

Vorhofflimmern bei Patienten mit Obstruktiver Schlafapnoe

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
des Fachbereichs Medizin
der Justus-Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von Simon Schäfer
aus Frankfurt am Main

Gießen 2010

Aus dem Medizinischen Zentrum für Innere Medizin
Medizinische Klinik I
Abteilung Kardiologie
der Universitätsklinikum Gießen und Marburg GmbH
Standort Gießen
Direktor : Prof. Dr. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. H. Tillmanns

Gutachter: Prof. Dr. F. Lübbecke

Tag der Disputation: 16.01.2012

Für meine Familie

Inhaltsverzeichnis

1 Einleitung	1
2 Obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA)	2
2.1 Definition Obstruktive Schlafapnoe	2
2.2 Epidemiologie der Obstruktiven Schlafapnoe	2
2.3 Ätiologie und Pathogenese der Obstruktiven Schlafapnoe.....	3
2.4 Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe	4
3 Vorhofflimmern (VHF)	5
3.1 Definition Vorhofflimmern.....	5
3.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns.....	6
3.3 Ätiologie und Pathogenese des Vorhofflimmerns.....	6
3.4 Therapie des Vorhofflimmerns.....	8
4 Schlaf und Arrhythmogenese	8
5 Fragestellung	11
6 Methodik	12
6.1 Patientenkollektiv.....	12
6.2 Patientendaten.....	12
6.3 Polysomnographie.....	12
6.4 Statistische Analyse.....	16
7 Ergebnisse	17
7.1 Charakteristika des Patientenkollektivs.....	17
7.2 Zusammenhang zwischen VHF und OSA.....	18
7.3 Arrhythmien während des Schlafs.....	23
8 Diskussion	27
9 Schlußfolgerung	30

10 Limitationen	30
11 Zusammenfassungen	31
11.1 Zusammenfassung auf Deutsch.....	31
11.2 Zusammenfassung auf Englisch.....	39
12 Literaturverzeichnis	47
13 Abbildungsverzeichnis	58
14 Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen	59
15 Publikationen	60
16 Anlage	61
Informationsblatt für Patienten des Schlaflabors der Universitätsklinik Giessen.....	61
17 Lebenslauf	70
18 Danksagung	72

1 Einleitung

Zu den beiden Hauptthemen der hier vorliegenden Arbeit, der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) im Speziellen und schlafbezogenen Atemstörungen im Allgemeinen auf der einen Seite und dem Vorhofflimmern (VHF) auf der anderen Seite gibt es zahlreiche Untersuchungen. So ist seit langem bekannt, daß Patienten mit OSA an nächtlichen Herzrhythmusstörungen leiden [29,34,39,58]. Dabei handelt es sich um zyklische Fluktuationen der Herzfrequenz in Bezug auf wiederholte Apnoen (Sinus-Brady- bzw. Tachykardien), AV-Blöcke, Sinus-Arrest und ventrikuläre Extrasystolen. Sinus-Brady- und Tachykardien werden bei den meisten Patienten mit OSA beobachtet, wobei sich letztgenannte Störungen auf Patienten mit schweren Schlafstörungen und Herzerkrankungen zu beschränken scheinen [34].

Generell haben Menschen mit VHF eine höhere Mortalität als Menschen ohne [8]. Bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz wurde herausgefunden, daß VHF ein Risikofaktor für das Vorkommen der Cheyne-Stokes-Atmung ist [11,100]. Auch eine Studie an Patienten mit Herzinsuffizienz hat ergeben, daß Patienten, die zusätzlich ein Schlaf-Apnoe-Syndrom hatten, eine höhere Prävalenz von VHF und ventrikulären Arrhythmien haben als Patienten ohne [59]. Weiterhin wurde gezeigt, daß schlafbezogene Atemstörungen eine Vorhersage über das Auftreten von VHF nach einer Bypass-Operation der Koronararterien erlauben [77]. OSA führt zu einem häufigeren Wiederauftreten von VHF nach Kardioversion [62]. OSA ist häufiger bei Patienten mit VHF als bei denen mit anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen [36].

Systematische Untersuchungen über die Prävalenz von VHF bei Patienten mit OSA existieren allerdings noch nicht [29]. Erst in letzter Zeit wurden einige Studien mit ähnlichen Fragestellungen veröffentlicht [36,88]. Vor diesem Hintergrund will diese Studie die Häufigkeit von VHF anhand einer größeren Anzahl von Patienten mit polysomnographisch gesicherter OSA bestimmen und deren unterschiedliche klinische Charakteristika beschreiben.

2 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

2.1 Definition Obstruktive Schlafapnoe

Bei der OSA handelt es sich um eine Verlegung der oberen Atemwege durch Kollabieren des Rachens während des Schlafs, wodurch es zu Atempausen kommt. Von einer Schlafapnoe spricht man, wenn die Dauer der Atempause mindestens 10 Sekunden beträgt, von einer sogenannten Hypopnoe bei einer Reduktion der Atemamplitude um mindestens 50% bei gleicher Dauer. Um eine Obstruktive Schlafapnoe handelt es sich, wenn es trotz Exkursionen des Brustkorbs oder des Abdomens zu keinem oro-nasalen Luftstrom kommt (s. Beispiel Abb. 9, S.15).

2.2 Epidemiologie der Obstruktiven Schlafapnoe

Die OSA ist die häufigste schlafbezogene Atemstörung. Sie betrifft vor allem Männer, die ein 2-3mal höheres Risiko besitzen als Frauen [105]. Die Prävalenz beträgt 2-4% der Bevölkerung mittleren Alters [19,41,95] und steigt auf mehr als 10% der über 65jährigen an [28]. Der Anstieg ist bis zum 75. Lebensjahr annähernd linear. Ab dem 75. Lebensjahr ist keine positive Korrelation mit dem Alter mehr zu erkennen (s. Abb.1). Man schätzt außerdem, daß bis zu 5% der Erwachsenen eine OSA mit wenig bis gar keinen Symptomen haben, die undiagnostiziert ist [23,69].

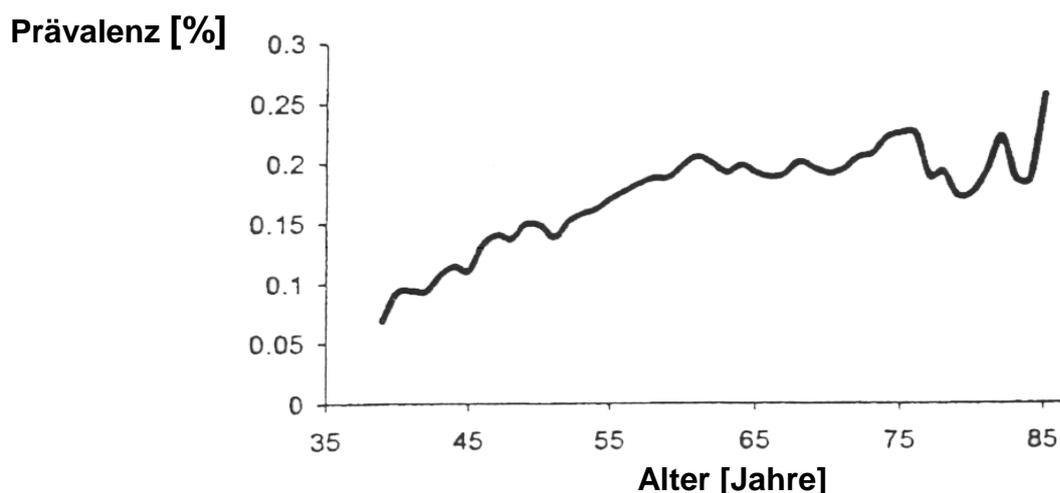


Abb. 1 ; Prävalenz der OSA nach Alter aus [4]

2.3 Ätiologie und Pathogenese der Obstruktiven Schlafapnoe

Die unter 2.1 genannten Atempausen führen über eine Erniedrigung der Sauerstoffsättigung im Blut zur Aktivierung des vegetativen Nervensystems, wodurch es zu einer Weckreaktion kommt, sog. „Arousals“. Sie haben zur Folge, daß die Atmung wieder einsetzt, der Organismus allerdings aus einer tiefen in eine flachere Schlafphase gerät. Dies führt auf Dauer zu einer völligen Desorganisation des Schlafzyklus. Es kommt trotz langer Schlafdauer zu keiner Erholung des Körpers, was Müdigkeit und verminderte Leistungsfähigkeit während des Tages zur Folge hat. Dieser Komplex aus OSA und Beeinträchtigungen des Alltags durch körperliche Symptome infolge von Hypersomnolenz wird auch als „Obstruktives-Schlaf-Apnoe-Syndrom“ (OSAS) bezeichnet. Die Folgen dieser Müdigkeit bestätigen auch Untersuchungen, nach denen Patienten mit OSAS mehr Unfälle verursachen als Patienten ohne [2,5,32,38,47,53]. Ursächlich dafür sind durch Müdigkeit verursachte Aufmerksamkeitsdefizite („Sekundenschlaf“).

Weitere schwerwiegende Folgen betreffen das Herz-Kreislaufsystem. Eine Vielzahl von Studien hat gezeigt, daß Patienten mit OSA ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen haben: OSA trägt danach zur Entwicklung einer arteriellen Hypertonie bei [9, 16 24, 30, 33, 42, 43, 46, 55, 60, 61, 67, 80, 83, 85, 86, 95,104,112,114]. Außerdem haben Patienten mit OSA ein erhöhtes Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden [3,12,70,78,82,84,98].

Der wichtigste Faktor, der zum Kollabieren des Pharynx führt und in fast allen Fällen gefunden wurde, ist Übergewicht. Dies führt durch Einlagerung von Fett im Hypopharynx zu einer vermehrten Neigung der oberen Atemwege zu kollabieren und beeinflusst nachgewiesenermaßen den Schweregrad der OSA negativ [54,99]. Durch eine Reduktion des Körpergewichts (KG) wird die Frequenz der A- bzw. Hypopnoen signifikant gesenkt; so bewirkt die Reduktion des KG um 9% eine Reduktion der Apnoen um 47% [101] bzw. die Reduktion des KG um 17% eine Reduktion des AHI um 60% [97].

Der Alkoholkonsum hat ebenfalls einen negativen Einfluß auf die nächtliche Atmung. Einige Studien haben belegt, daß eine bestimmte Menge Alkohol bei ansonsten gesunden Patienten mit OSA die Anzahl und Dauer der Apnoe- bzw. Hypopnoe-Ereignisse erhöht [27,57,75,94,107,109].

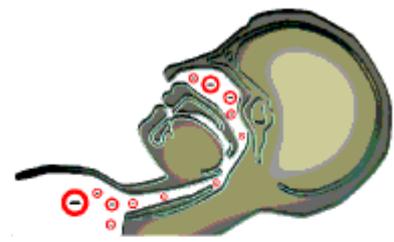
Rauchen scheint ebenfalls einen Einfluß auf die Entstehung der OSA zu haben, da Raucher dreimal so häufig von OSA betroffen sind wie Nichtraucher [111].

Seltenere Faktoren, denen ebenso wie dem Rauchen eine Rolle bei der Entstehung der OSA zugeschrieben wird, sind obstruktive Erkrankungen der Nase wie z.B. allergische Rhinitis [73], systemische Erkrankungen, wie z.B. Akromegalie oder eine Hypothyreose, bei der es durch Umverteilung des Körperfetts im Rahmen des Myxödems zu anatomischen Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege kommt [56], und genetische Komponenten [19].

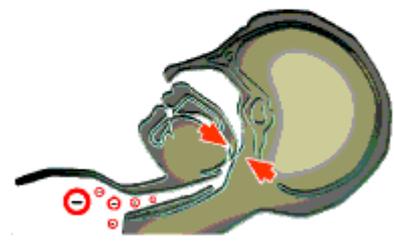
2.4 Behandlung der Obstruktiven Schlafapnoe

Zur Therapie der OSA gehört primär die Eliminierung der oben genannten Risikofaktoren durch Gewichtsreduktion, Alkoholkarenz oder regelmäßigen Schlafgewohnheiten. Sekundär wird eine sogenannte CPAP-Beatmung angewendet. Bei dieser Art der Beatmung wird während des Schlafs über eine Nasenmaske von einem Beatmungsgerät ein konstanter positiver Druck (continuous positive airway pressure = CPAP) im Nasen-Rachenraum des Patienten erzeugt, der ein Kollabieren desselben verhindert.

Beim Einatmen wird Luft angesaugt:
Es entsteht Unterdruck.



Der Unterdruck bringt den Atemweg zum Kollaps und Verschluss.



Die CPAP-Maske öffnet den Atemweg durch milden Überdruck

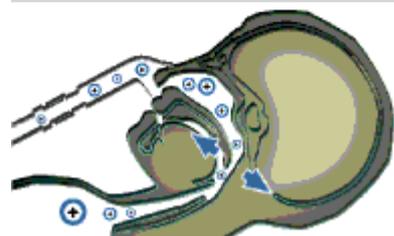


Abb. 2; Prinzip der CPAP-Beatmung aus [1]

Diese Therapie wird bei klinischer Symptomatik mit $AHI > 10$ oder SaO_2 -Abfällen $> 4\%$ gewählt [19] und erzielt bei der OSA und deren Begleiterkrankungen den besten Effekt [56]. Sie verhindert das Kollabieren des Pharynx und führt so zu einem erholsamen Schlaf ohne „Arousals“. Dadurch werden auch die dadurch hervorgerufenen kardiovaskulären Ereignisse (s.o.) reduziert. So resultiert unter CPAP-Therapie eine Abnahme des erhöhten Blutdrucks sowohl während des Tages als auch während der Nacht [7,26,50,72,74,76,79,87,93,106]. Die Anzahl arrhythmischer Ereignisse wie ventrikuläre Extrasystolen, Couplets und Sinusarrhythmien nimmt ab. Es werden bis zu 90% der nächtlichen AV-Blockierungen verhindert [6,58,65,66,108].

Begleitend zur CPAP-Therapie sollte immer eine Gewichtsreduktion angestrebt werden, da dies aus oben genannten Gründen kausal die OSA therapiert.

Bis jetzt gibt es noch keine erfolgversprechende pharmakologische Alternative in der Behandlung der OSA [56]. Medikamente sind nur erfolgreich, wenn sich eine OSA sekundär vor dem Hintergrund einer anderen Krankheit entwickelt. So kann sich im Rahmen des Myxödems bei Hypothyreose durch Fettablagerung im Pharynx eine OSA entwickeln, die sich durch Therapie der Grundkrankheit mit Substitution der Schilddrüsenhormone heilen lässt [48]. Ebenso können die Veränderungen, die bei Akromegalie durch das Wachstumshormon Somatotropin hervorgerufen werden und zur Entwicklung einer OSA führen können, durch entsprechende Gabe von Somatostatin-Analoga und Bromocriptin therapiert werden [18,44,115].

3 Vorhofflimmern (VHF)

3.1 Definition Vorhofflimmern

Bei Vorhofflimmern (VHF) handelt es sich um eine ungeordnete Aktivität der Vorhöfe des Herzens mit Frequenzen zwischen 400-600 pro Minute. Diese hochfrequenten, unkoordinierten Aktionen erkennt man als flimmerhafte Oszillationen anstelle der P-Wellen im EKG. Elektrophysiologische Ursache des Vorhofflimmerns sind multiple ektope Erregungszentren, die über die gesamte Vorhofebene verteilt sind, wodurch keine effektive Vorhofkontraktion zustande kommt. Da durch den AV-Knoten nicht jede Vorhofaktion auf die Kammern übergeleitet wird, entsteht ein unregelmäßiger Kammerrhythmus, der als arrhythmischer Puls zu palpieren ist, wobei einzelne

Herzaktionen zu gar keinem Pulsschlag führen: Es entsteht ein sogenanntes „Pulsdefizit“.

3.2 Epidemiologie des Vorhofflimmerns

Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, die 0,7% der Menschen im Erwachsenenalter [31] und 2-4% der über 60jährigen [92] betrifft. Die Prävalenz verdoppelt sich dabei pro Lebensjahrzehnt und wächst von 0,5% zwischen 50 bis 59 Jahren auf fast 9% zwischen 80 bis 89 Jahren [63] (s. Abb.3). Man geht davon aus, dass schätzungsweise 2,2 Mio Menschen in den USA an VHF leiden [31,40] und diese Zahl bis zum Jahre 2050 auf mehr als 5,6 Mio ansteigen wird [1,40]. Die Zahl der Neuerkrankungen verdoppelt sich ungefähr pro Dekade und steigt von 2-3 pro 1000 Personen zwischen 55 und 64 Jahren auf 35 neue Fälle pro 1000 Personen im Alter zwischen 85 und 94 Jahren [25].

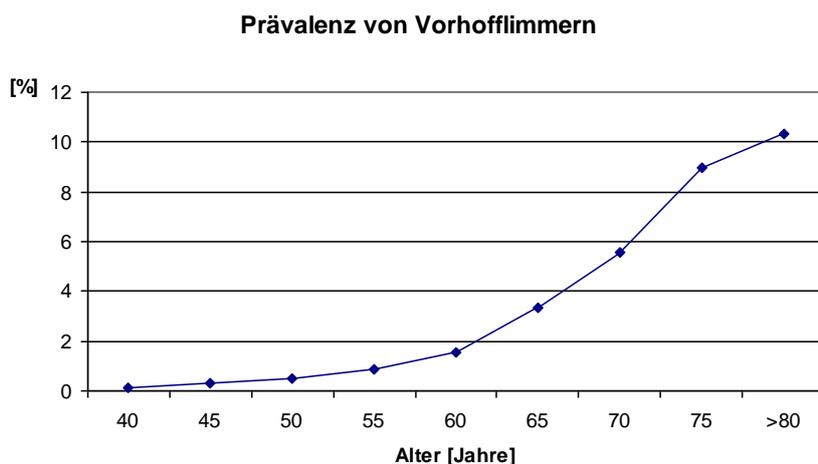


Abb.3; Prävalenz von VHF nach Alter aus [2]

3.3 Ätiologie und Pathogenese des Vorhofflimmerns

Pathophysiologisch kommt es beim VHF zu kreisenden Erregungen auf Vorhofebene, den sogenannten Reentry-Kreisläufen, bei denen die Erregung durch Wiedereintritt in das zuvor erregte Gewebe einen sich selbst erhaltenden Zyklus generiert, der durch eine bestimmte Masse an erregtem Muskelgewebe die Arrhythmie aufrechterhält. Diese Reentry-Kreisläufe können allerdings nur persistieren, solange sie auf erregbares Gewebe treffen. Physiologisch wird dies verhindert, indem die Zelle nach der Depolarisation refraktär, d.h. unerregbar ist.

Allerdings kann auch im gesunden Gewebe z.B. eine Hypokaliämie durch eine Veränderung des Ruhemembranpotenzials der Zelle Arrhythmien auslösen [51,90].

Man unterscheidet drei Formen des Vorhofflimmerns:

- Paroxysmales (anfallartiges) VHF, das spontan wieder in den normalen Sinusrhythmus mündet.
- Persistierendes (anhaltendes) VHF, das sich medikamentös oder elektrisch (Kardioversion s.u.) wieder in den Sinusrhythmus zurückführen lässt.
- Permanentes VHF, das nicht mehr in einen Sinusrhythmus übergeführt werden kann.

VHF tritt in den allermeisten Fällen im Rahmen einer zugrundeliegenden Herzerkrankung, wie z.B. bei einer Mitralklappenstenose, Herzinsuffizienz, bei Peri- und Myokarditiden, einer arteriellen Hypertonie oder postoperativ (nach Bypass-OP o.ä.) auf. Diabetes als weiterer kardiovaskulärer Risikofaktor ist ebenso wie der Hypertonus als unabhängiger Prädiktor bei der Entstehung von VHF identifiziert worden, wobei der Hypertonus für mehr Fälle von VHF verantwortlich ist als alle anderen Risikofaktoren [63]. Seltener Ursachen sind Stoffwechselerkrankungen wie z.B. Hyperthyreose, bei der es ebenfalls im Rahmen der sympathikotonen kardialen Stimulation zu VHF kommen kann.

Die Herzfrequenz ist durch die unregelmäßige Erregungsüberleitung nur ca. jeden zweiten Schläges vom Vorhof auf die Ventrikel arrhythmisch, woraus Frequenzen des Vorhofs von 350 Schlägen pro Minute und eine geringere Ventrikelfrequenz von 110-130 Schlägen pro Minute resultieren. Damit kann ein gesundes Herz geschädigt bzw. ein krankes Herz weiter geschwächt werden.

Als schwerwiegendste Folge, der das Hauptaugenmerk in der Therapie gilt, besteht die Gefahr einer arteriellen Embolie. Aufgrund der mangelhaften Vorhofkontraktion und des dadurch verlangsamten Blutstroms können sich in den Vorhöfen Thromben bilden, die insbesondere im Bereich des linken Herzhohls am häufigsten sind und zu einer Embolie z.B. im Bereich des Gehirns oder der Mesenterialgefäße führen können. Patienten mit VHF ohne Grunderkrankung, sogenanntem „lone atrial fibrillation“, das bei ca. 3% der Patienten mit VHF vorkommt, haben beispielsweise ein viermal höheres Risiko, einen Schlaganfall zu erleiden, verglichen mit Personen

im Sinusrhythmus [13]. Außerdem haben Patienten mit VHF bei neurologischen Ereignissen einen signifikant schlechteren Verlauf als Patienten im Sinusrhythmus [17].

3.4 Therapie des Vorhofflimmerns

Die Strategie der Behandlung des Vorhofflimmerns richtet sich nach zwei Hauptpunkten:

1. Kausale Therapie:

Dazu gehört primär die Therapie oben genannter Erkrankungen, wie z.B. einer Hyperthyreose oder arteriellen Hypertonie. Außerdem wird durch medikamentöse, elektrische, interventionelle oder operative Maßnahmen versucht, einen Sinusrhythmus wiederherzustellen. Es erfolgt also eine „Rhythmuskontrolle“.

2. Symptomatische Therapie:

Dabei wird eine medikamentöse Kontrolle der Herzfrequenz („Frequenzkontrolle“) durchgeführt und durch Antikoagulation versucht, thromboembolische Ereignisse zu verhindern [92,110].

Generell ist festzustellen, daß innerhalb der ersten 24 Stunden nach Neuauftreten eines VHF sich in bis zu 2/3 der Fälle wieder spontan ein Sinusrhythmus einstellt. Danach nimmt die Wahrscheinlichkeit einer solchen Spontankonversion ab und ist nach einer Woche nur noch selten vorhanden [22,91]. Daher sollte eine Therapie möglichst frühzeitig einsetzen, um die Chancen einer Umwandlung in Sinusrhythmus zu nutzen, wenn diese nicht spontan erfolgt ist.

4 Schlaf und Arrhythmogenese

Der Schlaf unterscheidet sich vom Wachzustand durch unterschiedlichen Einfluß des Sympathikus gegenüber dem Parasympathikus als den beiden Hauptelementen des vegetativen Nervensystems. Während im Wachzustand der Sympathikus als Aktivator den Kreislauf bestimmt, kommt es beim Schlaf zum Überwiegen des Parasympathikus, der den Kreislauf und Stoffwechsel reduziert. Aber auch innerhalb

des Schlafes kommt es abhängig vom Schlafstadium zu Unterschieden in der Balance der beiden. So überwiegt in den sogenannten „Non-REM-Phasen“ der Parasympathikus und führt dazu, daß sowohl der Blutdruck als auch die Herzfrequenz sinken und die Atemfrequenz und damit auch die Sauerstoffsättigung im Blut abfallen [39,68]. Mit dieser Änderung der wichtigsten Kreislaufparameter hin zu einer Phase der Entspannung geht auch eine Änderung des elektrophysiologischen Zustandes auf kardialer Ebene einher. So kommt es im Schlaf unter Wirkung des Parasympathikus zur Verlängerung der Refraktärzeit in Vorhof, AV-Knoten und Ventrikel, die eine erhöhte elektrische Stabilität der Zellen bewirkt. Dadurch wird die Induzierbarkeit von Arrhythmien, speziell Tachykardien vermindert [39]. Kongruent damit sind Ergebnisse, die zeigen, daß im Schlaf eine niedrige Inzidenz des plötzlichen Herztodes auftritt [39].

Im Gegensatz dazu überwiegt in der Schlafphase V, der sogenannten „REM-Phase“ der Sympathikus, der Blutdruck und Herzfrequenz steigt und durch Verkürzung der Refraktärzeit zur Begünstigung von Reentry-Kreisläufen führt [39]. Damit stellt diese Phase ein potentiellies Risiko für Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen dar [49,71].

Bei Patienten mit OSA kommt es nun durch die Hypo- und Apnoe-Phasen zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Ein Abfall der Sauerstoffsättigung führt bei normaler Atemtätigkeit zu einer Tachykardie, mit der der Körper versucht, die erniedrigte Sättigung durch ein vergrößertes Herz-Minuten-Volumen zu kompensieren. Bei der Obstruktion der Atemwege durch OSA führt es allerdings durch den sistierenden Luftstrom zu einer Bradykardie. Außerdem kommt es durch die frustranen Atemexkursionen zu einem erniedrigten intrathorakalen Druck, dadurch zu einem vermehrten venösen Rückfluß zum Herzen, einer Septumverschiebung zulasten des linken Ventrikels, was letztendlich zu einem verminderten linksventrikulären Schlagvolumen führt [14]. Zusätzlich kommt es zu einer hypoxiebedingten Vasokonstriktion [102]. Durch die spontane Weckreaktion, die „Arousals“, wird der Kreislauf durch plötzliche Sympathikusaktivierung in einen Wachzustand mit allen kardiovaskulären Folgen ($HF\uparrow$, $RR\uparrow$) zurückversetzt. Diese unphysiologische kardiovaskuläre Aktivierung während des Schlafes birgt ein weiteres Risiko für Arrhythmien über die oben beschriebenen Mechanismen. So wird häufig beobachtet, daß im Anschluß an eine lange Apnoe-Phase VHF induziert wird. Beispielhaft dafür gibt es einen Fallbericht von Schulz et al. [96], in dem bei einer Patientin nach einer

langen Apnoephase VHF einsetzte. Nachdem sich die Atmung wieder normalisiert hatte, konvertierte das VHF spontan in den Sinusrhythmus.

Bradykarde Rhythmusstörungen, die während des Schlafs auftreten, am häufigsten Sinusbradykardie und –arrhythmie [10,15,64,103], werden durch OSA noch weiter verstärkt; am meisten beobachtet sind bei Patienten mit OSA Sinusbradykardien, deren Schweregrad mit der Dauer der Apnoen korreliert [45,108]. In diesem Zusammenhang wurde auch entdeckt, daß durch Aktivität des Parasympathikus vagal verursachtes VHF entstehen kann [20,21], da die vagal verursachte Bradykardie prädisponierend für intraatrielle Reentry-Kreisläufe sein kann [52]. Auch bei Patienten mit permanentem VHF treten die langsamsten Ventrikelfrequenzen während der Nacht auf [89]. Außerdem ist bei Patienten mit paroxysmalem VHF die Dauer des VHF in den Abend- und Nachtstunden am längsten [113] (s. Abb.4).

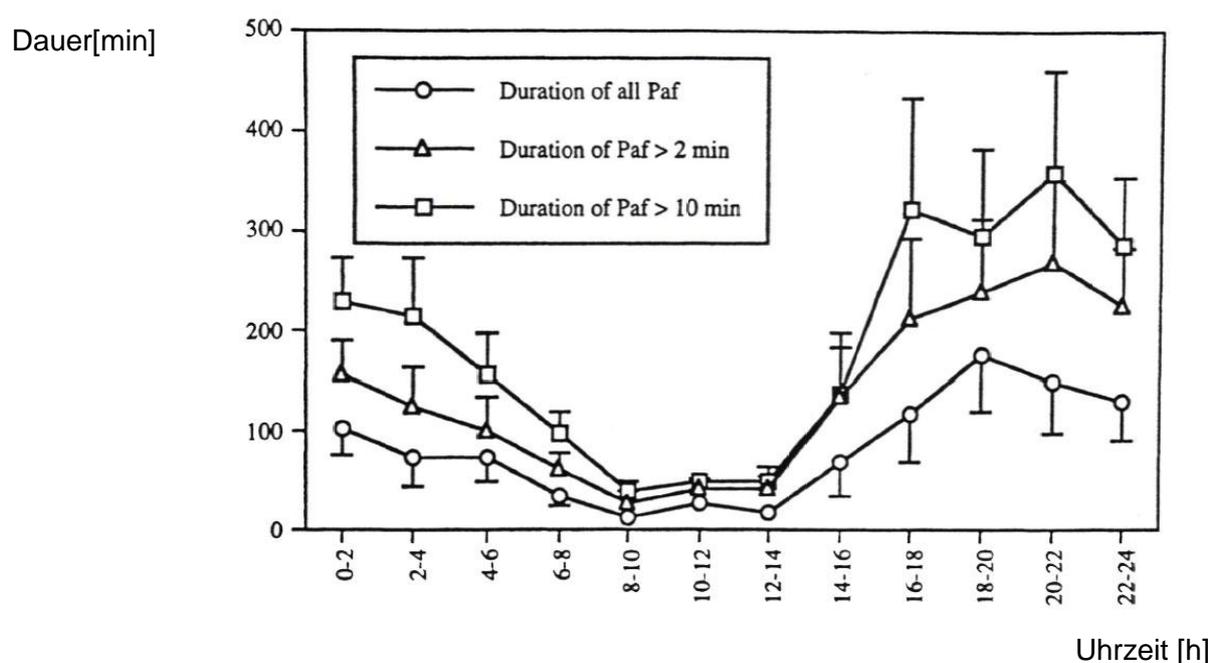


Abb.4; Unterschiede in der Dauer des paroxysmalen VHF in Abhängigkeit vom Zeitpunkt des Auftretens aus [3] (Paf: paroxysmales Vorhofflimmern)

Eine Schrittmachertherapie mit Stimulationsfrequenzen oberhalb dieser bradykarden Herzfrequenz kann daher bei manchen Patienten antiarrhythmisch wirken [4,21].

Darauf zielt auch ein Ansatz ab, der sowohl die OSA als auch atriale Rhythmusstörungen betrifft. Dabei haben Garrigue et al. [37] 15 Patienten untersucht, die Schlaf-Apnoe-Episoden hatten und wegen atrialer

Rhythmusstörungen (Sick-Sinus-Syndrom, Bradykardie-Tachykardie-Syndrom) eine Indikation zur Schrittmachertherapie hatten. Durch eine atriale Stimulation mit Frequenzen, die um 15 Schläge pro Minute höher lagen als die durchschnittliche Herzfrequenz der Patienten (72 ± 3 gegenüber 57 ± 5), wurde eine Reduktion der Schlafapnoephasen um über 50% erreicht. Allerdings blieb die Anzahl der atrialen Arrhythmien in beiden Fällen gleich.

5 Fragestellung

Aufgrund der Zusammenhänge zwischen Alternationen des vegetativen Nervensystems im Schlaf und deren Einflüssen auf das Herz-Kreislaufsystem soll im Folgenden untersucht werden, ob zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und dem Auftreten von Vorhofflimmern ein statistisch relevanter Zusammenhang besteht. Ziel dieser Arbeit ist es, bei einem größeren Kollektiv von Patienten mit polysomnographisch gesicherter OSA die Häufigkeit von VHF zu bestimmen und die klinischen Unterschiede der Gruppen mit und ohne VHF zu beschreiben.

6 Methodik

6.1 Patientenkollektiv

Grundlage dieser Studie waren die Daten von 427 konsekutiven Patienten, die im Zeitraum von 1997 bis 2002 im Schlaflabor der Medizinischen Klinik II des Universitätsklinikums Giessen im Rahmen einer Polysomnographie untersucht wurden.

6.2 Patientendaten

Die für die Studie relevanten Daten wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen, Risikofaktoren und Medikation wurden den Patientenakten entnommen.

6.3 Polysomnographie

Die Polysomnographie wurde während einer Nacht aufgezeichnet, in der die Patienten im Schlaflabor schliefen. Es wurden ein Ein-Kanal-Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet (s. Abb.8, S.14), ein Elektromyogramm (EMG) der submandibulären und prätibialen Muskeln (s. Abb.5, S.13 und Abb.7, S.14), ein Elektro-Enzephalogramm (EEG; Positionierung der Elektroden C3-A2 und C4-A1 gemäß dem internationalen 10-20 System) und ein Elektrookulogramm (EOG) aufgenommen (s. Abb.5, S.13 und Abb.6, S.13). Der Luftfluß durch Mund und Nase (NAF) wurde mittels einer Thermosonde registriert (s. Abb.5, S.13). Für die Registrierung des Atemgeräusches (SNOR) wurde ein Mikrofon benutzt, das direkt auf der Körperoberfläche auf Höhe des Kehlkopfes oder alternativ im Bereich des oberen Brustbeins fixiert wurde (s. Abb.5, S.13).

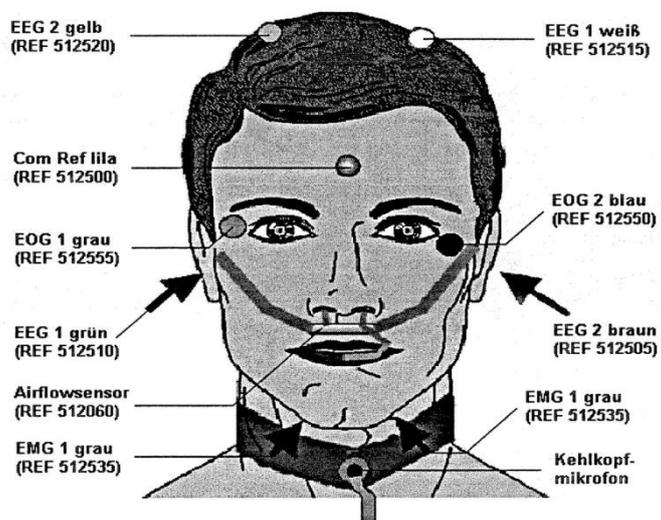


Abb.5; Platzierung der EEG- und submandibulären EMG-Elektroden, des Airflowsensors und des Kehlkopfmikrofons aus [5]

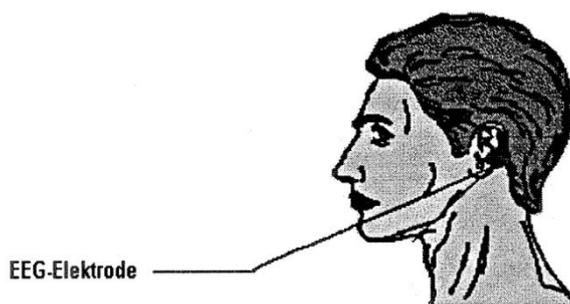


Abb.6; Platzierung der retroaurikulären EEG-Elektroden aus [5]

Die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO_2) wurde transkutan mit einem Pulsoxymeter am Finger des Patienten gemessen (s. Abb.7).

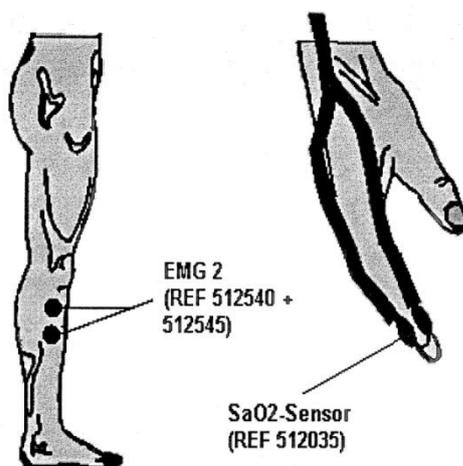


Abb.7; Platzierung der prätibialen EMG-Elektroden und des SaO_2 -Sensors aus [5]

Die Atembewegungen des Brustkorbes (THO) und des Abdomens (ABD) wurden durch induktive Plethysmographie aufgezeichnet. Die Position des Patienten (POS) wurde ebenfalls erfasst (s. Abb.8).

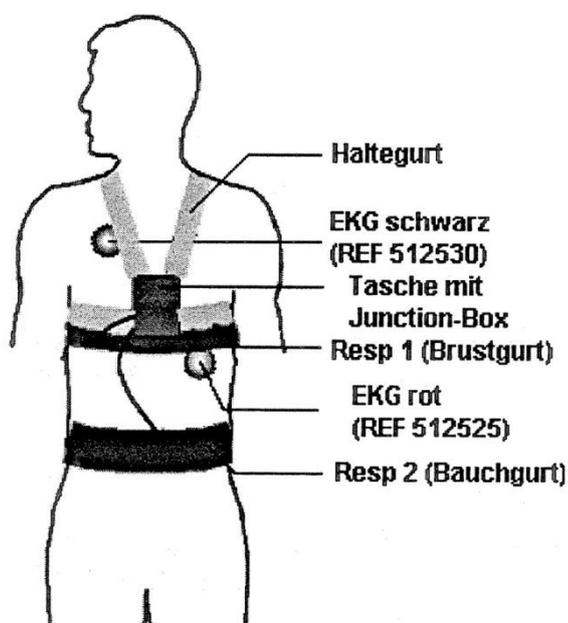


Abb.8; Platzierung des EKG, der induktiven Plethysmographiesensoren und des Positionsmessers aus [5]

Alle Daten wurden durch einen computergestützten Polysomnographen mit der Möglichkeit analoger Registrierung (Sidas GS, IfM GmbH, Wettenberg, Deutschland) aufgezeichnet. Der Polysomnographiemonitor stellt die Werte der oben genannten Parameter als verschiedene Kanäle übereinander dar, mit der Option, jeden Parameter als Einzelkanal in verschiedenen Vergrößerungen zu analysieren.

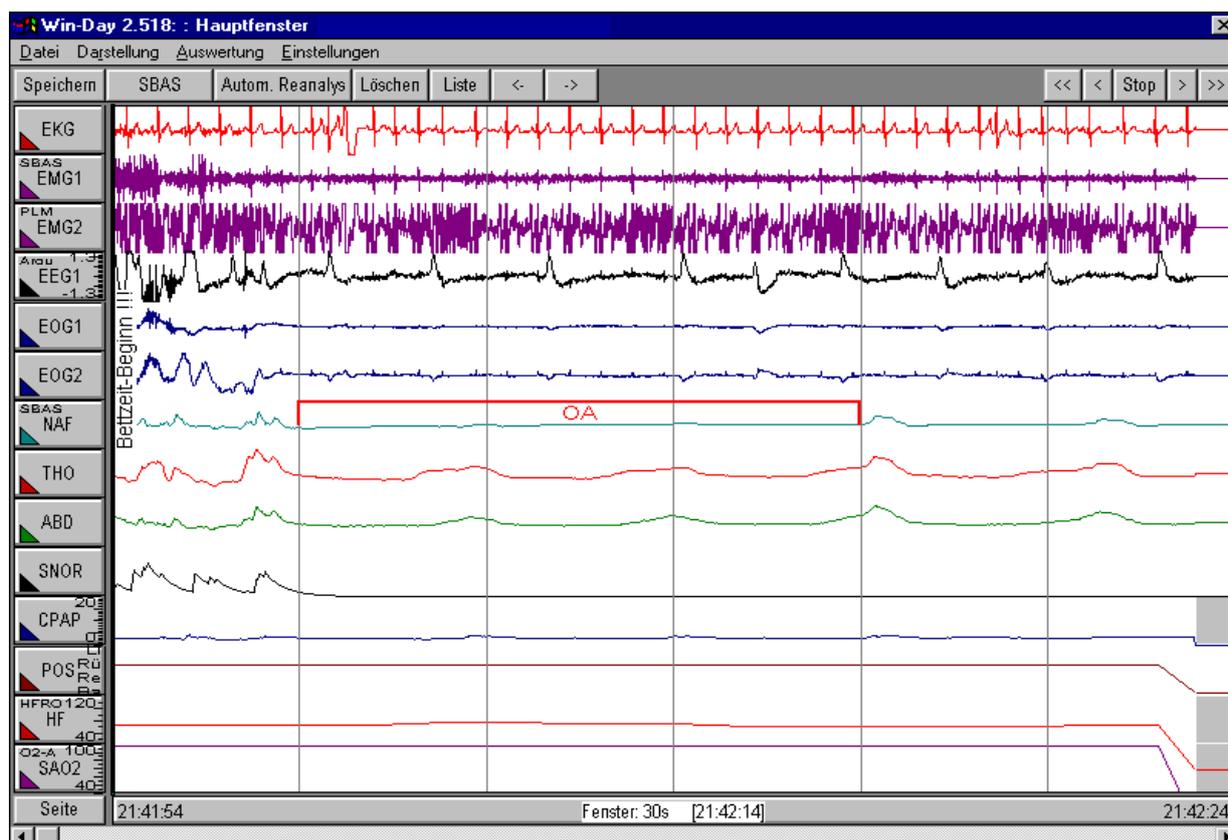


Abb.9; Bildschirmübersicht der Polysomnographie

(Der Ausschnitt entspricht 30 Sekunden Aufnahmezeit)

Die Analyse der Schlafstadien wurde manuell in 30-Sekunden-Intervallen gemäß den Kriterien von Rechtschaffen und Kales durchgeführt.

Eine obstruktive Apnoe wurde diagnostiziert, wenn ein komplettes Aussetzen des oro-nasalen Luftflusses bei persistierenden thorako-abdominellen Atembewegungen passierte (eine solche obstruktive Apnoe ist beispielhaft in Abb.9 aufgezeichnet und mit „OA“ gekennzeichnet.). Eine Hypopnoe wurde definiert als eine Reduktion der Atemamplitude um mehr als 50% in Bezug auf die Atemexkursionen.

Alle Apnoen und Hypopnoen mußten eine Dauer von mindestens 10 Sekunden aufweisen. Als der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gilt definitionsgemäß die

Gesamtzahl aller Apnoen und Hypopnoen geteilt durch die Gesamtschlafzeit. Ein AHI von mehr als 10 pro Stunde kennzeichnet als diagnostisches Kriterium die obstruktive Schlafapnoe. Das EKG wurde über die Dauer der kompletten Schlafzeit jedes Patienten ausgewertet.

6.4 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS Version 11.5 für Windows (SPSS GmbH Software, D-81669 München) benutzt. Zur Untersuchung der diskreten Werte, wie z.B. Snore-Level oder Vorerkrankungen wurde der exakte Test nach Fischer angewendet, bei den stetigen Werten, wie z.B. SaO₂ oder BMI der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde durchgehend angewandt. Die statistische Analyse wurde mit Hilfe von Herrn W. Pabst und Frau C. Scheibelhut der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter: Dr. R.-H. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik (Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. G. Weiler), Giessen erstellt.

7 Ergebnisse

7.1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv der 427 Patienten wies insgesamt ein Durchschnittsalter von 55,3 Jahren auf. Die charakteristischen Daten des untersuchten Patientenkollektivs, aufgeteilt in die Gruppe der Patienten mit gegenüber derjenigen ohne Vorhofflimmern, sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Es zeigt sich, dass rund 20% der jeweiligen Gruppen Frauen sind. Die Patienten mit VHF sind im Schnitt 9 Jahre älter als die Patienten ohne VHF (Median 63,5 vs. 54,5 Jahre, $p < 0,05$). Der Body-mass-Index (BMI) ist in beiden Gruppen etwa gleich (Median 31 vs. 30 kg/m^2 , $p = \text{n.s.}$). In der Gruppe der Patienten mit VHF findet sich eine höhere Anzahl an Patienten mit einem Hypertonus bzw. einem Diabetes mellitus (72,7 vs. 53,3 % bzw. 27,3 vs. 13,9 %; $p < 0,05$ bzw. $p = \text{n.s.}$), wohingegen in der Gruppe ohne VHF mehr Raucher zu finden sind (24,6 vs. 9,4 %, $p = \text{n.s.}$).

	Pat. mit VHF N=38	Pat. ohne VHF N=389	p
Frauen , N (%)	8 (21,1)	63 (16,2)	n.s.
Männer , N (%)	30 (78,9)	326 (83,8)	n.s.
Alter [Jahre]			
Mittelwert	63,5	54,5	$p < 0,05$
Median (Spannweite)	62,5 (35 - 79)	56 (19 - 85)	
BMI [kg/m^2] Mittelwert	31,2	30	n.s.
Median (Spannweite)	31 (19 - 45)	30 (18 - 65)	
Hypertonus , N (%)	24 (72,7)	192 (53,3)	$p < 0,05$
Diabetes , N (%)	9 (27,3)	50 (13,9)	n.s.
Nikotin , N (%)	3 (9,4)	87 (24,6)	n.s.

Tabelle 1 Charakteristika des Patientenkollektivs

Bei der Medikation unterschied sich die Gruppe der Patienten mit VHF von derjenigen ohne VHF. So nahmen 71,9 % der Patienten mit VHF Antihypertonika gegenüber 52,4 % der Patienten ohne VHF ($p = 0,041$). Ebenso nahmen aus der Gruppe mit VHF gegenüber der ohne VHF 37,5% vs. 4,1% Digitalis ($p < 0,001$), 40,6% vs. 4,8% Marcumar ($p < 0,001$) und 28,1 % vs. 2,9% Antiarrhythmika ($p < 0,001$). Bei der Medikation mit Acetylsalizylsäure (ASS) waren beide Gruppen mit 25% vs. 21,3% etwa gleich ($p = \text{n.s.}$) (s. Abb. 10).

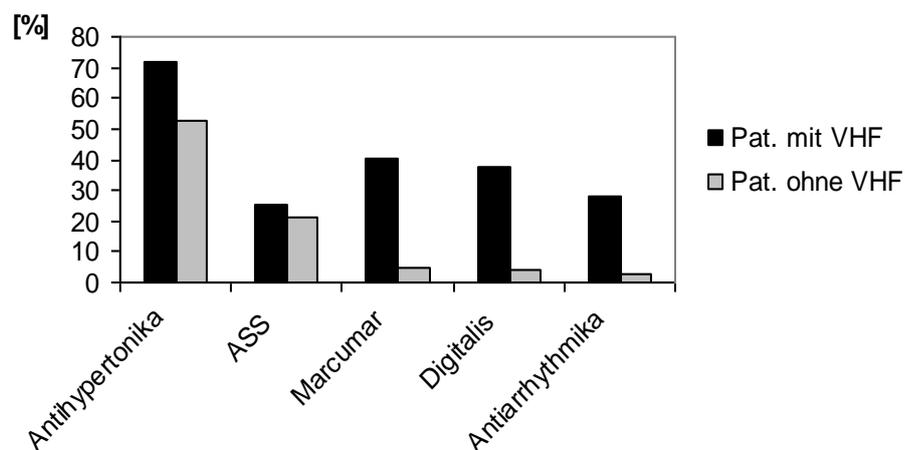


Abb. 10; Medikation

7.2 Zusammenhang zwischen VHF und OSA

Von den 427 Patienten hatten 38 Patienten (8 Frauen, 30 Männer) VHF (=8,9%). 25 der 38 Patienten hatten permanentes VHF, 13 Pat. paroxysmales VHF. 28 der 38 Patienten (=73,7%) mit VHF hatten OSA gegenüber 276 der 389 Patienten (=71%) ohne VHF ($p=0,85$) (s. Abb. 11).

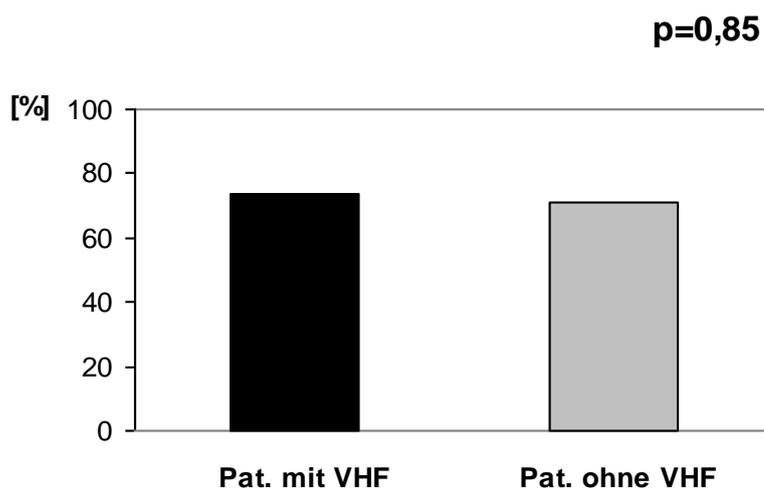


Abb. 11; Anteil der Patienten mit OSA

Bei den die OSA betreffenden Parametern wie Snore-Level, der ein Maß für die Stärke des Schnarchens ist, ergab sich kein wesentlicher Unterschied im Anteil der Patienten mit gegenüber denen ohne VHF an den verschiedenen Levels ($p=0,58$ s. Abb. 12), ebenso bei der Anzahl der Apnoephasen (Median 72,5 [IQR 16-170] vs. 70 [IQR 16-151], $p=0,83$) (s. Abb. 13) bzw. Hypopnoephasen (Median 86,5 [IQR 37-127] vs. 66 [IQR 34-130] $p=0,72$) (s. Abb. 14).

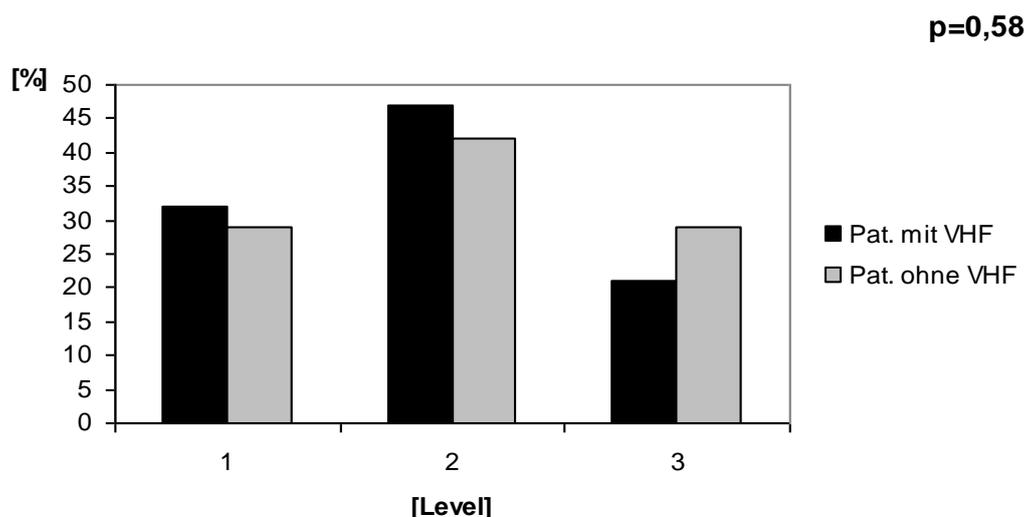


Abb. 12; Snore-Level

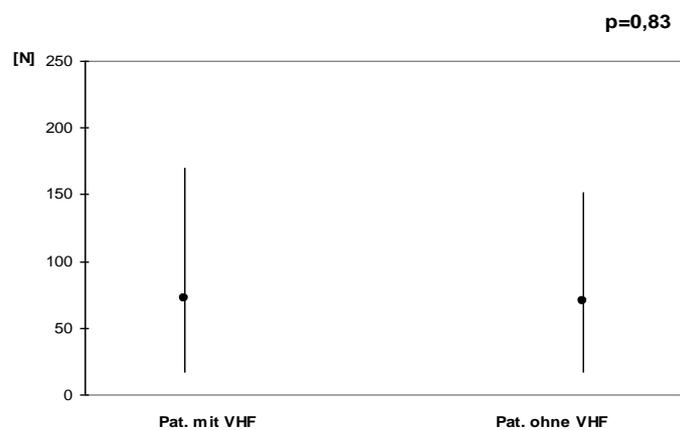


Abb. 13; Anzahl der Apnoe-Phasen

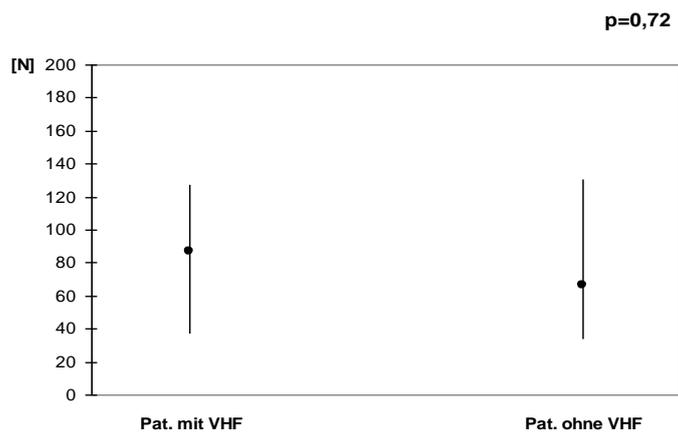


Abb. 14; Anzahl der Hypopnoe-Phasen

Bei der mittleren Herzfrequenz hatten die Patienten mit Vorhofflimmern etwa den gleichen Wert wie Patienten ohne (Median 67,5 [IQR 62-80] vs. 67,0 [IQR 61-75], $p=0,46$) (s. Abb. 15).

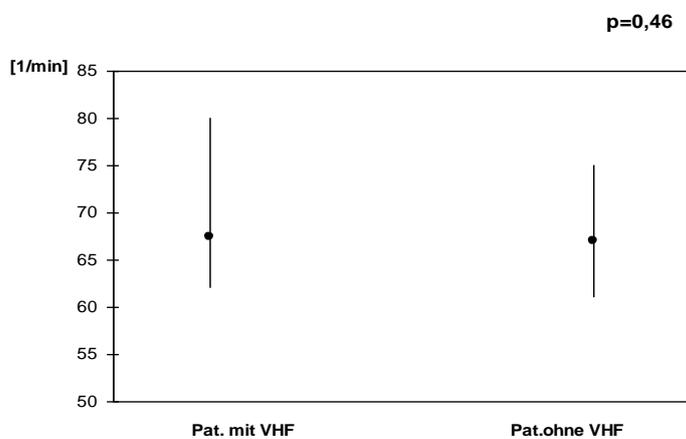


Abb. 15; Mittlere Herzfrequenz

Die mittlere Sauerstoffsättigung unterschied sich bei Patienten mit Vorhofflimmern ebensowenig von dem Wert der Patienten ohne Vorhofflimmern (Median 93 [IQR 91-94] vs. 93 [IQR 91-95], $p=0,58$) (s. Abb. 16), genauso wie der prozentuale Anteil der Sauerstoffsättigung, der unter 90% lag (Median 12,5 [IQR 3-32] vs. 10 [IQR 2-27], $p=0,42$) (s. Abb. 17).

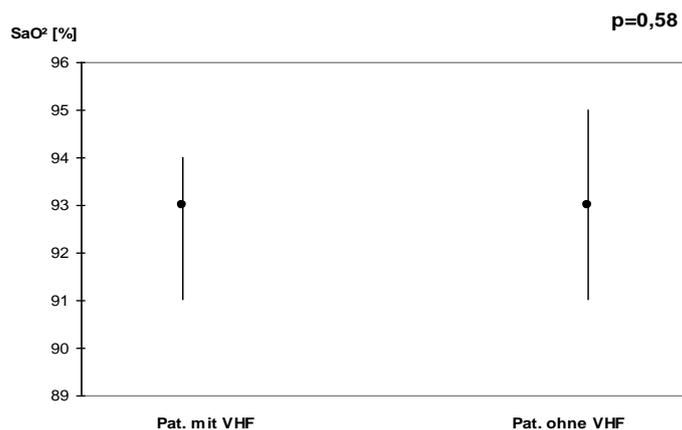


Abb. 16; Mittlere O²-Sättigung

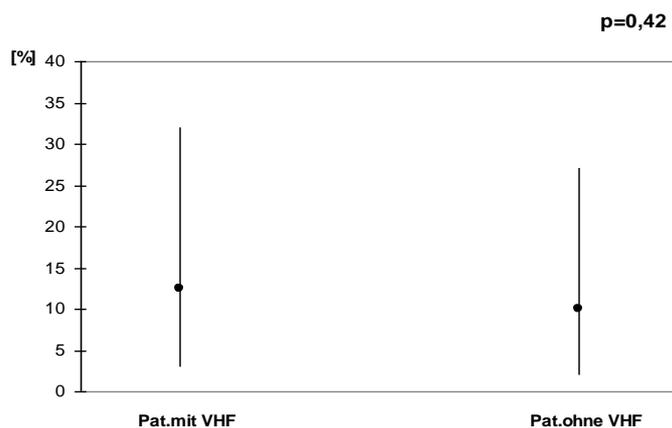


Abb. 17; Anteil der O²-Sättigung unter 90%

Von allen Patienten hatten die mit OSA einen signifikant höheren BMI (Mittelwert 31,61 [95% KI zwischen 30,89 und 32,33] als Patienten ohne OSA (Mittelwert 29,39 [95% KI zwischen 28,24 und 30,54]) ($p < 0,001$) (s. Abb. 18).

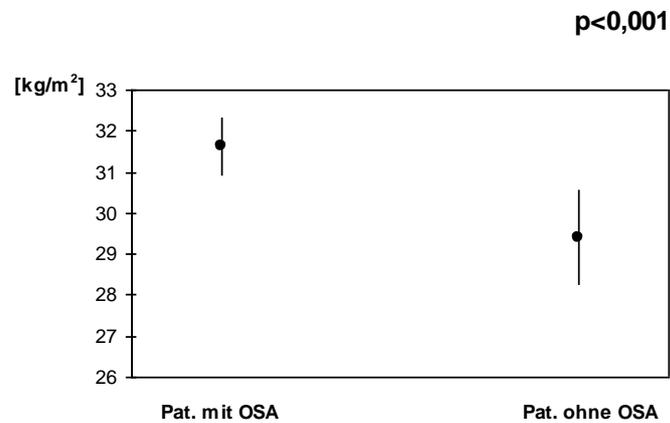


Abb. 18; BMI

7.3 Arrhythmien während des Schlafs

Nachfolgend sind einige Beispiele für Arrhythmien dargestellt, die im Rahmen der Analyse der EKG's diagnostiziert wurden (s. Abb. 19 – 26). Am linken Bildrand ist die Uhrzeit der Aufnahme aufgezeichnet, am unteren Bildrand die Dauer einer EKG-Zeile.

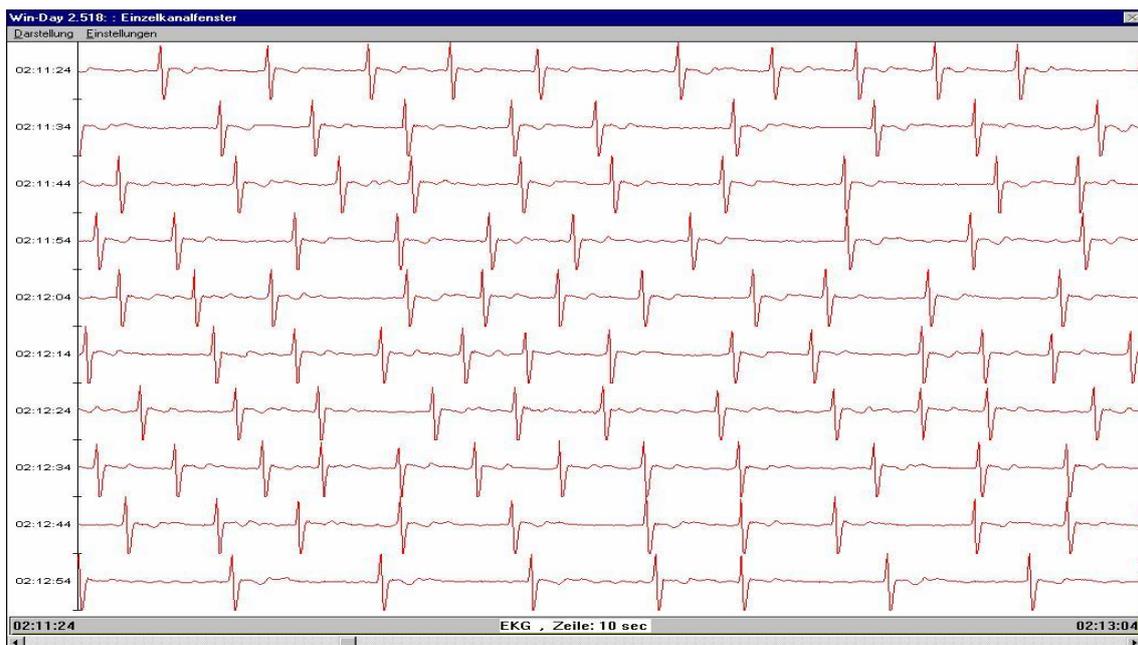


Abb.19; Permanentes VHF

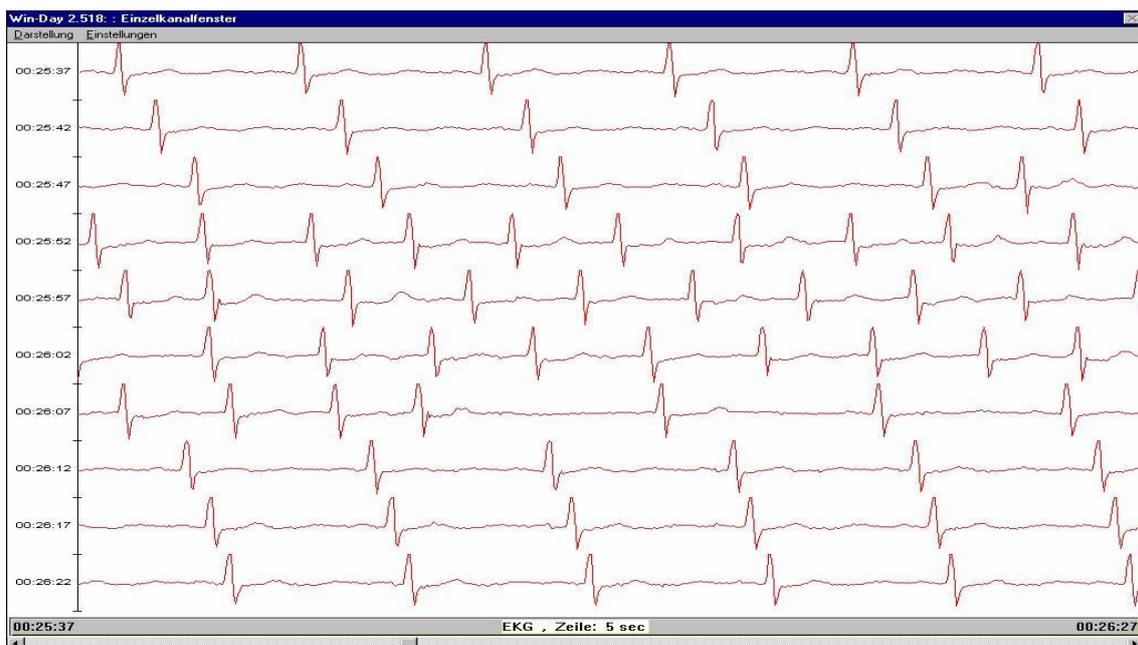


Abb.20; Paroxysmales VHF

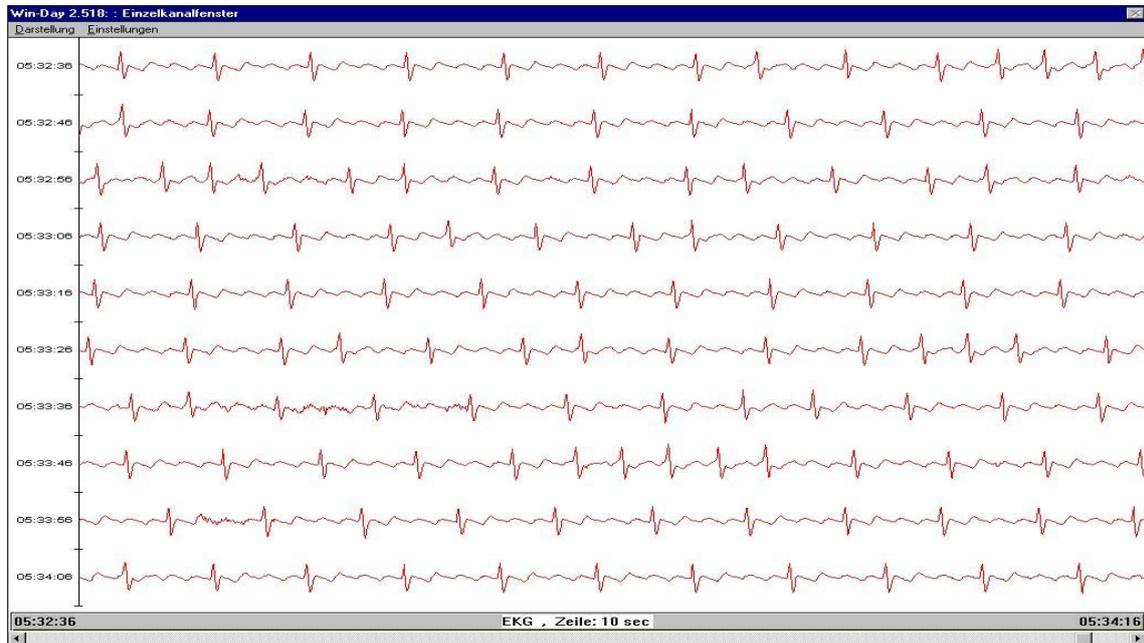


Abb.21; Vorhofflattern mit wechselnder Überleitung

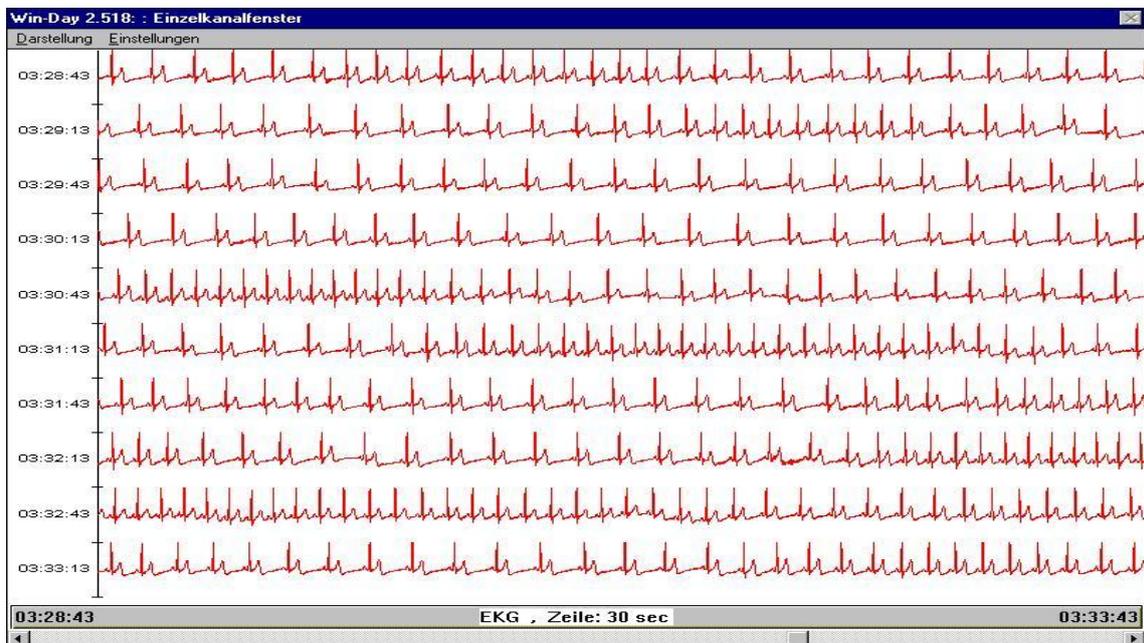


Abb.22; Sinusarrhythmie

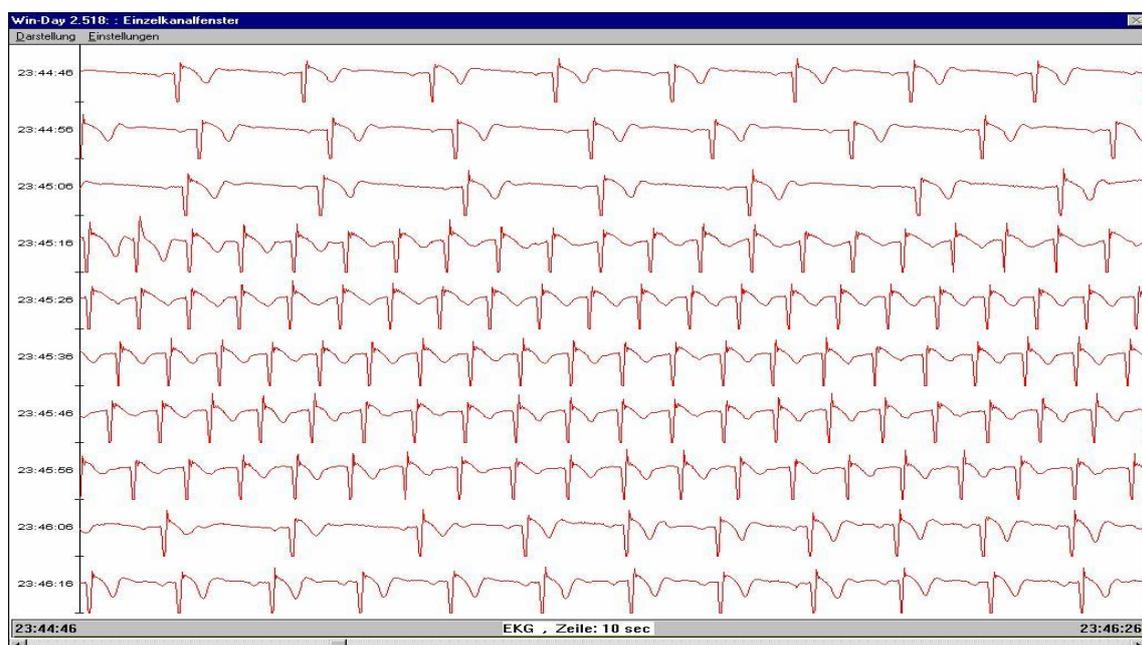


Abb.23; Supraventrikuläre Tachykardie

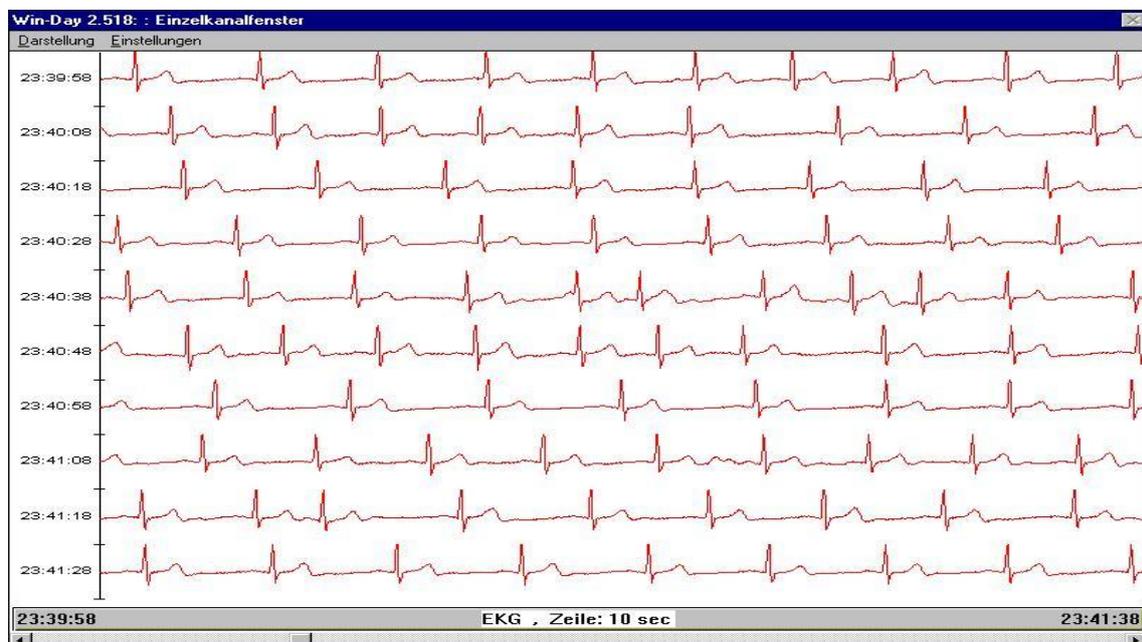


Abb.24; Multiple atriale Extrasystolen

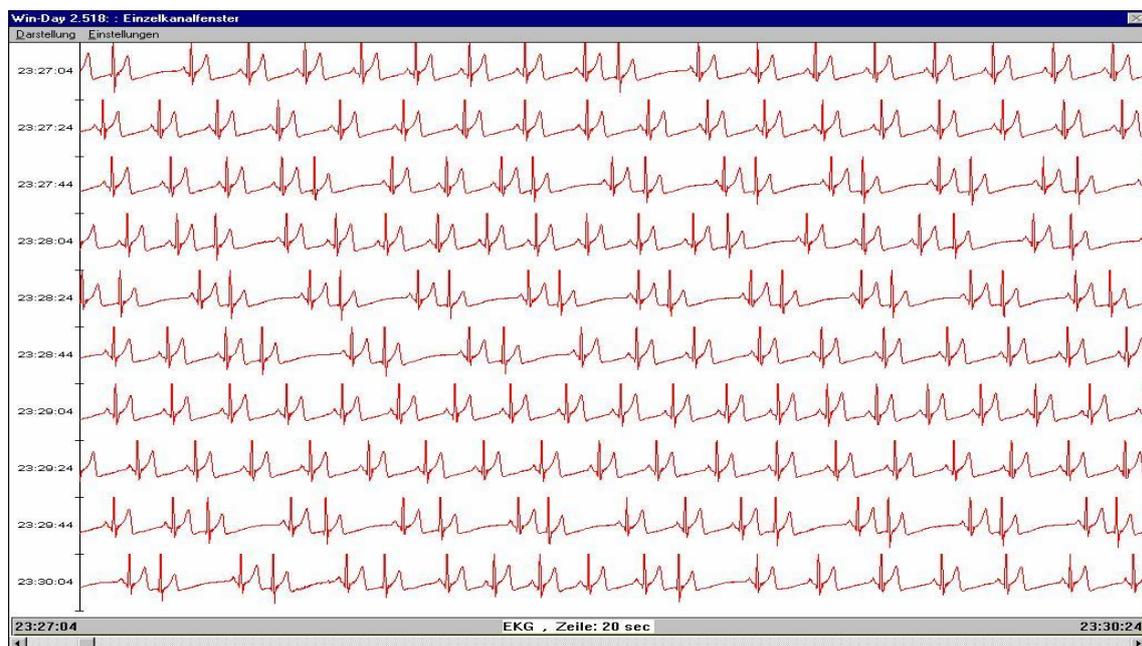


Abb.25; Atrialer Bigeminus

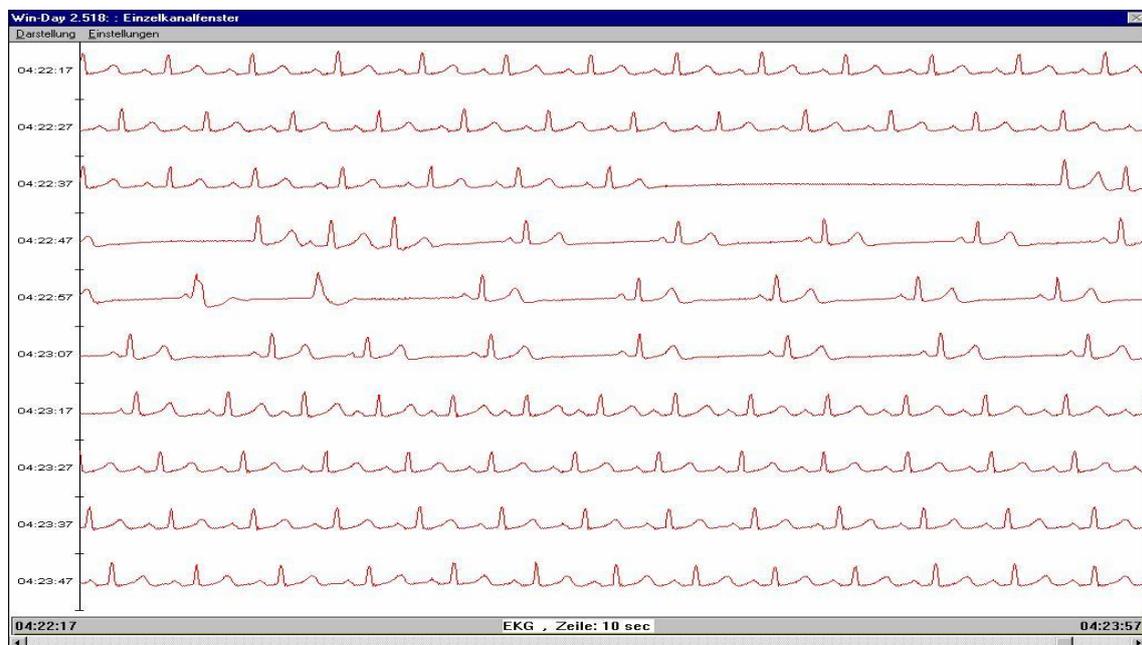


Abb.26; Asystolie für 4 Sekunden

8 Diskussion

Diese Studie ist im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen zu sehen, die in letzter Zeit mit der Fragestellung publiziert wurden, ob zwischen OSA und VHF ein Zusammenhang besteht und wenn ja, wie ausgeprägt dieser ist. Der Zusammenhang der beiden einzeln schon gut erforschten Krankheiten rückte in den letzten Jahren immer mehr in den Blickpunkt der Forschung. Zu Beginn dieser Studie waren nach Literaturrecherche in der National Library of Medicine (NLM) noch keine Daten über die Prävalenz von VHF bei Patienten mit OSA publiziert.

Unsere Ergebnisse zeigen, daß die Häufigkeit von VHF bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit einem Durchschnittsalter von 55,3 Jahren zwar mit 8,9% höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, in der man mit etwa 0,5 % im Alter von 50-59 Jahren, ansteigend bis zu fast 9% im Alter zwischen 80-89 Jahren rechnet [63], jedoch aufgrund der Daten nicht ursächlich mit OSA in Zusammenhang zu bringen ist. Sowohl in der Gruppe mit VHF als auch in der ohne VHF ist der Anteil der Patienten, die eine polysomnographisch diagnostizierte OSA haben, mit 73,7% vs. 71% ($p=0,85$) etwa gleich groß. Zum gleichen Ergebnis kommt auch eine Studie von Porthan et al. aus dem Jahr 2004 [88], die umgekehrt zu der vorliegenden Arbeit die Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms (SAS) bei 59 Patienten (Durchschnittsalter 59 Jahre) mit „lone atrial fibrillation“ untersucht hat. Dabei ergab sich kein signifikanter Unterschied bezüglich der Prävalenz von SAS in der untersuchten Gruppe (32%) gegenüber der Kontrollgruppe (29%, $p=0,67$).

Die Betrachtung der Parameter, die die Ausprägung der OSA in unserer Arbeit beschreiben, trägt ebenfalls zur Festigung dieser These bei: Sowohl bei der Anzahl der Apnoe- (Median 72,5 vs. 70, $p=0,83$) bzw. Hypopnoe-Phasen (Median 86,5 vs. 66, $p=0,72$) als auch bezüglich der mittleren Sauerstoffsättigung (Median 93 vs. 93, $p=0,58$) zeigt sich kein signifikanter Unterschied zwischen den Patienten mit gegenüber denen ohne Vorhofflimmern. Daher scheinen diese Faktoren keinen Einfluß auf die Entstehung des Vorhofflimmerns zu haben. Dies bestätigt auch eine Arbeit von Padeletti et al. aus dem Jahr 2006 [81]. Dort wurde das Wiederauftreten von VHF nach Implantation eines Schrittmachers wegen Sinusbradykardie bei 72 Patienten (Durchschnittsalter 77 +/- 6 Jahre) mit paroxysmalem VHF untersucht. 28% der Probanden hatten OSA, wobei diese in Gruppen mit schwerer und leichter

Form der OSA unterteilt wurden. Es zeigte sich bezüglich des Wiederauftretens von VHF kein Unterschied zwischen beiden Gruppen ($p=n.s.$).

Im Gegensatz dazu gibt es mehrere Studien, die zu anderen Ergebnissen kommen und damit zum Teil konträr zu den Ergebnissen dieser Arbeit sind.

Eine in der Zeitschrift *Circulation* veröffentlichte Arbeit von Javaheri et. al. aus dem Jahr 1998 [59] untersuchte bei 81 Patienten mit Herzinsuffizienz die Prävalenz des Schlaf-Apnoe-Syndroms (SAS). In der Gruppe der 41 Patienten mit SAS (= 51%, Durchschnittsalter 66 +/-9 Jahre) bestand eine Prävalenz des Vorhofflimmerns von 22% gegenüber 5% in der Gruppe ohne SAS ($p=0,026$). Dabei ist allerdings anzumerken, dass die Untersuchung genau umgekehrt zu der unserer Arbeit war, d.h. es wurde die Prävalenz von SAS bei einem Patientenkollektiv untersucht und nicht primär die Prävalenz von VHF bei einem Kollektiv von OSA-Patienten wie in unserer Arbeit. Desweiteren muß man dieses Patientenkollektiv als selektiv betrachten, da es sich um primär herzkrankte Patienten handelt. Dies kann neben dem höheren Durchschnittsalter als in unserem Patientenkollektiv (Durchschnittsalter 55,3 Jahre) zu der höheren und damit signifikanten Prävalenz von VHF in der Gruppe der Patienten mit SAS beitragen. Daher ist nur bedingt ein Vergleich mit dem Patientenkollektiv der vorliegenden Arbeit möglich.

Als eine der wichtigsten Publikationen zu dem Themenbereich der vorliegenden Arbeit, die in der letzten Zeit veröffentlicht wurde, ist sicher die von Gami et al. (*Circulation* 2004 [36]) zu sehen. Darin wurden 151 Patienten (Durchschnittsalter 71 +/-12 Jahre), die sich einer Kardioversion wegen VHF unterziehen sollten, mit 373 allgemeinen kardiologischen Patienten (Durchschnittsalter 68 +/-14 Jahre), die kein VHF hatten, verglichen. Dabei zeigte sich ein Anteil von 49% der Patienten mit OSA in der ersten Gruppe gegenüber 32% in der Kontrollgruppe ($p=0,0004$). Hierbei ist wiederum anzumerken, daß die Fragestellung der Arbeit (OSA bei Patienten mit VHF) genau umgekehrt zu der unserer ist (VHF bei Patienten mit OSA). Beim Vergleich der untersuchten Patientengruppen (Patienten mit gegenüber denen ohne VHF) fällt auf, daß das Durchschnittsalter bei Gami et al. mit 71 bzw. 68 Jahren deutlich über dem in unserer Arbeit liegt (63,5 bzw 54,5 Jahre, s. Tabelle 1, S.17). Außerdem wurde die Diagnose OSA mit Hilfe des „Berlin questionnaire“ gestellt, wobei als „Goldstandard“ die in unserer Arbeit verwendete Polysomnographie gilt. Aus diesen Gründen ist ein direkter Vergleich der Ergebnisse beider Arbeiten nur bedingt möglich.

Auch eine ebenfalls in *Circulation* 2003 veröffentlichte Arbeit von Kanagala et al. [62] befasste sich mit einem ähnlichen Thema wie Gami et al. Er untersuchte bei einer Gruppe von 39 Patienten mit OSA das Wiederauftreten von VHF nach Kardioversion. Von den 39 Patienten nutzten 12 Patienten eine CPAP-Therapie (Durchschnittsalter 66 +/- 12 Jahre), die restlichen 27 keine oder nur eine uneffektive (Durchschnittsalter 65 +/- 10 Jahre). In der Gruppe der Patienten mit unbehandelter OSA trat in den folgenden 12 Monaten in 82% wieder VHF auf gegenüber 42% in der Gruppe mit CPAP-Therapie ($p=0,013$), obwohl erstgenannte Gruppe einen niedrigeren BMI ($p=0,39$), weniger Hypertonus in der Anamnese ($p=0,07$) und eine bessere NYHA-Klassifikation ($p=0,11$) hatte. Dies legt den Schluß nahe, daß das Wiederauftreten von VHF primär davon abhängt, ob eine effektive Therapie der OSA stattfindet, unabhängig von den „klassischen“ Risikofaktoren wie Hypertonus, BMI oder Alter. Als weiteres Ergebnis hatten in der unbehandelten OSA-Gruppe die Patienten mit Wiederauftreten von VHF in 23% der Nacht eine SaO_2 von $<90\%$ gegenüber 4% der behandelten OSA-Patienten ($p=0,063$). Dies scheint die These zu unterstützen, wonach die Entstehung von VHF auch von dem Ausmaß des Sauerstoffsättigungsabfalls während des Schlafs beeinflusst wird, was die Ergebnisse unserer Arbeit nicht bestätigen konnten.

Letztgenannte These bestätigen auch neueste Ergebnisse einer großangelegten Studie, die Gami et al. im Februar 2007 publizierten [35]. Darin untersuchten sie in einer retrospektiven Studie die Daten von 3542 Patienten, die sich im Zeitraum von 1987 bis 2003 einer Polysomnographie unterzogen. Es zeigte sich bei der Auswertung der Daten, daß Prädiktoren für das Auftreten von VHF Alter, männliches Geschlecht, KHK, Herzinsuffizienz, Rauchen, BMI und OSA waren. Speziell bei den Patienten unter 65 Jahren sind Adipositas und das Ausmaß der nächtlichen SaO_2 -Reduktion unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten von VHF. Dies bestätigt die Ergebnisse von Kanagala und widerspricht den Ergebnissen unserer Studie.

Es zeigt sich abschließend in unserer Studie in Übereinstimmung mit grundlegenden Arbeiten über OSA [56,114], daß die Höhe des BMI signifikant mit der Schwere der OSA in Zusammenhang steht ($p<0,001$). Ebenso sind Diabetes ($p=0,069$) und arterielle Hypertonie ($p=0,043$), wie schon in anderen Arbeiten berichtet [35,63,95], als Risikofaktoren zur Entwicklung von VHF zu sehen.

9 Schlussfolgerung

Zusammenfassend kann man sagen, daß die vorliegende Studie zeigt, daß aufgrund der erhöhten Häufigkeit OSA einen Einfluß auf die Entwicklung von VHF hat, dies aber nur als ein Teil eines multifaktoriellen Geschehens zu sehen ist, bei dem noch weitere Risikofaktoren wie z.B. arterielle Hypertonie, KHK und andere kardiale Risikofaktoren eine Rolle spielen. Auch aufgrund der Limitationen (s.u.) der vorliegenden Arbeit ist es daher unter dem Aspekt der klinischen Bedeutung dieser beiden Erkrankungen wichtig, das Zusammenspiel und die Gewichtung der verursachenden Faktoren in Hinblick auf die erwartete Zunahme von OSA weiter zu untersuchen, um durch ihr Verständnis neue Strategien in der kausalen Therapie zu entwickeln. Aufgrund der teilweise widersprüchlichen Datenlage ist es meiner Meinung nach dazu notwendig, eine prospektive, randomisierte Studie zu entwerfen, die eine möglichst große Anzahl Patienten aus dem Schlaflabor mit polysomnographisch gesicherter OSA untersucht. Diese sollten einer hinsichtlich der Risikofaktoren (v.a. arterieller Hypertonus, Herzinsuffizienz, Diabetes mellitus, KHK, Rauchen), Alter, Geschlecht und der Medikation vergleichbaren Kontrollgruppe gegenübergestellt werden. Dies könnte neue Erkenntnisse über die Ursachen von VHF bei Patienten mit OSA ergeben.

10 Limitationen

Eine Einschränkung dieser Arbeit stellt die Tatsache dar, daß die Datenanalyse lediglich retrospektiv erhoben wurde. Außerdem gab es keine Vergleichsgruppe, und das EKG wurde nur nachts aufgezeichnet.

11 Zusammenfassungen

11.1 Zusammenfassung auf Deutsch

Vorhofflimmern bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

Abstract

Einleitung: Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) haben eine höhere Prävalenz für eine obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) als Patienten mit anderen schweren Herzerkrankungen. Die OSA ist nahezu regelhaft mit Apnoe-synchronen, zyklischen Modulationen der Herzfrequenz verbunden (Tachykardie-Bradykardie-Syndrom), in 5-10% der Fälle werden nächtliche SA- oder AV-Blöcke beobachtet. Gehäufte ventrikuläre Extrasystolen treten in der Regel nur bei Patienten mit schwerer OSA und gleichzeitig vorhandener KHK auf. Zur Prävalenz von Vorhofflimmern (VHF) bei OSA sowie möglichen Interaktionen dieser beiden Erkrankungen liegen bisher noch wenige Daten vor.

Patienten / Methodik: Bei 427 Patienten (71 Frauen, 356 Männern), die im Schlaflabor von 1997 bis 2002 untersucht worden waren, wurde eine Analyse des in der Polysomnographie mitgeführten Einkanal-EKG's und der übrigen registrierten Daten (EEG, EOG, EMG, SaO₂) durchgeführt.

Ergebnisse: Von den 427 Pat. hatten 38 Pat. (8 Frauen, 30 Männer) VHF (=8,9%). 25 Pat. hatten permanentes VHF, 13 Pat. paroxysmales VHF. 28 der 38 Patienten (=74%) mit VHF hatten OSA gegenüber 276 der 389 Patienten (=71%) ohne VHF (p =0,85). Die Patienten mit VHF sind im Schnitt 9 Jahre älter als die Patienten ohne VHF (Median 63,5 vs. 54,5 Jahre). Der Body-mass-Index (BMI) ist in beiden Gruppen etwa gleich (Median 31 vs. 30 kg/m²). In der Gruppe der Patienten mit VHF findet sich eine höhere Anzahl an Patienten mit einem Hypertonus bzw. einem Diabetes mellitus (72,7 vs. 53,3 % bzw. 27,3 vs.13,9 %; p=0,043 bzw. 0,069), wohingegen in der Gruppe ohne VHF mehr Raucher zu finden sind (24,6 vs. 9,4 %, p=0,052). Bei der Medikation unterschied sich die Gruppe der Patienten mit VHF von der ohne VHF. So nahmen 71,9 % der Patienten mit VHF Antihypertonika gegenüber 52,4 %

der Patienten ohne VHF ($p=0,041$). Ebenso nahmen aus der Gruppe mit VHF gegenüber denen ohne VHF 37,5% vs. 4,1% Digitalis ($p<0,001$), 40,6% vs. 4,8% Marcumar ($p<0,001$) und 28,1 % vs. 2,9% Antiarrhythmika ($p<0,001$). Bei der Medikation mit ASS waren beide Gruppen mit 25% vs. 21,3% etwa gleich ($p=0,653$). Patienten mit OSA hatten einen signifikant höheren BMI (Mittelwert 31,61 [95% KI von 30,89 bis 32,33]) als Patienten ohne OSA (Mittelwert 29,39 [95% KI zwischen 28,24 und 30,54]) ($p<0,001$).

Bei den die OSA betreffenden Parametern wie Snore-Level und Anzahl der A- bzw. Hypopnoen ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der Gruppe mit gegenüber der ohne VHF, ebenso bei der mittleren Herzfrequenz.

Diskussion: Gemessen an historischen Kontrollkollektiven fanden wir ein höheres, aber nicht signifikantes Vorkommen von VHF als in der Allgemeinbevölkerung. Der Vergleich der Charakteristika der OSA-Patienten mit und ohne VHF spricht allerdings gegen einen kausalen Zusammenhang zwischen der OSA und VHF. Episoden von paroxysmale VHF können vermutlich durch repetitive Apnoen getriggert werden. Auch spricht das relativ häufige Auftreten während des Schlafs für einen auch in anderen Studien beschriebenen Zusammenhang zwischen Apnoephasen und der Induzierbarkeit von Arrhythmien.

Einleitung

Seit längerem wird der Zusammenhang zwischen Herzrhythmusstörungen und Schlafstörungen untersucht. So haben Patienten nach Kardioversion ein höheres Risiko, erneut Vorhofflimmern (VHF) zu bekommen, wenn sie zusätzlich eine obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) haben [1]. Auch bei Patienten mit Herzinsuffizienz und OSA besteht eine höhere Prävalenz von VHF und ventrikulären Arrhythmien als bei Patienten ohne [2]. Weiterhin wurde gezeigt, daß schlafbezogene Atemstörungen eine Vorhersage über das Auftreten von Vorhofflimmern nach einer Bypass-Operation der Koronararterien erlaubt [3]. Neueste Studien haben gezeigt, daß OSA häufiger ist bei Patienten mit VHF als mit anderen schweren kardiovaskulären Erkrankungen [4].

Außerdem ist bekannt, daß Patienten mit obstruktiver Schlaf-Apnoe (OSA) an nächtlichen Herzrhythmusstörungen wie z.B. Sinus-Brady- bzw. Tachykardien, AV-Blöcken, Sinus-Arrest und ventrikulären Extrasystolen leiden [5,6,7,8]. Sinus-Brady-

und -Tachykardien werden bei den meisten Patienten mit OSA beobachtet, wobei sich letztgenannte Störungen auf Patienten mit schweren Schlafstörungen und/oder Herzerkrankungen zu beschränken scheinen [8].

Systematische Untersuchungen über die Prävalenz von Vorhofflimmern bei Patienten mit OSA gibt es allerdings noch wenige [5,9]. Diese könnten den klinischen Einfluß von OSA klären, zum Beispiel als negativer Einfluß auf die Herzfrequenz oder Trigger von Perioden mit paroxysmalem Vorhofflimmern. Vor diesem Hintergrund will diese Studie die Häufigkeit von Vorhofflimmern anhand einer größeren Anzahl von Patienten mit polysomnographisch gesicherter OSA bestimmen.

Methoden

Polysomnographie

Bei 427 Patienten (71 Frauen, 356 Männern), die im Schlaflabor der Medizinischen Klinik II der Justus-Liebig-Universität Giessen von 1997 bis 2002 untersucht worden waren, wurde via CD-ROM´s eine visuelle Analyse des in der Polysomnographie mitgeführten Einkanal-EKG´s und der übrigen registrierten Daten (EEG, EOG, EMG, SaO₂) durchgeführt.

Die Polysomnographie wurde während einer Nacht aufgezeichnet, in der die Patienten im Schlaflabor schliefen. Es wurden ein Elektro-Enzephalogramm (EEG; Positionierung der Elektroden C3-A2 und C4-A1 gemäß dem internationalen 10-20 System), ein Elektrokulogramm (EOG) und ein Elektromyogramm (EMG) der submandibulären und prätibialen Muskeln aufgenommen. Der Luftfluß durch Mund und Nase wurde mittels einer Thermosonde registriert. Die Atembewegungen des Brustkorbes und des Abdomens wurden durch induktive Plethysmographie aufgezeichnet. Die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO₂) wurde transkutan mit einem Pulsoxymeter am Finger des Patienten gemessen. Außerdem wurde ein Elektrokardiogramm (EKG) abgeleitet.

Alle Daten wurden durch einen computergestützten Polysomnographen mit der Möglichkeit analoger Registrierung (Sidas GS, IfM GmbH, Wettenberg, Deutschland) registriert.

Die Analyse der Schlafstadien wurde manuell in 30-Sekunden-Intervallen gemäß der Kriterien von Rechtschaffen und Kales durchgeführt.

Eine obstruktive Apnoe wurde diagnostiziert, wenn ein komplettes Aussetzen des oro-nasalen Luftflusses bei persistierenden thorako-abdominellen Atembewegungen

passiert. Eine Hypopnoe wurde definiert als eine Reduktion der Atemamplitude um mehr als 50% im Hinblick auf die Atemexkursionen.

Alle Apnoen und Hypopnoen mußten eine Dauer von mindestens 10 Sekunden aufweisen. Als der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) gilt die Gesamtzahl aller Apnoen und Hypopnoen geteilt durch Gesamtschlafzeit. Ein AHI von mehr als 10 pro Stunde kennzeichnet als diagnostisches Kriterium die obstruktive Schlafapnoe.

Patientendaten

Die übrigen Daten wie Alter, Geschlecht, Vorerkrankungen und Medikation wurden den Patientenakten entnommen.

Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung wurde die Software SPSS Version 11.5 für Windows (SPSS GmbH Software D-81669 München) benutzt. Zur Untersuchung der diskreten Werte wie z.B. Snore-Level oder Vorerkrankungen wurde der exakte Test nach Fischer angewendet, bei den stetigen Werten wie z.B. SaO₂ oder BMI der Mann-Whitney-U-Test für unverbundene Stichproben. Ein Signifikanzniveau von 5% wurde durchgehend angewandt.

Ergebnisse

Charakteristika des Patientenkollektivs

Die charakteristischen Daten des untersuchten Patientenkollektivs sind in der Tabelle 1 aufgeführt. Es zeigt sich, dass rund 20% der jeweiligen Gruppen Frauen sind. Die Patienten mit VHF sind im Schnitt 9 Jahre älter als die Patienten ohne VHF (Median 63,5 vs. 54,5 Jahre). Der Body-mass-Index (BMI) ist in beiden Gruppen etwa gleich (Median 31 vs. 30 kg/m²). In der Gruppe der Patienten mit VHF findet sich eine höhere Anzahl an Patienten mit einem Hypertonus bzw. einem Diabetes mellitus (72,7 vs. 53,3 % bzw. 27,3 vs. 13,9 %; p=0,043 bzw. 0,069), wohingegen in der Gruppe ohne VHF mehr Raucher zu finden sind (24,6 vs. 9,4 %, p=0,052) (s.Tabelle 1).

Bei der Medikation unterschied sich die Gruppe der Patienten mit VHF von der ohne VHF. So nahmen 71,9 % der Patienten mit VHF Antihypertonika gegenüber 52,4 % der Patienten ohne VHF (p=0,041). Ebenso nahmen aus der Gruppe mit VHF gegenüber denen ohne VHF 37,5% vs. 4,1% Digitalis (p<0,001), 40,6% vs. 4,8% Marcumar (p<0,001) und 28,1 % vs. 2,9% Antiarrhythmika (p<0,001). Bei der

Medikation mit ASS waren beide Gruppen mit 25% vs. 21,3% etwa gleich ($p=0,653$) (s. Abb. 1).

Zusammenhang zwischen VHF und OSA

Die Prävalenz von VHF in unserem Patientenkollektiv betrug 8,9%, davon waren 21,1% Frauen. Von den Patienten mit VHF hatten 73,7% eine OSA, von denen ohne 71,0% ($p=0,85$) (s. Abb. 2). Bei den die OSA betreffenden Parametern wie Snore-Level und Anzahl der A- bzw. Hypopnoen ergab sich kein wesentlicher Unterschied zwischen der Gruppe mit gegenüber der ohne VHF, ebenso bei der mittleren Herzfrequenz. Patienten mit OSA hatten einen signifikant höheren BMI (Mittelwert 31,61 [95% KI zwischen 30,89 und 32,33]) als Patienten ohne OSA (Mittelwert 29,39 [95% KI zwischen 28,24 und 30,54]) ($p<0,001$) (s. Abb. 3).

Diskussion

Diese Studie ist im Zusammenhang mit anderen Untersuchungen zu sehen, die in letzter Zeit mit der Fragestellung publiziert wurden, ob zwischen OSA und VHF ein Zusammenhang besteht und wenn ja, wie ausgeprägt dieser ist. Zu Beginn dieser Studie gab es nach Literaturrecherche in der National Library of Medicine (NLM) noch keine Daten über die Prävalenz von VHF bei Patienten mit OSA.

Unsere Ergebnisse zeigen nun, dass die Häufigkeit von VHF bei dem untersuchten Patientenkollektiv zwar mit 8,9% höher ist als in der Allgemeinbevölkerung, in der man mit etwa 0,5 % im Alter von 50-59 Jahren, ansteigend bis zu fast 9% im Alter zwischen 80-89 Jahren rechnet [10], jedoch nicht ursächlich mit OSA in Zusammenhang zu bringen ist. Dies wird auch dadurch bestätigt, dass zwischen den Gruppen mit und ohne VHF kein Unterschied in der Häufigkeit von OSA herrscht (s.o.). Zu diesem Ergebnis kommt auch eine andere Studie, die eine ähnliche Prävalenz publiziert hatte [9]. Im Gegensatz dazu gibt es mehrere Studien, die einerseits Patienten mit VHF auf OSA untersuchten [4], andererseits Patienten mit OSA gegenüber denen ohne OSA auf Rhythmusstörungen untersuchten [2], wobei jeweils ein signifikanter Zusammenhang zwischen beiden Erkrankungen gefunden werden konnte.

Es zeigte sich in unserer Studie in Übereinstimmung mit grundlegenden Arbeiten über OSA [11,12], dass die Höhe des BMI signifikant mit der Schwere der OSA in Zusammenhang steht. Ebenso sind Diabetes mellitus und art. Hypertonie, wie in

anderen Studien schon berichtet [10], als Risikofaktoren zur Entwicklung von VHF zu sehen.

Daß Rauchen als Risikofaktor vor allem bei Frauen gilt [10], konnte in unserer Arbeit nicht bestätigt werden.

Zusammenfassend kann man sagen, daß diese Studie zeigt, dass aufgrund des erhöhten Vorkommens OSA einen Einfluß auf die Entwicklung von VHF hat, dies aber nur als ein Teil eines multifaktoriellen Geschehens zu sehen ist, bei dem noch weitere Faktoren, vor allem art. Hypertonie eine Rolle spielen. Daher ist es unter klinischen Aspekten wichtig, das Zusammenspiel und die Gewichtung dieser Faktoren in Hinblick auf die erwartete Zunahme von OSA weiter zu untersuchen.

Limitationen

Die Datenanalyse wurde retrospektiv erhoben. Außerdem gab es keine Vergleichsgruppe, und das EKG wurde nur nachts aufgezeichnet.

Tabellen und Abbildungen

Tabelle 1 Patientencharakteristika

	Pat. mit VHF N=38	Pat. ohne VHF N=389	p
Frauen , N (%)	8 (21,1)	63 (16,2)	n.s.
Männer , N (%)	30 (78,9)	326 (83,8)	n.s.
Alter [Jahre]			
Mittelwert	63,5	54,5	p<0,05
Median (Spannweite)	62,5 (35 - 79)	56 (19 - 85)	
BMI [kg/m ²] Mittelwert	31,2	30	n.s.
Median (Spannweite)	31 (19 - 45)	30 (18 - 65)	
Hypertonus , N (%)	24 (72,7)	192 (53,3)	p<0,05
Diabetes , N (%)	9 (27,3)	50 (13,9)	n.s.
Nikotin , N (%)	3 (9,4)	87 (24,6)	n.s.

Abb. 1 Medikation

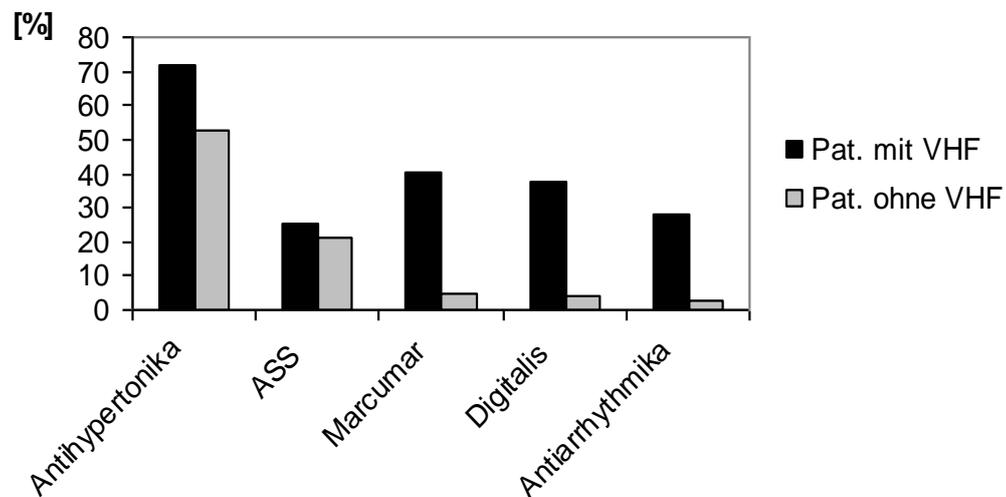


Abb. 2 Anteil der Patienten mit OSA

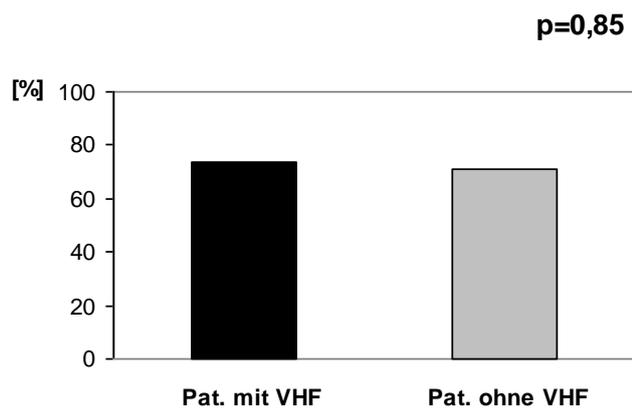
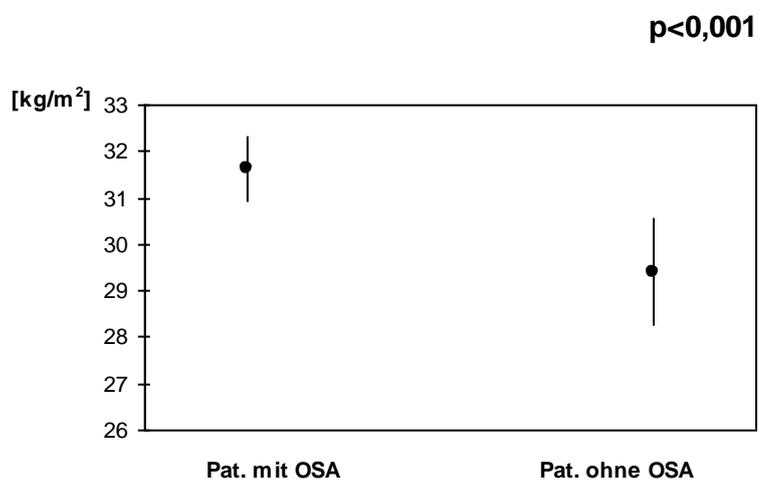


Abb. 3 BMI



Literaturverzeichnis

- [1] Kanagala R, Murali NS, Friedman PA et al.: Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation; *Circulation* 2003; 107: 2589-2594
- [2] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD et al.: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure; *Circulation* 1998; 97: 2154-2159
- [3] Mooe T, Gullsby S, Rabben T et al. : Sleep-disordered breathing : a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery ; *Coron Artery Dis* 1996; 7(6): 475-8
- [4] Gami AS, Pressman G, Caples SM et al.: Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea; *Circulation* 2004; 110; 364-367
- [5] Duchna HW, Grote L, Andreas S et al.: Sleep-disordered breathing and cardio- and cerebrovascular diseases: 2003 Update of clinical significance and future perspectives; *Somnologie* 2003; 7: 101-121
- [6] Javaheri S: Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure; *Circulation* 2000; 101: 329
- [7] Gillis AM: Cardiac arrhythmias ; *Kryger, Roth, Dement: Textbook of sleep medicine*
- [8] Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM: Sleep apnea and cardiac arrhythmias; *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3): 618-21
- [9] Porthan KM, Melin JH, Kupila JT et al.: Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study; *Chest* 2004; 125(3): 879-85
- [10] Kannel WB, Wolf PA, Benjamin EJ et al.: Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates; *Am J Cardiol.* 1998; 16; 82(8A): 2N-9N
- [11] 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
- [12] Hudgel DW: Treatment of obstructive sleep apnea: a review; *Chest* 1996;109:1346-1358

11.2 Zusammenfassung auf Englisch

Atrial Fibrillation in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Abstract

Background: Patients with Atrial Fibrillation (AF) are associated with a higher prevalence of Obstructive Sleep Apnea (OSA) than patients with other severe heart diseases. OSA occurs with high regularity in combination with apnea-synchronous cyclic modulation of the heart rate (Tachycardic-Bradycardic-Syndrome). SA- or AV-blocks were observed in 5 to 10% of the study population during the night.

Multiple ventricular extra systoles only regularly occur in patients suffering from severe OSA and concurrent coronary artery disease.

To date, very little research data is available on the occurrence of AF in connection with OSA and on the possible interaction between these two diseases.

Study Population / Methods: 427 patients (71 female, 356 male) were studied in the sleep-laboratory between 1997 and 2002. The one channel ECG's recorded with the Somnography were analysed along with the other data recorded for the Somnography (EEG. EOG. EMG. SaO₂).

Results: 38 of the 427 patients (8 female, 30 male) suffered from AF (= 8.9%). 25 patients had permanent AF and 13 paroxysmal AF. 28 of the 38 patients with AF (=74%) also suffered from OSA as opposed to 276 patients out of 389 (=71%) without AF (p=0.85). Patients with AF were on average nine years older than those without AF (median 63.5 vs 54.5 years). In both groups the body-mass-index (BMI) was fairly similar (median 31 vs 30 kg/m²). In the group of patients with AF there is a higher number of patients with hypertension (72.7 vs 53.3%; p=0.043) and diabetes mellitus (27.3 vs 13.9%; p=0.069), whereas more smokers are found in the group without AF (24.6 vs 9.4%. p=0.052).

Medication varies between both groups. 71.9 % of the patients with AF were treated with an antihypertensive agent vs 52.4 % of those without AF (p=0.041). Similar results were recorded for medication with digitalis (37.5% vs 4.1%. p<0.001), marcumar (40.6% vs 4.8%. p<0.001) and antiarrhythmics (28.1% vs

2.9%. $p < 0.001$). Medication with ASS was similar in both groups (25% vs 21.3%. $p = 0.653$).

Patients with OSA have a significantly higher BMI (median 31, min. 19, max. 65) than patients without OSA (median 29, min. 18, max. 57). ($p < 0.001$).

There was no significant difference in the results for patients for the parameters related to OSA such as snore-level and the number of apnea or hypopnoea recorded in patients with and without AF. The same is true for the average heart frequency.

Discussion: Compared to previous research groups' findings we established a higher but not significant occurrence of AF in the OSA-group than in the general population. A comparison of the characteristics of OSA-patients with and without AF provides no evidence of a causal relationship between OSA and AF. Incidents of paroxysmal AF can be assumed to be triggered by repetitive apnea. Their relatively frequent occurrence during sleep indicates a connection between sleep apnea and inducible arrhythmia, which has been observed in other studies.

Introduction

The relationship between cardiac arrhythmias and sleep disturbance has been the focus of research for a long period. Patients have a high risk of recurrent atrial fibrillation (AF) after cardioversion if they also suffer from obstructive sleep apnea (OSA) [1]. AF and ventricular arrhythmia also occur more frequently in patients suffering from heart failure and from OSA than in those without [2]. Furthermore it was shown that it is possible to predict AF incidence following coronary bypass surgery if the patient also shows sleep-related breathing disorders [3]. In addition most recent studies have noted that patients with AF suffer with OSA more often than those with other severe cardiovascular diseases [4].

Furthermore it is known that patients with obstructive sleep apnea (OSA) suffer from nightly cardiac arrhythmias, such as sinus-brady- and tachycardia. AV-blocks, sinus-arrest and ventricular premature beat [5.6.7.8]. Sinus-brady- and tachycardia can be observed in most OSA patients, whereas the latter conditions seem to be confined to those patients with severe sleep disturbances and/or other heart diseases [8].

Systematic studies on the incidence of AF in patients suffering from OSA are very rare [5, 9]. Studies in this field could provide evidence on the clinical implications of OSA, such as its negative effect on heart frequency or as a trigger for periods of paroxysmal atrial fibrillation.

With this background information our study intends to define the incidence of atrial fibrillation using a larger study population of patients with an obstructive sleep apnea which has been validated by polysomnographic research.

Methods

Polysomnography

The study population consists of 427 patients (71 female, 356 male) who were examined in the sleep laboratory of the Department of Internal Medicine at the Justus Liebig-University in Giessen, between 1997 and 2002. CD-ROMs were used to conduct a visual analysis of the one-channel-ECGs and the other data (EEG, EOG, EMG, SaO₂) recorded during polysomnography.

Polysomnography was carried out when the patients slept overnight in the sleep laboratory. The electroencephalogram (electrodes at positions C3-A2 and C4-A1 of the international 10-20 system), electrooculogram and electromyogram of the submandibular and pretibial muscles were recorded simultaneously. Ventilatory air flow from the nose and mouth was registered by thermistors. The breath movements of the chest and abdomen were monitored by inductive plethysmography. The arterial oxygen saturation (SaO₂) was measured transcutaneously with pulse oximetry at the patient's finger tip. An electrocardiogram (ECG) was also obtained.

All data was recording on a computer supported polysomnograph, which also enabled analogue recording (Sidas GS. IfM GmbH. Wettenberg. Germany).

The sleep stages were analysed manually at 30-s intervals in line with the criteria determined by Rechtschaffen and Kales.

Obstructive apnea was diagnosed if the oro-nasal flow ceased completely during thoracoabdominal breathing movements. If neither oro-nasal flow nor breathing efforts of the chest and abdomen could be detected, central apnea was registered. Hypopnea was defined as a reduction of the respiratory amplitude by more than 50% with compared to preceding respiratory movements.

To be registered as such, all apneas and hypopneas had to last at least 10 s. The apnea-hypopnea index (AHI) was obtained by dividing the total number of apneas and hypopneas by the total sleep time. An AHI of more than 10 per hour of sleep was considered as diagnostic of OSA.

Characteristics of the Study Population

Patient characteristics, such as age, gender, disease history and medication were taken from the patients' records.

Statistical Analysis

The software SPSS version 11.5 for Windows (SPSS GmbH Software. D-81669 Munich/Germany) was used for the statistical evaluation. Discrete data, such as snore level and disease history were examined using Fischer's exact test. The consistent data values such as SaO₂ or the body-mass-index were evaluated using the Mann-Whitney-U-Test for unconnected random data. A 5% level of significance was used for comparisons throughout.

Results

Characteristics of the Study Population

The characteristics of the study population can be found in Table 1. About 20% in each group are female. The patients with AF are on average 9 years older than those without AF (median 63.5 vs 54.5 years). The body-mass-index (BMI) is almost the same in both groups (median 31 vs 30 kg/m²). In the group of patients suffering from AF there is a greater number of patients with hypertension (72.7 vs 53.3 %. $p=0.043$) or diabetes mellitus (27.3 vs 13.9 %. $p=0.069$); whereas in the group without AF there are more smokers (24.6 vs 9.4 %. $p=0.052$).

There are differences in medication between the groups with and without AF. In the AF group 71.9 % of the patients took antihypertensives vs 52.4 % of the patients without AF ($p= 0.041$). In the same way 37.5 % of the AF group vs 4.1 % from the group without AF took digitalis ($p<0.001$); 40.6 % vs 4.8 % took marcumar ($p<0.001$); and 28.1 % vs 2.9 % were medicated with antiarrhythmics ($p<0.001$). The number of patients medicated with ASS is approximately the same in both groups, 25 % vs 21.3 % ($p=0.653$).

Correlation between AF and OSA

38 of the 427 patients (8 female, 30 male) suffered from AF (= 8.9%). 25 patients had permanent, 13 paroxysmal AF. 28 of the 38 patients with AF (=74%) suffered from OSA, in contrast to 276 patients out of 389 (=71%) without AF ($p=0.85$) (see Figure 1). No essential difference between the group with AF and the group without AF was found relating to the parameters relevant to OSA such as snore level and the number of apnea or hypopnea, or between the two groups with regards to the average heart frequency. On the other hand, patients with OSA showed a significantly higher BMI (Mean 31.61 [95% CI 30,89 to 32.,33]) than patients without OSA (Mean 29.39 [95% CI 28,24 to 30,54]) ($p < 0.001$).

Discussion

Our study has to be seen in the context of other research work which has published in recent times, dealing with the question of whether there is an interaction between OSA and AF, and if there is one, how pronounced is it. At the start of this study there was no data concerning the frequency of AF in patients suffering from OSA.

Our results show that the incidence of AF in our study population is 8.9 %, and is thus higher than in the general population, where an occurrence of 0.5% in the 50 to 59 year age group would be normal and which can be expected to rise to almost 9 % in the 80 to 89 year age group [10]. But this higher prevalence of AF in our study group does not indicate a causal connection to OSA. This is supported by the fact that there is no difference in the incidence of OSA between the groups with and without AF (see above). Another study came to the same conclusions with similar prevalence [9].

In contrast there are several other studies, which on the one hand examined AF patients to determine the presence of OSA [4], and on the other hand which examined patients with and without OSA for cardiac arrhythmias [2]. The results of these studies indicate a significant correlation between the two diseases.

In concurrence with other fundamental studies about OSA [11, 12], our study shows that there is a significant correlation between BMI and the severity of OSA. Diabetes and hypertension should also be considered as risk factors for developing AF, as other studies have shown [10]. Our research found no evidence to confirm that smoking is a risk factor, particularly for women [10].

Summarising, it can be said that the results of this research show that a higher prevalence of OSA has an influence on the development of AF, but that this can only be seen as a part of a multi-factored process in which many risk factors but above all hypertension, play an important role. The resultant clinical implications are that it is important to further examine the interaction and weighting of these risk factors, particularly all with regard to the expected increases in OSA in the future.

Limitations

A limitation of the results of this study is that the analysis work was done retrospectively. Also there was no control group and the ECGs were only recorded at night.

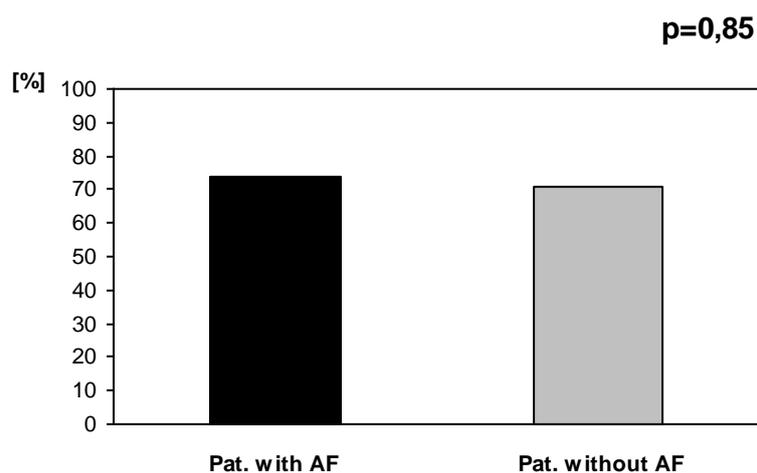
Acknowledgements: We want to thank Mr. Pabst and Mrs. Scheibelhut for their excellent support with the statistics.

Tables & Figures

Table 1 Characteristics of the Study Population

	Pat. with AF N=38	Pat. without AF N=389	p
Women. N (%)	8 (21.1)	63 (16.2)	n.s.
Men. N (%)	30 (78.9)	326 (83.8)	n.s.
Age [years]			
Mean	63.5	54.5	p<0.05
Median (Range)	62.5 (35 - 79)	56 (19 - 85)	
BMI [kg/m²]			
Mean	31.2	30	n.s.
Median (Range)	31 (19 - 45)	30 (18 - 65)	
Hypertension. N (%)	24 (72.7)	192 (53.3)	p<0.05
Diabetes. N (%)	9 (27.3)	50 (13.9)	n.s.
Nicotine . N (%)	3 (9.4)	87 (24.6)	n.s.

Figure 1 Share of Patients with OSA



References

- [1] Kanagala R. Murali NS. Friedman PA et al.: Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation; *Circulation* 2003; 107: 2589-2594
- [2] Javaheri S. Parker TJ. Liming JD et al.: Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure; *Circulation* 1998; 97: 2154-2159
- [3] Mooe T. Gullsby S. Rabben T et al.: Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery; *Coron Artery Dis* 1996; 7(6): 475-8
- [4] Gami AS. Pressman G. Caples SM et al.: Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea; *Circulation* 2004; 110: 364-367
- [5] Duchna HW. Grote L. Andreas S et al.: Sleep-disordered breathing and cardiovascular and cerebrovascular diseases: 2003 Update of clinical significance and future perspectives; *Somnologie* 2003; 7: 101-121
- [6] Javaheri S: Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure; *Circulation* 2000; 101: 329
- [7] Gillis AM: Cardiac arrhythmias; *Kryger. Roth. Dement: Textbook of sleep medicine*
- [8] Flemons WW. Remmers JE. Gillis AM: Sleep apnea and cardiac arrhythmias; *Am Rev Respir Dis* 1993; 148(3): 618-21
- [9] Porthan KM. Melin JH. Kupila JT et al.: Prevalence of sleep apnea syndrome in lone atrial fibrillation: a case-control study; *Chest* 2004; 125(3): 879-85
- [10] Kannel WB. Wolf PA. Benjamin EJ et al.: Prevalence, incidence, prognosis and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates; *Am J Cardiol.* 1998; 16; 82(8A): 2N-9N
- [11] 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
- [12] Hudgel DW: Treatment of obstructive sleep apnea: a review; *Chest* 1996; 109: 1346-1358

12 Literaturverzeichnis

- [1] Abusaada, K., Sharma, S. B. et al. Epidemiology and management of new-onset atrial fibrillation. *Am J Manag Care* 10(3 Suppl): S50-7, 2004.
- [2] Aldrich, M. S. Automobile accidents in patients with sleep disorders. *Sleep* 12(6): 487-94, 1989.
- [3] Ancoli-Israel, S., Klauber, M. et al. Increased risk of mortality with sleep apnea in nursing home patients: preliminary report. *Sleep Res* 17:140, 1988
- [4] Attuel, P., Pellerin D. et al. DDD pacing: an effective treatment modality for recurrent atrial arrhythmias. *Pacing Clin Electrophysiol* 11(11 Pt 2): 1647-54, 1988.
- [5] Barbe, F., Pericas J. et al. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 158(1): 18-22, 1998.
- [6] Becker, H., Brandenburg U. et al. Reversal of sinus arrest and atrioventricular conduction block in patients with sleep apnea during nasal continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* 151(1): 215-8, 1995.
- [7] Becker, H. F., Jerrentrup A. et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 107(1): 68-73, 2003.
- [8] Benjamin, E. J., Wolf P. A. et al. Impact of atrial fibrillation on the risk of death: the Framingham Heart Study. *Circulation* 98(10): 946-52, 1998.
- [9] Bixler, E. O., Vgontzas A. N. et al. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 160(15): 2289-95, 2000.
- [10] Bjerregaard, P. Mean 24 hour heart rate, minimal heart rate and pauses in healthy subjects 40-79 years of age. *Eur Heart J* 4(1): 44-51, 1983.

- [11] Blackshear, J. L., Kaplan J. et al. Nocturnal dyspnea and atrial fibrillation predict Cheyne-Stokes respirations in patients with congestive heart failure. *Arch Intern Med* 155(12): 1297-302, 1995.
- [12] Bliwise, D. L., Bliwise N. G. et al. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health* 78(5): 544-7, 1988.
- [13] Brand, F. N., Abbott R. D. et al. Characteristics and prognosis of lone atrial fibrillation. 30-year follow-up in the Framingham Study. *JAMA* 254(24): 3449-53, 1985.
- [14] Brinker, J. A., Weiss J. L. et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 61(3): 626-33, 1980.
- [15] Brodsky, M., Wu D. et al. Arrhythmias documented by 24 hour continuous electrocardiographic monitoring in 50 male medical students without apparent heart disease. *Am J Cardiol* 39(3): 390-5, 1977.
- [16] Brooks, D., Horner R. L. et al. Obstructive sleep apnea as a cause of systemic hypertension. Evidence from a canine model. *J Clin Invest* 99(1): 106-9, 1997.
- [17] Carlsson, J., Miketic S. et al. Neurological events in patients with atrial fibrillation: outcome and preventive practices. *Z Kardiol* 89(12):1090-7, 2000
- [18] Chanson, P., Timsit J. et al. Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet* 1(8492): 1270-1, 1986.
- [19] Classen, M., Diehl, V., Kochsiek, K. Innere Medizin. 5. Auflage. München: Urban&Fischer, 2004.
- [20] Coumel, P., Ledercq J.F., Attuel, P. et. al. Autonomic influences in the genesis of atrial arrhythmias: atrial flutter and fibrillation of vagal origin. In: Narula, S.O., ed, *Cardiac Arrhythmias: Electrophysiology, Diagnosis and Management*. Baltimore, Md: Williams & Wilkins; 1979: 243-255

- [21] Coumel, P., Friocourt P. et al. Long-term prevention of vagal atrial arrhythmias by atrial pacing at 90/minute: experience with 6 cases. *Pacing Clin Electrophysiol* 6(3 Pt 1): 552-60, 1983.
- [22] Danias, P. G., Caulfield T. A. et al. Likelihood of spontaneous conversion of atrial fibrillation to sinus rhythm. *J Am Coll Cardiol* 31(3): 588-92, 1998.
- [23] Davies, R. J. and Stradling J. R. The epidemiology of sleep apnoea. *Thorax* 51 Suppl 2: 65-70, 1996.
- [24] Davies, C. W., Crosby J. H. et al. Case-control study of 24 hour ambulatory blood pressure in patients with obstructive sleep apnoea and normal matched control subjects. *Thorax* 55(9): 736-40, 2000.
- [25] De Simone, A., Stabile G. et al. Pretreatment with verapamil in patients with persistent or chronic atrial fibrillation who underwent electrical cardioversion. *J Am Coll Cardiol* 34(3): 810-4, 1999.
- [26] Dimsdale, J.E., Lored, J.S., Profant, J. Effect of continuous positive airway pressure on blood pressure: a placebo trial. *Hypertension* 35:144-147, 2000
- [27] Dolly, F.R., Block, A.J. Increased ventricular ectopy and sleep apnea following ethanol ingestion in COPD patients. *Chest* 83: 469-472, 1983
- [28] Drazen, J.M. Sleep apnea syndrome. *N Engl J Med.* 346(6): 390, 2002.
- [29] Duchna, H.-W. et al. Sleep-disorder breathing and cardiovascular and cerebrovascular diseases: 2003 update of clinical significance and future perspectives. *Somnologie* 7: 101-121, 2003.
- [30] Duran, J., Esnaola S. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 163(3 Pt 1): 685-9, 2001.
- [31] Feinberg, W. M., Blackshear J. L. et al. Prevalence, age

- distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155(5): 469-73, 1995.
- [32] Findley, L. J., Fabrizio M. J. et al. Driving simulator performance in patients with sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 140(2): 529-30, 1989.
- [33] Fletcher, E.C., DeBehnke, R.D. et al. Undiagnosed sleep apnea syndrome in patients with essential hypertension. *Ann Intern Med* 103: 90-95, 1988
- [34] Flemons, W.W., Remmers, J.E. and Gillis, A.M. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis*. 148(3): 618-21, 1993.
- [35] Gami, A.S., Hodge D.O. et al. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49(5): 565-71, 2007
- [36] Gami, A.S. et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110: 364-367, 2004.
- [37] Garrigue, S., Bordier P. et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 346(6): 404-12, 2002.
- [38] George, C. F. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax* 56(7): 508-12, 2001.
- [39] Gillis, A.M. Cardiac arrhythmias. In: Kryger, M.H., Roth, T. and Dement, W.C. *Principles and practice of sleep medicine*. Third edition. W.B. Saunders Company, 2000.
- [40] Go, A.S., Hylek E.M. et al. Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults. *JAMA* 285(18): 2370-75, 2001
- [41] Gottlieb, D.J. Cardiac pacing – a novel therapy for sleep apnea? *N Engl J Med* 346(6): 444-445, 2002.
- [42] Grote, L., Hedner J. et al. Mean blood pressure, pulse pressure and grade of hypertension in untreated hypertensive patients with sleep-related breathing disorder. *J Hypertens* 19(4): 683-90, 2001.
- [43] Grote, L., Ploch T. et al. Sleep-related breathing disorder is

- an independent risk factor for systemic hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 160(6): 1875-82, 1999.
- [44] Grunstein, R. R., Ho K. K. et al. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med* 121(7): 478-83, 1994.
- [45] Guilleminault, C., Simmons F. B. et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 141(8): 985-8, 1981.
- [46] Guilleminault, C. and Robinson A. Sleep-disordered breathing and hypertension: past lessons, future directions. *Sleep* 20(9): 806-11, 1997.
- [47] Haraldsson, P. O., Carenfelt C. et al. Sleep apnea syndrome symptoms and automobile driving in a general population. *J Clin Epidemiol* 45(8): 821-5, 1992.
- [48] Hart, T. B., Radow S. K. et al. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med* 145(5): 865-6, 1985.
- [49] He, J., Kryger M. H. et al. Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest* 94(1): 9-14, 1988.
- [50] Hedner, J., Darpo B. et al. Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *Eur Respir J* 8(2): 222-9, 1995.
- [51] Helfant R. H. Hypokalemia and arrhythmias. *Am J Med* 80 (4A): 13-22, 1986
- [52] Hohnloser, S. H., van de Loo, A. et al. Atrial fibrillation and the autonomic nervous system. *Z Kardiol* 83 Suppl 5: 21-7, 1994.
- [53] Horne, J. A. and Reyner L. A. Sleep related vehicle accidents. *BMJ* 310(6979): 565-7, 1995.
- [54] Horner, R. L., Mohiaddin R. H. et al. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J* 2(7): 613-22, 1989.
- [55] Hu, F. B., Willett W. C. et al. Prospective study of snoring

- and risk of hypertension in women. *Am J Epidemiol* 150(8): 806-16, 1999.
- [56] Hudgel, D.W., Treatment of sleep apnea: a review. *Chest* 109: 1346-58, 1996
- [57] Issa, F.G., Sullivan, C.E. Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg* 45: 353-359, 1982
- [58] Javaheri, S. Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 101(4): 392, 2000.
- [59] Javaheri, S. et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 97: 2154-2159, 1998.
- [60] Jeong, D., Dimsdale, J. Sleep apnea and essential hypertension: a critical review of the epidemiological evidence for co-morbidity. *Clin Exp Hypertens* A11:1301-1323, 1989
- [61] Kales, A., Bixler E. O. et al. Sleep apnoea in a hypertensive population. *Lancet* 2(8410): 1005-8, 1984.
- [62] Kanagala, R. et al. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 107: 2589-2594, 2003.
- [63] Kannel, W. B., Wolf P. A. et al. Prevalence, incidence, prognosis, and predisposing conditions for atrial fibrillation: population-based estimates. *Am J Cardiol* 82(8A): 2N-9N, 1998.
- [64] Kantelip, J. P., Sage E. et al. Findings on ambulatory electrocardiographic monitoring in subjects older than 80 years. *Am J Cardiol* 57(6): 398-401, 1986.
- [65] Khoo, M. C., Belozeroff V. et al. Cardiac autonomic control in obstructive sleep apnea: effects of long-term CPAP therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 164(5): 807-12, 2001.
- [66] Koehler, U., Fus E. et al. Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects

- of treatment. *Eur Respir J* 11(2): 434-9, 1998.
- [67] Lavie, P., Herer P. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320(7233): 479-82, 2000.
- [68] Leung, R. S. and Bradley T. D. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 164(12): 2147-65, 2001.
- [69] Lindberg, E., Gislason, T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev* 4: 411-433, 2000
- [70] Lugaresi, E., Cirignotta F. et al. Some epidemiological data on snoring and cardiocirculatory disturbances. *Sleep* 3(3-4): 221-4, 1980.
- [71] Mancia, G. Autonomic modulation of the cardiovascular system during sleep. *N Engl J Med* 328(5): 347-9, 1993.
- [72] Mayer, J., Becker H. et al. Blood pressure and sleep apnea: results of long-term nasal continuous positive airway pressure therapy. *Cardiology* 79(2): 84-92, 1991.
- [73] McNicholas, W. T., Tarlo S. et al. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis* 126(4): 625-8, 1982.
- [74] Minemura, H., Akashiba T. et al. Acute effects of nasal continuous positive airway pressure on 24-hour blood pressure and catecholamines in patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med* 37(12): 1009-13, 1998.
- [75] Mitler, M. M., Dawson A. et al. Bedtime ethanol increases resistance of upper airways and produces sleep apneas in asymptomatic snorers. *Alcohol Clin Exp Res* 12(6): 801-5, 1988.
- [76] Monasterio, C., Vidal S. et al. Effectiveness of continuous positive airway pressure in mild sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 164(6): 939-43, 2001.
- [77] Moe, T., Gullsby S., Rabben T., Eriksson P. Sleep-disordered breathing: a novel predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *Coron Artery Dis* 7(6):

- 475-8, 1996.
- [78] Neau, J. P., Meurice J. C. et al. Habitual snoring as a risk factor for brain infarction. *Acta Neurol Scand* 92(1): 63-8, 1995.
- [79] Nelesen, R. A., Yu H. et al. Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients. *Chest* 119(4): 1092-101, 2001.
- [80] Nieto, F. J., Young T. B. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 283(14): 1829-36, 2000.
- [81] Padeletti, L., Gensini G.F. et al. The risk profile for obstructive sleep apnea does not affect the recurrence of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol* 29(7): 727-32, 2006
- [82] Palomaki, H. Snoring and the risk of ischemic brain infarction. *Stroke* 22(8): 1021-5, 1991.
- [83] Pankow, W., Lies A. et al. Sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 343(13): 966; author reply 967, 2000.
- [84] Partinen, M. and H. Palomaki. Snoring and cerebral infarction. *Lancet* 2(8468): 1325-6, 1985.
- [85] Peppard, P. E., Young T. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342(19): 1378-84, 2000.
- [86] Peppard, P. E., Young T. et al. Sleep-disordered breathing and hypertension: reply. *N Engl J Med* 343: 967, 2000.
- [87] Pepperell, J. C., Ramdassingh-Dow S. et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 359(9302): 204-10, 2002.
- [88] Porthan, K.M. et al. Prevalence of sleep apnea syndrome in

- lone atrial fibrillation: a case-control study. *Chest* 125(3): 879-85, 2004.
- [89] Raeder, E. A. Circadian fluctuations in ventricular response to atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 66(12): 1013-6, 1990.
- [90] Rastegar A., Soleimani M., Rastegar A., Hypokalaemia and hyperkalaemia. *Postgrad Med J* 77:759-64, 2001
- [91] Reisinger, J., Gatterer E. et al. Prospective comparison of flecainide versus sotalol for immediate cardioversion of atrial fibrillation. *Am J Cardiol* 81(12): 1450-4, 1998.
- [92] Renz-Polster, H., Braun, J. Basislehrbuch Innere Medizin, 1. Auflage. München: Urban&Fischer, 2000.
- [93] Roche, F., Court-Fortune, I. et al. Reduced cardiac sympathetic autonomic tone after longterm nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Physiol* 19: 127-134, 1999
- [94] Scanlan, M. F., Roebuck T. et al. Effect of moderate alcohol upon obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 16(5): 909-13, 2000.
- [95] Schulz, R., Eisele H.J. et al. Obstructive sleep apnea-an important cardiovascular risk factor. *Dtsch Arztebl* 103(12), 2006
- [96] Schulz, R., Eisele H. J., W. Seeger, Nocturnal atrial fibrillation in a patient with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 60:174, 2005.
- [97] Schwartz, A. R., Gold A. R. et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 144(3 Pt 1): 494-8, 1991.
- [98] Shahar, E., Whitney C. W. et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163(1): 19-25, 2001.
- [99] Shelton, K. E., Woodson H. et al. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 148(2): 462-6, 1993.

- [100] Sin, D. D., Fitzgerald F. et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160(4): 1101-6, 1999.
- [101] Smith, P. L., Gold A. R. et al. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 103(6 (Pt 1)): 850-5, 1985.
- [102] Somers, V. K., Mark A. L. et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 67(5): 2101-6, 1989.
- [103] Sobotka, P. A., Mayer J. H. et al. Arrhythmias documented by 24-hour continuous ambulatory electrocardiographic monitoring in young women without apparent heart disease. *Am Heart J* 101(6): 753-9, 1981.
- [104] Stradling, J. R., Barbour C. et al. Which aspects of breathing during sleep influence the overnight fall of blood pressure in a community population? *Thorax* 55(5): 393-8, 2000.
- [105] Strohl, K. and Redline, S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 154: 274-289, 1996
- [106] Suzuki, M., Otsuka, K., Guilleminault , C. Longterm nasal continous positive airway pressure administration can normalize hypertension in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 16: 545-549, 1993
- [107] Taasan, V. C., Block A. J. et al. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med* 71(2): 240-5, 1981.
- [108] Tilkian, A. G., Guilleminault C. et al. Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 63(3): 348-58, 1977.
- [109] Tsutsumi, W., Miyazaki S. et al. Influence of alcohol on respiratory disturbance during sleep. *Psychiatry Clin Neurosci* 54(3): 332-3, 2000.
- [110] Werdan, H., Trappe, H.-J., Zerkowski, H.-R. (Hrsgb.), Das Herzbuch; Praktische Herz-Kreislauf-Medizin.

1. Auflage. München: Urban&Fischer, 2003.
- [111] Wetter, D. W., Young T. B. et al. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med* 154(19): 2219-24, 1994.
- [112] Worsnop, C. J., Naughton M. T. et al. The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 157(1): 111-5, 1998.
- [113] Yamashita, T., Murakawa Y. et al. Circadian variation of paroxysmal atrial fibrillation. *Circulation* 96(5): 1537-41, 1997.
- [114] Young, T., Peppard P. E. et al. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 165(9): 1217-39, 2002.
- [115] Ziemer, D. C. and Dunlap D. B. Relief of sleep apnea in acromegaly by bromocriptine. *Am J Med Sci* 295(1): 49-51. 1988.

13 Abbildungsverzeichnis

- [1] Homepage des Schlafmedizinischen Zentrums im St. Hedwig-Krankenhaus, Grosse Hamburger Strasse 5-11, 10115 Berlin (Mitte)
- [2] Feinberg, W. M., Blackshear J. L. et al. Prevalence, age distribution, and gender of patients with atrial fibrillation. Analysis and implications. *Arch Intern Med* 155(5): 469-73, 1995.
- [3] Gillis, A.M. Cardiac arrhythmias. In: Kryger, M.H., Roth, T. and Dement, W.C. *Principles and practice of sleep medicine*. Third edition. W.B. Saunders Company, 2000.
- [4] Young, T., Shahar E. et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 162(8): 893-900, 2002.
- [5] Handbuch des Polysomnographiesystems SIDAS-GS, Respironics®, 82211 Herrsching, Deutschland, 1998

14 Alphabetisches Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

ACVB	-	A orto- c oronarer V enen- B ypass
AHI	-	A pnoe- H ypopnoe- I ndex
AV-Knoten	-	A trio- V entrikular- K noten
BMI	-	b ody m ass i ndex
CPAP	-	c ontinuous p ositive a irway p ressure
EEG	-	E lektro- E nzephalogramm
EKG	-	E lektro k ardiogramm
EMG	-	E lektro m yogramm
EOG	-	E lektro o kulogramm
HF	-	H erzfrequenz
IQR	-	I nter q uartil r ange
KG	-	K örper g ewicht
KHK	-	K oronare H erz k rankheit
KI	-	K onfidenz i ntervall
NAF	-	O ronasaler F low
NREM	-	n on r apid e ye m ovement
n.s.	-	n icht s ignifikant
OSA	-	O bstruktive S chlaf a pnoe
REM	-	r apid e ye m ovement
RR	-	Blutdruck nach R iva- R occi
SaO₂	-	Sauerstoffpartialdruck im Blut
TEE	-	t ransösophageale E chokardiographie
TIA	-	t ransitorisch i schämische A ttacke
VHF	-	V orhofflimmern

15 Publikationen

15.1 Die Arbeit wurde auf der Jahrestagung der Sektion „Nächtliche Atmungs- und Kreislaufstörungen“ (SNAK) der Deutschen Gesellschaft für Pneumologie (DGP) am 24.1.2003 in Gießen vorgetragen. Das entsprechende Abstract ist in der Zeitschrift *Pneumologie* 2003; 57, 222-230 veröffentlicht.

15.2 Die Arbeit wurde als Vortrag auf der 71. Jahrestagung der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung (DGK) am 2.4.2005 in Mannheim publiziert. Das entsprechende Abstract ist in der *Zeitschrift für Kardiologie* 2003; 94(1) veröffentlicht.

15.3 Die Arbeit wurde als Vortrag auf dem 34th International Congress on Electrocardiology im Juni 2007 in Istanbul publiziert.

15.4 Zwischenzeitlich wurde die Arbeit in der Zeitschrift *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 2009; 13, 211-214 veröffentlicht.

16 Anlage

Informationsblatt für Patienten des Schlaflabors der Universitätsklinik Giessen

UNIVERSITÄTSKLINIKUM



GIESSEN

Schlaflabor Medizinische Klinik II
Klinikum der Justus-Liebig-Universität
Paul-Meimberg-Str. 5
35392 Giessen

Tel.: 0641/99 42573
Fax : 0641/99 47999

INFORMATIONSBLATT

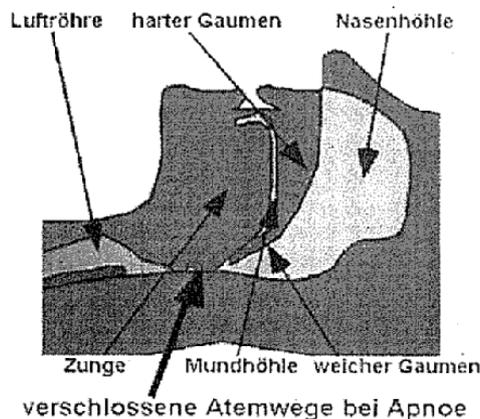
für Patienten des Schlaflabors

Was ist die obstruktive Schlaf-Apnoe ?

Die obstruktive Schlaf-Apnoe (OSA) ist eine sehr häufige Störung der nächtlichen Atmung. Man nimmt an, daß ca. 4% der Männer und 2% der Frauen im mittleren Alter von dieser Erkrankung betroffen sind, d.h. in Deutschland ca. 1 Million Menschen.

Bei der OSA kommt es im Schlaf zum wiederholten Zusammenfallen der Atemwege im Rachenbereich, wodurch Atemstillstände (= Apnoen) entstehen. Man spricht von einer OSA, wenn hierbei mindestens 10 Atempausen pro Stunde Schlafzeit auftreten, weiterhin wird eine Dauer der Atempausen von mindestens 10 sec. gefordert.

Grundlage der Atemstillstände ist meistens eine Verengung des Rachens im Rahmen von Übergewicht (lokale Fettansammlung). Neben dem Übergewicht sind noch andere Risikofaktoren für die OSA bekannt. Hierzu zählen höheres Alter (>50 Jahre), männliches Geschlecht und genetische Faktoren (familiäre Häufung). Selten liegen der OSA Fehlstellungen im Bereich des Kieferskelettes oder Vergrößerungen der Rachenmandeln zugrunde.



Als Folge der Apnoen kommt es zum Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut, zu Anstiegen von Herzfrequenz und Blutdruck und schließlich zu einer Weckreaktion (sogen. Arousal). Die Arousal bewirken, daß der Patient wieder den Rachen öffnet, d.h. weiter atmet. Bei der Wiedereröffnung des Rachens entstehen durch Vibration der Weichteile laute Geräusche, was als Schnarchen zu Tage tritt. Weiterhin wird durch die Arousal der normale Schlaf gestört, d.h. es kann zu einer Abnahme der Tief- und Traumschlafphasen kommen.

Welche negativen Folgen hat die obstruktive Schlaf-Apnoe für die Gesundheit ?

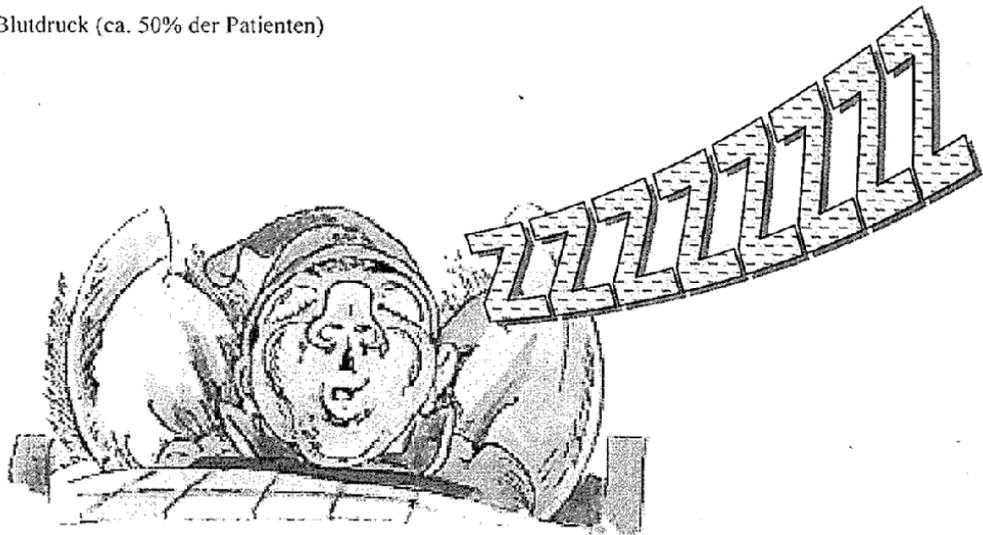
Aufgrund der Störung des Schlafes leiden viele Patienten unter Tagesmüdigkeit, sie nicken in allen möglichen Situationen ein (z.B. beim Fernsehen oder Lesen). Manchmal kann dies auch gefährlich sein, z.B. beim Autofahren (Sekundenschlaf am Steuer, erhöhte Unfallgefahr)

Eine weitere Folge der Apnoen ist, daß das Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen erhöht wird. Dies trifft vor allem für den Bluthochdruck zu, an dem ca. 50% der betroffenen Patienten leiden. Wahrscheinlich ist aber auch das Risiko für Gefäßverengungen bzw. -verkalkungen (Atherosklerose) erhöht. So haben OSA-Patienten überdurchschnittlich häufig Herzinfarkte und Schlaganfälle.

Wie wird erkannt, ob eine obstruktive Schlaf-Apnoe vorliegt ?

Zunächst müssen entsprechende Symptome bzw. Befunde vorliegen :

- Schnarchen
- beobachtete nächtliche Atempausen
- Tagesmüdigkeit mit Einschlafneigung
- Übergewicht (ca. 80% der Patienten)
- hoher Blutdruck (ca. 50% der Patienten)



Besteht klinisch der Verdacht auf eine OSA, erfolgt als nächster Schritt eine Messung der Atmung unter häuslichen Bedingungen. Bei auffälligem Befund schließt sich dann die Untersuchung im Schlaflabor an (siehe unten).

Welche Untersuchungen werden ambulant durchgeführt ?

Vor der Aufnahme im Schlaflabor wird in der Regel eine ambulante Untersuchung zu Hause durchgeführt. Hierbei werden tragbare Monitore angelegt, die u.a. die Atemtätigkeit messen (sogen. Screening-Geräte). Gleichzeitig füllt der Patient einen Fragebogen aus, um die oben genannten Symptome zu erfassen.

Zur Beurteilung der Tagesmüdigkeit wird u.a. die Epworth Sleepiness Scale (ESS) eingesetzt. Bei diesem Test wird angegeben, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, in bestimmten Situationen einzunicken (0 = würde niemals dabei einnicken, 1 = geringe, 2 = mittlere, 3 = hohe Wahrscheinlichkeit). Durch Summation der Werte erhält man eine Zahl, die die Tagesmüdigkeit des Patienten beschreibt. Beträgt diese Zahl mehr als 10, kann von einer verstärkten Tagesmüdigkeit ausgegangen werden. Im folgenden sind die Fragen des ESS-Tests aufgeführt :

Wahrscheinlichkeit einzunicken (0. 1. 2 oder 3; Werte addieren)

- sitzend Lesen
- Fernsehen
- als Zuhörer bei Vorträgen, im Theater
- als Beifahrer im Auto
- am Nachmittag während einer Ruhepause
- während einer Unterhaltung im Sitzen
- nach dem Essen (ohne Alkohol)
- bei einer kurzen Rast während einer Autofahrt

Besteht aufgrund der ambulanten Untersuchung der Verdacht auf eine OSA, wird der Patient im Schlaflabor stationär aufgenommen.

Was geschieht im Schlaflabor ?

Bei der Untersuchung im Schlaflabor, der sogen. Polysomnographie, wird der Patient umfangreich "verkabelt". Es werden meistens folgende Parameter abgeleitet :

- Hirnströme
- Augenbewegungen
- Muskelaktivität am Kinn und am Bein
- Atemfluß an Nase und Mund
- Atembewegungen von Brustkorb und Bauch
- Schnarchen
- Sauerstoffsättigung
- Körperlage

Die Polysomnographie wird in der Regel computerisiert durchgeführt, während der Nacht erfolgt eine Überwachung durch Laborpersonal. Anhand der Untersuchungsergebnisse kann der Arzt eindeutig festlegen, ob eine OSA besteht. Dazu ist eine gründliche, am besten visuell durchgeführte Auswertung der Computerdaten notwendig.

Welche Behandlungsmöglichkeiten gibt es ?

Nachdem eine OSA festgestellt wurde, helfen mehrere Entscheidungskriterien bei der Suche nach einer auf den jeweiligen Patienten zugeschnittenen Therapie. Berücksichtigt werden müssen z.B. Alter des Patienten, Begleiterkrankungen, Körpergewicht, Schweregrad der Tagesmüdigkeit sowie Anzahl der Atempausen in der Nacht und Ausmaß der nächtlichen Sauerstoffsättigungsabfälle.

Liegt nach der Einschätzung des Schlafmediziners nur eine leichte OSA vor, können sogen. "basistherapeutische" Maßnahmen versucht werden. Dazu zählen :

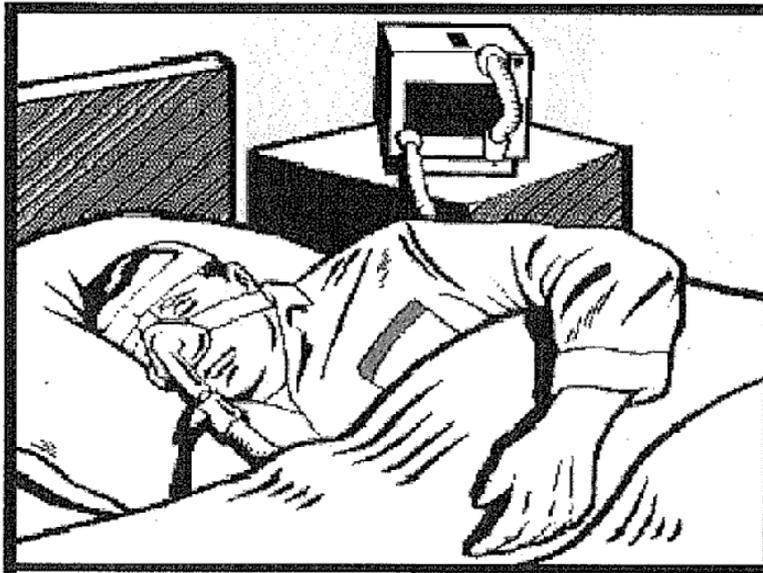
- Gewichtsreduktion
- Alkoholverzicht
- Verzicht auf Schlaftabletten
- Einhaltung regelmäßiger und ausreichend langer Schlafzeiten

Besteht hingegen eine höhergradige OSA oder sind die basistherapeutischen Maßnahmen nicht erfolgreich, so erfolgt in der Regel die Einleitung einer Beatmungstherapie (CPAP / BiPAP-Therapie, siehe unten).

In den wenigen Fällen, in denen eine Beatmungstherapie nicht erfolgreich ist, können andere therapeutische Verfahren zum Einsatz kommen, die aber sämtlich deutlich weniger wirksam sind. Bei Vorliegen einer lageabhängigen OSA mit bevorzugtem Auftreten der Apnoen in Rückenlage kann eine Lagerungsbehandlung (z.B. Tennisball auf Rückenteil des Schlafanzuges) versucht werden. Im Einzelfall ist auch die Anpassung einer Unterkieferschiene möglich, wodurch der Rachenquerschnitt erweitert wird und das Schnarchen und die Apnoen reduziert werden können. Operative Maßnahmen im Hals-Nasen-Ohren-Bereich (z.B. "Zäpfchen kürzen", medizinischer Begriff : Uvulopalatopharyngoplastik) oder sogar im Kieferskelett-Bereich sind z.T. mit schweren Nebenwirkungen verbunden und man kann den Erfolg dieser Operationen im Individualfall auch nicht oder nur schwer vorhersagen. Erfolgsversprechende medikamentöse Therapieansätze der OSA bestehen zur Zeit nicht.

Was muß ich zur CPAP / BiPAP-Therapie wissen ?

Die CPAP / BiPAP (continuous bzw. bilevel positive airway pressure) - Therapie ist eine Überdruck - bzw. Positivdruckbeatmung, die in der Regel über eine Nasenmaske durchgeführt wird. Das Prinzip ist, daß der bei der OSA verschlossene Rachen durch eine Luftschiene wieder eröffnet wird. Bei über 90% der Patienten ist diese Therapieform wirksam.



Die CPAP / BiPAP-Therapie ist nahezu immer eine Therapie, die auf Dauer fortgeführt werden muß, d.h. wird die Maske abgelegt, treten nach kurzer Zeit wieder Schnarchen und Atempausen sowie Tagesmüdigkeit auf. Schwerwiegende Nebenwirkungen sind nicht bekannt; im einzelnen handelt es sich um :

- Druckstellen durch die Maske
- undichte Stellen an der Maske (evtl. dadurch bedingte Bindehautentzündung)
- Nase "läuft"
- trockene Nasen-und Mundschleimhäute
- Geräuschbelästigung durch das Gerät (in der Regel nur gering)

Wichtig ist, daß die genannten Nebenwirkungen abgeschwächt bzw. aufgehoben werden können und nicht zum Abbruch der Therapie führen sollten. So kann z.B. ein Wechsel der Beatmungsmaske oder der Einsatz eines Luftbefeuchters hilfreich sein.

Bei Fortführung der CPAP / BiPAP-Therapie zu Hause sollten in regelmäßigen Abständen, z.B. alle 1-2 Jahre, Überprüfungen der Druckeinstellung durchgeführt werden. Wiederholte technische Kontrollen der Beatmungsgeräte sind ebenfalls notwendig, wobei dies in der Regel von den betreuenden Firmen vorgenommen wird.

Erklärung

Ich erkläre: Ich habe die vorgelegte Dissertation selbständig, ohne unerlaubte fremde Hilfe und nur mit den Hilfen angefertigt, die ich in der Dissertation angegeben habe. Alle Textstellen, die wörtlich oder sinngemäß aus veröffentlichten oder nicht veröffentlichten Schriften entnommen sind, und alle Angaben, die auf mündlichen Auskünften beruhen, sind als solche kenntlich gemacht. Bei den von mir durchgeführten und in der Dissertation erwähnten Untersuchungen habe ich die Grundsätze guter wissenschaftlicher Praxis, wie sie in der „Satzung der Justus-Liebig-Universität Gießen zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis“ niedergelegt sind, eingehalten.

(Simon Schäfer)

**Der Lebenslauf wurde aus der elektronischen
Version der Arbeit entfernt.**

**The curriculum vitae was removed from the
electronic version of the paper.**

18 Danksagung

Mein Dank gilt Herrn Prof. Dr. H. Tillmanns, Direktor der Medizinischen Klinik I des Zentrums für Innere Medizin des Universitätsklinikums Gießen- Marburg, Standort Gießen für die Bereitstellung des Themas.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Doktorvater PD Dr. A. Erdogan, Leiter der Abteilung Elektrophysiologie der Medizinischen Klinik I für die ausgezeichnete Betreuung verbunden mit einem stets offenen Ohr bei Fragen und Problemen während der Erstellung meiner Arbeit bedanken.

Desweiteren bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. R. Schulz, Leiter des Schlaflabors der Medizinischen Klinik II (Direktor: Prof. Dr. W. Seeger) des Universitätsklinikums Gießen- Marburg, Standort Gießen für die Betreuung des schlafmedizinischen Schwerpunktes meiner Arbeit und die Bereitstellung der Polysomnographiedaten.

Frau C. Scheibelhut und Herrn W. Pabst von der Arbeitsgruppe Medizinische Statistik (Leiter: Dr. R.-H. Bödeker) am Institut für Medizinische Informatik (Kommissarischer Leiter: Prof. Dr. G. Weiler), Gießen danke ich für die exzellente Unterstützung bei der Erstellung der Statistik.

Frau Elizabeth Regan danke ich für die Unterstützung bei der Übersetzung ins Englische.

Zuletzt möchte ich mich bei meiner Frau Julia, meinen Eltern und Schwiegereltern bedanken, die mich in vielfältiger Weise während der Erstellung dieser Arbeit unterstützt haben.