

Der Einfluss
von Pulmonalvenenisolation auf obstruktive Schlafapnoe
eine prospektive Pilotstudie

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

Katharina Barbara Kaul geb. Henrich

aus Ludwigshafen am Rhein

2017

Angefertigt mit der Genehmigung
der Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. D. Skowasch

2. Gutachter: Apl.-Prof. Dr. M. Söhle

Tag der Mündlichen Prüfung: 09.12.2016

Aus der Medizinische Klinik und Poliklinik II für Kardiologie/Pneumologie/Angiologie
Direktor: Prof. Dr. med. Georg Nickenig

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Abkürzungsverzeichnis	6
1. Einleitung	7
1.1 Vorhofflimmern	7
1.1.1 Definition.....	7
1.1.2 Klassifikation	8
1.1.3 Epidemiologie.....	10
1.1.4 Pathophysiologie	10
1.1.5 Ursachen	12
1.1.6 Klinik.....	13
1.1.7 Diagnostik.....	14
1.1.8 Therapie	15
1.2 Obstruktive Schlafapnoe	19
1.2.1 Definition	19
1.2.2 Klassifikation	19
1.2.3 Epidemiologie.....	19
1.2.4 Pathophysiologie	20
1.2.6 Klinik.....	23
1.2.7 Diagnostik.....	23
1.2.8 Therapie	26
1.3 Zentrale Schlafapnoe	28
1.4 Zusammenhang von Vorhofflimmern und obstruktiver Schlafapnoe.....	29
1.5 Fragestellung.....	31

2.	Material und Methoden	33
2.1	Patientenpopulation.....	33
2.1.1	Einschlusskriterien, Baseline-Charakteristika	33
2.1.2	Ausschlusskriterien	34
2.2	Kryoablationstechnik	34
2.3	Polygrafie	36
2.3.1	Erläuterung eines Polygrafie-Ergebnisbogen.....	38
2.4	Follow-Up	45
2.5	Statistische Auswertung	45
3.	Ergebnisse	47
3.1	Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und PV-Ablation	47
3.1.1	Patientencharakteristika	47
3.1.2	Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese	47
3.1.3	Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe.....	48
3.2	Zusammenhang zwischen der Art des Vorhofflimmerns und der Höhe des AHIs	50
3.2.1	Patientencharakteristika	50
3.2.2	Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese	51
3.2.3	Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe.....	52
3.3	Rezidivrate abhängig vom Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe	54
4.	Diskussion	55
4.1	Zusammenhang von obstruktiver Schlafapnoe und Vorhofflimmern.....	55
4.2	Beeinflussung der OSA durch PV-Ablation	58
4.3	Abhängigkeit der Rezidivrate nach PV-Ablation von der OSA	60
4.4.	Limitierungen der Studie	65
5.	Zusammenfassung	67
6.	Abbildungsverzeichnis	68

7.	Tabellenverzeichnis	69
8.	Literaturverzeichnis	70
9.	Danksagung.....	90

Abkürzungsverzeichnis

ACC	American College of Cardiology
ACE	Angiotensin-Converting-Enzym
AHA	American Heart Association
AHI	Apopnoe-Hypopnoe-Index
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous positive airway pressure
CRT	kardiale Resynchronisationstherapie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EEG	Elektroenzephalogramm
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESC	European Society of Cardiology
ESS	Epworth Sleepiness Scale
h	Stunde
KHK	koronare Herzkrankheit
LA	linker Vorhof
LAA	linkes Vorhofohr
ODI	Sauerstoff-Entsättigungs-Index
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PV	Pulmonalvenen
RDI	respiratory disturbance Index
SM	Schrittmacher
VHF	Vorhofflimmern
TEE	transösophageale Echokardiografie
TTE	transthorakale Echokardiografie
ZNS	zentrales Nervensystem

1. Einleitung

1.1 Vorhofflimmern

1.1.1 Definition

Vorhofflimmern (VHF) ist eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie und ist durch unkoordinierte Vorhofaktivität charakterisiert. Die Vorhoffrequenz liegt dabei zwischen 400 und 600 Kontraktionen pro Minute (Nattel, 2002). Dies führt zu einer deutlichen Abnahme der mechanischen Funktion der Vorhöfe. Die Kammerfrequenz hängt von der Überleitung des Atrioventrikularknotens und anderen Leitungsbahnen, dem Sympathiko- und Vagotonus sowie Medikamentenwirkungen ab (Fuster et al., 2006). Man unterscheidet bradykardes (Kammerfrequenz unter 100/min.), normofrequentes und tachykardes Vorhofflimmern (Kammerfrequenzen über 100/min.) (Schuchert et al., 2001). Im Elektrokardiogramm (EKG) erkennt man, wie in Abbildung 1 gezeigt, statt der P-Welle schnelle oszillierende oder fibrillierende Wellen, die unterschiedliche Größe, Gestalten und Frequenzen aufweisen können. Diese werden auch Flimmerwellen genannt (Bellet, 1946; Fuster et al., 2006).

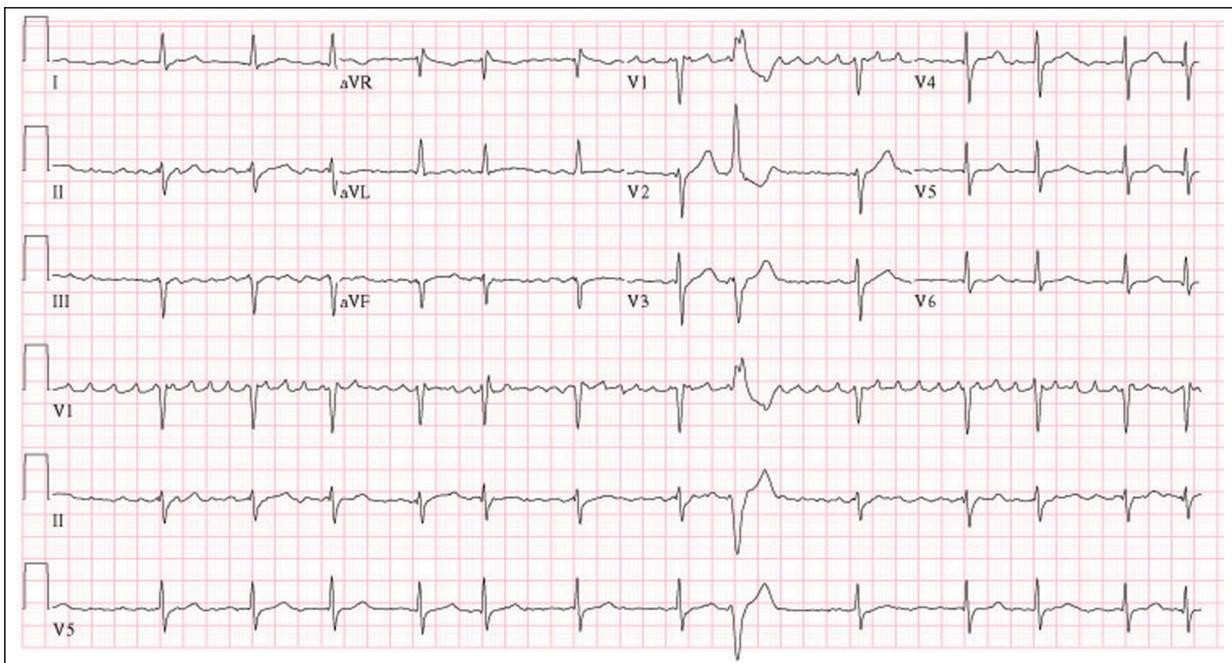


Abb. 1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern (Gutierrez und Blanchard, 2011) mit freundlicher Genehmigung von der American Academy of Family Physicians. Die P-Wellen sind durch Flimmerwellen ersetzt und die ventrikuläre Erregung ist unregelmäßig.

1.1.2 Klassifikation

Die Klassifikation eines erstmals entdeckten Vorhofflimmerns erfolgt nach der American College of Cardiology (ACC), der American Heart Association (AHA) und der European Society of Cardiology (ESC) in paroxysmales, persistierendes und permanentes Vorhofflimmern, wobei anzumerken ist, dass immer eine Unsicherheit hinsichtlich der Dauer der Episode und unentdeckter vorausgegangener Episoden besteht.

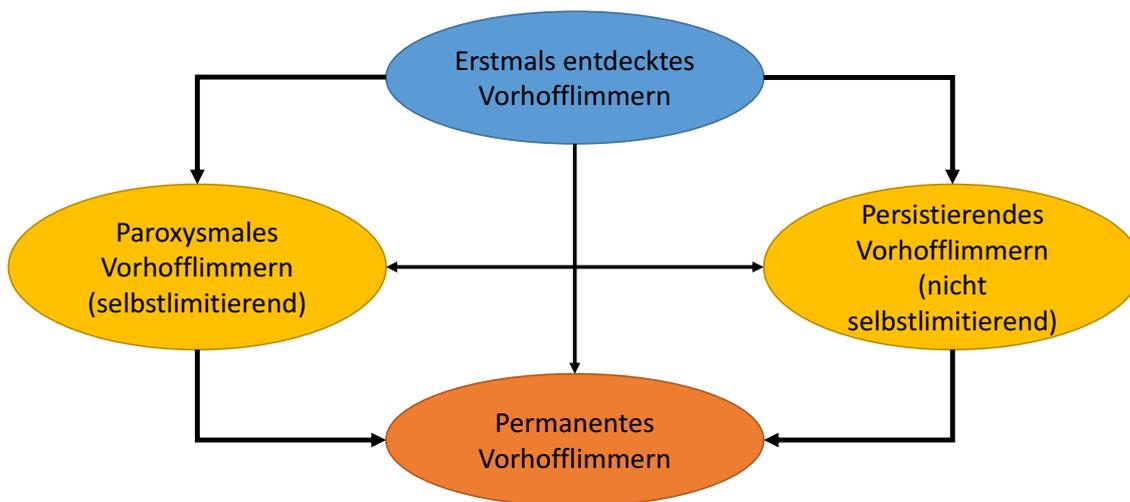


Abb. 2: Unterschiedliche Klassifikationen von Vorhofflimmern. Bei Patienten, die paroxysmale und persistierende Episoden haben, wird die häufigere Variante zur Kategorisierung verwendet. Die Klassifikation kann sich im Verlauf ändern (modifiziert nach Fuster et al., 2006).

Fuster et al. klassifizieren Vorhofflimmern 2006 für die ACC/AHA und ESC-Leitlinien wie folgt: Paroxysmales Vorhofflimmern endet spontan nach maximal sieben Tagen, persistierendes Vorhofflimmern hingegen endet nicht spontan, sodass jedes über sieben Tage bestehende Vorhofflimmern als persistierend zu bezeichnen ist. Die pharmakologische oder elektrische Kardioversion innerhalb dieser Zeit verändert nicht die Klassifizierung des Vorhofflimmerns. Erstmalig aufgetretenes Vorhofflimmern ist aufgrund von eventuell nicht entdeckten, vorangegangenen Episoden sowie der unklaren Dauer nicht zu klassifizieren. Als permanentes Vorhofflimmern wird ein solches Vorhofflimmern bezeichnet, welches auch durch pharmakologische oder elektrische Kardioversionsversuche nicht zu beenden ist. Bei Patienten, die paroxysmale und persistierende Episoden haben, wird die häufigere Variante zur Kategorisierung verwendet. Wie in Abbildung 2 gezeigt wird, kann sich die Klassifikation im Verlauf ändern. Die Dauer des Vorhofflimmerns ist abhängig von

der individuellen Episode und der Zeitspanne, seit der der Patient Arrhythmien hat. Diese Terminologie bezieht sich auf Episoden des Vorhofflimmerns, die länger als 30 Sekunden bestehen und denen keine reversible Ursache zugrunde liegen.

Ferner lassen sich folgende Kategorien des Vorhofflimmerns bezüglich bestehender Erkrankungen unterteilen:

Sekundäres Vorhofflimmern kann aufgrund eines akuten Myokardinfarktes, einer Herzoperation, Peri- oder Myokarditis, Hyperthyreose, Lungenembolie, Pneumonie oder anderen akuten, pulmonalen Erkrankungen entstehen. Bei Behebung der primären Ursache terminiert das Vorhofflimmern spontan und ohne Rezidivgefahr.

„*Lone atrial fibrillation*“ bezeichnet Vorhofflimmern ohne klinisch oder echokardiografisch fassbare Herz- oder Lungenerkrankung und ohne vorliegende arterielle Hypertonie bei Patienten unter 60 Jahren.

„*Nonvalvular atrial fibrillation*“ bezieht sich auf die Abwesenheit von rheumatischen Mitralklappenerkrankungen, Herzklappenersatz oder Mitralklappenoperationen (Fuster et al., 2006). Die durch Vorhofflimmern bedingten Symptome lassen sich durch den in Tabelle 1 dargestellten European Heart Rhythm Association (EHRA)-Score klassifizieren (Camm et al., 2010).

Tab. 1: EHRA = European Heart Rhythm Association Score zur durch Vorhofflimmern bedingten Symptomatik (nach Camm et al., 2010).

EHRA class	Definition
EHRA I	keine Symptome
EHRA II	milde Symptome, normale tägliche Aktivitäten sind nicht beeinflusst
EHRA III	schwere Symptome, normale tägliche Aktivitäten sind deutlich beeinflusst
EHRA IV	schwerste Symptome, normale tägliche Aktivitäten können nicht durchgeführt werden

1.1.3 Epidemiologie

Vorhofflimmern ist die häufigste, klinisch relevante Herzrhythmusstörung der erwachsenen Bevölkerung. Über sechs Millionen Europäer sind betroffen und mit dem steigenden Alter der Bevölkerung steigt die Inzidenz des Vorhofflimmerns an (Feinberg et al., 1995; Fuster et al., 2006; Krahn et al., 1995; Schuchert et al., 2005). In der Allgemeinbevölkerung liegt die Prävalenz bei ungefähr 1 % (Feinberg et al., 1995; Fuster et al., 2006). Sie ist stark altersabhängig und liegt bei den über 40-Jährigen bei 2,3 %, bei den über 65-Jährigen bei 5,9 % (Feinberg et al., 1995). Die Framingham Heart Study zeigt, dass die Wahrscheinlichkeit an Vorhofflimmern zu erkranken bei den über 40-Jährigen bei ungefähr 25 % liegt (Lloyd-Jones et al., 2004). Da Vorhofflimmern oft asymptomatisch verläuft, könnte die Erkrankungsrate noch erheblich höher sein (Schuchert et al., 2005).

Seine große sozioökonomische Bedeutung erlangt Vorhofflimmern durch die erhöhte Hospitalisierungsrate, Medikamente, Arztkonsultationen, Forschung, Arbeitsunfähigkeit und Sanitätskosten (Le Heuzey et al., 2004). Außerdem haben Patienten mit Vorhofflimmern ein deutlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko, sodass es gehäuft zu thromboembolischen Ereignissen insbesondere Schlaganfällen, linksventrikulärer Hypertrophie und Herzinsuffizienz kommt (Benjamin et al., 1998; Wolf et al., 1991).

Die Sterblichkeitsrate der Patienten mit Vorhofflimmern ist um das Zweifache erhöht gegenüber Patienten im Sinusrhythmus (Flegel et al., 1987; Kannel et al., 1983; Krahn et al., 1995)

1.1.4 Pathophysiologie

Die Entstehung von Vorhofflimmern ist aufgrund der oft komplexen Situation nicht abschließend geklärt. Es gibt die Theorie des fokalen Mechanismus und die Hypothese der multiplen Wavelets. Diese beiden schließen sich gegenseitig nicht aus und könnten sogar koexistieren.

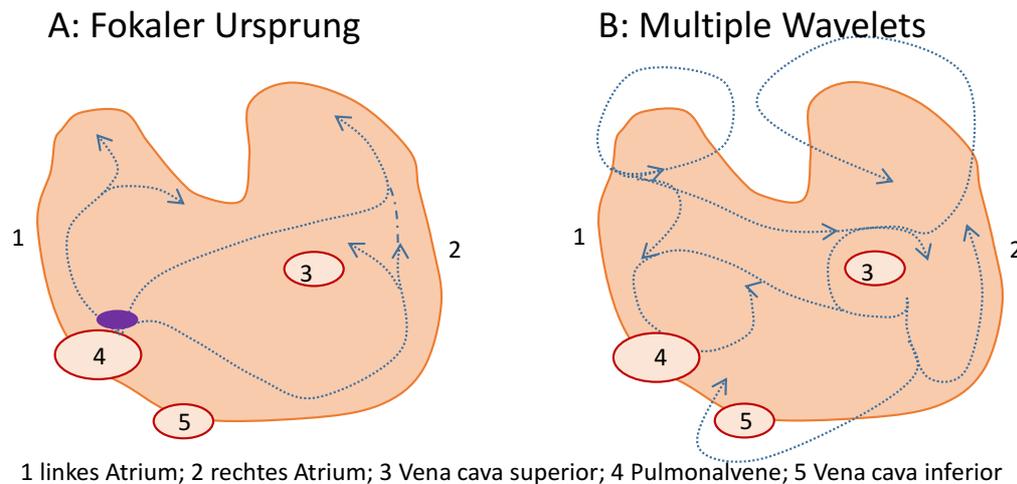


Abb. 3: Darstellung der Theorien der pathophysiologischen Entstehung von Vorhofflimmern. A: Ektope Vorhofareale, die sich zumeist in einer oder mehreren Pulmonalvenen befinden lösen hochfrequente, sich wiederholende Salven aus, die den Ursprung des Vorhofflimmerns darstellen. B: Multiple Erregungswellen, deren Wellenfronten sich bei der Ausbreitung in die Vorhöfe teilen und erneut verbinden lassen sich selbst erhaltende Tochterwellen entstehen (modifiziert nach Fuster et al., 2006; Konings et al., 1994).

Wie in Abbildung 3 gezeigt ist, beschreibt das Konzept des fokalen Ursprungs ektope Vorhofareale, die sogenannten atrialen Foci, die sich zumeist in einer oder mehreren Pulmonalvenen befinden. Diese lösen hochfrequente, sich wiederholende Salven (Triggerarrhythmien) aus, die den Ursprung des Vorhofflimmerns darstellen (Haissaguerre et al., 1998).

Die Theorie der multiplen Wavelets wurde erstmals 1959 von Moe et al. erwähnt. Sie beschreibt multiple Erregungswellen, deren Wellenfronten sich bei der Ausbreitung in die Vorhöfe teilen und erneut verbinden (Reentry-Phänomen). Dadurch entstehen sich selbst erhaltende Tochterwellen (Moe und Abildskov, 1959).

Die Anzahl der Wellen hängt von der Refraktärzeit der Myozyten, der Masse und der Leitungsgeschwindigkeit in den verschiedenen Teilen des Vorhofs ab. Eine große Vorhofmasse mit einer kurzen Refraktärzeit und verzögerter Überleitung erhöht die Anzahl der Erregungswellen und damit die Wahrscheinlichkeit, dass ein Vorhofflimmern entsteht (Fuster et al., 2006). Die Wellenfronten kreisen insbesondere um refraktäres Gewebe und fibrosierte Areale (Allessie et al., 1985). Allessie und Mitarbeiter konnten im Tierexperiment zeigen, dass Remodeling an Ionenkanälen die Aufrechterhaltung von Vorhofflimmern beeinflusst (Allessie et al., 2001).

Des Weiteren gibt es eine Reihe von potenziellen Faktoren, die die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen. Dazu zählt das autonome, im Besonderen das parasympathische Nervensystem (Sharifov et al., 2004), aber auch die Vorhofischämie (White et al., 1982), strukturelle Altersveränderungen (Prystowsky und Katz, 1998) und Vorhofdilatation (Kamkin et al., 2003). Vorhofdilatation ist einer der am häufigsten in der Echokardiografie mit Vorhofflimmern assoziierten Befunde (Vaziri et al., 1994). Die Dilatation wird durch elektrische, kontraktile und strukturelle Veränderungen positiv verstärkt. Dies führt zu zellulären und intrazellulären Umbauprozessen, die Vorhofflimmern begünstigen, indem sie zu Veränderungen in der Erregungsleitung führen (Allessie et al., 2002). Die häufigste pathophysiologische Veränderung ist eine Fibrose und Abnahme der Muskelmasse im Vorhof (Fuster et al., 2006). Auch andere kardiale Erkrankungen sind mit Vorhofflimmern assoziiert, dazu zählen unter anderem Erkrankungen an den Herzklappen, am häufigsten der Mitralklappe, sowie Herzinsuffizienz, koronare Herzkrankheit (KHK), arterieller Hypertonus, linksventrikuläre Hypertrophie, dilatative und restriktive Kardiomyopathien, Entzündungen und Tumore kardialer Genese und Hyperthyreose (Levy et al., 1999). Die genauen Vorgänge und Veränderungen im Vorhof, die zur Entstehung und Manifestation von Vorhofflimmern nötig sind, sind bis heute nicht abschließend geklärt (Fuster et al., 2006).

1.1.5 Ursachen

Es gibt verschiedene Faktoren, die die Entstehung eines Vorhofflimmerns günstig beeinflussen. Eine reversible Ursache für das akute Auftreten von Vorhofflimmern kann eine Alkoholintoxikation sein. Man bezeichnet dies auch als „*holiday-heart-syndrom*“. Ebenso kann es aufgrund einer Operation, insbesondere bei kardiochirurgischen und thorakalen Eingriffen, eines akut auftretenden Myokardinfarkts oder einer Erkrankung des Herzens, der Lunge und des Stoffwechsels zu Vorhofflimmern kommen. Eine erfolgreiche Therapie der Grunderkrankung führt oftmals zu einem stabilen Sinusrhythmus (Fuster et al., 2006). Vorhofflimmern tritt als Symptom kardialer Grund- und Begleiterkrankungen auf. Im Vordergrund stehen hierbei die arterielle Hypertonie (21 % der Patienten mit Vorhofflimmern), die koronare Herzerkrankung (17 %), rheumatische und nicht-rheumatische Herzklappenerkrankungen (18,5 %), sowie Kardiomyopathien (15,2 %) (Allessie et al., 2001; Kannel et al., 1982; Krahn et al., 1995; Levy et al., 1999). Patienten, die an arterieller Hypertonie

leiden, haben ein anderthalbmal so hohes Risiko an Vorhofflimmern zu erkranken. Herzinsuffizienz steigert das Risiko sogar bis um das Sechsfache (Höhler, 2005).

Ebenso ist eine Vielzahl extrakardialer Faktoren bekannt, die die Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen. Am bedeutendsten sind hierbei bronchopulmonale Erkrankungen, endokrinologische Dysfunktionen, insbesondere Hyperthyreose, Diabetes mellitus und Alkoholabusus (Fuster et al., 2006). Generell ist eine atriale Belastung (Druck oder Volumen), die zur Zunahme des Vorhofdurchmessers führt, ein Risikofaktor für Vorhofflimmern. Auch ein erhöhter BMI prädisponiert zur Entstehung von Vorhofflimmern, da er mit einer Vergrößerung des linken Vorhofes einhergeht (Wang et al., 2004).

In 30-45 % tritt paroxysmales Vorhofflimmern allerdings auch ohne nachweisbare Grunderkrankung auf. Dies bezeichnet man als „*lone atrial fibrillation*“. Bei persistierendem Vorhofflimmern findet man in 20-25 % keine bedingende Ursache (Goldberg et al., 2002; Rathore et al., 2000).

Man vermutet, dass die Veränderungen der Herzstruktur und -funktion im Alter eine Voraussetzung dafür schaffen, dass die Entstehung von Vorhofflimmern erleichtert wird. So findet man bei bestehendem Vorhofflimmern im Verlauf oftmals erst später symptomatisch werdende Grunderkrankungen (Fuster et al., 2006).

Besonders interessant ist das gehäufte Auftreten von obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit Vorhofflimmern, wobei der genaue pathophysiologische Zusammenhang dieser Erkrankungen nach wie vor unklar ist (Fuster et al., 2006; Gami et al., 2004; Mehra et al., 2006). Wahrscheinlich kommt es während der Apnoen zur Erhöhung des Vorhofdrucks und -volumens oder zu autonomen Veränderungen (Camm et al., 2010).

1.1.6 Klinik

Die Bandbreite der Symptomatik bei Vorhofflimmern reicht von asymptomatisch bis zu schwerer Beeinträchtigung der Lebensqualität. Wobei ein und derselbe Patient sowohl symptomatische als auch asymptomatische Episoden erleiden kann (Page et al., 1994). Die Schwere der Symptomatik korreliert dabei nicht unbedingt mit Frequenz und Dauer des Vorhofflimmerns. Die Patienten spüren je nach individueller Wahrnehmung Palpitationen oder deren hämodynamische und thromboembolische Konsequenzen in Form von verminderter Leistungsfähigkeit, Tachykardien, Schweißausbrüche, Schwindel, Präsynkopen, Dyspnoe oder Thoraxschmerzen (Cheng und Kumar, 2012; Fuster et al., 2006;

Jung und Lüderitz, 1998; Nabauer et al., 2009). Oftmals sind Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern besonders beeinträchtigt, wobei sie meist den Beginn der Symptomatik weniger deutlich wahrnehmen als die plötzliche Leistungssteigerung bei Konversion in den Sinusrhythmus (Hennersdorf und Strauer, 2006).

1.1.7 Diagnostik

Zur Diagnose des Vorhofflimmerns ist eine ausführliche Anamnese notwendig, bei der die Symptomatik und der zeitliche Verlauf der Episoden im Vordergrund stehen, um das Vorhofflimmern klinisch klassifizieren zu können. Außerdem müssen Grunderkrankungen, wie Hyperthyreoidismus, Herzklappenerkrankungen, pulmologische Pathologien und Arteriosklerose evaluiert und ausgeschlossen werden. Die Frage nach beeinflussbaren Triggerfaktoren wie Alkohol, Schlafmangel, emotionaler Stress und ähnlichem ist wichtig zur späteren Therapieplanung.

Anschließend bedarf es einer ausführlichen körperlichen Untersuchung. Hierbei werden durch Palpation und Auskultation Pulsunregelmäßigkeiten und Herzgeräusche festgestellt, die Hinweise auf Tachykardien, Jugularvenenpulsationen, valvuläre und myokardiale Erkrankungen sowie eine Herzinsuffizienz geben können. Die Bestätigung der Diagnose erfolgt mit einem Elektrokardiogramm (EKG). Zur sicheren Klassifikation ist ein Langzeit-EKG, z. B. durch einen tragbaren EKG-Rekorder, ein Holter-EKG oder die Auslesefunktion von Schrittmachern und Defibrillatoren notwendig. Bei der Erstdiagnose von Vorhofflimmern sollte immer ein transthorakales Echokardiogramm (TTE) durchgeführt werden, um die Größe des linken Vorhofes und Ventrikels, sowie die Wanddicke und Pumpfunktion beurteilen zu können. So lassen sich okkulte valvuläre und perikardiale Erkrankungen sowie hypertrophe Kardiomyopathien ausschließen (Fuster et al., 2006).

Zum sicheren Ausschluss von Thromben im linken Herzohr wird - wie in Abbildung 4 gezeigt - eine transösophageale Echokardiografie (TEE) benötigt (Aschenberg et al., 1986; Fuster et al., 2006). Laborchemisch sollten Schilddrüsen-, Nieren- und Leberfunktion, Blutbild und Serumelektrolyte untersucht werden, um unter anderem oben genannte Grunderkrankungen, wie z. B. eine Hyperthyreose ausschließen zu können (Krahn et al., 1996).

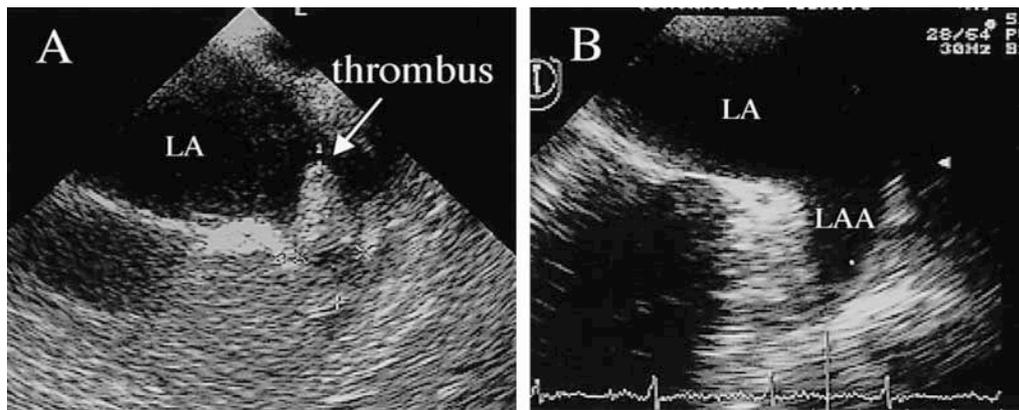


Abb. 4: Thrombus im linken Vorhof in der transösophagealen Echokardiografie: In Abbildung A ist der linke Vorhof (LA), sowie ein Thrombus im linken Vorhof dargestellt, in Abbildung B stellt sich das linke Vorhof (LAA) thrombusfrei dar (Kimura et al., 2001) mit freundlicher Genehmigung des Circulation Journals.

1.1.8 Therapie

Ziel der Therapie ist immer die Abwesenheit von Symptomen bei optimal eingestellten kardiovaskulären Begleiterkrankungen. Die Therapie des Vorhofflimmerns lässt sich in Rhythmuskontrolle, Frequenzkontrolle und Prävention thromboembolischer Ereignisse unterteilen. Diese Strategien schließen sich nicht gegeneinander aus und lassen sich durch pharmakologische, katheterinterventionelle und chirurgische Maßnahmen erreichen.

Die akute Therapie beinhaltet zunächst die Antikoagulation zur Thromboembolieprophylaxe, sowie die Frequenzkontrolle durch pharmakologische Drosselung der Kammerfrequenz mit β -Blockern oder Kalziumantagonisten bei stabilen Patienten. Es sollte eine Frequenzrate von 80-100 Schlägen pro Minute angestrebt werden. Je nach Dauer des Vorhofflimmerns folgt nun die Rhythmuskontrolle durch elektrische oder pharmakologische Kardioversion (Camm et al., 2010). Diese verlangt bei bestehendem Vorhofflimmern über 48 Stunden eine effektive Antikoagulation drei Wochen vor und mindestens vier Wochen nach der Kardioversion. Da Vorhofflimmern eines der Hauptursachen für Schlaganfälle und thromboembolische Ereignisse ist und Patienten mit Vorhofflimmern im Falle eines Schlaganfalls zusätzlich ein erhöhtes Risiko hinsichtlich Mortalität und Morbidität haben, gehört die Überlegung einer langfristigen Thromboembolieprophylaxe zum Therapieentscheid. Zur Einschätzung des Risikos dient der in Tabelle 2 aufgeführte CHA₂DS₂-VASc-Score.

Eine orale Antikoagulation wird unabhängig von der Art des Vorhofflimmerns ab zwei Punkten im CHA₂DS₂-VASc-Score mit einem Vitamin-K-Antagonisten, einem direkten Thrombininhibitor (Dabigatran) oder einem oralen Faktor-Xa-Inhibitor (z. B. Rivaroxaban, Apixaban) empfohlen, falls keine Kontraindikation besteht. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von eins soll je nach Blutungsrisiko und Wunsch des Patienten eine Empfehlung für oder gegen eine orale Antikoagulation getroffen werden. Bei einem CHA₂DS₂-VASc-Score von null besteht keine Indikation zu einer medikamentösen Antikoagulation (Camm et al., 2012).

Tab. 2: CHA₂DS₂-VASc-Score zur Einschätzung des Risikos hinsichtlich einer notwendigen Thromboembolieprophylaxe (nach Camm et al., 2010).

Risikofaktor			Punkte
C	Congestive	Herzinsuffizienz/moderate oder schwere linksventrikuläre-Dysfunktion (z. B. Ejektionsfraktion ≤40 %)	1
H	Hypertension	Ruheblutdruck 2x >140/90 mmHg oder medikamentöse Therapie	1
A ₂	Age	Alter ≥75 Jahre	2
D	Diabetes	erhöhter Nüchternblutzucker oder medikamentöse Therapie	1
S ₂	Stroke	Schlaganfall/transitorische ischämische Attacke/Thromboembolie	2
V	Vascular	alter Herzinfarkt/periphere arterielle Verschlusskrankheit/komplexer Plaque in der ascendierenden Aorta	1
A	Age	Alter 65 – 74 Jahre	1
Sc	Sex category	weibliches Geschlecht	1

Seit einigen Jahren stehen die neuen oralen Antikoagulantien zur Verfügung. Zu ihnen zählen der direkte Thrombininhibitor Dabigatran, sowie die Faktor-Xa-Inhibitoren Rivaroxaban und Apixaban (Ahrens et al., 2010). Dabigatran ist gegenüber Vitamin-K-Antagonisten je nach Dosierung signifikant überlegen hinsichtlich der Verringerung von Schlaganfällen und systemischer Thromboembolien bei gleichbleibendem Risiko hinsichtlich schwerer Blutungen. In niedrigerer Dosierung kommt es zu einer signifikanten Verringerung der Gefahr schwerer Blutungen, bei im Vergleich zu Vitamin-K-Antagonisten gleicher Wirkstärke (Connolly et al., 2009). Allerdings kam es in der RELY-Studie zu einem nicht signifikanten Anstieg der Myokardinfarkte unter Therapie mit Dabigatran (Hohnloser et al., 2012). Rivaroxaban erzielt gleiche Wirkung hinsichtlich der Verringerung

von Schlaganfällen und systemischer Thromboembolien bei niedrigerem hämorrhagischen Schlaganfallrisiko (Patel et al., 2011). Unter Apixaban zeigen sich im Vergleich zur Therapie mit Acetylsalicylsäure und Vitamin-K-Antagonisten eine Überlegenheit hinsichtlich der Vermeidung von Schlaganfällen und Thromboembolien bei geringerem Risiko für schwere Blutungen (Connolly et al., 2011; Granger et al., 2011). Allerdings sind häufige klinische Problemsituationen, wie sie perioperativ oder periinterventionell auftreten können, die Notfallbehandlung schwerer Blutungen, eines Schlaganfalls oder eines akuten Koronarsyndroms unter der Therapie mit oben genannten neuen oralen Koagulantien noch nicht ausreichend überprüft (Darius et al., 2013).

Die zur Rhythmuskontrolle notwendige Konversion in den Sinusrhythmus versucht man entweder pharmakologisch durch die Gabe von z. B. Flecainid oder Propafenon zu erreichen, oder elektrisch durch Gleichstromkardioversion („*direct current cardioversion*“). Zweitere erzielt höhere Konversionsraten und ist insbesondere bei hämodynamisch instabilen Patienten zu bevorzugen. Die Risiken und Komplikationen der elektrischen Kardioversion sind mit thromboembolischen Ereignissen, Arrhythmien und dem allgemeinen Risiko von Narkosen zu erklären. Die pharmakologische Rhythmuskontrolle dient zur Verminderung der mit Vorhofflimmern assoziierten Symptomatik und reduziert die Rezidivrate des Vorhofflimmerns, eliminiert sie aber nicht. Da die antiarrhythmischen Wirkstoffe häufig unerwünschte Nebenwirkungen haben, sollte die Therapieauswahl stets zugunsten der Sicherheit des Patienten und zulasten der Effizienz des Präparates gehen (Camm et al., 2010).

Eine weitere Möglichkeit der Rhythmuskontrolle geht auf die Entdeckung Haissaguerres 1998 zurück, dass 94 % der ektopten Foci, die Vorhofflimmern auslösen, in den Pulmonalvenen (PV) lokalisiert sind (Haissaguerre et al., 1998; Weiss et al., 2002). Durch Radiofrequenz-, Kryo- oder Laserapplikation auf die Pulmonalvenenostien, bzw. des umgebenden linksatrialen Gewebes, wird versucht, eine vollständige elektrische Isolation der ektopten Foci in allen Pulmonalvenen zu erzielen, und somit die Entstehung von Vorhofflimmern zu unterbinden (Bertaglia et al., 2003; Camm et al., 2010; Vasamreddy et al., 2005).

Die publizierten klinischen Ergebnisse kommen aufgrund erheblicher Unterschiede hinsichtlich der Patientenpopulation, Ablationstechnik und Qualität der Nachbeobachtungen zu unterschiedlichen Ergebnissen hinsichtlich der Erfolgsraten. Diese werden mit 56 % bis 89 % angegeben und hängen zusätzlich stark von der Erfahrung des durchführenden

Arztes und des spezialisierten Zentrums ab. Mehrere multizentrische prospektive Studien haben gezeigt, dass die Ablation der alleinigen pharmakologischen Therapie überlegen ist (Camm et al., 2010; Cappato et al., 2010; Fuster et al., 2006; Jais et al., 2008; Lickfett et al., 2008; Wilber et al., 2010). Die meisten dieser Daten sind von Patienten mit paroxysmalen Vorhofflimmern erhoben worden. Allerdings zeigen neuere Daten auch ermutigende Ergebnisse für Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern, wobei häufiger mehrere Ablationen nötig sind. Für asymptomatische Patienten scheint die Ablation keinen Benefit zu bringen (Camm et al., 2010). Leider ist die Therapie bei ungefähr einem Drittel der Patienten nicht erfolgreich (Ernst et al., 2003; Pappone et al., 2001). Für Patienten mit hochsymptomatischem Vorhofflimmern und geringem Risiko für Komplikationen während einer Ablation ist die Ablation als erste Therapiemaßnahme zu empfehlen (Camm et al., 2012).

Welche Energiequelle zur Isolation der ektopen Foci benutzt wird, ob Radiofrequenzwellen, Ultraschallwellen, Kryo- oder Lasertechnik ist aufgrund fehlender randomisierter Daten noch nicht abschließend geklärt (Camm et al., 2010).

Zu schwerwiegenden Komplikationen kommt es bei ca. 4,5 bis 5 % der durchgeführten Ablationen (Cappato et al., 2010; Shah et al., 2012). Diese werden durch Verletzung kardialer Strukturen (Perikardtampnade, Pulmonalvenenstenose) oder extrakardialer Nachbarstrukturen (atrioösophageale Fistel, Phrenikusläsion, Aneurysmata) oder Thromboembolien (Schlaganfall) verursacht (Camm et al., 2010; O'Neill et al., 2007).

Patienten, die sich einem kardiochirurgischen Eingriff aufgrund anderer Erkrankungen unterziehen müssen, bietet die chirurgische Ablation eine sinnvolle Alternative. Schnitttechnik plus thermische Verformung bieten die Möglichkeit der vollständigen Isolation von Pulmonalvenen, Mitralling, rechtem und linkem Vorhofohr, sowie dem Koronarsinus. Diese sogenannte Maze-Operation hat eine Erfolgsrate von 75–95 % für bis zu 15 Jahre. Allerdings treten aufgrund der Komplexität der Operation viele Komplikationen auf (Camm et al., 2010; Cox et al., 1991).

Zu einer sinnvollen Therapie des Vorhofflimmerns gehört außerdem, dass bestehende Grunderkrankungen, die die Entstehung und Manifestation von Vorhofflimmern begünstigen, wie Hyperthyreoidismus, hypertrophe Kardiomyopathien oder Diabetes mellitus optimal therapiert und eingestellt werde (Camm et al., 2010).

1.2 Obstruktive Schlafapnoe

1.2.1 Definition

Bei der obstruktiven Schlafapnoe handelt es sich um eine Atemstörung im Schlaf, die oftmals zu vermehrter Tagesmüdigkeit führt. Es kommt zur repetitiven Verlegung der oberen Atemwege, die zu Atempausen und zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut führt. Bei diesen Ereignissen unterscheidet man die Apnoe und die Hypopnoe. Erstere beschreibt den nahezu kompletten Verschluss der oberen Atemwege. Dieser geht mit einer mehr als fünfzigprozentigen Abnahme des Atemflusses und mit einem relevanten Abfall der Sauerstoffsättigung einher. Die Hypopnoe ist definiert als eine Reduktion des Atemflusses oder der thorakoabdominellen Atembewegung um mindestens 30 Prozent für mehr als zehn Sekunden und einem damit verbundenen Abfall der Sauerstoffsättigung um mehr als drei bzw. vier Prozent oder einer nachfolgenden Weckreaktion (AASM, 1999; AASM, 2005; Caples et al., 2005; Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, 2009; Ruehland et al., 2009).

1.2.2 Klassifikation

Um die obstruktive Schlafapnoe zu objektivieren und zu klassifizieren, bestimmt man die Häufigkeit der Atemflussabfälle pro Stunde Schlaf, den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Ab einem AHI größer fünf sind die Kriterien für eine milde obstruktive Schlafapnoe erfüllt. Von einer moderaten Schlafapnoe spricht man ab einem AHI von mindestens 15, unabhängig von klinischen Symptomen. Ein AHI größer 30 entspricht einer schweren obstruktiven Schlafapnoe. In Verbindung mit typischer klinischer Symptomatik, wie starker Tagesmüdigkeit spricht man von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (AASM, 1999; Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, 2009).

1.2.3 Epidemiologie

Epidemiologische Studien zeigen eine hohe Prävalenz von oftmals nicht diagnostizierter obstruktiver Schlafapnoe in der Allgemeinbevölkerung. Ungefähr ein Fünftel der Erwachsenen im mittleren Lebensalter hat einen AHI über fünf und jeder 15. sogar einen AHI von

mehr als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit (Punjabi, 2008; Somers et al., 2008). Eine dazu passende Klinik findet man bei zwei bis vier Prozent der 30- bis 60-Jährigen, wobei die Inzidenz zwischen dem 35. und dem 65. Lebensjahr ansteigt. Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Punjabi, 2008; Young et al., 1993; Young et al., 2002a). Mit dem Auftreten von OSA, insbesondere der oftmals nicht-diagnostizierten OSA, geht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit von Hypertension, kardiovaskulären Erkrankungen, Herzinsuffizienz, Schlaganfällen, Tagesschläfrigkeit, erhöhter Unfallwahrscheinlichkeit im Straßenverkehr, verminderter Lebensqualität und erhöhter Mortalität einher (Somers et al., 2008; Young et al., 2002a).

1.2.4 Pathophysiologie

Der normale Atemzyklus benötigt ein ausbalanciertes Zusammenspiel der verschiedenen Bestandteile der oberen Atemwege, um deren Öffnen und Schließen zu gewährleisten. Ihre Physiologie ist in Abbildung 5 dargestellt. Kommt es durch einen erhöhten Atemwegs-widerstand zur Störung dieses Gleichgewichts, entsteht OSA (Madani und Madani, 2009). Gründe hierfür können anatomisch enge obere Luftwege sein, die einen Kollaps der hinteren Zungenanteile, der Uvula oder des weichen Gaumens begünstigen.

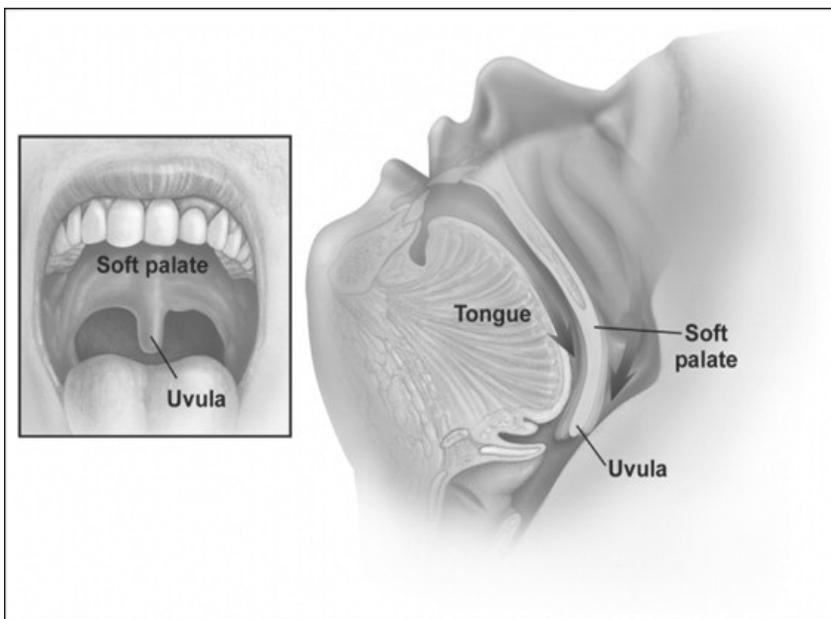


Abb. 5: Obere Atemwege – während der Inspiration ist eine Aktivierung der Pharynxmuskulatur zur Öffnung der oberen Atemwege nötig. „*Soft palate*“ entspricht dem weichen Gaumen; „*Tongue*“ der Zunge, zusätzlich ist die Uvula abgebildet. Diese Strukturen müssen zur Inspiration den Atemweg freilassen. (Hahn und Somers, 2007) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Die Engen entstehen aufgrund von Adipositas, Knochen- oder Muskelanomalien oder insbesondere bei Kindern auch durch vergrößerte Tonsillen und Adenoide (Guilleminault et al., 1976; Schwab et al., 2003). Solange die Patienten wach sind, führt diese veränderte Anatomie reflektorisch zu einer Erhöhung des Muskeltonus und des negativen inspiratorischen Drucks im Pharynx. Sobald die Patienten einschlafen, verringert sich diese kompensatorische Wirkung und es kommt intermittierend zum partiellen oder kompletten Verschluss der Atemwege. Dies ist die Situation, die zur klinischen Situation der Apnoe führt. Abbildung 6 zeigt die anatomische Situation bei regulärem Atemfluss, bei Hypopnoe, bei der ein partieller Verschluss des Pharynx durch den weichen Gaumen und die Uvula gegeben ist, und bei Apnoe, bei der es zum kompletten Verschluss kommt (Horner, 2008; Patil et al., 2007; Somers et al., 2008).

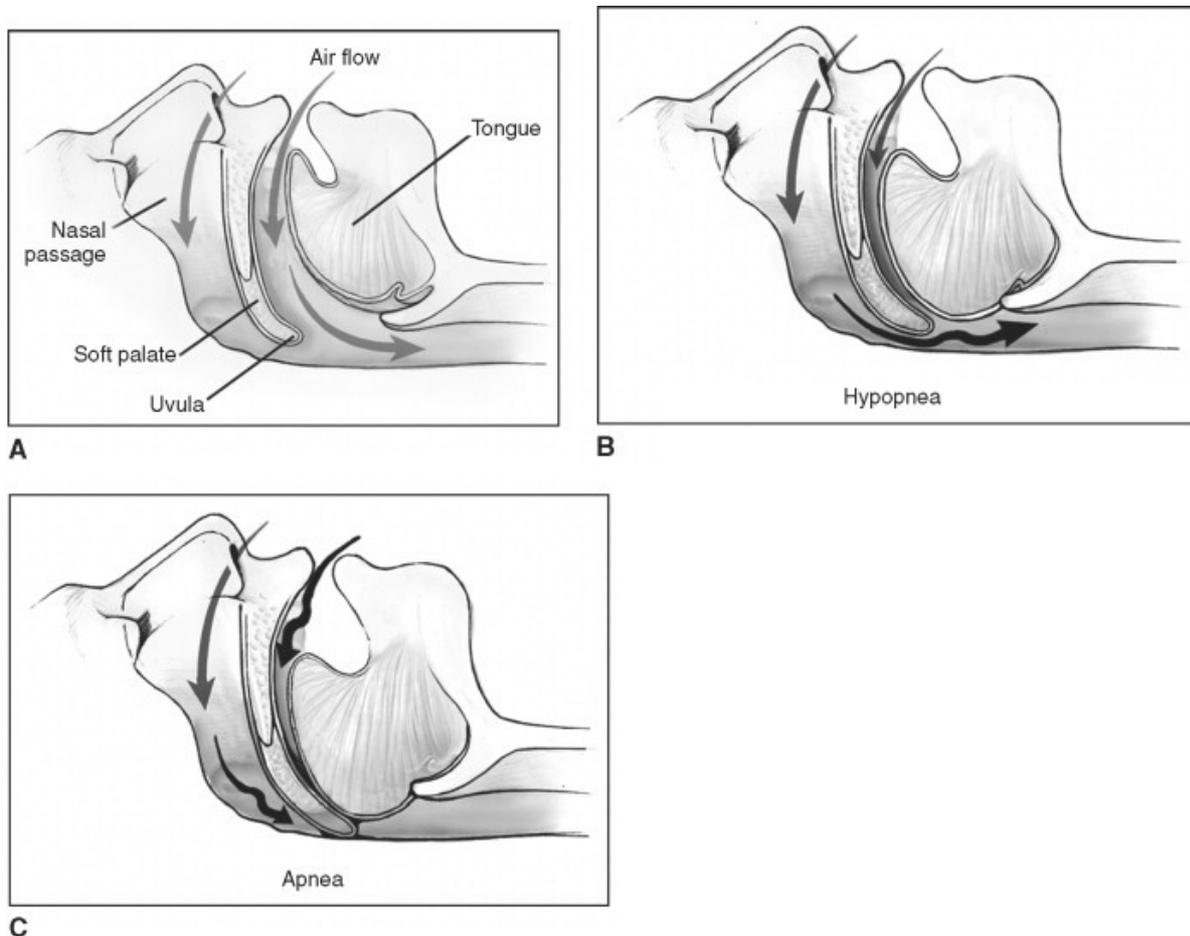


Abb. 6: Partielle und vollständiger Verschluss der oberen Atemwege bei Hypopnoe in Abbildung B bzw. Apnoe Abbildung C. In Abbildung A sind die Strukturen, die den oberen Atemweg verschließen können in physiologischer Öffnung dargestellt: „*Nasal passage*“ entspricht dabei dem nasalen Atemfluss, „*Soft palate*“ dem weichen Gaumen, „*Tongue*“ der Zunge und „*Air flow*“ dem oralem Atemfluss. (Hahn und Somers, 2007) mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

In der Folge kommt es zur Erhöhung des intrathorakalen Druckes und zur Erregung des zentralnervösen Systems. Dadurch lassen sich die kardiovaskulären Erkrankungen wie Hypertension, Abfall der Herzfrequenzvariabilität und metabolische Dysregulation, die oftmals mit OSA einhergehen, erklären (Caples et al., 2005). Durch den erhöhten intrathorakalen Druck kommt es auch zu einer Erweiterung des Atriums und somit zu einer erhöhten Vulnerabilität. Durch die Myokarddehnung im linken Vorhof scheint es zum Remodeling des Gewebes, insbesondere im Mündungsgebiet der Pulmonalvenen, zu kommen, wodurch die Entstehung von Vorhofflimmern wiederum günstig beeinflusst wird (Fuster et al., 2006; Gami et al., 2004; Kanagala et al., 2003; Otto et al., 2007; Zipes, 1997). Dieser Zusammenhang ist sowohl für OSA-Patienten in der Gesamtpopulation (Punjabi, 2008), als auch für OSA-Patienten, die zusätzlich an Herz-Kreislaufkrankungen leiden, nachgewiesen (Somers et al., 2008).

Zusätzlich kann es, wie Abbildung 7 zeigt, durch die Apnoen und der dadurch entstehenden Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose, der Aktivierung des autonomen Nervensystems sowie der Fragmentierung des Schlafes zu hypothalamischen- hypophysären Dysfunktionen kommen. Dadurch entstehen testikuläre und ovarielle Beschwerden. Ebenso kommt es zur Stimulation der Erythropoese, zur systemischen und pulmonalen Vasokonstriktion und den dadurch entstehenden Erkrankungen, die unter anderem zu Bradykardien mit Ischämie des Herzens führen (Ferguson und Fleetham, 1995).

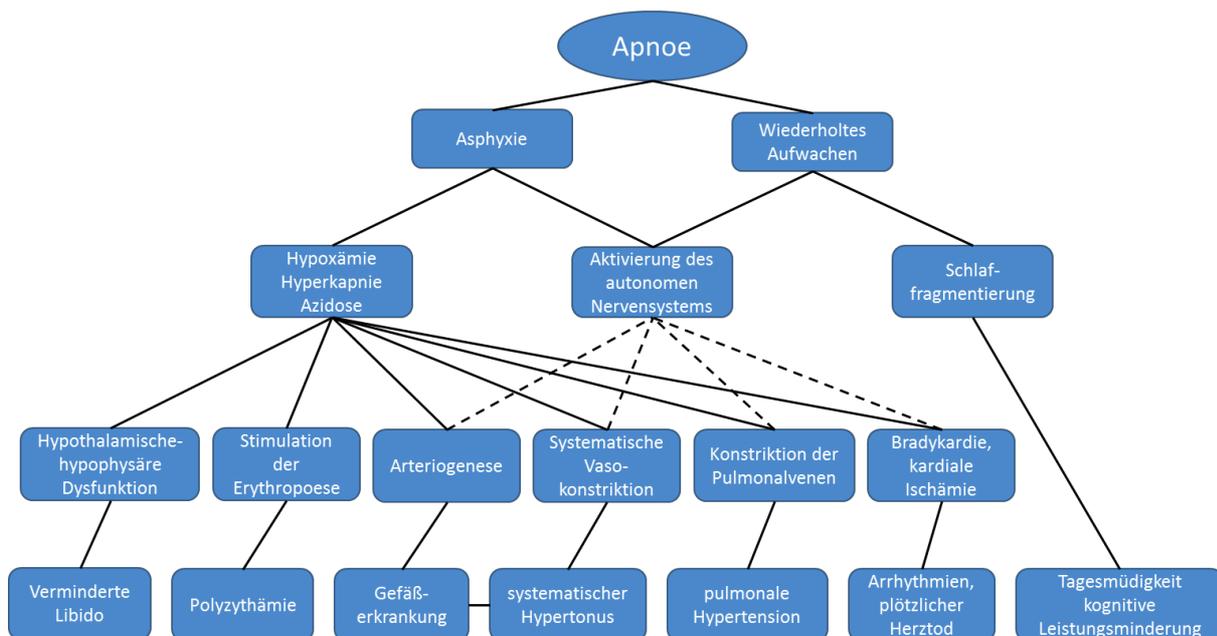


Abb. 7: Durch obstruktive Schlafapnoe verursachte Folgeerkrankungen (modifiziert nach Ferguson und Fleetham, 1995)

1.2.5 Ursachen und Risikofaktoren

Insbesondere ein erhöhter Body Mass Index (BMI), Alter und männliches Geschlecht sowie kraniofaziale Besonderheiten sind als Risikofaktoren für OSA zu erwähnen. Weiterhin können Rauchen, Alkohol, Schwangerschaft und vorbestehende Erkrankungen wie Hypothyreose zu den Auslösern einer OSA gezählt werden. Der Zusammenhang zwischen Adipositas und OSA ist besonders signifikant. Eine Gewichtszunahme um zehn Prozent führen zu einer Zunahme des AHIs um 32 %. Andererseits kommt es bei einer Gewichtsreduktion um zehn Prozent immerhin zu einer 26%igen Abnahme des AHIs (Ferini-Strambi et al., 2004).

1.2.6 Klinik

Das führende Symptom der OSA ist die Tagesschläfrigkeit, bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen, wobei Symptomausprägung und objektivierbare Kriterien der OSA nicht streng miteinander korrelieren (Somers et al., 2008). Durch die Tagesschläfrigkeit kann es zu Leistungsdefiziten, Abnahme der sozialen Kompatibilität und letztlich zu einer Abnahme der Lebensqualität kommen. Fremdanamnestic werden oftmals Atemstillstände und Schlafunterbrechungen beobachtet. Bis zu 95 % der Betroffenen schnarchen. Des Weiteren kann es zu nächtlichen Palpitationen, Nykturie, Kopfschmerzen, Schwindel, Impotenz sowie depressiven Störungen kommen (AASM, 2005; Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung 2009; Lugaresi und Coccagna, 1980; Young et al., 1996).

1.2.7 Diagnostik

Die Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe erfolgt in Deutschland nach einem vierstufigen Schema. Zunächst erfolgt die Anamnese und gegebenenfalls Fremdanamnese des Schlaf-/Wachverhaltens unter Einbeziehung eines standardisierten Fragebogens zur Tagesschläfrigkeit, wie z. B. der Epworth Sleepiness Scale (ESS), in Tabelle 3 ersichtlich. Die Patienten schätzen anhand einer vierstufigen Skala subjektiv die Wahrscheinlichkeit ein, in acht verschiedenen Alltagssituationen einzunicken bzw. einzuschlafen (Johns,

1993). Der ESS hat eine Sensitivität von 76 bis 96 % und eine Spezifität von 13 bis 54 % (Rowley et al., 2000).

Tab. 3: Acht Items der Epworth Sleepiness Scale. Diese fragen die Wahrscheinlichkeit ab in verschiedenen Alltagssituationen einzuschlafen (nach Johns, 1993).

Alltagssituation	Wahrscheinlichkeit einzunicken:
im Sitzen lesend	Jeweils: 0 = würde niemals einnicken 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken 2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken
beim Fernsehen	
Passives Sitzen (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit (z. B. im Theater oder bei einem Vortrag)	
Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	
Hinlegen am Nachmittag, um auszuruhen	
sich mit jemanden im Sitzen unterhalten	
nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	
Fahrer eines Autos, welches verkehrsbedingt einige Minuten halten muss	

Weiterführend wird in Stufe zwei eine klinische Untersuchung, insbesondere im Hinblick auf endokrinologische Störungen, Stoffwechsel- oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen, Ventilationsstörungen sowie neurologische und psychiatrische Krankheiten durchgeführt. Ergeben sich hierbei typische Symptome und Befunde, soll in Stufe drei die weitere differenzialdiagnostische Abklärung mittels kardiorespiratorischer Polygrafie erfolgen. Abbildung 8 zeigt ein Beispiel einer Polygrafie.

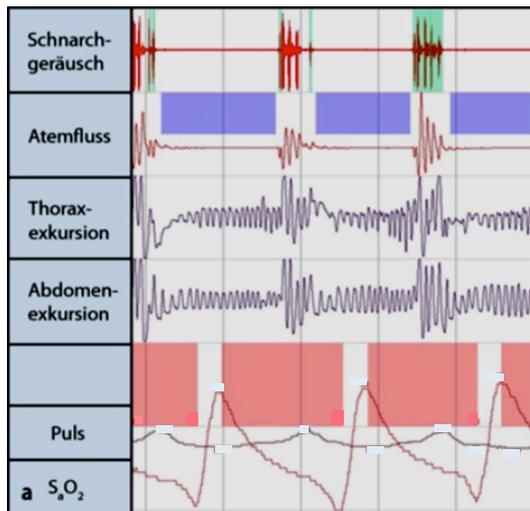


Abb. 8: Polygraphie einer obstruktiven Schlafapnoe. An den Thorax- und Abdomenbewegungen ist erkennbar, dass frustrierte Atemanstrengungen unternommen werden und die Sauerstoffsättigung absinkt. Die durch das Schnarchgeräusch angezeigte Weckreaktion führt kurzfristig zu einer Öffnung der Atemwege und zum erneuten Anstieg der Sauerstoffsättigung. Teilbild aus (Quack et al., 2010) mit freundlicher Genehmigung des Springer-Verlages. S_aO_2 entspricht der peripheren Sauerstoffsättigung. Aufgrund der Anforderung an die Lesbarkeit der Graphiken im Rahmen der Veröffentlichung der Dissertation wurden die vorhandenen Zahlen zur Angabe der Sauerstoffsättigung (zwischen 60 und 94 % schwankend) und des Pulses (zwischen 86 und 89 Schlägen pro Minute schwankend) entfernt.

Als ergänzende Diagnostik kann in Stufe vier eine kardiorespiratorische Polysomnografie in zwei aufeinanderfolgenden Nächten mit wenigstens sechsstündiger Schlafphase durchgeführt werden, falls aufgrund der Polygraphie kein eindeutiger Therapieentscheid möglich ist (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, 2004; Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung 2009; McNicholas, 2008). Abbildung 9 zeigt ein sehr ausführliches Schlafmonitoring einschließlich Elektrookulogramm (EOG), Elektroencephalogramm (EEG), Elektromyogramm (EMG), Elektrokardiogramm (EKG), Herzrate, Atmungsaktivität und Thoraxbewegungen eines Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.

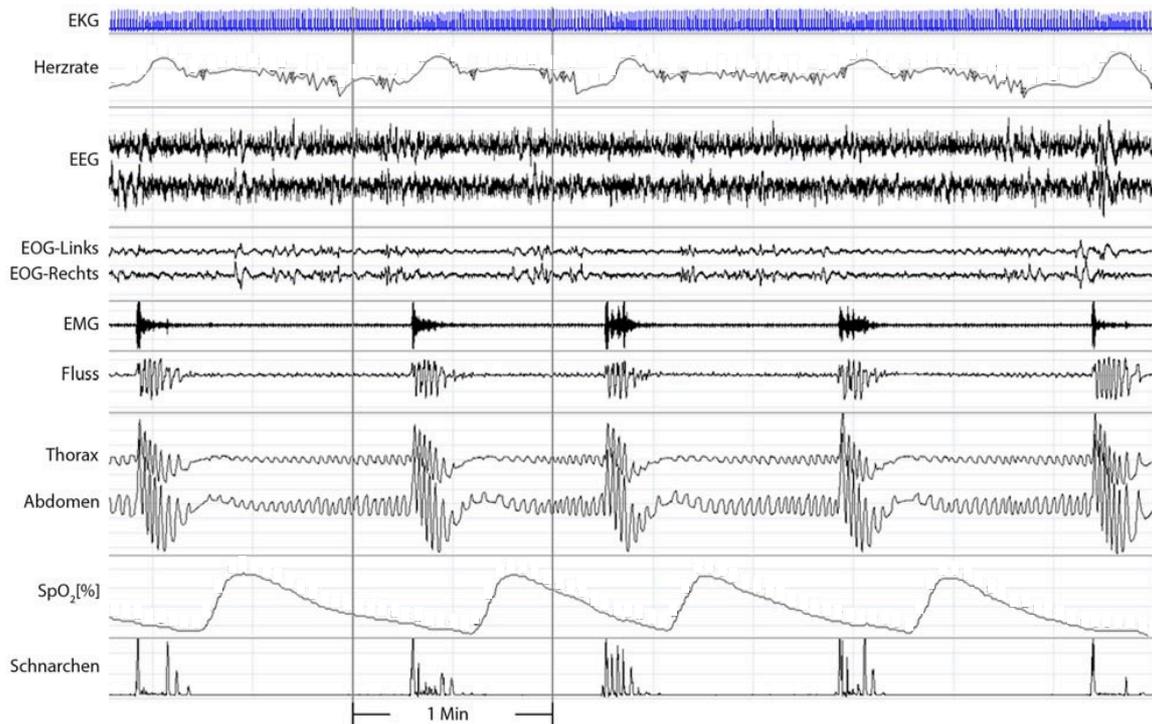


Abb. 9: Polysomnographie eines Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Deutlich zu erkennen sind die über eine Minute anhaltenden Apnoephasen mit schwergradigen Sauerstoffsättigungen bis unter 70 %. EEG - Elektroenzephalographie, EKG - Elektrokardiographie, EMG - Elektromyographie, EOG - Elektrookulographie, SpO₂ - periphere Sauerstoffsättigung in %. Aufgrund der Anforderung an die Lesbarkeit der Graphiken im Rahmen der Veröffentlichung der Dissertation wurden die vorhandenen Zahlen zur Angabe der Sauerstoffsättigung (zwischen 64 und 98 % schwankend) und der Herzrate (zwischen 54 und 88 Schlägen pro Minute schwankend) entfernt. Quelle (Koehler, 2013) mit freundlicher Genehmigung des Springer Verlages.

1.2.8 Therapie

Die Therapie der nächtlichen Atemstörungen richtet sich nach der klinischen Symptomatik, insbesondere der Hypersomnie und der dadurch entstehenden Beeinträchtigungen und Gefährdungen sowie der Höhe des AHI. Zunächst sollte eine Lifestylemodifikation zur Beseitigung der Risikofaktoren angestrebt werden. Eine zehn bis 15-prozentige Gewichtsreduktion führt bei männlichen, moderat übergewichtigen Patienten zu einer 50-prozentigen Reduktion des AHI (Schwartz et al., 1991; Smith et al., 1985; Young et al., 2002b). Weiterhin empfehlen Ravesloot et al., auch wenn es hierzu keine sicheren wissenschaftlichen Daten gibt, das Meiden von Alkohol und Nikotin sowie die Beachtung und Modifikation der Schlafhygiene. Hierzu zählt das Vermeiden schwerer Mahlzeiten am

Abend sowie der Rückenlagen durch mechanische Hilfsmittel (Ravesloot et al., 2012). Ein weiterer Therapieversuch sind Unterkieferprotrusionsschienen (UPS, Synonym „*oral appliance*“). Diese werden von schlafmedizinisch ausgebildeten Zahnmedizinern individuell angepasst und der Therapieerfolg in regelmäßigen Abständen überprüft (Kushida et al., 2006).

Die nächtliche Überdruckbeatmung („*positive airway pressure*“, PAP) durch eine Beatmungsmaske mit kontinuierlichem Überdruck („*continuous positive airway pressure*“, CPAP), die in Abbildung 10 dargestellt wird, ist jedoch die überlegene Therapieform. Hierunter werden die oberen Atemwege ständig offengehalten und können aufgrund der pneumatischen pharyngealen Schienung, die durch den Überdruck entsteht, nicht kollabieren (Skowasch et al., 2009).

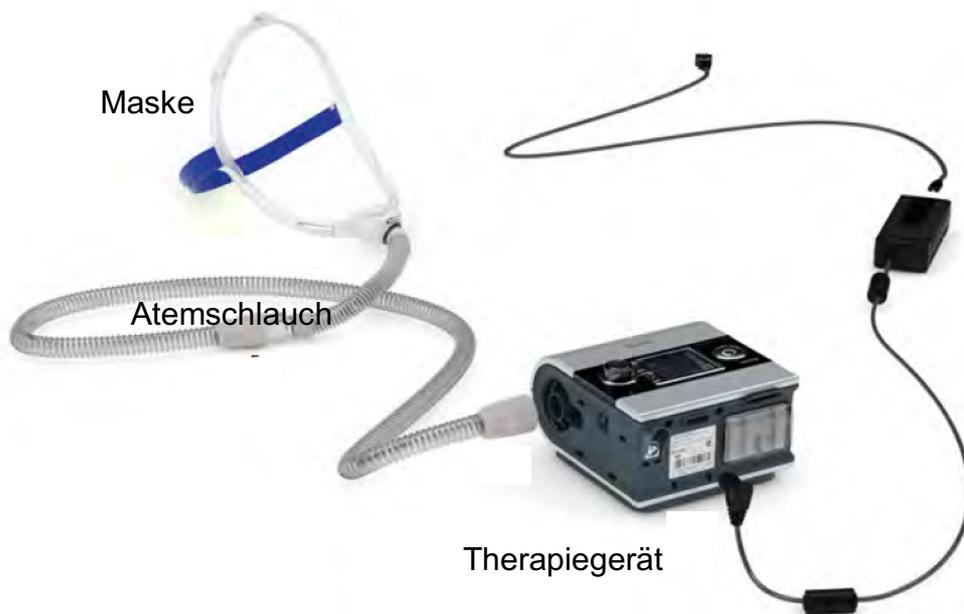


Abb. 10: Darstellung eines CPAP-Gerätes und dessen Bestandteile. CPAP - Continuous Positive Airway Pressure, (nach ResMed GmbH & Co. K, 2010).

Von der Tracheotomie bei schweren lebensbedrohlichen Fällen einmal abgesehen, gibt es kein effektiveres Verfahren zur Beseitigung der nächtlichen Atemstörung. Auch hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit kommt es unter nächtlicher CPAP-Therapie zu einer deutlichen Verbesserung. Dies führt zu einer Verbesserung der Lebensqualität und zur Senkung des mittleren Blutdruckes (Giles et al., 2006; Kushida et al., 2006a). Unabhängig vom Blutdruck sinkt das kardiovaskuläre Risiko unter CPAP-Therapie (Doherty et al.,

2005; Somers et al., 2008). Insbesondere bei deutlicher Symptomatik kommt es unter Therapie zu einer signifikanten Abnahme der Beschwerden. Kohortenbasierte Verlaufsstudien weisen darauf hin, dass eine optimale CPAP-Nutzung einen positiven Einfluss auf das Überleben hat (Campos-Rodriguez et al., 2006; Marin et al., 2005).

Die Ersteinstellung auf ein CPAP-Gerät soll nach gesicherter Indikationsstellung in zwei aufeinanderfolgenden Nächten unter kontinuierlicher polysomnographischer Überwachung erfolgen (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung, 2004). Das Ziel einer optimalen Einstellung wird mit einem AHI kleiner fünf pro Stunde Schlafzeit und einer Sauerstoffsättigung über 90 % definiert erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, 2009).

Die positiven Effekte der CPAP-Therapie sind abhängig von der Anwendungsdauer und damit von der Compliance der Patienten. Diese ist stark abhängig vom subjektiven Therapieerfolg, der Schulung des Patienten und seinem Umfeld, sowie sorgfältiger Auswahl und Anpassung der Maske. Man geht von einer Compliance von ungefähr 70 % aus (Orth et al., 2008). Eine Therapieverlauskontrolle soll nach sechs Monaten mit einer kardiorespiratorischen Polygrafie unter CPAP-Therapie erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, 2009).

1.3 Zentrale Schlafapnoe

Neben der obstruktiven Schlafapnoe gibt es noch die zentrale Schlafapnoe, die durch eine Störung der Atemregulation gekennzeichnet ist. Obwohl die oberen Atemwege offen sind, findet kein oder nur ein verminderter Atemfluss statt, sodass es zu keiner effektiven Ventilation kommt. Die inspiratorische Atemanstrengung fehlt während der gesamten Dauer des sistierenden Luftflusses (Iber et al., 2007). In der Literatur gibt es keine übereinstimmenden Angaben hinsichtlich der Anzahl der zentralen Ereignisse, die noch als physiologisch gelten. So können im Einschlafvorgang sowie in REM-Schlafepisoden zentrale Apnoen auftreten, ohne dass sie eine pathologische Bedeutung haben.

Die primäre zentrale Schlafapnoe wird wegen der unbekanntten Ätiologie auch als idiopathische Schlafapnoe bezeichnet. Die sekundäre Form kann durch verschiedene neurologische Krankheitsbilder mit Stammhirnläsionen (z. B. nach Enzephalitis, Hirninfarkt, bei neurodegenerativen Erkrankungen, Verletzungen) oder auch durch äußere Umstände und Einflussfaktoren bedingt sein.

Epidemiologisch bedeutsam ist die zentrale Schlafapnoe, die mit dem Cheyne-Stokes-Atemmuster einhergeht, in erster Linie bei Patienten mit Herzinsuffizienz, neurologischen Erkrankungen oder Niereninsuffizienz erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, 2009).

Das Cheyne-Stokes-Atemmuster ist durch Zu- und Abnahme des Tidalvolumens mit einer zentralen Apnoe oder Hypopnoe während des Tiefstwertes charakterisiert (Somers et al., 2008). Drei aufeinanderfolgende Zyklen werden als Cheyne-Stokes-Atmung gewertet, wobei die Zyklusdauer, die zumeist im Bereich von 60 Sekunden liegt, variabel ist (Iber et al., 2007).

Ferner gibt es noch die zentrale Schlafapnoe, die bei Einnahme von Opioiden und anderen Atemdepressiva auftritt, sowie die zentrale Schlafapnoe aufgrund höhenbedingter periodischer Atmung. Die Behandlung besteht zunächst in der Therapie der Grunderkrankung bzw. dem Absetzen der auslösenden Substanzen oder dem sofortigen Abstieg aus großer Höhe. Die weitere Therapie entspricht der Therapie einer OSA, um die ebenfalls ähnlichen negativen Auswirkungen auf Gesundheit und Lebensqualität der Patienten zu minimieren erfolgen (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung, 2009).

1.4 Zusammenhang von Vorhofflimmern und obstruktiver Schlafapnoe

Bereits 2004 konnte der deutliche Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und obstruktiver Schlafapnoe gezeigt werden. Patienten, die an obstruktiver Schlafapnoe leiden, weisen mit 49 % eine signifikant höhere Prävalenz für Vorhofflimmern auf als ein vergleichbares Patientenkollektiv ohne Schlafapnoe mit 32 % (Gami et al., 2004; Tanigawa et al., 2006).

Der genaue Pathomechanismus hierfür ist noch nicht abschließend geklärt. Viele Risikofaktoren und Komorbiditäten, wie männliches Geschlecht, arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz und koronare Herzkrankheit sind sowohl für Vorhofflimmern als auch OSA nachgewiesen. Ebenso könnte es sich auch um eine physiologische Interaktion dieser Zustände handeln. So sind verschiedene Trigger von Vorhofflimmern bekannt, die man bei OSA findet. Dazu gehören unter anderem die CO₂-Retention und Azidose, die durch verstärkte nächtliche Atemanstrengung bei Obstruktion der oberen Atemwege entstehen. Dies führt zu einem erhöhten Sympathikotonus, arterieller Hypertonie und systemischer

Inflammation. Es kommt zur plötzlichen Zunahme der ventrikulären Nachlast, sowie der Erhöhung des intrathorakalen transmuralen Druckgradienten und der damit einhergehenden Dehnung des Vorhofes und der Pulmonalvenen. Bei vorgeschädigtem Herzen kann dabei Vorhofflimmern ausgelöst werden (Gami et al., 2004; Iwasaki et al., 2012; Lopez-Jimenez et al., 2008; Wolk et al., 2003). Abbildung 11 zeigt eine schematische Darstellung der möglichen pathophysiologischen Grundlagen nach Kohli et al. 2011.

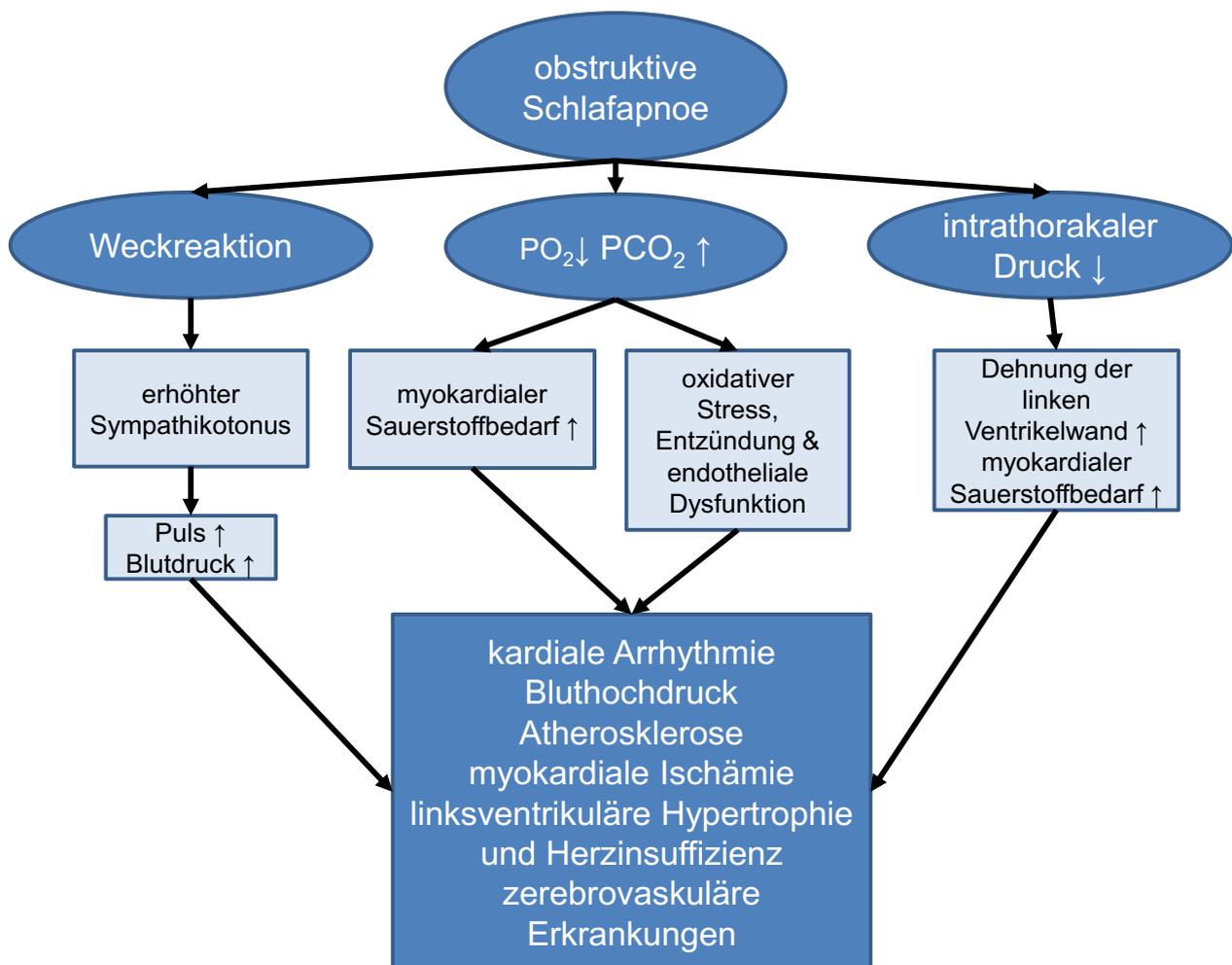


Abb. 11: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge von kardialen Arrhythmien und obstruktiver Schlafapnoe (nach Kohli et al., 2011).

Dimitri et al. zeigten, dass Patienten mit OSA signifikant häufiger Merkmale für Remodelling des Vorhofes, wie Niedervoltage im EKG, vorhofspezifische Erregungsleitungsstörungen und eine verlängerte Sinusknotenrefraktärzeit aufweisen (Dimitri et al., 2012).

In einigen Studien wurde gezeigt, dass Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe nach einer PV-Ablation erhöhte Rezidivraten erleiden (Chilukuri et al., 2009; Hoyer et al., 2010;

Jongnarangsin et al., 2008; Matiello et al., 2010; Ruland, 2012). Dies scheint insbesondere Patienten zu betreffen, die eine OSA haben, welche nicht behandelt wird. Unter Therapie mit CPAP sinken die Rezidivraten von Patienten mit OSA (Kanagala et al., 2003; Patel et al., 2010).

1.5 Fragestellung

Es gibt einige Studien, die den Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und Vorhofflimmern untersuchen (vgl. Tabelle 13). Im Rahmen der hier vorliegenden Studie soll durch die Beantwortung der drei folgenden Fragen dieser Zusammenhang aus verschiedenen Blickwinkeln erörtert werden:

1. Hat eine Therapie des Vorhofflimmerns durch Pulmonalvenenablation bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern Einfluss auf den AHI dieser Patienten? Der AHI wurde als Marker für das Vorliegen einer OSA und deren Schweregrad vor und sechs Monate nach der PV-Ablation gemessen. Stevenson et al. vermuten, dass es durch Vorhofflimmern zu einer Zunahme des Drucks im linken Vorhof und in Folge dessen auch in der Lunge kommt. Dadurch könnte OSA ausgelöst und verschlimmert werden (Stevenson et al., 2008). Ob dieser Vorgang nach Beendigung des Vorhofflimmerns reversibel ist, ist unklar. So wurde bisher noch nicht untersucht, ob eine Beendigung des Vorhofflimmerns Einfluss auf den Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe hat. Allerdings halten unter anderem Baranchuk et al. es für sehr wahrscheinlich, dass CPAP-Therapie die Wahrscheinlichkeit von Arrhythmien bei Patienten mit OSA signifikant senkt (Baranchuk et al., 2013).
2. Haben Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern einen höheren AHI als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern? Loomba und Arora empfehlen, dass Patienten mit Vorhofflimmern auf OSA gescreent und bei Patienten mit OSA ein Vorhofflimmern ausgeschlossen werden sollte (Loomba und Arora, 2010, 2012), da Patienten mit Vorhofflimmern einen signifikant höheren AHI zeigen als gesunde Individuen. Monahan et al. zeigen, dass die antiarrhythmische Therapie von Vorhofflimmern signifikant häufiger versagt, wenn die Patienten gleichzeitig eine schwere OSA haben (Monahan et al., 2012).
3. Ist die Rezidivrate abhängig vom Schweregrad der OSA? Treten bei Patienten mit einem AHI größer gleich fünf häufiger Rezidive auf? Haben Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern mehr Rezidive als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern? Hinsichtlich der Rezidivrate nach PV-Ablationen zeigen mehrere Studien auf, dass durch die OSA

der Therapieerfolg beeinflusst wird. Hoyer et al. zeigen in einer retrospektiven Studie, dass Patienten mit Rezidiv sowohl eine höhere Prävalenz für OSA als auch einen höheren AHI und damit eine schwerwiegendere OSA haben (Hoyer et al., 2010).

2. Material und Methoden

2.1 Patientenpopulation

2.1.1 Einschlusskriterien, Baseline-Charakteristika

In diese Studie wurden 54 Patienten der Medizinischen Klinik und Poliklinik II des Universitätsklinikums Bonn mit therapierefraktärem Vorhofflimmern zwischen Oktober 2009 und August 2011 eingeschlossen. Es wurden 31 Patienten mit paroxysmalem und 23 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern untersucht. Die Patienten hatten zuvor noch keine Pulmonalvenenablation erhalten und haben alle ein EKG-dokumentiertes, nicht-valvuläres, pharmakoresistentes Vorhofflimmern. Paroxysmales Vorhofflimmern wurde definiert als wiederkehrendes Vorhofflimmern (mehr als zwei Episoden), das innerhalb von sieben Tagen spontan sistiert, persistierendes Vorhofflimmern mit mindestens einer zur Beendigung des Vorhofflimmerns nötigen Kardioversion.

Für die verschiedenen Fragestellungen wurden unterschiedliche Subgruppen gebildet.

1. Zur Beantwortung der Frage nach der Beeinflussung des Vorhofflimmerns durch die OSA wurden 23 Patienten, davon zehn mit paroxysmalem und 13 mit persistierendem Vorhofflimmern, untersucht. Die Patienten waren im mittleren Lebensalter (65 ± 7 Jahre), weißer Hautfarbe (100 %) und übergewichtig (BMI $29,9 \pm 5,4$ kg/m²).

2. Zum Vergleich der OSA bei Patienten mit paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern wurden die Patienten anhand ihres Vorhofflimmerns in zwei Gruppen eingeteilt. Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (n=31) wurden mit Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern (n=23) verglichen. 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. Die Teilnehmer sind im mittleren Lebensalter (65 ± 7 vs. 57 ± 11 Jahre, $P=0,36$), übergewichtig (BMI $25,9 \pm 3,9$ vs. $30,6 \pm 4,6$ kg/m², $P=0,99$), weißer Hautfarbe (100 %) und haben eine Ejektionsfraktion (EF) von 63 ± 7 vs. 60 ± 9 %, ($P=0,25$).

3. Um die Rezidivrate zu untersuchen, wurde diese zunächst in den oben beschriebenen Gruppen paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern verglichen. Des Weiteren wurden diese Gruppen anhand der Höhe ihres AHIs in weitere Untergruppen unterteilt. Es wurden innerhalb der Gruppe mit paroxysmalem VHF einmal Patienten ohne OSA (n=12), gekennzeichnet durch einen $AHI < 5$, mit Patienten, die an einer OSA leiden

(AHI \geq 5) (n=19) verglichen. Ebenso wurde dies in der Gruppe mit persistierendem VHF durchgeführt. Hierbei wurden 5 Patienten ohne OSA (AHI<5) mit 18 Patienten mit OSA (AHI \geq 5) verglichen.

Um die Frage zu beantworten, ob eine moderate bis schwere Schlafapnoe, entsprechend einem AHI \geq 5, einen deutlicheren Einfluss auf die Anzahl der Rezidivrate hat, wurden innerhalb der paroxysmalen Gruppe erneut Untergruppen gebildet. Es wurden Patienten mit einem AHI<15 (n=18) mit Patienten, die an einer OSA mit einem AHI \geq 15 leiden (n=13) verglichen. Ebenso wurden in der persistierenden Gruppe Patienten mit einem AHI<15 (n=10) mit Patienten mit einer mindestens moderaten OSA (AHI \geq 15) (=13) verglichen.

2.1.2 Ausschlusskriterien

Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer bereits bekannten und therapierten OSA oder einer linksventrikulären Ejektionsfraktion <45 %, das entspricht einer höchstens leichtgradig eingeschränkten Ejektionsfraktion (Lang et al., 2005). Ebenso wurden Patienten ausgeschlossen, die arrhythmogene Substanzen, wie z. B. Ethanol, L-Thyroxin in nicht kontrollierter physiologischer Dosis, oder Kokain einnehmen oder solche Patienten, die eine schlechte Compliance in Bezug auf Medikamenteneinnahme zeigten.

2.2 Kryoablationstechnik

Die Indikation zur elektrophysiologischen Therapie wurde nach klinischen Kriterien unabhängig von dieser Studie gestellt. Vor Beginn der Ablation wurde das aktuelle Gewicht und die Größe des Patienten im Rahmen einer ausführlichen Anamnese und körperlichen Untersuchung eruiert. Im Rahmen der routinemäßigen Blutkontrolle wurde im Blutserum das Kreatinin bestimmt. Es wurde ein Ruhe-EKG geschrieben und eine transösophageale Echokardiografie durchgeführt, um Thromben insbesondere im rechten Vorhof auszuschließen. Dabei wurde auch die aktuelle Ejektionsfraktion (EF in %) gemessen.

Für die Durchführung der Pulmonalvenenablation wurde zunächst nach einer örtlichen Betäubung ein venöser Zugang in die rechte Vena femoralis gelegt. Der Ablationskatheter wurde mit Hilfe einer Schleuse in den rechten Koronarsinus vorgeschoben. Um das linke Atrium zu erreichen, wurde eine durchleuchtungsgesteuerte Punktion des Septums durchgeführt. Da die Anatomie der Pulmonalvenen sehr unterschiedlich sein kann und es

für die Ablation wichtig ist, die individuelle Anatomie zu kennen (Lickfett et al., 2007), wurden diese durch eine Pulmonalvenenangiografie dargestellt.

Nun wurde ein Katheter (Lasso, Biosense Webster, USA) unter Durchleuchtungskontrolle im proximalsten Anteil der Pulmonalvene so platziert, dass diese bestmöglichst verschlossen wurde. Nach Analyse der elektrischen Aktivierungssequenz (Mapping) wurde anschließend maximal zweimal für bis zu sechs Minuten Kryoenergie in Form von flüssigem Stickstoffoxid (N_2O) abgegeben, um eine Läsion rings um die Pulmonalvene zu erzielen (Calkins et al., 2007; Garan et al., 2006). Hierdurch wird das Herzmuskelgewebe, welches für die Rhythmusstörungen verantwortlich war, verödet. Bevor die rechte obere Pulmonalvene behandelt wurde, setzte man einen quadripolaren Katheter in die Vena cava superior, um den Nervus phrenicus dauerhaft während der Kälteabgabe zu stimulieren. Bei verminderten Zwerchfellbewegungen wurde die Ablation sofort unterbrochen. Nach der Verödung wurde der Erfolg der Kryobehandlung durch erneutes Mapping überprüft. Falls noch elektrische Leitfähigkeit in den Pulmonalvenen gefunden wurde, wurden diese erneut ablatiert. Bei weiterhin anhaltender Leitfähigkeit, nach zweimaliger Abgabe von Kryoenergie wurden mit dem konventionellen shaped-tip-Kryokatheter (Freezor MaxR, Cryocath Inc.) sogenannte „touch ups“-Läsionen gesetzt. Das bedeutet, es wurden kleine Läsionen direkt nebeneinander induziert. Das Ziel der PV-Ablation ist es, jegliche Leitfähigkeit in der Einmündung der Pulmonalvenen in den linken Vorhof zu unterbinden. Zwanzig Minuten nach Ende der letzten PV-Ablation wurde das Erreichen dieses Ziels erneut mit dem Lasso[®]Katheter überprüft (Linhart et al., 2009).

Am Tag nach der PV-Ablation erhielten die Patienten ein Zwölfkanal-EKG um insbesondere einen Perikarderguss auszuschließen. Falls keine Komplikationen auftraten, wurden die Patienten nach Hause entlassen. Um kurzfristiges Wiederauftreten des Vorhofflimmerns zu verhindern, wurden die Patienten nach den während des Studienzeitraumes geltenden Leitlinien für drei Monate mit ihrer bekannten antiarrhythmischen Medikation weiterbehandelt (Fuster et al., 2006; Garan et al., 2006).

2.3 Polygrafie

Alle Patienten unterzogen sich vor der PV-Ablation einer ambulanten nächtlichen Polygrafie (Poly MESAM Device, ResMed). Sie wurden in die Handhabung des Messgerätes eingewiesen und gebeten, den Kurzfragebogen der Epworth Sleepiness Scale (vergleiche Tabelle 3, Seite 26) auszufüllen, um die subjektive Beeinträchtigung durch Tagesschläfrigkeit zu erfassen. Der Fragebogen besteht aus acht Items mit Alltagssituationen, zu denen es vier Antwortmöglichkeiten von „Ich würde niemals eindösen = null Punkte“ bis „Es besteht eine hohe Wahrscheinlichkeit, dass ich eindöse = drei Punkte“ gibt. Zur Auswertung wurde der Summenscore aus den acht Antwortmöglichkeiten gebildet (0-24 Punkte). Ein Score von null bis neun entspricht der normalen Bevölkerung, wohingegen ein Score von größer oder gleich zehn Punkten als pathologisch betrachtet wird (Johns, 1991, 1992).

Die ambulante Polygrafie ist eine Langzeitaufzeichnung von sechs bis acht kardiorespiratorischen Biosignalen während einer Schlafzeit über zumindest sieben Stunden. Ambulant einsetzbare Polygrafie-Geräte sind kleine digitale Speichergeräte, wie in Abbildung 12 gezeigt. Die Auswertung der Daten erfolgt computergestützt.

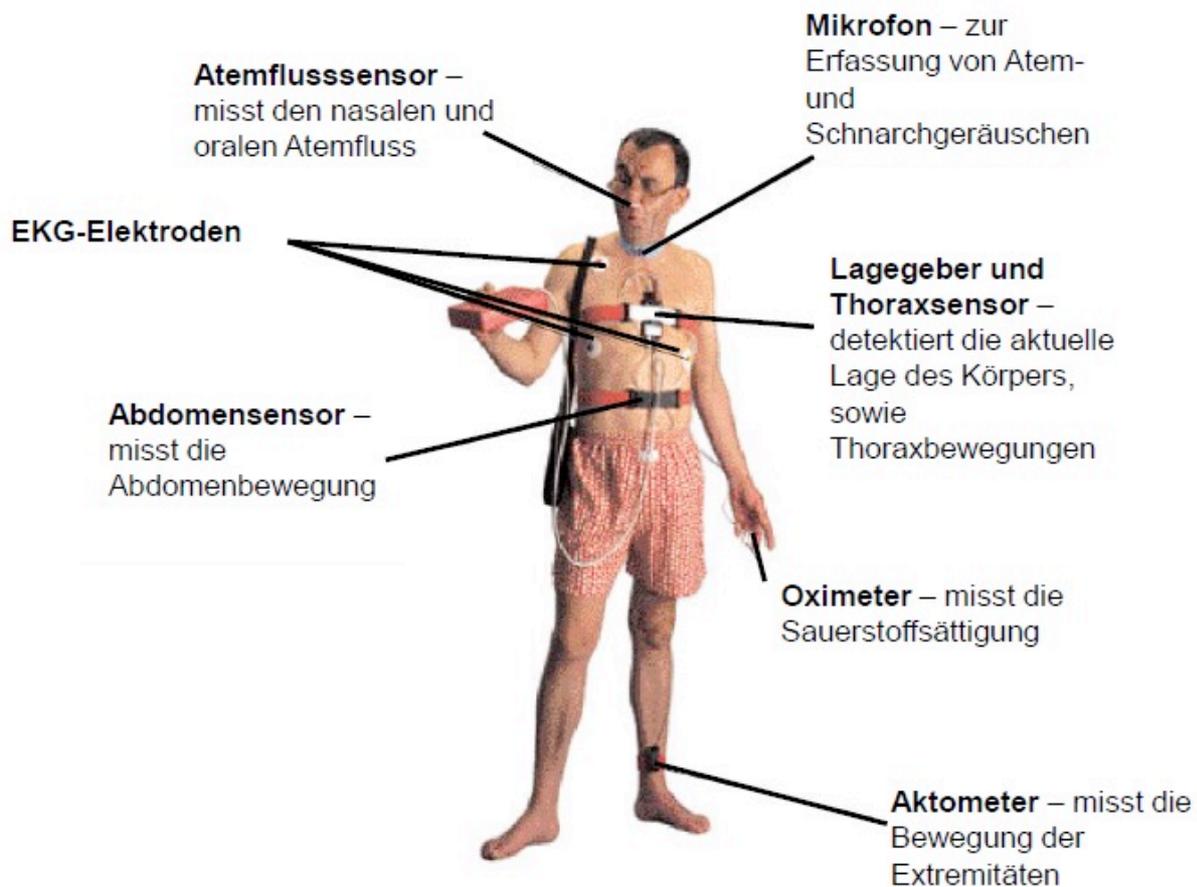


Abb. 12: Ambulantes Polygrafiegerät "Polymesam" mit Abdomensensor, EKG-Elektroden, Atemflusssensor, Schnarchmikrofon, Lagegeber mit integriertem Thoraxsensor, Sauerstoffsensor und Aktometer (modifiziert nach ResMed GmbH & Co. K, 2006).

Die Auswertung ergibt eine eindeutige Klassifizierung von Apnoen und Hypopnoen in obstruktive, zentrale und gemischte Ereignisse sowie die Darstellung von Entsättigungseignissen, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz (Huppmann et al., 2007).

Aus der Anzahl der Apnoe- und Hypopnoe-Ereignisse wurde der AHI entsprechend der Standardkriterien errechnet, sodass der AHI die Anzahl der Ereignisse pro Stunde angibt. Die Herzfrequenz wurde über drei EKG-Elektroden ermittelt. Die Thorax- und Abdomenbewegungen wurden mittels eines Lageensors gemessen. Mit Atemflusssensoren zur Erfassung des nasalen und oralen Atemflusses sowie Sauerstoffsensoren zur Erfassung des Sauerstoffgehaltes im Blut wurde die durchschnittliche und die minimale Sauerstoffsättigung sowie die Dauer der Entsättigungen bestimmt. In der vorliegenden Studie wurde das PolyMesam-Gerät der Firma ResMed verwendet (Abbildung 12) (ResMed

GmbH & Co. K, 2006). Als Apnoe wurde ein Ausbleiben des Atemstromes über mindestens zehn Sekunden definiert. Eine Hypopnoe liegt bei Erfüllung des ersten oder des zweiten und dritten Kriteriums vor:

1. Eine Verminderung des Atemstromes um mehr als 50 % des Ausgangswertes
2. Eine Verminderung des Atemstromes um weniger als 50 % mit einer Verringerung der Sauerstoffsättigung um mindestens drei/vier Prozent oder einer Weckreaktion
3. Dauer des Ereignisses über zehn Sekunden

(AASM, 1999; Ruehland et al., 2009).

Patienten mit einem $AHI \geq 5$ wurden als an OSA erkrankt betrachtet (Ruehland et al., 2009). Die Analyse und Interpretation der Polygrafie-Daten wurde ohne Kenntnis des klinischen Status der Patienten durchgeführt.

2.3.1 Erläuterung eines Polygrafie-Ergebnisbogen

Auf der Deckseite der Polygrafie-Auswertung (vgl. Abbildung 13) findet man die persönlichen Daten eines Patienten: Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht und BMI. Wie viele der Patienten in der Studie hat der beispielhafte Patient mit einem BMI von $26,3 \text{ kg/m}^2$ Übergewicht.

Unter „2. Aufzeichnung“ lässt sich in der Abbildung 13 der vorprogrammierte Aufzeichnungszeitraum sowie der klinisch relevante Auswertungszeitraum, der der wirklichen Benutzungsdauer des POLYMESAMs entspricht, ablesen. Im Beispiel sind es acht Stunden und 42 Minuten.

In der ambulanten Polygrafie wird die durchschnittliche Zahl der respiratorischen Ereignisse (Apnoe bzw. Hypopnoen pro Stunde Aufzeichnung) als RDI („respiratory disturbance index“) bezeichnet.

In der Tabelle „A. Indizes“ (vgl. Abbildung 13) sind die wichtigsten Ergebnisse der Messung zusammengefasst. Der RDI („respiratory disturbance index“) entspricht in etwa dem AHI und gibt die durchschnittliche Zahl der respiratorischen Ereignisse pro Stunde Aufzeichnung an. Um den Unterschied zur stationären Polysomnografie hervorzuheben und Verwechslungen zu vermeiden, ist die Definition AHI (respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlafzeit) der stationären Polysomnografie vorbehalten, da zur korrekten Schlafzeit-Bestimmung die gleichzeitige Aufzeichnung eines Schlaf-EEGs unumgänglich ist

(Huppmann et al., 2007). Der RDI wird nochmals in Apnoe- und Hypopnoeindex aufgeschlüsselt.

Der Entsättigungsindex gibt die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen um mindestens vier Prozent über mehr als vier Sekunden pro Stunde Schlaf an.

Im Beispiel leidet Max Mustermann mit einem RDI von 52/h und einem Entsättigungsindex von 46/h an einer schweren Schlafapnoe.

Unter dem Herzfrequenzvariationsindex (HVI) versteht man die Anzahl der Herzfrequenzanstiege über einen gleitenden Schwellenwert pro Stunde Aufzeichnung. Bei der obstruktiven Schlafapnoe findet sich gehäuft ein erhöhter Herzfrequenzvariationsindex über zehn Herzfrequenzanstiege pro Stunde (Narkiewicz et al., 1998). Der Mobilitätsindex gibt die Anzahl der Lagewechsel pro Stunde an.

In Tabelle „B. Ergebnisse der Apnoeanalyse“ werden die Apnoen in obstruktiv, zentral oder gemischt aufgeschlüsselt. Die am häufigsten aufgetretene Apnoe dient der Klassifikation. So ist bei Herrn Mustermann mit 15 obstruktiven und einer gemischten Apnoe pro Stunde eindeutig von einer obstruktiven Schlafapnoe auszugehen.

Auf der folgenden Seite der Auswertung, vgl. Abbildung 14, veranschaulicht die Grafik „Y3. Apnoeanalyse, HF, Entsättigung“ die Art und Verteilung der Apnoen, die Sauerstoffsättigungsabfälle um mehr als vier Prozent über mindestens vier Sekunden, sowie die Herzfrequenzvariabilität. Unter „C. Ergebnisse der Entsättigungsanalysen“ werden die minimale Sauerstoffsättigung, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die Dauer der Phasen mit verminderter Sauerstoffsättigung, sowie der aus der Anzahl der Entsättigungen pro Stunde berechnete Entsättigungsindex aufgelistet. Ab einem Index von mehr als fünf Entsättigungen pro Stunde sind auch diese Kriterien für eine OSA erfüllt. Der Patient hat mit 46 Entsättigungen pro Stunde einen hoch pathologischen Index. Auch die niedrigste Sauerstoffsättigung von 76 % liegt deutlich unter den physiologischen Normwerten von 95-98 %. Die mittlere Dauer der Entsättigungen war 36 ± 15 Sekunden. Am Ende der zweiten Seite der Auswertung der Polygrafie findet man die Entsättigungsverteilung und –dauer grafisch dargestellt.

Auf der in Abbildung 15 dargestellten dritten Seite der Auswertung des PolyMESAMs findet man Informationen über die Körperpositionen in denen es zu Apnoen, Hypopnoen und Sauerstoffentsättigungen kam. Der Mobilitätsindex gibt die Anzahl der Lagewechsel pro

Stunde an. Aufgrund der Anatomie kommt es insbesondere in Rückenlage gehäuft zu einer Obstruktion der oberen Atemwege. Der Patient hat einen Mobilitätsindex von null und verbringt seine Schlafzeit vollständig in Rückenlage. Bei ihm wäre eine unterstützende Therapie zur Vermeidung der Rückenlage im Schlaf durch spezielle Hilfsmittel wie z. B. Schulterkissen möglich (Ravesloot et al., 2012)

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
Analyseauschluß	:	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

Abb. 13: Beispiel der ersten Seite einer PolyMESAM-Polygrafie-Auswertung. RDI = Respiratory-Disturbance-Index

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	

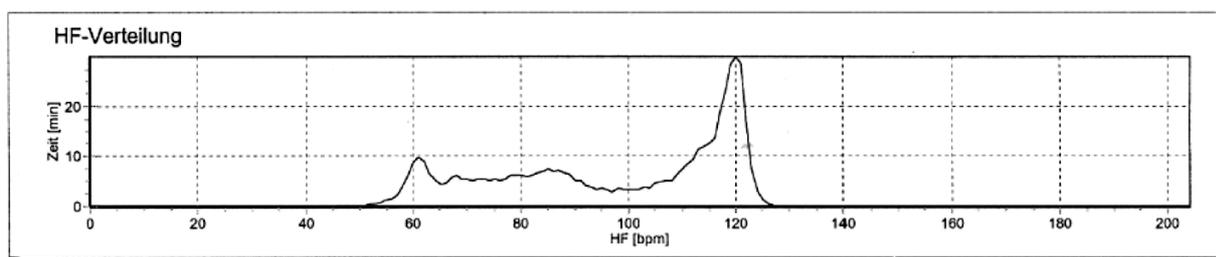
Abb. 15: Beispiel der dritten Seite der Polygrafie-Auswertung. Apnoen bzw. Hypopnoen und Sauerstoffentsättigungen hinsichtlich der Körperposition

Angaben über die Anteile ruhigen Schlafes bzw. der Schnarchdauer, sowie die mittlere Herzfrequenz findet man auf der vierten Seite der Auswertung der Polygrafie (vgl. Abbildung 16 „E. Schnarchen, Herzfrequenz“). Der Patient hat in der aufgezeichneten Nacht

eine mittlere Herzfrequenz von 97 ± 22 Schlägen pro Minute. In der Grafik ist die Verteilungskurve der Herzfrequenz abgebildet.

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								
Körperposition	Anzahl				Indizes			
	obstr.	Apnoen gem.		Hypopnoen	obstr.	Apnoen gem.		Hypopnoen
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

Abb. 16: Beispiel der vierten Seite der Polygrafie-Auswertung. Angaben über die Anteile ruhigen Schlafes bzw. der Schnarchdauer, sowie die mittlere Herzfrequenz. Bpm = beats per minute = Schläge pro Minute.

Auf der fünften Seite der Polygrafie-Auswertung (vgl. Abbildung 17) sind Angaben bezüglich der Schnarchzeit bezogen auf die Aufzeichnungsdauer und die Körperlage zu finden. Der Patient hatte in der Nacht der Aufzeichnung einen ruhigen Schlaf ohne Schnarchen oder respiratorische Schnarchpausen.

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					
Körperposition	verbrachte Zeit	davon			
		Ruhiger Schlaf	mit leisem Schnarchen	mit lautem Schnarchen	mit Störgeräuschen
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			
Körperposition	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

Abb. 17: Beispiel der fünften Seite der Polygrafie-Auswertung. Schnarchereignisse bezogen auf die Körperposition.

2.4 Follow-Up

Die Follow-up-Periode begann am Tag der PV-Ablation und dauerte sechs Monate. Alle Patienten bekamen nach drei sowie nach sechs Monaten ein Ruhe-EKG. Diese wurden entweder bei ihrem ambulanten Kardiologen oder in der kardiologischen Ambulanz des Universitätsklinikums Bonn aufgezeichnet. Bei Beschwerden, die im Geringsten auf ein Vorhofflimmern hindeuten könnten, wurde den Patienten sehr nahe gelegt, dieses Ereignis schnellstmöglich durch ein EKG untersuchen zu lassen. Dazu gehörten insbesondere Palpitationen, Thoraxschmerzen, Dyspnoe, Schwindel, Schwäche, Angina pectoris und Herzinsuffizienz. Alle Ereignisse in dieser Studie, die als Rezidiv gewertet wurden, sind durch ein EKG oder durch die Auslesung eines Schrittmachers dokumentiert worden. Patienten, die sich bei ambulanten Kardiologen weiterbetreuen ließen, wurden telefonisch einer ausführlichen Anamnese unterzogen. Die ersten vier Wochen nach PV-Ablation galten als „*blanking period*“. Dies ist die Zeitdauer, während der auftretende Vorhofflimmerereignisse nicht als Rezidiv gelten.

Insgesamt wurden 74 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern auf OSA gescreent. Zehn Patienten wurden ausgeschlossen, da sie eine bekannte OSA hatten und mit CPAP therapiert wurden. Vier Patienten haben aus medizinischen Gründen keine PV-Ablation erhalten, vier Patienten wurden ausgeschlossen, da sie schon eine PV-Ablation in der Vorgeschichte hatten, eine Patientin wurde ausgeschlossen, da sie eine zu geringe Ejektionfraktion hatte und ein Patient wurde ausgeschlossen, da er unter einem Schilddrüsenadenom litt, bei dem der aktuelle therapeutische Status anamnestisch nicht sicher eruierbar war.

Insgesamt wurden 54 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern auf OSA gescreent und über sechs Monate begleitet. 23 Patienten waren nach sechs Monaten zu einer erneuten Polygrafie bereit. Sie erhielten nach sechs Monaten erneut eine ambulante Polygrafie (PolyMESAM).

2.5 Statistische Auswertung

Die quantitativen kontinuierlichen Variablen wurden in Mittelwert und Standardabweichung ausgedrückt und mittels Student'schem T-Test für unverbundene bzw. verbundene

Stichproben auf Unterschiede untersucht. Kategorische Variablen werden in absoluten Werten und in Prozent angegeben. Die Häufigkeitsverteilungen wurden durch den Chi-Quadrat-Test (χ^2 -Test) verglichen. Das Signifikanzniveau wurde auf $P < 0,05$ festgelegt.

3. Ergebnisse

3.1 Zusammenhang zwischen obstruktiver Schlafapnoe und PV-Ablation

3.1.1 Patientencharakteristika

Um den Zusammenhang zwischen OSA und der PV-Ablation zu untersuchen, wurden 23 Patienten in diese Studie eingeschlossen. Sie waren zu 100 % weißer Hautfarbe, zu 70 % männlich und hatten zu 57 % persistierendes Vorhofflimmern und zu 74 % OSA. Ihr mittleres Alter betrug 65 ± 7 Jahre und ihr Body-Mass-Index (BMI) $29,9\pm 5,4$ kg/m² (vgl. Tabelle 4).

Tab. 4: Patientencharakteristika der Patienten, mit Polygrafie vor und nach Pulmonalvenenablation.

Variablen	n=23 Patienten
Persistierendes Vorhofflimmern	13 (57 %)
Obstruktive Schlafapnoe	17 (74 %)
Alter	65 ± 7 Jahre
männliches Geschlecht	16 (70 %)
Body Mass Index (BMI)	$29,9\pm 5,4$ kg/m ²

3.1.2 Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese

Die eingeschlossenen Patienten hatten mindestens eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) von 45 %, das entspricht einer höchstens leichtgradig eingeschränkten EF (Lang et al., 2005). Sie hatten zu 17 % eine koronare Herzkrankheit, zu 13 % Diabetes mellitus und zu 70 % arterielle Hypertonie und nahmen im Schnitt $3,9\pm 0,2$ Herz-Kreislauf-Medikamente ein. Die Medikamentenanamnese ist in Tabelle 5 aufgelistet.

Tab. 5: Begleiterkrankungen und Medikamente der Patienten mit Polygrafie vor und nach Pulmonalvenenablation; EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK = koronare Herzkrankheit, ACE = Angiotensin-Converting-Enzym

Variablen	n=23 Patienten
EF	64±9 %
KHK	4 (17 %)
Diabetes	3 (13 %)
Arterielle Hypertonie	16 (70 %)
Kreatinin	1,1±0,4 mg/dl
ACE-Hemmer	5 (22 %)
Beta-Blocker	17 (74 %)
Statine	9 (39 %)
Diuretika	5 (22 %)
Amiodaron	2 (8 %)
Dronedaron	5 (22 %)
Klasse 1c-Antiarrhythmika	2 (8 %)
Digitalis	4 (17 %)
Kalzium-Antagonist	7 (30 %)
Aspirin	4 (17 %)
Marcumar	22 (96 %)

3.1.3 Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe

Die Gesamtprävalenz der obstruktiven Schlafapnoe, definiert als AHI>5/h, betrug 74 %. Die Prävalenz von OSA unterscheidet sich nicht signifikant vor und nach der PV-Ablation (74 % vs. 70 %, P=0,67). Wie in Tabelle 6 dargestellt wird, scheint es keine Rolle zu spielen, ob das Vorhofflimmern durch die PV-Ablation erfolgreich therapiert wurde oder nicht.

Tab. 6: Prävalenz und mittlerer Apopnoe-Hypopnoe-Index (Mittelwert \pm Standardabweichung) der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) vor und nach Pulmonalvenenablation (PV-Ablation). P* Chi-Quadratstest; P† T-Test für verbundene Stichproben

	Prävalenz der OSA			Apopnoe-Hypopnoe-Index			
	Vor PV-Ablation	Nach PV-Ablation	P*-Wert	Vor PV-Ablation	Nach PV-Ablation	P†-Wert	
Gesamt	74 %	70 %	0,67	18 \pm 18	15 \pm 17	0,51	
vorhofflimmerfrei	80 %	73 %	0,74	20 \pm 18	16 \pm 12	0,52	
Vorhofflimmer-rezidiv	63 %	63 %	1,00	14 \pm 19	23 \pm 14	0,92	

Der AHI (18 \pm 18 vs. 15 \pm 17, P=0,51) änderte sich ebenso wenig signifikant wie der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (13 \pm 12 vs. 13 \pm 14 Ereignisse/h, P=0,97) vor und nach der PV-Ablation. Auch die mittlere Sauerstoffsättigung ergab ähnliche Werte (92 % \pm 4 % vs. 93 % \pm 4 %, P=0,49). Ebenso ergab die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale keinen signifikanten Unterschied vor und nach Ablation (8 \pm 3 vs. 9 \pm 5, P=0,40).

Von besonderem Interesse sind die Ergebnisse der vorhofflimmerfreien Gruppe mit n=15 Patienten, da diese als geheilt betrachtet werden können und somit den wirklichen Einfluss von Vorhofflimmern auf die OSA belegen können. Der AHI (20 \pm 18 vs. 16 \pm 12, P=0,52) und der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (14 \pm 12 vs. 15 \pm 11 Ereignisse/h, P=0,77) waren ebenfalls nicht signifikant unterschiedlich vor und nach der PV-Ablation.

Tab. 7: Ergebnisse der Polygrafie-Untersuchung in der gesamten Gruppe und unterteilt nach Vorhofflimmerrezidiv und Vorhofflimmerfreiheit. Zum statistischen Vergleich wurde der T-Test für verbundene Stichproben benutzt. Mittelwert \pm Standardabweichung, ODI=O2-Entsättigungs-Index, ESS=Epworth Sleepiness Scale, PV = Pulmonalvenen

Variable	vor PV-Ablation	nach PV-Ablation	P-Wert
Gesamt	n=23	n=23	
ODI (Ereignisse/h)	13 \pm 12	13 \pm 14	0,90
mittlere O2-Sättigung (%)	92 \pm 4	93 \pm 4	0,37
min. O2-Sättigung (%)	74 \pm 24	81 \pm 17	0,27
mittlere Dauer der Entsättigung (s)	39 \pm 22	29 \pm 25	0,21
ESS-Wert	8 \pm 3	9 \pm 5	0,94
Herzfrequenz (bpm)	75 \pm 25	66 \pm 10	0,18

Variable	vor PV-Ablation	nach PV-Ablation	P-Wert
vorhofflimmerfrei	n=15	n=15	
ODI (Ereignisse/h)	14±12	15±11	0,77
mittlere O2-Sättigung (%)	92±3	93±3	0,03
min. O2-Sättigung (%)	75±22	83±8	0,24
mittlere Dauer der Entsättigung (s)	41±16	24±20	0,05
ESS-Wert	8±3	11±5	0,13
Herzfrequenz (bpm)	77 ± 30	66 ± 10	0,23
Variable	vor PV-Ablation	nach PV-Ablation	P-Wert
Vorhofflimmerrezidiv	n=8	n=8	
ODI (Ereignisse/h)	12±12	11±20	0,68
mittlere O2-Sättigung (%)	91±5	92±5	0,88
min. O2-Sättigung (%)	71±29	77±28	0,68
mittlere Dauer der Entsättigung (s)	35±34	39±31	0,76
ESS-Wert	8±3	7±3	0,64
Herzfrequenz (bpm)	71±10	65±10	0,60

Lediglich die mittlere Sauerstoffsättigung zeigte sich mit Werten von 92 %±3 % versus 93 %±3 %, P=0,03 ebenso signifikant verbessert, wie die mittlere Dauer der Entsättigungen (41±16 vs. 24±20 s, P=0,05). Keinen Unterschied ergab die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale vor und nach Ablation (8±3 vs. 11±5, P=0,13) und die Herzfrequenz (77±30 vs. 66±10 bpm, P=0,23) (Tabelle 7). Die in Tabelle 7 aufgelisteten Werte zeigen, dass die Annahme, dass Vorhofflimmern keinen Einfluss auf die Prävalenz und den Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe hat, bestätigt werden kann.

3.2 Zusammenhang zwischen der Art des Vorhofflimmerns und der Höhe des AHIs

3.2.1 Patientencharakteristika

Um den Zusammenhang zwischen der Art des Vorhofflimmerns und der Höhe des AHIs zu untersuchen wurden n=31 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern mit n=23 Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern verglichen. Sie waren zu 100 % weißer

Hautfarbe und unterschieden sich hinsichtlich Alter (65 ± 7 vs. 57 ± 11 Jahre, $P=0,36$) Body-Mass-Index ($25,9\pm 3,9$ vs. $30,6\pm 4,6$ kg/m^2 , $P=0,99$) und Geschlecht (74 % vs. 83 % männlich, $P=0,46$), wie in Tabelle 8 dargestellt ist, nicht signifikant voneinander.

Tab. 8: Patientencharakteristika der Patienten mit paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern

Variablen	Paroxysmales Vorhofflimmern n=31 Patienten	Persistierendes Vorhofflimmern n=23 Patienten	P-Wert
Alter	65±7 Jahre	57±11 Jahre	0,36
männliches Geschlecht	23 (74 %)	19 (83 %)	0,46
Body Mass Index (BMI)	25,9±3,9 kg/m^2	30,6±4,6 kg/m^2	0,99
Obstruktive Schlafapnoe	18 (58 %)	18 (78 %)	0,12

3.2.2 Begleiterkrankungen und Medikamentenanamnese

Die eingeschlossenen Patienten hatten eine linksventrikuläre Ejektionsfraktion (EF) von 63 ± 7 versus 60 ± 9 %, $P= 0,25$. Sie hatten zu 23 versus 13 % eine koronare Herzkrankheit ($P=0,37$), zu 10 versus 26 % Diabetes mellitus ($P=0,11$) und zu 52 versus 74 % arterielle Hypertonie ($P=0,16$). Sie nahmen im Schnitt $4,6\pm 2,0$ versus $5,6\pm 1,9$ Herz-Kreislauf-Medikamente ein ($P=0,07$). Die ausführliche Medikamentenanamnese ist ebenso wie die Begleiterkrankungen in Tabelle 9 aufgelistet.

Tab. 9: Begleiterkrankungen und Medikamente der Patienten mit paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern; EF = linksventrikuläre Ejektionsfraktion, KHK = koronare Herzkrankheit, ACE = Angiotensin-Converting-Enzym

Variablen	Paroxysmales Vorhofflimmern n=31 Patienten	Persistierendes Vorhofflimmern n=23 Patienten	P-Wert
EF	63±7 %	60±9 %	0,25
KHK	7 (23 %)	3 (13 %)	0,37
Diabetes	3 (10 %)	6 (23 %)	0,11
Arterielle Hypertonie	16 (52 %)	17 (74 %)	0,16
Kreatinin	1,0±0,3 mg/dl	1,1±0,3 mg/dl	0,32
ACE-Hemmer	5 (16 %)	6 (26 %)	0,37
Beta-Blocker	22 (71 %)	20 (87 %)	0,16
Statine	15 (48 %)	8 (35 %)	0,31
Diuretika	8 (26 %)	7 (22 %)	0,70
Amiodaron	4 (13 %)	3 (13 %)	0,99
Dronedaron	5 (16 %)	7 (22 %)	0,21
Klasse 1c-Antiarrhythmika	5 (16 %)	9 (39 %)	0,06
Digitalis	2 (6 %)	4 (17 %)	0,21
Kalzium-Antagonist	4 (13 %)	6 (26 %)	0,22
Aspirin	7(23 %)	3 (13 %)	0,37
Marcumar	26 (84 %)	21 (91 %)	0,42

3.2.3 Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe

Die Gesamtprävalenz der obstruktiven Schlafapnoe, definiert als AHI>5/h, betrug 67 %. Die Prävalenz von OSA unterscheidet sich nicht signifikant zwischen den Gruppen paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern (58 % vs. 78 %, P=0,12). Die Höhe des AHIs ist in der Gruppe mit persistierendem Vorhofflimmern jedoch signifikant höher als in der Gruppe mit paroxysmalem Vorhofflimmern (11±13 vs. 21±19 Ereignisse/Stunde, P=0,01). Daraus lässt sich schließen, dass die Art des Vorhofflimmerns einen deutlichen Einfluss auf die Schwere der OSA hat.

Tab.10: Prävalenz und mittlerer Apopnoe-Hypopnoe-Index (AHI) (Mittelwert \pm Standardabweichung) der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) im Vergleich der Gruppen paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern. P* Chi-Quadratstest; P† T-Test für unverbundene Stichproben

	Paroxysmales Vorhofflimmern n=31 Patienten	Persistierendes Vorhofflimmern n=23 Patienten	P-Wert	Gesamt n=54 Patienten
Prävalenz OSA	18 (58 %)	18 (78 %)	0,12 *	36 (67 %)
AHI	11 \pm 13	21 \pm 19	0,01 †	15 \pm 16

Der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) hingegen zeigt keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Art des Vorhofflimmerns (12 \pm 12 vs. 20 \pm 19 Ereignisse/h, P=0,11). Ebenso zeigen, wie in Tabelle 11 dargestellt, die mittlere Sauerstoffsättigung (92 \pm 3 % vs. 92 \pm 3 %, P=0,83), die minimale Sauerstoffsättigung (79 \pm 12 % vs. 79 \pm 12 %, P=0,92) sowie die Auswertung der Epworth Sleepiness Scale (8 \pm 4 vs. 7 \pm 3, P=0,91) keinen signifikanten Unterschied zwischen den Gruppen mit paroxysmalen versus persistierendem Vorhofflimmern.

Tab. 11: Ergebnisse der Polygrafie-Untersuchung im Vergleich der Gruppen paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern. Zum statistischen Vergleich wurde der T-Test für unabhängige Stichproben benutzt. Mittelwert \pm Standardabweichung, ODI = O₂-Entsättigungs-Index, ESS = Epworth Sleepiness Scale

Variable	Paroxysmales Vorhofflimmern n=31	Persistierendes Vorhofflimmern n=23	P-Wert
ODI (Ereignisse/h)	12 \pm 12	20 \pm 19	0,10
mittlere O ₂ -Sättigung (%)	92 \pm 3	92 \pm 3	0,83
min. O ₂ -Sättigung (%)	79 \pm 12	79 \pm 12	0,92
mittlere Dauer der Entsättigung (s)	32 \pm 11	34 \pm 11	0,51
ESS-Wert	8 \pm 4	7 \pm 3	0,91
Herzfrequenz (bpm)	70 \pm 13	74 \pm 25	0,49

3.3 Rezidivrate abhängig vom Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe

Zur Untersuchung der Rezidivrate wurde die unter 3.2 vorgestellte Patientenpopulation auf ein Vorhofflimmer-Rezidiv nach sechs Monaten untersucht. Hinsichtlich der Rezidivrate wurde, wie unter anderem von Camm et al. beschrieben, eine leicht, wenn auch nicht signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit bei persistierendem Vorhofflimmern festgestellt (Camm et al., 2010). Bezogen auf den AHI zeigten sich, wie in Tabelle 12 aufgelistet ist, bei niedrigerem AHI leicht erhöhte Rezidivraten. Dies ist gegebenenfalls auf die relativ kleine Studienteilnehmerzahl zurückzuführen, da in größeren Studien gezeigt wurde, dass ein erhöhter AHI zu höheren Rezidivraten führt (Patel et al., 2010).

Tab. 12: Rezidivraten nach Pulmonalvenenablation abhängig vom Schweregrad der obstruktive Schlafapnoe und der Art des Vorhofflimmerns. P-Wert = Chi-Quadratstest (paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern), AHI = Apopnoe-Hypopnoe-Index

	AHI < 5	AHI > 5	AHI < 15	AHI > 15
Paroxysmales Vorhofflimmern	3 von 12 25 %	2 von 19 11 %	4 von 18 22 %	1 von 13 8 %
Persistierendes Vorhofflimmern	2 von 5 20 %	5 von 18 28 %	4 von 10 40 %	3 von 13 23 %
P-Wert	0,52	0,95	0,32	0,32
Gesamt	5 von 17 29 %	7 von 37 19 %	8 von 28 29 %	4 von 26 15 %

4. Diskussion

Es gibt einige Studien, die den Zusammenhang von OSA und Vorhofflimmern untersucht haben. Die vorliegende Studie untersucht zum ersten Mal, ob die Therapie des Vorhofflimmerns durch PV-Ablation einen Einfluss auf die Prävalenz und/oder den Schweregrad der OSA hat und ob es einen Zusammenhang zwischen der Art des Vorhofflimmerns und der Schwere der OSA gibt.

4.1 Zusammenhang von obstruktiver Schlafapnoe und Vorhofflimmern

Der Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und OSA ist im Rahmen mehrerer Studien untersucht und beschrieben worden (vgl. Tabelle 13). Bereits 1988 vermuteten He et al., dass die erhöhte Mortalität unter nicht optimal therapierter OSA durch kardiovaskuläre Ursachen zu erklären sei (He et al., 1988). Kanagala et al. stellten in diesem Zusammenhang fest, dass es unter OSA zu gehäuftem Vorhofflimmer-Rezidiven nach Kardioversion kommt, sollten die Patienten eine nichttherapierte OSA haben (Kanagala et al., 2003). Wolk et al. 2003 empfahlen den Versuch einer CPAP-Therapie im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen aufgrund der damaligen Forschungsergebnisse (Wolk et al., 2003).

Mehrere Studien zeigen, dass Patienten mit Vorhofflimmern signifikant öfter ein OSA haben als eine Kontrollgruppe, und dass Patienten mit OSA deutlich häufiger ein Vorhofflimmern aufweisen, als dies bei schlafgesunden Personen der Fall ist (Gami et al., 2004; Mehra et al., 2006; Tanigawa et al., 2006). Gami et al. haben gezeigt, dass die OSA im Allgemeinen und insbesondere der nächtliche Sauerstoffsättigungsindex ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von Vorhofflimmern ist (Gami et al., 2007). Tao et al. fassten 2008 in einer Übersichtsarbeit den aktuellen Forschungsstand zusammen und bestätigten, dass OSA ein unabhängiger Risikofaktor für Vorhofflimmern ist (Tao et al., 2008). Über den pathophysiologischen Zusammenhang von Vorhofflimmern und OSA gibt es nach wie vor keine wissenschaftlichen Beweise. Lopez-Jimenez et al. beschreiben, dass Vorhofflimmern von Mechanismen getriggert wird, welche auch bei der OSA zu finden sind. Hierzu zählen ein erhöhter Sympathikotonus, erhöhter Blutdruck, Hypoxämie, CO₂-Retention, Azidose, systemische Inflammation, plötzliche Zunahme der ventrikulären

Nachlast und Erhöhung des intrathorakalen transmuralen Druckgradienten mit einhergehender Dehnung des Vorhofes. Es kann in dieser Studie nicht eindeutig geklärt werden, ob die OSA oder der erhöhte BMI die Ursache des Problems ist (Lopez-Jimenez et al., 2008). Iwasaki et al. 2012 zeigten hierzu an Ratten, dass ohne vorherige OSA-Simulation weder bei mageren noch bei übergewichtigen Ratten Vorhofflimmern zu induzieren ist. Die OSA-Simulation erfolgte durch eine Unterbrechung der Inhalation und dem Verschluss der Atemwege über 40 Sekunden an intubierten Ratten. Nach der Simulation konnte bei übergewichtigen Ratten signifikant öfter Vorhofflimmern ausgelöst werden als bei mageren Ratten (Iwasaki et al., 2012). Luthje und Andreas zeigen auf, dass unter CPAP-Therapie die negativen kardialen Folgen der OSA vermeidbar sind (Luthje und Andreas, 2008). Im gleichen Sinne empfehlen Loomba und Arora, dass Patienten mit OSA auf Vorhofflimmern gescreent werden sollten und vice versa (Loomba und Arora, 2010, 2012), da Patienten mit Vorhofflimmern einen signifikant höheren AHI zeigen als gesunde Individuen. Die Art des Vorhofflimmerns wird nicht unterschieden (Stevenson et al., 2008). In dieser Studie kann erstmals gezeigt werden, dass die Höhe des AHIs und somit die Schwere der obstruktiven Schlafapnoe auch mit der Art des Vorhofflimmerns zusammenhängt. Denn Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern weisen einen signifikant höheren AHI auf als Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Die Prävalenz der OSA allerdings zeigt keinen Unterschied hinsichtlich der Art des Vorhofflimmerns. In diesem Zusammenhang zeigen Monahan et al., dass die Therapie von Vorhofflimmern durch Antiarrhythmika bei schwerer OSA signifikant häufiger versagt als in der Allgemeinbevölkerung (Monahan et al., 2012).

Tab.13: Übersicht über Studien zum Zusammenhang Vorhofflimmern und OSA; AHI – Apopnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde Schlafzeit (Mittelwert \pm Standardabweichung), EF – Ejektionsfraktion, RDI - respiratory disturbance Index, OSA - obstruktive Schlafapnoe, CPAP – continuous positive airway pressure

Erstautor und Jahr	Anzahl der Studienteilnehmer	Beschreibung des Kollektivs	Methodik	Follow-up	Ergebnis
He 1988	385	männliche Patienten mit OSA	Untersuchung der Sterblichkeit anhand der Höhe des AHI und der Behandlung	8 Jahre	Überlebensrate nach 8 Jahren: 96 \pm 2 % bei AHI < 20 vs. 63 \pm 17 % bei AHI > 20, P < 0,05
Kanagala 2003	43+79	OSA \pm CPAP-Therapie bei unbekanntem Schlafapnoe-Status	Rezidiv nach Kardioversion bei Vorhofflimmern durch Fragebögen und Telefoninterviews	11-13 Monate	82 % Rezidive OSA ohne CPAP, 42 % Rezidive OSA mit CPAP P=0,013; 53 % Rezidive in Kontrollgruppe P=0,009
Gami 2004	151+312	kardiologische Patienten mit und ohne bekanntes Vorhofflimmern	Vergleich der OSA-Rate bei Patienten mit/ohne Vorhofflimmern, diagnostiziert durch Berliner Fragebögen	kein Follow-up	49 % OSA bei Patienten mit Vorhofflimmern versus 32 % bei Patienten ohne Vorhofflimmern, P=0,0004
Mehra 2006	228+338	Teilnehmer der Sleep Heart Health Study mit/ohne Schlafapnoe	Retrospektive Studie: eine Nacht Polysomnografie; Vergleich der EKG-Daten und des RDIs daraus	kein Follow-up	Patienten mit Schlafapnoen haben signifikant häufiger Vorhofflimmern als schlafgesunde Individuen 4,8 % vs. 0,9 % (P=0,003)
Tanigawa 2006	1763	männliche Japaner	Bestimmung von Vorhofflimmern und ODI	kein Follow-up	Patienten mit 5 bis < 15 Sauerstoffabfällen/h, haben mit 2,47 % deutlich seltener Vorhofflimmern als Patienten mit \geq 15 Abfällen/h mit 5,66 % (P=0,02)
Gami 2007	3542	Erwachsene aus Minnesota, USA	Initiale Polysomnografie (eine Nacht), dann Follow-up zur Entdeckung von neu auftretendem Vorhofflimmern	4,7 Jahre	133 Teilnehmer entwickelten ein Vorhofflimmern (14 %), 2626 (74 %) litten an OSA (AHI > 5/h), 4,3 % davon entwickelten Vorhofflimmern, bzw. 2,1 % der Teilnehmer ohne OSA; dies ergibt eine Hazard Ratio von 2,18 % bei einem 95 % Konfidenzintervall von 1,34 bis 3,54, P=0,002
Stevenson 2008	135	45 Gesunde und 90 Patienten mit paroxysmalem und persistierendem Vorhofflimmern bei normaler EF	Polygrafie für eine Nacht	kein Follow-up	Patienten mit Vorhofflimmern hatten einen signifikant höheren AHI 23,19 \pm 19,26 vs. 14,66 \pm 12,43, P=0,01; Das Vorkommen von schwerer OSA (AHI > 15/h) war bei Patienten mit Vorhofflimmern signifikant häufiger 62 % vs. 38 %, P=0,01
Mohan et al 2012	61	Patienten mit Vorhofflimmern, welches mit antiarrhythmischen Medikamenten behandelt wird	Polysomnografie zur OSA-Beurteilung; Beurteilung des Therapieerfolges durch antiarrhythmische Medikation, wobei dieser als erfolgreich galt, wenn mit einer gleichbleibenden Medikation über einen Zeitraum > 6 Monaten eine Rhythmuskontrolle oder eine Reduktion der Vorhofflimmersymptomatik um > 75 % erreicht wurde	6 Monate	24 Patienten (40 %) hatten schwere OSA (AHI > 30/h), 30 Patienten (49 %) wurden erfolgreich medikamentös therapiert. Non-responder waren gehäuft in der Gruppe mit schwerer OSA vertreten (52 % vs. 23 %, P < 0,05) und hatten einen höheren AHI (34 \pm 25/h vs. 22 \pm 18/h, P=0,05); in der Gruppe mit schwerer OSA konnten mit 39 % deutlich weniger Patienten erfolgreich therapiert werden als in der Gruppe ohne OSA mit 70 %, P=0,02

4.2 Beeinflussung der OSA durch PV-Ablation

Mit Hilfe der Studie kann erstmals gezeigt werden, dass Vorhofflimmern nicht der Auslöser der OSA ist. Es wäre durchaus denkbar, dass ein erfolgreich behandeltes Vorhofflimmern, welches mit einer Verbesserung der Lebensqualität einhergeht, auch die Prävalenz und Schwere der OSA bei diesen Patienten beeinflusst. Die Ergebnisse zeigen jedoch, dass die PV-Ablation als Therapie des Vorhofflimmerns weder die Prävalenz noch den Schweregrad der OSA verändert. Dies ist eine wichtige Feststellung im Hinblick auf das bessere Verständnis des Zusammenhangs zwischen OSA und Vorhofflimmern. In diesem Kontext zeigen Witkowski et al., dass die katheterbasierte sympathische renale Denervation nicht nur zu einem Absinken des systemischen Blutdruckes bei therapieresistenter arterielle Hypertonie, sondern auch zu einer Verbesserung der OSA führt. Hierfür konnte kein Mechanismus aufgezeigt werden. Allerdings scheint es wahrscheinlich, dass die beobachteten Verbesserungen hinsichtlich der OSA durch eine Abnahme des Sympathikotonus verursacht werden. Die Ergebnisse der Studie Witkowski et al. beweisen, dass interventionelle Maßnahmen Auswirkungen auf die Ursache der OSA haben können (Witkowski et al., 2011). Im Gegensatz dazu zeigt die PV-Ablation keine Auswirkungen auf die OSA. Die Idee, durch Vorhofüberstimulation nach Schrittmacherapplikation Einfluss auf die OSA zu nehmen, existiert schon seit vielen Jahren. Garrigue et al. 2002 zeigen eine signifikante AHI-Reduktion durch Vorhofüberstimulation bei Patienten mit nächtlichen Atemstörungen. Sie vermuten, dass durch eine Reduktion der Inzidenz der atrialen Tachyarrhythmien die Verbesserung der OSA eintritt. Interessanterweise berichten die Autoren nicht nur von einer Reduktion der zentralen Schlafapnoen, sondern auch der obstruktiven Apnoen. Der Mechanismus dahinter bleibt allerdings unklar (Garrigue et al., 2002). Neuere Studien konnten diesen Effekt nicht bestätigen (vgl. Tabelle 14) (Krahn et al., 2006; Lamba et al., 2011; Luthje et al., 2005; Pepin et al., 2005; Unterberg et al., 2005).

Tab.14: Übersicht über Studien zur Wirkung von Vorhofüberstimulation durch Schrittmacher auf OSA; AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde Schlafzeit (Mittelwert \pm Standardabweichung), CI – Konfidenzintervall, CRT – kardiale Resynchronisationstherapie, SM – Schrittmacher, OSA – obstruktive Schlafapnoe, CSA – zentrale Schlafapnoe, CPAP-continuous positive airway pressure

Erstautor und Jahr	Anzahl der Studienteilnehmer	Beschreibung des Kollektivs	Methodik	Follow-up	Ergebnis
Garrigue 2002	15	OSA und CSA	Polysomnografie in 3 aufeinanderfolgenden Nächten nach Schrittmacher-implantation zur Vorhofüberstimulation	kein Follow-up	AHI-Reduktion von 28 ± 22 auf 11 ± 14 ($P < 0,001$); Nebenwirkungen: Palpitationen
Luthje 2005	20	ambulante Patienten mit implantiertem SM und klinischen Symptomen einer OSA	3 Nächte Polysomnografie, wobei ab der zweiten Nacht eine SM-Überstimulation angewandt wurde (single-blind)	kein Follow-up	keine signifikante Veränderung durch SM-Therapie; AHI $20,9 \pm 2,1$ versus $19,5 \pm 2,4$ bzw. $17,8 \pm 1,9$
Pepin 2005	15	Patienten mit SM bei bekannter Bradyarrhythmie und unbekanntem OSA-Status (zehn hatten eine)	3 Nächte Polysomnografie zunächst Baseline, dann nach einem Monat die Hälfte im Spontanrhythmus, die andere Hälfte unter Überstimulationstherapie danach wurde die Therapie getauscht	nach einem und nach zwei Monaten	keine signifikante Veränderung durch SM-Überstimulation: AHI Baseline: $46,3 \pm 28,5$; AHI unter Spontanrhythmus: $43,3 \pm 27,0$; AHI unter SM-Überstimulation: $50,1 \pm 24,1$; P nicht signifikant
Unterberg 2005	10	Patienten unter CPAP-Therapie bei OSA seit mindestens 3 Monaten	3 Nächte Polysomnografie unter CPAP-Therapie, 1 Nacht Pause, danach die Hälfte für eine weitere Nacht weiter mit CPAP, die andere Hälfte mit SM-Überstimulation durch passageren SM	kein Follow-up	AHI: 41/h Baseline $2,2/h$ unter CPAP und $39,1/h$ unter SM-Überstimulations-Therapie $P = 0,002$
Krahn 2006	15	Patienten mit moderater bis schwerer OSA ohne kardiale Indikation für SM, die keine CPAP-Therapie tolerierten	Polysomnografie zur Baseline, danach einfach blind randomisiert 1 Nacht mit SM-Überstimulationstherapie und 1 Nacht ohne Therapie unter Polysomnografie	kein Follow-up	keine Veränderung des AHIs unter SM-Therapie $39 \pm 21/h$ vs. $42 \pm 21/h$ ohne SM-Therapie $P = 0,23$
Lamba 2011	170	Patienten aus 6 Studien, bei denen der Gebrauch von CRT-SM gegenüber keinen Schrittmachern verglichen wurde	Review über den Nutzen von CRT-Schrittmachern bei Patienten mit Schlafapnoen	kein Follow-up	CRT-Defibrillatoren reduzieren den AHI bei Patienten mit zentraler Schlafapnoe um $13,05$ (CI $-16,74$ bis $-29,36$; $P = 0,00001$), aber nicht bei Patienten mit OSA, hier kommt es zu einer Erhöhung um $13,32$; (CI $-9,04$ bis $2,39$; $P = 0,25$)

Die vorliegende Studie untersucht den Effekt der therapeutischen PV-Ablation zur Therapie eines Vorhofflimmerns auf die OSA. Obwohl die meisten Patienten durch die PV-Ablation vom Vorhofflimmern geheilt wurden und im Sinusrhythmus blieben, zeigen die Ergebnisse keine Veränderungen des AHIs. Wenn die PV-Ablation einen Effekt auf die OSA hätte, würde man eine Verbesserung der OSA, die sich in einer Abnahme des AHIs zeigen würde, erwarten. Dies gilt insbesondere für die Patienten, die vom Vorhofflimmern geheilt wurden. Es zeigen sich aber weder in der Gesamtpopulation der Studie, noch in der vorhofflimmerfreien Gruppe signifikante Veränderungen hinsichtlich der Apnoerate sechs Monate nach PV-Ablation. Obwohl die Prävalenz von OSA mit 80 % in der vorhofflimmerfreien Gruppe relativ hoch war, könnte man spekulieren, dass diese Patienten weniger OSA induzierte Vorhofflimmerrezidive haben. Die gewonnenen Ergebnisse zeigen aber eindeutig, dass weder eine veränderte Funktion des linken Vorhofs noch die PV-Ablation Einfluss auf die Prävalenz bzw. den Schweregrad der OSA nehmen.

4.3 Abhängigkeit der Rezidivrate nach PV-Ablation von der OSA

Die PV-Ablation ist als effektive Therapie von Vorhofflimmern verbreitet und führt normalerweise zur Heilung oder zumindest zu einer signifikanten Reduktion der durch Vorhofflimmern ausgelösten Symptomatik. Bis zu einem Drittel der Patienten profitiert jedoch nicht von dieser Behandlung und es wird spekuliert, ob die OSA unter anderem eine Ursache für das Therapieversagen sein könnte (Ernst et al., 2003; Pappone et al., 2001). Sauer et al. zeigen, dass ältere Patienten mit OSA, arterieller Hypertonie und vergrößertem linken Vorhof nach einer PV-Ablation ein höheres Risiko für eine Rekonnektion innerhalb der Pulmonalvenen haben (Sauer et al., 2006). Weiterhin vermuten Otto et al. 2007 und Romero-Corral et al. 2007, dass die OSA einen Einfluss auf das linksventrikuläre Volumen hat, denn Patienten mit OSA haben ein signifikant größeres linksventrikuläres Volumen als Patienten ohne OSA (vgl. Tabelle 15) (Otto et al., 2007; Romero-Corral et al., 2007).

Tab. 15: Übersicht über Studien, die das linksventrikuläre Volumen in Abhängigkeit von Vorhofflimmern und OSA untersuchen; AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde Schlafzeit (Mittelwert \pm Standardabweichung), OSA – obstruktive Schlafapnoe, PV-Ablation - Pulmonalvenenablation

Erstautor und Jahr	Anzahl der Studienteilnehmer	Beschreibung des Kollektivs	Methodik	Follow-up	Ergebnis
Sauer 2006	424	Patienten, die mit PV-Ablation bei Vorhofflimmern behandelt wurden	PV-Ablation, dann 6 Wochen Antiarrhythmika, und 6 Monate Antikoagulation; EKG im Follow-up und bei Symptomen; Vergleich der Patienten mit und ohne Rezidiv (211 vs. 213)	6 Monate	Patienten mit Rezidiv waren älter $56,4 \pm 10,1$ Jahren vs. $50,7 \pm 8,7$ Jahren, $P < 0,01$; hatten größere linke Vorhöfe $4,62 \pm 0,74$ cm vs. $4,18 \pm 0,73$ cm, $P < 0,01$, hatten vermehrt Hypertonie $104(49,3 \%)$ vs. $83(39 \%)$, $P = 0,04$ und OSA $25(11,9 \%)$ vs. $11(5,2 \%)$, $P = 0,02$
Otto 2007	41	23 übergewichtige Patienten mit OSA und 18 übergewichtige Patienten ohne OSA	Polysomnografie für eine Nacht und Echokardiografie	kein Follow-up	Das linksventrikuläre Volumen bei übergewichtigen Patienten ohne OSA ist mit $16,3 \pm 1,2$ ml/m signifikant kleiner als bei übergewichtigen Patienten mit OSA mit $20,2 \pm 1,0$ ml/m, $P = 0,02$
Romero-Coral. 2007	85	Teilnehmer mit Verdacht auf OSA: 27 ohne OSA = Kontrollgruppe (AHI $< 5/h$), 18 Patienten mit milder OSA (AHI $5-14/h$) und 40 Patienten mit moderater bis schwerer OSA (AHI $> 15/h$)	Polysomnografie für eine Nacht und Echokardiografie	kein Follow-up	Das linksventrikuläre Volumen der Kontrollgruppe war bei Patienten mit OSA größer als bei der Kontrollgruppe. Kontrollgruppe $26,8 \pm 11$ Index; Patienten mit milder OSA $32,5 \pm 15$ Index; Patienten mit schwerer OSA $30,4 \pm 11$ Index; $P = 0,04$

Hinsichtlich der Rezidivrate nach PV-Ablation zeigen mehrere Studien auf, dass durch die OSA der Therapieerfolg beeinflusst wird. 2008 zeigen Jongnarangsin und Kollegen erstmals, dass die OSA, unabhängig vom linksventrikulären Volumen und dem BMI der Patienten, ein Risikofaktor für Therapieversagen durch PV-Ablation ist (Jongnarangsin et al., 2008). Es existieren vier weitere Studien, die sich mit der Rezidivrate nach PV-Ablation abhängig von der OSA beschäftigen (vgl. Tabelle 16). Sie weisen jeweils eine erhöhte Rezidivrate unter OSA nach: Hoyer et al. 2010 zeigen in einer retrospektiven Studie, dass Patienten mit Rezidiv sowohl eine höhere Prävalenz für OSA (87 % vs. 48 %, $P=0,005$) als auch einen höheren AHI (27 ± 22 vs. 12 ± 16 , $P=0,01$) und damit eine hochgradigere OSA haben (Hoyer et al., 2010). Ebenfalls zeigen Matiello et al. 2010, dass Patienten ohne OSA mit 48,5 % eine höhere Wahrscheinlichkeit haben, vorhofflimmerfrei zu bleiben, als Patienten mit moderater OSA (30,4 %, $P=0,052$) und insbesondere als Patienten mit schwerer OSA (14,3 %, $P<0,001$). Allerdings wurde in der Studie von Matiello et al. nur eine Polygrafie durchgeführt, wenn sich im Berliner Fragebogen ein hochgradiger Verdacht auf OSA ergab (Matiello et al., 2010).

Patel et al. führten eine Studie an 3000 Patienten durch, die zur PV-Ablation in unterschiedliche Kliniken kamen. Eine Polysomnografie wurde auch hier nur bei hochgradigem Verdacht auf OSA durchgeführt. Dabei blieben 78 % der Patienten ohne OSA versus 73 % der Patienten mit OSA vorhofflimmerfrei ($P=0,024$). Zudem wurde gezeigt, dass CPAP-Therapie die Rezidivrate von Vorhofflimmern bei OSA signifikant senkt (Patel et al., 2010). Bitter et al. führten eine prospektive Studie durch, bei der alle Patienten eine Polygrafie erhielten. Von 75 Patienten blieben 69,4 % zwölf Monaten nach PV-Ablation ohne Vorhofflimmerrezidiv. Bei den Patienten mit moderaten bis schweren Schlafapnoen ($AHI \geq 15/h$) hatten 45 % und bei den Patienten mit milder Schlafapnoe ($AHI 5-15/h$) nur 25 % ein Vorhofflimmerrezidiv ($P<0,001$) (Bitter et al., 2012).

Tab. 16: Übersicht über Studien zur Rezidivrate von Vorhofflimmern nach Pulomalvenen-Ablation; AHI – Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde Schlafzeit (Mittelwert \pm Standardabweichung); OSA - Obstruktive Schlafapnoe; CPAP - Continuous positive airway pressure

Erstautor und Jahr	Anzahl der Studienteilnehmer	Beschreibung des Kollektivs	Methodik	Follow-up	Ergebnis
Jongnarangsin 2008	324	Patienten mit chronischem oder paroxysmalem Vorhofflimmern	Patienten, die zur Radiofrequenzablation kamen, wurden auf OSA anamnestiziert, die durch Polysomnografie diagnostiziert wurde	3 und 6 Monate nach Ablation	32 Patienten hatten OSA, davon wurden 18 mit CPAP therapiert; 164 von 292 Patienten (55 %) ohne OSA und 10 der 32 Patienten (31 %) mit OSA hatten kein Rezidiv (P = 0,01)
Hoyer 2010	46	23 Patienten mit Sinusrhythmus nach PV-Ablation und 23 Patienten mit Vorhofflimmerrezidiv nach PV-Ablation	Polygrafie für eine Nacht	6 Monate nach PV-Ablation	Die Prävalenz von OSA (AHI >5/h) war mit 87 % in der Vorhofflimmerrezidivgruppe signifikant höher als mit 48 % in der Kontrollgruppe (P=0,005); ebenso war die OSA hochgradiger in der Vorhofflimmerrezidivgruppe AHI (27 \pm 22 vs. 12 \pm 16, P=0,01)
Matiello 2010	175	Patienten mit unbekanntem OSA-Status, die zur PV-Ablation kamen	Echo und Screening auf OSA durch Berliner Fragebogen, bei hochgradigem Verdacht auf OSA dann Polygrafie; Follow-up durch Holter-EKG	1, 4, 7 und 12 Monate nach PV-Ablation	51 (29,3 %) Patienten bekamen Polygrafie: 17 (9,8 %) hatten moderate OSA mit AHI von 10-30/h und 25 (14,4 %) schwere OSA mit AHI von \geq 30/h. Patienten ohne OSA waren nach 1 Jahr zu 48,5 % vorhofflimmerfrei, 30,4 % in der moderaten OSA-Gruppe P=0,052 und 14,3 % in der schweren OSA-Gruppe. (P < 0,001)
Patel 2010	3000	Patienten, die zur PV-Ablation kamen wurden auf OSA gescreent (in unterschiedlichen Instituten)	Anamnese über OSA und CPAP, Polysomnografie zur Bestätigung	32 \pm 14 Monate (3,6,9 und 12 Monate nach PV-Ablation und danach alle 6)	2360 ohne OSA, 640 mit OSA (21,3 %), davon 315 unter CPAP-Therapie; 78 % der Patienten ohne vs. 73 % der Patienten mit OSA blieben vorhofflimmerfrei (P=0,024) 79 % der Patienten mit OSA ohne und 86 % der Patienten unter CPAP-Therapie blieben vorhofflimmerfrei (P=0,003)
Bitter 2012	75	Patienten, die bei Vorhofflimmern eine PV-Ablation durch Kryotherapie erhielten	Polygrafie vor Ablation und 7-Tage-Holter-EKG-dokumentierter Sinusrhythmus 6 Monate nach PV-Ablation	3, 6 und 12 Monate nach PV-Ablation	69,4 % waren nach 12 Monaten vorhofflimmerfrei, 10 von 22 (45,5 %) mit moderaten bis schweren Schlafapnoen (AHI \geq 15/h) und nur 13 von 53 (24,5 %) Patienten mit milder Schlafapnoe (AHI 5-15/h) hatten ein Rezidiv. Patienten mit moderater bis schwerer OSA haben eine höhere Rezidivgefahr für Vorhofflimmern
Dimitri 2012	40	Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern, die eine Ablation bekamen: 20 mit OSA (AHI >15/h) und 20 ohne OSA	Polysomnografie und elektrische Messungen während der Ablation	kein Follow-up	OSA-Patienten haben signifikant häufiger Merkmale für atriales Remodeling wie Niedervoltage (rechter Vorhof: P <0,001; linker Vorhof: P <0,001), vorhofspezifische Erregungsleitungsstörungen (P=0,02) und verlängerte Sinusknotenrefraktärzeit (P=0,02).

Die durchgeführte Studie mit prospektivem Studiendesign und der Untersuchung aller Patienten mit einer Polygrafie ähnelt dem Studiendesign von Bitter et al.. Im Vergleich zeigen die Studien allerdings einen gegenteiligen Trend. Auch bei nicht signifikantem Ergebnis zeigt sich unter höherem AHI eine geringere Rezidivrate. Die naheliegendste Erklärung hierfür ist die kleine Studienpopulation. Die Richtigkeit des in den vorangehend vorgestellten Studien (vgl. auch Tabelle 16) festgestellten Trends unterstützt auch die Studie Dimitri et al. 2012, in der gezeigt wurde, dass Patienten mit OSA signifikant häufiger Merkmale für atriales Remodeling aufweisen. Somit liefern sie eine erste pathophysiologische Erklärung für die gehäufte Rezidivrate unter unbehandelter OSA (Dimitri et al., 2012). Allerdings sind zur genauen Risikoevaluierung noch große multizentrische randomisierte Studien nötig.

Hinsichtlich der Rezidivrate bei paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern wurde, wie z. B. bei Camm et al. 2010 (vgl. Tabelle 17) beschrieben, eine leichte, wenn auch nicht signifikant erhöhte Rezidivwahrscheinlichkeit bei persistierendem Vorhofflimmern festgestellt ($P > 0,05$).

Tab. 17: Rezidivwahrscheinlichkeit Vorhofflimmern ein Jahr nach Pulmonalvenenablation (PV-Ablation) unterschieden nach persistierendem und paroxysmalem Vorhofflimmern. Alle Patienten hatten vorher schon mindestens ein antiarrhythmisches Medikament erhalten, die Patienten wurden zum Teil mehrfach ablatiert. nach (Camm et al. 2010).

Autor und Jahr	Anzahl der Studienteilnehmer	Vorhofflimmertyp	Wechsel in den PV-Ablationsarm der Studie	vorhofflimmerfrei ein Jahr nach Ablation	vorhofflimmerfrei nach einem Jahr antiarrhythmischer Therapie
Oral et al. 2006	245	persistierend	77 %	74 %	4 %
Pappone et al. 2006	198	paroxysmal	42 %	86 %	22 %
Jais et al. 2008	133	paroxysmal	63 %	89 %	23 %

4.4. Limitierungen der Studie

Die größte Einschränkung der Studie ist, dass für eine abschließende Aussage die Studienpopulation zu klein ist und weitere größere kontrollierte Studien nötig sind, um den Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und OSA zu klären.

Pulmonalvenenablation kann Umbauprozesse im linken Vorhof beeinflussen und sogar induzieren (Pang et al., 2011). Die Funktion und Größe des linken Vorhofes kann mit Hilfe einer Echokardiografie beurteilt werden. In dieser Studie wurden keine echokardiografischen Parameter des linken Vorhofs erhoben. Ebenso wurde keine elektrische Beurteilung der Umbauprozesse des linken Vorhofes, wie sie ein P-Wellen-Signalmittelungs-EKG liefert (Fukunami et al., 1991), erhoben. So sind weitere Studien notwendig, um den Zusammenhang der strukturellen und elektrischen Umbauprozesse nach PV-Ablation und OSA beurteilen zu können.

Es wurde zur Beurteilung der OSA eine Polygrafie durchgeführt. Noch genauere Daten hätte man mit Hilfe einer Polysomnografie erhalten, die zusätzlich ein EEG, ein EMG und ein EOG beinhaltet. Allerdings bestätigen zahlreiche Studien die hohe Sensitivität und Spezifität der ambulanten Polygrafiegeräte (Quintana-Gallego et al., 2004). So empfiehlt auch die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung in ihren Leitlinien zunächst die Durchführung einer Polygrafie (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung 2009).

Das Geschlechterverhältnis in der vorliegenden Studie ist mit 78 % männlichen Patienten hinsichtlich des Geschlechts nicht homogen. Es ist bekannt, dass Männer häufiger als Frauen hinsichtlich OSA betroffen sind (Punjabi, 2008; Young et al., 1993; Young et al., 2002a). Es wäre somit denkbar, dass die Prävalenz der OSA niedriger ausgefallen wäre, wenn mehr weibliche Teilnehmer vorhanden gewesen wären. Im Gruppenvergleich, der in dieser Studie aussagekräftig ist, waren die Gruppen nicht signifikant unterschiedlich hinsichtlich des Geschlechts, sodass in den Ergebnissen keine Auswirkung des höheren Männeranteils zu befürchten ist. Ebenso verhält es sich mit der Aussage zum AHI vor und nach der PV-Ablation.

Die Patienten wurden drei und sechs Monaten nach der PV-Ablation, sowie bei Auftreten von Symptomen durch EKGs auf das Vorliegen von Vorhofflimmern untersucht. Da nicht bei allen Patienten eine dauerhafte Rhythmusüberwachung durch einen Schrittmacher oder ähnliches vorlag, ist nicht auszuschließen, dass bei einigen Patienten unbemerkte

asymptomatische Vorhofflimmerepisoden auftraten, die nicht in diese Studie aufgenommen und beachtet wurden.

5. Zusammenfassung

Die vorliegende Studie zeigt, dass die PV-Ablation bei Patienten mit Vorhofflimmern keinen Einfluss auf die Prävalenz und den Schweregrad von OSA hat. Es zeigen sich keine signifikanten Veränderungen der Prävalenz von OSA vor und nach der PV-Ablation (74 % versus 70 %, $P=0,67$). Auch der AHI (18 ± 18 versus 15 ± 17 , $P=0,51$) als Maß für den Schweregrad der OSA ändert sich ebenso wenig signifikant wie der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (13 ± 12 versus 13 ± 14 , $P=0,97$).

Von besonderem Interesse sind hierbei die Ergebnisse der Gruppe, die nach PV-Ablation kein Vorhofflimmerrezidiv hatten, da diese als geheilt betrachtet werden können und somit den wirklichen Einfluss von Vorhofflimmern auf die OSA belegen können. Der AHI (20 ± 18 versus 16 ± 12 , $P=0,52$) und der Sauerstoff-Entsättigungsindex (ODI) (14 ± 12 versus 15 ± 11 , $P=0,77$) unterscheiden sich nicht signifikant vor und nach der PV-Ablation. Hieraus lässt sich schließen, dass Vorhofflimmern keinen Einfluss auf den Schweregrad der OSA und vermutlich auch keine pathophysiologische Assoziation zeigt.

Im Gegensatz dazu scheint die OSA den Erfolg der PV-Ablation zu beeinflussen. Es existieren mehrere Studien, die darlegen, dass die Schlafapnoe zu erhöhten Rezidivraten nach PV-Ablation führt (Bitter et al., 2012; Hoyer et al., 2010; Patel et al., 2010). Die vorliegenden Ergebnisse zeigen im Gegensatz dazu eine leichte, aber nicht signifikante Erhöhung der Rezidivrate bei niedrigerem AHI.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass die Schwere der OSA, gemessen am AHI, bei Patienten mit persistierendem Vorhofflimmern signifikant höher ist als bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern (11 ± 13 versus 21 ± 19 , $P=0,01$). Die Prävalenz von OSA wiederum unterscheidet sich nicht maßgeblich zwischen den Gruppen mit paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern (55 % versus 74 %, $P=0,15$). Daraus lässt sich schließen, dass die Art des Vorhofflimmerns mit der Schwere der OSA zusammenhängt.

6. Abbildungsverzeichnis

	Seite
Abb. 1: Elektrokardiogramm bei Vorhofflimmern	7
Abb. 2: Unterschiedliche Klassifikationen von Vorhofflimmern.....	8
Abb. 3: Darstellung der Theorien der pathophysiologischen Entstehung von Vorhofflimmern	11
Abb. 4: Thrombus im linken Vorhofohr in der transösophagealen Echokardiografie...	15
Abb. 5: Obere Atemwege	20
Abb. 6: Partieller und vollständiger Verschluss der oberen Atemwege bei Hypopnoe	21
Abb. 7: Durch obstruktive Schlafapnoe verursachte Folgeerkrankungen.....	22
Abb. 8: Polygrafie einer obstruktiven Schlafapnoe	25
Abb. 9: Polysomnographie eines Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe	26
Abb. 10: CPAP-Gerät und dessen Bestandteile	27
Abb. 11: Schematische Darstellung der pathophysiologischen Zusammenhänge von kardialen Arrhythmien und obstruktiven Schlafapnoe	30
Abb. 12: ambulantes Polygrafiegerät "Polymesam"	37
Abb. 13: Beispiel der ersten Seite einer PolyMESAM-Polygrafie-Auswertung	40
Abb. 14: Beispiel der zweiten Seite der Polygrafie-Auswertung	41
Abb. 15: Beispiel der dritten Seite der Polygrafie-Auswertung	42
Abb. 16: Beispiel der vierten Seite der Polygrafie-Auswertung	43

7. Tabellenverzeichnis

	Seite
Tab. 1: EHRA = European Heart Rhythm Association Score	9
Tab. 2: CHA ₂ DS ₂ -VASc-Score	16
Tab. 3: Acht Items der Epworth Sleepiness Scale	24
Tab. 4: Patientencharakteristika der Patienten, mit Polygrafie vor und nach Pulmonalvenenablation	47
Tab. 5: Begleiterkrankungen und Medikamente der Patienten mit Polygrafie vor und nach Pulmonalvenenablation	48
Tab. 6: Prävalenz und mittlerer Apopnoe-Hypopnoe-Index (Mittelwert ± Standard- abweichung) der Obstruktiven Schlafapnoe vor und nach Pulmonalvenen- ablation	49
Tab. 7: Ergebnisse der Polygrafie-Untersuchung in der gesamten Gruppe und unterteilt nach Vorhofflimmerrezidiv und Vorhofflimmerfreiheit.....	49
Tab. 8: Patientencharakteristika der Patienten mit paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern.....	51
Tab. 9: Begleiterkrankungen und Medikamente der Patienten mit paroxysmalem versus persistierendem Vorhofflimmern	52
Tab.10: Prävalenz und mittlerer Apopnoe-Hypopnoe-Index (Mittelwert ± Standardabweichung) der obstruktiven Schlafapnoe	53
Tab. 11: Ergebnisse der Polygrafie-Untersuchung im Vergleich der Gruppen paroxysmales versus persistierendes Vorhofflimmern	53
Tab. 12: Rezidivraten nach Pulmonalvenenablation abhängig vom Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe und der Art des Vorhofflimmerns	54
Tab.13: Übersicht über Studien zum Zusammenhang Vorhofflimmern und obstruktiven Schlafapnoe.....	57
Tab.14: Übersicht über Studien zur Wirkung von Vorhofüberstimulation durch Schrittmacher auf obstruktiven Schlafapnoe	59
Tab. 15: Übersicht über Studien, die das linksventrikuläre Volumen in Abhängigkeit von Vorhofflimmern und obstruktiven Schlafapnoe untersuchen	61
Tab. 16: Übersicht über Studien zur Rezidivrate von Vorhofflimmern nach PV-Ablation Pulmonalvenenablation	63
Tab. 17: Rezidivwahrscheinlichkeit Vorhofflimmern ein Jahr nach PV-Ablation	64

8. Literaturverzeichnis

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

American Academy of Sleep Medicine Task Force: Thorpy JM, Broughton RJ, Martin AC, Czeisler CA, Dement Wc, Ferber R, Guilleminault C. Hauri PJ, Hirshkowitz M, Karacan I, Nausieda PA, Pascualy RA, Reynolds CF, Roffwarg HP, Roth T, Wagner D, Zarcone V, Zorick F. The international classification of sleep disorders, revised diagnostic and coding manual. Westchester, Illinois: J Cline Sleep Med, 2005

Ahrens I, Lip GY, Peter K. New oral anticoagulant drugs in cardiovascular disease. *Thromb Haemos* 2010; 104: 49-60

Allessie MA, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res* 2002; 54: 230-246

Allessie MA, Boyden PA, Camm AJ, Kleber 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

Allessie MA, Lammers WJEP, Bonke FIM, Hollen J edited by Zipes DP, Jalife J. Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Cardiac Arrhythmias* 1985: 265–276

Aschenberg W, Schluter M, Kremer P, Schroder E, Siglow V, Bleifeld W. Transesophageal two-dimensional echocardiography for the detection of left atrial appendage thrombus. *J Am Coll Cardiol* 1986; 7: 163-166

Baranchuk A, Pang H, Seaborn GE, Yazdan-Ashoori P, Redfearn DP, Simpson CS, Michael KA, Fitzpatrick M. Reverse atrial electrical remodelling induced by continuous positive airway pressure in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J Interv Card Electrophysiol* 2013; 36: 247-253

Bellet S. Clinical disorders of the heart beat. *Clinics* 1946; 5: 190-234

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

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

Bitter T, Nölker G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2012; 23: 18-25

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

Calkins H, Brugada J, Packer DL, Cappato R, Chen SA, Crijns HJ, Damiano RJ, Davies DW, Haines DE, Haissaguerre M, Iesaka Y, Jackman W, Jais P, Kottkamp H, Kuck KH, Lindsay BD, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Natale A, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Ruskin JN, Shemin RJ. HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: recommendations for personnel, policy, procedures and follow-up. A report of the Heart Rhythm Society (HRS) Task Force on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation developed in partnership with the European Heart Rhythm Association (EHRA) and the European Cardiac Arrhythmia Society (ECAS); in collaboration with the American College of Cardiology (ACC), American Heart Association (AHA), and the Society of Thoracic Surgeons (STS). Endorsed and approved by the governing bodies of the American College of Cardiology, the American Heart Association, the European Cardiac Arrhythmia Society, the European Heart Rhythm Association, the Society of Thoracic Surgeons, and the Heart Rhythm Society. *Europace* 2007; 9: 335-379

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, 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). *Europace* 2010; 31: 2369-2429

Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, Savelieva I, Atar D, Hohnloser SH, Hindricks G, Kirchhof P. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation--developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012; 14: 1385-1413

Campos-Rodriguez F, Grilo-Reina A, Perez-Ronchel J, Merino-Sanchez M, Gonzalez-Benitez MA, Beltran-Robles M, Almeida-Gonzalez C. Effect of continuous positive airway pressure on ambulatory BP in patients with sleep apnea and hypertension: a placebo-controlled trial. *Chest* 2006; 129: 1459-1467

Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 187-197

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

Cheng A, Kumar K, 2012: Overview of atrial fibrillation. <http://www.uptodate.com/contents/overview-of-atrial-fibrillation> (Zugriffsdatum: 05.07.2012)

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

Connolly SJ, Eikelboom J, Joyner C, Diener HC, Hart R, Golitsyn S, Flaker G, Avezum A, Hohnloser SH, Diaz R, Talajic M, Zhu J, Pais P, Budaj A, Parkhomenko A, Jansky P, Commerford P, Tan RS, Sim KH, Lewis BS, Van Mieghem W, Lip GY, Kim JH, Lanaz-Zanetti F, Gonzalez-Hermosillo A, Dans AL, Munawar M, O'Donnell M, Lawrence J, Lewis G, Afzal R, Yusuf S. Apixaban in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 364: 806-817

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361: 1139-1151

Cox JL, Canavan TE, Schuessler RB, Cain ME, Lindsay BD, Stone C, Smith PK, Corr PB, Boineau JP. The surgical treatment of atrial fibrillation. II. Intraoperative electrophysiologic mapping and description of the electrophysiologic basis of atrial flutter and atrial fibrillation. *J Thorac Cardiovasc Surg* 1991; 101: 406-426

Darius H, Bosch R, Hindricks G, Hoffmeister HM, Hohnloser S, Israel CW, Kirchhof P, Willems S. Kommentar: Fokus Update der Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) zum Management des Vorhofflimmerns. *Kardiologie* 2013; 7: 171-180
Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung (DGMS). S3-Leitlinie nicht-erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2009; 13: 4-160

Dimitri H, NM, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 2012; 9: 321-327

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

Ernst S, Ouyang F, Lober F, Antz M, Kuck KH. Catheter-induced linear lesions in the left atrium in patients with atrial fibrillation: an electroanatomic study. *J Am Coll Cardiol* 2003; 42: 1271-1282

Feinberg WM, Blackshear JL, Laupacis A, Kronmal R, Hart RG. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 1995; 155: 469-473

Ferguson KA, Fleetham JA. Sleep-related breathing disorders. 4. Consequences of sleep disordered breathing. *Thorax* 1995; 50: 998-1004

Ferini-Strambi L, Fantini ML, Castronovo C. Epidemiology of obstructive sleep apnea syndrome. *Minerva Med* 2004; 95: 187-202

Flegel KM, Shipley MJ, Rose G. Risk of stroke in non-rheumatic atrial fibrillation. *Lancet* 1987; 1: 526-529

Fukunami M, Yamada T, Ohmori M, Kumagai K, Umemoto K, Sakai A, Kondoh N, Minamino T, Hoki N. Detection of patients at risk for paroxysmal atrial fibrillation during sinus rhythm by P wave-triggered signal-averaged electrocardiogram. *Circulation* 1991; 83: 162-169

Fuster V, Rydén 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, Jacobs AK, Adams CD, Anderson JL, Antman EM, Hunt SA, Nishimura R, Ornato JP, Page RL, 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

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

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

Garan A, Al-Ahmad A, Mihalik T, Cartier C, Capuano L, Holtan D, Song C, Homoud MK, Link MS, Estes NA, Wang PJ. Cryoablation of the pulmonary veins using a novel balloon catheter. *J Interv Card Electrophysiol* 2006; 15: 79-81

Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, Tunon De Lara M, Haissaguerre M, Clementy J. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002; 346: 404-412

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006: CD001106

Goldberg RJ, Yarzebski J, Lessard D, Wu J, Gore JM. Recent trends in the incidence rates of and death rates from atrial fibrillation complicating initial acute myocardial infarction: a community-wide perspective. *Am Heart J* 2002; 143: 519-527

Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, Lopes RD, Hylek EM, Hanna M, Al-Khalidi HR, Ansell J, Atar D, Avezum A, Bahit MC, Diaz R, Easton JD, Ezekowitz JA, Flaker G, Garcia D, Geraldes M, Gersh BJ, Golitsyn S, Goto S, Hermosillo AG, Hohnloser SH, Horowitz J, Mohan P, Jansky P, Lewis BS, Lopez-Sendon JL, Pais P, Parkhomenko A, Verheugt FW, Zhu J, Wallentin L. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 981-992

Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics* 1976; 58: 23-30

Gutierrez C, Blanchard DG. Atrial fibrillation: diagnosis and treatment. *Am Fam Physician* 2011; 83: 61-68

Hahn PY, Somers VK. Sleep apnea and hypertension. In: Lip GYH, Hall JE, Hrsg. *Comprehensive Hypertension*. Philadelphia: Elsevier Mosby, 2007: 939-946

Haissaguerre M, Jais P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Metayer P, Clementy J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med* 1998; 339: 659-666

He J, Kryger MH, Zorick FJ, Conway W, Roth T. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 1988; 94: 9-14

Hennersdorf MG, Strauer BE. Atrial fibrillation. *Internist (Berl)* 2006; 47: 990, 992-995, 997-1000

Höhler H. Vorhofflimmern. Med Klin Intensivmed Notfmed 2005; 100: 636-649

Hohnloser SH, Oldgren J, Yang S, Wallentin L, Ezekowitz M, Reilly P, Eikelboom J, Brueckmann M, Yusuf S, Connolly SJ. Myocardial ischemic events in patients with atrial fibrillation treated with dabigatran or warfarin in the RE-LY (Randomized Evaluation of Long-Term Anticoagulation Therapy) trial. Circulation 2012; 125: 669-676

Horner RL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea. J Cardiopulm Rehabil Prev 008; 28: 289-298

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

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

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan S for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 1st ed.: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007

Iwasaki YK, Shi Y, Benito B, Gillis MA, Mizuno K, Tardif JC, Nattel S. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. Heart rhythm 2012; 9: 1409-1416

Jais P, Cauchemez B, Macle L, Daoud E, Khairy P, Subbiah R, Hocini M, Extramiana F, Sacher F, Bordachar P, Klein G, Weerasooriya R, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation versus antiarrhythmic drugs for atrial fibrillation: the A4 study. Circulation 2008; 118: 2498-2505

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14: 540-545

Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-381

Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth Sleepiness Scale. *Chest* 1993; 103: 30-36

Jongnarangsin K, Chugh A, Good E, Mukerji S, Dey S, Crawford T, Sarrazin JF, Kuhne M, Chalfoun N, Wells D, Boonyapisit W, Pelosi F, Bogun F, Morady F, Oral H. Body mass index, obstructive sleep apnea, and outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiology* 2008; 19: 668-672

Jung W, Lüderitz B. Quality of life in patients with atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiology* 1998; 9: 177-186

Kamkin A, Kiseleva I, Wagner KD, Lozinsky I, Günther J, Scholz H. Mechanically induced potentials in atrial fibroblasts from rat hearts are sensitive to hypoxia/reoxygenation. *Pflügers Arch* 2003; 446: 169-174

Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 2003; 107: 2589-2594

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med* 1982; 306: 1018-1022

Kannel WB, Abbott RD, Savage DD, McNamara PM. Coronary heart disease and atrial fibrillation: the Framingham Study. *Am Heart J*. 1983; 106: 389-396

Kimura M, Wasaki Y, Ogawa H, Nakatsuka M, Wakeyama T, Iwami T, Ono K, Nakao F, Matsuzaki M. Effect of low-intensity warfarin therapy on left atrial thrombus resolution in patients with nonvalvular atrial fibrillation: a transesophageal echocardiographic study. *Jpn Circ J* 2001; 65: 271-274

Koehler U, Cassel W, Hildebrandt O, Kesper K, Kianinejad P, Nell C, Mayer G, Ohl G. Obstruktive Schlafapnoe bei neurologischen Erkrankungen. *Der Nervenarzt* 2013; 85: 35-42

Kohli P, Balachandran JS, Malhotra A. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep* 2011; 13: 138-146

Konings KT, Kirchhof CJ, Smeets JR, Wellens HJ, Penn OC, Allessie MA. High-density mapping of electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation* 1994; 89: 1665-1680

Krahn AD, Klein GJ, Kerr CR, Boone J, Sheldon R, Green M, Talajic M, Wang X, Connolly S. How useful is thyroid function testing in patients with recent-onset atrial fibrillation? The Canadian Registry of Atrial Fibrillation Investigators. *Arch Intern Med* 1996; 156: 2221-2224

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

Krahn AD, Yee R, Erickson MK, Markowitz T, Gula LJ, Klein GJ, Skanes AC, George CF, Ferguson KA. Physiologic pacing in patients with obstructive sleep apnea: a prospective, randomized crossover trial. *J Am Coll Cardiol* 2006; 47: 379-383

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. *Sleep* 2006; 29: 375-380

Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, 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. *Sleep* 2006; 29: 240-243

Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP, Michael KA, Fitzpatrick M, Baranchuk A. Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace* 2011; 13: 1174-1179

Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440-1463

Le Heuzey JY, Paziand O, Piot O, Said MA, Copie X, Lavergne T, Guize L. Cost of care distribution in atrial fibrillation patients: the COCAF study. *Am Heart J* 2004; 147: 121-126

Levy S, Maarek M, Coumel P, Guize L, Lekieffre J, Medvedowsky JL, 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

Lickfett L, Lewalter T, Nickenig G. Katheterablation von Vorhofflimmern: Pulmonalvenen-Anatomie und interventionelle Implikation. *J Kardiol* 2007; 14: 10-13

Lickfett L, Remerie S, Mittmann-Braun E, Nickenig G. Outcome of atrial fibrillation ablation: assessment of success. *Minerva cardioangiol* 2008; 56: 635-641

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

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

Loomba RS, Arora R. Obstructive sleep apnea and atrial fibrillation: a call for increased awareness and effective management. *Am J Ther* 2012;19; 21-24

Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 2008; 133: 793-804

Lugaresi E, Coccagna G. [Hypersomnia with periodic apneas (author's transl)]. *EEG EMG Z Elektroenzephalogr Elektromyogr Verwandte Geb* 1980; 11: 167-172

Luthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008; 12: 19-31

Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 118-122

Madani M, Madani F. Epidemiology, pathophysiology, and clinical features of obstructive sleep apnea. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2009; 21: 369-375

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005; 365: 1046-1053

Matiello M, Nadal M, Tamborero D, Berruezo A, Montserrat J, Embid C, Rios J, Villacastin J, Brugada J, Mont L. Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 2010; 12: 1084-1089

McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 154-160

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

Moe GK, Abildskov JA. Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J* 1959; 58: 59-70

Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, Darbar D. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 2012; 110: 369-372

Nabauer M, Gerth A, Limbourg T, Schneider S, Oeff M, Kirchhof P, Goette A, Lewalter T, Ravens U, Meinertz T, Breithardt G, Steinbeck G. The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace* 2009; 11: 423-434

Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98: 1071-1077

Nattel S. New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature* 2002; 415: 219-226

O'Neill MD, Jais P, Hocini M, Sacher F, Klein GJ, Clementy J, Haissaguerre M. Catheter ablation for atrial fibrillation. *Circulation* 2007; 116: 1515-1523

Orth M, Duchna H-W, Kotterba S, Schultze-Werninghaus G, Rasche K. Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. *Somnologie* 2008; 12: 258-269

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

Page RL, Wilkinson WE, Clair WK, McCarthy EA, Pritchett EL. Asymptomatic arrhythmias in patients with symptomatic paroxysmal atrial fibrillation and paroxysmal supraventricular tachycardia. *Circulation* 1994; 89: 224-227

Pang H, Ronderos R, Perez-Riera AR, Femenia F, Baranchuk A. Reverse atrial electrical remodeling: a systematic review. *Cardiol J* 2011; 18: 625-631

Pappone C, Oreto G, Rosanio S, Vicedomini G, Tocchi M, Gugliotta F, Salvati A, Dicandia C, Calabro 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

Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, Cummings JE, Wang P, Al-Ahmad A, Venkatraman P, Nashawati E, Lakkireddy D, Schweikert R, Horton R, Sanchez J, Gallingshouse J, Hao S, Beheiry S, Cardinal DS, Zagrodzky J, Canby R, Bailey S, Burkhardt JD, Natale A. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010; 3: 445-451

Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, Pan G, Singer DE, Hacke W, Breithardt G, Halperin JL, Hankey GJ, Piccini JP, Becker RC, Nessel CC, Paolini JF, Berkowitz SD, Fox KA, Califf RM. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011; 365: 883-891

Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132: 325-337

Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005; 25: 343-347

Prystowsky E, Katz A. Atrial fibrillation. In: Topol EJ, Hrsg. *Textbook of Cardiovascular Medicine*. Philadelphia: Lippincott-Rane, 1998: 1661-1689

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 136-143

Quack I, Fritz A, Rump LC. Schlafapnoe bei chronischer Niereninsuffizienz. *Nephrologe* 2010; 5: 43-48

Quintana-Gallego E, Villa-Gil M, Carmona-Bernal C, Botebol-Benhamou G, Martinez-Martinez A, Sanchez-Armengol A, Polo-Padillo J, Capote F. Home respiratory polygraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur Respir J* 2004; 24: 443-448

Rathore SS, Berger AK, Weinfurt KP, Schulman KA, Oetgen WJ, Gersh BJ, Solomon AJ. Acute myocardial infarction complicated by atrial fibrillation in the elderly: prevalence and outcomes. *Circulation* 2000; 101: 969-974

Ravesloot MJ, van Maanen JP, Dun L, de Vries N. The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea-a review of the literature. *Sleep Breath* 2013; 17:39-49

ResMed GmbH & Co. K, 2006: Das individuell konfigurierbare kardio-respiratorische Diagnosesystem für die ambulante und stationäre Polygraphie. <http://www.myresmed.com/Shared/StaticFiles/map/poly-mesam-brochure-german.pdf> (Zugriffsdatum: 04.08.2010)

ResMed GmbH & Co. K, 2010: Positive airway pressure devices. S 9 Series Welcome Guide Deutsch. http://www.resmed.com/epn/dam/documents/products//s9-series/welcome-guide/368868r3_s9-autoset-s9-elite_wecomeguide_eur1_ger.pdf (Zugriffsdatum: 04.08.2010)

Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez F. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest* 2007; 132: 1863-1870
Rowley JA, Aboussouan LS, Badr MS. The use of clinical prediction formulas in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2000; 23: 929-938

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

Ruland C. Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei Patienten mit rezidivierendem paroxysmalen Vorhofflimmern und Pulmonalvenenablation. Medizinische Fakultät, Rheinische Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn, 2012.

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

Schuchert A, Gerth A, Näbauer M, Steinbeck G, Meinertz T. Vorhofflimmern - Epidemiologie, Klinik und Prognose. *Med Welt* 2005; 56: 361-365

Schuchert A, Gulba D, Horstkotte DH, Meinertz T, Tebbe U. Kommentar zu den ACC/AHA/ESC-Leitlinien 2001 zur Prävention arterieller Thromboembolien bei Patienten mit Vorhofflimmern. *Z Kardiol* 2003; 92: 694-703

Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 522-530

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

Shah RU, Freeman JV, Shilane D, Wang PJ, Go AS, Hlatky MA. Procedural complications, rehospitalizations, and repeat procedures after catheter ablation for atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 2012; 59: 143-149

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

Skowasch D, Bönner G, Nickenig G. Obstruktive Schlafapnoe als Risikofaktor der Arteriosklerose. *Somnologie (Berl)* 2009; 13: 215-220

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

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. 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

Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 2008; 29: 1662-1669

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

Tao HL, Long DY, Dong JZ, Ma CS. Does obstructive sleep apnea associate with atrial fibrillation? *Chin Med J* 2008; 121: 172-174

Unterberg C, Luthje L, Szych J, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing compared to CPAP in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Heart J* 2005; 26: 2568-2575

Vasamreddy CR, Dalal D, Eldadah Z, Dickfeld T, Jayam VK, Henrickson C, Meininger G, Dong J, Lickfett L, Berger R, Calkins H. Safety and efficacy of circumferential pulmonary vein catheter ablation of atrial fibrillation. *Heart rhythm* 2005; 2: 42-48

Vaziri SM, Larson MG, Benjamin EJ, Levy D. Echocardiographic predictors of nonrheumatic atrial fibrillation. The Framingham Heart Study. *Circulation* 1994; 89: 724-730

Wang TJ, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf PA, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004; 292: 2471-2477

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

White CW, Kerber RE, Weiss HR, Marcus ML. The effects of atrial fibrillation on atrial pressure-volume and flow relationships. *Circ Res* 1982; 51: 205-215

Wilber DJ, Pappone C, Neuzil P, De Paola A, Marchlinski F, Natale A, Macle L, Daoud EG, Calkins H, Hall B, Reddy V, Augello G, Reynolds MR, Vinekar C, Liu CY, Berry SM, Berry DA. Comparison of antiarrhythmic drug therapy and radiofrequency catheter ablation in patients with paroxysmal atrial fibrillation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303: 333-340

Witkowski A, Prejbisz A, Florczak E, Kadziela J, Sliwinski P, Bielen P, Michalowska I, Kabat M, Warchol E, Januszewicz M, Narkiewicz K, Somers VK, Sobotka PA, Januszewicz A. Effects of renal sympathetic denervation on blood pressure, sleep apnea course, and glycemic control in patients with resistant hypertension and sleep apnea. *Hypertension* 2011; 58: 559-565

Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke* 1991; 22: 983-988

Wolk R, Kara T, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Circulation* 2003; 108: 9-12

Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *Arch Intern Med* 1996; 156: 2445-2451

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

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239

Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM for the Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162: 893-900

Zipes DP. Atrial fibrillation. A tachycardia-induced atrial cardiomyopathy. *Circulation* 1997; 95: 562-564

9. Danksagung

Vielen Menschen bin ich zu großem Dank verpflichtet, die mich in unterschiedlicher Art und Weise bei dieser Dissertationsarbeit unterstützt haben.

Besonders bedanken möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Dirk Skowasch für die Überlassung des Themas, die zuverlässige, freundliche Betreuung, die fachliche Unterstützung sowie die abschließende Begutachtung dieser Arbeit.

Auch meinem Betreuer Herrn Dr. med. Felix Hoyer möchte ich an dieser Stelle für seine engagierte und sehr hilfreiche Betreuung sowohl bei der Durchführung und Organisation der klinischen Studie als auch beim Verfassen dieser Arbeit danken.

Frau Karin Springmann danke ich für die ihre fachliche Unterstützung bei der Erstellung und Auswertung der Polygrafien. Durch ihre Freundlichkeit und Hilfsbereitschaft hat sie mir oft weitergeholfen.

Ich danke Herrn Prof. Dr. L. Lickfett und Prof. Dr. J. Schrickel sowie dem gesamten EPU-Team für die Durchführung und Organisation der Ablationen und insbesondere Frau Dr. Erica Mittmann-Braun für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Prof. Dr. G. Nickenig und allen Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern der Medizinischen Klinik II sage ich Danke für die Möglichkeit, die Grundlagen für diese Dissertation an ihrer Klinik zu erarbeiten.

Nicht zuletzt gilt mein herzlichster Dank meiner Familie und meinem Mann für ihre uneingeschränkte Unterstützung und Motivation zur Erstellung dieser Arbeit.