dargestellt.

Fünfte Seite (Abb. 18):

In den Kästen „J“-„P“ ist die Schnarchzeit bezogen auf die Aufzeichnungszeit und die Körperlage angegeben. Es ist zu erkennen, dass Herr Mustermann einen ruhigen Schlaf ohne Schnarchen bzw. respiratorische Schnarchpausen in Rückenlage verbracht hat.

Im Folgenden wird nun das Beispiel einer Polygraphie-Auswertung dargestellt.

MAP Medizintechnik für Arzt u. Patient	Poly-MESAM für Windows 2.20		
KH			
Patient:	geb.:	Arzt:	
Aufzeichnung: 28.05.2009 22:00-07:00	Auswerter:	PID:	

1. Patientendaten			
Dateiname	: Max Mustermann	Arzt	:
Name	: Mustermann	PID	:
Vorname	: Max	Geschlecht	: m
Geb.datum	: 01.01.1950	Größe	: 185 cm
Straße	:	Gewicht	: 90 kg
Wohnort	:	BMI	: 26,3
Telefon	:	Diast. Druck	:

2. Aufzeichnung			
Aufzeichnungszeitraum	: 28.05.2009	: 22:00:00 - 07:00:00	Dauer: 09:00:00
Auswertungszeitraum	:	22:15:00 - 06:57:10	Dauer: 08:42:10
Analyseausschluß	:		Dauer: 00:00:00
SpO2-Artefakte	: 00:01:38	(0.31 % des Auswertungszeitraums)	
Aufzeichnungsgerät	: Poly-MESAM	(Windows)	

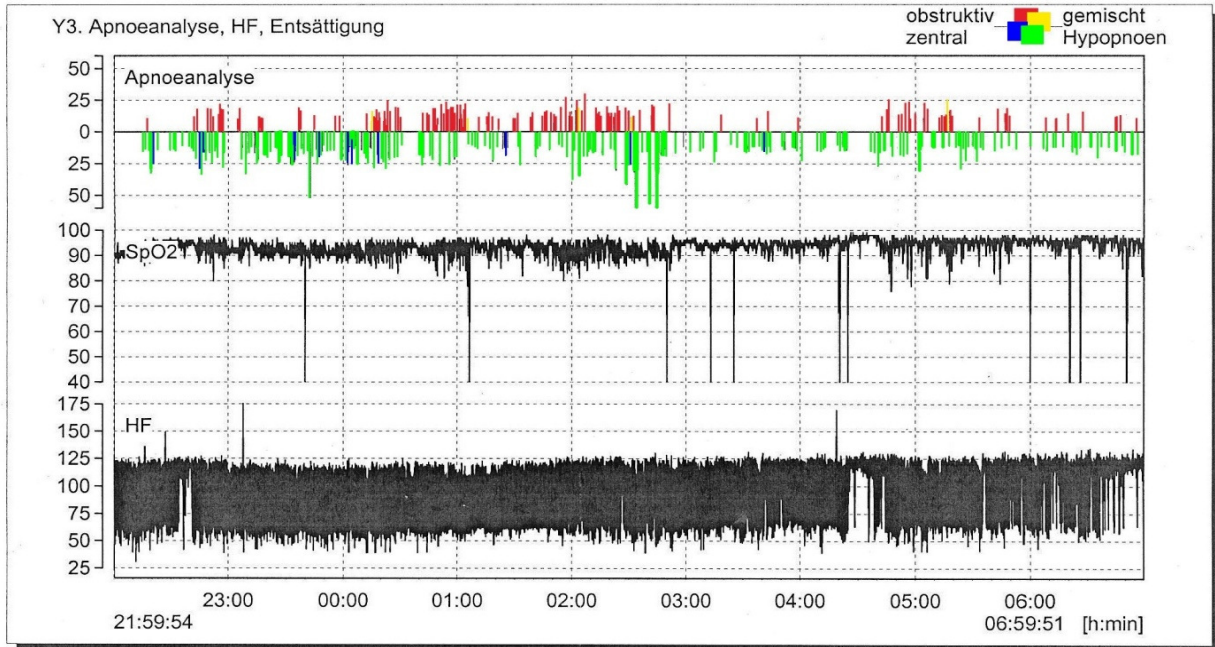
A. Indizes		
Parameter	Phasen / Stunde	Korrelation zum RDI
RDI	52	-
Apnoeindex	17	34 %
Hypopnoeindex	35	66 %
Entsättigungsindex	46	45 %
Herzfrequenzvariationsindex	33	25 %
Mobilitätsindex	0	0 %

B. Ergebnisse der Apnoeanalyse							
Klasse	Alle	10..20s	>20s	>40s	mittl. Dauer	max. Dauer	Index
obstruktiv	144	129	15	0	15 s ± 4	30 s	17
gemischt	6	4	2	0	16 s ± 6	26 s	1
zentral	2	2	0	0	12 s ± 1	12 s	0
gesamt	152	135	17	0	15 s ± 4	30 s	17
Hypopnoen	301	241	60	5	17 s ± 9	92 s	35

Abbildung 14: Erste Seite der Polygraphie-Auswertung.

RDI=Respiratory-Disturbance-Index; Herzfrequenzvariationsindex(HVI)=Anzahl der Herzfrequenzanstiege über einen gleitenden Schwellenwert pro Stunde Analysezeitraum, ein HVI >10 ist pathologisch; Mobilitätsindex=Anzahl der Lagewechsel/Stunde.

MAP Medizintechnik für Arzt u. Patient		Poly-MESAM für Windows 2.20	
KH			
Patient:	geb.:	Arzt:	
Aufzeichnung: 28.05.2009 22:00-07:00	Auswerter:	PID:	



C. Ergebnisse der Entsättigungsanalyse

Sauerstoffsättigung	SpO2 ≤ 100 %	SpO2 ≤ 90 %	SpO2 ≤ 85 %
Tiefste Entsättigung	76 %	76 %	76 %
Mittleres Minimum	88 % ± 3	87 % ± 2	82 % ± 2
Mittlere Sättigung	93 % ± 2	88 % ± 0	82 % ± 0
Mittlere basale Sättigung	94 % ± 4	89 % ± 0	81 % ± 0
Maximale Dauer	118 s	100 s	71 s
Mittlere Dauer	36 s ± 15	37 s ± 14	42 s ± 12
Anzahl der Entsättigungen	402	292	40
Entsättigungsindex	46 / h	34 / h	5 / h

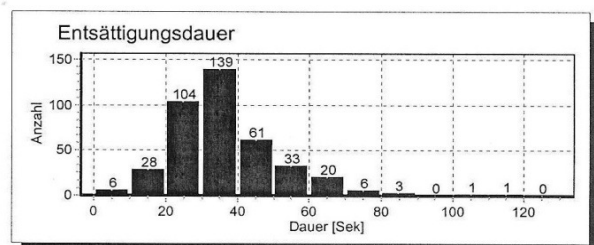
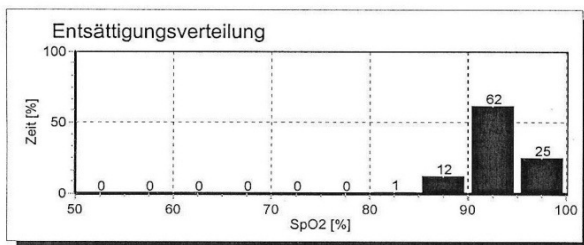


Abbildung 15: Zweite Seite der Polygraphie-Auswertung.

SpO₂=Sauerstoffsättigung in %. Die Apnoeanalyse stellt die Art und die Verteilung der verschiedenen Apnoen dar. SpO₂ ≤ 90 % bzw. ≤ 85 %=schwerwiegende Entsättigung. Die Mittelwerte werden mit der Standardabweichung ± angezeigt.

MAP Medizintechnik für Arzt u. Patient	Poly-MESAM für Windows. 2.20		
KH			
Patient:	geb.:	Arzt:	
Aufzeichnung: 28.05.2009 22:00-07:00	Auswerter:	PID:	

DA. Apnoen bezogen auf die Körperposition

Körper- position	verbrachte Zeit	Apnoen		Mittlere Dauer der Apnoen	Apnoen/ Position
		Anzahl	Index		
Links	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Rechts	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Rücken	08:42:10	152	17	15 s ± 4	100 %
Bauch	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Aufrecht	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
gesamt	08:42:10	152	17	15 s ± 4	100 %
Summe aller Lagewechsel				= 0	
Mobilitätsindex (Lagewechsel/Stunde)				= 0	

DH. Hypopnoen bezogen auf die Körperposition

Körper- position	verbrachte Zeit	Hypopnoen		Mittlere Dauer der Hypopnoen	Hypopnoen/ Position
		Anzahl	Index		
Links	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Rechts	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Rücken	08:42:10	301	35	17 s ± 9	100 %
Bauch	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Aufrecht	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
gesamt	08:42:10	301	35	17 s ± 9	100 %
Summe aller Lagewechsel				= 0	
Mobilitätsindex (Lagewechsel/Stunde)				= 0	

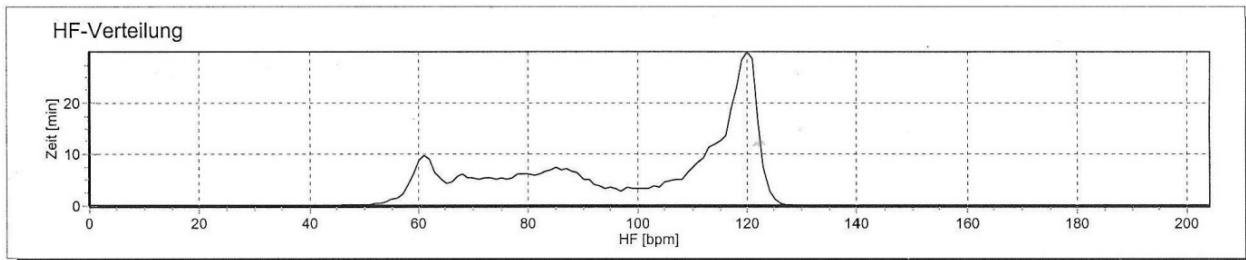
DS. Entsättigungen bezogen auf die Körperposition

Körper- position	verbrachte Zeit	Entsättigungen		Mittlere Dauer der Entsättigungen	Entsättigungen/ Position
		Anzahl	Index		
Links	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Rechts	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Rücken	08:42:10	402	46	36 s ± 15	100 %
Bauch	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
Aufrecht	00:00:00	0	0	0 s ± 0	0 %
gesamt	08:42:10	402	46	36 s ± 15	100 %
Summe aller Lagewechsel				= 0	
Mobilitätsindex (Lagewechsel/Stunde)				= 0	

**Abbildung 16: Dritte Seite der Polygraphie-Auswertung.
Apnoen/Hypopnoen und Entsättigungen hinsichtlich der Körperlage.**

MAP Medizintechnik für Arzt u. Patient	Poly-MESAM für Windows 2.20		
KH			
Patient:	geb.:	Arzt:	
Aufzeichnung: 28.05.2009 22:00-07:00	Auswerter:	PID:	

E. Schnarchen, Herzfrequenz			
Schnarchen	Auswertungsdauer		Herzfrequenz
	absolut	relativ	
Ruhiger Schlaf	08:42:10	100 %	97 bpm \pm 22
Gesamtschnarchzeit	00:00:00	0 %	0 bpm \pm 0
davon Zeit mit leisem Schnarchen	00:00:00	0 %	0 bpm \pm 0
Zeit mit lautem Schnarchen	00:00:00	0 %	0 bpm \pm 0
Zeit mit Störgeräuschen	00:00:00	0 %	0 bpm \pm 0
Summe	08:42:10	100 %	97 bpm \pm 22
Mittlere Herzfrequenzänderung Gesamtschnarchzeit/ruhiger Schlaf auf:			0.0 %



R. Körperlagezeitbezogene Apnoen und Hypopnoen								
Körper- position	Anzahl				Indizes			
	obstr.	Apnoen gem.		Hypo- pnoen	obstr.	Apnoen gem.		Hypo- pnoen
Links	0	0	0	0	0	0	0	0
Rechts	0	0	0	0	0	0	0	0
Rücken	144	6	2	301	16.5	0.7	0.2	34.6
Bauch	0	0	0	0	0	0	0	0
Aufrecht	0	0	0	0	0	0	0	0

Abbildung 17: Vierte Seite der Polygraphie-Auswertung.

Angabe von Dauer des Schnarchens bzw. des ruhigen Schlafes unter gleichzeitiger Angabe der mittleren Herzfrequenz. Die Grafik stellt die Verteilung der Herzfrequenz (HF) dar. Bpm=beats per minute=Schläge pro Minute.

MAP Medizintechnik für Arzt u. Patient		Poly-MESAM für Windows 2.20	
KH			
Patient:		geb.:	Arzt:
Aufzeichnung: 28.05.2009 22:00-07:00		Auswerter:	PID:

J. Ergebnisse der Schnarchanalyse

Körper- position	verbrachte Zeit	davon			
		Ruhiger Schlaf	mit leisem Schnarchen	mit lautem Schnarchen	mit Stör- geräuschen
Links	00:00:00	-	-	-	-
Rechts	00:00:00	-	-	-	-
Rücken	08:42:10	100 %	0 %	0 %	0 %
Bauch	00:00:00	-	-	-	-
Aufrecht	00:00:00	-	-	-	-
unbest.	00:00:00	-	-	-	-

O. Schnarchereignisse bezogen auf die Körperposition

Körper- position	verbrachte Zeit	Anzahl	Index
Links	00:00:00	0	0.00
Rechts	00:00:00	0	0.00
Rücken	08:42:10	0	0.00
Bauch	00:00:00	0	0.00
Aufrecht	00:00:00	0	0.00
unbest.	00:00:00	0	0.00
gesamt	08:42:10	0	0.00

P. Respiratorische Schnarchpausen bezogen auf die Körperposition

Position	Anzahl	Index	Mittlere Dauer	Längste Pause
Links	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s
Rechts	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s
Rücken	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s
Bauch	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s
Aufrecht	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s
unbest.	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s
gesamt	0	0.00	0.00 s ±0.00	0.0 s

Abbildung 18: Fünfte Seite der Polygraphie-Auswertung.

Angabe der Schnarchereignisse und Schnarchpausen bezogen auf die Körperposition.

2.4 Das „Follow-up“

Die Zeitspanne des „Follow-up“ begann am Tag der PV-Ablation und dauerte bis zum Abschluss der Polygraphie-Untersuchung an. Alle Patienten erhielten einen Tag vor der PV-Ablation einen Event-Recorder (Linhart et al., 2009). Der Event-Recorder, den es seit mehr als 20 Jahren als ambulante nichtinvasive Untersuchungsmethode gibt, ist Mittel der Wahl zur Abklärung nicht täglich auftretender arrhythmieverdächtiger Symptome. Er ist durch die höhere diagnostische Treffsicherheit bei selten auftretenden Symptomen weitaus effektiver als ein 24h-EKG und weniger belastend, da keine Dauerelektroden verwendet werden und das Gerät nicht ständig am Körper getragen werden muss. Diese kleinen digitalen Aufzeichnungsgeräte werden vom Patienten beim Auftreten von Symptomen wie Herzrasen oder Herzs stolpern auf die Haut im Brustbereich gedrückt und zeichnen dann eine EKG(1-2 Kanal)-Episode über 30-60 Sekunden auf (Crawford et al., 1999; Zimetbaum und Josephson, 1999; Steinbach et al., 1996; Brown et al., 1987). Für diese Studie war Standard-Aufzeichnungslänge für alle Aufnahmen 1 Minute. Die Patienten wurden angewiesen, ein EKG pro Tag über das Telefon zu übermitteln und zusätzliche Aufnahmen durchzuführen, falls VHF-Symptome auftreten sollten. Die Aufnahmen wurden einen Tag nach der PV-Ablation gestartet und für weitere drei Monate fortgeführt. Alle Aufnahmen wurden in Hinblick auf das Auftreten von VHF analysiert. Die ersten vier Wochen nach der PV-Ablation galten als „blanking period“, ein Intervall, in dem auftretende VHF-Ereignisse von der Analyse ausgeschlossen werden. Die PV-Ablation wurde als erfolgreich erachtet, sobald kein VHF mehr nach Ablauf der „blanking period“ auftrat. Die Patienten kamen drei Monate nach der Pulmonalvenenisolation in die Ambulanz, um die Nachsorge-Untersuchungen durchzuführen. Diese beinhalteten eine detaillierte Anamnese, eine klinische Untersuchung und ein 12-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG). Die Teilnehmer wurden anschließend in der Nachsorge von den zuständigen Kardiologen weiterbetreut und 3-monatlich ambulant einbestellt, um ein Routine-EKG und ein Langzeit-EKG durchzuführen. Dieses wurde ungeachtet jeglicher Symptome angefertigt. Bei asymptomatischem Vorhofflimmern im Routine-EKG oder im Event-Recorder, wurden diese Patienten als jene mit VHF-Rezidiven betrachtet. Als erfolgreich mit der PV-Ablation behandelte Patienten und somit zugehörig der Kontrollgruppe bezeichnete man diejenigen, die in den der Ablation folgenden mindestens sechs Monaten im Sinusrhythmus verblieben. Dem gegenüber wurde

fortwährend rezidivierendes VHF nach zwei oder mehrmalig erfolgten PV-Ablationen als resistentes paroxysmales VHF definiert. Darunter leidende Patienten wurden der Rezidiv-Gruppe zugeordnet.

2.5 Statistische Auswertung

Unter Zuhilfenahme der absoluten Werte wurden die quantitativen kontinuierlichen Variablen in Mittelwert und Standardabweichung ausgedrückt und die kategorischen Variablen in Prozenten ausgedrückt. Der Student'sche T-Test für unverbundene Stichproben wurde angewandt, um Unterschiede zwischen den zwei Gruppen in Hinblick auf quantitative abhängige Variablen zu verdeutlichen und somit einen Gruppenvergleich anhand der Mittelwerte zu ermöglichen. Der Chi-Quadrat-Test wurde benutzt, um die Unterschiede zwischen den kategorialen Variablen zwischen den zwei Gruppen zu untersuchen. Ein Signifikanzniveau (Irrtumswahrscheinlichkeit) von $p < 0,05$ (5 %) wurde für alle Tests angenommen. Die statistische Auswertung der Daten erfolgte mit dem Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Version 17, Chicago, Illinois, USA).

3. Ergebnisse

3.1 Patientencharakteristika

In der Studie wurden 46 Patienten untersucht. Dreiundzwanzig Patienten, die auch nach zwei PV-Ablationen an VHF-Rezidiven litten (Rezidiv-Gruppe) und weitere dreiundzwanzig Patienten, die nach einmaliger Pulmonalvenen-Isolation vorhofflimmerfrei waren (Kontroll-Gruppe). Das mittlere Alter der Patienten in der Rezidiv-Gruppe betrug 65 ± 7 Jahre und in der Kontroll-Gruppe 63 ± 10 Jahre. Das Geschlecht war zu 65 % in der Rezidiv-Gruppe und zu 74 % in der Kontroll-Gruppe männlich. Der Body Mass Index lag in der Rezidiv-Gruppe im Mittel bei $27,3 \pm 3,6$ kg/m² und in der Kontroll-Gruppe ähnlich bei $27,1 \pm 4,6$ kg/m² ($P=0,97$). Somit gibt es hinsichtlich dieser drei Charakteristika keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 4).

Variable	Rezidiv-Gruppe (n=23)	Kontroll-Gruppe(n=23)	P-Wert
Alter (Jahre)	65 ± 7	63 ± 10	0,23
Männliches Geschlecht	15 (65 %)	17 (74 %)	0,52
BMI (kg/m²)	27,3 ± 3,6	27,1 ± 4,6	0,97

Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Rezidiv- und der Kontroll-Gruppe.
BMI=Body Mass Index.

3.2 Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese

Hinsichtlich der Begleiterkrankungen und der Medikamenteneinnahme der Patienten beider Gruppen gab es, bis auf die Klasse-1C-Antiarrhythmika, keine signifikanten Unterschiede. Die kardiologischen Werte (wie Höhe der EF, Prävalenz einer KHK und der arteriellen Hypertension) zeigten zwischen beiden Gruppen kaum eine Differenz, wie auch nicht in Bezug auf den Kreatininwert oder die Anzahl der Diabetiker. Insgesamt ist allerdings eine Tendenz zur höheren Medikamenteneinnahme in der Rezidiv-Gruppe zu beobachten, wie man anhand der Werte in Tabelle 5 für ACE-Hemmer, Beta-Blocker, Statine, Amiodaron, Aspirin, Digitalis und Marcumar erkennen kann. Die Einnahme von Klasse-1C-Antiarrhythmika war in der Rezidiv-Gruppe signifikant höher (9 Patienten versus 0 Patienten, P=0,003).

Variable	Rezidiv-Gruppe(n=23)	Kontroll-Gruppe(n=23)	P-Wert
EF (%)	61 ± 8	63 ± 6	0,28
KHK (%)	3 (13 %)	2 (9 %)	0,64
Diabetes mel. (%)	4 (17 %)	3 (13 %)	0,68
Art. Hypertension (%)	14 (61 %)	12 (57 %)	0,55
Kreatinin (mg/dl)	1,2 ± 0,3	1,1 ± 0,3	0,58
ACE-Hemmer (%)	12 (52 %)	10 (43 %)	0,56
Beta-Blocker (%)	18 (78 %)	13 (57 %)	0,12
Statine (%)	8 (35 %)	4 (17 %)	0,15
Diuretika (%)	4 (17 %)	4 (17 %)	1,00
Amiodaron (%)	3 (13 %)	0 (0 %)	0,12
Klasse-1C (%)	9 (39 %)	0 (0 %)	0,003
Digitalis (%)	1 (4 %)	0 (0 %)	0,35
Ca ²⁺ -Antagonisten (%)	2 (9 %)	2 (9 %)	1,00
Aspirin (%)	8 (35 %)	6 (26 %)	0,39
Marcumar (%)	18 (87 %)	13 (56 %)	0,09

Tabelle 5: Klinische Charakteristika beider Gruppen.

EF=Ejektionsfraktion, KHK=Koronare Herzkrankheit, ACE=Angiotensin-Converting-Enzym.

3.3 Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe

Die Gesamtprävalenz der obstruktiven Schlafapnoe, definiert als AHI>5/h, betrug 67 %. Die Prävalenz von OSA in der Rezidiv-Gruppe war signifikant höher (87 % gegenüber 48 %, P=0,005) und die OSA schwergradiger (mittlerer AHI von 27 ± 22 gegenüber 12 ± 16 Ereignisse pro Stunde Schlaf, P=0,01) als in der Kontroll-Gruppe (Tabelle 6).

	Prävalenz von OSA (%)	Mittelwert AHI \pm Standard- Abweichung (Ereignisse/h)
Rezidiv-Gruppe	87 *	27 \pm 22 †
Kontroll-Gruppe	48 *	12 \pm 16 †
Gesamt	67	20 \pm 20

Tabelle 6: Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe und mittlerer AHI.

Mittelwert \pm Standardabweichung; *P<0,05, Chi-Quadrat-test; †P<0,05 T-Test für unverbundene Stichproben.

Der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) war nicht signifikant unterschiedlich zwischen beiden Gruppen (18 \pm 15 versus 11 \pm 13 Ereignisse/h, P=0,09). Die mittlere Sauerstoffsättigung war in beiden Gruppen ähnlich (93 % \pm 3 % versus 94 % \pm 2 %, P=0,13) und die Patienten beider Gruppen litten unter Schnarchen (103 \pm 156 versus 57 \pm 76 Ereignisse/h, P=0,25), wobei die Rezidiv-Gruppe tendenziell mehr schnarchte. Es waren nur vereinzelt zentrale Apnoen festzustellen (1 \pm 2 versus 1 \pm 1 Ereignisse/h, P=0,21). Desweiteren ergab die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen (6 \pm 3 versus 7 \pm 3, P=0,30) (Tabelle 7).

Variable	Rezidiv- Gruppe(n=23)	Kontroll- Gruppe(n=23)	P-Wert
ODI (Ereignisse/h)	18 ± 15	11 ± 13	0,09
Mittlere O ₂ -Sättigung (%)	93 ± 3	94 ± 2	0,13
Min. O ₂ -Sättigung (%)	79 ± 11	79 ± 10	0,88
Mittlere Dauer der Entsättigung (s)	38 ± 11	36 ± 8	0,52
ESS-Wert	6 ± 3	7 ± 3	0,30
Herzfrequenz (bpm)	64 ± 14	61 ± 6	0,56
ZAI (Ereignisse/h)	1 ± 2	1 ± 1	0,21
SI (Ereignisse/h)	103 ± 156	57 ± 76	0,25

Tabelle 7: Ergebnisse der Polygraphie-Untersuchung.

Zum statistischen Vergleich wurde der T-Test für unabhängige Stichproben benutzt. Mittelwert ± Standardabweichung, ODI=O₂-Entsättigungs-Index, ESS=Epworth Sleepiness Scale, ZAI=zentraler Apnoe-Index, SI=Schnarch-Index.

Die in dieser Untersuchung gewonnenen Ergebnisse zeigen, dass die vorangestellte Annahme, dass der Misserfolg von PV-Ablationen mit obstruktiver Schlafapnoe zusammenhängt, bestätigt werden konnte.

4. Diskussion

4.1 Prävalenz von OSA und VHF

Dies ist die erste Studie, die die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalen Vorhofflimmern nach Pulmonalvenen-Ablation untersucht und dabei eine hohe Prävalenz von 87 % aufzeigt.

Als Hauptergebnis zeigte sich, dass die Patienten der Rezidiv-Gruppe eine signifikant höhere Prävalenz der OSA als die Patienten der Kontroll-Gruppe hatten. Dieses deutet auf einen großen Einfluss der OSA auf den Therapieerfolg des VHF hin.

In der Studie wurden 46 rhythmologische Patienten hinsichtlich der obstruktiven Schlafapnoe (gemessen mit einer ambulanten Polygraphie) untersucht. Die Zuordnung zu einer der beiden Gruppen erfolgte nach Anzahl der bereits durchgeführten PV-Ablationen und deren Therapieerfolg. Frühere Studien wiesen bereits einen Zusammenhang von OSA und rezidivierendem VHF nach (Gami et al., 2004; Kanagala et al., 2003; Jongnarangsin et al., 2008), jedoch wurde die Rolle der OSA in Bezug auf die Therapieresistenz des VHF nach PV-Ablation noch nicht geklärt.

Im Jahre 2006 haben Sauer et al. das akute Wiederauftreten von VHF nach PV-Ablation in Verbindung mit klinischen Faktoren untersucht und herausgefunden, dass insbesondere ältere Patienten mit persistierendem VHF, Hypertension, erweitertem linken Vorhof und einer Schlafapnoe ein weitaus höheres Risiko aufweisen, ein VHF-Rezidiv nach Ablation zu entwickeln. Es erfolgten jedoch keine Polygraphien; die Daten zur Schlafapnoe ergaben sich aus der Anamnese (Sauer et al., 2006).

Die obstruktive Schlafapnoe war in der Rezidiv-Gruppe dieser vorliegenden Studie nicht nur signifikant häufiger, sondern auch signifikant ernster als in der Kontroll-Gruppe, erkennbar anhand der höheren AHI- und ODI-Werte, obwohl kein Unterschied zwischen beiden Gruppen in Hinblick auf die Epworth Sleepiness Scale festzustellen war.

Die bisher größte veröffentlichte Studie, die einen Zusammenhang zwischen VHF und der obstruktiven Schlafapnoe (ebenso definiert als $AHI > 5/h$) zeigte, führte Gami und Kollegen 2007 durch. Diese beinhaltete eine retrospektive Kohortenstudie von 3542

Erwachsenen ohne bekanntes VHF, bei denen zwischen den Jahren 1987 und 2003 eine diagnostische Polysomnographie durchgeführt wurde. Es wurde ein signifikanter Einfluss von OSA unabhängig von Übergewicht auf neu aufgetretenes VHF bei Patienten unter 65 Jahre belegt (Gami et al., 2007). Die vorliegenden Ergebnisse entsprechen somit der Studie von Gami und Kollegen von 2007, sind jedoch im Gegensatz zu Gami altersunabhängig, da in beiden Gruppen ein nahezu gleiches mittleres Alter vorlag. In der Abbildung 19 ist die Kurve der Häufigkeit für neu auftretendes VHF von Patienten unter 65 Jahre mit und ohne vorliegender OSA dargestellt. Nennenswert ist bei der Studie von Gami et al., dass bei den Patienten unter 65 Jahren die nächtliche Verminderung der Sauerstoffsättigung als Folge der OSA und nicht der AHI als unabhängiger Einflussfaktor von neu auftretendem VHF galt.

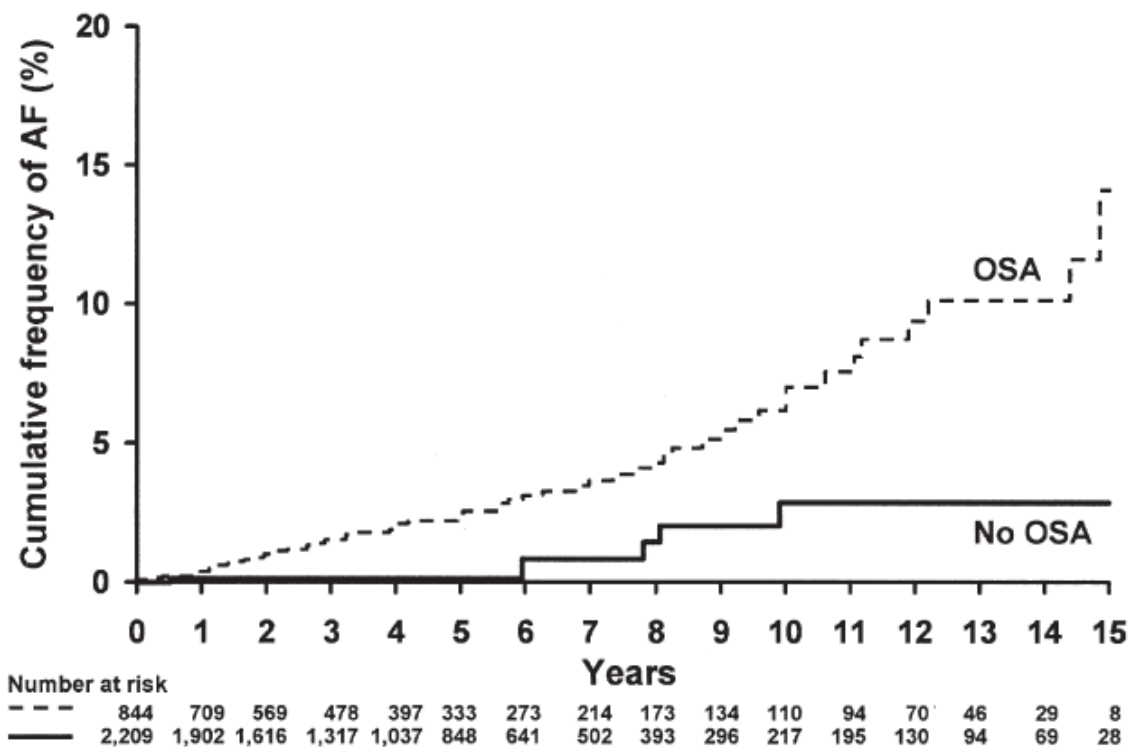


Abbildung 19: Inzidenz von VHF.

Auftreten von VHF basierend auf An- oder Abwesenheit von obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten <65 Jahre (Gami et al., 2007).

Einige weitere Studien zeigten ebenfalls, dass der Sauerstoff-Sättigungswert (ODI) scheinbar eine höhere Aussagekraft bezüglich des Vorkommens von VHF hat als der

AHI-Wert (Tanigawa et al., 2006). Ob jedoch diese Erkenntnis eine zugrunde liegende okkulte kardiopulmonale Dysfunktion widerspiegelt oder ein Indikator für Übergewicht ist, bleibt weiterhin unklar. Es kann durchaus möglich sein, dass der AHI im Vergleich zum ODI ein nicht genügend sensitiver Parameter zur Bestimmung des Risikos für Herzrhythmusstörungen ist.

Unsere Daten bezeichnen jedoch den AHI als den wichtigeren Faktor in Bezug auf das Wiederauftreten von VHF nach PV-Ablation und den ODI und die mittlere Sauerstoffsättigung als eher untergeordnete Faktoren. Zusätzlich kann man aus der Studie folgern, dass das Behandlungsergebnis nach PV-Ablation nicht von der Tagesmüdigkeit und den subjektiven Beschwerden der Patienten abgeleitet werden kann, da es keinen Unterschied zwischen den beiden Gruppen in Hinblick auf die Epworth Sleepiness Scale gab und die subjektive Einschätzung anscheinend nicht mit dem objektiven Untersuchungsergebnis übereinstimmt. Obgleich die Möglichkeit besteht, dass diese OSA-Faktoren in größeren Studien signifikant sein könnten.

Die Teilnehmer an unserer Studie wurden ausschließlich nach dem Kriterium des therapieresistenten paroxysmalen VHF ausgewählt, um einen Selektionseffekt und somit eine Verzerrung der Studie zu vermeiden. Während andere Untersuchungen schon früher den Zusammenhang von rezidivierendem VHF und der OSA testeten, wurden die Patienten der Studie von Chilukuri et al. nicht nach dem hier benutzten Einschlusskriterium des rezidivierenden VHF berücksichtigt (d.h. mindestens zwei fehlgeschlagene PV-Ablationen). Deren Patientenpopulation bestand aus 210 VHF-Patienten, die sich einer PV-Ablation unterzogen hatten. Diese wurden mit Hilfe des Berliner Fragebogens in eine Gruppe mit niedrigem Risiko und in eine Gruppe mit hohem Risiko für OSA eingeteilt. Nach durchschnittlich 25 Monaten waren von der Gruppe mit niedrigem Risiko noch 85 % der Patienten VHF-frei und von der Gruppe mit hohem Risiko lediglich noch 70 % VHF-frei. Chilukuri et al. empfahlen die Risikoeinschätzung der PV-Ablationspatienten hinsichtlich der obstruktiven Schlafapnoe mit Hilfe des Berliner Fragebogens (BQ), um jene betroffenen Patienten zu erfassen, im Weiteren deren OSA zu therapieren und somit das Ergebnis der PV-Ablation wesentlich verbessern zu können. Der Berliner Fragebogen ist ein diagnostisches Mittel, welches 13 Fragen zu den typischen Symptomen der OSA beinhaltet, um Patienten mit einem hohen Risiko für OSA zu ermitteln. Indem wir in unserer Studie eine Polygraphie bei den symptomatischen wie

auch bei den asymptomatischen Patienten durchführten, war es uns möglich, sehr klar zu differenzieren, ob ein Patient unter einer OSA litt oder nicht. Darin unterscheidet sich die Studie grundlegend von früheren Studien, welche lediglich einen Fragebogen zur Diagnose einer OSA einsetzten (Gami et al., 2004; Chilukuri et al., 2009; Sauer et al., 2006).

In der durchgeführten Studie bestand eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von 48 % unter den erfolgreich abladierten Patienten, welche vergleichbar ist mit der Prävalenz der OSA von 49 % unter den VHF-Patienten der in 2004 erschienenen Studie von Gami und Kollegen (Gami et al., 2004). Eine bevölkerungsbezogene Kohortenstudie von Somers et al. zeigte, dass annähernd einer aus fünf Erwachsenen eine milde OSA hat ($AHI \geq 5$) und circa einer aus 15 Erwachsenen sogar unter einer mittleren bis schweren OSA ($AHI \geq 15$) leidet (Somers et al., 2008). Darüber hinaus zeigte unsere Studie sogar eine signifikant höhere Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit therapieresistentem paroxysmalen VHF (87 %), bei denen eine zuverlässige und geltende diagnostische Methode und Definition der OSA angewandt wurde. Eine der anderen Studien untersuchte das Wiederauftreten von VHF nach elektrischer Kardioversion bei drei verschiedenen Patientengruppen: Patienten mit CPAP-behandelter OSA, Patienten mit unbehandelter OSA sowie eine Kontrollgruppe mit noch nicht auf OSA untersuchten Patienten (Kanagala et al., 2003). 42 % der mit CPAP-behandelten Patienten zeigten eine Wiederkehr des VHF, wohingegen es bei 82 % der unbehandelten Patienten zu einem VHF-Rezidiv kam. Interessanterweise war die Rezidivrate der behandelten Personen sogar niedriger als die derjenigen in der Kontrollgruppe (53 %). Höchstwahrscheinlich lag dieser Umstand daran, dass die Kontrollgruppe auch Patienten enthielt, bei denen eine OSA noch nicht diagnostiziert wurde. Diese Studie von Kanagala und Kollegen liefert weitere Belege, dass die OSA und ihre Therapie den Verlauf von VHF beeinflussen könnte. Die neueste Studie zu dem Thema des Zusammenhangs von OSA und VHF wurde von Matiello et al. im August 2010 veröffentlicht. Darin wurden 174 Patienten ohne bekannte OSA vor PV-Ablation mit dem Berliner Fragebogens (BQ) befragt. Anschließend wurden jene Patienten, die einen hohen BQ-Wert im Fragebogen erreichten, der Gruppe mit einem hohen Risiko für OSA zugeteilt und diese erhielten anschließend eine Schlafuntersuchung mittels eines Screeninggerätes für Schlafapnoe (ApneaLink, ResMed). So erhielten die Untersucher drei Gruppen: eine Gruppe mit

einem niedrigen Risiko für OSA (laut des BQ oder $AHI < 10$), eine Gruppe mit milder OSA ($AHI 10-30$) und eine Gruppe mit schwerer OSA ($AHI > 30$). Die Patienten der ersten Gruppe waren im Durchschnitt nach einer PV-Ablation zu 48,5 % VHF-frei, die der zweiten Gruppe zu 30,4 % und die der dritten Gruppe nur zu 14,3 % VHF-frei. Somit unterstützt die Studie von Matiello et al. die Aussage dieser Arbeit, dass die Anwesenheit von OSA bei VHF-Patienten ein unabhängiger Vorhersageparameter zum Versagen der PV-Ablationstherapie ist. Jedoch gibt es bei der neuen Studie von Matiello und Kollegen eine große Einschränkung hinsichtlich der Patientenpopulation, da lediglich die Patienten, die einen hohen BQ-Wert hatten, eine Schlafuntersuchung erhielten und nicht alle Patienten, die an der Studie teilnahmen, so wie in der hier vorliegenden Studie. Somit sind höchstwahrscheinlich einige Patienten, die eine noch nicht diagnostizierte, asymptomatische OSA haben, unentdeckt geblieben und fälschlicherweise der Gruppe mit einem niedrigen Risiko für OSA zugeteilt worden. Denn, wie man in der vorliegenden Studie sehen kann, ist die subjektive Einschätzung der Patienten hinsichtlich ihrer Einschlafneigung nicht übereinstimmend mit den tatsächlichen Werten einer Polygraphie: Der AHI in der Rezidiv-Gruppe war signifikant höher als in der Kontroll-Gruppe, die Werte der Epworth Sleepiness Scale jedoch in beiden Gruppen nahezu gleich hoch. Auch Professor C. Stellbrink hat in einem aktuellen Editorial zu der Matiello-Arbeit angemerkt, dass zwischen den verschiedenen Gruppen Unterschiede in den „Baseline“-Charakteristika liegen. In der Gruppe mit schwerer OSA waren die Patienten älter, übergewichtiger und wiesen eine höhere Inzidenz von persistierendem VHF, Hypertension sowie von kardiologischen Erkrankungen auf, welche alle Risikofaktoren für VHF sind. Obgleich einige dieser Unterschiede nicht das Level der statistischen Signifikanz erreichten, scheinen die Patienten der Gruppe mit schwerer OSA in einem insgesamt schlechteren Allgemeinzustand gewesen zu sein als die Patienten der Gruppe mit leichter OSA. Die Studie liefert überdies keine Informationen darüber, wie viele Patienten welche Antiarrhythmika einnahmen und an welcher Art von VHF sie litten. Jedoch stützt die Studie von Matiello und Kollegen das vorliegende Ergebnis, dass die obstruktive Schlafapnoe einen Einfluss auf den Erfolg von PV-Ablationen hat (Matiello et al., 2010; Stellbrink, 2010). In der nachfolgenden Tabelle 8 sind die Studien, die bereits einen Zusammenhang zwischen OSA und VHF untersucht haben, zusammengefasst.

Autor	Patientenzahl (n)	Kollektiv	Methode	Follow-up (Monate)	Ergebnis
Kanagala et al., 2003	118	OSA ± CPAP-Behandlung nach Kardioversion von VHF	EKG/ klin. Untersuchung	12	Zusammenhang von OSA und rezidivierendem VHF nach Kardioversion 82 % (unbehandelte OSA) vs. 42 % (behandelte OSA) vs. 53 % (unbekannt ob OSA)
Jongnarangsin et al., 2008	324	PV-Ablation bei VHF ± OSA/ Adipositas	Polysomnographie	7 ± 4	Zusammenhang von OSA und rezidivierendem VHF nach PV-Ablation OR 3,04
Gami et al., 2007	3542	Kein bekanntes VHF	Polysomnographie	56,5	Zusammenhang von OSA und neuauftretendem VHF HR (hazard ratio) 2,18
Tanigawa et al., 2006	1763	-	Pulsoxymeter	-	Zusammenhang von OSA und VHF OR 2,47 für AHI 5-15 OR 5,66 für AHI>15
Chilikuri et al., 2009	210	PV-Ablation bei VHF	Berliner Fragebogen(BQ)	25 ± 12	OSA als Vorhersageparameter für VHF-Rezidive nach PV-Ablation OR 4,53
Sauer et al., 2006	424	PV-Ablation	EKG, Anamnese, Echokardiogramm	21,7 ± 9,4	OSA, Hypertension, höheres Alter und erweitertes linkes Atrium als Risikofaktoren für VHF-Rezidive nach PV-Ablation OR 2,67
Matiello et al., 2010	174	PV-Ablation	Echokardiogramm, klin. Untersuchung, BQ, bei hohem BQ-Ergebnis Polysomnographie	17 ± 11,5	Schwere OSA (AHI>30) als unabhängiger Vorhersageparameter für VHF-Rezidive nach PV-Ablation HR 1,870

Tabelle 8: Übersicht der Studien zu dem Zusammenhang von OSA und VHF.

OSA=obstruktive Schlafapnoe, VHF=Vorhofflimmern, OR=Odds Ratio, CPAP=Continuous Positive Airway Pressure, PV=Pulmonalvene, EKG=Elektrokardiogramm, AHI=Apnoe-Hypopnoe-Index.

4.2 Mögliche Pathophysiologie

Es bestehen verschiedene Mechanismen, durch welche die OSA prädisponierend für VHF sein kann. Die Obstruktion der oberen Atemwege und der damit verminderte oder stillstehende Atemfluss führen zu einer Aktivierung des Sympathikus, Erweiterung des linken Ventrikels, transmuralen Druckveränderungen und intermittierender Hypoxämie/Hyperkapnie. Durch diese Hypoxämie und Stimulation arterieller Chemozeptoren kommt es zu oxidativem Stress und einer damit verbundenen hypoxie-getriggerten systemischen Inflammation. Im weiteren Verlauf führt dies zu einer Endothelschädigung und die lokale atriale Inflammation zu einer Verschlechterung des VHF (Tao et al., 2008; Somers et al., 2008; Jelic et al., 2008). Eine Erweiterung des linken Atriums kann durch die erhöhte Nachlast und eine linksventrikuläre Dysfunktion verursacht werden, wofür eine durch Blutgasveränderungen und Weckreaktionen („arousal“) bedingte reflektorische Sympathikusaktivierung mit konsekutiv erhöhtem Vasokonstriktorentonus verantwortlich gemacht wird (Bradley und Floras, 2003). Der negative intrathorakale Druck kann außerdem durch Blutdruckerhöhungen den Scherstress der Gefäßwand verstärken und zudem durch Nachlasterhöhung die diastolische Funktion weiter vermindern (Arias et al., 2005). Mechanische Effekte führen durch den resultierenden negativen intrathorakalen Druck zu einer atrialen Dehnung und somit zu einer gesteigerten atrialen Vulnerabilität (Fuster et al., 2006; Lopez-Jimenez et al., 2008). Diese Erweiterung und Dehnung des Vorhofmyokards und das damit verbundene Remodeling an den Pulmonalvenen werden als ein auslösender Faktor der PV-Arrhythmogenität angesehen, zu deren Aufrechterhaltung eine Fibrosierung der atrialen Fasern beitragen kann (Bode et al., 2000; Jais et al., 2000; Arias und Sanchez, 2007). In Abbildung 20 ist der pathophysiologische Zusammenhang von OSA und VHF aufgezeigt. Mit Hilfe der Abbildung wird verdeutlicht, dass die OSA eine multifaktoriell bedingte Erkrankung ist, der exogene Risikofaktoren und genetische Disposition zugrunde liegen.

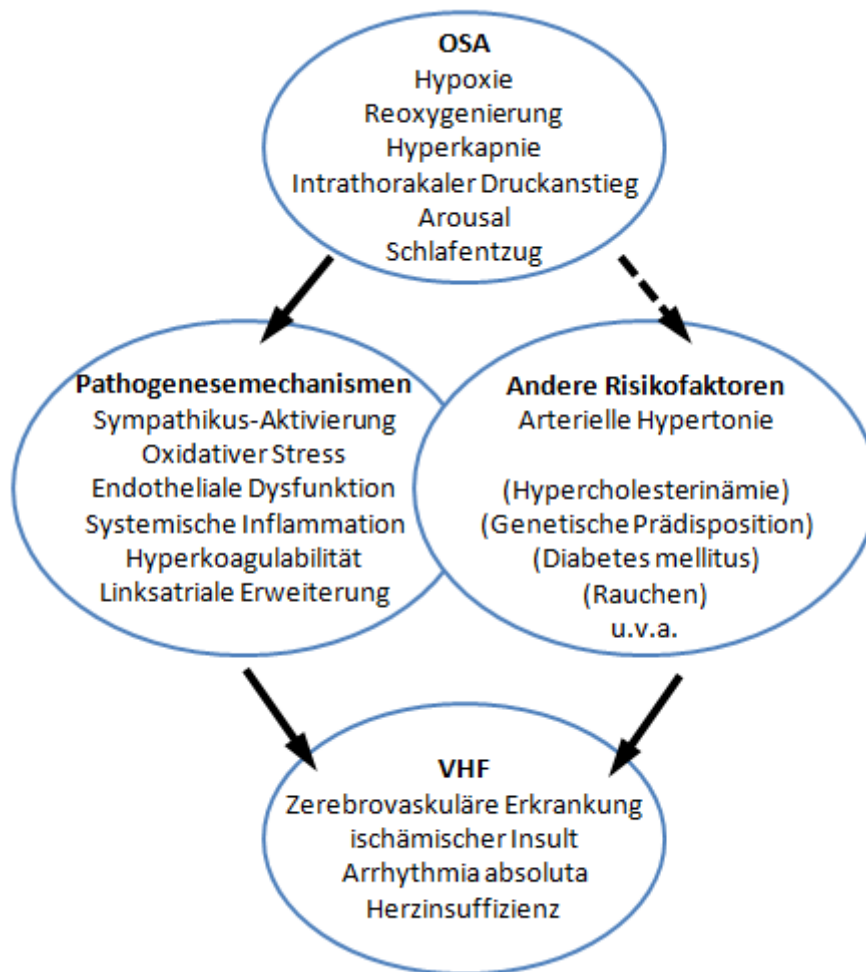


Abbildung 20: Pathophysiologischer Zusammenhang von OSA und VHF.

Die akuten OSA-Effekte (oben) induzieren mehrere Pathogenesemechanismen (links), die VHF (unten) fördern. Das Ausmaß und die Entwicklung des VHF wird zusätzlich von dem Einfluss auf und die Interaktion mit den Risikofaktoren (rechts) bestimmt. OSA=obstruktive Schlafapnoe, VHF=Vorhofflimmern.

4.3 Mögliche therapeutische Konsequenz

Die vorliegende Studie zeigt übereinstimmend mit vorherigen Studien, die den Zusammenhang von OSA und rezidivierendem VHF nach PV-Ablation belegen (Sauer et al., 2006; Chilikuri et al., 2009; Jongnarangsin et al., 2008; Matiello et al., 2010), dass das Erkennen und Behandeln von OSA früher und konsequenter geschehen sollte, so dass sich im besten Fall erst gar kein VHF entwickeln kann. In der klinischen Praxis könnte zunächst ein Screening durch Evaluation von Adipositas, Schnarchen, beobachteten Atempausen und Tagesmüdigkeit sinnvoll sein. Insbesondere bei Patienten, die sich

einer PV-Ablation unterziehen, könnte diese Evaluation in Hinblick auf den Erfolg der PV-Ablation sehr wichtig sein. Im Weiteren wäre dann eine Polygraphie-Diagnostik angezeigt und bei Feststellung einer OSA könnte dann eine nächtliche CPAP-Beatmung durchgeführt werden. Vor einer definitiven Empfehlung sollten jedoch zuvor randomisiert-kontrollierte Studien durchgeführt werden. Anschließend müsste man entscheiden, ob alle neu-diagnostizierten OSA-Patienten behandelt werden oder ob eine Therapie erst ab einem gewissen AHI-Wert, beispielsweise ab einem $AHI > 15$, beginnen sollte.

4.4 Limitationen der Studie

An Stelle einer Polysomnographie wurde in dieser Studie eine Polygraphie durchgeführt. Der Unterschied zwischen den beiden Methoden liegt darin, dass die Polysomnographie zusätzlich ein EEG, ein EMG und ein EOG beinhaltet. Es konnte allerdings in zahlreichen Studien nachgewiesen werden, dass die ambulanten Polygraphiegeräte eine hohe Sensitivität und Spezifität hinsichtlich der OSA gewährleisten (Quintana-Gallego et al., 2004).

Unser Patientenkollektiv bestand zu 70 % aus Männern. Studien zeigten bereits, dass das männliche Geschlecht einer der Risikofaktoren für OSA darstellt. Daraus lässt sich ableiten, dass die Prävalenz von OSA bei den VHF-Patienten eventuell nicht so hoch gewesen wäre, wenn sich mehr Frauen unter den Teilnehmern der Studie befunden hätten (Caples et al., 2005, Young et al., 2002b). Da es aber im Wesentlichen um den Unterschied zwischen den beiden Gruppen unserer Studie geht und zwischen diesen der Anteil der Männer ähnlich hoch und sogar in der Kontroll-Gruppe etwas höher ist, kann diese Tatsache vernachlässigt werden.

Eine weitere Einschränkung der Aussagekraft der Studie liegt darin begründet, dass die Studie erst nach PV-Ablation durchgeführt wurde. Durch diesen Umstand ist die Richtung des Kausalzusammenhanges von OSA und VHF nicht endgültig zu klären, und es ist dabei zu bedenken, ob die vermeintliche Ursache in Wirklichkeit das vermeintliche Ergebnis bewirkt hat oder andere Faktoren die Ursache für beide Krankheiten sind und nur ein scheinbarer kausaler Zusammenhang besteht. Zudem kann lediglich empirische Evidenz zur Stärkung der Hypothese geliefert werden, nicht aber der anerkannte Beleg.

5. Zusammenfassung

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung im klinischen Alltag, und aufgrund der älter werdenden Gesellschaft in den westlichen Ländern und der Zunahme von Risikofaktoren wie Hypertonie, Adipositas und Diabetes steigt die Zahl der VHF-Patienten stetig an. Obwohl es eine Vielzahl an möglichen Ursachen für das VHF gibt, sind etliche Vorhofflimmerpatienten resistent gegen jegliche pharmakologische und nicht-pharmakologische Therapie. Der Nachweis einer weiteren Ursache für das VHF kann auch in Hinblick auf neue therapeutische Möglichkeiten von großem Interesse sein. Ein solcher Faktor, der einen unabhängigen Effekt auf VHF hat, könnte die obstruktive Schlafapnoe sein.

Ziel dieser Arbeit war es, einen Zusammenhang zwischen VHF und der Prävalenz von OSA zu prüfen, insbesondere bei rezidivierendem paroxysmalen VHF nach PV-Ablation. Des Weiteren wurde nach einer Abhängigkeit des VHF vom Schweregrad der OSA gesucht.

Es wurden 46 Patienten mit therapieresistentem paroxysmalen VHF untersucht, von denen 23 auch nach zwei PV-Ablationen weiterhin an VHF litten (Rezidiv-Gruppe). Weitere 23 Patienten waren nach einmaliger PV-Ablation seit mindestens sechs Monaten VHF-frei (Kontroll-Gruppe). Jeder der 46 Patienten unterzog sich einer nächtlichen ambulanten Polygraphie. Die beiden Gruppen wurden in Bezug auf Alter, Geschlecht und Ejektionsfraktion angeglichen. Die Patienten waren im späten mittleren Alter (65 ± 7 gegenüber 63 ± 10 Jahre, $P=0,23$), übergewichtig (BMI $27,3 \pm 3,6$ gegenüber $27,2 \pm 4,6$ kg/m^2 , $P=0,97$) und weißer Hautfarbe (100 %).

Es wurde festgestellt, dass die Prävalenz von OSA, definiert als $\text{AHI} > 5$, in der Gruppe der Patienten mit wiederkehrendem paroxysmalen VHF signifikant höher war (87 %) als in der Kontrollgruppe (48 %, $P=0,005$). Ein weiteres Ergebnis ist, dass die OSA in der Rezidiv-Gruppe signifikant schwerer als in der Kontroll-Gruppe war, indiziert durch die Frequenz von Apnoe- und Hypopnoephasen (mittlerer AHI 27 ± 22 gegenüber 12 ± 16 Ereignisse/h Schlaf, $P=0,01$). Die Gesamtprävalenz der obstruktiven Schlafapnoe betrug 67 %.

Dieses Ergebnis zeigt, dass die OSA eine der zugrunde liegenden Ursachen ist, welche zur Wiederkehr von VHF führt. Zudem weist es auf einen engen Zusammenhang

zwischen OSA und rezidivierendem VHF hin und stärkt die Theorie, dass zwischen den beiden Erkrankungen eine kausale Beziehung besteht und OSA eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Vorhofflimmerns spielt.

Das Wissen über den negativen Effekt einer obstruktiven Schlafapnoe auf Vorhofflimmern und die neue Erkenntnis der außergewöhnlich hohen Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe unter den Patienten mit rezidivierendem paroxysmalen VHF sollten dazu führen, dass in Zukunft bei Patienten mit therapieresistentem VHF eine OSA als der eigentlich auslösende Mechanismus in Betracht gezogen wird.

Zusätzliche interventionelle, randomisierte und prospektive Studien sind zwingend notwendig, um den naheliegenden positiven Effekt einer CPAP-Therapie auf den Verlauf von therapieresistentem VHF zu evaluieren und so den Leidensdruck der Patienten und das Therapieversagen einer PV-Ablation weiter zu verringern.

Anhang: Publikation

High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation

Objectives - To address the question whether obstructive sleep apnea (OSA) is associated with the recurrence of paroxysmal atrial fibrillation (AF) in patients treated with >2 pulmonary vein isolation procedures.

Patients and methods - In this study, we included adults with therapy-resistant symptomatic paroxysmal AF, defined as AF recurring after >2 PV-isolation procedures (n=23). For comparison, we selected another cohort of patients being successfully treated by 1 PV isolation without AF recurrence within 6 months (n=23). PV isolation was performed by radiofrequency with an open irrigated tip catheter. Each of the forty-six participants completed an overnight polygraphic study. The two groups were matched for age, gender and ejection fraction. Patients were late middle-aged (65 ± 7 vs. 63 ± 10 years, $P=0.23$), white (100 %) and over-weight (BMI 27.3 ± 3.6 vs. 27.2 ± 4.6 kg/m², $P=0.97$).

Results - The prevalence of sleep apnea, defined as an apnea-hypopnea index (AHI) of >5 per hour of sleep, was 87 % in patients with therapy-resistant AF compared to 48 % in the control cohort ($P=0.005$). In addition, OSA was more severe in the resistant AF group indicated by a significantly higher AHI (27 ± 22 vs. 12 ± 16 , $P=0.01$).

Conclusion - The extraordinarily high prevalence of sleep apnea in patients with recurrent paroxysmal AF supports its presumable role in the pathogenesis of AF and demands further controlled prospective trials. Moreover, OSA should inherently be considered in patients with therapy resistant AF.

Veröffentlicht unter:

Hoyer FF, Lickfett LM, Mittmann-Braun E, Ruland C, Kreuz J, Pabst S, Schrickel J, Juergens U, Tasci S, Nickenig G, Skowasch D. High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. J Interv Card Electrophysiol 2010; 29: 37-41

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Elektrokardiogramm, in dem VHF erkennbar ist.	6
Abbildung 2: EHRA-Klassifizierung von VHF-Symptomen.....	12
Abbildung 3: Formen des VHF und therapeutische Möglichkeiten (frei nach Lévy et al., 2003).	14
Abbildung 4: Anatomie des linken Atriums.....	15
Abbildung 5: Polysomnographie einer obstruktiven Schlafapnoe.....	18
Abbildung 6: Prävalenz von OSA bezüglich des Alters in der Sleep Heart Health Study ..	20
Abbildung 7: Mechanismus der obstruktiven Hypopnoe und Apnoe	21
Abbildung 8: Beispiel einer Unterkieferprotusionsschiene vor und nach Anpassung	24
Abbildung 9: CPAP-Gerät und dessen Anwendung.....	24
Abbildung 10: Vorgehen bei OSA je nach AHI und Risikofaktoren.....	25
Abbildung 11: Polysomnographie-Ergebnis einer zentralen Schlafapnoe.....	27
Abbildung 12: PV-Isolation der linken oberen Pulmonalvene.....	31
Abbildung 13: Anwendung des PolyMesam-Gerätes zur ambulanten Polygraphie.....	33
Abbildung 14: Erste Seite der Polygraphie-Auswertung.....	37
Abbildung 15: Zweite Seite der Polygraphie-Auswertung.	38
Abbildung 16: Dritte Seite der Polygraphie-Auswertung.	39
Abbildung 17: Vierte Seite der Polygraphie-Auswertung.	40
Abbildung 18: Fünfte Seite der Polygraphie-Auswertung.....	41
Abbildung 19: Inzidenz von VHF.	49
Abbildung 20: Pathophysiologischer Zusammenhang von OSA und VHF.	55

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: CHADS2-Score zur Abschätzung des Schlaganfallrisikos bei VHF.....	16
Tabelle 2: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score (Weiterentwicklung des CHADS2-Score).	17
Tabelle 3: Epworth Sleepiness Scale	32
Tabelle 4: Anthropometrische Daten der Rezidiv- und der Kontroll-Gruppe.....	44
Tabelle 5: Klinische Charakteristika beider Gruppen.....	45
Tabelle 6: Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe und mittlerer AHI.....	46
Tabelle 7: Ergebnisse der Polygraphie-Untersuchung.	47
Tabelle 8: Übersicht der Studien zu dem Zusammenhang von OSA und VHF.....	53

Literaturverzeichnis

- 1 Allessie MA, Lammers WJ, Bonke FI, Hollen J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. In: Zipes DP, Jalife J, eds. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias*. New York, NY: Grune&Stratton 1985: 265-275
- 2 Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kléber AG, Lab MJ, Legato MJ, Rosen MR, Schwartz PJ, Spooner PM, Van Wagoner DR, Waldo AL. Pathophysiology and prevention of atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 103: 769-777
- 3 American Academy of Sleep Medicine Task Force: Flemons WW, Buysse D, Redline S, Pack A, Strohl K, Wheatley J, Young T, Douglas N, Levy P, McNicholas W, Fleetham J, White D, Schmidt-Nowarra W, Carley D, Romaniuk J. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-689
- 4 Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1486-1490
- 5 Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Mediano O, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation* 2005; 112: 375-383
- 6 Arias MA, Sanchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2007; 18: 1006-1014
- 7 Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD; CANPAP Investigators. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation* 2007; 115: 3173-3180

- 8 Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2000; 4: 435–452
- 9 Benjamin EJ, Wolf PA, D'Agostino RB, Silbershatz H, Kannel WB, Levy D. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 1998; 98: 946-952
- 10 Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046
- 11 Bertaglia E, Scarabeo V, Zoppo F, Zerio C, Pellizzari N, Zerbo F, D'Este D, Pascotto P. Circumferential isolation of pulmonary veins with transcatheter radiofrequency ablation in the treatment of atrial fibrillation. *Ital Heart J Suppl* 2003; 4: 825-832
- 12 Bode F, Katchman A, Woosley RL, Franz MR. Gadolinium decreases stretch-induced vulnerability to atrial fibrillation. *Circulation* 2000; 101: 2200-2205
- 13 Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure, part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003; 107: 1671-1678
- 14 Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Tomlinson G, Floras JS; CANPAP Investigators. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-2033
- 15 Brown AP, Dawkins KD, Davies JK. Detection of arrhythmias: Use of patient-activated ambulatory electrocardiogram device with a solid-state memory loop. *Br Heart J* 1987; 58: 251–253
- 16 Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (SGB V) (BUB-Richtlinien) in Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ Vom 15. Juni 2004/21. September 2004. BUB-Richtlinien Anlage A Nr. 3 „Polygraphie / Polysomnographie“. *Bundesanzeiger* 10.11.2004; 213: 22699

- 17 Camm AJ, Kirchhof P, Lip GYH, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, Van Gelder IC, Al-Attar N, Hindricks G, Prendergast B, Heidbuchel H, Alfieri O, Angelini A, Atar D, Colonna P, De Caterina R, De Sutter J, Goette A, Gorenek B, Heldal M, Hohloser SH, Kolh P, Le Heuzey JY, Ponikowski P, Rutten FH. Guidelines for the management of atrial fibrillation. The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; 31, 2369–2429
- 18 Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 187-197
- 19 Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007; 30: 291-304
- 20 Cappato R, Calkins H, Chen SA, Davies W, Iesaka Y, Kalman J, Kim YH, Klein G, Natale A, Packer D, Skanes A, Ambrogi F, Biganzoli E. Updated worldwide survey on the methods, efficacy, and safety of catheter ablation for human atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 32-38
- 21 Chen YJ, Chen SA, Chang MS, Lin CI. Arrhythmogenic activity of cardiac muscle in pulmonary veins of the dog: implication for the genesis of atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2000; 48: 265-273
- 22 Chilukuri K, Dalal D, Marine JE, Scherr D, Henrikson CA, Cheng A, Nazarian S, Spragg D, Berger R, Calkins H. Predictive value of obstructive sleep apnoea assessed by the Berlin Questionnaire for outcomes after the catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace* 2009; 11: 896-901
- 23 Cobb GW Jr, Rommerdale E. Custom devices for sleep apnea treatment. *Journal of Dental Technology* 1996; 13: 20-25
- 24 Cox JL, Schuessler RB, D'Agostino HJ Jr, Stone CM, Chang BC, Cain ME, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. III. Development of a definitive surgical procedure. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 569–583

- 25 Cranefield PF, Aronson RS. Torsade de pointes and other pause-induced ventricular tachycardias: the short-long-short sequence and early afterdepolarizations. *Pacing Clin Electrophysiol* 1988; 11: 670-678
- 26 Crawford MH, Bernstein SJ, Deedwania PC, DiMarco JP, Ferrick KJ, Garson A Jr, Green LA, Greene HL, Silka MJ, Stone PH, Tracy CM, Gibbons RJ, Alpert JS, Eagle KA, Gardner TJ, Garson A Jr, Gregoratos G, Russell RO, Ryan TJ, Smith SC Jr. Guidelines for ambulatory electrography: Executive summary and recommendations. A report of the ACC/AHA Task Force on Practice Guidelines (Committee to revise the guidelines for ambulatory electrocardiography) developed in collaboration with the North American Society for Pacing and Electrophysiology. *Circulation* 1999; 100: 886-893
- 27 Davies RJ, Stradling JR. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 1996; 51: 65-70
- 28 Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung (DGMS). S3-Leitlinie nicht-erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2009; 13: 52-74
- 29 Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest* 2005; 127: 2076–2084
- 30 Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, Boman G. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 2001; 249: 153–161
- 31 Ernst S, Ouyang F, Löber F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *Journal of the American College of Cardiology* 2003; 42: 1271–1282
- 32 Evans W, Swann P. Lone auricular fibrillation. *Br Heart J* 1954; 16: 194
- 33 Ferguson KA, Fleetham JA. Consequences of sleep disordered breathing, Sleep-related breathing disorders * 4. *Thorax* 1995; 50: 998-1004

- 34 Ferini-Strambi L, Fantini ML, Castronovo C. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Minerva Med* 2004; 95: 187-202
- 35 Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526–529
- 36 Freihoff F, Kaltenbrunner W, Steinbach K. Ablative Therapie in der Rhythmologie. *J Kardiol* 2002; 9: 299-303
- 37 Fuster V, Ryden LE, Cannom DS, Crijns HJ, Curtis AB, Ellenbogen KA, Halperin JL, Le Heuzey JY, Kay GN, Lowe JE, Olsson SB, Prystowsky EN, Tamargo JL, Wann S, Smith SC Jr., Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page R, Riegel B, Priori SG, Blanc JJ, Budaj A, Camm AJ, Dean V, Deckers JW, Despres C, Dickstein K, Lekakis J, McGregor K, Metra M, Morais J, Osterspey A, Zamorano JL. ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients with Atrial Fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation* 2006; 114: 257-354
- 38 Gage BF, Waterman AD, Shannon W, Boechler M, Rich MW, Radford MJ. Validation of clinical classification schemes for predicting stroke: results from the National Registry of Atrial Fibrillation. *JAMA* 2001; 285: 2864-2870
- 39 Gami AS, Caples SM, Somers VK. Obesity and obstructive sleep apnea. *Endocrinol Metab Clin North Am* 2003; 32: 869 –894
- 40 Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004; 110: 364-367
- 41 Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2007; 49: 565-571

- 42 Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Syst Rev* 2006; 1: CD001106
- 43 Go AS, Hylek EM, Phillips KA, Chang Y, Henault LE, Selby JV, Singer DE. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the Anticoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA* 2001; 285: 2370-2375
- 44 Good ED, Oral H. Curative catheter ablation for atrial fibrillation. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 2005; 7: 351-358
- 45 Gonska BD. Vorhofflimmerablation – Standardtechniken und Ergebnisse. *Clin Res Cardiol Suppl* 2008; 3: 107–112
- 46 Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58: 23-30
- 47 Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659–666
- 48 Hennersdorf MG, Strauer BE. Vorhofflimmern. [Atrial Fibrillation]. *Internist* 2006; 47: 990–1000
- 49 Höhler H. Vorhofflimmern. Risikostratifizierung, Therapie und Prophylaxe. *Med Klin* 2005; 100: 636-649
- 50 Huppmann M, Schreiber W, Moder G, Fugger B, Kapfhammer G, Stiebellehner L. Empfehlungen zur ambulanten Polygraphie der Österreichischen Gesellschaft für Pneumologie. *Wien Klin Wochenschr* 2007; 119: 326-330
- 51 Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 670–676

- 52 Jais P, Peng JT, Shah DC, Garfague S, Hocini M, Yamane T, Haissaguerre M, Barold SS, Roudaut R, Clementy J. Left ventricular diastolic dysfunction in patients with so-called lone atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2000; 11: 623-625
- 53 Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, Colombo PC, Basner RC, Factor P, LeJemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008; 117: 2270-2278
- 54 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545
- 55 Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-381
- 56 Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F Jr, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2008; 19: 668-672
- 57 Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594
- 58 Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J* 1983; 106: 389-396
- 59 Kopecky SL, Gersh BJ, McGoon MD, Whisnant JP, Holmes DR Jr, Ilstrup DM, Frye RL. The natural history of lone atrial fibrillation. A population-based study over three decades. *N Engl J Med* 1987; 317: 669-674
- 60 Krachman SL, D'Alonzo GE, Berger TJ, Eisen HJ. Comparison of oxygen therapy with nasal continuous positive airway pressure on Cheyne-Stokes respiration during sleep in congestive heart failure. *Chest* 1999; 116: 1550-1557

- 61 Krahn AD, Manfreda J, Tate RB, Mathewson FA, Cuddy TE. The natural history of atrial fibrillation: incidence, risk factors, and prognosis in the Manitoba Follow-up Study. *Am J Med* 1995; 98: 476–484
- 62 Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006a; 29: 240–243
- 63 Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006b; 29: 375–380
- 64 Lavie P, Ben-Yosef R, Rubin AE. Prevalence of sleep apnea syndrome among patients with essential hypertension. *Am Heart J* 1984; 108: 373-376
- 65 Lévy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky J-L, Sebaoun A. Characterization of different subsets of atrial fibrillation in general practice in France: the ALFA study. The College of French Cardiologists. *Circulation* 1999; 99: 3028 –3035
- 66 Lévy S, Camm AJ, Saksena S, Aliot E, Breithardt G, Crijns H, Davies W, Kay N, Prystowsky E, Sutton R, Waldo A, Wyse DG. International consensus on nomenclature and classification of atrial fibrillation; a collaborative project of the Working Group on Arrhythmias and the Working Group on Cardiac Pacing of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Europace* 2003; 5: 119-122
- 67 Lickfett L, Lewalter T, Nickenig G. Katheterablation von Vorhofflimmern: Pulmonalvenen-Anatomie und interventionelle Implikationen. *J Kardiol* 2007; 14: 10-13

- 68 Lickfett L. Pro & Contra: Therapie des Vorhofflimmerns. Die Ablationstherapie wird der neue Goldstandard. *Cardio Vasc* 2008; 8: 43-45
- 69 Linhart M, Bellmann B, Mittmann-Braun E, Schrickel JW, Bitzen A, Andrie R, Yang A, Nickenig G, Lickfett L, Lewalter T. Comparison of cryoballoon and radiofrequency ablation of pulmonary veins in 40 patients with paroxysmal atrial fibrillation: a case-control study. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2009; 20:1343-1348
- 70 Lloyd-Jones DM, Wang TJ, Leip EP, Larson MG, Levy D, Vasan RS, D'Agostino RB, Massaro JM, Beiser A, Wolf PA, Benjamin EJ. Lifetime risk for development of atrial fibrillation: The Framingham Heart Study. *Circulation* 2004; 110: 1042-1046
- 71 Lopez-Jimenez F, Kuniyoshi FHS, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications of cardiac and vascular disease. *Chest* 2008; 133: 793-804
- 72 Lütthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 19-31
- 73 Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care* 2010; 55: 1168-1178
- 74 Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastín J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 2010; 12: 1084-1089
- 75 Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 910-916
- 76 Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self sustaining arrhythmia in-dependent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70
- 77 O'Neill MD, Jaïs P, Hocini M, Sacher F, Klein GJ, Clémenty J, Haïssaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 116: 1515-1523

- 78 Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing. Prevalence. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 711-716.
- 79 Otto ME, Belohlavek M, Romero-Corral A, Gami AS, Gilman G, Svatikova A, Amin RS, Lopez-Jimenez F, Khandheria BK, Somers VK. Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 2007; 99: 1298-1302
- 80 Overbeck P, Ärzte Zeitung Verlags-GmbH 2010: Vorhofflimmern: Neue ESC-Leitlinien für die tägliche Praxis. <http://www.aerztezeitung.de/medizin/krankheiten/herzkreislauf/herzrhythmusstoerungen/article/624128/vorhofflimmern-neue-esc-leitlinien-taegliche-praxis.html> (23.01.2011)
- 81 Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabrò MP, Mazzone P, Ficarra E, Di Gioia C, Gulletta S, Nardi S, Santinelli V, Benussi S, Alfieri O. Atrial electroanatomic remodeling after circumferential radiofrequency pulmonary vein ablation: efficacy of an anatomic approach in a large cohort of patients with atrial fibrillation. *Circulation* 2001; 104: 2539–2544
- 82 Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, de Vos CB, Crijns HJ, Lip GY. A novel userfriendly score (HAS-BLED) to assess one-year risk of major bleeding in atrial fibrillation patients: The Euro Heart Survey. *Chest* 2010; 138: 1093-1100
- 83 Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Carmona-Bernal C, Botebol-Benhamou G, Martínez-Martínez Á, Sánchez-Armengol Á, Polo-Padillo J, Capote F. Home respiratory polygraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur Respir J* 2004; 24: 443-448
- 84 ResMed GmbH & Co. KG. ResMed Poly-MESAM, Das individuell konfigurierbare kardio-respiratorische Diagnosesystem für die ambulante und stationäre Polygraphie. Poly Mesam Brochure 06/2006; 562006: 4
- 85 ResMed GmbH & Co. KG, 2010: Schlafapnoe. http://www.resmed.com/de/patients_and_families/sleep_apnea/sleep-apnea.html?nc=patients (29.10.2010)

- 86 ResMed GmbH & Co. KG, 2010: Quattro FX – Galerie. http://www.resmed.com/de/products/quattro_fx/image-gallery.html?nc=patients&sec=true (15.12.2010)
- 87 ResMed GmbH & Co. KG. AutoSet™ & Elite™ POSITIVE AIRWAY PRESSURE DEVICES. S9 Series. Welcome Guide, Deutsch 2010; 2: 2
- 88 Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 2007; 30: 635–640
- 89 Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep* 2009; 32: 150-157
- 90 Sauer WH, McKernan ML, Lin D, Gerstenfeld EP, Callans DJ, Marchlinski FE. Clinical predictors and outcomes associated with acute return of pulmonary vein conduction during pulmonary vein isolation for treatment of atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2006; 3: 1024-1028
- 91 Schrickel JW, Lickfett L, Lewalter T, Mittman-Braun E, Selbach S, Strach K, Nähle CP, Schwab JO, Linhart M, Andrié R, Nickenig G, Sommer T. Incidence and predictors of silent cerebral embolism during pulmonary vein catheter ablation for atrial fibrillation. *Europace* 2010; 12: 52-57
- 92 Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 494–498
- 93 Sharifov OF, Fedorov VV, Beloshapko GG, Glukhov AV, Yushmanova AV, Rosenshtraukh LV. Roles of adrenergic and cholinergic stimulation in spontaneous atrial fibrillation in dogs. *J Am Coll Cardiol* 2004; 43: 483–490
- 94 Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 462-466

- 95 Skowasch D, Bönner G, Nickenig G. Obstruktive Schlafapnoe als Risikofaktor der Arteriosklerose. *Somnologie* 2009; 13: 215-220
- 96 Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1985; 103: 850-855
- 97 Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T, American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008; 118: 1080-1111
- 98 Steinbach K, Nürnberg M, Wessely E. Electrocardiographic self-recording (patient-activated event recording): diagnostic accuracy of symptomatic arrhythmia monitoring. *ANE* 1996; 1: 375-378
- 99 Stellbrink C. Arrhythmia recurrence after ablation of atrial fibrillation: should we be concerned about sleep apnoea? *Europace* 2010; 12: 1051-1052
- 100 Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax* 1991; 46: 85-90
- 101 Strobel RJ, Rosen RC. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep* 1996; 19: 104-115
- 102 Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 279-289

- 103 Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Muraki I, Noda H, Shimamoto T, Iso H. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. *Heart* 2006; 92: 1854-1855
- 104 Tao HL, Long DY, Dong JZ, Ma CS. Does obstructive sleep apnea associate with atrial fibrillation? *Chin Med J* 2008; 121: 172-174
- 105 Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-619
- 106 Tomed Dr. Toussaint GmbH, 2010: Beschreibung. <http://www.tomed.com/?211> (15.12.2010)
- 107 Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 173-178
- 108 Weiss C, Gocht A, Willems S, Hoffmann M, Risius T, Meinertz T. Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 2002; 25: 1352-1356
- 109 White DP. Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 124-128
- 110 Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9-12
- 111 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230-1235
- 112 Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep* 1997; 20: 705-706

- 113 Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleepdisordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002a; 162: 893–900
- 114 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea - a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002b; 165: 1217–1239
- 115 Zimetbaum PJ, Josephson ME. The evolving role of ambulatory arrhythmia monitoring in general clinical practice. *Ann Intern Med* 1999; 130: 848–856
- 116 Zipes DP. Atrial fibrillation - a tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562-564

Danksagung

An erster Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei meinem Doktorvater Herrn Priv. Doz. Dr. med. Dirk Skowasch für die Bereitstellung des Themas, die fachliche Unterstützung und die abschließende Begutachtung dieser Arbeit bedanken.

Mein weiterer Dank gilt meinem Betreuer Herrn Dr. med. Felix Hoyer für die freundliche, engagierte Betreuung, die große Hilfe bei der Durchführung der klinischen Untersuchung und das sorgfältige Korrekturlesen meiner Arbeit.

Frau Karin Springmann danke ich für die stets hilfsbereite und ausgezeichnete fachliche Hilfe bei der Erstellung und Auswertung der Polygraphien, Herrn Priv. Doz. Dr. L. Lickfett und dem gesamten EPU-Team danke ich für die Durchführung der Ablationen, sowie ich Frau Erica Mittmann-Braun für ihre Hilfe und die gute Zusammenarbeit danke.

Ich danke Herrn Prof. Dr. G. Nickenig, Direktor der Med. Klin. II, der mir die Möglichkeit verschaffte, in seiner Klinik die Grundlagen dieser Promotion zu erarbeiten.

Ich bedanke mich bei meiner lieben Familie und meinem Freund für jegliche Unterstützung, die ich während meiner gesamten Studienzeit und der Erstellung dieser Arbeit erhalten habe.