

Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin II  
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Lars Maier

---

**Der Einfluss von schlafbezogenen Atmungsstörungen auf die kardiale  
Repolarisation bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt**

Inauguraldissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Alina Adela Marcinek

2018



Aus dem Lehrstuhl für Innere Medizin II  
der Fakultät für Medizin der Universität Regensburg  
Direktor: Prof. Dr. med. Lars Maier

---

**Der Einfluss von schlafbezogenen Atmungsstörungen auf die kardiale  
Repolarisation bei Patienten mit einem ST-Hebungsinfarkt**

Inauguraldissertation zur  
Erlangung des Doktorgrades  
der Medizin

der  
Fakultät für Medizin  
der Universität Regensburg

vorgelegt von  
Alina Adela Marcinek

2018

Dekan: Prof. Dr. Dr. Torsten E. Reichert

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Michael Arzt

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Okka Hamer

Tag der mündlichen Prüfung: 04.07.2018

# **I Inhaltsverzeichnis**

<b>I Inhaltsverzeichnis</b>	3
<b>II Abkürzungsverzeichnis</b>	4
<b>III Deutsche Zusammenfassung der Originalpublikation</b>	5
1 Einleitung	5
2 Methoden	6
2.1 Patientenkollektiv	6
2.2 Aufbau der Studie	7
2.3 Polysomnographie	8
2.4 EKG-Auswertung	8
2.5 Statistik	9
3 Ergebnisse	10
3.1 Patientendaten	10
3.2 Nächtliche Herzarrhythmien	13
3.3 Kardiale Repolarisation	14
3.4 Prädiktoren für eine gestörte kardiale Repolarisation	17
4 Diskussion	19
<b>IV Literaturverzeichnis</b>	23
<b>V Danksagung</b>	26
<b>VI Originalpublikation</b>	27

## II Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACE	Angiotensin Converting Enzyme
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
B	Regressionskoeffizient
BMI	Body Mass Index
CI	Konfidenzintervall
CPAP	Continuous positive airway pressure
EKG	Elektrokardiogramm
KI	Konfidenzintervall
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MI	Myokardinfarkt
PCI	Perkutane Koronarintervention (percutaneous coronary intervention)
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid eye movement
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
STEMI	ST-Hebungsinfarkt (ST-elevation of myocardial infarction)
TIMI	Thrombolysis in myocardial infarction

### III Deutsche Zusammenfassung der Originalpublikation

#### 1 Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) setzen sich im Wesentlichen aus zwei Untergruppen zusammen: die obstruktive und zentrale Schlafapnoe [1]. Beide haben gemeinsam, dass sich wiederholende Apnoe- und Hypopnoephasen im Schlaf auftreten, die von Hypoxien begleitet werden. Als Folge kommt es zu nächtlichen Weckreaktionen, einem gesteigerten Sympathikustonus und einer erhöhten Herzfrequenz und Herzarbeit [2–4]. Zusätzlich kann die Elektrophysiologie des Herzens in Form von Erregungsrückbildungsstörungen beeinträchtigt werden bis hin zu einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Auftreten von ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei herzgesunden Patienten mit SBAS [5]. Eine Möglichkeit zur Bestimmung der kardialen Repolarisationsstörungen ist das Vermessen folgender, pathologisch verlängerter Abschnitte im Elektrokardiogramm (EKG): das QT-Intervall, die Strecke von der Spitze der T-Welle bis zum Ende dieser (TpTe), beide Strecken herzfrequenzkorrigiert (QTc, TpTec) und der Quotient aus TpTe und QT (TpTe/QT). Rossi et al. konnten zeigen, dass es zu einer signifikanten Verlängerung der oben genannten Messgrößen bei Patienten mit SBAS kam, die an keiner Herzerkrankung litten, und für zwei Wochen keine Therapie mit kontinuierlicher positiver Überdruckbeatmung (continuous positive airway pressure, CPAP) erhielten [6]. In verschiedenen klinischen Studien wurde veranschaulicht, dass die verlängerten Repolarisationsparameter QT und TpTe maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörungen prognostizieren [7–9]. Darüber hinaus legen Hinweise nahe, dass ein verlängertes TpTe-Intervall mit plötzlichem Herztod in der Gesamtbevölkerung assoziiert ist [10].

Auch konnte gezeigt werden, dass herzkranken Patienten mit einem akuten ST-Hebungsinfarkt (ST-elevation myocardial infarction, STEMI) und anhaltendem Kammerflimmern in den ersten Stunden nach dem Ereignis eine signifikant verlängerte TpTe Strecke hatten, im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Kammerflimmern [9]. Des Weiteren scheint bei Patienten mit einem STEMI ein höheres Risiko für kurz- und langfristige Komplikationen nach der perkutanen Koronarintervention (percutaneous coronary intervention, PCI) zu bestehen, wenn deren TpTe-Strecke vor der PCI verlängert ist.

Der Zusammenhang von SBAS und kardialen Repolarisationsstörungen bei STEMI-Patienten in Form von verlängerten QT- und TpTe-Strecken und einem erhöhten TpTe/QT Quotient wurde bisher noch nicht genauer untersucht. Die Fragestellung dieser Arbeit war, ob ein

höheres Risiko für kardiale Repolarisationsstörungen bei SBAS-Patienten mit einem STEMI vorhanden ist, unabhängig von bekannten Risikofaktoren für maligne Herzrhythmusstörungen.

## 2 Methoden

Diese Arbeit ist eine Substudie einer prospektiven Beobachtungsstudie, welche am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt wurde [11,12].

### 2.1 Patientenkollektiv

In der vorliegenden Substudie wurden prospektiv Patienten zwischen 18 und 80 Jahren mit einem akut aufgetretenen STEMI eingeschlossen, bei denen innerhalb von 24 Stunden nach Symptombeginn eine PCI am Universitätsklinikum Regensburg erfolgte. Kriterien für einen Ausschluss waren: ein vorangegangener Myokardinfarkt (MI) oder eine zurückliegende Rekanalisation in Form einer PCI/chirurgisch, ein kardiogener Schock, ein implantierter Schrittmacher oder andere Kontraindikationen für die kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie, eine bereits bekannte und behandelte SBAS, andere schwere Erkrankungen (u.a. Lungenerkrankung, Schlaganfall) und ein nicht zumutbares Follow-up (z.B. durch weiten Anfahrtsweg, sprachliche Barrieren, etc.)

Zwischen März 2009 und März 2012 konnten Daten von 252 Patienten ausgewertet werden, die aufgrund eines akuten MI eine PCI erhielten. Die Ein- und Ausschlusskriterien dieser prospektiven Beobachtungsstudie erfüllten 74 Patienten [12]. Weitere 41 Patienten wurden wegen fehlender oder nicht abgeleiteter EKG Analysen ausgeschlossen, sowie wegen eines MI, der nicht einem STEMI entsprach. Die endgültige Analyse bestand aus 33 Patienten, die nach dem Kriterium einer vorhandenen oder fehlenden SBAS stratifiziert wurden (Abbildung 1).

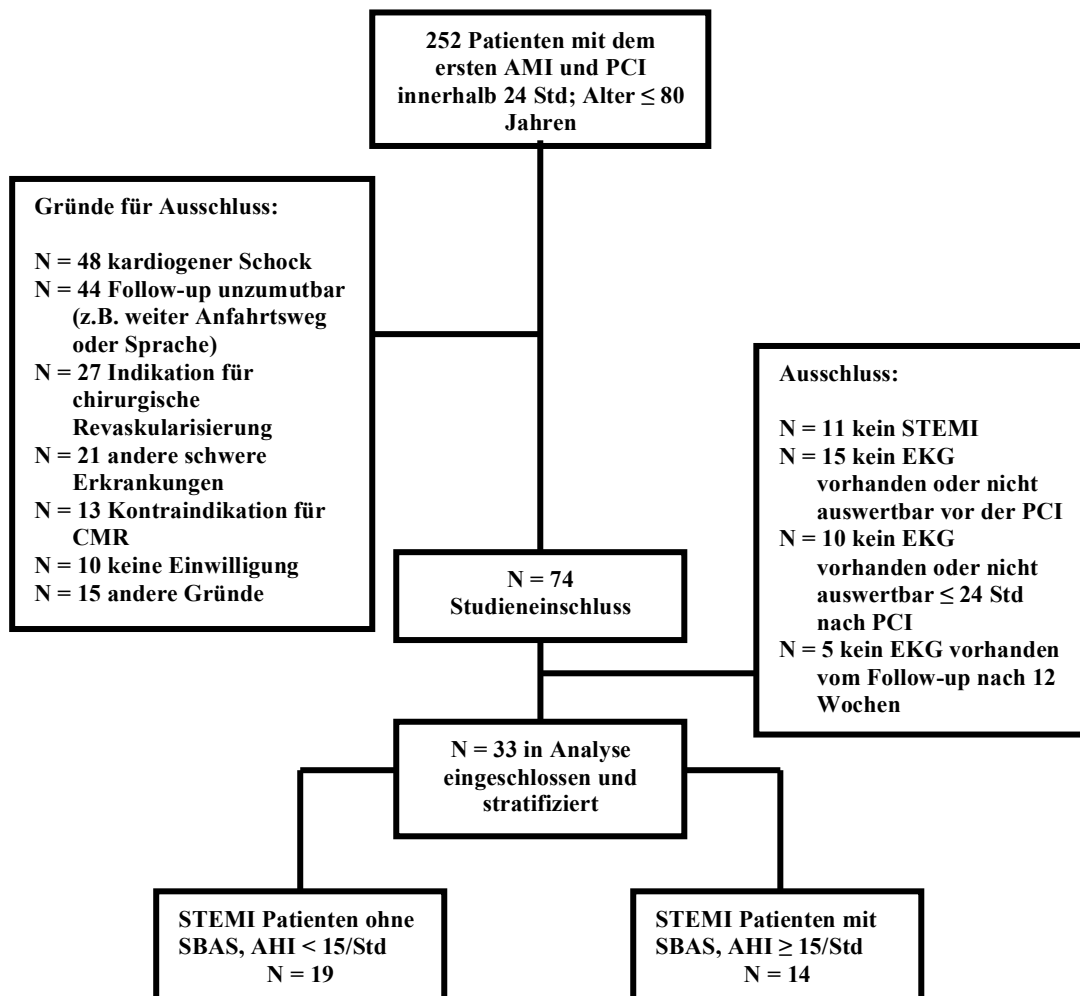


Abbildung 1: Flussdiagramm Studienpatienten

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; AMI, akuter Myokardinfarkt; CMR, kardiale Magnetresonanztomographie; EKG, Elektrokardiogramm; PCI, perkutane Koronarintervention; PSG, Polysomnographie; SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen; STEMI, ST-Hebungsinfarkt.  
Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

## 2.2 Aufbau der Studie

Diese prospektive Beobachtungsstudie wurde am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde durch das ansässige Ethikkomitee geprüft und genehmigt. Die Studie wurde gemäß der Deklaration von Helsinki durchgeführt. Vor Einschluss der Patienten wurde eine schriftliche Einverständniserklärung von diesen eingeholt.

Patienten, die an der Studie teilnahmen, wurden zwischen dem dritten und fünften Tag nach der PCI einer Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor unterzogen. 12-Kanal-EKGs wurden vor und  $\leq 24$  Stunden nach der PCI, sowie 12 Wochen später beim Follow-up abgeleitet.

Patientenbetreuung und Medikation wurden nach Ermessen des behandelnden Arztes gemäß den aktuellen Leitlinien durchgeführt. SBAS wurden mittels des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) nach deren Schweregrad eingeteilt. Dabei galt ein AHI von  $\geq 15$  Ereignissen pro Stunde als mindestens mittelgradige Ausprägung der SBAS. Anhand dieser Richtlinie wurde das verbleibende Patientenkollektiv in eine SBAS-Gruppe (AHI  $\geq 15$ /Stunde) und eine nicht SBAS-Gruppe (AHI  $\leq 15$ /Stunde) eingeteilt. Keiner der Patienten erhielt eine Behandlung der SBAS in Form von CPAP innerhalb der ersten 12 Wochen nach dem MI.

## 2.3 Polysomnographie

Die Durchführung und Auswertung der PSG erfolgte bei allen Patienten nach dem gängigen Standard (Alice System, Respironics, Pittsburgh, USA) [11,12]. Das Schlaflabor ist der kardiologischen Station der Universitätsklinik angegliedert, auf der die Patienten behandelt wurden. Die Durchführung der PSG erfolgte im Durchschnitt innerhalb von drei Tagen nach Auftreten des STEMI. Die Atemanstrengung wurde durch einen respiratorischen Induktionsplethysmographen und der Atemfluss mit einer Nasenkanüle ermittelt. Schlafstadien, Weckreaktionen, Apnoen und Hypopnoen wurden analog der Richtlinien der American Academy of Sleep Medicine [14] von einem erfahrenen Schlaftechniker in verblindeter Form bestimmt. Eine Apnoe wurde als Abbruch des inspiratorischen Luftflusses für zehn oder mehr Sekunden definiert. Für Hypopnoen wurde die Definition A aus den Richtlinien verwendet. Der AHI wurde als Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf bestimmt.

## 2.4 EKG Auswertung

### 2.4.1 Herzrhythmusstörungen

Die während der PSG abgeleitete EKG Spur wurde extrahiert und durch die Software QRS-Card™ Cardiology Suite (Pulse Biomedical Inc., King of Prussia, USA) analysiert. Das Programm erkannte die Anzahl normaler Schläge, sowie supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen. Diese wurden auch in Form von Couplets und Triplets registriert. Darüber hinaus war es möglich supraventrikuläre und ventrikuläre Tachykardien, atrioventrikuläre Blocks und Pausen zu detektieren. Die Softwareanalyse wurde von einem verblindeten Mitarbeiter kontrolliert.

## 2.4.2 Kardiale Repolarisation

Das Erfassen der Daten über die kardiale Repolarisation erfolgte mit einem 12-Kanal-EKG zu drei Zeitpunkten: vor der PCI,  $\leq 24$  Stunden nach der PCI und 12 Wochen nach der PCI. Die EKG-Strecken wurden manuell mit Hilfe einer Software (DatInf Measure 2.1d, DatInf GmbH Tübingen Germany) vermessen. Die Bestimmung von QT-, TpTe- und den RR-Intervallen erfolgte in einer Ableitung in drei aufeinander folgenden Schlägen. Die dafür bevorzugte Ableitung war V5, gefolgt von V4, V6, II und I. Diese Reihenfolge war eine Folge aus den Erfahrungen anderer Studien. Es hatte sich gezeigt, dass die höhere Bandbreite von T-Wellenmorphologien in V1 und V2 zu verfälscht längeren oder kürzeren TpTe-Strecken führen kann [15]. TpTe wurde anhand der „Schweifmethode“ vermessen: die Länge vom Gipfel der T-Welle bis zum Schnittpunkt zwischen dem Ende der T-Welle und der isoelektrischen Linie. Das QT-Intervall wurde bestimmt als das erste Auftreten der Q-Zacke bis zum Ende der T-Welle. Das arithmetische Mittel wurde aus den Messungen von drei aufeinanderfolgenden QRS-Komplexen in einer Ableitung berechnet. Für das Vermeiden von Längenvarianzen bei unterschiedlicher Herzfrequenz wurde die Formel von Bazett (QTc, TpTec) und Fridericia (QTcF, TpTecF) für die QT- und TpTe-Intervalle angewendet. Der TpTe/QT Quotient wurde als Verhältnis von TpTe und dem entsprechenden QT in derselben Ableitung berechnet.  $\text{TpTe} > 100 \text{ ms}$  [15,16] sowie ein  $\text{TpTe/QT Quotient} > 0,29$  [17] wurden als Werte mit einem höheren Risiko eingestuft.

## 2.5 Statistik

Die Daten wurden als Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung angegeben. Kontinuierlich und normal verteilte Variablen wurden mit Hilfe des T-Tests für gleiche Varianzen verglichen. Bei ungleichen Varianzen wurde der Welch's Test verwendet. Für nicht normalverteilte Variable wurde der Mann-Whitney-U-Test genutzt. Unterschiede zwischen zwei Gruppen wurden mithilfe des Chi-Quadrat Tests für nominale Variablen bewertet. Wenn die erwartete Häufigkeit der nominalen Variablen kleiner als fünf war, wurde der exakte Fischer-Test verwendet. Einfache lineare Regressionsmodelle wurden eingesetzt, um die Assoziation zwischen dem AHI und den Größen QTc, TpTec sowie dem TpTe/QT Quotienten zu beschreiben. Ein multiples lineares Regressionsmodell wurde mit bekannten Risikofaktoren für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und potenziellen Störfaktoren wie Alter, Geschlecht und body mass index (BMI) erstellt [18]. Zusätzlich wurde ein erweitertes multiples lineares Regressionsmodell mit folgenden Variablen berechnet: Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes

mellitus, Herzfrequenz, Infarktareal, Ejektionsfraktion des linken Herzens, die Zeit vom Beginn der Symptome bis zur Reperfusion des betroffenen Koronargefäßes (symptom-to-balloon time), Masse des linken Ventrikels und der Fluss im betroffenen Koronargefäß nach PCI gemäß TIMI-Klassifikation (thrombolysis in myocardial infarction). Alle Tests wurden zweiseitig durchgeführt. Ein Wert von  $p < 0,05$  wurde als Schwellenwert für statistische Signifikanz festgelegt. Zur statistischen Auswertung der erhobenen Daten wurde das Programm SPSS 23.0 (SPSS Inc., Chicago, USA) verwendet.

### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Patientendaten

Die Baseline Charakteristika sind in Tabelle 1 dargestellt. Die in zwei Gruppen unterteilten Patienten, mit und ohne SBAS, hatten ähnliche demographische und klinische Eigenschaften. Es war ein Trend bei der SBAS-Gruppe bezüglich eines höheren BMIs und einer größeren Masse des linken Ventrikels erkennbar. Der Hauptanteil der Patienten war männlich. Während der Studie starb keiner der Teilnehmer. Die Anzahl an Patienten, die einen  $\beta$ -Blocker vor der PCI einnahmen, war in beiden Gruppen gering (SBAS-Gruppe 5% vs. keine SBAS-Gruppe 7%).

Der Vergleich der Schlafcharakteristika in Tabelle 2 veranschaulicht, dass die SBAS-Gruppe einen signifikant höheren AHI ( $33 \pm 14$  vs.  $6 \pm 3$ /Stunde,  $p < 0,001$ ) und eine niedrigere minimale Sauerstoffsättigung ( $84 \pm 5$  vs.  $88 \pm 4\%$ ,  $p = 0,052$ ) hatte.

Tabelle 1: Patientencharakteristika zur Baseline

	<b>Ohne SBAS (N=19)</b>	<b>SBAS (N=14)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>Alter, Jahre</b>	54 ± 11	58 ± 10	0,238
<b>Body Mass Index, kg/m<sup>2</sup></b>	26,6 ± 2,9	28,7 ± 3,9	0,088
<b>Männliches Geschlecht, N (%)</b>	15 (79)	13 (93)	0,271
<b>Bluthochdruck, N (%)</b>	8 (42)	7 (50)	0,653
<b>Aktiver Raucher, N (%)</b>	9 (47)	10 (71)	0,167
<b>Diabetes mellitus, N (%)</b>	2 (10)	3 (21)	0,388
<b>Hypercholesterinämie, N (%)</b>	5 (26)	5 (36)	0,561
<b>Symptom-to-balloon time, min</b>	306 (272)	288 (241)	0,835
<b>Infarktbereich, N (%)</b>			0,687
<b>Ramus interventricularis anterior</b>	9 (47)	6 (43)	
<b>Ramus circumflexus</b>	2 (11)	4 (21)	
<b>Arteria coronaria dextra</b>	8 (42)	5 (36)	
<b>TIMI-Fluss vor PCI, N (%)</b>			0,683
<b>Grade 0</b>	17 (89)	11 (85)	
<b>Grade 1</b>	2 (11)	3 (15)	
<b>TIMI-Fluss vor PCI, N (%)</b>			0,388
<b>Grade 2</b>	2 (11)	3 (21)	
<b>Grade 3</b>	17 (90)	11 (79)	
<b>Thrombusaspiration, N (%)</b>	9 (43)	7 (44)	0,957
<b>Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor, N (%)</b>	16 (76)	13 (81)	0,711
<b>CK bei Aufnahme, U/L</b>	693 (1144)	919 (1060)	0,567
<b>Medikamente bei Aufnahme</b>			
<b>Aspirin, N (%)</b>	19 (100)	14 (100)	1,0
<b>ADP-Rezeptor-Blocker, N (%)</b>	19 (100)	14 (100)	1,0
<b>β-Blocker, N (%)</b>	19 (100)	13 (93)	0,237
<b>ACE Hemmer, N (%)</b>	19 (100)	14 (100)	1,0
<b>Statine, N (%)</b>	19 (100)	12 (86)	0,089
<b>Herzfrequenz, Schläge/Minute</b>	71 ± 13	77 ± 17	0,243

<b>Systolischer Blutdruck, mmHg</b>	122 ± 23	126 ± 22	0,620
<b>Diastolischer Blutdruck, mmHg</b>	78 ± 12	75 ± 13	0,512
<b>Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, %</b>	48 ± 9	43 ± 10	0,126
<b>Linksventrikuläre Masse, g</b>	137 ± 33	156 ± 24	0,084

Werte: N in %, Mittelwert ± Standardabweichung.

ACE, Angiotensin Converting Enzyme; ADP, Adenosine Diphosphate; CK, Kreatinkinase;

PCI, perkutane Koronarintervention; SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen;

Symptom-to-balloon time: Zeit vom Symptombeginn bis zur Reperfusion des betroffenen Koronargefäßes;

TIMI-Fluss: „thrombolysis in myocardial infarction“ Klassifikation zur Beurteilung des Koronarflusses distal der Gefäßstenose.

Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

Tabelle 2: Schlafcharakteristika

	<b>Ohne SBAS</b>	<b>SBAS</b>	<b>p-Wert</b>
	<b>(N=19)</b>	<b>(N=14)</b>	
<b>Apnoe-Hypopnoe-Index</b>	6 ± 3	33 ± 14	< 0,001
<b>Ereignisse/Stunde</b>			
<b>Durchschnittliche Sättigung, %</b>	93 ± 2	93 ± 2	0,744
<b>Minimale Sättigung, %</b>	88 ± 4	84 ± 5	0,030
<b>REM sleep, %</b>	17 ± 8	12 ± 6	0,052
<b>Schlafzeit, min</b>	309 ± 94	357 ± 58	0,103

Werte: Mittelwert ± Standardabweichung, N in %.

SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen; REM, rapid eye movement.

Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

### 3.2 Nächtliche Herzarrhythmien

In der Nacht der PSG Messung entwickelte keiner der Patienten ventrikuläre Tachykardien. Wie in Tabelle 3 dargestellt, war die Anzahl an supraventrikulären und ventrikulären Extrasystolen in beiden Gruppen ähnlich niedrig. Alle Patienten hatten einen Sinusrhythmus.

Tabelle 3: Herzarrhythmien im EKG der Polysomnographie

	<b>Ohne SBAS (n=17)</b>	<b>SBAS (n=13)</b>	<b>p-Wert</b>
<b>SVES (n)</b>	3 (0; 166)	3 (1,5; 13)	1,000
<b>SVES Paar (n)</b>	0 (0; 0,5)	0 (0; 1)	0,788
<b>VES</b>	0 (0; 6)	0 (0; 1,5)	0,616
<b>VES Trigemini</b>	0 (0; 0)	0 (0; 0)	0,253

Werte: Median (q1; q3).

SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen; SVES supraventrikuläre Extrasystole; VES ventrikuläre Extrasystole.

Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

### 3.3 Kardiale Repolarisation

Das TpTe-Intervall vor der PCI war in der SBAS-Gruppe im Vergleich zur Gruppe ohne SBAS signifikant verlängert (TpTec 133 vs. 104 ms,  $p = 0,035$ ; TpTecF 127 vs. 102 ms,  $p=0,033$ , Abbildung 2, Tabelle 4). Der TpTe/QT Quotient vor der PCI war in der SBAS-Gruppe signifikant höher (0,29 vs. 0,25,  $p = 0,022$ , Abbildung 3, Tabelle 4). Keine weiteren signifikanten Unterschiede konnten in der EKG-Auswertung  $\leq 24$  Stunden und 12 Wochen nach der PCI festgestellt werden.

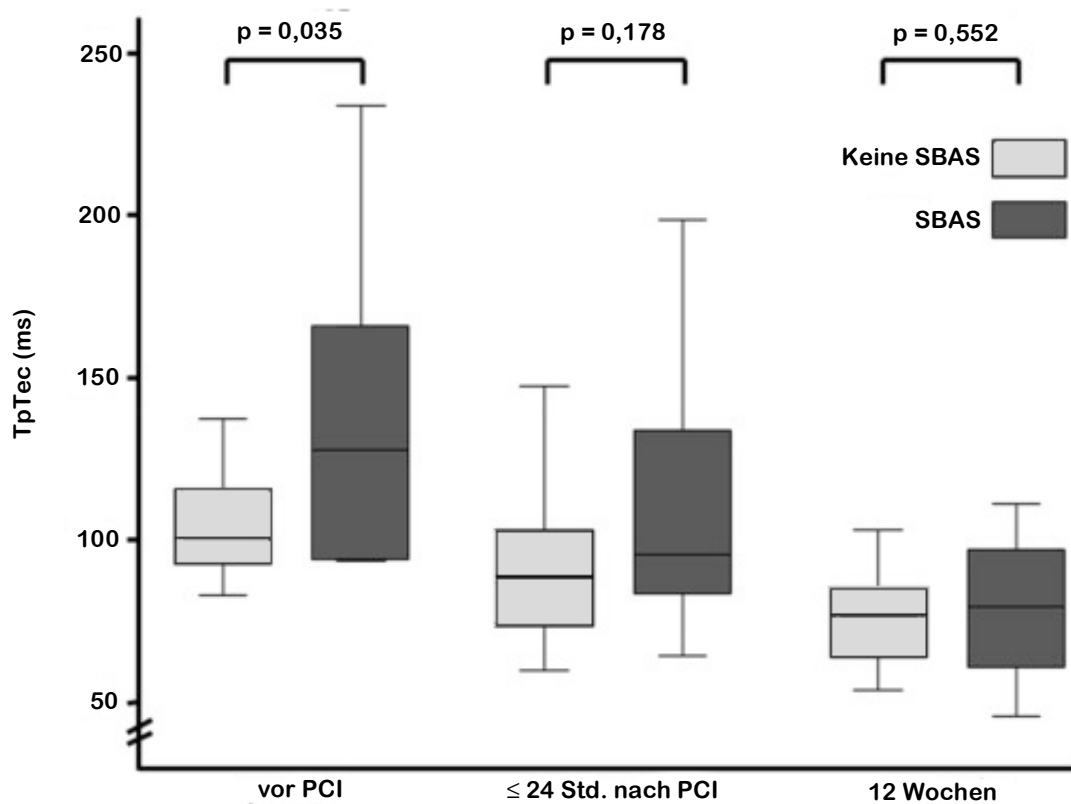


Abbildung 2: TpTe-Intervall vor,  $\leq 24$  Stunden und 12 Wochen nach der PCI.

Werte: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

PCI, perkutane Koronarintervention; SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen.

Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

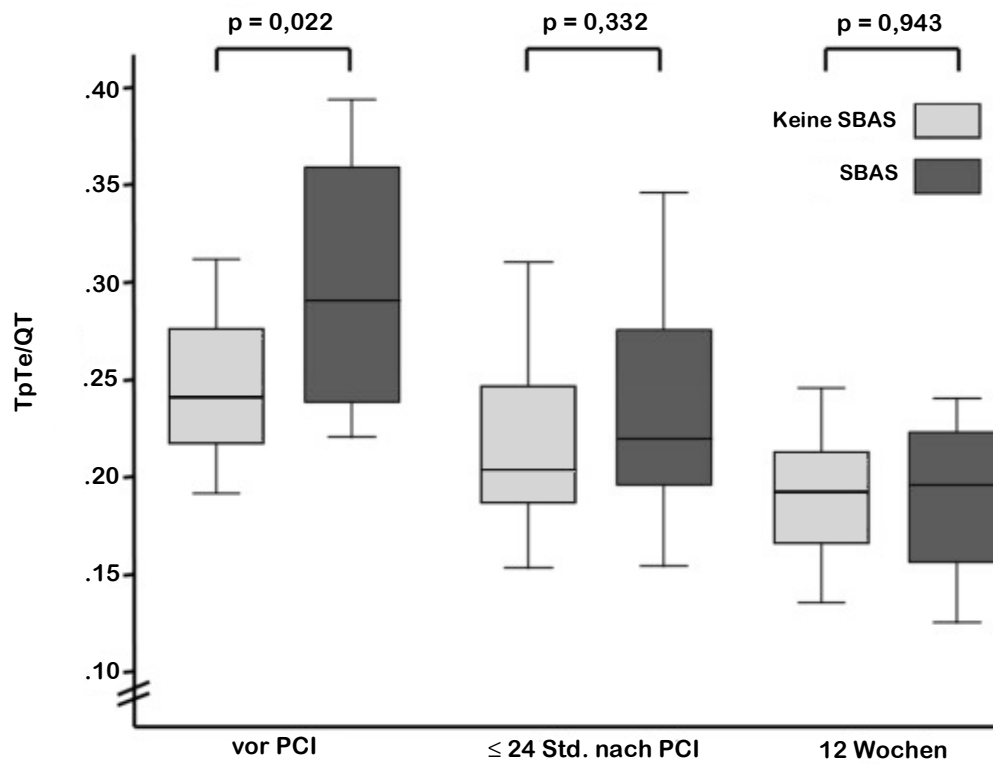


Abbildung 3: TpTe/QT Quotient vor,  $\leq 24$  Stunden und 12 Wochen nach der PCI.

Werte: Mittelwert  $\pm$  Standardabweichung.

PCI, perkutane Koronarintervention; SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen.

Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

Tabelle 4: Kardiale Repolarisationsparameter

	Einheit	Ohne SBAS (n=19)	SBAS (n=14)	p- Wert
<b>Vor der PCI</b>				
QT	ms	397 ± 54	399 ± 46	0,900
QTc	ms	423 ± 25	443 ± 61	0,199
QTcF	ms	413 ± 30	427 ± 50	0,364
TpTe	ms	97 ± 18	118 ± 31	<b>0,041</b>
TpTec	ms	104 ± 15	133 ± 44	<b>0,035</b>
TpTecF	ms	102 ± 15	127 ± 39	<b>0,033</b>
TpTe/QT Quotient		0,25 ± 0,03	0,29 ± 0,07	<b>0,022</b>
<b>≤24 Std nach PCI</b>				
QT	ms	404 ± 48	404 ± 63	0,997
QTc	ms	432 ± 33	458 ± 55	0,150
QTcF	ms	423 ± 36	438 ± 53	0,351
TpTe	ms	86 ± 22	95 ± 37	0,403
TpTec	ms	92 ± 24	107 ± 39	0,178
TpTecF	ms	90 ± 23	103 ± 38	0,277
TpTe/QT Quotient		0,21 ± 0,05	0,23 ± 0,06	0,332
<b>12 Wochen nach PCI</b>				
QT	ms	403 ± 15	402 ± 47	0,964
QTc	ms	399 ± 21	413 ± 34	0,171
QTcF	ms	400 ± 15	409 ± 13	0,323
TpTe	ms	76 ± 13	76 ± 16	0,972
TpTec	ms	76 ± 14	79 ± 19	0,552
TpTecF	ms	76 ± 13	78 ± 17	0,708
TpTe/QT Quotient		0,19 ± 0,03	0,19 ± 0,04	0,943

Werte: Mittelwert ± Standardabweichung

PCI, perkutane Koronarintervention; SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen; QTc, TpTec korrigiert nach der Formel von Bazett; QTcF, TpTecF korrigiert nach der Formel von Fridericia.

Modifiziert nach Fisser, Marcinek et al. [13]

### 3.4 Prädiktoren für eine gestörte kardiale Repolarisation

Im einfachen linearen Regressionsmodell war der AHI signifikant mit folgenden Größen assoziiert: vor der PCI mit einem verlängerten TpTec- und QTc-Intervall, sowie einem erhöhten TpTe/QT Quotienten und  $\leq 24$  Stunden nach PCI mit einem verlängerten TpTec- und QTc-Intervall (Tabelle 5). Der AHI war nicht signifikant beim TpTe/QT Quotienten  $\leq 24$  Stunden nach PCI (Tabelle 5). Die Signifikanz blieb auch beim erweiterten linearen Regressionsmodell mit Variablen, die als anerkannte Risikofaktoren für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen gelten, bestehen (Tabelle 5). Der Anteil an Patienten mit einem verlängerten TpTec-Intervall vor der PCI war in der Gruppe mit SBAS größer (64%) als in der ohne SBAS (53%, Tabelle 6). Wurde das herzfrequenzkorrigierte TpTe-Intervall mit der Formel von Fridericia berechnet, lag der Anteil der Patienten mit SBAS und einem Intervall  $>100$  ms bei 57 % und in der Gruppe ohne SBAS bei 42% (Tabelle 6).

Tabelle 5: Lineare Regression

Variablen		Nicht adjustiert		Adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI		Adjustiert <sup>a</sup>	
Abhängig	Unabhängig	B (95% CI)	p-Wert	B (95% CI)	p-Wert	B (95% CI)	p-Wert
<b>Vor der PCI</b>							
QTc	AHI	1,26 (0,37 – 2,15)	<b>0,007</b>	1,05 (0,20 – 1,91)	<b>0,018</b>	0,92 (<0,01 – 1,83)	<b>0,049</b>
TpTec	AHI	1,21 (0,59 – 1,83)	<b>&lt;0,001</b>	1,11 (0,48 – 1,74)	<b>0,001</b>	1,02 (0,30 – 1,74)	<b>0,008</b>
TpTe/QT Quotient <sup>b</sup>	AHI	0,17 (0,06 – 0,27)	<b>0,003</b>	0,16 (0,05 – 0,27)	<b>0,007</b>	0,14 (0,01 – 0,28)	<b>0,036</b>
<b>≤ 24 Std nach PCI</b>							
QTc	AHI	1,45 (0,58 – 2,32)	<b>0,002</b>	1,37 (0,51 – 2,24)	<b>0,003</b>	1,42 (0,43 – 2,40)	<b>0,007</b>
TpTec	AHI	0,92 (0,028 – 1,56)	<b>0,006</b>	0,97 (0,29 – 1,65)	<b>0,007</b>	1,17 (0,35 – 1,99)	<b>0,008</b>
TpTe/QT Quotient <sup>b</sup>	AHI	0,11 (-0,00 – 0,23)	0,061	0,13 (<0,01 – 0,25)	<b>0,036</b>	0,17 (0,03 – 0,31)	<b>0,019</b>
<b>12 Wochen nach PCI</b>							
QTc	AHI	0,72 (0,13 – 1,30)	<b>0,017</b>	0,66 (0,17 – 1,15)	<b>0,010</b>	0,55 (0,12 – 1,10)	<b>0,046</b>
TpTec	AHI	0,27 (-0,09 – 0,62)	0,135	0,29 (-0,06 – 0,64)	0,096	0,34 (-0,05 – 0,74)	0,084
TpTe/QT Quotient <sup>b</sup>	AHI	0,03 (-0,05 – 0,10)	0,440	0,04 (-0,04 – 0,11)	0,324	0,06 (-0,03 – 0,14)	0,187

Fett hervorgehobene Zahlen stehen für signifikante Werte ( $p < 0,05$ ).

AHI, Apnoe-Hypopnoe-Index; B, Regressionskoeffizient; CI, Konfidenzintervall; PCI, perkutane Koronarintervention

<sup>a</sup> Adjustiert für Alter, Geschlecht, BMI, Diabetes mellitus, Herzfrequenz, Infarktareal, linksventrikuläre Ejektionsfraktion, Masse des linken Ventrikels, symptom-to-balloon time, TIMI-Fluss direkt nach der Intervention.

<sup>b</sup> Mit 100 multipliziert; Übersetzt nach Fisser, Marcinek et al. [13]

Tabelle 6: Kardiale Repolarisationsstörungen

Variablen	Einheit	Ohne SBAS (N=19)	SBAS (N=14)
<b>Vor der PCI</b>			
TpTec > 100 ms	N (%)	10 (53%)	9 (64%)
TpTecF > 100 ms	N (%)	8 (42%)	8 (57 %)
TpTe/QT Quotient > 0,29	N (%)	4 (21%)	7 (50%)
<b>≤ 24 Stunden nach PCI</b>			
TpTec > 100 ms	N (%)	6 (32%)	7 (50%)
TpTecF > 100 ms	N (%)	6 (32%)	7 (50%)
TpTe/QT Quotient > 0,29	N (%)	2 (11%)	3 (21%)
<b>12 Wochen nach PCI</b>			
TpTec > 100 ms	N (%)	1 (5%)	1 (7%)
TpTecF > 100 ms	N (%)	1 (5%)	1 (7%)
TpTe/QT Quotient > 0,29	N (%)	0 (0%)	0 (0%)

Werte: absolute und relative Zahlen.

PCI, perkutane Koronarintervention; SBAS, schlafbezogene Atmungsstörungen; QTc, TpTec korrigiert nach der Formel von Bazett; QTcF, TpTecF korrigiert nach der Formel von Fridericia.

Modifiziert nach Fisser, Marcinek et al. [13]

## 4 Diskussion

Diese Studie zeigte einige neue Einsichten in Bezug auf SBAS und akuten MI.

1. Unabhängig davon, ob man die Gruppe mit oder ohne SBAS betrachtete, war in unserem Patientenkollektiv die Anzahl an gemessenen nächtlichen ventrikulären Tachykardien während der PSG Aufzeichnung gering [17,19].
2. Das TpTec-Intervall sowie der TpTe/QT Quotient waren vor der PCI bei SBAS-Patienten nach einem STEMI signifikant erhöht. Dieser Unterschied war für beide Größen nach der PCI nicht mehr feststellbar.
3. Nach Berücksichtigung wichtiger Risikofaktoren für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen war ein erhöhter AHI signifikant mit kardialen Repolarisationsstörungen assoziiert, die sich in Form von verlängerten TpTec- und

QTc-Intervallen sowie in einem erhöhten TpTe/QT Quotienten zeigten. Der zeitliche Rahmen dafür war vor und  $\leq 24$  Stunden nach der PCI.

Der signifikante Unterschied vor der PCI zwischen den beiden Gruppen bezüglich des verlängerten TpTe-Intervalls und des erhöhten TpTe/QT Quotienten konnte nach der PCI nicht mehr erhoben werden. Interessanterweise haben Haarmark et al. nachgewiesen, dass nur die früh abgeleitete TpTe-Strecke bei einem akuten MI eine statistische Aussagekraft hat [15]. In der Beobachtungsstudie konnte gezeigt werden, dass bei STEMI-Patienten nur das TpTe-Intervall vor der PCI eine Vorhersage über das Gesamtüberleben trifft. Dabei betrug die Dauer des TpTe-Intervalls bei den Überlebenden 102 ms vs 122 ms bei den nicht Überlebenden. Fast die Hälfte unserer Studienteilnehmer ohne SBAS (47%) hatten vor der PCI eine normale TpTe-Intervalldauer von  $< 100$  ms, wohingegen zu diesem Zeitpunkt in der SBAS-Gruppe 64% der Patienten ein verlängertes TpTe-Intervall mit  $> 100$  ms hatten. In einer Studie von Hetland et al. konnte festgestellt werden, dass ein TpTe Wert  $> 100$  ms zu einem erhöhten Risiko für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen bei Patienten nach einem MI und der Indikation für einen Kardioverter-Defibrillator führte [16].

Die Abnahme der Intervalldauer des TpTe-Intervalls nach der PCI wurde auch in anderen Studien beobachtet [15].

Im linearen Regressionsmodell blieb auch nach Hinzufügen von Risikofaktoren, wie Geschlecht, Diabetes mellitus und linksventrikulärer Ejektionsfraktion, SBAS ein unabhängiger Risikofaktor für ventrikuläre Herzrhythmusstörungen und plötzlichen Herztod [20]. Demzufolge kann ein verlängertes TpTe-Intervall in den ersten Stunden des akuten MI vor einer Intervention als Marker für arrhythmogene Ereignisse in dieser Studiengruppe angesehen werden. Die Ergebnisse unserer Studie legen nahe, dass SBAS einen Einfluss auf die Verlängerung der TpTe-Strecke hat. Als mögliche Folge kann es zu malignen Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit SBAS, die einen STEMI erlitten haben, kommen.

Dass ein kausaler Zusammenhang von SBAS und kardiale Repolarisationsstörungen auch bei herzgesunden Patienten besteht, konnten Rossi et al. zeigen [6]. In der Interventionsstudie wurde bei 21 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe die CPAP-Therapie unterbrochen. Obwohl bei den Studienteilnehmern keine Herzerkrankung diagnostiziert wurde, verlängerten sich die TpTe- und QT-Intervalle und der TpTe/QT Quotient signifikant nach zwei Wochen CPAP-Therapie Entzug.

Der Einfluss der SBAS auf eine gestörte kardiale Repolarisation lässt sich durch folgende Mechanismen erklären. Durch die rezidivierenden Hypoxien kommt es zu einer Sauerstoffentsättigung des Blutes und erhöhtem oxidativen Stress [21]. Eine gesteigerte

Sympathikusaktivierung erfolgt neben der Hypoxie auch über die Weckreaktion [22]. Dementsprechend können gesteigerte Noradrenalinwerte im Urin gemessen werden [23]. Langfristig wirkt sich der oxidative Stress auch auf das Herzgewebe aus, indem es zu einem Remodeling der Vorhöfe kommt [24]. Durch den Verschluss der oberen Atemwege, der bei der obstruktiven Schlafapnoe vorherrscht, wird die Sympathikusaktivierung angetrieben und es kommt zu intrathorakalen Druckschwankungen. Als Konsequenz kommt es zu Änderungen in der Herzmechanik in Form von verringerter links- und rechtsventrikulärer Wanddehnung [25]. Die beschriebenen Pathomechanismen können auch an einer gestörten kardialen Repolarisation beteiligt sein, die sich in verlängerten QT-, TpTe-Intervallen und TpTe/QT Quotienten zeigt, und ein höheres Risiko für maligne Herzrhythmusstörungen bei herzkranken und gesunden Patienten bedeuten könnte.

Die hier dargestellten Studienergebnisse sind vor dem Hintergrund nachfolgender Einschränkungen gültig. Betrachtet man andere Studien mit EKG-Aufzeichnungen von Patienten, die einen STEMI erlitten haben, lag die erwartete Rate an malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei bis zu 12% in den ersten 48 Stunden nach dem Ereignis [26]. Der wahrscheinlichste Grund für die geringe Anzahl an Herzrhythmusstörungen in unserer Studie war die Vorauswahl unserer Patienten. Für die Studienteilnehmer war es ihr erster akuter STEMI und es durfte keine Kontraindikation für eine kardiovaskuläre Magnetresonanztomographie vorliegen. Somit waren unsere Patienten gesünder, hämodynamisch stabiler und hatten weniger maligne ventrikulären Herzrhythmusstörungen als Personen, die mehr als einen MI erlitten haben. Ferner konnten wir mit der EKG Spur, die aus der PSG extrahiert wurde, nur acht Stunden zwischen dem dritten und fünften Tag nach dem STEMI auswerten. Es besteht die Möglichkeit, dass wir durch das kleine Zeitfenster Episoden von malignen Herzrhythmusstörungen nicht aufzeichnen konnten.

Die Gesamtanzahl der EKGs war gering, da einige nicht gefunden werden konnten oder nicht auswertbar waren. Dadurch waren Subanalysen z.B. in Form einer Aufteilung in obstruktive und zentrale Schlafapnoe nicht möglich.

Es ist allgemeiner Konsens das QT-Intervall in seiner herzfrequenzkorrigierten Form zu verwenden. Dafür wird die Formel von Bazett zur Hilfe genommen. Dies gilt nicht durchgehend für das TpTe-Intervall. Es erscheint jedoch auch für diesen Repolarisationsparameter angebracht, da er in seiner Länge ebenfalls von der Herzfrequenz abhängig ist. Der Vergleich von Daten des TpTe-Intervalls anderer Arbeiten wird durch den Einsatz verschiedener Messmethoden und Systeme erschwert. In unserer Arbeit haben wir TpTe über die „Schweifmethode“ [9,10] bestimmt, die in einer Studie anderen Methoden

überlegen war [16]. Eine relevante Kausalität zwischen SBAS und gestörter kardialer Repolarisation lässt sich aufgrund des Studienentwurfs in Form einer Beobachtungsstudie nicht belegen.

Bei Patienten mit einem STEMI war eine ausgeprägte SBAS mit einem erhöhten Risiko für eine gestörte kardiale Repolarisation vor und innerhalb von 24 Stunden nach der PCI assoziiert. Dies war unabhängig von den bekannten Risikofaktoren, die eine maligne ventrikuläre Herzrhythmusstörung auslösen können. Die Ergebnisse weisen darauf hin, dass SBAS einen Anteil an dem Risiko für das Entwickeln von malignen ventrikulären Herzrhythmusstörungen bei STEMI Patienten, die zusätzlich an SBAS leiden, trägt.

## IV Literaturverzeichnis

1. Braumann B, Ficker K, Fietze N, et al. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ Somnologie. 2017;20(S2):97–180.
2. Arzt M, Hetzenecker A, Steiner S, et al. Sleep-Disordered Breathing and Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol.* 2015;31(7):909–17.
3. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):677–85.
4. Steiner S, Arzt M. Koronare Herzkrankheit und schlafbezogene Atmungsstörungen. *Somnologie* 2014;18(3):189–93.
5. Namtvedt SK, Randby A, Einvik G, et al. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the akershus sleep apnea project). *Am J Cardiol.* 2011;108(8):1141–6.
6. Rossi V, Stoewhas AC, Camen G, et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J.* 2012;33(17):2206–12.
7. Elming H, Brendorp B, Kober L, et al. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev.* 2002;6(3):289–94.
8. Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci.* 2003;105(6):671–6.
9. Shenthar J, Deora S, Rai M, et al. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *Heart Rhythm.* 2015;12(3):484–9.
10. Panikkath R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-Tend Interval on the Resting ECG Is Associated With Increased Risk of Sudden Cardiac Death. *Circ Arrhythmia Electrophysiol.* 2011;4(4):441–7.
11. Buchner S, Satzler A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J.* 2014 Jan;35(3):192–9.
12. Buchner S, Eglseer M, Debl K, et al. Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. *Eur Respir J.* 2014;45:680–90.
13. Fisser C, Marcinek A, Hetzenecker A, et al. Association of sleep-disordered breathing

- and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Sleep Med.* 2017;33:61–7.
14. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, et al. American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events : Rules, Terminology, and Technical Specifications, Version 2.2. *Am Acad Sleep.* 2016;28(3):391–7.
  15. Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol.* 2009;42(6):555–60.
  16. Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, et al. A Novel ECG-Index for Prediction of Ventricular Arrhythmias in Patients after Myocardial Infarction. *An Noninvasive Electrocardiol.* 2014;19(4):330–7.
  17. Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol.* 2012;35(9):559–64.
  18. Monitillo F, Leone M, Rizzo C, et al. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol.* 2016;8(1):57.
  19. Barta K, Szabó Z, Kun C, et al. The effect of sleep apnea on QT interval, QT dispersion, and arrhythmias. *Clin Cardiol.* 2010;33(6):35–9.
  20. Priori SG, Blomström-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *Eur Heart J.* 2015;36(41):2793–867.
  21. Rossi V, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1439–51.
  22. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL, et al. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med.* 1993;329(18):1318–27.
  23. Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy Withdrawal in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184(10):1192–9.
  24. Linz D, Hohl M, Nickel A, et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 2013;62:767–74.
  25. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc*

Imaging. 2010;3(3):282–9.

26. Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: A 20-year community study. *Am Heart J.* 2006;151(4):806–12.

## **V Danksagung**

Ich danke Herrn Prof. Dr. Michael Arzt für die erstklassige Betreuung.

Ebenso Dr. Andrea Hetzenecker für ihre Geduld und Hilfe.

Danke auch an Dr. Christoph Fisser für die konstruktive Endphase.

Ohne die Unterstützung meiner Eltern wäre es mir nicht möglich gewesen zu studieren, ihnen gehört mein größter Dank. Ich möchte hier auch meinen Schwestern Agnes, Anna, Aldona und Anetta danken, die mich auf so unterschiedliche Weise wie ihre Charaktere es sind, im Studium und der Promotion unterstützt haben.

## **VI Originalpublikation**

### **Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction**

Christoph Fisser<sup>\*1</sup>; Alina Marcinek<sup>\*1</sup>; Andrea Hetzenecker<sup>1</sup>; Kurt Debl<sup>1</sup>; Andreas Luchner<sup>2</sup>;  
Ulrich Sterz<sup>1</sup>; Jörg Priefert<sup>1</sup>; Florian Zeman<sup>3</sup>; Malcolm Kohler<sup>4</sup>; Lars S. Maier<sup>1</sup>; Stefan  
Buchner<sup>\*1</sup>; Michael Arzt<sup>\*1</sup>

<sup>1</sup> Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>2</sup> Clinic of Internal Medicine, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg, Germany

<sup>3</sup> Center of Clinical Studies, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>4</sup> Clinic of Pneumology, University Medical Center Zurich, Zurich, Switzerland

\* contributed equally

publiziert in Sleep Medicine 33/2017; DOI: 10.1016/j.sleep.2017.01.007

Impact Factor 3,39



## Original Article

# Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction



Christoph Fisser <sup>a,\*,1</sup>, Alina Marcinek <sup>a,1</sup>, Andrea Hetzenecker <sup>a</sup>, Kurt Debl <sup>a</sup>,  
 Andreas Luchner <sup>b</sup>, Ulrich Sterz <sup>a</sup>, Jörg Priefert <sup>a</sup>, Florian Zeman <sup>c</sup>, Malcolm Kohler <sup>d,e</sup>,  
 Lars S. Maier <sup>a</sup>, Stefan Buchner <sup>a,1</sup>, Michael Arzt <sup>a,1</sup>

<sup>a</sup> Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>b</sup> Clinic of Internal Medicine, Klinikum St. Marien Amberg, Amberg, Germany

<sup>c</sup> Center of Clinical Studies, University Medical Center Regensburg, Regensburg, Germany

<sup>d</sup> Clinic of Pneumology, University Hospital of Zurich, Zurich, Switzerland

<sup>e</sup> Center for Interdisciplinary Sleep Research, University of Zurich, Zurich, Switzerland

## ARTICLE INFO

## Article history:

Received 29 September 2016

Received in revised form

30 December 2016

Accepted 4 January 2017

Available online 23 January 2017

## Keywords:

Acute myocardial infarction

Sleep apnea

TpTe–QT

Cardiac repolarization

Cardiac arrhythmias

Risk

## ABSTRACT

**Objective:** In patients with ST-segment elevation myocardial infarction (STEMI), disturbed cardiac repolarization before percutaneous coronary intervention (PCI) is a risk factor for malignant ventricular arrhythmia. We tested the hypothesis that sleep-disordered breathing (SDB) in patients with STEMI is associated with disturbed cardiac repolarization.

**Methods:** Thirty-three patients with STEMI who underwent PCI were prospectively enrolled. To assess cardiac repolarization, the heart-rate corrected interval from the peak of the T wave to the end of the T wave (TpT<sub>ec</sub>) and QT<sub>c</sub> intervals were assessed with 12-lead electrocardiography before PCI, within 24 h after PCI, and 12 weeks after PCI. SDB defined as an apnea–hypopnea index (AHI)  $\geq 15$  per hour was diagnosed by polysomnography.

**Results:** Before PCI, patients with SDB had a significantly prolonged TpT<sub>ec</sub> interval compared to patients without SDB (133 vs 104 ms,  $p = 0.035$ ). Within 24 h after PCI, the TpT<sub>ec</sub> interval was 107 vs 92 ms ( $p = 0.178$ ). QT<sub>c</sub> intervals showed a similar pattern (pre-PCI: 443 vs 423 ms,  $p = 0.199$ ; post-PCI: 458 vs 432 ms,  $p = 0.115$ ). In multiple linear regression analyses, AHI was significantly associated with prolonged TpT<sub>ec</sub> intervals (pre-PCI: B-coefficient = 1.11, 95% confidence interval (CI) 0.48–1.74,  $p = 0.001$ ; post-PCI: B = 0.97, 95% CI 0.29–1.65,  $p = 0.007$ ), prolonged QT<sub>c</sub> intervals (pre-PCI: B = 1.05, 95% CI 0.20–1.91,  $p = 0.018$ ; post-PCI: B = 1.37, 95% CI 0.51–2.24,  $p = 0.003$ ), and higher TpTe/QT-ratios (pre-PCI: B = 0.16, 95% CI 0.05–0.27,  $p = 0.007$ ; post-PCI: B = 0.13, 95% CI < 0.01–0.25,  $p = 0.036$ ), independent of known risk factors for cardiac arrhythmia.

**Conclusion:** In patients with STEMI, SDB was significantly associated with disturbed cardiac repolarization before and after PCI, independent of known risk factors. These findings suggest that SDB may contribute to the risk of developing malignant ventricular arrhythmia.

© 2017 Elsevier B.V. All rights reserved.

## 1. Introduction

Sleep-disordered breathing (SDB) is characterized by nocturnal intermittent apneas and hypopneas associated with hypoxia, negative intrathoracic pressure swings, and arousals from sleep resulting in increased sympathetic activation, cardiac afterload, and heart rate [1–3]. SDB in patients without any known cardiac disease has been linked to disturbed cardiac repolarization and thus to an increased risk of cardiac arrhythmia, such as atrial fibrillation and

\* Corresponding author. Department of Internal Medicine II, University Medical Center Regensburg, Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Germany. Fax: +49 941 944 7282.

E-mail address: [christoph.fisser@ukr.de](mailto:christoph.fisser@ukr.de) (C. Fisser).

<sup>1</sup> These authors contributed equally to this work.

ventricular arrhythmia [4,5]. Parameters in the electrocardiogram (ECG) describing cardiac repolarizations, such as prolonged QT and prolonged intervals from the peak of the T wave to the end of the T wave (TpTe), predict malignant ventricular arrhythmia and cardiac death in various clinical conditions [6–9]. A recent study has shown significantly prolonged QTc, TpTe, and TpTe/QT ratios in patients with SDB but without any heart disease who were withdrawn from continuous positive airway pressure (CPAP) for two weeks and compared to a standard CPAP group [10].

Notably, some evidence suggests that a prolonged TpTe interval is associated with sudden cardiac death in the general population [7]. A recent study has shown that, in the first hours after ST-elevation myocardial infarction (STEMI), the uncorrected TpTe interval was significantly longer in patients with sustained ventricular fibrillation than in patients without ventricular fibrillation [9]. Furthermore, prolonged TpTe intervals and increased TpTe/QT ratios in patients with STEMI before percutaneous coronary intervention (PCI) seems to be associated with increased short-term and long-term incidence of major adverse cardiac events.

The association of SDB and disturbed cardiac repolarization in STEMI patients, namely QTc, TpTe, and TpTe/QT-ratio, has not yet been investigated. Therefore, we tested the hypothesis that SDB in patients with STEMI is associated with disturbed cardiac repolarization, independent of known risk factors for cardiac arrhythmia.

## 2. Methods

A sub-analysis of the prospective observational study on patients with acute myocardial infarction was conducted at the University Medical Center Regensburg (Regensburg, Germany) [11–13]. Details of the study design have been published previously [11–13].

### 2.1. Patients

The inclusion criteria of this sub-analysis were as follows: patients with STEMI and PCI aged 18–80 years, who were treated at the University Medical Center Regensburg (Regensburg, Germany) within 24 h of symptom onset. Key exclusion criteria were previous myocardial infarction or previous myocardial revascularization (PCI or surgical), indication for surgical myocardial revascularization, cardiogenic shock, implantation of a cardiac device, or other contraindications for cardiac magnetic resonance, known treated SDB, and unfeasible follow-up (eg, length of distance to place of residence, language, and so on).

Between March 2009 and March 2012, we evaluated 252 consecutive patients who received PCI because of acute MI. Seventy-four patients fulfilled the inclusion and exclusion criteria of the prospective observational study [12]. Forty-one patients were excluded because of missing ECG, the impossibility to conduct an ECG analysis, or because they had myocardial infarction other than STEMI. The final analysis included 33 patients, who were stratified by the presence or absence of SDB.

### 2.2. Study design

The study protocol was reviewed and approved by the local institutional Ethics Committee. The study was conducted according to the Declaration of Helsinki on Good Clinical Practice. Written informed consent was obtained from all patients prior to enrollment.

Eligible patients underwent an overnight in-laboratory sleep study (polysomnography, PSG) 3–5 days after PCI [11–13]. Twelve-lead ECGs conducted before,  $\leq 24$  h after, and 12 weeks after PCI were analyzed.

Clinical management and medication was at the discretion of the responsible physician according to current practice and guidelines. SDB of an at least moderate degree was defined as an apnea–hypopnea index (AHI) of  $\geq 15$  events per hour of sleep. According to these specifications, patients were stratified into two groups: without SDB (AHI  $< 15$  events per hour) and with SDB (AHI  $\geq 15$  events per hour). None of the patients received treatment with positive airway pressure within the first 12 weeks after STEMI.

### 2.3. Polysomnography

All patients underwent PSG with standard polysomnographic techniques (Alice System; Respironics, Pittsburgh, PA, USA) [11–13]. The sleep laboratory is located in the cardiology ward of the University Medical Center to which participants with STEMI were admitted. The median time to baseline PSG after STEMI was three days. Respiratory efforts were measured by means of respiratory inductance plethysmography, and airflow was measured with a nasal pressure cannula. Sleep stages, arousals, apneas, and hypopneas were determined according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine [14] by an experienced sleep technician blinded to the clinical data. Apnea was defined as cessation of inspiratory airflow for  $\geq 10$  s. Hypopnea definition A was used ( $\geq 30\%$  airflow reduction and  $\geq 4\%$  desaturation) [15]. AHI was defined as the number of apneas and hypopneas that occurred per hour of sleep.

### 2.4. ECG measurements – arrhythmia and cardiac repolarization

The ECG lead recorded during PSG was extracted and visually analyzed supported by the holter ECG software QRS-Card™ Cardiology Suite (Pulse Biomedical Inc., King of Prussia, USA). The software recorded the number of normal, ventricular, and supra-ventricular premature beats as well as the occurrence of premature couplets and triplets. Supraventricular and ventricular tachycardia, atrioventricular blocks, and pauses were registered. Automated analysis was visually verified by a scorer blinded to the clinical data.

Cardiac repolarization was analyzed with routine 12-lead ECG before PCI, 24 h after PCI, and 12 weeks after PCI. ECG intervals were measured manually with analysis software (DatInf Measure 2.1d, DatInf GmbH Tübingen, Germany) including QT, TpTe, and RR intervals that were measured in three consecutive heart beats in one lead. The preferential lead for measurement was V5, followed by V4, V6, II, and I. This selection was based on the experience in previous studies that faced difficulties in measuring leads V1 and V2 because of augmented quantity of T wave morphology that possibly resulted in longer or shorter TpTe times [16]. TpTe was measured by the ‘tail method’: the length of the T wave from the nadir to the end of the wave crossing the isoelectric line. QT interval was defined as the time of the earliest onset of the Q peak to the end of the T wave. The arithmetic mean was calculated using three consecutive measurements of one lead. QT and TpTe intervals were corrected for heart rate using the formula developed by Bazett (QTc, TpTec). The TpTe/QT ratio was calculated as the ratio of TpTe and the corresponding QT in that lead. The following values were considered as high risk: TpTe  $> 100$  ms [16,17], TpTe/QT ratio  $> 0.29$  [18].

### 2.5. Statistical analysis

All quantitative data are expressed as mean  $\pm$  standard deviation unless otherwise indicated. Continuous and normal distributed variables were compared using Student’s *t*-test for equal variances and Welch’s test for unequal variances. Not normally distributed variables were compared using Mann–Whitney U-

tests. Differences between groups were assessed using Chi-squared tests for nominal variables. If the expected counts were <5, Fisher's exact test was used. Simple linear regression models were conducted to assess the association of baseline AHI with QTc, TpTec, and TpTe/QT ratios. Additional multiple linear regression models were calculated to allow for known risk factors for malignant ventricular arrhythmia and potential confounders such as age, sex, and body mass index (BMI) [19]. We also conducted a further adjusted multiple linear regression model, accounting for age, sex, body mass index, diabetes mellitus, heart rate, infarct location, left ventricular ejection fraction, left ventricular mass, symptom-to-balloon time, and TIMI flow after PCI. All reported *p*-values were two-sided, and a *p*-value of 0.05 was considered the threshold for statistical significance. Data entry and calculation were performed with the software package SPSS 23.0 (Chicago, EUA).

### 3. Results

#### 3.1. Patient characteristics

Baseline characteristics are summarized in Table 1. Both groups, patients with and without SDB, had similar demographic and clinical data. Patients with SDB had a trend towards higher BMI and higher left ventricular mass than patients without SDB. The majority of participants were men. During the observation period none of the patients died. The use of a  $\beta$ -blocker before PCI was very low in the SDB and no SDB group (5% vs 7%, respectively).

The comparison of the sleep characteristics in Table 2 shows that the SDB group had, by definition, a significantly higher AHI ( $33 \pm 14$

**Table 1**  
Baseline characteristics.

	No SDB (N = 19)	SDB (N = 14)	<i>p</i>
Age in years	54 ± 11	58 ± 10	0.238
Body mass index, kg/m <sup>2</sup>	26.6 ± 2.9	28.7 ± 3.9	0.088
Men, N (%)	14 (74)	13 (93)	0.366
Hypertension, N (%)	8 (42)	7 (50)	0.653
Current smoker, N (%)	9 (47)	10 (71)	0.167
Diabetes mellitus, N (%)	2 (10)	3 (21)	0.628
Hypercholesterolemia, N (%)	5 (26)	5 (36)	0.707
Symptom-to-balloon time, min	306 ± 272	288 ± 241	0.835
Territory of infarction, N (%)			0.687
LAD artery	9 (47)	6 (43)	
Circumflex artery	2 (11)	3 (21)	
Right coronary artery	8 (42)	5 (36)	
TIMI-flow before PCI, N (%)			0.628
Grade 0	17 (89)	11 (79)	
Grade 1	2 (11)	3 (21)	
TIMI-flow after PCI, N (%)			0.628
Grade 2	2 (11)	3 (21)	
Grade 3	17 (89)	11 (79)	
Thrombus aspiration, N (%)	9 (43)	7 (44)	0.881
Glycoprotein IIb/IIIa Inhibitor, N (%)	16 (76)	13 (81)	0.670
CK at admission, U/L	693 ± 1144	919 ± 1060	0.567
Medication at discharge			
Aspirin, N (%)	19 (100)	14 (100)	1.0
ADP receptor inhibitors, N (%)	19 (100)	14 (100)	1.0
$\beta$ -blocker, N (%)	19 (100)	13 (93)	0.424
ACE inhibitor, N (%)	19 (100)	14 (100)	1.0
Statins, N (%)	19 (100)	12 (86)	0.089
Heart rate, beats/minute	71 ± 13	77 ± 17	0.243
Systolic blood pressure, mmHg	122 ± 23	126 ± 22	0.620
Diastolic blood pressure, mmHg	78 ± 12	75 ± 13	0.512
Left ventricular ejection fraction, %	48 ± 9	43 ± 10	0.126
Left ventricular mass, g	137 ± 33	156 ± 24	0.084

Data are expressed as N (%), or mean ± standard deviation. ACE, angiotensin-converting enzyme; ADP, adenosine diphosphate; CK, creatinine kinase; LAD, left anterior descending; PCI, percutaneous coronary intervention; SDB, sleep-disordered breathing; TIMI, thrombolysis in myocardial infarction.

**Table 2**  
Sleep characteristics.

	No SDB (N = 19)	SDB (N = 14)	<i>p</i>
Apnea–hypopnea index episodes/h	6 ± 3	33 ± 14	<0.001
Mean oxygen saturation, %	93 ± 2	93 ± 2	0.744
Minimum oxygen saturation, %	88 ± 4	84 ± 5	0.030
REM sleep, %	17 ± 8	12 ± 6	0.052
Total sleep time, min	309 ± 94	357 ± 58	0.103

Data are expressed as N (%), or mean ± standard deviation. REM, rapid eye movement; SDB, sleep disordered breathing.

vs  $6 \pm 3/h$ ,  $p < 0.001$ ), lower minimum oxygen saturation ( $84 \pm 5$  vs  $88 \pm 4\%$ ,  $p = 0.030$ ), and a trend towards a shorter time in rapid eye movement sleep ( $12 \pm 6$  vs  $17 \pm 8\%$ ,  $p = 0.052$ ).

The progress of patients through the study is shown in Fig. 1.

#### 3.2. Nocturnal cardiac arrhythmia

During the night of polysomnographic measurements (median three days after STEMI), none of the patients in either group experienced ventricular tachycardia. In addition, the number of premature ventricular and supraventricular ectopic beats was similar in both groups ( $p = 0.194$  and  $p = 0.252$ , respectively; see [Supplementary Material](#)). All patients presented with sinus rhythm.

#### 3.3. Cardiac repolarization

The TpTec interval before PCI was significantly prolonged in patients with SDB compared to patients without SDB (133 vs 104 ms,  $p = 0.035$ , Fig. 2). The TpTe/QT ratio before PCI was significantly higher in the SDB group (0.29 vs 0.25,  $p = 0.022$ , Fig. 3). No further significant differences between the two groups were observed in the ECG analysis  $\leq 24$  h after PCI and 12 weeks after PCI ([Supplementary Material](#)).

#### 3.4. Predictors of disturbed cardiac repolarization

In the unadjusted linear regression analyses, an increased AHI was significantly associated with prolonged QTc and TpTec intervals as well as with a higher TpTe/QT ratio before PCI and with prolonged QTc and TpTec  $\leq 24$  h after PCI (Table 3). AHI was not significantly associated with the TpTe/QT ratio  $\leq 24$  h after PCI (Table 3). These results were robust in the fully adjusted multiple linear regression model accounting for known risk factors for ventricular arrhythmias (Table 3). The proportion of patients with prolonged TpTe interval ( $>100$  ms) before PCI was greater in patients with SDB (64%) compared to those without SDB (53%, Table 4).

### 4. Discussion

The present study provides the following novel insights: first, in this selected population of patients with a first STEMI we found a very low frequency of nocturnal ventricular tachycardia 3–5 days after the event, both in the SDB group as well as in the group without SDB [18,20,21]. Second, patients with STEMI and SDB had significantly higher TpTec intervals and TpTe/QT ratios before PCI than patients with STEMI but without SDB. Analyses not accounting for potential confounders yielded similar TpTec intervals and TpTe/QT ratios after PCI. Third, after accounting for important risk factors for malignant ventricular arrhythmia, an increased AHI was significantly associated with prolonged or disturbed cardiac

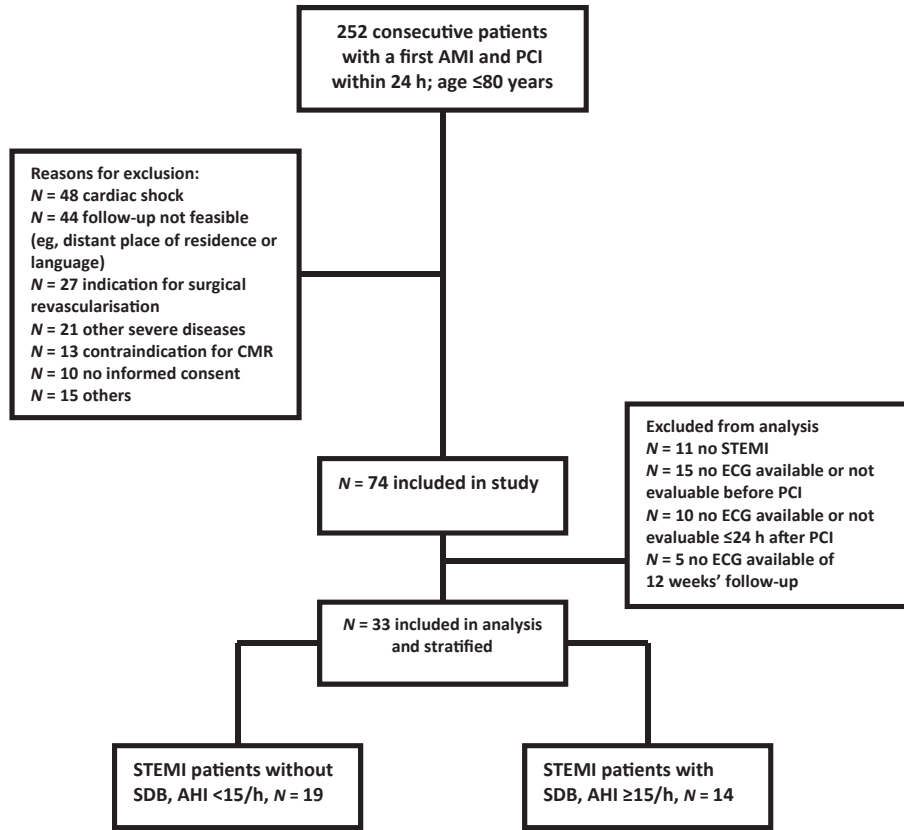


Fig. 1. Progress of patients through the study. AHI, apnea–hypopnea index; CMR, cardiac magnetic resonance; PCI, percutaneous coronary intervention; ECG, electrocardiogram; NSTEMI, non-ST-elevation myocardial infarction; STEMI, ST-elevation myocardial infarction; PSG, polysomnography; SDB, sleep-disordered breathing.

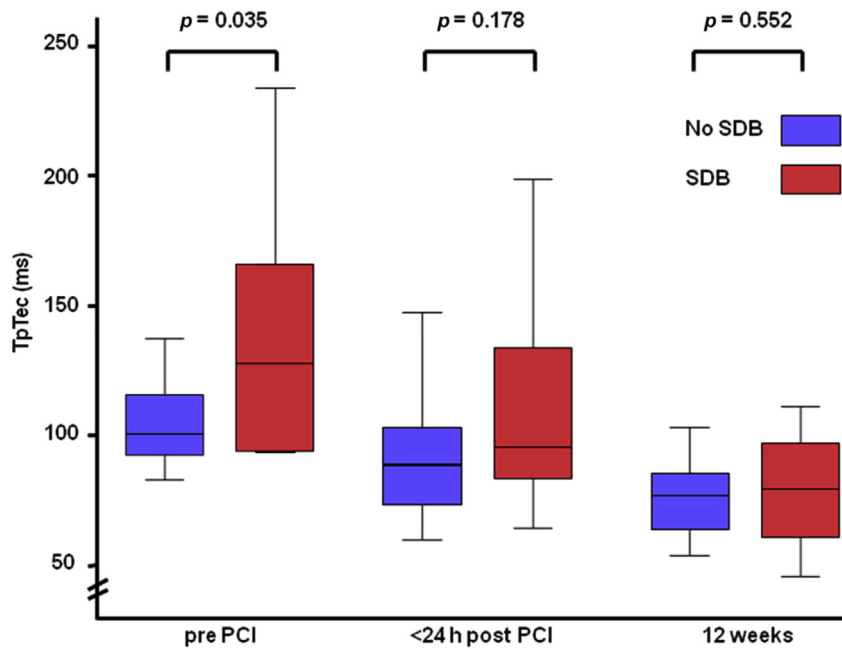


Fig. 2. TpTec intervals before, ≤24 h after, and 12 weeks after percutaneous coronary intervention (PCI). Data are expressed as mean ± standard deviation.

repolarization, such as TpTec, QTc, and TpTe/QT ratios before as well as ≤24 h after PCI.

The current analysis showed that unadjusted TpTec intervals and TpTe/QT ratios before PCI were significantly higher in patients

with STEMI and SDB than in patients with STEMI but without SDB. In contrast, both groups had similar cardiac repolarization parameters after PCI. Interestingly, Haarmark et al. showed in an observational study of STEMI patients that TpTe intervals before PCI

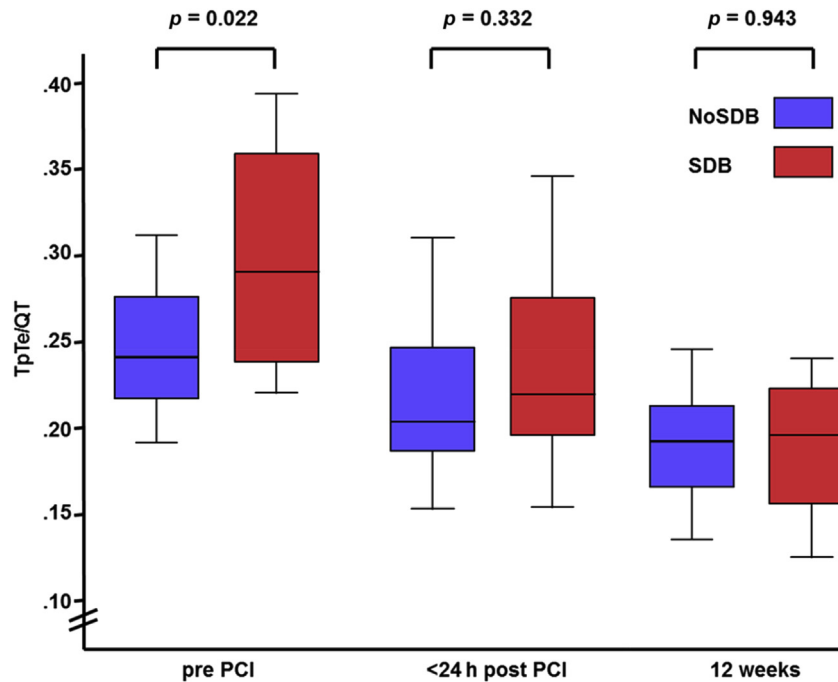


Fig. 3. TpTe/QT ratios before, <24 h after, and 12 weeks after percutaneous coronary intervention (PCI). Data are expressed as mean ± standard deviation.

**Table 3**  
Relation between the apnea–hypopnea index and parameters of cardiac repolarization: linear regression models.

Variables		Unadjusted		Adjusted for age, sex, BMI		Adjusted <sup>a</sup>	
Dependent	Independent	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p	B (95% CI)	p
<b>Before PCI</b>							
QTc	AHI	1.26 (0.37–2.15)	<b>0.007</b>	1.05 (0.20–1.91)	<b>0.018</b>	0.92 (<0.01–1.83)	<b>0.049</b>
TpTec	AHI	1.21 (0.59–1.83)	<b>&lt;0.001</b>	1.11 (0.48–1.74)	<b>0.001</b>	1.02 (0.30–1.74)	<b>0.008</b>
TpTe/QT ratio <sup>b</sup>	AHI	0.17 (0.06–0.27)	<b>0.003</b>	0.16 (0.05–0.27)	<b>0.007</b>	0.14 (0.01–0.28)	<b>0.036</b>
<b>&lt;24 h after PCI</b>							
QTc	AHI	1.45 (0.58–2.32)	<b>0.002</b>	1.37 (0.51–2.24)	<b>0.003</b>	1.42 (0.43–2.40)	<b>0.007</b>
TpTec	AHI	0.92 (0.028–1.56)	<b>0.006</b>	0.97 (0.29–1.65)	<b>0.007</b>	1.17 (0.35–1.99)	<b>0.008</b>
TpTe/QT ratio <sup>b</sup>	AHI	0.11 (–0.00 to 0.23)	0.061	0.13 (<0.01–0.25)	<b>0.036</b>	0.17 (0.03–0.31)	<b>0.019</b>
<b>12 weeks after PCI</b>							
QTc	AHI	0.72 (0.13–1.30)	<b>0.017</b>	0.66 (0.17–1.15)	<b>0.010</b>	0.55 (0.12–1.10)	<b>0.046</b>
TpTec	AHI	0.27 (–0.09 to 0.62)	0.135	0.29 (–0.06 to 0.64)	0.096	0.34 (–0.05 to 0.74)	0.084
TpTe/QT ratio <sup>b</sup>	AHI	0.03 (–0.05 to 0.10)	0.440	0.04 (–0.04 to 0.11)	0.324	0.06 (–0.03 to 0.14)	0.187

Bold values showed significance ( $p < 0.05$ ).

AHI, apnea–hypopnea index; B, regression coefficient; CI, coefficient; PCI, percutaneous coronary intervention; SDB, sleep-disordered breathing.

<sup>a</sup> Adjusted for age, sex, body mass index, diabetes mellitus, heart rate, infarct location, left ventricular ejection fraction, left ventricular mass, symptom-to-balloon time, and TIMI flow right after intervention.

<sup>b</sup> Multiplied by 100.

**Table 4**  
Patients at risk of cardiac repolarization.

Variables	Unit	No SDB (N = 19)	SDB (N = 14)
<b>Before PCI</b>			
TpTec > 100 ms	N (%)	10 (53%)	9 (64%)
TpTe/QT ratio > 0.29	N (%)	4 (21%)	7 (50%)
<b>&lt;24 h after PCI</b>			
TpTec > 100 ms	N (%)	6 (32%)	7 (50%)
TpTe/QT ratio > 0.29	N (%)	2 (11%)	3 (21%)
<b>12 weeks after PCI</b>			
TpTec > 100 ms	N (%)	1 (5%)	1 (7%)
TpTe/QT ratio > 0.29	N (%)	0 (0%)	0 (0%)

Data are expressed as absolute and relative numbers. SDB, sleep disordered breathing; PCI, percutaneous coronary intervention.

(survivors vs non-survivors, 102 vs 122 ms) but not after PCI predict patient survival [16]. Nearly half of our patients without SDB (47%) had a normal TpTe interval (<100 ms), whereas the majority (64%) of patients with SDB had a prolonged TpTe interval (>100 ms) before PCI, which is associated with an increased risk of ventricular arrhythmia [17]. The shortening of TpTe after coronary intervention has been described by others [16]. Even after adjusting for multiple risk factors such as sex, diabetes mellitus, and ejection fraction, SDB persists as an independent risk factor for ventricular arrhythmia and sudden cardiac death [22]. Therefore, a prolonged TpTe interval before intervention has been recognized as a temporary arrhythmogenic substrate in this population. The data of the present study suggest that SDB may contribute to TpTe prolongation and thus to malignant arrhythmia in patients with STEMI.

The causal relationship between SDB and disturbed cardiac repolarization has been established in patients without overt

cardiac disease. Rossi et al. examined 41 patients with obstructive sleep apnea without heart disease in a randomized interventional design. Withdrawal of established nasal CPAP therapy for two weeks significantly prolonged QTc, TpTe, and TpTe/QT ratios [10].

Main factors for the influence of SDB on disturbed cardiac repolarization are increased oxidative stress by desaturation, inflammation, and sympathetic activation [23], consequently resulting in higher levels of urinary noradrenaline [24]. A long-term effect of this influence on heart tissue is atrial structural remodeling [25]. In patients with obstructive sleep apnea, sympathetic activity is also triggered through obstructive episodes causing negative intrathoracic pressure swings. These pathophysiologic conditions lead to changes in myocardial mechanics such as reduced left and right ventricular strain [26]. In consequence, such pathophysiological aspects may contribute to disturbed cardiac repolarization (prolonged QT, TpTe, and TpTe/QT-ratio) and a higher risk of malignant ventricular arrhythmia in patients with and without heart disease.

Our findings have to be interpreted in the light of several limitations. According to previous observational studies with ECG monitoring within the first week after STEMI, the expected incidence of malignant ventricular arrhythmia is up to 12%, mostly occurring in the first 48 h after myocardial infarction [20]. The most likely reasons for the low rate of malignant ventricular arrhythmia in the present study are first time STEMI patients, who were hemodynamically stable and had no contraindication for cardiac magnetic resonance imaging. In consequence, the included STEMI patients presented healthier and hemodynamically more stable with less malignant ventricular arrhythmia than patients with more than one myocardial infarction. Episodes of malignant ventricular arrhythmia may have been missed because standardized ECG was only used for 8 h (one night) 3–5 days after STEMI.

ECG-analysis was not pre-specified. Missing and not evaluable ECG recordings resulted in a reduced sample size, which did not allow further sub-analyses (eg, obstructive versus central sleep apnea).

According to literature reports, the QT interval is usually adjusted to the heart rate by means of the Bazett formula in contrast to the TpTe interval that is not adjusted on a regular basis.

However, because TpTe intervals also reflect the heart rate-dependent part of repolarization, corrections seem appropriate. Data comparisons of TpTe intervals of different studies are limited because of the use of different measurement methods and systems. In this study, TpTe was quantified by the ‘tail method’ [7,9] that was superior to other methods used in a previous study [17]. Because of the observational design of the present study, a causal relationship between SDB and disturbed cardiac repolarization could not be established.

In STEMI patients, increased SDB severity was significantly associated with disturbed cardiac repolarization before and within 24 h after PCI, independent of known risk factors for malignant ventricular arrhythmia. These findings suggest that SDB may contribute to the risk of STEMI patients developing malignant ventricular arrhythmia. The ongoing randomized controlled trial of adaptive servoventilation in patients with acute myocardial infarction and SDB (TEAM ASV I, NCT02093377) may provide further insights into SDB and the arrhythmic risk of such patients.

## Acknowledgements

The authors thank Astrid Brandl-Novak, Astrid Braune, Ruth Luigart, and Katja Ziczinski for excellent assistance. This study was funded by Resmed (Martinsried, Germany), Philips Respironics (Murrysville, PA, USA), and the Faculty of Medicine of the University of Regensburg, Germany.

## Conflict of interest

Michael Arzt receives grant support from Resmed (Martinsried, Germany) and Philips Respironics (Murrysville, PA, USA). Michael Arzt has previously received lecture fees from Philips Respironics (Murrysville, PA, USA) and Resmed (Martinsried, Germany). Christoph Fisser, Alina Marcinek, Andrea Hetzenecker, Stefan Buchner, Kurt Debl, Andreas Luchner, Malcom Kohler, Lars S Maier, and Florian Zeman have no conflicts of interest to disclose.

The ICMJE Uniform Disclosure Form for Potential Conflicts of Interest associated with this article can be viewed by clicking on the following link: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.007>.

## Appendix A. Supplementary data

Supplementary data related to this article can be found at <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.007>.

## References

- Arzt M, Hetzenecker A, Steiner S, et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease. *Can J Cardiol* 2015;31:909–17.
- Steiner S, Arzt M. Coronary artery disease and sleep-disordered breathing. *Somnologie* 2014;18:189–93.
- Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 2010;7:677–85.
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–7.
- Namtdvedt SK, Randby A, Einvik G, et al. Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus Sleep Apnea Project). *Am J Cardiol* 2011;108:1141–6.
- Elming H, Brendorp B, Kober L, et al. QTc interval in the assessment of cardiac risk. *Card Electrophysiol Rev* 2002;6:289–94.
- Panikthar R, Reinier K, Uy-Evanado A, et al. Prolonged Tpeak-to-tend interval on the resting ECG is associated with increased risk of sudden cardiac death. *Circulation Arrhythmia Electrophysiol* 2011;4:441–7.
- Yamaguchi M, Shimizu M, Ino H, et al. T wave peak-to-end interval and QT dispersion in acquired long QT syndrome: a new index for arrhythmogenicity. *Clin Sci (London, England: 1979)* 2003;105:671–6.
- Shenthar J, Deora S, Rai M, et al. Prolonged Tpeak-end and Tpeak-end/QT ratio as predictors of malignant ventricular arrhythmias in the acute phase of ST-segment elevation myocardial infarction: a prospective case-control study. *J Heart Rhythm Soc* 2015;12:484–9.
- Rossi VA, Stoewhas AC, Camen G, et al. The effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal on cardiac repolarization: data from a randomized controlled trial. *Eur Heart J* 2012;33:2206–12.
- Buchner S, Satzl A, Debl K, et al. Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 2014;35:192–9.
- Buchner S, Eglseer M, Debl K, et al. Sleep disordered breathing and enlargement of the right heart after myocardial infarction. *Eur Respir J* 2015;45:680–90.
- Greimel T, Buchner S, Arzt M. Recovery of left ventricular function and sleep apnoea after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 2013;42:293–4.
- Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson Jr AL, Quan SF, for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, vol. 1. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 2012;8:597–619.
- Haarmark C, Hansen PR, Vedel-Larsen E, et al. The prognostic value of the Tpeak-Tend interval in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *J Electrocardiol* 2009;42:555–60.
- Hetland M, Haugaa KH, Sarvari SI, et al. A novel ECG-index for prediction of ventricular arrhythmias in patients after myocardial infarction. *J Int Soc Holter Noninvasive Electrocardiol Inc* 2014;19:330–7.
- Zhao X, Xie Z, Chu Y, et al. Association between Tp-e/QT ratio and prognosis in patients undergoing primary percutaneous coronary intervention for ST-segment elevation myocardial infarction. *Clin Cardiol* 2012;35:559–64.
- Monitillo F, Leone M, Rizzo C, et al. Ventricular repolarization measures for arrhythmic risk stratification. *World J Cardiol* 2016;8:57–73.
- Henkel DM, Witt BJ, Gersh BJ, et al. Ventricular arrhythmias after acute myocardial infarction: a 20-year community study. *Am Heart J* 2006;151:806–12.
- Barta K, Szabo Z, Kun C, et al. The effect of sleep apnea on QT interval, QT dispersion, and arrhythmias. *Clin Cardiol* 2010;33:E35–9.
- Priori SG, Blomstrom-Lundqvist C, Mazzanti A, et al. 2015 ESC guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: the task force for the management of patients with

- ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death of the European Society of cardiology (ESC). Endorsed by: association for European Paediatric and Congenital Cardiology (AEPC). *Eur Heart J* 2015;36:2793–867.
- [23] Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 2013;41:1439–51.
- [24] Kohler M, Stoewhas AC, Ayers L, et al. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;184:1192–9.
- [25] Linz D, Hohl M, Nickel A, et al. Effect of renal denervation on neurohumoral activation triggering atrial fibrillation in obstructive sleep apnea. *Hypertension* 2013;62:767–74.
- [26] Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, et al. Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging* 2010;3:282–9.