

Aus dem Bereich Innere Medizin III

der Medizinischen Fakultät

der Universität des Saarlandes, Homburg/Saar

(Prof. Dr. med. Böhm)

**Auswirkungen obstruktiv respiratorischer Ereignisse auf die
ventrikuläre Repolarisation am Beispiel eines Tiermodells**

Dissertation zur Erlangung eines Doktorgrades der Medizin

der Medizinischen Fakultät

der UNIVERSITÄT DES SAARLANDES

2021

vorgelegt von: Alisa Denner

geb. am 19.03.1990 in Simmern/Hunsrück

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	6
1.1	Was ist eine schlafbezogene Atmungsstörung?	6
1.1.1	Obstruktive Schlafapnoe (OSA)	7
1.1.2	Zentrale Schlafapnoe (CSA)	8
1.2	Symptome	9
1.3	Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen	9
1.4	Epidemiologie von OSA – Risikofaktoren	10
1.4.1	Alter	10
1.4.2	Geschlecht	11
1.4.3	Übergewicht	11
1.5	Schlafbezogene Atmungsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen	11
1.5.1	OSA und Hypertonie	12
1.5.2	OSA und Akutes Koronarsyndrom	12
1.5.3	Schlafbezogene Atmungsstörungen und Herzinsuffizienz	13
1.5.4	Schlafbezogene Atmungsstörungen und Arrhythmien	13
1.5.5	Ventrikuläre arrhythmogene Mechanismen	16
1.5.6	Rolle des ANS für die ventrikuläre Repolarisation	17
1.6	OSA/CSA: Unterschiedliche Einflüsse auf die ventrikuläre Repolarisation	18
1.7	Fragestellung und Ziel der Arbeit	20
2	Methodik	21
2.1	Experimenteller Aufbau (Tiermodell)	21
2.1.1	Versuchspopulation	22
2.2	Schlafapnoe-Manöver am Tiermodell	23
2.3	Hämodynamische und Elektrophysiologische Messungen	25
2.4	Chirurgische renale Denervation (RDN)	25
2.5	EKG-Analyse	25
2.6	Statistik	27
3	Ergebnisteil	28
3.1	Akute Auswirkungen eines zweiminütigen Apnoe-Ereignisses	28
3.1.1	Akute Auswirkungen der NTP-Gruppe (Hypoxie + NTP vs. Hypoxie allein)	28
3.1.2	Akute Auswirkungen der RDN-Gruppe (NTP+RDN vs. NTP allein)	31
3.1.3	Akute Auswirkungen der Medikamenten-Gruppe (β -Blocker, Atropin - NTP+Atenolol/Atropin vs. NTP allein)	33

3.1.4	Auswirkungen auf die Kontrollgruppe	35
3.2	Auswirkungen repetitiver Apnoe-Ereignisse	35
3.2.1	Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die NTP-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall 36	
3.2.2	Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die RDN-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall 37	
3.2.3	Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die Medikamenten-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall	38
3.3	Auswirkungen auf die Hämodynamik.....	40
3.4	Zusammenfassung.....	43
4	Diskussion	44
4.1	Hypoxie und arrhythmogenes Potenzial	44
4.2	NTP und arrhythmogenes Potenzial	44
4.2.1	NTP und Aktivierung des autonomen Nervensystems	45
4.3	Klinische Implikation	47
4.4	Hypertonie und das autonome Nervensystem.....	49
4.5	Klinische Relevanz	51
5	Literaturverzeichnis	52
6	Lebenslauf.....	63
7	Danksagung.....	65

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

Abb	Abbildung
AHA	American Heart Association
AHI	Apnoe-Hypopnoe Index
ANS	Autonomes Nervensystem
ASV	Adaptive Servoventilation
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSA/CSR	Zentrale Schlafapnoe / Cheyne Stokes Atmung
CVD	Cardio Vascular Disease (Herz-Kreislauf Erkrankungen)
HF	Heart Failure (Herzinsuffizienz)
HFpEF	Heart Failure With Preserved Ejection Fraction
HFrEF	Heart Failure With Reduced Ejection Fraction
LV-Druck	Linksventrikulärer Druck
NYHA	New York Heart Association
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MM	Müller Manöver

MSNA	Muscle Sympathetic Nerve Activity
M	Mittelwert (mean)
NTP	Negative Tracheal Pressure (Negativer Trachealer Druck)
OR	Odds Ratio (Chancenverhältnis)
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
RDN	Renale Denervation
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SCD	Sudden Cardiac Death (Plötzlicher Herztod)
SD	Standardabweichung (standard deviation)
95% CI	95%- Confidence Interval (95%- Konfidenzintervall)

1 Einleitung

1.1 Was ist eine schlafbezogene Atmungsstörung?

Unter dem Begriff „schlafbezogene Atmungsstörung“ werden die obstruktive Schlafapnoe (OSA), zentrale Schlafapnoe (ZSA) und Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) zusammengefasst. Diese treten entweder einzeln oder als Mischformen auf, bei denen aber meistens eine Form dominant erscheint (1). Bei der Diagnosestellung einer Schlafapnoe gibt es verschiedene apparative Verfahren, die Anwendung finden. Im Bereich des Screenings ist die Polygraphie zu nennen, die ambulant durchgeführt werden kann. Dem Patienten werden Ableitungsgeräte zur Verfügung gestellt, die über Nacht zu Hause angelegt werden können. Parameter wie Pulsfrequenz, Sauerstoffsättigung, Atemfluss, Schnarchgeräusche, Thoraxbewegungen, Körperlage und EKG können kontinuierlich aufgezeichnet werden. Die Auswertung kann nach Abnahme am nächsten Tag mithilfe einer Computersoftware durchgeführt werden. Die erweiterte Polysomnographie (PSG) wird hingegen in einem Schlaflabor durchgeführt und bedarf meist ein bis zwei Übernachtungen. Zusätzlich zu den Messwerten der Polygraphie werden hier weitere Parameter wie Messung der elektrischen Aktivität des Herzens (Elektrokardiographie = EKG), Messung der elektrischen Muskelaktivität (Elektromyographie = EMG), Messung der Augenbewegungen (Elektrookulographie = EOG) und Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns (Elektroenzephalographie = EEG) aufgezeichnet und es findet eine Videoaufzeichnung statt (2).

Aufgrund der einfachen Verfügbarkeit und Durchführung findet die Polygraphie vor allem im Screening-Bereich ihre Anwendung. Bei der Genauigkeit der Schweregradbestimmung und Einteilung weist das Verfahren jedoch gegenüber der umfangreicheren Polysomnographie Schwächen auf. Daher erscheint die Durchführung einer PSG in einem Schlaflabor besonders bei grenzwertigen Befunden sinnvoll (3,4). Der Schweregrad einer schlafbezogenen Atmungsstörung wird mithilfe des AHI (Apnoe-Hypopnoe Index) bestimmt, der die Anzahl respiratorischer Ereignisse pro Stunde Schlaf (im Falle einer Polysomnographie) oder Aufnahmezeit (im Falle einer Polygraphie) angibt. Respiratorische Ereignisse können als Apnoe (kompletter Verlust des Atemflusses) oder Hypopnoe (partieller Verlust des

Atemflusses) aufgrund der Verlegung der oberen Atemwege (obstruktive Ereignisse) oder aufgrund eines Verlustes des Atemantriebes (zentrale Ereignisse) auftreten. Abhängig von der Anzahl der Ereignisse pro Stunde, kann die schlafbezogene Atmungsstörung eines Patienten als schwer ($AHI > 30$), intermediär ($AHI \geq 15$ und < 30) oder leichtgradig ($AHI \geq 5$ und < 15) eingestuft werden (5,6).

1.1.1 Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Bei OSA kommt es anatomiebedingt oder im Rahmen eines Tonusverlustes der Pharynxmuskulatur zu einem Kollaps der oberen Atemwege, welcher einen verminderten Luftstrom in die Lungenflügel bedingt. Dadurch kommt es zu rezidivierenden Phasen der Hypoxie und Hyperkapnie. Zusätzlich entstehen aufgrund der vergeblichen Atembemühungen gegen die verschlossenen oberen Atemwege ausgeprägte negative intrathorakale Druckschwankungen, die bis -80mmHg reichen können (7). Durch wiederkehrende Hypoxiephasen einhergehend mit negativ intrathorakalen Druckschwankungen kommt es zur Aktivierung des autonomen Nervensystems. Die Dauer der Verlegung der oberen Atemwege ist durch Aufweckreaktionen limitiert (Arousals), die postapnoeisch mit einer Sympathikusaktivierung und Blutdruckanstiegen einhergehen. Die resultierende Schlafragmentierung kann zum Symptom der Tagesschläfrigkeit beitragen. Entsprechend der Pathophysiologie von OSA ist der Therapie-Goldstandard die CPAP-Therapie (=continuous positive upper-airway pressure). Durch den dauerhaften positiven Druck, der im Bereich der oberen Atemwege angelegt wird, kann das Auftreten obstruktiv respiratorischer Ereignisse verhindert werden (8).

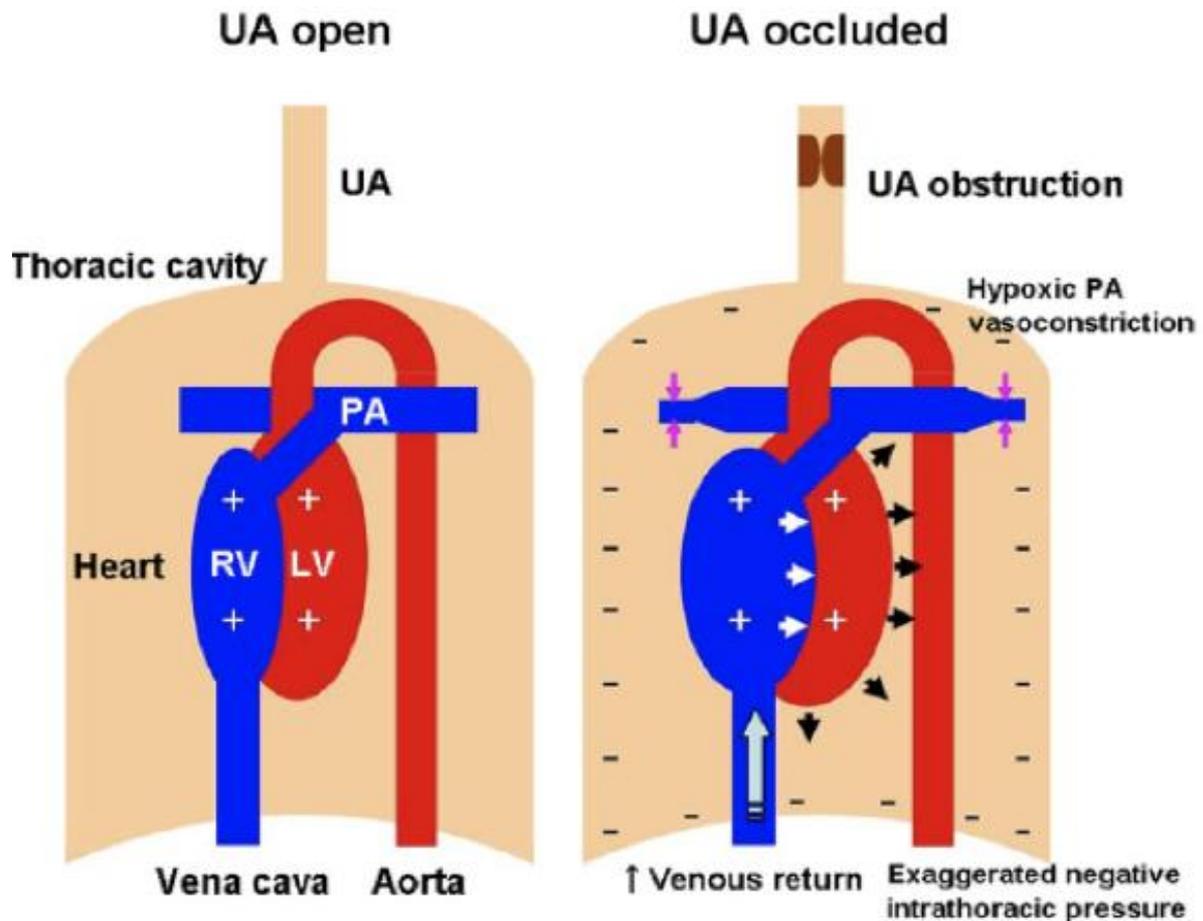


Abb. 1 Respiratorische Obstruktion und Entstehung negativ thorakaler Druckschwankungen, (9)

1.1.2 Zentrale Schlafapnoe (CSA)

Im Gegensatz dazu zeigt ein zentral respiratorisches Ereignis einen reduzierten oder komplett sistierten Atemfluss mit fehlendem Atemantrieb und fehlenden Thoraxbewegungen (10). Hierbei sind die Atemwege also geöffnet. Das ursächliche Problem ist ein fehlender Atemantrieb (11). Eine Form der zentralen Schlafapnoe ist die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR). Es handelt sich um einen zyklischen Wechsel von Hyperventilation und Apnoe/Hypopnoe, welche wiederum vor allem eine Hypoxie bedingen (12).

1.2 Symptome

Häufig werden Symptome von Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen erst sehr spät erkannt. Sie beschreiben Beschwerden wie Tagesmüdigkeit, eine subjektiv schlechte Schlafqualität und fehlende Erholung am Morgen (13). Dies wiederum führt zu einer mangelnden Ausdauer und Arbeitsqualität. Dabei können die Einschränkungen sehr unterschiedlich ausgeprägt sein und werden von den Erkrankten daher oft nicht wahrgenommen, was die Diagnosestellung erschwert. Bei einem Großteil der Patienten, besonders bei OSA, findet sich außerdem ein ausgeprägtes Schnarchen, das zum Teil vom Patienten selber, aber auch deren Partnern wahrgenommen wird. Partner berichten ebenfalls von Atempausen während der Nacht (14). Aufgrund dieser Symptome wurden Fragebögen entwickelt, die dabei helfen sollen, die Erkrankung zu erkennen. Einige Arbeiten zeigen jedoch, dass Tagesschläfrigkeit bei vielen Patienten mit Herz-Kreislauf Erkrankungen kein dominantes Symptom ist (15). Eine sichere Diagnosestellung ist nur mittels apparativer Diagnostik im Sinne von Polygraphie und ggf. Polysomnographie möglich.

1.3 Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen

In der Wisconsin Sleep Study zeigte sich vom Jahr 1990 zum Jahr 2010 eine Zunahme der Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen von 14% auf 55% je nach Untergruppe. Eine mittelschwere Form der SBAS ($AHI > 15$) wird demnach nun bei etwa 13% der Männer und 9% der Frauen der Allgemeinbevölkerung mittleren Alters der USA vermutet (16,17). Punjabi et al. präsentierten durch das Zusammentragen von Daten verschiedener Populationsstudien eine generelle Prävalenz von OSA weltweit. Hierbei zeigte sich zur Zeit der Publikation im Jahr 2008 eine Prävalenz von OSA bei Frauen von etwa 2-5% und bei Männern von ungefähr 3-7% (7). Geographisch gesehen ergaben sich keine prägnanten Unterschiede, auch nicht in Bezug auf den Entwicklungsstand der jeweiligen Länder. Eine Studie aus Lausanne präsentierte eine Prävalenz von mittelschweren schlafbezogenen Atmungsstörungen ($AHI > 15$) der Frauen von 23,4% und der Männer von 49,7% (18). Als einer der Gründe für die ansteigenden Zahlen im Vergleich zu älteren Studien werden beispielsweise

verbesserte, sensitivere Geräte für Polysomnographie als auch die Zunahme begleitender Risikofaktoren wie Adipositas diskutiert (18). Außerdem wurden über die Jahre die Kriterien zur Definition des AHI mehrfach verändert. Reviews und Studien der verschiedenen AASM (American Academy of Sleep Medicine) Definitionen zeigen dabei, dass diese unterschiedlichen Definitionen Auswirkungen auf Diagnose, Schweregradeinteilung, Vergleichbarkeit zu anderen Studienergebnissen, Therapieentscheidungen und Prävalenzabschätzungen haben (6,19,20). Aber auch nach Korrektur alter Richtlinien bleibt die höhere Prävalenz bestehen (18). Da schlafbezogene Atmungsstörungen häufig asymptomatisch sind und daher unerkannt bleiben, ist die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen sehr wahrscheinlich deutlich unterschätzt. (7,21).

1.4 Epidemiologie von OSA – Risikofaktoren

Es ist wichtig, über grundlegende Risikofaktoren Bescheid zu wissen, damit Ärzte sämtlicher Fachrichtungen SBAS erkennen bzw. bei bestimmten Patienten aufmerksam werden, sodass diese Krankheit nicht wie bisher häufig übersehen wird.

1.4.1 Alter

Die Prävalenz von SBAS scheint mit dem Alter zuzunehmen, die Stärke der SBAS mit zunehmendem Alter jedoch abzunehmen (16,17,22,23). Die Sleep Heart Health Study ließ hierbei ein Plateau ab einem Alter von etwa 59 Jahren vermuten, ähnlich der Ergebnisse von Bixler et al., die einen Abfall ab dem 60. Lebensjahr erscheinen lassen (24). Aus diesem Grund ist es wichtig, Schlaflaborergebnisse in Bezug auf Schlafapnoe altersbezogen zu validieren und entsprechende Therapieformen anzupassen, da in der älteren Bevölkerungsgruppe möglicherweise keine signifikanten Veränderungen in Morbidität und Mortalität bei Vorhandensein eines Schlafapnoesyndroms zu finden sind (25).

1.4.2 Geschlecht

Bei Männern scheint die Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen höher zu sein als bei Frauen. Bixler et al. zeigten in einer Studie, dass dieser Unterschied einen hormonellen Ursprung haben könnte. Postmenopausale Frauen ohne Hormontherapie zeigten eine SBAS Prävalenz nah an der der Männer, während prämenopausale Frauen und solche mit Hormontherapie eine signifikant niedrigere Prävalenz zeigten (26).

1.4.3 Übergewicht

In Studien wie der Wisconsin Sleep Cohort Study und der Sleep Heart Health Study wurde eine ausgeprägte Verbindung zwischen erhöhtem BMI, vergrößertem Halsumfang und einem vermehrten Vorkommen respiratorischer Ereignisse dargelegt (16,24). Diese Befunde unterstützend, fand sich eine sehr hohe Prävalenz bei Patienten in der Adipositaschirurgie. Eine Studie aus Schweden zeigte hier bei einem Screening ein Vorkommen von OSA von insgesamt 71% (27). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme einen positiven Einfluss auf den Schweregrad und das Gesamtvorkommen von OSA haben und damit eine wichtige Rolle für eine erfolgreiche Therapie spielen könnte (28).

1.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen

CSA findet sich vorwiegend bei Patienten mit Herzinsuffizienz, OSA hingegen ist nach Studienlage mit vielen verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen vergesellschaftet (1,14).

1.5.1 OSA und Hypertonie

Mehrfach wurde eine hohe Prävalenz von gemeinsam bestehender Hypertonie und OSA beschrieben. Studien sprechen von einem Auftreten von OSA bei ca. 30% der Hypertonie-Patienten. Die Prävalenz von Hypertonie bei OSA-Patienten wird sogar noch etwas höher beschrieben und soll bei bis zu 50% liegen (29-31). Besonders ausgeprägt scheint die Assoziation bei Patienten mit schwer kontrollierbarem Bluthochdruck trotz Mehrfachkombination antihypertensiver Medikamente und fehlender nächtlicher Blutdrucksenkung zu sein (32-34). Eine Metaanalyse von Fava et al. aus dem Jahr 2014 untersuchte 32 Studien auf Effektivität von CPAP-Therapie bei Hypertonie Patienten mit bestehender OSA. Durch Einsatz der CPAP-Therapie konnten signifikante Senkungen von mittlerem systolischem Blutdruck ($-2,2 \pm 0,7$ mmHg) und diastolischem Blutdruck ($1,9 \pm 0,6$ mmHg) am Tag und mittlerem systolischem Blutdruck ($3,8 \pm 0,8$ mmHg) und diastolischem Blutdruck ($-1,8 \pm 0,6$ mmHg) in der Nacht ($P < 0,001$) erreicht werden (35). Bei Betrachtung der einzelnen Studien fanden sich Ergebnisse unterschiedlicher Signifikanz, in den meisten Fällen war jedoch eine Verringerung der Blutdruckamplitude durch CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und Hypertonie zu finden. Es zeigte sich außerdem ein Zusammenhang mit der Schwere der bestehenden OSA. Je ausgeprägter OSA, desto größer die Blutdruck-Abnahme durch CPAP-Therapie (35).

1.5.2 OSA und Akutes Koronarsyndrom

Eine Metaanalyse von Huang et al. untersuchte insgesamt 32 Studien auf die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. Ergebnisse zeigten hohe Prävalenzzahlen von SBAS aller Schweregrade bei Patienten mit akutem Koronarsyndrom. In abnehmender Häufigkeit von mild ($AHI > 5 < 15$) über intermediär ($AHI > 15 < 30$) bis zur schweren Form von SBAS ($AHI > 30$) zeigte sich eine Prävalenz von 69%, 43% und 25% (36). Bei einer prospektiven Kohortenstudie mit 73 Patienten mit akutem Koronarsyndrom wurde ein Vorliegen von OSA untersucht und zeigte eine Prävalenz von 63%. Nach einer Follow-Up Zeit von 73 Monaten wurde ein zusammengesetzter Endpunkt aus Tod jeglicher Ursache, Myokardinfarkt und kardialen Revaskularisierungsmaßnahmen bestimmt. Es zeigte sich bei Patienten mit

zuvor bestimmter intermediärer bis schwerer OSA-Form eine signifikant größere Inzidenz des Endpunktes (95% CI 1,09 – 17,73, $p = 0,035$) (37).

1.5.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Herzinsuffizienz

Studien sprechen von einer Prävalenz von SBAS bei Patienten mit Herzinsuffizienz von 61% bis zu 76% (38,39). Es scheint einen Unterschied der Prävalenz hinsichtlich der Ausprägung der Herzinsuffizienz zu geben. Während OSA häufiger bei Patienten mit Herzinsuffizienz und erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF) gesehen wurde, war der Anteil an Patienten mit eingeschränkter Funktion des linken Ventrikels bei gleichzeitig bestehender CSA/CSR höher (HFrfEF) (14,40-42). Eine Studie von Kaneko et al. untersuchte Auswirkungen einer CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von 45% und weniger. Im Vergleich zur Kontrollgruppe, die ausschließlich eine medikamentöse Therapie erhielt, zeigte sich bei der Interventionsgruppe neben einer Verbesserung der OSA ebenfalls eine Senkung des Blutdrucks, eine Steigerung der Ejektionsfraktion und eine Senkung der Herzfrequenz (43).

1.5.4 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Arrhythmien

Über den Zusammenhang zwischen SBAS und kardialen Arrhythmien, deren Risiko mit dem Schweregrad der SBAS anzusteigen scheint (44), wurde bereits mehrfach berichtet (45-48).

1.5.4.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Vorhofflimmern

Die Prävalenz von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit Vorhofflimmern wird auf zwischen 50 und 80% geschätzt (49,50). Außerdem fanden sich Hinweise darauf, dass ein Vorliegen von OSA bei Patienten mit Vorhofflimmern die Rezidivrate von Vorhofflimmern nach sowohl pharmakologischer als auch elektrischer Kardioversion erhöht. Kanagala et al. zeigten in ihrer Studie, dass das Wiederauftreten von Vorhofflimmern nach erfolgreicher Kardioversion bei

unbehandelter OSA nahezu doppelt so hoch war (82% im ersten Jahr) als bei mit CPAP-Therapie versorgten Patienten (42%) (51). Geringere Erfolgsraten wurden nach pharmakologischer Einstellung eines Sinusrhythmus (Rhythmuskontrolle) gesehen. Monahan et al. wiesen darauf hin, dass sich Non-Responder der antiarrhythmischen Therapie häufiger in der Gruppe mit schwerer OSA und höherem AHI finden ließen (52). OSA wurde als Vorhersagewert für ein Fehlschlagen der Pulmonalvenenisolation identifiziert (53), welcher eine Assoziation mit dem Schweregrad der OSA zeigte (54,55). Ebenfalls fanden sich signifikant höhere Erfolgsraten bei OSA Patienten, die mit CPAP-Therapie behandelt wurden (56). Diese beruhten jedoch bisher nur auf Beobachtungsstudien. Eine erste randomisierte Studie wurde von Caples et al. herausgebracht. Hier wurde gezeigt, dass eine alleinige Behandlung von OSA ohne die Berücksichtigung weiterer Risikofaktoren das Wiederauftreten von persistierendem Vorhofflimmern nach elektrischer Kardioversion nicht vorbeugen konnte (57). Ein Therapieregime, welches zur Modifizierung multipler Risikofaktoren eingesetzt wurde, und unter anderem auch CPAP-Therapie für schwere Formen von obstruktiver Schlafapnoe beinhaltete, konnte das Voranschreiten des Vorhofflimmerns umkehren (58).

Um die Schädigung des Vorhofs in einem Ausmaß umzukehren, welches die Rezidivrate bei persistierendem Vorhofflimmern beeinflussen kann, ist folglich vermutlich eine Kombination von Therapiemaßnahmen erforderlich: Ein früher Beginn einer CPAP-Therapie bei Patienten mit paroxysmalem VHF, eine lange Therapiespanne und die ausreichende Therapie der begleitenden Risikofaktoren (51). Da diese erste randomisierte Studie jedoch noch viele Limitationen beinhaltet, werden weitere Studien benötigt, um den Effekt weiter zu untersuchen. Größere multizentrische randomisiert kontrollierte Studien laufen bereits.

1.5.4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen und Ventrikuläre Arrhythmien

Neben supraventrikulären Arrhythmien wurde außerdem ein erhöhtes Auftreten von SBAS und ventrikulären Arrhythmien beobachtet (59,60). Mehra et al. führten eine Prävalenzuntersuchung von Arrhythmien bei SBAS-Patienten durch, bei der Probanden der Sleep Heart Health Study, einer multizentrischen Longitudinalstudie,

verwendet wurden. Es fand eine Einteilung in SBAS-Patienten (RDI=respiratory disturbance index > 30) und Nicht-SBAS-Patienten (RDI<5) statt. Beim Respiratory disturbance index werden zusätzlich zu Apnoe/Hypopnoe-Ereignissen des AHI auch Arousals gemessen. Die SBAS-Gruppe wies im Vergleich zur Nicht-SBAS-Gruppe ein etwas höheres Alter und einen erhöhten BMI auf. Weiterhin zeigte sich in der SBAS-Gruppe eine erhöhte Prävalenz von Hypertonie und kardiovaskulären Erkrankungen und Interventionen. Bei mehr als 25% der Patienten mit SBAS wurde eine komplexe ventrikuläre Ektopie und bei 5% eine nichtanhaltende ventrikuläre Tachykardie festgestellt. Nach Anpassung der Faktoren wie Alter, Geschlecht, BMI und Vorliegen einer kardiovaskulären Erkrankung, wurde für Patienten mit SBAS im Vergleich zur Gruppe ohne SBAS ein fast doppelt so hohes Risiko für eine komplexe ventrikuläre Ektopie errechnet (OR 1,74; 95%-CI 1,11–2,74). Für ventrikuläre Tachykardien wurde sogar ein dreifaches Risiko geschätzt (OR 3,40; 95%-CI 1,03–11,20) (47).

Koshino et al. untersuchten in einer Studie das Wiederauftreten ventrikulärer Arrhythmien (ventrikuläre Tachykardien und ventrikuläre Extrasystolen) nach erfolgreicher Ablation bei Patienten mit und ohne OSA. Es zeigte sich eine signifikant höhere Rate des Wiederkehrens ventrikulärer Arrhythmien bei Patienten mit OSA (45%) im Vergleich zu solchen ohne (5%) ($p=0,02$) (61). Doherty et al. untersuchten Auswirkungen von OSA im Hinblick auf Morbidität und Mortalität anhand einer Unterscheidung zwischen Patientengruppen mit und ohne CPAP-Therapie. Nach einer mittleren Follow-up Zeit von 7,5 Jahren zeigte sich ein signifikant höherer Anteil an kardiovaskulären Todesfällen in der Patientengruppe ohne CPAP-Therapie im Vergleich zu der mit CPAP-Therapie (14,8% vs. 1,9%, $p=0,009$). Eine Mehrzahl der in der Nicht-CPAP-Gruppe aufgetretenen kardialen Todesfälle wurde als plötzlich beschrieben und fand nachts oder am frühen Morgen statt. Dies könnte auf eine arrhythmogene Ursache hindeuten und einen Hinweis für OSA als Risikofaktor eines SCD darstellen (62).

Gami et al. untersuchten als Erste den zeitlichen Zusammenhang zwischen SCD und OSA. Personen, bei denen OSA diagnostiziert worden war, zeigten ein Maximum des Auftretens von SCD zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens. Das relative Risiko von OSA-Patienten zu dieser Zeit einen SCD zu erleiden lag bei 2,57 (95%-CI 1,87 - 3,52). Im Gegensatz dazu zeigte sich der Höhepunkt des SCD-Auftretens bei solchen ohne

OSA in den Morgenstunden, zwischen 6 Uhr und 12 Uhr mittags, was den Beobachtungen von SCD in der Normalbevölkerung entspricht. Zum Beispiel zeigten Cohen et al. in ihrer Metaanalyse, welche das zirkadiane Auftreten von SCD in der Normalbevölkerung untersuchte, eine deutliche Anhäufung von SCD-Fällen zwischen 6 Uhr morgens und mittags, während sich zwischen Mitternacht und 6 Uhr morgens ein deutlicher Tiefpunkt abzeichnete (63). Ventrikuläre Arrhythmien werden häufig als zugrundeliegende Ursache eines plötzlichen Herztodes (SCD) beschrieben (64-66) und die genannten Studien zeigten alle eine Assoziation zwischen OSA und solchen ventrikulären Arrhythmien. Eine longitudinale retrospektive Studie von Gami et al. benannte OSA schließlich als individuellen Risikofaktor für einen SCD. Das Ausmaß des Risikos schien mit OSA Schweregrad anzusteigen (64).

1.5.5 Ventrikuläre arrhythmogene Mechanismen

Es gibt einen signifikanten Zusammenhang zwischen einer verlängerten Repolarisationszeit (QT-Zeit) und dem Risiko, einen plötzlichen Herztod zu erleiden (67,68). Das gesamte QT-Intervall beschreibt in der Elektrophysiologie die ventrikuläre De- und Repolarisationszeit. Bei Männern gilt je nach Literaturangabe eine Dauer von bis zu 430ms als normal (Grenzwert bis 450ms), bei Frauen eine Dauer von 450ms (Grenzwert bis 470ms) (69,70). Die elektrische Aktivität des Herzens beruht auf Ein- und Auswärtsströmen verschiedener Ionen durch entsprechende Ionenkanäle der Kardiomyozyten. Die Depolarisation des Kammermyokards wird durch Einwärtsströme von Natrium- und Calcium-Ionen, die Repolarisation durch Auswärtsströme von Kalium-Ionen ausgebildet. Durch eine Fehlfunktion der spannungsgesteuerten Natrium- und Kaliumkanäle kann es intrazellulär zu einem Überschuss an positiv geladenen Ionen und damit zu einer Verlängerung der Repolarisationsdauer kommen, die im EKG als verlängerte QT-Zeit zu erkennen ist (71). Durch die verlängerte Repolarisationsdauer und damit verlängerte vulnerable Phase ist die Entstehung ventrikulärer Arrhythmien, beispielsweise in Form einer Torsade-de-Point Tachykardie, durch eine früh einfallende Nachdepolarisation möglich. Bei einer Studie von Chugh et al. wurde bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, bei denen zugleich eine idiopathische QT-Verlängerung gemessen wurde, ein 5-fach erhöhtes Risiko für das Auftreten eines SCD beobachtet (67).

Bei der QT-Verlängerung werden angeborene Form und erworbene Form unterschieden. Das angeborene Long-QT Syndrom ist eine Erkrankung, bei der sich durch eine Verlängerung des QT-Intervalls potenziell lebensbedrohliche ventrikuläre Arrhythmien entwickeln und zu einem plötzlichen Herztod führen können. Es beruht auf einer Reihe von Genmutationen, die für Ionenkanäle kodieren. Bisher stehen vor allem zwei hereditäre Formen im Vordergrund: das häufigere Romano-Ward Syndrom, welches autosomal dominant vererbt wird und das Jervell- und Lange-Nielsen Syndrom mit bevorzugt autosomal rezessiver Vererbung. Letzteres zeichnet sich durch eine zusätzliche Innenohrschwerhörigkeit und einen besonders schweren Verlauf aus (72,73)..

Neben der angeborenen QT-Verlängerung sind die häufiger vorkommenden medikamentös induzierten und die idiopathischen QT-Verlängerungen zu nennen. Zu den Medikamentengruppen, die eine QT-Verlängerung verursachen können, gehören vor allem Antipsychotika, Antiarrhythmika, Antihistaminika, Antibiotika und weitere Medikamente. Pathophysiologisch wird bei einer Vielzahl dieser Medikamente eine Kaliumkanal-blockierende Wirkung als zugrunde liegende Genese der Repolarisationsverlängerung vermutet (74-76). Es wurde beobachtet, dass viele der QT-verlängernden Medikamente zu einer Blockierung des IKr-Kanals, eines auswärtsgerichteten Kaliumkanals der Repolarisation führen, der ebenfalls beim kongenitalen Long-QT-Syndrom durch eine Mutation des hERG (human Ether-à-go-go-Related Gene) verändert ist (74,76). Aufgrund der Vulnerabilität einer verlängerten Repolarisation wird das QT-Intervall häufig als Marker für Arrhythmogenität genutzt. Ebenso wird die transmurale Dispersion der Repolarisationszeit dazu verwendet. Durch eine Verlängerung dieses Intervalls (T_{peak}-T_{end}-Zeit) kann das Auftreten von Re-Entry Tachykardien begünstigt werden (77). Als Marker für potenzielle Arrhythmien wurden daher im folgenden Versuchsmodell ventrikuläre Repolarisation (QTc-Intervall) und transmurale Dispersion (T_p/T_{ec}-Intervall) verwendet.

1.5.6 Rolle des ANS für die ventrikuläre Repolarisation

Während des Schlafes findet sich bei gesunden Menschen in der Regel eine erniedrigte sympathische Aktivität. Es wird eine physiologische Absenkung von Blutdruck und Herzfrequenz beobachtet. Während obstruktiver Schlafapnoe wird eine

erhöhte Sympathikusaktivität vernommen (78). Zum einen wird diese durch Aufwachreaktionen (Arousal) ausgelöst, die den natürlichen Schlafzyklus unterbrechen und in Folge der Sympathikusaktivierung gegen Ende der Apnoe zu Blutdruckanstiegen und einer Erhöhung der Herzfrequenz führen (79). Zum anderen werden durch wiederkehrende Hypoxie und Hyperkapnie Chemorezeptoren aktiviert, die ebenfalls die Sympathikusaktivität steigern (9). Neben einer Sympathikusaktivierung kann während einer Apnoe außerdem eine Aktivierung des Parasympathikus beobachtet werden. Als Erklärungsmodell ist hier der Tauchreflex zu nennen. Beim Eintauchen ins Wasser kommt es beim Menschen durch intrathorakalen Unterdruck und Hypoxie, ähnlich dem Zustand einer Apnoe während des Schlafes, zu einer vagal bedingten Herabsetzung der Herzfrequenz, einer sympathisch getriggerten peripheren Vasokonstriktion und somit Zentralisierung des Blutvolumens, um den Sauerstoffverbrauch zu reduzieren (40).

1.6 OSA/CSA: Unterschiedliche Einflüsse auf die ventrikuläre Repolarisation

Aufgrund der großen Assoziation zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und kardialen Erkrankungen und der zunehmenden Prävalenz, ist es von großer Bedeutung, die zu Grunde liegenden Mechanismen von OSA/CSA genauer zu untersuchen. Im Hinblick auf CSA ist vor allem die Hypoxie als wichtiger zu Grunde liegender Mechanismus zu nennen. Bei OSA kommen neben Hypoxie noch die negativ intrathorakalen Druckschwankungen ins Spiel. Dass sich plötzliche Herztode bei Patienten mit OSA im Gegensatz zur Normalbevölkerung vor allem in den nächtlichen Phasen häufen, könnte darauf hindeuten, dass es zum Zeitpunkt der obstruktiven Apnoe-Ereignisse zu Arrhythmien kommt, die schließlich einen SCD bedingen. In der Vergangenheit wurde vermutet, dass der Zustand der Hypoxie als Auslöser möglicher ventrikulärer Arrhythmien verantwortlich sein könnte (80). Sowohl CSA als auch OSA zeigen diese Sauerstoff Enttächtigungen, OSA wird jedoch wesentlich häufiger mit Rhythmusstörungen wie Vorhofflimmern und ventrikulären Arrhythmien in Verbindung gebracht. Dies legt die Vermutung nahe, es könnten insbesondere die negativ intrathorakalen Druckschwankungen und deren Folgen sein, die für die

Rhythmusstörungen verantwortlich sind. Es wird vermutet, dass diese negativen Druckschwankungen Einfluss auf die sympathische Aktivität haben und durch eine Dysbalance Rhythmusstörungen begünstigen. Bei Messungen der sympathischen Aktivität von Nervenzellen in Muskeln (MSNA-muscle sympathetic nerve activity) konnte während obstruktiv respiratorischer Ereignisse von OSA Patienten eine erhöhte Aktivität festgestellt werden (78). Passend dazu fand sich nach einem Müller-Manöver bei gesunden Probanden eine Steigerung der sympathischen Nervenaktivität von über 200%, was außerdem mit einer signifikanten Blutdruckerhöhung gegen Ende der Apnoe verbunden war (81).

1.7 Fragestellung und Ziel der Arbeit

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind mit einem erhöhten Auftreten ventrikulärer Arrhythmien assoziiert. Die pathophysiologische Rolle intermittierender Hypoxie allein oder anderer Apnoe-assoziiierter Faktoren wie intrathorakalen Druckschwankungen bei der Entstehung ventrikulärer Arrhythmien ist unklar.

Im Rahmen dieser Arbeit sollte in einem Tiermodell für obstruktive Schlafapnoe sowohl der Einfluss simulierter intermittierender Hypoxie als auch intrathorakaler Druckschwankungen auf die ventrikuläre Repolarisation als eine wichtige Determinante ventrikulärer Arrhythmien genau untersucht werden.

Um die Bedeutung des Mechanismus der Aktivierung des autonomen Nervensystems bei der Veränderung der ventrikulären Repolarisation während simulierter respiratorischer Ereignisse zu untersuchen, wurde der Einfluss von Atenolol (Sympathomimetikum) und Atropin (Parasympathikomimetikum) systematisch analysiert. Zusätzlich wurde der Einfluss einer Sympathikusmodulation durch eine renale Denervation untersucht.

2 Methodik

Anhand eines Tiermodells wurden die Auswirkungen unterschiedlicher Komponenten simulierter Schlafapnoe-Manöver auf die ventrikuläre Repolarisation und Hämodynamik untersucht.

2.1 Experimenteller Aufbau (Tiermodellbau)

Alle Tierexperimente wurden gemäß des „Guide for the Care and Use of Laboratory Animals“ (vom US National Institute of Health) sowie Tierschutzrichtlinien und des deutschen Tierschutzgesetzes durchgeführt. Das Versuchsprotokoll wurde vom verantwortlichen Prüfungskomitee in Darmstadt geprüft und genehmigt.

Männliche, kastrierte Schweine (25-30kg, Deutsches Hausschwein) wurden einer Tracheotomie unterzogen, um einen endotrachealen Tubus zu platzieren, der an eine Unterdruckkammer angeschlossen war (82). Über diese Unterdruckkammer wurde während entsprechender Testintervalle ein Unterdruck von bis zu -100 mbar erzeugt. Dieser erzeugte negative Druck entspricht Druckwerten, die man bei einer Reihe von OSA-Patienten während eines obstruktiv respiratorischen Ereignisses beobachten konnte. Währenddessen wurden zur Anästhesie 20% Urethan (0,8ml/kg i.v. Loading Dose, 0,4ml/kg/h Erhaltungsdosis) und 4% Alpha-Chloralose (0,4ml/kg i.v. Loading Dose, 0,1 ml/kg/h Erhaltungsdosis) verwendet, sodass während des Experiments eine Spontanatmung der Tiere stets gewährleistet war (82).

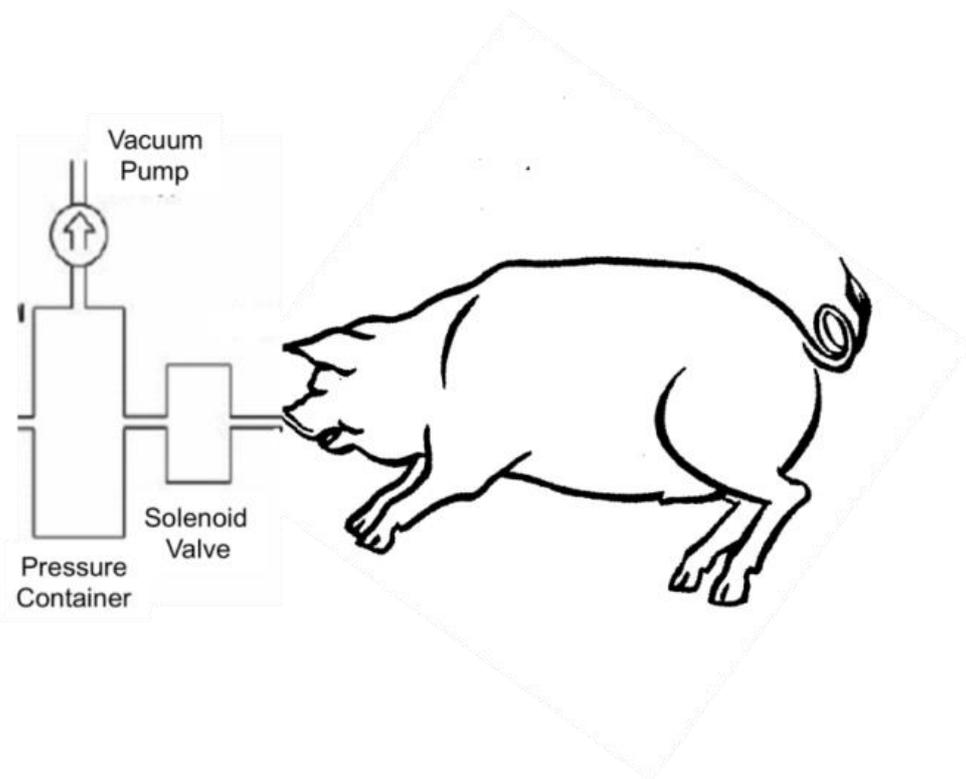


Abb. 2 Experimentelles Tiermodell

2.1.1 Versuchspopulation

Insgesamt wurden vier verschiedene Versuchsgruppen unterschieden. Die erste Gruppe, NTP-Gruppe, enthielt sieben Schweine, bei denen die Auswirkungen von negativen thorakalen Druckschwankungen (negativ tracheal pressure=NTP) während eines Schlafapnoeereignisses untersucht wurden.

Die zweite Gruppe, RDN-Gruppe, beinhaltete fünf Tiere, die vor Durchführung des Schlafapnoe-Manövers renal denerviert wurden (Renale Denervation=RDN), um die Sympathikusaktivität auszuschalten. Dadurch wurde versucht herauszufinden, inwieweit der Sympathikus an den beobachteten Auswirkungen eines Schlafapnoeereignisses beteiligt ist.

Die dritte Gruppe, die Medikamenten-Gruppe, bestand aus 12 Tieren, bei denen Auswirkungen von Atenolol (n=5) und Atropin (n=7) untersucht wurden, um ebenfalls die Rolle des Sympathikus näher zu untersuchen.

Die letzte Gruppe stellt die Kontrollgruppe dar, zu der 5 Schweine gezählt wurden. Diese wurden ebenfalls wie beschrieben anästhesiert und bekamen EKG-Elektroden angelegt. Über vier Stunden wurden dann die im experimentellen Aufbau genannten elektrophysiologischen und hämodynamischen Messungen aufgezeichnet, ohne dass weitere Interventionen stattfanden.

2.2 Schlafapnoe-Manöver am Tiermodell

Bei ausgewählten Schweinen wurde mithilfe der Unterdruckkammer während einer zweiminütigen trachealen Okklusion ein negativer trachealer Druck (negative tracheal pressure = NTP) von -80 mbar appliziert, um ein obstruktiv respiratorisches Ereignis bei obstruktiver Schlafapnoe zu imitieren. Obstruktive Schlafapnoemanöver waren gekennzeichnet von intra-apnoisch negativ thorakalen Drücken, Hypoxie und Hyperkapnie ebenso wie post-apnoischen Blutdruckanstiegen (82).

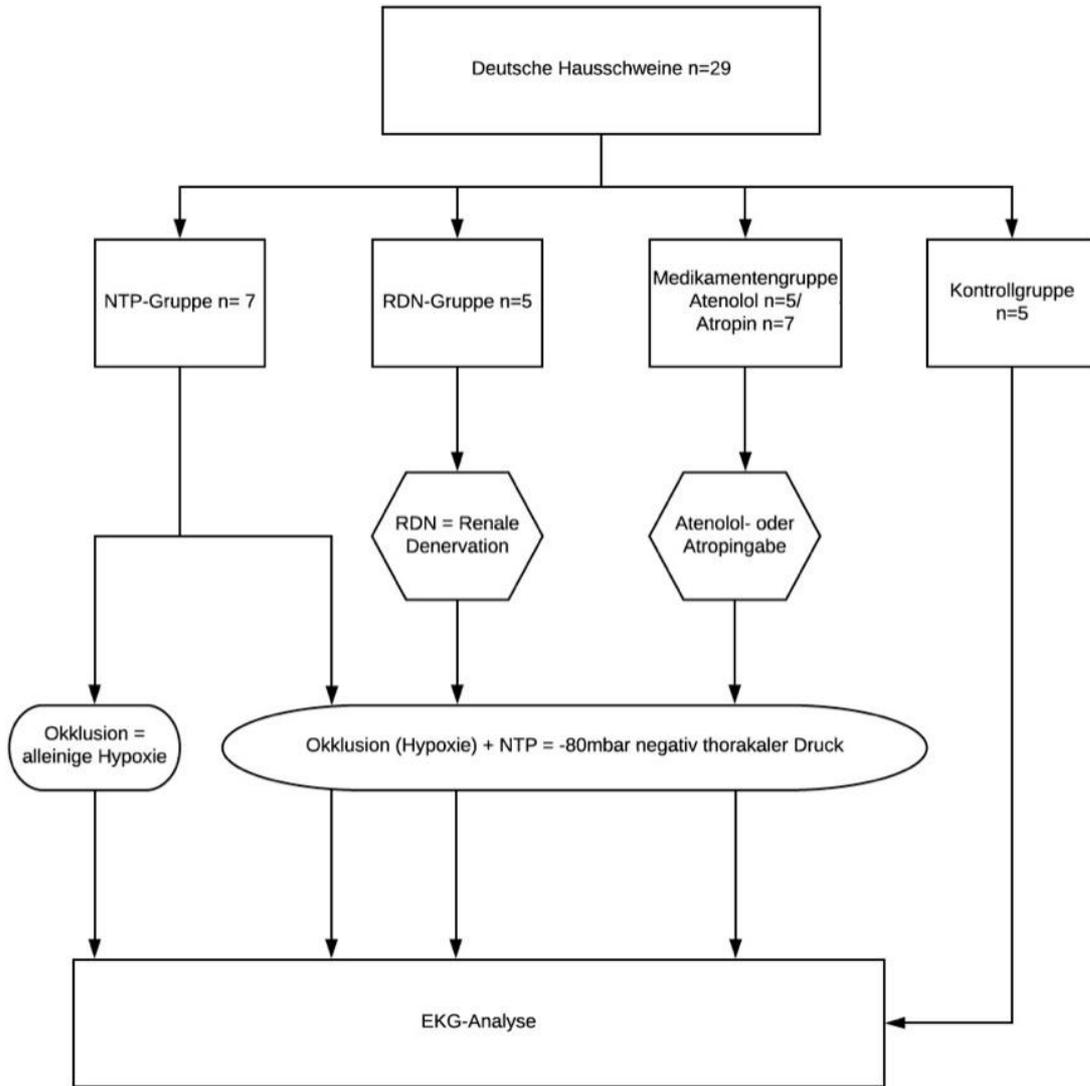


Abb. 3 Versuchsaufbau

2.3 Hämodynamische und Elektrophysiologische Messungen

Der Blutdruck wurde mithilfe eines TIP-Katheters (Millar PC 350, Millar Instruments, Houston, Texas, USA) gemessen, der zuvor in die Femoralarterie eingeführt worden war. Ein Oberflächen-Elektrokardiogramm wurde durch bipolare Elektroden, die subkutan eingeführt waren, in der klassischen Ableitung nach Einthoven II aufgezeichnet.

2.4 Chirurgische renale Denervation (RDN)

Bei sieben Tieren wurden beide Nieren chirurgisch denerviert, indem alle sichtbaren Nerven im Bereich des Nierenhilus durchtrennt wurden und schätzungsweise 1 cm der Adventitia der Nierenarterie abgezogen wurde. Dieser Bereich wurde dann für 10-15 Minuten mit einer 20%igen Phenol/Ethanol Lösung benetzt. Der renale Blutfluss der linken Seite wurde mithilfe einer Doppler-Flusssonde (transit time flowmeter module system, Transonic Systems Inc.; Deutschland) gemessen, die auf der Arteria Renalis positioniert wurde. Im Anschluss an die renale Denervation gab es eine eineinhalbstündige Ruhephase für die Versuchstiere. Es konnte eine signifikante Reduktion von post-apnoischen Blutdruckanstiegen beobachtet werden, ebenso wie das Ausbleiben (<5% Unterschied) eines Rückgangs der renalen Durchblutung durch eine zweiminütige Okklusion. Diese Beobachtungen wurden als Beweis für die Vollständigkeit der renalen Denervation angesehen (83).

2.5 EKG-Analyse

Mithilfe des Programms Notocord Hem wurden die EKG Daten der verschiedenen Versuchsgruppen exportiert und somit der Auswertung zur Verfügung gestellt. Messzeitpunkte wurden festgelegt auf Stunde 0 (Baseline), Stunde 2 (1. Apnoe-Manöver) und Stunde 3 (2. Apnoe-Manöver). Zu diesen Zeitpunkten wurden die EKG-

Abschnitte so weit vergrößert, dass die einzelnen Intervalle deutlich messbar waren. Nun wurden die Intervalle von jeweils fünf aufeinanderfolgenden Herzaktionen zu jeweils drei Zeitpunkten gemessen: Direkt zu Beginn (0 Sekunden), nach 60 Sekunden und nach 120 Sekunden, gegen Ende der Apnoe. Anschließend wurden diese in einer Tabelle zusammengefasst und der Mittelwert der einzelnen Werte berechnet. Zu Beginn wurden alle EKG-Intervalle gemessen, um später herauszufiltern, bei welchen dieser Intervalle sich Auffälligkeiten zeigen.

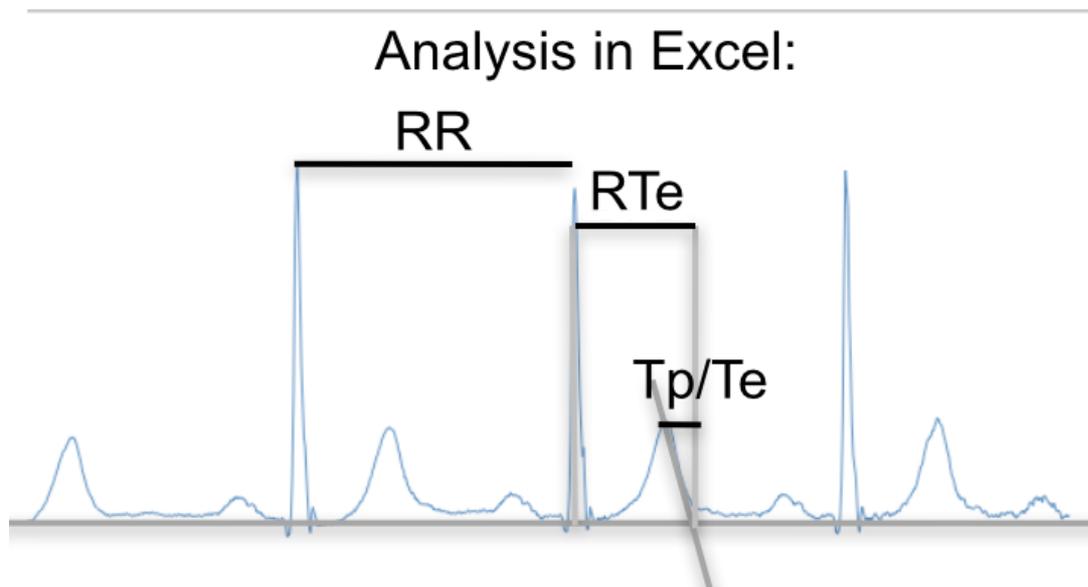


Abb. 4 Intervallmessung am Beispiel von RR, RTe und Tp/Te

Folgende Parameter wurden bestimmt:

Die P-Welle wurde vom Beginn des Aufstieges der P-Welle bis zum Ende dieser gemessen, wobei das Ende als Schnittpunkt zwischen der Tangente des absteigenden Teils der P-Welle und der isoelektrischen Grundlinie bestimmt war. Das PQ-Intervall, welches aus Gründen der Messgenauigkeit als PR-Intervall gemessen wurde, war bestimmt als das Zeitintervall in Millisekunden vom Beginn der P-Welle bis zum höchsten Punkt der R-Zacke. Der QRS-Komplex wurde vom Ende der P-Welle bis zum Ende der S-Zacke gemessen. Das RR-Intervall, gemessen vom höchsten Punkt zwei aufeinander folgender R-Zacken, diente zur Frequenzbestimmung. Das QT-Intervall wurde ebenfalls aus Gründen der Messgenauigkeit als RTe-Intervall bestimmt und diente als Maß der Repolarisationsphase. Es wurde gemessen als Zeitintervall in Millisekunden vom höchsten Punkt der R-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Das Tp/Te-

Intervall wurde bestimmt als Zeitintervall in Millisekunden vom höchsten Punkt der T-Welle bis zum Ende der T-Welle. Dieses wurde als Maß für die transmurale Dispersion zwischen epi- und endokardialen Zellen genutzt. Dabei wurde das Ende der T-Welle festgelegt als Schnittpunkt zwischen der isoelektrischen Grundlinie und der Tangente des absteigenden Kurventeils einer positiven T-Welle bzw. des aufsteigenden Teils einer negativen T-Welle. Die Intervalle wurden anschließend mithilfe der Bazett-Formel frequenzkorrigiert und als $QT(c)$ und $Tp/Te(c)$ angegeben.

$$QTc = \frac{\overline{QT} (ms)}{\sqrt{RR} (sec)}$$

Abb. 5 Bazett-Formel

2.6 Statistik

Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardmessfehler angegeben. Zum Vergleich von einfach wiederholten Messungen wurde ein abhängiger t-Test (Paardifferenztest) verwendet. Zum Vergleich mehrfach wiederholter Messungen mit der gleichen Baseline wurden Zweiweg-Varianzanalysen (ANOVA) durchgeführt. Anschließend wurde der Dunnett-Test angewendet, um die individuelle Mittelwertdifferenz zu vergleichen, sofern ANOVA signifikant war. Dabei wurde ein p-Wert $<0,05$ als signifikant angesehen. Für alle statistischen Berechnungen wurde die Software SAS 8 verwendet.

3 Ergebnisteil

Bei der Analyse der Elektrophysiologie wurden die Auswirkungen der simulierten Apnoe-Ereignisse auf sämtliche EKG-Intervalle untersucht (RR-Intervall, P-Welle, PR-Intervall, QRS-Komplex, RTe-Intervall und Tp/Te-Intervall). Besonderes Augenmerk wurde hierbei allerdings auf das RTe-Intervall und das Tp/Te-Intervall gelegt, da hierbei die größte Signifikanz an Veränderungen festzustellen war.

3.1 Akute Auswirkungen eines zweiminütigen Apnoe-Ereignisses

3.1.1 Akute Auswirkungen der NTP-Gruppe (Hypoxie + NTP vs. Hypoxie allein)

3.1.1.1 Akute Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall der NTP-Gruppe

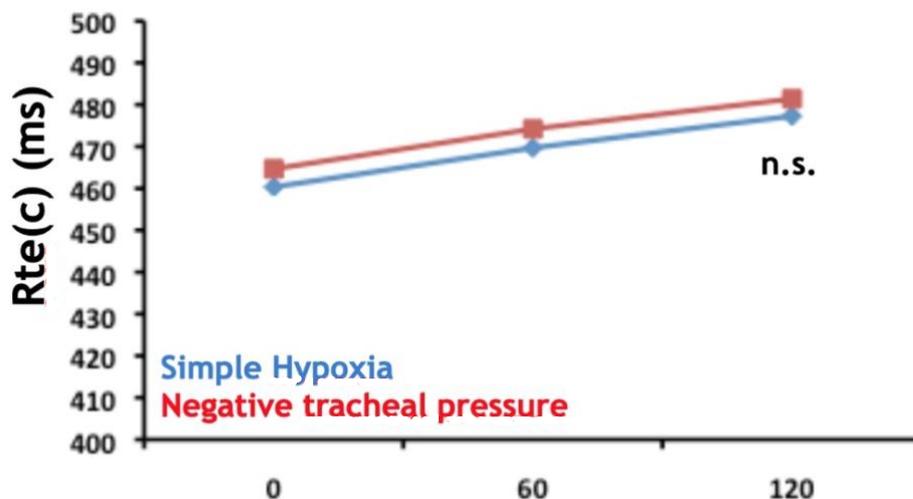


Abb. 6 Intra-apnoische Auswirkungen von Hypoxie allein vs. Hypoxie +NTP auf das RTe(c)-Intervall

In Abb. 6 werden die akuten Auswirkungen eines zweiminütigen Schlafapnoe-Manövers auf das bereits frequenzkorrigierte RTe(c)-Intervall dargestellt, welches die ventrikuläre Repolarisationszeit widerspiegelt. Unterschieden wurden die Auswirkungen von alleiniger Hypoxie gegenüber Hypoxie mit negativ thorakalen Druckschwankungen (NTP-negative tracheal pressure). Es ist deutlich zu erkennen, dass sowohl bei alleiniger Hypoxie als auch bei Hypoxie mit negativ thorakalen Druckschwankungen intra-apnoisch keine signifikante Verlängerung des RTe(c)-Intervalls festzustellen war.

3.1.1.2 Akute Auswirkungen auf das Tp/Te(c)-Intervall der NTP-Gruppe

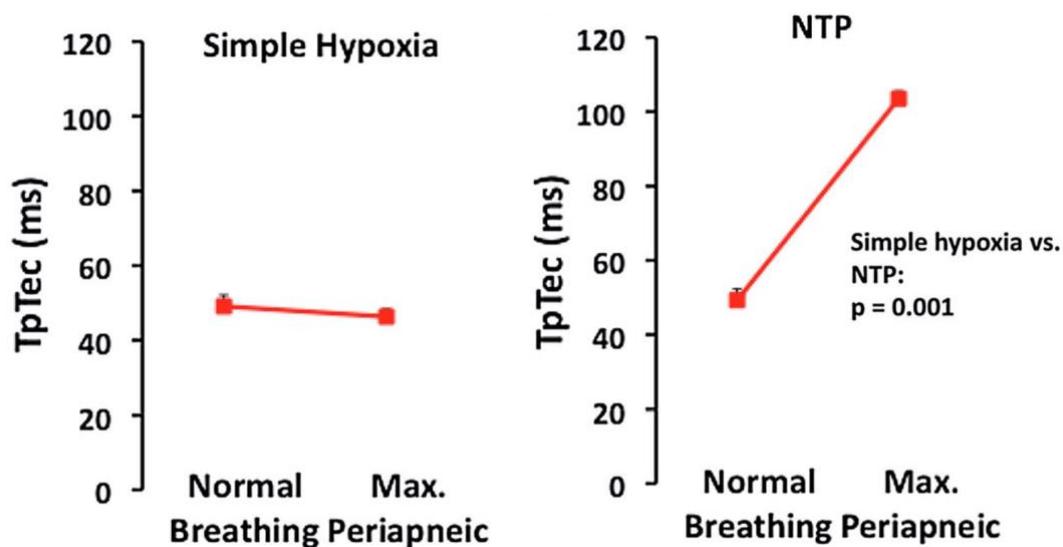


Abb. 7 Intra-apnoische Auswirkungen von Hypoxie allein vs. Hypoxie +NTP auf das Tp/Te(c)-Intervall

Hier werden die akuten Auswirkungen eines zweiminütigen Schlafapnoe-Manövers auf das frequenzkorrigierte Tp/Te(c)-Intervall abgebildet, welches als Maß der transmuralen Dispersion dient. Alleinige Hypoxie ließ keine Veränderung erkennen. Im Falle eines zusätzlich negativ thorakalen Druckes sieht man insbesondere gegen Ende des simulierten obstruktiven Ereignisses eine deutliche Verlängerung des Tp/Te-Intervalls. Dies spricht für eine Zunahme der ventrikulären transmuralen Dispersion.

3.1.1.3 Akute Auswirkungen auf die EKG-Intervalle RR, P, PR und QRS der NTP-Gruppe

Bei einem zweiminütigen Schlafapnoe-Ereignis der NTP-Gruppe konnten keine signifikanten Längenveränderungen der EKG-Intervalle RR, P, PQ und QRS Gruppe festgestellt werden.

0 Stunden						
	0Sec (M)	SD	60Sec (M)	SD	120Sec (M)	SD
RR	892,4	284,7	853,6	228,5	780,43	140
P	64,98	14,3	69,97	14,9	68,6	15,6
PR	142,13	19,1	144,9	18,1	145,76	22,3
QRS	45,83	5,7	45,2	4,4	44,11	4,5

2 Stunden						
	0Sec (M)	SD	60Sec (M)	SD	120Sec (M)	SD
RR	769,34	84,9	778	75,2	722,26	114,7
P	76,8	31,5	70,17	10,1	69,7	10,7
PR	140,9	32,8	142,67	15,2	146	12,2
QRS	44,43	5,5	43,66	4,5	43,17	5,9

3 Stunden						
	0Sec (M)	SD	60Sec (M)	SD	120Sec (M)	SD
RR	756,2	141,1	785,2	41,8	687,29	114,9
P	68,63	16,7	77,87	17,1	80,97	16,4
PR	138,03	26,4	145,07	18,7	147,77	23,4
QRS	43,8	5,9	44,74	4,6	43,94	5,4

Abb. 8 Mittelwerte + SD der EKG-Intervalle RR, P, PR, QRS der NTP-Gruppe in ms zu den jeweiligen Messzeitpunkten

3.1.2 Akute Auswirkungen der RDN-Gruppe (NTP+RDN vs. NTP allein)

3.1.2.1 Akute Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall der RDN-Gruppe

Intra-apnoisch konnte keine signifikante Verlängerung des RTe(c)-Intervalls bei den renal denervierten Versuchstieren festgestellt werden.

3.1.2.2 Akute Auswirkungen auf das Tp/Te(c)-Intervall der RDN-Gruppe

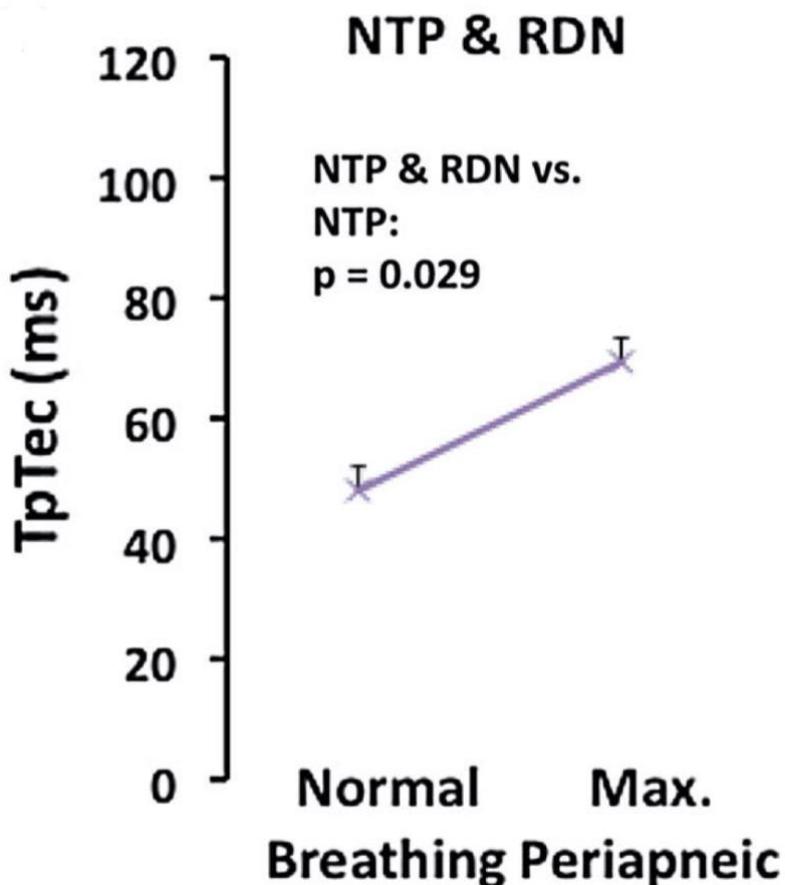


Abb. 9 Intra-apnoische Auswirkungen auf das Tp/Te(c)-Intervall bei renal denervierten Versuchstieren

Betrachtet man die Auswirkungen eines zweiminütigen Schlafapnoe-Ereignisses bei renal denervierten Tieren mit negativ thorakal appliziertem Druck, so erkennt man eine signifikante Verlängerung des Tp/Te(c)-Intervalls. Allerdings ist diese weniger stark ausgeprägt als bei der zuvor ausgewerteten NTP-Gruppe, bei der keine renale Denervation stattfand.

3.1.2.3 Akute Auswirkungen auf andere EKG-Intervalle der RDN-Gruppe

Bei der Analyse der NTP-Gruppe wurde bereits deutlich, dass sich intra-apnoisch ausschließlich im Bereich des Tp/Te(c)-Intervalls signifikante Intervallveränderungen finden ließen. Gleichermäßen verhielt es sich bei der RDN-Gruppe. Bei den renal denervierten Versuchstieren waren im Verlauf eines zweiminütigen Schlafapnoe-Manövers keine signifikanten Veränderungen von RR-Intervall, P-Welle, PR-Intervall und QRS-Komplex zu finden.

0 Stunden						
	0Sec (M)	SD	60Sec (M)	SD	120Sec (M)	SD
RR	1053,04	103,5	926,4	80,8	971,68	118,2
P	61,32	5,7	61,72	7,9	61	5,8
PR	153,8	14,7	145,56	21,2	147,16	13,7
QRS	37,24	7,4	36,08	6,9	37,12	7,4

2 Stunden						
	0Sec (M)	SD	60Sec (M)	SD	120Sec (M)	SD
RR	888,84	187,1	901,36	201,8	839,96	172,6
P	60,24	9,6	63,8	8,2	65,72	14,3
PR	143,72	15,2	145,56	13,9	144,8	16
QRS	39,76	11,3	39,96	10,8	38,96	9,7

3 Stunden						
	0Sec (M)	SD	60Sec (M)	SD	120Sec (M)	SD
RR	1025,08	214,2	965,6	175,8	804,88	177,1
P	60,44	2,9	60,52	4,9	57,07	6,8
PR	149,36	10,6	146,44	19,4	141,14	17,6

QRS	39,8	11,6	40,72	13,1	37	5,5
-----	------	------	-------	------	----	-----

Abb. 10 Mittelwerte + SD der EKG-Intervalle RR, P, PR, QRS der RDN-Gruppe in ms zu den jeweiligen Messzeitpunkten

3.1.3 Akute Auswirkungen der Medikamenten-Gruppe (β -Blocker, Atropin - NTP+Atenolol/Atropin vs. NTP allein)

3.1.3.1 Akute Auswirkungen nach Atenolol-Gabe

3.1.3.1.1 Auf das RTe(c)-Intervall

Im Verlauf eines zweiminütigen Schlafapnoe-Manövers mit vorheriger Atenololgabe konnten keine signifikanten Veränderungen des RTe(c)-Intervalls festgestellt werden.

3.1.3.1.2 Auf das Tp/Te(c)-Intervall

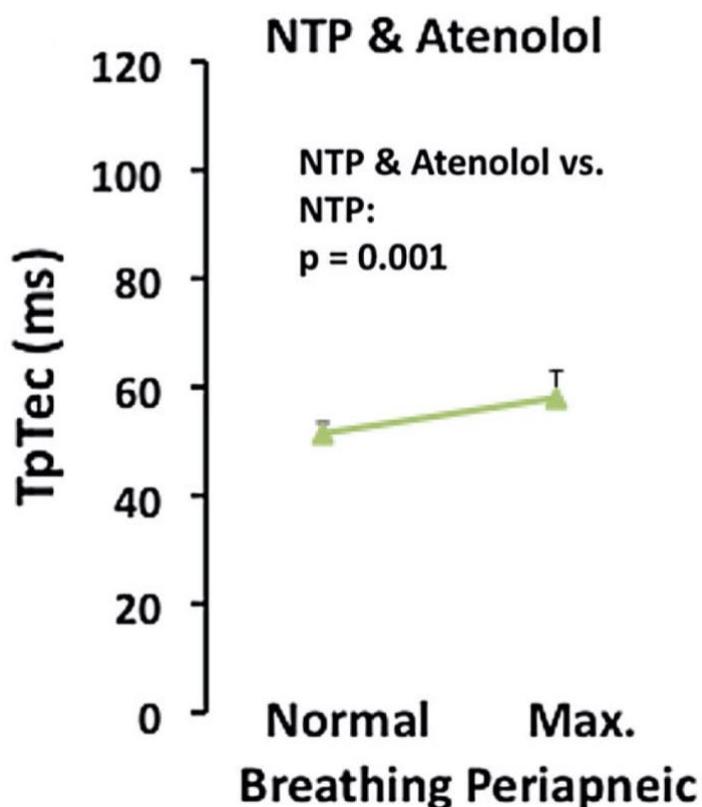


Abb. 11 Intra-apnoische Auswirkungen auf das Tp/Te(c)-Intervall nach Atenololgabe

Hier sieht man die peri-apnoischen Veränderungen des Tp/Te(c)-Intervalls nach Atenololgabe. Bei diesem Intervall ist eine signifikante Verlängerung der Strecke zu erkennen, die aber wie bei der zuvor ausgewerteten RDN-Gruppe geringer ausfällt als die Intervallverlängerung der NTP-Gruppe.

3.1.3.2 Akute Auswirkungen nach Atropin-Gabe

3.1.3.2.1 Auf das RTe(c)-Intervall

Bei einem Blick auf die peri-apnoischen Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall nach Atropingabe waren keine signifikanten Längenveränderungen zu verzeichnen.

3.1.3.2.2 Auf das Tp/Te(c)-Intervall

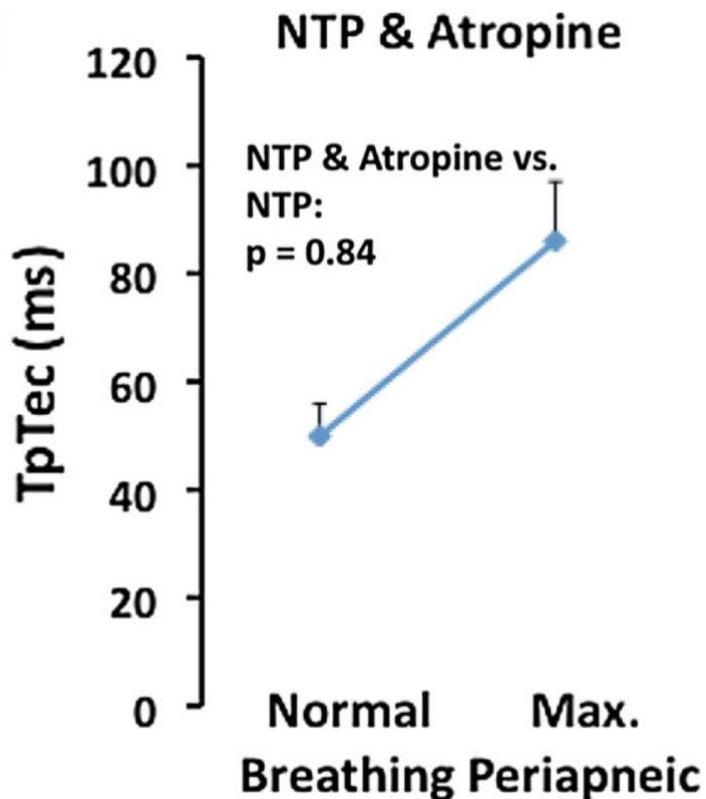


Abb. 12 Intra-apnoische Auswirkungen auf das Tp/Te(c)-Intervall nach Atropingabe

Auch bei einer Analyse des Tp/Te(c)-Intervalls ließen sich nach Atropingabe keine signifikanten Veränderungen feststellen.

3.1.4 Auswirkungen auf die Kontrollgruppe

Die Ergebnisse der Kontrollgruppe zeigten keinerlei Auffälligkeiten, es waren keine signifikanten Längenunterschiede der einzelnen EKG-Intervalle zu finden.

3.2 Auswirkungen repetitiver Apnoe-Ereignisse

Neben den intra-apnoischen Auswirkungen eines zweiminütigen Apnoe-Ereignisses wurden ebenfalls auch Auswirkungen repetitiver Apnoen bei normaler Atmung untersucht. Pro Stunde wurden vier obstruktiv respiratorische Ereignisse für jeweils zwei Minuten induziert. Gemessen wurden die Werte immer zur Baseline, also vor Beginn der Obstruktion jeweils zu Stunde 0, 2 und 3. Während der Auswertung der verschiedenen EKG-Intervalle fiel auf, dass sich ausschließlich Veränderungen bei der Länge der RTe(c)-Intervalle zeigten. Daher wird bei der Ergebnisdarstellung besonders auf dieses Intervall eingegangen. Andere Intervalle wie RR-Intervall, P-Welle, PR-Intervall und QRS-Komplex zeigten keine Auffälligkeiten und werden hier deshalb nicht weiter dargestellt. Die intra-apnoischen Verlängerungen des Tp/Te(c)-Intervalls, welche bei der Analyse akuter Auswirkungen eines zweiminütigen Apnoe-Ereignisses ins Auge fielen, waren reversibel. Folglich waren im Anschluss an repetitive Apnoe-Ereignisse unter normaler Atmung keine Verlängerungen des Tp/Te(c)-Intervalls mehr erkennbar.

3.2.1 Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die NTP-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall

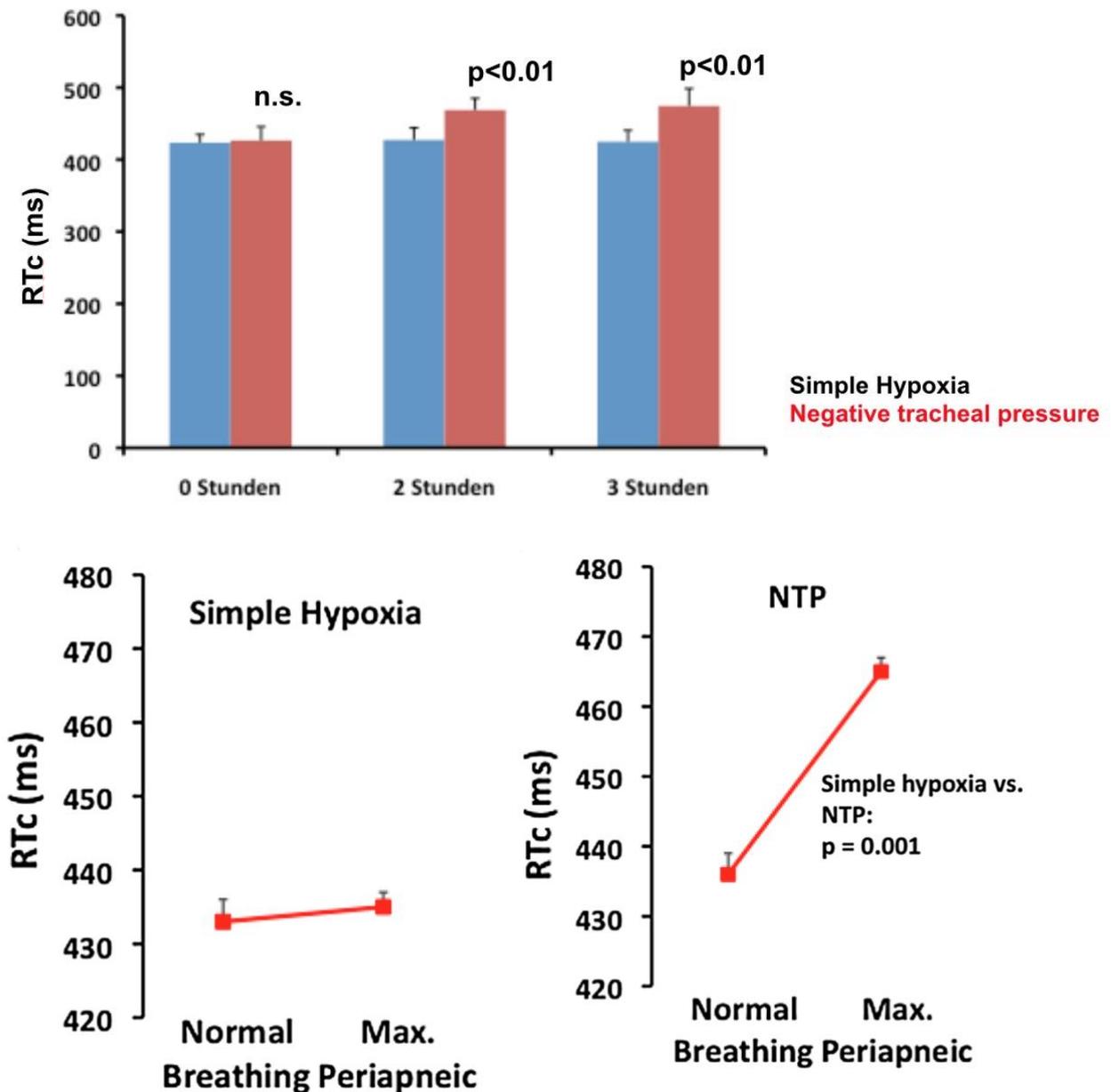


Abb. 13 Peri-apnoische Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall bei normaler Atmung (alleinige Hypoxie vs. NTP)

Während sich bei den Messergebnissen unter alleiniger Hypoxie keine Unterschiede erkennen ließen, fand im Beisein von NTP eine signifikante Verlängerung des RTe(c)-

Intervalls bei normaler Atmung statt. Diese Veränderungen fanden sich sowohl nach zwei als auch nach drei Stunden.

3.2.2 Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die RDN-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall

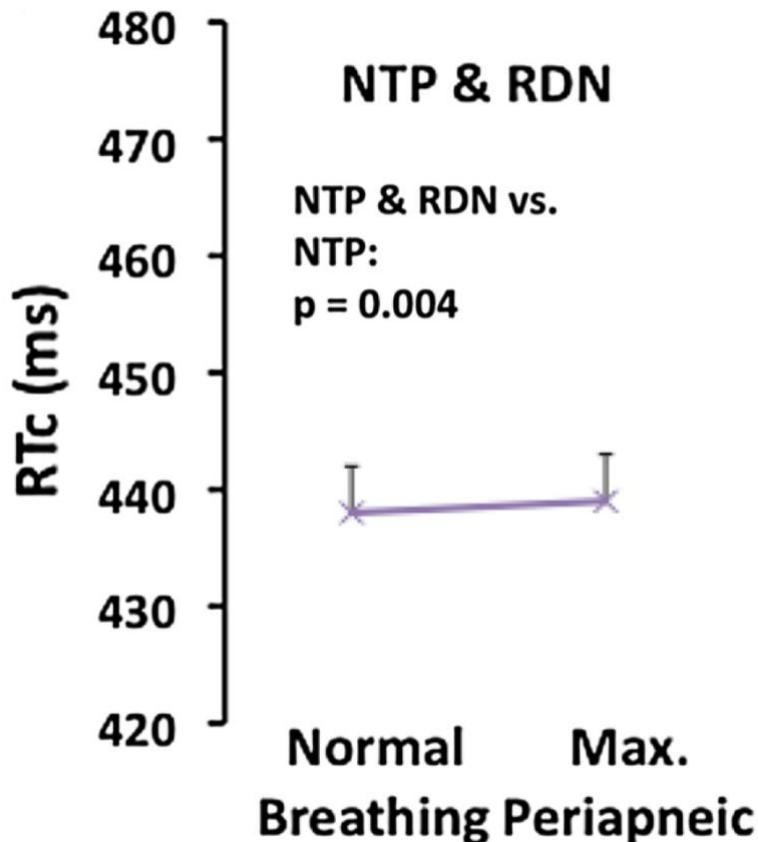


Abb 14. Peri-apnoische Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall der RDN-Gruppe

Wirft man einen Blick auf die Auswertung von Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die RDN-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall, ist zu erkennen, dass es auch bei den renal denervierten Schweinen zu einer signifikanten Verlängerung des Intervalls kam, die allerdings weniger stark ausgeprägt war als zuvor bei der reinen NTP-Gruppe.

3.2.3 Auswirkungen repetitiver Apnoen auf die Medikamenten-Gruppe in Bezug auf das RTe(c)-Intervall

3.2.3.1 Auswirkungen repetitiver Apnoen nach Atenololgabe

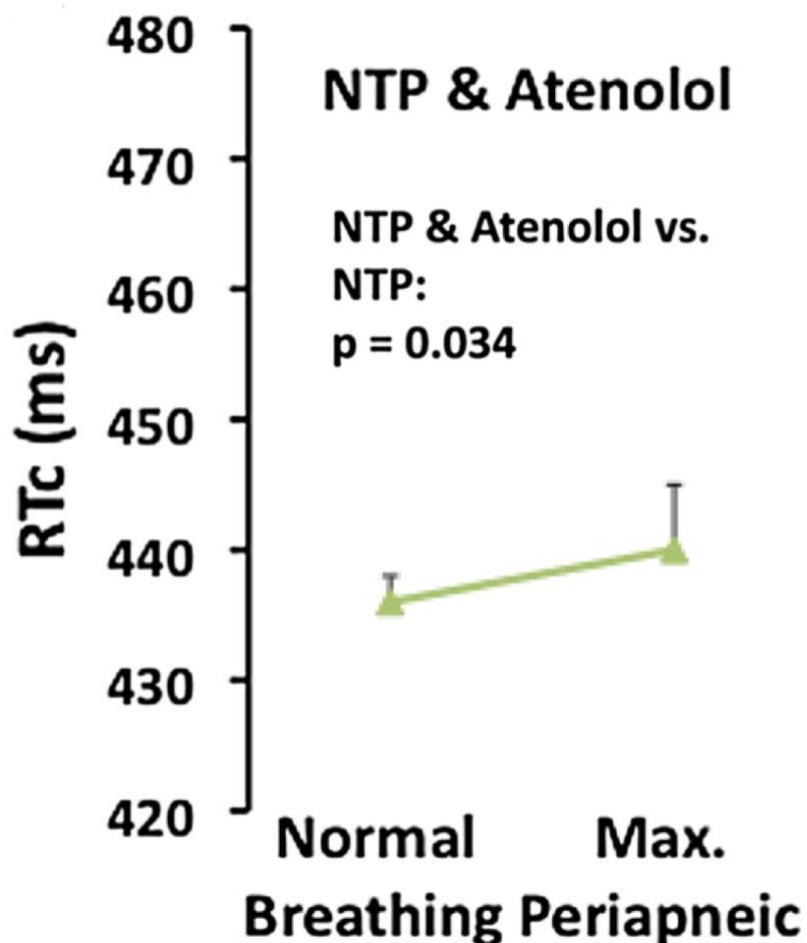


Abb. 15 Peri-apnoische Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall nach Atenololgabe

Der Graph zeigt den peri-apnoischen Verlauf des RTe(c)-Intervalls nach Atenololgabe. Es ist eine signifikante Verlängerung des Intervalls zu erkennen, allerdings fällt diese geringer aus als die der NTP-Gruppe unter normaler Atmung nach repetitiven Apnoen.

3.2.3.2 Auswirkungen repetitiver Apnoen nach Atropingabe

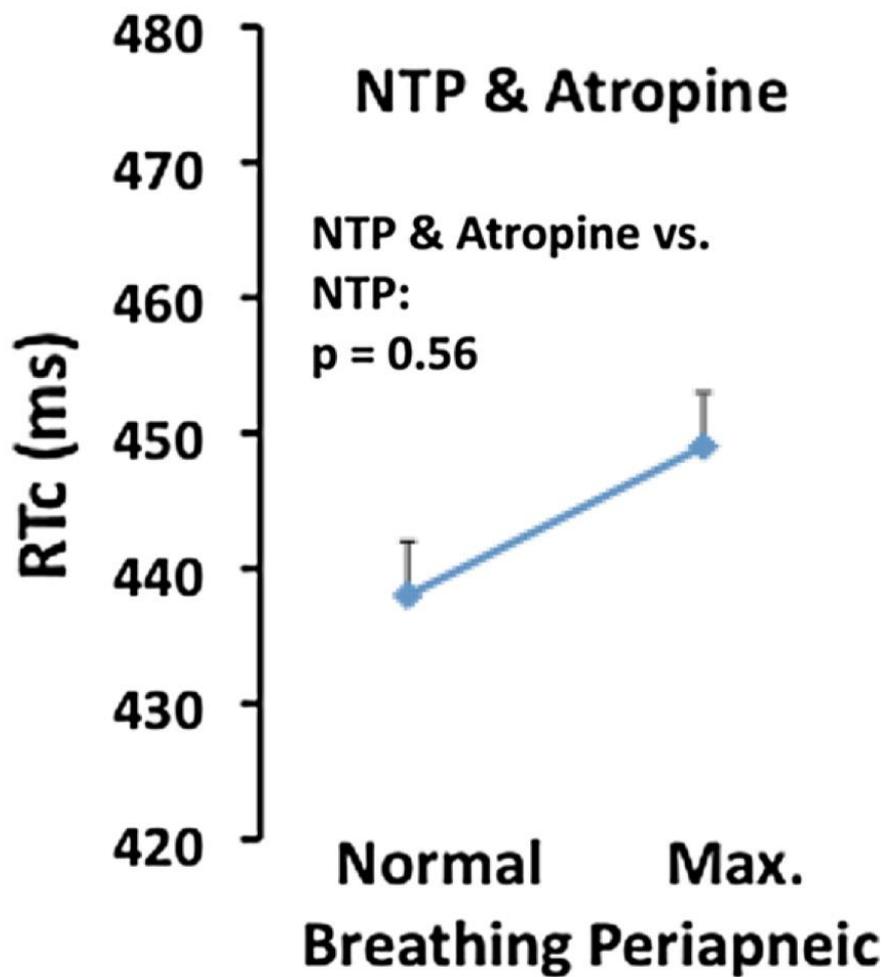


Abb. 16 Peri-apnoische Auswirkungen auf das RTe(c)-Intervall nach Atropingabe

Bei Betrachtung der Auswirkungen von Atropin auf den peri-apnoischen Verlauf sind keine signifikanten Längenveränderungen des RTe(c)-Intervalls zu verzeichnen.

3.3 Auswirkungen auf die Hämodynamik

Neben Einflüssen auf die Elektrophysiologie konnten weiterhin auch Einflüsse eines zweiminütigen Schlafapnoe-Ereignisses auf die Hämodynamik festgestellt werden. Dazu wurden am Versuchstier Messungen von Blutdruck einerseits und LV-Druck (linksventrikulärer Druck) andererseits vorgenommen.

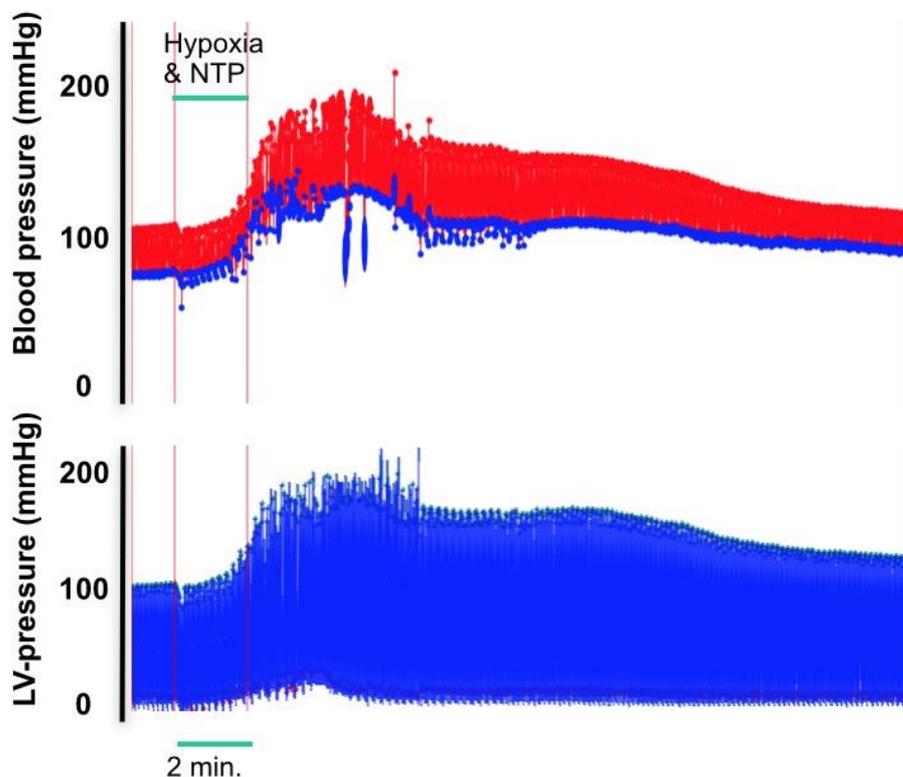


Abb. 17 Auswirkungen auf die Hämodynamik

Die Graphik zeigt, dass während eines zweiminütigen obstruktiv respiratorischen Ereignisses mit Hypoxie und NTP nur moderate Anstiege beider Druckkurven zu verzeichnen waren. Post-apnoeisch sieht man jedoch sowohl bei Blutdruck als auch bei LV-Druck starke Druckanstiege.

Gruppe	Intra-apn.	Post-apn. Max
Ctr		
1	73	95
2	94	103
3	116	111
4	109	98
5	73	95
M	93	100,4
SD	19,9	6,8

Gruppe	Intra-apn.	Post-apn. Max
NTP		
1	89	135
2	116	127
3	86	148
4	102	184
5	86	183
M	95,8	155,4
SD	13,1	26,7

Gruppe	Intra-apn.	Post-apn. Max
NTP+RDN		
1	106	128
2	85	130
3	89	108
4	87	106
5	96	109
M	92,6	116,2
SD	8,6	11,8

Systolische Blutdruckmittelwerte + SD (mmHg)				
Gruppe	Intra-apn.	SD	Post-apn. Max	SD
Ctrl	93	19,9	100,4	6,8
NTP	95,8	13,1	155,4	26,7
NTP+RDN	92,6	8,6	116,2	11,8

Abb. 18 Systolische Blutdruckwerte mit M + SD in mmHg intra- und post-apnoisch

Die Tabellen zeigen die systolischen Blutdruckwerte in mmHg von Kontrollgruppe, NTP-Gruppe und RDN-Gruppe jeweils intra-apnoisch und post-apnoisch. In der Kontrollgruppe ist ein Blutdruckanstieg von im Mittel 93mmHg auf 100mmHg zu verzeichnen. In der NTP-Gruppe erkennt man einen post-apnoischen Blutdruckanstieg von intra-apnoisch im Mittel von 95,8mmHg auf 155,4mmHg. Die RDN-Gruppe verzeichnet einen post-apnoischen Blutdruckanstieg von 92,6mmHg auf 116,2mmHg. Man erkennt, dass der größte post-apnoische Blutdruckanstieg in der NTP-Gruppe zu erkennen ist. In der RDN-Gruppe, bei der die Schweine zuvor einer renalen Denervation unterzogen worden waren, sind die Auswirkungen der negativ thorakalen Druckschwankungen also wesentlich geringer ausgeprägt als in der alleinigen NTP-Gruppe ohne RDN.

3.4 Zusammenfassung

Dies ist die erste Arbeit, die systematisch die dynamischen peri-apnoeischen Veränderungen der ventrikulären Repolarisation untersucht. In einem Tiermodell für obstruktive Schlafapnoe wurden entweder intermittierende Hypoxie-Episoden oder intermittierende Hypoxie plus angelegtem trachealem Unterdruck als Simulation obstruktiv respiratorischer Ereignisse genutzt, um die Veränderungen unterschiedlicher EKG Parameter während kontinuierlicher EKG Registrierungen zu beurteilen.

Mit Hilfe dieses Tiermodells konnten wir erstmals zeigen, dass simulierte obstruktive respiratorische Ereignisse (intermittierende Hypoxie plus angelegtem trachealem Unterdruck (NTP-induziert)) zu ausgeprägten Veränderungen der ventrikulären Repolarisation (sowohl des RTe-Intervals als Marker der globalen ventrikulären Repolarisation als auch des Tp/Te-Intervals als Marker der transmuralen Repolarisation) führten. Episoden mit vergleichbarer Hypoxie aber ohne angelegtem Unterdruck dahingegen führten zu deutlich geringeren Veränderungen der betrachteten EKG Parameter. Sympathikusmodulation sowohl durch RDN als auch durch Atenolol konnte die NTP-induzierte Veränderung der ventrikulären Repolarisation deutlich vermindern.

4 Diskussion

Anhand der Versuche am Tiermodell wurde erforscht, welche Mechanismen während eines obstruktiv-respiratorischen Ereignisses zu beobachteten EKG-Veränderungen und somit möglichen Arrhythmien führen können.

4.1 Hypoxie und arrhythmogenes Potenzial

Im Falle der alleinigen Hypoxie konnten keine signifikanten Veränderungen von RTe(c)-Intervall oder Tp/Te(c)-Intervall gefunden werden, die als Marker für Arrhythmogenität eingesetzt wurden. Frühere Studien vermuteten einen Zusammenhang zwischen starken Sauerstoffentsättigungen und Arrhythmieentstehung bei OSA-Patienten (84). Bei Probanden mit Sättigungsabfällen unter 60% war ein signifikanter Anstieg von ventrikulären Extrasystolen zu verzeichnen. In einer Studie von Gami et al. wurde die Assoziation zwischen OSA und dem Risiko eines SCD untersucht. Es wurde ein direkter Zusammenhang zwischen dem OSA Schweregrad und dem Risiko einen SCD zu erleiden, festgestellt. Sowohl ein erhöhter AHI als auch eine stärkere Sauerstoffentsättigung wurden mit einem erhöhten Risiko in Verbindung gebracht. Daraufhin vermuteten Gami et al. Hypoxie als wichtigen Pathogenesefaktor für die Entstehung einer ventrikulären Arrhythmie (64). Die Ergebnisse unserer Versuche zeigen jedoch, dass alleinige Hypoxie nicht ausreicht hat, um eine Veränderung von Repolarisationszeit oder transmuraler Dispersion auszulösen.

4.2 NTP und arrhythmogenes Potenzial

Obstruktiv respiratorische Ereignisse sind gekennzeichnet durch eine Okklusion der oberen Atemwege. Die Atemanstrengungen des Körpers gegen diese geschlossenen Atemwege erzeugen im Thorax starke Schwankungen der intrathorakalen Drücke und können Unterdrücke bis zu -80mbar erreichen (9). Nur im Beisein dieser negativ intrathorakalen Druckschwankungen wurde in unseren Versuchen intra-apnoisch eine

signifikante Verlängerung des Tp/Te(c)-Intervalls, also der transmuralen Dispersion des Ventrikels, nachgewiesen. In einer Studie von Sökmen et al. wurden verschiedene Parameter der ventrikulären Repolarisation während, vor und nach einer Apnoe untersucht. Passend zu unseren Ergebnissen konnte hierbei ebenfalls intra-apnoisch eine signifikante Verlängerung des Tp/Te-Intervalls gemessen werden (85). CSA und OSA weisen beide eine Hypoxie während der Apnoen auf, doch nur bei OSA kommt es zu NTP. Es liegt nahe, dass also NTP den entscheidenden Faktor bei der Entstehung von Arrhythmien darstellt und somit Arrhythmien häufiger mit OSA als mit CSA vergesellschaftet zu sein scheinen. Schlatzer et al. untersuchten anhand von 44 Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern Auswirkungen von intrathorakalen Druckschwankungen auf das Auftreten von APBs und Veränderungen von ventrikulärer Repolarisation (QT(c)- und Tp/Te(c)-Intervall). Während eines Müller-Manövers zeigte sich eine signifikante Verlängerung von sowohl QT(c)- (+17,3ms, $p < 0,001$) als auch Tp/Te(c)-Intervallen (+4,3ms, $p = 0,005$). Ausschließlich ein MM zeigte signifikante Verlängerungen von sowohl QT(c)- als auch Tp/Te(c)-Intervallen, während bei simulierter CSA mit reiner Hypoxie keine Veränderungen beobachtet werden konnten (86). Es ließen sich außerdem wesentlich häufiger APBs während eines Müller-Manövers finden als während normaler Atmung ($p = 0,001$), was eine Entstehung von Vorhofflimmern begünstigen könnte (87). Passend dazu konnten in Tierversuchen Arrhythmien des Vorhofes im Beisein von NTP ausgelöst werden, während Hypoxie allein keine Veränderung des Herzrhythmus erzeugen konnte (82,88). Diese Erkenntnisse tragen zu Erklärungsversuchen bei, weshalb obstruktive Schlafapnoe stärker mit Arrhythmien assoziiert zu sein scheint als zentrale Schlafapnoe.

4.2.1 NTP und Aktivierung des autonomen Nervensystems

Es sind verschiedene Thesen im Umlauf, die sich damit beschäftigen, inwiefern NTP mit einer Entstehung von Arrhythmien zusammenhängen könnte. Einige Beobachtungen weisen darauf hin, dass NTP in engem Zusammenhang mit dem autonomen Nervensystem stehen. Unsere Ergebnisse zeigten eine signifikante Verlängerung der transmuralen Dispersion (Tp/Te(c)-Intervall) während der Simulation einer akuten obstruktiven Apnoephase mit Anlage von NTP bis -80mmHg (NTP-Gruppe). Eine Verlängerung dieses Intervalls lag außerdem bei der RDN- und

Atenolol-Gruppe vor, mit dem Unterschied, dass die Signifikanz der Verlängerung deutlich geringer ausgeprägt war. Im Falle repetitiver Apnoen mit Anlage von NTP war eine signifikante Verlängerung des RTe(c)-Intervalls auch bei normaler Atmung zu erkennen. Hierbei lag die stärkste Signifikanz der Intervallverlängerung wieder bei den Schweinen der NTP-Gruppe. Bei den Gruppen mit renaler Denervation und Atenololgabe war zwar immer noch eine Verlängerung des Intervalls zu erkennen, welche aber deutlich geringer ausgeprägt war als in der NTP-Gruppe.

Eine Aktivierung des sympathischen Nervensystems durch negativ intrathorakale Druckschwankungen scheint für die beschriebenen Intervallverlängerungen und damit für die mögliche Entstehung von Arrhythmien eine wichtige Rolle zu spielen. Denn unsere Ergebnisse zeigen eine Abschwächung der elektrophysiologischen Intervallverlängerungen durch Beeinflussung des sympathischen Nervensystems (Atenololgabe und renale Denervation). Als man bei gesunden Probanden ein Müller-Manöver simulierte, konnte eine Steigerung der sympathischen Nervenaktivität nachgewiesen werden (81). Auch Schlatzer et al. beschrieben in ihren Versuchen während eines MM zusätzlich zu den QT(c)- und Tp/Te(c)-Verlängerungen gegen Ende der Apnoe einen deutlichen Anstieg der Herzfrequenz, weshalb sie die Ursache der ventrikulären Repolarisationsveränderungen durch NTP ebenfalls im sympathischen Nervensystem vermuteten (86). Während obstruktiv respiratorischer Ereignisse von OSA Patienten wurde eine erhöhte sympathische Aktivität von Nervenzellen in Muskeln festgestellt (78). Doch nicht nur während der Nacht war diese Überaktivität festzustellen, auch am Tag verzeichneten OSA-Patienten eine Aktivität des Sympathikus, die weit über den Werten von Probanden ohne OSA lag (89). Passend dazu wurden erhöhte Blutdruckwerte, eine erhöhte Herzfrequenz und eine reduzierte Herzfrequenzvariabilität gesehen (90). Die Tatsache, dass erhöhte Blutdruckwerte mittels CPAP Therapie gesenkt werden konnten, während sich durch alleinige Sauerstofftherapie keine Reduktion finden ließ, deutet ebenfalls darauf hin, dass NTP eine zentrale Ursache bei der Aktivierung des Sympathikus darstellt (91). Des Weiteren wurde eine erhöhte sympathische Aktivität im Sinne einer Erhöhung der Katecholamine im Morgenurin bei Probanden mit OSA festgestellt, bei denen ein Entzug von CPAP-Therapie über zwei Wochen stattfand (92).

Bei den Versuchen zu NTP in Bezug auf das Auslösen von Vorhofflimmern an einem weiteren Tiermodell konnte ebenfalls verdeutlicht werden, dass das autonome Nervensystem mit NTP in enger Verbindung zu stehen scheint. Die verkürzte Refraktärzeit, die sich ausschließlich im Beisein von NTP zeigte und die gleichzeitig erhöhte Induzierbarkeit des Vorhofflimmerns konnten mithilfe von Atropingabe, Vagotomie, Betarezeptorblockade und renaler Denervation beeinflusst werden (82,83,93,94).

4.3 Klinische Implikation

Aufgrund der hohen Komorbidität von SBAS und kardiovaskulären Erkrankungen sowie einer Prognoseverschlechterung der CVD bei weiterbestehendem SBAS (40,95), steht das Erkennen der Atmungsstörungen und die Suche nach der bestmöglichen Therapie der SBAS im Zentrum der Forschung. Bei Untersuchungsgruppen mit OSA-Patienten, die eine CPAP Intervention erhielten, konnten positive Entwicklungen der kardiovaskulären Erkrankung erzielt werden. Eine Therapie von OSA trägt somit nicht nur zur Reduktion der Schlafapnoe an sich, sondern auch der kardialen Komorbiditäten bei. Diese Ergebnisse verdeutlichen den nicht zu unterschätzenden Zusammenhang zwischen SBAS und kardiovaskulären Erkrankungen und heben die Wichtigkeit und den möglichen Benefit von Screening Untersuchungen auf vorliegende SBAS bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen hervor. Weiterhin ist es wichtig, die jeweilige Form der SBAS zu unterscheiden. Unsere Daten zeigen bei obstruktiven Ereignissen, bei denen negativ thorakale Druckschwankungen vorhanden sind, ein erhöhtes arrhythmogenes Potenzial, gemessen an Veränderungen der ventrikulären Repolarisation und transmuralen Dispersion. Im Kontrast dazu sahen wir bei alleiniger Hypoxie, die eine zentrale Schlafapnoe simulieren sollte, keine entsprechenden Veränderungen von ventrikulärer Repolarisation und transmuraler Dispersion. Daher erscheint es essentiell, eine Unterscheidung der beiden schlafbezogenen Atmungsstörungen durchzuführen, um das vorliegende arrhythmogene Risiko abzuschätzen. Da zentrale Schlafapnoe sehr häufig mit Herzinsuffizienz mit reduzierter LV-Funktion assoziiert ist, kann diese Form der Schlafapnoe jedoch als Marker für das Vorliegen einer

Herzinsuffizienz genutzt werden, die selbst ein erhöhtes arrhythmogenes Substrat darstellt.

Die Unterscheidungsnotwendigkeit der beiden SBAS wird weiterhin deutlich, wenn man Therapieversuche betrachtet. Während die CPAP-Therapie für OSA als Goldstandard gilt, gibt es für CSA noch keine einheitliche Therapieempfehlung. In der CANPAP-Studie wurden Auswirkungen von CPAP-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CSA/CSR untersucht. Entgegen der Erwartungen konnten nicht die gewünschten Erfolge im Sinne von Verbesserung der Morbidität und Mortalität gezeigt werden (96). Letztendlich wurde keine Empfehlung zur Nutzung von CPAP-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz und CSA/CSR ausgesprochen (96,97). Nachdem die gewünschten Effekte durch CPAP ausblieben, wurden Studien zu Effekten von ASV bei CSA/CSR entworfen. Daten zur SERVE-HF Studie, die Auswirkungen von ASV-Therapie bei Patienten mit Herzinsuffizienz (NYHA II-IV), einem LVEF<45% und ausschließlich CSA/CSR (AHI>15, zentraler AHI>50%) untersuchte, überraschten mit ihren Ergebnissen. Die eingesetzte ASV-Therapie konnte zwar eine Reduktion des AHI und damit eine erfolgreiche Reduktion der CSA erreichen. Beim Vergleich von Interventionsgruppe zu Kontrollgruppe wurde allerdings sowohl eine erhöhte Gesamtmortalität mit 34,8% zu 29,3% (95%-CI 1,06 – 1,55; P = 0,01) als auch kardiovaskuläre Mortalität mit 29,9% zu 24,0% (95%-CI 1,09 - 1,65; P=0,006) festgestellt (98). Daher sollte fortan keine Empfehlung der ASV-Therapie für Patienten mit HFrEF <45% und bestehender CSA/CSR mehr ausgesprochen werden. Stattdessen sollte vorerst die optimale Therapie der gleichzeitig bestehenden CVD im Vordergrund stehen (99).

Die unerwarteten Ergebnisse der CANPAP- und SERVE-HF Studie unterstützen die aufgestellte These, dass OSA und CSA sich wesentlich in ihrem zugrundeliegenden Mechanismus unterscheiden und deshalb die gleiche Therapieform möglicherweise nicht die gleichen Ergebnisse erbringen konnte. Aufgrund unserer Datenlage konnte kein direkter Zusammenhang zwischen alleiniger Hypoxie ohne NTP und einem arrhythmogenen Potenzial gefunden werden. Anhand der Ergebnisse der SERVE-HF Studie kann vermutet werden, dass CSA/CSR sogar einen protektiven Effekt auf Patienten mit HFrEF haben könnte (99). Die bei CSA/CSR auftretende Hyperventilation und die damit einhergehende Hypokapnie, die in Experimenten

Kardiotoxizität mindern konnte, könnte durch die ASV Therapie unterbunden worden sein und sich somit negativ auf die Entstehung von Arrhythmien ausgewirkt haben (99-101).

Unsere Daten sehen die negativ thorakalen Druckschwankungen als essenziellen Unterscheidungsfaktor, der für das erhöhte proarrhythmogene Potenzial verantwortlich ist, was im Bereich der obstruktiven Ergebnisse gefunden wurde. Denn die Ergebnisse des Tiermodells für Schlafapnoe zeigten eine Verlängerung der Repolarisationszeit und eine vergrößerte transmurale Dispersion nur bei OSA, jedoch nicht bei CSA/CSR, was als Vulnerabilität für ventrikuläre Arrhythmien gedeutet werden kann und wahrscheinlich durch Aktivierung des Sympathikus verursacht wurde. Aus diesem Grund kann zusätzlich zu der CPAP-Therapie der obstruktiven Schlafapnoe eine pharmakologische oder instrumentelle sympathische Modulation zielführend sein. Unsere Daten konnten zeigen, dass die Auswirkungen der negativ thorakalen Druckschwankungen auf ventrikuläre Repolarisation und transmurale Dispersion durch Betablocker (Atenolol-Gruppe) oder renale Denervation (RDN-Gruppe) abgeschwächt werden konnten. In einem weiteren Tiermodell wurde gezeigt, dass wiederholte tracheale Okklusionen zu einem post-apnoischen Blutdruckanstieg, einer erhöhten Plasma-Renin-Aktivität und Aldosteronkonzentration führten. Durch renale Denervation der Schweine konnten diese Veränderungen deutlich abgeschwächt werden. Diese Ergebnisse zeigen ebenfalls die Rolle der sympathischen Aktivität bei obstruktiven Ereignissen und daraus folgenden therapeutischen Möglichkeiten (102). Eine weitere Studie untersuchte Auswirkungen einer renalen Denervation bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie, bei denen zuvor ein Phäochromozytom ausgeschlossen worden war. Die durchgeführte renale Denervation zeigte sowohl eine signifikante Blutdrucksenkung der Patienten als auch eine signifikante Reduktion der kardialen sympathischen Aktivität (103).

4.4 Hypertonie und das autonome Nervensystem

Im Falle von Patienten mit gleichzeitig bestehender CVD und OSA konnte gezeigt werden, dass nur CPAP Therapie einen signifikanten Erfolg bezüglich einer Abnahme der Blutdruckamplitude zeigen konnte (8). Eine alleinige Sauerstofftherapie während

der Nacht konnte keine signifikanten Blutdruckabfälle der Patienten erzielen. Diese Ergebnisse unterstützen nochmals die These, dass bei OSA nicht Hypoxie allein der Auslöser für sowohl Hypertonie als auch Veränderungen der ventrikulären Repolarisation und damit möglicher proarrhythmogener Potenziale zu sein scheint.

Unsere Ergebnisse zeigten während eines simulierten Apnoe-Ereignisses mit Hypoxie und NTP keine signifikanten Veränderungen der Blutdruckamplitude oder des LV-Druckes. Post-apnoisch verzeichneten wir jedoch deutliche Druckerhöhungen beider Messwerte. Bei einer großen Metaanalyse wurden in fünf randomisiert kontrollierten Studien Auswirkungen von CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und resistenter Hypertonie auf Blutdruckwerte bei Tag und Nacht untersucht (104-108). Es ergab sich insgesamt eine signifikante Reduktion von sowohl 24h-systolischen Blutdruckwerten um 4,78 mmHg (95%-CI 7,95 - 1,61; P=0,003), 24h-diastolischen Blutdruckwerten um 2,95 mmHg (95%-CI 5,37 - 0,53; P=0,02), als auch des nächtlichen diastolischen Blutdrucks um 1,53 mmHG (95%-CI, 3,07 – 0,00 ; P=0,05) (109). Bei der Analyse zeigten sich nachts sogar größere Blutdruck Reduktionen als am Tag. In Anbetracht der Tatsache, dass nächtliche Blutdruck-Werte einen besseren Vorhersagewert für kardiovaskuläre Ereignisse darstellen sollen (110,111) und Patienten mit fehlender Blutdruck-Senkung eine erhöhte Gesamtmortalität aufzuweisen scheinen (112), würde eine Verbesserung gerade der nächtlichen Blutdruck-Werte durch eine CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA vor allem bei resistenter Hypertonie und Non-Dippern, die sich vermehrt bei OSA-Patienten finden lassen, prognostisch von großem Vorteil sein. Gerade bei solchen Patienten wird eine CPAP-Therapie zur Unterstützung der Hypertonie auch durch Organisationen wie der AHA empfohlen (113).

Als mögliche Ursache der fehlenden Blutdruck-Senkung bei OSA-Patienten wurde die sympathische Aktivität genannt (14). Bei einer Studie von Somers et al. fand man eine generell erhöhte sympathische Aktivität von OSA-Patienten, die während der Nacht weiter zunahm. Gleichzeitig fand sich nachts ein Anstieg des Blutdrucks. Mithilfe von CPAP-Therapie konnten sowohl Blutdruck als auch sympathische Aktivitätswerte gesenkt werden (114). Im Vergleich dazu zeigte die sympathische Aktivität bei nicht Erkrankten keinen vergleichbaren Anstieg (78). Eine Beobachtungsstudie von Marin et al. wies auf ein erhöhtes Risiko kardiovaskulärer Ereignisse bei schwerer OSA hin und zeigte eine Reduktion dieses Risikos bei gleichzeitiger CPAP-Therapie (115).

Passend zu der These, dass SBAS eine Proarrhythmogenität ausübt und sich mögliche Veränderungen nicht durch Hypertonie erklären lassen, zeigten auch Mari Amino et al. mit ihrer Studie (116). Es war zu erkennen, dass Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen und begleitender Hypertonie eine hohe Prävalenz für Veränderungen von sowohl De- als auch Repolarisation zeigten und eine relative sympathische Überaktivität aufwiesen. Im Vergleich dazu ließen sich in der Gruppe mit reinen schlafbezogenen Atmungsstörungen bzw. reiner Hypertonie weniger Veränderungen finden. Diese Ergebnisse sprechen dafür, dass eine Kombination aus schlafbezogenen Atmungsstörungen und Hypertonie ein besonders hohes Potential für arrhythmogene Veränderungen besitzt, wobei die Aktivierung des Sympathikus eine zentrale Rolle zu spielen scheint.

4.5 Klinische Relevanz

Da die Prävalenz von OSA Patienten immer weiter ansteigt und viele Studien zeigen, dass ein Zusammenhang zwischen der Erkrankung und gefürchteten Komplikationen im kardiovaskulären Bereich besteht, ist es als Ziel anzusehen, die Aufmerksamkeit aller medizinischen Bereiche auf dieses Krankheitsbild zu lenken, um die nicht diagnostizierten Patienten zu erkennen und richtig zu behandeln (117). Aus diesem Grund ist die Erforschung der zugrundeliegenden Mechanismen der pathophysiologischen Ereignisse von großer Wichtigkeit, um weitere therapeutische Angriffspunkte zu erkunden und somit zur Senkung von Morbidität und Mortalität beizutragen (118).

5 Literaturverzeichnis

1. Anker SD, Haehling von S, Germany R. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Indian Heart J.* 2016 Apr;68 Suppl 1:S69–76.
2. Barthlen GM. Schlafdiagnostik (Polysomnographie). In: *Klinische Pneumologie*. Berlin, Heidelberg: Springer, Berlin, Heidelberg; 2002. pp. 103–11.
3. Aung K. In suspected OSA, home respiratory polygraphy was noninferior to polysomnography for reducing symptoms. *Ann Intern Med. American College of Physicians*; 2018 Feb 20;168(4):JC20–0.
4. Lindemann J, Augenstein B, Stupp F, Saul B, Reichert M, Riepl R, et al. Diagnostische Genauigkeit ambulanter Polygraphiegeräte. *HNO*. 1st ed. Springer Medizin; 2017 Jan 11;65(2):134–40.
5. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, et al. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter “Sleep-Related Breathing Disorders in Adults,” short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)*. Springer Medizin; 2017;21(4):290–301.
6. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep. American Academy of Sleep Medicine*; 2009 Feb;32(2):150–7.
7. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008 Feb 15;5(2):136–43.
8. Gottlieb DJ, Punjabi NM, Mehra R, Patel SR, Quan SF, Babineau DC, et al. CPAP versus Oxygen in Obstructive Sleep Apnea. <http://dxdoi.org/101056/NEJMoa1306766>. *Massachusetts Medical Society*; 2014 Jun 11;370(24):2276–85.
9. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2011 Jan 11;57(2):119–27. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109710043354>
10. Fleetham J, Ayas N, Bradley D, Ferguson K, Fitzpatrick M, George C, et al. Canadian Thoracic Society guidelines: diagnosis and treatment of sleep disordered breathing in adults. Vol. 13, *Canadian respiratory journal*. Hindawi Publishing Corporation; 2006. pp. 387–92.
11. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007 Feb;131(2):595–607.
12. Naughton MT. Epidemiology of central sleep apnoea in heart failure. *Int J Cardiol*. 2016 Mar;206 Suppl:S4–7.

13. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 Sep;7(9):E298–310. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=26543619&retmode=ref&cmd=prlinks>
14. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *J Am Coll Cardiol*. 2008 Aug;52(8):686–717.
15. Linz B, Böhm M, Linz D. [Update: Cardiovascular Sleep Medicine]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2017 Jun;142(12):912–23.
16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. Massachusetts Medical Society; 1993 Apr 29;328(17):1230–5.
17. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American Journal of Epidemiology*. Oxford University Press; 2013 May 1;177(9):1006–14.
18. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. Elsevier; 2015 Apr;3(4):310–8.
19. BaHammam AS, Obeidat A, Barataman K, Bahammam SA, Olaish AH, Sharif MM. A comparison between the AASM 2012 and 2007 definitions for detecting hypopnea. *Sleep Breath*. Springer Berlin Heidelberg; 2014 Dec;18(4):767–73.
20. Heinrich J, Spießhöfer J, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Implications of revised AASM rules on scoring apneic and hypopneic respiratory events in patients with heart failure with nocturnal Cheyne-Stokes respiration. Vol. 19, *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung*. 2015. pp. 489–94.
21. Tan A, Cheung YY, Yin J, Lim W-Y, Tan LWL, Lee C-H. Prevalence of sleep-disordered breathing in a multiethnic Asian population in Singapore: A community-based study. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):943–50.
22. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Parker L, Stepnowsky C, Kullen A, et al. Natural history of sleep disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1993 Dec;16(8 Suppl):S25–9.
23. Sforza E, Gauthier M, Crawford-Achour E, Pichot V, Maudoux D, Barthélémy JC, et al. A 3-year longitudinal study of sleep disordered breathing in the elderly. *Eur Respir J*. European Respiratory Society; 2012 Sep;40(3):665–72.
24. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. American Medical Association; 2002 Apr 22;162(8):893–900.

25. Bixler EO, Vgontzas AN, Have Ten T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. American Thoracic Society New York, NY; 1998 Jan;157(1):144–8.
26. BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN H-M, HAVE ten T, REIN J, VELA-BUENO A, et al. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3):608–13.
27. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kössi J, Virtanen J, Luostarinen M, Pihlajamäki J, et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnoea Among Patients Admitted for Bariatric Surgery. A Prospective Multicentre Trial. *OBES SURG*. Springer US; 2015 Nov 11;26(7):1384–90.
28. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. CLINICAL REVIEW ARTICLE: Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2000 Oct;4(5):435–52.
29. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* [Internet]. 2015 Dec;29(12):705–12. Available from: <http://www.nature.com/doi/10.1038/jhh.2015.15>
30. WORSNOP CJ, NAUGHTON MT, BARTER CE, MORGAN TO, ANDERSON AI, Pierce RJ. The Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 Jan;157(1):111–5.
31. FLETCHER EC, DeBEHNKE RD, LOVOI MS, GORIN AB. Undiagnosed Sleep Apnea in Patients with Essential Hypertension. *Ann Intern Med*. American College of Physicians; 1985 Aug 1;103(2):190–5.
32. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens*. 2001 Dec;19(12):2271–7.
33. Loreda JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Sleep quality and blood pressure dipping in obstructive sleep apnea. *American Journal of Hypertension*. 2001 Sep;14(9 Pt 1):887–92.
34. Portaluppi F, Provini F, Cortelli P, Plazzi G, Bertozzi N, Manfredini R, et al. Undiagnosed sleep-disordered breathing among male nondippers with essential hypertension. *J Hypertens*. 1997 Nov;15(11):1227–33.
35. Fava C, Dorigoni S, Vedove FD, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With OSA/Hypopnea: A Systematic Review and Meta-analysis. *Chest*. American College of Chest Physicians; 2014 Apr 1;145(4):762–71.
36. Huang Z, Zheng Z, Luo Y, Li S, Zhu J, Liu J. Prevalence of sleep-disordered breathing in acute coronary syndrome: a systemic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2016 Aug 22.

37. Leão S, Conde B, Fontes P, Calvo T, Afonso A, Moreira I. Effect of Obstructive Sleep Apnea in Acute Coronary Syndrome. *Am J Cardiol*. Elsevier; 2016 Apr 1;117(7):1084–7.
38. MacDonald M, Fang J, Pittman SD, White DP, Malhotra A. The current prevalence of sleep disordered breathing in congestive heart failure patients treated with beta-blockers. *J Clin Sleep Med*. American Academy of Sleep Medicine; 2008 Feb 15;4(1):38–42.
39. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. - PubMed - NCBI. *Eur J Heart Fail*. 2007 Mar 3;9(3):251–7.
40. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, et al. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*. 2015 Apr 23;104(9):705–18.
41. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High Prevalence of Sleep Apnea in Heart Failure Outpatients: Even in Patients With Preserved Systolic Function. *Journal of Cardiac Failure*. 2011 May;17(5):420–5.
42. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest*. 1997 Jun;111(6):1488–93.
43. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. <http://dxdoi.org/101056/NEJMoa022479>. Massachusetts Medical Society; 2009 Oct 7;348(13):1233–41.
44. American Academy of Sleep Medicine, Selim BJ, Koo BB, Qin L, Jeon S, Won C, et al. The Association between Nocturnal Cardiac Arrhythmias and Sleep-Disordered Breathing: The DREAM Study. - PubMed - NCBI. *J Clin Sleep Med*. 2016 Jun 15;12(06):829–37.
45. Lavergne F, Morin L, Armitstead J, Benjafeld A, Richards G, Woehrle H. Atrial fibrillation and sleep-disordered breathing. *J Thorac Dis*. AME Publications; 2015 Dec;7(12):E575–84.
46. Hersi AS. Obstructive sleep apnea and cardiac arrhythmias. *Annals of Thoracic Medicine*. Medknow Publications; 2010;5(1):10–7.
47. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. - PubMed - NCBI. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006 Apr 15;173(8):910–6.
48. Padeletti M, Zacà V, Mondillo S, Jelic S. Sleep-disordered breathing increases the risk of arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Medicine*. 2014 May;15(5):411–6.

49. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. The Oxford University Press; 2008 Jul 1;29(13):1662–9.
50. Bitter T, Langer C, Vogt J, Lange M, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Deutsches Ärzteblatt International*. Deutscher Ärzte-Verlag GmbH; 2009 Mar;106(10):164–70.
51. Kanagala R. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. - PubMed - NCBI. *Circulation*. 2003 May 12;107(20):2589–94.
52. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, et al. Relation of the Severity of Obstructive Sleep Apnea in Response to Anti-Arrhythmic Drugs in Patients With Atrial Fibrillation or Atrial Flutter. *Am J Cardiol*. 2012 Aug;110(3):369–72.
53. Ng CY, Liu T, Shehata M, Stevens S, Chugh SS, Wang X. Meta-Analysis of Obstructive Sleep Apnea as Predictor of Atrial Fibrillation Recurrence After Catheter Ablation. *Am J Cardiol*. 2011 Jul;108(1):47–51.
54. Bitter T, NÖLKER G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Predictors of Recurrence in Patients Undergoing Cryoballoon Ablation for Treatment of Atrial Fibrillation: The Independent Role of Sleep-Disordered Breathing. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. 2011 Sep 2;23(1):18–25.
55. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Kotkowski M, Kozluk E, et al. Presence and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations — a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath*. Springer Berlin Heidelberg; 2015 Jan 8;19(3):849–56.
56. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K, et al. Safety and Efficacy of Pulmonary Vein Antral Isolation in Patients With Obstructive Sleep Apnea Clinical Perspective. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*. American Heart Association, Inc; 2010 Oct 1;3(5):445–51.
57. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2019 Mar 1;278:133–6.
58. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, et al. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol [Internet]*. 2009 Nov 3;54(19):1797–804. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0735109709026709>
59. Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *American Journal of Cardiology*. 1983 Sep 1;52(5):490–4.

60. Fichter J, Bauer D, Arampatzis S, Fries R, Heisel A, Sybrecht GW. Sleep-related breathing disorders are associated with ventricular arrhythmias in patients with an implantable cardioverter-defibrillator. *Chest*. 2002 Aug;122(2):558–61.
61. Koshino Y, Satoh M, Katayose Y, Kuroki K, Sekiguchi Y, Yamasaki H, et al. Sleep apnea and ventricular arrhythmias: Clinical outcome, electrophysiologic characteristics, and follow-up after catheter ablation. - PubMed - NCBI. *Journal of Cardiology*. 2010 Mar;55(2):211–6.
62. Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure Therapy on Cardiovascular Outcomes in Sleep Apnea Syndrome. *Chest*. 2005 Jun;127(6):2076–84.
63. Cohen MC, Rohtla KM, Lavery CE, Muller JE, Mittleman MA. Meta-Analysis of the Morning Excess of Acute Myocardial Infarction and Sudden Cardiac Death. *Am J Cardiol*. 1997 Jun;79(11):1512–6.
64. Gami AS, Olson EJ, Shen WK, Wright RS, Ballman KV, Hodge DO, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Risk of Sudden Cardiac Death. *J Am Coll Cardiol*. 2013 Aug;62(7):610–6.
65. Yang K-C, Kyle JW, Makielski JC, Dudley SC. Mechanisms of Sudden Cardiac Death. *Circulation Research*. American Heart Association, Inc; 2015 Jun 5;116(12):1937–55.
66. Bayés de Luna A, Coumel P, Leclercq JF. Ambulatory sudden cardiac death: mechanisms of production of fatal arrhythmia on the basis of data from 157 cases. *Am Heart J*. 1989 Jan;117(1):151–9.
67. Chugh SS, Reinier K, Singh T, Uy-Evanado A, Socoteanu C, Peters D, et al. Determinants of prolonged QT interval and their contribution to sudden death risk in coronary artery disease: the Oregon Sudden Unexpected Death Study. *Circulation*. American Heart Association, Inc; 2009 Feb 10;119(5):663–70.
68. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, Teodorescu C, Hattenhauer J, Mariani R, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* [Internet]. 2011 Aug;4(4):441–7. Available from: <http://circep.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/CIRCEP.110.960658>
69. Johnson JN, Ackerman MJ. QTc: how long is too long? *Br J Sports Med*. British Association of Sport and Exercise Medicine; 2009 Sep;43(9):657–62.
70. Goldenberg I, Moss AJ, Zareba W. QT interval: how to measure it and what is "normal". *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2006 Mar;17(3):333–6.
71. Viskin S. Long QT syndromes and torsade de pointes. *Lancet* [Internet]. 1999 Nov 6;354(9190):1625–33. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673699021078>

72. WARD OC. A NEW FAMILIAL CARDIAC SYNDROME IN CHILDREN. *J Ir Med Assoc.* 1964 Apr;54:103–6.
73. JERVELL A, LANGE-NIELSEN F. Congenital deaf-mutism, functional heart disease with prolongation of the Q-T interval and sudden death. *Am Heart J.* 1957 Jul;54(1):59–68.
74. Roden DM. Drug-induced prolongation of the QT interval. Wood AJJ, editor. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2004 Mar 4;350(10):1013–22.
75. Yap YG, Camm AJ. Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart.* BMJ Publishing Group; 2003 Nov;89(11):1363–72.
76. van Noord C, Eijgelsheim M, Stricker BHC. Drug- and non-drug-associated QT interval prolongation. *Br J Clin Pharmacol.* Wiley/Blackwell (10.1111); 2010 Jul;70(1):16–23.
77. Yan GX, Antzelevitch C. Cellular basis for the normal T wave and the electrocardiographic manifestations of the long-QT syndrome. *Circulation.* 1998 Nov 3;98(18):1928–36.
78. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med [Internet].* 1993 Feb 4;328(5):303–7. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199302043280502>
79. Linz D, Linz B, Hohl M, Böhm M. Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: Therapeutic implications. *Sleep Med Rev.* 2016 Apr;26:87–94.
80. Gami AS, Somers VK. Implications of obstructive sleep apnea for atrial fibrillation and sudden cardiac death. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology.* 2008 Sep;19(9):997–1003.
81. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL. Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst [Internet].* 1993 Aug;44(2-3):253–9. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=8227959&retmode=ref&cmd=prlinks>
82. Linz D, Schotten U, Neuberger H-R, Böhm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm [Internet].* Elsevier; 2011 Sep 1;8(9):1436–43. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1547527111004127>
83. Linz D, Mahfoud F, Schotten U, Ukena C, Neuberger H-R, Wirth K, et al. Renal sympathetic denervation suppresses postapneic blood pressure rises and atrial fibrillation in a model for sleep apnea. *Hypertension [Internet].* 2012 Jul;60(1):172–8. Available from: <http://hyper.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/HYPERTENSIONAHA.112.191965>

84. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF. Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1985 Sep;88(3):335–40.
85. Sökmen E, Özbek SC, Çelik M, Sivri S, Metin M, Avcu M. Changes in the parameters of ventricular repolarization during preapnea, apnea, and postapnea periods in patients with obstructive sleep apnea. *Pacing Clin Electrophysiol*. Wiley/Blackwell (10.1111); 2018 May 28;22:667.
86. Schlatzer C, Schwarz EI, Sievi NA, Clarenbach CF, Gaisl T, Haegeli LM, et al. Intrathoracic pressure swings induced by simulated obstructive sleep apnoea promote arrhythmias in paroxysmal atrial fibrillation. *Europace* [Internet]. 2016 Jan;18(1):64–70. Available from: <http://europace.oxfordjournals.org/lookup/doi/10.1093/europace/euv122>
87. Kolb C, Nürnberger S, Ndrepepa G, Zrenner B, Schömig A, Schmitt C. Modes of initiation of paroxysmal atrial fibrillation from analysis of spontaneously occurring episodes using a 12-lead Holter monitoring system. *American Journal of Cardiology*. 2001 Oct 15;88(8):853–7.
88. Iwasaki Y-K, Shi Y, Benito B, Gillis M-A, Mizuno K, Tardif J-C, et al. Determinants of atrial fibrillation in an animal model of obesity and acute obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm*. 2012 Sep;9(9):1409–16.e1.
89. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* [Internet]. Lippincott Williams & Wilkins; 1998 Aug 25;98(8):772–6. Available from: <http://eutils.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/eutils/elink.fcgi?dbfrom=pubmed&id=9727547&retmode=ref&cmd=prlinks>
90. Arias MA, Sánchez AM. Obstructive sleep apnea and its relationship to cardiac arrhythmias. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*. Blackwell Publishing Inc; 2007 Sep;18(9):1006–14.
91. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* [Internet]. 2005 Sep;60(9):781–5. Available from: <http://thorax.bmj.com/cgi/doi/10.1136/thx.2005.040972>
92. Kohler M, Stoewhas A-C, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. - PubMed - NCBI. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 15;184(10):1192–9.
93. Linz D, Schotten U, Neuberger H-R, Böhm M, Wirth K. Combined blockade of early and late activated atrial potassium currents suppresses atrial fibrillation in a pig model of obstructive apnea. *Heart Rhythm*. 2011 Dec;8(12):1933–9.
94. Linz D, Hohl M, Nickel A, Mahfoud F, Wagner M, Ewen S, et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. American Heart Association, Inc; 2013 Oct;62(4):767–74.

95. Damy T, Margarit L, Noroc A, Bodez D, Guendouz S, Boyer L, et al. Prognostic impact of sleep-disordered breathing and its treatment with nocturnal ventilation for chronic heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2014 Feb 27;14(9):1009–19.
96. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous Positive Airway Pressure for Central Sleep Apnea and Heart Failure. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2025–33.
97. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the... - PubMed - NCBI. *Circulation.* 2007 Jun 26;115(25):3173–80.
98. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* Massachusetts Medical Society; 2015 Sep 17;373(12):1095–105.
99. Linz D, Fox H, Bitter T, Spießhöfer J, Schöbel C, Skobel E, et al. Impact of SERVE-HF on management of sleep disordered breathing in heart failure: a call for further studies. *Clin Res Cardiol.* 2016 Jul;105(7):563–70.
100. Wexels JC, Mjøs OD. Effects of carbon dioxide and pH on myocardial function in dogs with acute left ventricular failure. *Crit Care Med.* 1987 Dec;15(12):1116–20.
101. Porter JM, Markos F, Snow HM, Shorten GD. Effects of respiratory and metabolic pH changes and hypoxia on ropivacaine-induced cardiotoxicity in dogs. *Br J Anaesth.* 2000 Jan;84(1):92–4.
102. Linz D, Mahfoud F, Linz B, Hohl M, Schirmer SH, Wirth KJ, et al. Effect of obstructive respiratory events on blood pressure and renal perfusion in a pig model for sleep apnea. - PubMed - NCBI. *American Journal of Hypertension.* 2014 Sep 12;27(10):1293–300.
103. Donazzan L, Mahfoud F, Ewen S, Ukena C, Cremers B, Kirsch C-M, et al. Effects of catheter-based renal denervation on cardiac sympathetic activity and innervation in patients with resistant hypertension. *Clin Res Cardiol.* Springer Berlin Heidelberg; 2016 Apr;105(4):364–71.
104. Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LMS, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JCM, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Clinic and Ambulatory Blood Pressures in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension Novelty and Significance. *Hypertension.* American Heart Association, Inc; 2015 Apr 1;65(4):736–42.
105. Claudia de Oliveira A, Martinez D, Massierer D, Gus M, Cadaval Gonçalves S, Ghizzoni F, et al. The Antihypertensive Effect of Positive Airway Pressure on Resistant Hypertension of Patients with Obstructive Sleep Apnea: A Randomized, Double-Blind, Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014 Aug;190(3):345–7.

106. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LKG, Amaro ACS, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA Treatment on BP in Patients With Resistant Hypertension. *Chest*. 2013 Nov;144(5):1487–94.
107. Martínez-García M-A, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. *JAMA*. American Medical Association; 2013 Dec 11;310(22):2407–15.
108. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *J Hypertens*. 2010 Oct;28(10):2161–8.
109. Liu L, Cao Q, Guo Z, Dai Q. Continuous Positive Airway Pressure in Patients With Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2016 Feb;18(2):153–8.
110. Bouhanick B, Bongard V, Amar J, Bousquel S, Chamontin B. Prognostic value of nocturnal blood pressure and reverse-dipping status on the occurrence of cardiovascular events in hypertensive diabetic patients. - PubMed - NCBI. *Diabetes & Metabolism*. 2008 Dec;34(6):560–7.
111. Dolan E, Stanton A, Thijs L, Hinedi K, Atkins N, McClory S, et al. Superiority of Ambulatory Over Clinic Blood Pressure Measurement in Predicting Mortality. *Hypertension*. American Heart Association, Inc; 2005 Jul 1;46(1):156–61.
112. Ben-Dov IZ, Kark JD, Ben-Ishay D, Mekler J, Ben-Arie L, Bursztyn M. Predictors of All-Cause Mortality in Clinical Ambulatory Monitoring. *Hypertension*. American Heart Association, Inc; 2007 Jun 1;49(6):1235–41.
113. Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, et al. Resistant Hypertension: Diagnosis, Evaluation, and Treatment. *Hypertension*. American Heart Association, Inc; 2008 Jun 1;51(6):1403–19.
114. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. American Society for Clinical Investigation; 1995 Oct;96(4):1897–904.
115. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet [Internet]*. 2005 Mar;365(9464):1046–53. Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0140673605711417>
116. Amino M, Yoshioka K, Aoki T, Yamamoto M, Iga T, Kanda S, et al. Arrhythmogenic Substrates in Sleep-Disordered Breathing with Arterial Hypertension. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2016 Apr;39(4):321–9.
117. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med [Internet]*. 2005 Mar

24;352(12):1206–14. Available from:
<http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJMoa041832>

118. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. - PubMed - NCBI. *N Engl J Med.* 2005 Nov 10;353(19):2034–41.

6 Lebenslauf

„Aus datenschutzrechtlichen Gründen wird der Lebenslauf in der elektronischen Fassung der Dissertation nicht veröffentlicht.“

7 Danksagung

Zum Abschluss meiner Arbeit möchte ich mich bei meinem Doktorvater Professor Dr. med. Michael Böhm für die Überlassung dieses interessanten Themas bedanken.

Außerdem bedanke ich mich besonders bei meinem Betreuer PD Dr. Dr. Dominik Linz für das Ermöglichen dieser Arbeit. Er stand mir jederzeit als Ansprechpartner zur Verfügung und hat mich tatkräftig dabei unterstützt.

Zuletzt danke ich meinen Eltern, die mir mein Studium ermöglicht und somit den Weg für diese Arbeit geebnet haben.

Tag der Promotion: 28. April 2022

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Michael D. Menger

Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Böhm
Prof. Dr. Hashim Abdul-Khaliq