

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II

PROF. DR. LARS S. MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

**POSTOPERATIVES VORHOFFLIMMERN BEI PATIENTEN MIT
UND OHNE SCHLAFAPNOE NACH AORTOKORONARER
BYPASSOPERATION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
MARITA SCHMIDT

2020

AUS DEM LEHRSTUHL
FÜR INNERE MEDIZIN II

PROF. DR. LARS S. MAIER
DER FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

**POSTOPERATIVES VORHOFFLIMMERN BEI PATIENTEN MIT
UND OHNE SCHLAFAPNOE NACH AORTOKORONARER
BYPASSOPERATION**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der

Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
MARITA SCHMIDT

2020

Dekan: Prof. Dr. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter: *Prof. Dr. Michael Arzt*

2. Berichterstatter: *PD Dr. Johannes Bründl*

Tag der mündlichen Prüfung: 01.12.2020

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	1
Abkürzungsverzeichnis	3
1 Einleitung	5
1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen	6
1.2 Vorhofflimmern	13
1.3 Zusammenhang	25
1.4 Fragestellung	26
2 Methoden	27
2.1 Titel und Studiendesign	27
2.2 Einholung des Einverständnisses	27
2.3 Datenerhebung	28
2.4 Studiendauer	28
2.5 Durchführung	29
3 Ergebnisse	38
3.1 Statistische Analyse	38
3.2 Baseline	38
3.3 Polygraphie	43
3.4 Kardiale Diagnostik	46
4 Diskussion	58
4.1 Diskussion der Methodik	58
4.2 Diskussion der Ergebnisse	64
5 Ausblick	70
6 Zusammenfassung	71
7 Anhang	72
7.1 Tabellen	72
7.2 Abbildungen	72
7.3 Studentenlaufzettel	74
7.4 Patienteninformation	86
8 Literaturverzeichnis	92
Danksagung	101
Lebenslauf	102
Selbständigkeitserklärung	104

Abkürzungsverzeichnis

ACVB	Koronararterienvenenbypass
ASV	Adaptive Servoventilation
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous positive air pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
EF	Ejektionsfraktion
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HLM	Herz-Lungen-Maschine
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
MACCE	Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events
NOAK	Neue orale Antikoagulantien
NT-pro BNP	N-terminal pro-brain natriuretic peptide
NYHA	New York Heart Association
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PG	Polygraphie
POVHF	Postoperatives Vorhofflimmern
PSG	Polysomnographie

PVI	Pulmonalvenenisolation
RR-Intervall	Zeitliches Intervall zwischen zwei R-Zacken im EKG
S/min	Schläge pro Minute
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD	Standardabweichung
TDM	Therapeutisches Drug Monitoring
TIA	Transitorisch ischämischer Anfall
VHF	Vorhofflimmern
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

Aus Gründen der besseren Lesbarkeit wird auf die gleichzeitige Verwendung männlicher und weiblicher Sprachformen verzichtet. Sämtliche Personenbezeichnungen gelten gleichwohl für beiderlei Geschlecht.

1 Einleitung

2014 war laut dem Statistischen Bundesamt der Bundesrepublik Deutschland die koronare Herzerkrankung (KHK) die häufigste Todesursache. Sie macht bei den Frauen 7,7% und bei den Männern 8,4% der Gesamtmortalität aus. (1) Somit hat diese Erkrankung einen hohen Stellenwert im deutschen Gesundheitssystem. Die Anzahl der damit oft notwendigen Bypassoperationen zeigte im Vergleich zum Vorjahr einen Anstieg um 4,7% (1) Dieser Eingriff ist jedoch mit einigen Risikofaktoren verbunden. Einer davon ist das postoperative Vorhofflimmern (POVHF). Es zählt mit circa 30% zu den häufigsten Komplikationen. (2,3) Bei einem Drittel dieser Fälle treten keinerlei klinische Symptome auf. (4) Sie werden daher nicht diagnostiziert und adäquat behandelt und lassen sich dann oft erst retrospektiv, beispielsweise nach einem eingetretenen Apoplex vermuten. (4) Wie es überhaupt zu einer KHK kommt, wird von vielen Faktoren beeinflusst. Einen davon stellen die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) dar. Besteht bei Patienten eine schwere unbehandelte SBAS, treten Herzinsuffizienz und KHK mehr als doppelt so häufig auf. (5)

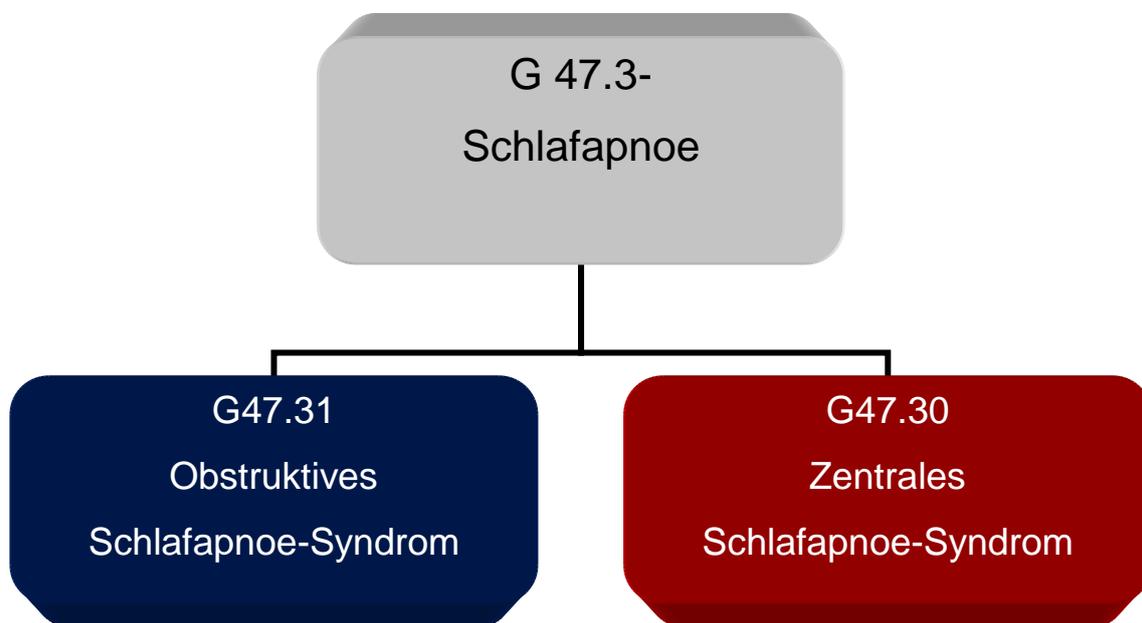
Vor diesem Hintergrund soll in dieser Doktorarbeit zunächst auf die SBAS und anschließend auf das POVHF eingegangen werden. Abschließend folgen die Erläuterung des Zusammenhangs und die Vorstellung der durchgeführten klinisch prospektiven Studie.

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

1.1.1 Definition

Bei schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) handelt es sich um eine Gruppe von Erkrankungen, die durch wiederholte Atempausen, sogenannten Apnoen, während des Schlafens charakterisiert sind. (6) Im Folgenden werden für das Verständnis die zentrale und die obstruktive Schlafapnoe erläutert.

Die SBAS werden laut ICD10 (7) folgendermaßen klassifiziert:



Beide Formen haben gemeinsam, dass es zu Atemminderung bis Atemunterbrechungen, sogenannten „Hypopnoen“ bis „Apnoen“ während des Schlafens kommt. Die Pathophysiologie der beiden Formen ist dennoch grundlegend verschieden.

Durch die Atemunterbrechungen kann der Sauerstoffaustausch in der Lunge schlechter stattfinden. Um den Abfall der Sauerstoffsättigung zu kompensieren, reagiert der Körper schlussendlich mit einer Aufwachreaktion. Diese wird auch „Arousal“ genannt und wird als vorübergehender Wachheitszustand von einer Höchstdauer von 10 Sekunden definiert. (8) Dies geschieht in der Regel auch unterbewusst. (6) Der Körper ermöglicht das Wachwerden durch Aktivierung des Sympathikus und Hemmung des Parasympathikus. Als sofortige

Konsequenz steigen Herzfrequenz und Blutdruck an. Beim Schlafen ohne Apnoephasen jedoch sinken diese beiden Parameter normalerweise um 25% ab. (9) Pathophysiologische wird eine Signalkaskade initiiert, welche zu oxidativem Stress der Körperzellen führt. Dies resultiert nach und nach in einer endothelialen Dysfunktion und strapaziert das Herz-Kreislauf-System. Somit erhöht sich schlussendlich die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität. (10) Aus den nächtlichen Apnoen und Hypopnoen lässt sich der Apnoe-Hypopnoe-Index berechnen. Er beschreibt die Anzahl an Atempausen pro Schlafstunde und ist ein Referenzwert, mit dem man den Schweregrad der Schlafapnoe angeben kann. So errechnet sich beispielsweise aus 30 Apnoen und 20 Hypopnoen während einer Schlafenszeit von fünf Stunden (h) ein AHI von: $(30+20) / 5h = 10 / h$.

Damit lassen sich SBAS in drei Schweregrade unterteilen:

Tabelle 1: Schweregrad der schlafbezogenen Atmungsstörungen (11)

Apnoe-Hypopnoe-Index [Events/Stunde]	Schweregrad
5 - < 15	leichtgradiges Schlafapnoe-Syndrom
15 - < 30	mittelgradiges Schlafapnoe-Syndrom
≥ 30	schweres Schlafapnoe-Syndrom

1.1.2 Obstruktive Schlafapnoe

Prävalenz

2013 wurde eine Studie mit 1520 Patienten im Alter von 30-70 Jahren veröffentlicht, um die OSA in Zahlen zu beschreiben. Sie ergab eine Prävalenz von 10% unter den 30-59-Jährigen und 17% bei den 50–70-Jährigen Männern mit einem AHI ≥15. Bei den Frauen waren es lediglich 3% im Alter von 30-59 Jahren und 9% im Alter von 50–70 Jahren. Die Inzidenz ist dabei zunehmend. (12)

Pathophysiologie

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist durch einen repetitiven Verschluss der oberen Atemwege während des Schlafens charakterisiert, was in einer Hypopnoe bis Apnoe endet. Durch den daraus resultierenden fehlenden Atemzug und Gasaustausch in der Lunge kommt es zu einer Hypoxie und Hyperkapnie. Der Körper reagiert daraufhin mit vermehrten Atembemühungen, die aufgrund des kollabierten Pharynx nicht erfolgreich sind.

Ätiologie und Risikofaktoren

Es gibt einige Faktoren, die das Auftreten einer OSA begünstigen. Das Erkrankungsrisiko korreliert mit dem BMI. Im Allgemeinen ist Übergewicht der Hauptrisikofaktor. Ebenso besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit bei positiver Familienanamnese, fortgeschrittenem Alter und männlichem Geschlecht. Nicht zu vernachlässigen sind des Weiteren der Einfluss einer kardialen Dysfunktion durch beispielsweise pulmonale Hypertonie. Auch anatomische Gegebenheiten wie mandibuläre oder maxilläre Hypoplasie, Hypertrophie der Tonsillen oder nasale Obstruktion erleichtern die Entstehung, genauso endokrine Komorbiditäten wie Hypothyreoidismus oder Akromegalie. (13–15)

Diagnosekriterien

Das essentielle Kriterium für die Definition einer OSA ist ein erfülltes Apnoekriterium bei gleichzeitiger Atmungsanstrengung während der Dauer des nicht vorhandenen Luftflusses. (16) Im Folgenden ist ein Paradebeispiel aus einem unserer Schlafapnoescreenings des UKR abgebildet. Die rote Kurve stellt den Atemfluss (PFlow) dar, während die blaue Kurve die Atemanstrengung durch die Thoraxbewegungen (THO) aufzeigt. Die Sauerstoffsättigung (SpO₂) wird durch die grüne Kurve beschrieben.

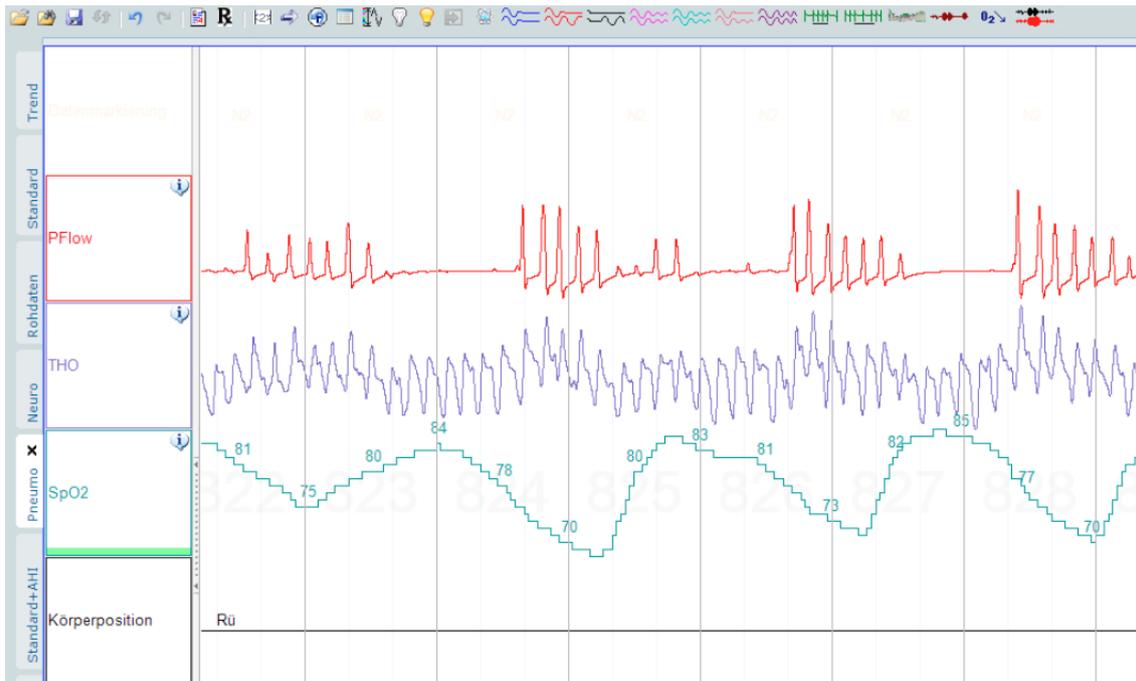


Abbildung 1: Obstruktive Schlafapnoe: Die rote Kurve (PFlow) zeigt den Atemfluss, die blaue Kurve (THO) die Thoraxexkursion und die grüne Kurve (SpO2) die Sauerstoffsättigung des Blutes.

1.1.3 Zentrale Schlafapnoe

Prävalenz

5804 Patienten wurden in der "Sleep Heart Health Studie" untersucht. Dabei ergab sich eine Prävalenz der CSA von 0.9 %. Bei der Hälfte davon trat sie kombiniert mit einer Cheyne-Stokes-Atmung auf. (17)

Pathophysiologie

Bei Patienten mit CSA lassen sich trotz erfüllten Apnoe- oder Hypopnoekriterien keinerlei Atmungsanstrengung erkennen. (16) Dabei stellt die CO₂-Sättigung die wichtigste Steuerungskomponente dar. Hier kommt es im Gegensatz zur OSA zu keiner mechanischen Verlegung der Atemwege. Im physiologischen Zustand führt ein steigender CO₂-Gehalt ab einem bestimmten Grenzwert im ZNS zu Atemantrieb.

Doch bei Hyperventilation wird zu viel CO₂ abgeatmet. Es folgt eine Hypokapnie und somit entfällt der Atemreiz, woraus sich eine Apnoe ergibt. (18,19) Die folgende Aufweckreaktion, die „Arousals“, verschlimmert den pathologischen Prozess, da sie wiederum eine Hyperventilation einleitet. (20) Allerdings treten

Atmungsmuster ähnlich der CSA auch bei völlig Gesunden auf. Denn beim Einschlafen sowie beim Eintritt in das NREM-Stadium kann es durch plötzliche Reduktion der Sympathikusaktivität zu Atempausen kommen. Dieses Phänomen wird als Schlafstadien-Oszillation bezeichnet. (21)

Auf der anderen Seite kann auch Hypoventilation, wenn auch seltener, eine CSA auslösen. Eine Unterfunktion der Chemorezeptoren, die normalerweise für einen Atemantrieb zuständig sind, scheint der Grund dafür zu sein. (22,23)

Bei der CSA tritt neben den Apnoen zum Teil ein Cheyne-Stokes-Atmungsmuster auf. Es beschreibt ein zyklisches Crescendo-Decrescendo der Atmung im Wechsel mit mindestens drei Apnoen bzw. Hypopnoen mit zentralem Muster. Die Gesamtdauer dieses Zyklus muss dabei mindestens 40 Sekunden betragen. (24)

Ätiologie und Risikofaktoren

Kardiale Komorbiditäten, vor allem die Herzinsuffizienz aber auch VHF sind mit dem Auftreten der CSA assoziiert. Andere Risikofaktoren für die CSA sind das männliche Geschlecht, fortgeschrittenes Alter, Niereninsuffizienz und Schlaganfall. (14,25,26)

Diagnosekriterien

Das essentielle Kriterium für die Definition einer CSA ist somit ein erfülltes Apnoekriterium ohne gleichzeitige Atmungsanstrengung während der Dauer des nicht vorhandenen Luftflusses. (16) Analog zum Beispiel der OSA hier nun auch ein Befund einer zentralen Apnoe.

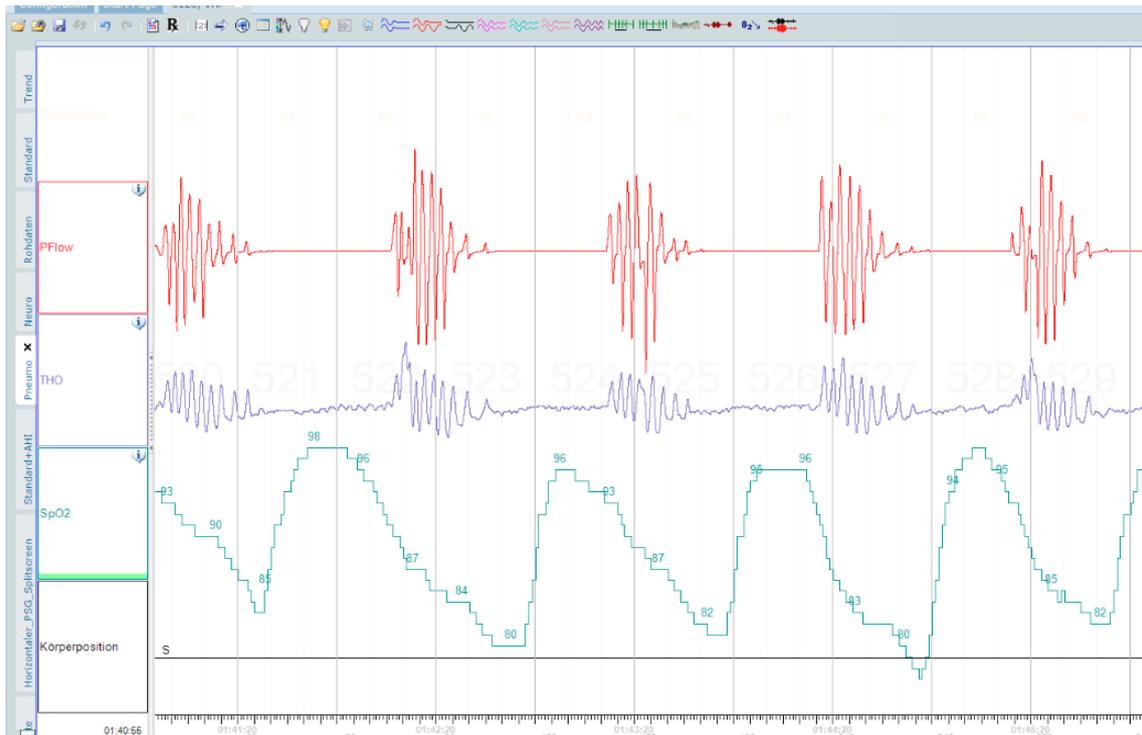


Abbildung 2: zentrale Schlafapnoe: Die rote Kurve (PFlow) zeigt den Atemfluss, die blaue Kurve (THO) die Thoraxexkursion und die grüne Kurve (SpO2) die Sauerstoffsättigung des Blutes.

1.1.4 Klinik

Im Allgemeinen nehmen die Patienten die Symptome oft nicht bewusst wahr. Klassisch ist ein fremdanamnestisch bemerktes lautes Schnarchen, besonders bei der OSA. Außerdem berichten einige Patienten über nächtliche Angina Pectoris, unruhigen Schlaf bis zur Schlaflosigkeit, Kopfschmerzen, Konzentrationsschwierigkeiten und Tagesschläfrigkeit. Auch im Schlafzyklus treten Veränderungen auf. Hier kommt es zu einer Fragmentierung des Schlafes mit dem Ergebnis einer verringerten Lebensqualität. (8,13)

1.1.5 Diagnostik

Wenn beim Hausarzt die Verdachtsdiagnose eines SBAS gestellt wird, kann ein ambulantes Schlafapnoescreening durchgeführt werden. Der Patient erhält über Nacht eine Polygraphie (PG), bei der Atemfluss, Thoraxexkursion, Sauerstoffsättigung, Schlafdauer und Schnarchen erfasst werden. Erhärtet sich der Verdacht einer SBAS, wird eine stationäre Diagnostik in einem Zentrum für Schlafmedizin empfohlen. (27)

Im Allgemeinen ist der Goldstandard zur Diagnostik die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG). Diese umfasst eine meist zweitägige, stationäre Überwachung des Schlafes. Unter genauer Beobachtung stehen Sauerstoffsättigung, respiratorische Parameter, wie Atemanstrengung, Luftfluss, Schnarchen, endexpiratorischer CO₂- und ösophagealer Druck. Außerdem werden kardiale Parameter mit Herzfrequenz, deren Variabilität und der Blutdruck überwacht. Auch die Schlafaktivität durch EEG, Bewegungen im Schlaf, sowie die Körperposition wird erfasst. (27)

Im stationären Setting werden den Patienten zusätzlich Fragebögen, zum Beispiel der „Epworth Sleepiness Scale“ ausgehändigt, um den Verdacht auch subjektiv zu belegen. Die Validität ist jedoch ungenügend, denn der Schweregrad der SBAS kann dabei nicht erfasst werden. (28)

1.1.6 Therapie

Die ersten Therapiestrategien waren chirurgische Eingriffe. Es wurden viele Ansätze erprobt, wie beispielsweise Tonsillektomie, Septoplastie oder Zungenreduktion. Diese werden allerdings nicht mehr empfohlen. (11) Heute gibt es mehrere Therapieansätze. Als aktueller Goldstandard der Behandlung der SBAS gilt momentan die „CPAP-Therapie“, was für „continuous positive air pressure“, also kontinuierliche Überdruckbehandlung steht. Das Therapieprinzip besteht in einer pneumatischen Stabilisierung der oberen Atemwege mit Drücken zwischen 5 bis 20 cm H₂O (29), die im schlafmedizinischen Zentrum eingestellt werden. Der Patient schläft dazu stets mit einer Maske. Unter CPAP-Therapie konnten ein therapeutischer Nutzen sowie eine Kostenreduzierung für das Gesundheitssystem gezeigt werden. Außerdem nahm unter CPAP-Therapie die Unfallrate ab. Obwohl man mit dieser Behandlung ein Absinken des AHI bewirkt, kommt es dennoch zu keiner Prävention von kardiovaskulären Erkrankungen oder einer Senkung der Mortalität. (30,31) Ebenfalls ist unklar, ob sich diese Therapie positiv auf die Stabilität des Herzrhythmus auswirkt. (32) Problematisch ist die geringe Patientencompliance von nur circa 50%. Der Grund liegt in den Nebenwirkungen und Störfaktoren. (33) Um die Compliance zu erhöhen, wurde mehrfach versucht, die Behandlung zu optimieren. Ein

Beispiel ist die „APAP“-Therapie. Das „A“ steht für „auto-adjusted“. Es wird dabei nur der für die Freihaltung des Luftwegs minimal erforderliche Druck automatisch eingestellt, denn ein hoher Druck wird bei CPAP als unangenehm empfunden. Diese Entwicklung konnte die Compliance jedoch nur geringfügig bessern. (34) Ein weiteres Beispiel ist die BiPAP-Therapie. Während der Inspiration wird dabei ein höherer Druck ausgeübt als bei der Expiration. (29) Bei Patienten mit CSA wurde zur Verbesserung der Schlafarchitektur (29,31) die Adaptive-Servo-Ventilation (ASV) eingeführt. Damit soll die periodische Atmung verhindert werden.

Der wichtigste Therapiebestandteil besteht aus der Reduktion und Behandlung der Risikofaktoren. Die Patienten können selbst Schritte gegen ihr SBAS einleiten. Wichtig sind dabei insbesondere Gewichtsabnahme, Alkoholkarenz, sowie Schlafen mit erhöhter Oberkörperposition. (6)

1.2 Vorhofflimmern

VHF (ICD10: I48.- (7)) bezeichnet eine Arrhythmie, bei der es zu unregelmäßigen Vorhoferregungen und -kontraktionen kommt.

1.2.1 Prävalenz

VHF stellt die häufigste kardiale Arrhythmie in der Bevölkerung dar. Man geht von einer allgemeinen Häufigkeit von 3% aus. Männer sind dabei mit 4,6% häufiger betroffen als Frauen mit 1,9%. Bei beiden Geschlechtern steigt die Prävalenz mit dem Alter an.

(35,36) Außerdem konnte im letzten Jahrzehnt eine Inzidenzsteigerung von einem Prozent festgestellt werden. (37) Bei den Frauen befindet sich das Vorhofflimmern auf Platz 9 der zehn häufigsten Todesursachen. (1)

1.2.2 Pathophysiologie

Genetik

Es konnte in vielen Studien ein Zusammenhang zwischen Erkrankungsrisiko und positiver Familienanamnese festgestellt werden. (38)

Bekannt sind beispielsweise Familien mit einer autosomal-dominant vererbten Form des VHF. Die Grundlage dafür liegt in der Mutation unterschiedlicher Gen-Loci. (39) Konkrete Beispiele sind Nachweise von Polymorphismen im kardialen Natrium-Kanal SCN5A (40) oder von somatischen Mutationen im Connexon-Protein-Gen (GJA5) (41,42) . Außerdem wurde ein starker Einfluss durch Einzelnukleotid-Polymorphismen auf Chromosom 4q25 festgestellt. (43)

Vorhofumbau und die Rolle der Ionenkanäle

Bei langem Bestehen von VHF kommt es durch die unkontrollierten Kontraktionen zu einem Umbau des Vorhofgewebes, mit Hypertrophie und Fibrose. Folglich wird die Struktur des Muskelgewebes ungleichmäßiger. Durch diese Prozesse wird die Leitfähigkeit der Zellen gestört sowie die Reizleitungsheterogenität erhöht. Dies führt zu einer Verstärkung des schon bestehenden pathologischen Prozesses. (44) Auch andere Erkrankungen führen zu einem Umbau von Vorhofgewebe, so zum Beispiel strukturelle Herzerkrankung, Hypertonie und Diabetes. Somit erklärt sich auch die Assoziation zwischen diesen Erkrankungen und VHF. Da der Umbau des Gewebes irreversibel ist, sollte eine frühzeitige Therapie angestrebt werden. (45) Zudem konnte gezeigt werden, dass ein Kalziumleck, also undichte Stellen in der Zellmembran für das Ion Kalzium, zu einem verstärkten Austritt aus den Zellen in der Diastole führt. Die daraus resultierend erhöhte Konzentration an Kalzium trägt zur Arrhythmogenese der Herzaktion bei. (46)

Fokaler Trigger

Es konnten einige Bereiche gefunden werden, die als lokal anfällig für VHF gelten. Diese befinden sich vor allem in den pulmonalen Venen aber auch im rechten und linken Vorhof. (47) Das liegt an der unterschiedlichen zellulären Struktur von Vene und Vorhof. Denn während die Venenwände aus glatter Muskulatur bestehen, besteht der Vorhof aus quergestreifter Herzmuskulatur. Die Muskelzellen der Pulmonalvenen sind zudem anfälliger für Reentry-Mechanismen. (48) Der Übergang zwischen diesen beiden Gewebearten ist oft unregelmäßig. An manchen Stellen reichen die Vorhofmuskelzellen bis zu drei

Zentimeter in die Pulmonalvene. Betrachtet man diesen heterogenen Aufbau, ist es nicht verwunderlich, dass es oft zu einer Triggerung von VHF kommt. (48)

Multiple Wellen Hypothese und Rotoren

Die dritte Theorie besteht darin, dass VHF durch autonome, sich gegenseitig verstärkende Wellen aufrechterhalten wird. Solange die Häufigkeit der Impulse der eigenständigen Rhythmusgenerierung über einem gewissen Niveau liegt, bleibt die Arrhythmie bestehen. (49)

1.2.3 Ätiologie und Risikofaktoren

Es gibt Risikofaktoren, die besonders prädisponieren: Nach Aussage der Framingham Heart Studie sind dies fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, Herzinsuffizienz, Koronare Herzerkrankung (KHK), Erkrankungen der Herzklappen und chronisches Nierenversagen. Auch pulmonale Vorerkrankungen wie COPD oder OSA erhöhen das Risiko für VHF. Zusätzlich erwähnt wird die Hyperthyreose. (50–52) Auch bei vorliegendem metabolischem Syndrom ist die Wahrscheinlichkeit größer, VHF zu entwickeln. Laut der American Heart Association müssen dazu drei der folgenden fünf Faktoren zutreffen: Insulinresistenz mit erhöhtem Nüchternblutzucker, Übergewicht (gemessen anhand des Hüftumfangs), erhöhte TAG < 150 mg/dl, HDL < 40 mg/dl sowie arterielle Hypertonie ($>130/85$ mmHg) (53) Besonders das Übergewicht spielt eine entscheidende Rolle, da gezeigt wurde, dass durch Gewichtsabnahme die Chronifizierung von VHF verhindert werden kann. (54) Auch Verhaltensweisen wie Rauchen oder Alkoholkonsum können VHF begünstigen. (51) Zusätzlich ist eine positive Familienanamnese ein eigenständiger Risikofaktor. Auf die genaue Genetik wird im Kapitel „Pathophysiologie“ eingegangen.

1.2.4 Diagnostik

Die Diagnostik von VHF erfordert eine Rhythmusüberwachung mittels EKG. Dabei besteht das typische Muster aus einer Abwesenheit von P-Wellen sowie absolut irregulären RR-Intervallen. (3) Die pathologische Episode muss dabei länger als 30 Sekunden andauern. (45)

VHF lässt sich, wie folgend dargestellt, stratifizieren:

Tabelle 2: Stratifizierung des Vorhofflimmerns (VHF) (45)

Muster	Beschreibung
erstdiagnostiziert	VHF, das zuvor unbekannt war. Die klinischen Symptome und die Dauer sind dabei nicht relevant.
paroxysmal	Mindestens zwei Episoden von aufgetretenem VHF, das innerhalb von 7 Tagen spontan bzw. innerhalb von 48 Stunden mittels medikamentöser oder elektrischer Kardioversion terminiert.
persistierend	Länger als 7 Tage anhaltendes VHF oder innerhalb der ersten 7 Tage durch medikamentöse oder elektrische Kardioversion terminiertes VHF.
langfristig persistierend	Länger als 12 Monate anhaltendes VHF, das jedoch medikamentös oder elektrisch terminierbar ist
permanent	Patienten mit anhaltendem, therapieresistentem VHF

1.2.5 Klinik

Das VHF macht sich nur bei circa zwei Drittel der Betroffenen symptomatisch bemerkbar. (50) Häufig beobachtet man Palpationen (32.7%), Belastungsdyspnoe (27.6%), Müdigkeit (26.4%) und Benommenheit (20.6%). Seltener treten Symptome wie Ruhedyspnoe, (10.3%), Brustschmerz (9.4%) und Synkope (4.5%) auf. (55)

Die Stärke der Beschwerden wird mit der EHRA-Klassifikation der European Heart Rhythm Association eingeteilt. Sie soll als Entscheidungshilfe für die Indikation zur rhythmuserhaltenden Therapie dienen. (45)

Tabelle 3: modifizierte Klassifikation der European Heart Rhythm Association (45)

Modifizierter EHRA-Score	Symptome	Beschreibung
I	keine	VHF verursacht keinerlei Beschwerden
II a	leicht	Normale Alltagsaktivität ist durch die VHF-Symptomatik nicht beeinträchtigt
II b	mittelschwer	Normale Alltagsaktivität ist durch VHF nicht beeinträchtigt, aber die Patienten sind durch die Symptome beunruhigt
III	schwer	Normale Alltagsaktivität ist durch das VHF beeinträchtigt
IV	behindernd	Normale Alltagsaktivität ist nicht mehr möglich

1.2.6 Therapie

Allein schon durch die Reduktion der in 1.2.3 genannten Risikofaktoren lässt sich die Prognose deutlich verbessern. (56) Ein weiterer Bestandteil der Therapie ist die Behandlung von Vorerkrankungen, wie die KHK. Zudem soll die Symptomatik gelindert werden. Ebenso geht es um die Prävention von Folgeerkrankungen wie Kardiomyopathie, Schlaganfall oder Thrombembolie.

Medikamentöse Behandlung

Die medikamentöse Therapie setzt sich aus drei Bausteinen zusammen:

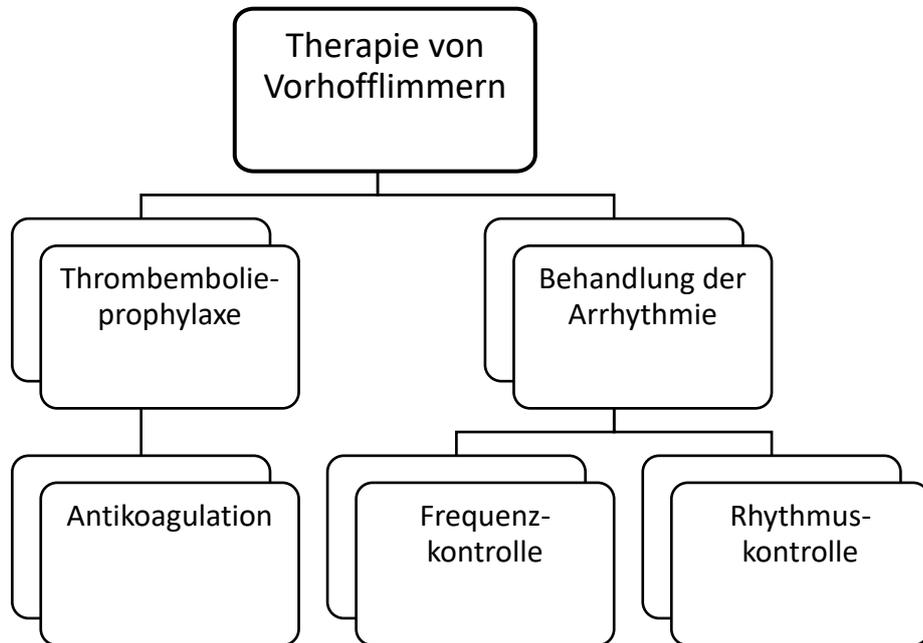


Abbildung 3: Überblick über die Therapieprinzipien des Vorhofflimmerns (57)

Es gibt unterschiedliche Ansätze zum Einsatz und zur Kombination dieser drei Prinzipien. Es wurde schon in zwei bedeutenden RACE- (58) und AFFIRM- (59) Studien gezeigt, dass weder die Frequenz- noch die Rhythmuskontrolle der anderen Strategie überlegen ist.

Um die im folgenden Kapitel genannten Medikamente besser verstehen zu können, wird nun kurz auf die Einteilung der Antiarrhythmika eingegangen. Sie werden traditionell nach der Vaughan-Williams-Einteilung klassifiziert. Diese unterteilt die Medikamente anhand ihres Wirkmechanismus in vier Gruppen.

Tabelle 4: Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams (60)

	Medikamentenbeispiel	Wirkungsweise
Klasse I	Propafenon Lidocain Phenytoin	Natrium-Kanal Blocker
Klasse II	β-Blocker	β-Rezeptor-Blocker
Klasse III	Amiodaron Sotalol	Kalium-Kanal-Blocker
Klasse IV	Verapamil Diltiazem	Kalzium-Kanal-Blocker

Wirksamkeit und Nutzen der einzelnen Therapien werden durch zwei Klassifikationssysteme verglichen: Diese beruhen auf den Grundlagen der Evidenzbasierten Medizin.

Tabelle 5: Therapie-Empfehlungen (51)

Empfehlungs- klasse	Therapie-Empfehlung
I	Therapie wird empfohlen. Nach Evidenz und Expertenmeinung sind Nutzen und Wirksamkeit gegeben.
II a	Es besteht Widerspruch bei der Therapie bezüglich Evidenz und Expertenmeinung. Die Sachlage spricht aber eher für Nutzen und Wirksamkeit.
b	Therapie wird nicht empfohlen.
III	Therapie wird nicht empfohlen. Es besteht sogar Verdacht auf Schädlichkeit.

In dieser Doktorarbeit wird stets die Empfehlungsklasse I oder IIa mit angegeben. Auf die Empfehlungsklassen IIb und III wird nicht eingegangen, da sie nicht eingesetzt werden sollen.

Frequenzkontrolle

Die Kontrolle der Herzfrequenz erreicht man am besten mit Medikamenten, die die AV-Knoten-Überleitung verhindern. Nach den oben beschriebenen Stufen ergeben sich folgende Empfehlungen: Die beste Wirksamkeit (Klasse I) bei Patienten mit persistierendem oder permanentem VHF haben β -Blocker (z.B. Metoprolol, Bisoprolol und Propranolol) oder Calcium-Kanal-Antagonisten vom Nicht-Dihydropyridin-Typ (z.B. Verapamil und Diltiazem). Für Patienten mit Herzinsuffizienz werden dagegen Digoxin, Amiodaron. Ebenso empfohlen (Klasse IIa) wird eine Kombination aus Digoxin und β -Blocker oder Digoxin und Calcium-Kanal-Blocker vom Nicht-Dihydropyridin-Typ. Dabei dürfen in keinem Fall β -Blocker mit Verapamil oder Diltiazem kombiniert werden, da sonst die Gefahr eines AV-Blocks besteht. Intravenöses Amiodaron sollte bei fehlendem Therapieansprechen versucht werden. (51)

Rhythmuskontrolle

Empfohlen (Klasse I) werden Natrium-Kanal-Antagonisten für Patienten mit paroxysmalem VHF mit einer Gesamtdauer von unter 48 Stunden, solange keine strukturelle Herzerkrankung vorliegt. Bei einer Dauer von 48 Stunden bis 7 Tage können sie ebenfalls gegeben werden. In diesem Fall sollte jedoch zusätzlich eine Antikoagulation verabreicht werden. (Klasse IIa)

Bei persistentem VHF steht die Frequenzkontrolle an erster Stelle. Dabei ist die elektrische der pharmakologischen Kardioversion in Sachen Erfolgsrate überlegen. Des Weiteren besitzen Antiarrhythmika zum Teil auch proarrhythmische Nebenwirkungen, weshalb die QT-Zeit immer gut überwacht werden sollte. (51)

In manchen Fällen erhalten Patienten Medikamente, die bei Auftreten von VHF-Episoden selbstständig eingenommen werden dürfen. Dieses Prinzip wird "Pill-

in-the-pocket“ genannt. Bei den Medikamenten handelt es sich z.B. um Flecainid oder Propafenon. (51)

Antikoagulation

Wie oben beschrieben ist VHF ein erheblicher Risikofaktor für einen Apoplex. Um dies zu verhindern, wurde ein Rankingsystem zur Risikoberechnung entwickelt: Der CHA₂DS₂-Vasc-Score.

Tabelle 6: CHA₂DS₂-VAsc Score (61)

Buchstabe	Risikofaktoren	Punkte
C	Herzinsuffizienz (Congestive heart failure)	1
H	Hypertonie (Systolischer Blutdruck >160mmHg)	1
A ₂	Alter >75 Jahre	2
D	Diabetes Mellitus	1
S ₂	Schlaganfall / TIA / Thrombembolismus	2
V	Myokardinfarkt, pAVK (Vascular disease)	1
A	Alter zwischen 65 und 74	1
Sc	Weibliches Geschlecht (Sex category)	1
gesamt		0-9

Pro Risikofaktor werden Punkte vergeben und diese am Ende summiert (61). Je höher der Punktwert, desto höher ist auch das Risiko für einen Apoplex und desto eher sollte der Patient antikoaguliert werden. Bei einem Punktwert von 0 sollte der Patient keine Antikoagulation erhalten, da sonst ein größeres Blutungs- als Thromboserisiko besteht. Eine Antikoagulation wird allen Männern mit einem CHA₂DS₂-VAsc Score ≥ 2 (Klasse I) und allen Frauen mit einem CHA₂DS₂-VAsc Score ≥ 3 (Klasse I) empfohlen. Bei Männern mit einem CHA₂DS₂-VAsc Score ≥ 1 und allen Frauen mit einem CHA₂DS₂-VAsc ≥ 2 kann man es ebenfalls in Erwägung ziehen. (Klasse IIa) (45)

Auf der anderen Seite sollte das Blutungsrisiko unter Antikoagulation nicht unterschätzt werden. Auch dafür wurde ein System entwickelt: Der **HAS-BLED-Score**. (62)

Tabelle 7: HAS-BLED-Score (62)

Buchstabe	Risikofaktor	Punkte
H	H ypertonie (Systolischer Blutdruck >160mmHg)	1
A	A bnormale Leberfunktion	1
	A bnormale Nierenfunktion	1
S	S chlaganfall	1
B	B lutung (anamnestisch oder Prädisposition durch Anämie)	1
L	L abiler INR-Wert (hoher Wert oder nicht stabil im Zielbereich 2-3) (63)	1
E	Alter <65 („ E lderly“)	1
D	Weitere Medikamente (wie z.B. NSAR) („ D rugs“)	1
	Alkohol	1
gesamt		0-9

Patienten mit einem Punktestand von 0 besitzen ein geringes Blutungsrisiko (Jahresinzidenz einer großen Blutung 1%). Bei einem Wert von 1-2 besteht ein mittleres (2-4%) und ab einem Wert größer 3 ein hohes Risiko (4~6%). Letztere sollten besonders gut überwacht werden. Ein hoher Punktwert im Blutungsscore sollte jedoch nicht grundsätzlich davon abhalten eine Antikoagulation anzusetzen. (51)

Nach Einteilung der Patienten in die Risikogruppen kann zwischen folgenden Medikamenten gewählt werden:

a) Vitamin-K-Antagonisten (VKA):

Warfarin und andere VKAs sind die bereits am längsten eingesetzten Medikamente. Durch sie konnte das Schlaganfallrisiko um insgesamt 60% und bei Patienten mit VHF um 20% gesenkt werden. (64) Sie stellen somit die Standardbehandlung und Prophylaxe von Thrombose und Embolie dar. Wegen des Blutungsrisikos muss die INR engmaschig kontrolliert werden. (65) Vor allem bei Mitralklappenstenose oder mechanischen Herzklappen werden VKA bevorzugt verwendet. (45)

b) Nicht-Vitamin-K-antagonistische Orale Antikoagulantien (NOAKS):

Seit einigen Jahren gibt es eine neue Medikamentengruppe, die NOAKS. Dies sind der direkte Thrombin-Hemmer Dabigatran sowie die Faktor-Xa-Hemmer Apixaban, Edoxaban, und Rivaroxaban. Sie stellen eine Alternative zu Warfarin bei nicht-valvulärem VHF dar. Ihr Vorteil ist, dass die INR-Werte nicht regelmäßig kontrolliert werden müssen. (45) Bei der Neueinstellung sind NOAKS den VKA vorzuziehen (Klasse I) (45)

Operative Verfahren

Auch operative Verfahren kommen zum Einsatz. Dabei handelt es sich um sogenannte „MAZE-Operationen“. „MAZE“ kommt aus dem Englischen und bedeutet Labyrinth. Ziel ist, die unkontrollierten Erregungsleitungen, die wie ein Irrgarten durch den Vorhof ziehen, zu kontrollieren. Sie kann beispielsweise im Zuge einer Bypassoperation durchgeführt werden. Das Vorgehen ist variabel. Eine weitere Therapiemöglichkeit bietet die sogenannte Pulmonalvenen-Isolation (PVI). Dabei kann mittels Hitze oder Kälte Vorhofgewebe an ausgewählter Lokalisation mittel Rechtsherzkatheter verödet werden. Diese wird vor allem Patienten mit pharmakologisch resistentem VHF empfohlen. (51,66) In einer Analyse von 2323 behandelten Patienten wurde von einer durchschnittlichen Komplikationsrate von 4% berichtet. Dabei machten kardiovaskuläre Komplikationen den Hauptteil aus. (67) 2018 berichtete das New England Journal von einer Studie, die eine signifikant erniedrigte Mortalität nach PVI im Vergleich zur medikamentösen Therapie feststellte. (68)

Kardioversion

Die Technik der Kardioversion wurde bereits in den frühen 1960er Jahren entwickelt und wird immer häufiger eingesetzt. Sie besitzt vor allem bei persistentem VHF eine höhere Erfolgsrate als eine medikamentöse Behandlung. Eine besondere Zielgruppe stellen Patienten mit einer schweren strukturellen Herzerkrankung dar. Die Kardioversion muss allerdings meistens mindestens drei Mal durchgeführt werden, bevor sich der Herzrhythmus kontrollieren lässt. In der Regel werden biphasische Defibrillatoren verwendet, wobei die verwendete Energie nach und nach gesteigert wird, von 100J bis auf 360J. Der Vorteil einer geringeren Joule-Dosis ist eine geringere Verbrennungsrate, auch wenn dadurch mehr Versuche an Kardioversionen nötig sind. (69)

1.2.7 Komplikationen und klinische Bedeutung

VHF bringt eine ganze Reihe an Komplikationen mit sich. Bei 20-30% aller Schlaganfälle wird VHF als Grund angenommen. VHF-Patienten sind prädisponiert für eine vaskuläre Demenz und den Untergang der weißen Substanz des zentralen Nervensystems. (45) VHF führt zu Herzinsuffizienz und linksventrikulärer Dysfunktion und verschlechtert die Lebensqualität. 10-40% der Patienten mit VHF müssen jährlich hospitalisiert werden und bleiben im Mittel 4,9 Tage länger im Krankenhaus. (36) Ebenso besteht eine erhöhte Mortalität.

Postoperatives Vorhofflimmern (POVHF) ist eine Sonderform des VHF und bezeichnet ein in den Tagen nach einem chirurgischen Eingriff neu auftretendes Vorhofflimmern bei Patienten, die vorher im Sinusrhythmus waren. Es tritt bei gut einem Drittel der Patienten nach ACVB auf. (3) Die Betroffenen stellen ein besonderes Patientengut dar. Denn die ohnehin schon erhöhte Mortalität nach ACVB, wird durch das POVHF aggraviert. (70)

1.3 Zusammenhang

Die Krankheitsbilder SBAS und VHF wurden im vorherigen Abschnitt genauer dargestellt. Sie treten sehr häufig auf stehen gegenseitig in Wechselwirkung. Denn VHF und andere Herzrhythmusstörungen treten zwei bis vier Mal häufiger bei Patienten mit schweren SBAS auf. (71) Des Weiteren tritt es vermehrt bei Patienten mit kardialer Grunderkrankung auf. (35) Die Sonderform der Erkrankungen, das postoperativ neu aufgetretene Vorhofflimmern (POVHF) zählt zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen und ist mit einer erhöhten Morbidität, längerer postoperativer Krankenhausverweildauer und Mortalität assoziiert. (70) SBAS sind mit einer eingeschränkten Herzfunktion assoziiert. (13–15) Insbesondere OSA führt unabhängig zu signifikant erhöhter Mortalität. (72) Somit ist bekannt, dass sowohl OSA als auch POVHF pathophysiologisch über eine längere Zeit strukturelle Veränderung am Herzen führen.

Auch die Komorbidität von VHF und OSA ist bereits bekannt. Einen therapeutischen Nutzen der OSA-Therapie mittels CPAP auf den Herzrhythmus konnte bislang nicht jedoch festgestellt werden. (32) Auch in wie weit das POVHF bei ACVB eine gesonderte Bedeutung im Kontext einer OSA einnehmen mag, ist bislang nicht untersucht. Bei nicht kardialen Operationen konnte bereits eine erhöhte kardiovaskuläre Mortalität gezeigt werden. (73)

Die Behandlung wird im klinischen Alltag meist getrennt vorgenommen. So werden die Patienten mit SBAS von Schlafmedizinern betreut, VHF-Patienten von Kardiologen und Patienten nach ACVB sind auf der Herz-Thorax-Chirurgie untergebracht. Es ist den jeweiligen Abteilungen wohl bewusst, dass ein pathophysiologischer Zusammenhang besteht. Dennoch ist im klinischen Setting eine interdisziplinäre Zusammenarbeit nicht immer möglich.

1.4 Fragestellung

Nach den vorherigen Erörterungen kann davon ausgegangen werden, dass OSA und POVHF in direktem Zusammenhang stehen. Daher sollte mehr über POVHF und OSA im Kontext von ACVB erforscht werden. Dies ist bisher nur unzureichend geschehen. Notwendig ist die Erweiterung des bisherigen Verständnisses über Genese und Mechanismen des POVHF bei Patienten, die sich einer elektiven ACVB unterziehen. Damit könnten neue präventive und therapeutische Strategien entwickelt werden, um das operative Risiko und speziell die Entstehung von POVHF zu verringern. Die vorliegende Arbeit geht dieser Thematik im Zuge einer klinisch prospektiven Studie nach.

Folgende Fragestellung steht im Mittelpunkt:

- Wie hoch ist die Inzidenz von POVHF bei Patienten in Abhängigkeit vom Schweregrad der OSA in den ersten sieben Tagen nach einer elektiven ACVB?
- Was sind weitere Risikofaktoren des POVHF bei Patienten mit ACVB?
- Wie wichtig wäre eine allgemeine Erweiterung des Monitorings für die Diagnostik und Behandlung von POVHF?

2 Methoden

2.1 Titel und Studiendesign

Der Titel der Studie trägt den Namen „Impact of sleep-disordered breathing on atrial fibrillation and perioperative complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery – a prospective observational study“, kurz CONSIDER-AF (Projektnummer 3643420).

Die Studie wurde vor dem Ethikrat der Universität vorgestellt und zugelassen. (NR. 15-101-0238)

Es handelt sich um eine klinische prospektive Beobachtungsstudie mit dem Ziel, das perioperative Management von Patienten mit und ohne SBAS zu verbessern. Es wurden keine interferierenden Untersuchungen durchgeführt. Besonderes Interesse liegt in der Entwicklung prophylaktischer Diagnoseverfahren bei Patienten mit hohem Risiko für POVHF. Hierzu werden auch klinische Daten der Patienten mit den Experimenten aus Gewebeproben des rechten Vorhofs korreliert. Die Detektion von POVHF ist Teil der Substudie „ReForM-Programm A“. Es soll der Pathomechanismus von POVHF nach ACVB bei Patienten mit und ohne SBAS untersucht werden.

2.2 Einholung des Einverständnisses

Die Einholung des Einverständnisses für den wissenschaftlichen Gebrauch des Gewebes erfolgte im Rahmen der präoperativen Aufklärung durch einen Studienarzt mittels beigefügter Einverständniserklärung und Patienteninformation (siehe Anhang 6.4 Patienteninformation). Eventuelle Fragen der Patienten wurden dabei vor ihrer Einwilligung beantwortet. Eingeschlossen in die Studie wurden ausschließlich einwilligungsfähige Patienten.

Die potentiellen Studienteilnehmer hatten die Möglichkeit zu wählen, ob sie an der klinischen Beobachtungsstudie und/oder der Gewebedatenbank und/oder der Blut- und Urinprobandatenbank teilnehmen wollten. (74)

2.3 Datenerhebung

Der Informationsgewinn erfolgte anhand Anamnese, indizierter Untersuchung und Blutabnahme im Rahmen der klinischen Routine sowie Fragebogen und strukturiertem Telefoninterview. Retrospektive Daten wurden aus den Patientenakten entnommen. Das Zentrum für klinische Studien Regensburg (ZKS) sorgte für die Einrichtung und Programmierung einer GCP-konformen Studiendatenbank für die Studiendaten. Unter Verwendung eines integrierten elektronischen Datenbankmanagementsystems (RedCap) wurden alle wesentlichen Aktivitäten dokumentiert. Hierzu zählte die Festlegung einer stringenten Zugangsberechtigung zu den Studiendaten (Datenschutz), die Überwachung der Dateneingabe inklusive automatisierter Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität (Datenvalidierung), sowie einer regelmäßigen Sicherung der Datenbank und der Vorbereitung der Datenauswertung (Datensicherheit). Im Falle von Inkonsistenzen wurden Nachfragen in Form von elektronischen Queries an das Studienzentrum übermittelt. In Abhängigkeit der gegebenen Antworten wurden die Studiendaten nachvollziehbar unter Verwendung eines Audit- und Daten-Trails korrigiert. Nach Schließung der Datenbank wurden die Daten in eine standardisierte statistische Analysesoftware exportiert (SPSS).

2.4 Studiendauer

Die Gesamtdauer der Studie ist für den Zeitraum von Juli 2016 bis Mai 2023 geplant. Es wurde eine Rekrutierung von circa 30 Teilnehmern pro Monat kalkuliert. Die Follow-Up-Zeit beträgt 24 Monate. Pro Patient bedeutet dies eine Dauer von zwei Jahren; vom Rekrutierungstag bis zum Abschluss des Follow-Ups. Für den Abschluss der Datenerhebung, des Datenzugs und der Analyse sind weitere drei Monate vorgesehen.

2.5 Durchführung

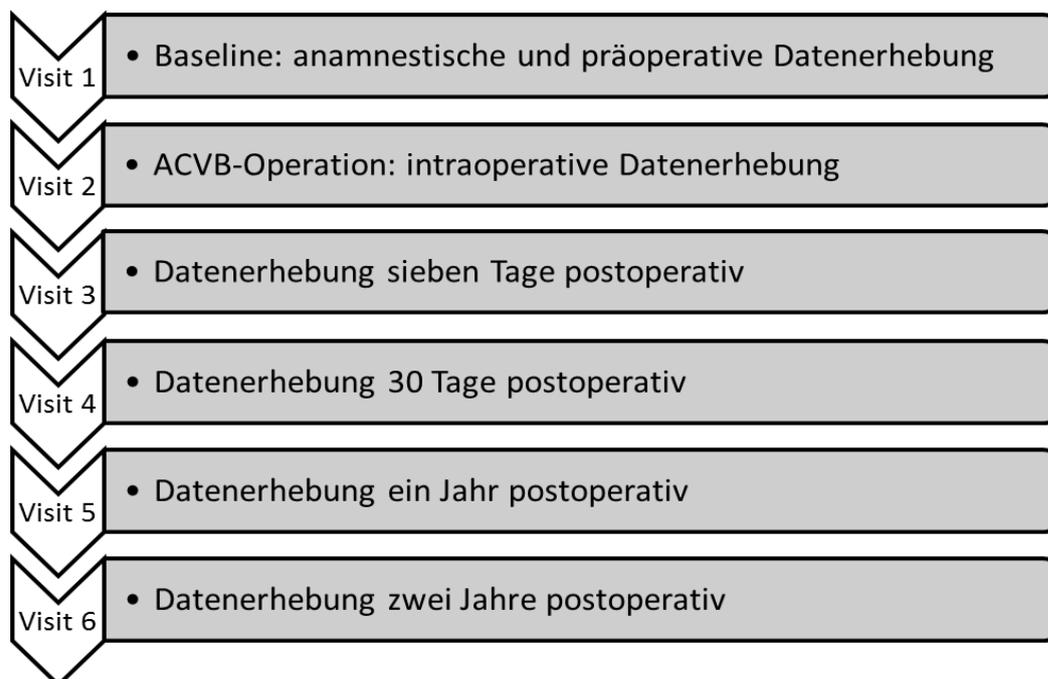
2.5.1 Patientenrekrutierung

Im Folgenden wird ein Überblick über die Patientenselektion gegeben:

Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der CONSIDER-AF-Studie (CPAP: kontinuierliche Überdruckbehandlung)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 18 und 85 Jahren	Sauerstoff- oder CPAP- Therapie
Elektive Koronararterienvenenbypass-Operation in der Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie am Uniklinikum Regensburg	Intraaortale Ballongegenpulsation
Schriftliche Einverständniserklärung	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (ab Grad II nach GOLD)
	Behandlung mit Katecholaminen

Im Folgenden wird der Studienablauf genauer beschrieben. Zunächst eine zeitliche Übersicht der Visits:



2.5.2 Primärer und sekundärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt der Studie war das Auftreten eines “Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“ (MACCE) innerhalb der ersten 30 Tage nach ACVB. Zu MACCE zählten:

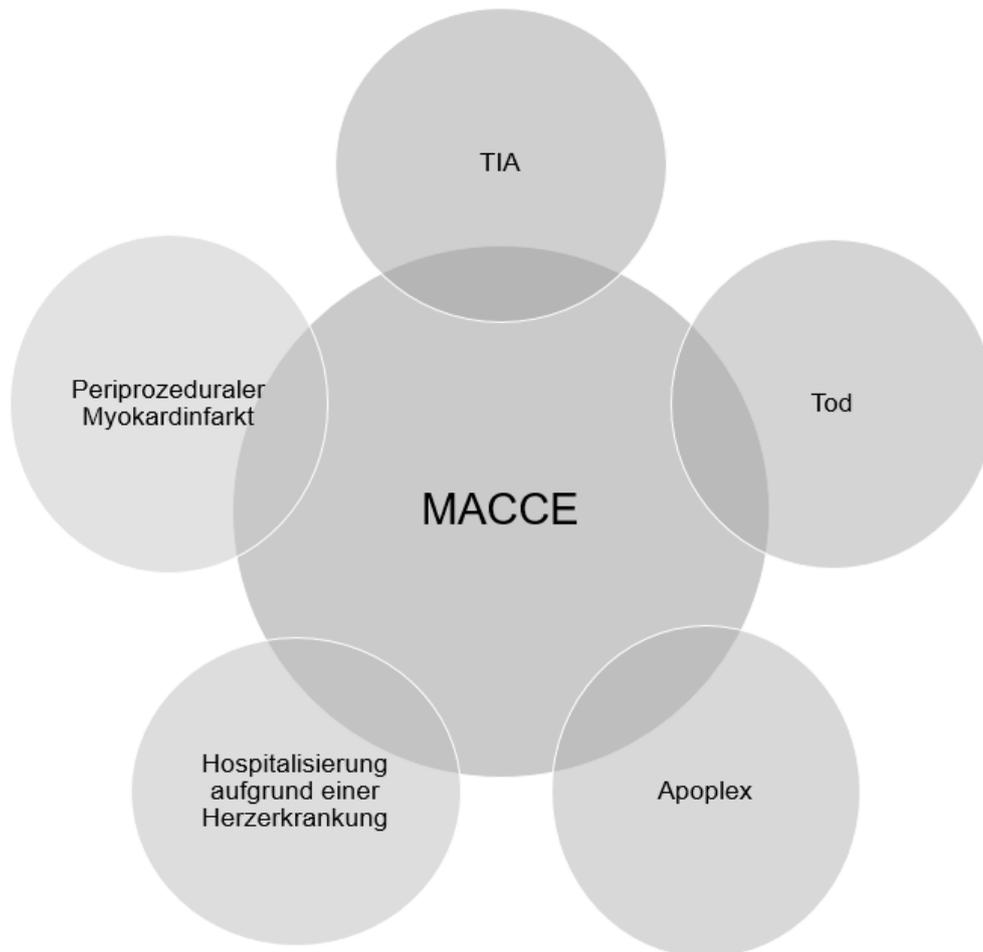


Abbildung 4: Primäre Endpunkte der Studie

Es wurden unterschiedliche sekundäre Endpunkte festgelegt. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich dabei vor allem damit, ob Patienten mit SBAS häufiger von POAF betroffen sind als Patienten ohne SBAS.

2.5.3 V1: präoperative Datenerhebung

Vorbefunde

An den Vorbefunden waren unter anderem das präoperative Elektrokardiogramm (EKG), der Herzechokardiographie-Befund und der Koronarangiografie-Befund von Interesse. Auch die Vormedikation inklusive Dosierung wurde erfasst. Dieser Informationsgewinn geschah anhand einer Sichtung der angeforderten Krankenakten.

Patientenvisite

Im Rahmen der Aufklärung wurden einige Daten direkt am Patienten erhoben. Sobald der Operationsplan für den nächsten Tag feststand, wurden die für die Studie passenden Patienten zwischen 13 und 15 Uhr von den Doktoranden besucht. Nach ausführlicher Erläuterung des Studienablaufs und der Zustimmung durch die Patienten wurde die Anamnese erhoben. Diese beinhaltete sowohl allgemeine Angaben zur Person wie Alter, Größe, Gewicht als auch klinische Parameter wie Blutdruck, Puls, Hüft- und Taillenumfang. Außerdem wurden mit den Patienten die Familienanamnese, kardiale und pulmonale Vorerkrankungen sowie ihr kardiovaskuläres Risikoprofil durchgegangen. Auch klinische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz mittels der NYHA-Klassifikation (75) wurden erfragt und etwaiges Auftreten von Angina Pectoris mittels CSS-Score (76) abgeklärt (siehe Anhang: 6.3 Studentenlaufzettel).

Polygrafie

In der Nacht vor der Operation wurde eine PG mittels „Alice NightOne home sleep testing“ der Firma Philips Respironics durchgeführt. Dieses Gerät ist in folgender Abbildung dargestellt:



Abbildung 5: Polygraphie-Gerät Alice Night One von Philips Respironics

Die Patienten wurden dafür gegen 21 Uhr von den Assistenten des Schlaflabors des Uniklinikums aufgesucht. Die PG verfügt über drei Sensoren, die Atemanstrengung, Atemfluss und Oxymetrie erfassen. Es können Parameter wie Herzfrequenz, Thorax-Bewegung, Nasenfluss, Sauerstoffsättigung, Atemfrequenz und Körperposition festgestellt werden. Die PG galt ab einer Gesamtaufnahmedauer von mindestens vier Stunden als valide. Apnoen und Hypopnoen wurden mittels des AASM-Scores diagnostiziert: Eine Hypopnoe lag vor, wenn „das Flow-Signal um mindestens 30% im Vergleich zum Ausgangswert fiel, diese Verminderung mindestens zehn Sekunden andauerte und die Sauerstoffsättigung um wenigstens 3% im Vergleich zum Ausgangswert abfiel oder das Ereignis Arousal-korreliert war.“ (24) Eine Apnoe lag vor, bei einer „Verminderung des Signalpeaks um mindestens 90% des Baseline-Niveaus, sowie einer Dauer dieser Verminderung über einen Zeitraum von mindestens zehn Sekunden“. (24) Der Patient erhielt die Diagnose CSA, wenn mindestens 50% der Ereignisse als zentral bewertet wurden. Die Diagnose „leichtgradige Schlafapnoe“ wurde ab einem $AHI > 5 /h$, „mittel- bis schwere

Schlafapnoe“ ab einem AHI ≥ 15 /h gestellt. Die PG wurde am Operationstag ausgewertet und der Befund dem Patienten im postoperativen Verlauf erläutert.

Labor

Neben dem Routine-Labor wurden am Morgen vor der Operation zusätzliche Parameter bestimmt. Diese waren NT-Pro-BNP, CK-MB und HBA1c.

2.5.4 V2: intraoperative Datenerhebung

Für die intraoperative Datenerhebung wurde in das Anästhesieprotokoll Einsicht genommen. Dabei wurden die ASA-, Mallampati- und Cormack-Klassifikation, die prä- und intraoperative arterielle Sauerstoffsättigung und die Anästhesietechnik festgehalten. Die Art der Revaskularisierung (on- oder off-pump), Anzahl an Bypassen, Kardioplegietemperatur, Reperfusion-, Bypass- und Ischämie-Zeit wurden dem Operationsprotokoll der Herz-Thorax-Chirurgie entnommen. Das Auftreten eines MACCE sowie das Auftreten anderer Komplikationen wie Defibrillation oder Kardioversion wurden festgehalten.

2.5.5 V3: postoperative Datenerhebung

Respiratorische Parameter und Komplikationen

Auch in V3 wurden MACCE dokumentiert. Es wurden peri- und postoperative Komplikationen festgehalten. Zum einen eine postoperative Hypoxie, die definiert wurde als eine Sättigung unter 90% oder eine Reduktion von mehr als 4% im Vergleich zum Vorwert. Eine postoperative respiratorische Insuffizienz wurde bei einer mechanischen Ventilation von mehr als 24 Stunden diagnostiziert. Bei Durchführung einer Re-Intubation oder Tracheotomie wurde dies festgehalten. Auch eine Pneumonie wurde mitberücksichtigt. Diese galt bei Auftreten von B-Symptomatik mit weiteren klinischen Zeichen wie eitrigem Sputum oder erfolgter Diagnostik aus der Mikrobiologie oder Radiologie. Auch wurde der Zeitpunkt des Auftretens beachtet, so dass zwischen früh (Tag 0-7) und spät (nach Tag 7) einsetzender Pneumonie unterschieden werden konnte. Ein ARDS lag nach der „Berliner Definition“ (77) vor, wenn:

- die Symptome innerhalb der ersten Woche nach einer Intervention auftraten,
- beidseitige pathologische Befunde radiologisch nachweisbar waren,
- das Ödem nicht auf Herzinsuffizienz oder Hyperhydratation zurückzuführen war (Dies musste diagnostisch mittels Echokardiografie nachgewiesen werden.)
- und eine Sauerstoffsättigung von $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$ mmHg bei einem Beatmungsdruck mit PEEP oder CPAP ≥ 5 cm H₂O gemessen wurde.

Weiterhin wurde die Anlage einer ECMO, die Intubations-, ICU-, IMC- und Gesamtkrankenhausaufenthaltsdauer aus den Krankenakten erfasst.

Postoperatives Labor

Eine große Bandbreite an Laborwerten aus den Routinebestimmungen wurden zu drei Zeitpunkten erfasst: Direkt nach der Operation; 4 – 10 Stunden und 14 - 24 Stunden nach der ACVB.

Detektion von postoperativem Vorhofflimmern

Die Detektion von POVHF ist Teil der Substudie “ReForM-Programm A”. Dazu wurde der Event Rekorder „ER 910/920 AF“ der Firma Braemar benutzt.



Abbildung 6: Der Event Rekorder „ER 910,920AF“ (78)

Bei den ER 910,920 AF handelt es sich um Schleifenrekorder, die 2 EKG-Kanäle mit Hautelektroden verwenden. Diese wurden am ersten postoperativen Tag um neun Uhr wie auf folgender Abbildung dargestellt, platziert:

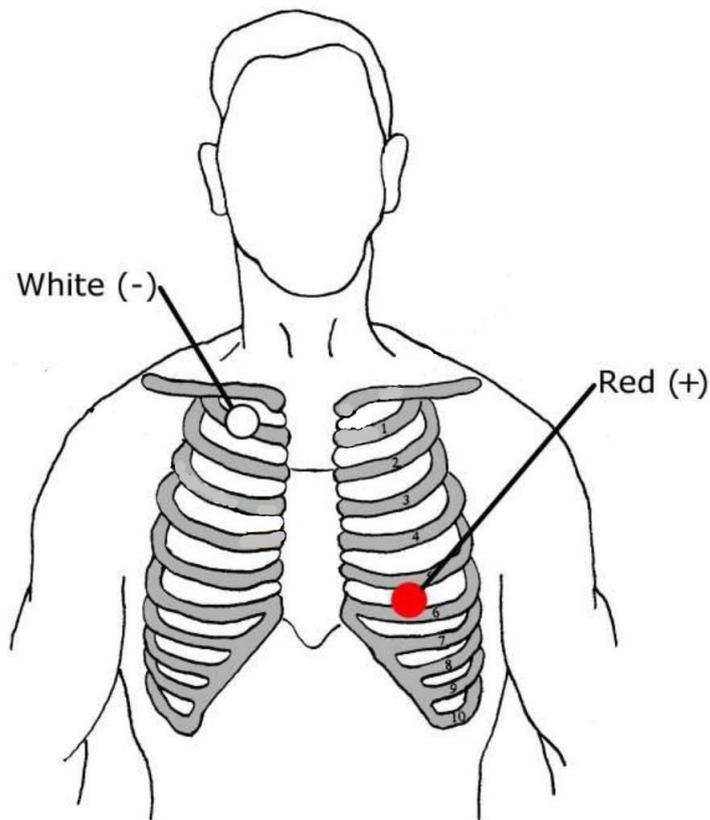


Abbildung 7: Elektrodenplatzierung am Körper (78)

Der Braemar-Algorithmus wertet die Echtzeit-EKG-Daten aus, die von den Elektroden aufgenommen werden. Die VHF-Funktion ermöglicht es dem Rekorder, Episoden mit VHF automatisch zu erkennen. Die Aufnahmedauern sind programmierbar und die Aufzeichnungen werden in einem nichtflüchtigen Flash-Speicher abgelegt, um sie später an eine Eingangsstation zu übertragen. Der Algorithmus, der in Braemar-Geräten zum Einsatz kommt, basiert auf der Messung der Variabilität des RR-Intervalls in einem gleitenden Fenster für eine sukzessive QRS-Erkennung. Der Algorithmus errechnet einen Intervallvariabilitätswert aus dem QRS-Spitzenwert des QRS-Detektors. Mithilfe der RR-Intervallwerte aus den EKG-Rohdaten trifft der Algorithmus zur

Erkennung von VHF Entscheidungen über den Beginn und das Ende von Episoden mit VHF in den EKG-Rohdaten. Es wird keine P-Wellen-Erkennung durchgeführt.

VHF wird bei einer über 30 Sekunden persistenten Variabilität der RR-Intervalle gemeldet. Der Algorithmus basiert auf der Tatsache, dass VHF fast immer ein Herzrhythmus mit abnormaler Variabilität des RR-Intervalls ist. Der Zeitraum der Dauer ist festgelegt. Ende-Ereignisse am Ende des VHF werden erkannt, wenn die gleiche durchschnittliche Abweichung unter den Grenzwert fällt und dort mindestens 30 Sekunden lang verharrt. Wenn die durchschnittliche Abweichung nicht mindestens 30 Sekunden lang unterhalb des Grenzwerts (abzüglich Abweichung) bleibt, wird die Episode als eine Episode fortgesetzt. Folgende Voreinstellung wurde festgelegt: Speicherung der EKG-Daten 10 Sekunden vor Eventbeginn bis 30 Sekunden nach Eventende.

Die Datenübertragung erfolgt transtelefonisch auf die Software GEMSLite der Firma CardioCommSolutions. Somit war es möglich, jedes Event einzeln zu befunden. Es wurde das Anlagedatum mit Uhrzeit sowie das Abnahmedatum notiert. Die Eventanzahl innerhalb der ersten sieben postoperativen Tage wurde sowohl insgesamt, als auch separat für die einzelnen Tage notiert. Ein im postoperativen Setting diagnostiziertes VHF wurde unter dem Begriff „symptomatisches VHF“ erfasst. Aus den Krankenakten ließ sich das daraus resultierende Prozedere, wie beispielsweise eine Behandlung mit Amiodaron oder Kardioversion entnehmen.

2.5.6 V4-6: Prozedere nach Entlassung

Auch in V4-6 wurden MACCE dokumentiert. 30 Tage, ein und zwei Jahre postoperativ wurden allen Patienten postalisch Follow-Up-Fragebögen zugeschickt. Diese sollten ausgefüllt zurückgesendet werden. Ein Fragebogen umfasste alle möglichen Komplikationen, die seit der Operation aufgetreten waren. Abgefragt wurden Schlaganfall, Herzinfarkt, ungeplanter Krankenhausaufenthalt, Dialyse, erneute Herzoperation oder Koronarangiographie sowie nächtliche Sauerstoff- oder CPAP- Behandlung. Zusätzlich wurden noch drei weitere Fragebögen mitgeschickt. Der

„EuroQol“(EQ-5D), „Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life“ (AFEQT) und der „Seattel Angina Questionnaire“ (SAQ).

Der EQ-5D ist in der Lage, valide Auskunft über die allgemeine Lebensqualität zu geben. Er fragt die fünf Lebensbereiche Mobilität, Selbstversorgung, Aktivitäten, Schmerz/Unwohlsein und Depression/Ängstlichkeit ab. Außerdem enthält er eine visuelle Analogskala, auf der der allgemeine Gesundheitszustand von null (Tod) bis 100 (optimaler Gesundheitszustand) angegeben werden soll. (79)

Der AFEQT besteht aus 42 erfragten Items. Er soll den Einfluss von VHF und dessen Behandlung auf das alltägliche Leben untersuchen. Es werden sechs Bereiche erfragt: Symptome, Beteiligung am sozialen Leben, körperliche Funktionsfähigkeit, emotionaler Status, medizinische Behandlungsplan und Zufriedenheit mit der Behandlung. Die Ergebnisse werden auf einer Sieben-Punkte-Likert Skala angegeben. Die Punktespanne beträgt null (stark eingeschränkt) bis 100 (keine Einschränkung).

Am Ende errechnet man aus den Einzelwerten einen Gesamtpunktstand: $100 - \{[(\text{Summe aller Punktwerte} - \text{Anzahl beantworteter Fragen})] \times [(\text{Anzahl beantworteter Fragen}) \times 6]\}$. (80)

Der SAQ soll besonders die Patienten mit KHK abdecken. Es wird darauf geachtet, sozioökonomische und geschlechtsspezifische Unterschiede durch bestimmte Fragen zu minimieren. Es werden Veränderungen der Angina-Pectoris-Beschwerden erfragt. Außerdem werden Zufriedenheit und Einschränkungen im Leben erfasst. Jede Frage ist ordinal validiert, der Wert eins bedeutet dabei die geringste, der Wert 5 die größte Funktionsfähigkeit. Diese Werte werden innerhalb der Skalen addiert. Anschließend der minimale Wert innerhalb der Skala subtrahiert. Das Ergebnis wird durch die Streuung der Skala dividiert und mit 100 multipliziert. Es ergeben sich schlussendlich Werte von Null (schlechtester-) bis 100 (bester Gesundheitsstatus). (81)

3 Ergebnisse

3.1 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung wurde mit SPSS 24 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Unterschiede in den Charakteristika der Patienten ohne OSA, mit leichtgradiger oder mittel- bis schwerer OSA wurden durch Varianzanalyse (ANOVA) für normal verteilte kontinuierliche Variablen, den Kruskal-Wallis-Test für nicht-normal verteilte kontinuierliche Variablen und den Chi-Quadrat-Test für kategoriale Variablen analysiert. Es wurde ein Signifikanzniveau von 0,05 gewählt. Für die Odds-Ratio werden stets zweiseitige Konfidenzintervalle von 95% gewählt. Die Daten wurden als Mittelwert \pm Standardabweichung (SD) (*) oder als Median [25.;75. Perzentile] (^ß) dargestellt. Die statistisch angewendeten Tests sind ebenfalls gekennzeichnet (^A ANOVA; ^{Chi} Chi-square; ^{KW} Kruskal-Wallis). Signifikante p-Werte sind folgendermaßen gekennzeichnet:

- # p (leichtgradige OSA vs. keine OSA) < 0.05;
- ¶ p (mittel- bis schwere OSA vs. keine OSA) < 0.05;
- & p (leichtgradige OSA vs. mittel- bis schwere OSA) < 0.05

3.2 Baseline

Im Zeitraum vom 04.05.2017 bis zum 30.09.2017 wurden 64 Patienten eingeschlossen. Acht mussten wegen fehlender Einschlusskriterien ausgeschlossen werden. Bei der Analyse konnten zwölf wegen fehlender Polygrafie nicht mit einbezogen werden. Bei sechs Patienten konnten keine Rekorderdaten erfasst werden. Zwei Patienten wurden nicht analysiert, da präoperativ im EKG bereits permanentes VHF bestand. Vier Patienten mit CSA wurden ebenfalls nicht in die Analyse aufgenommen, da diese nicht Teil der Fragestellung waren.

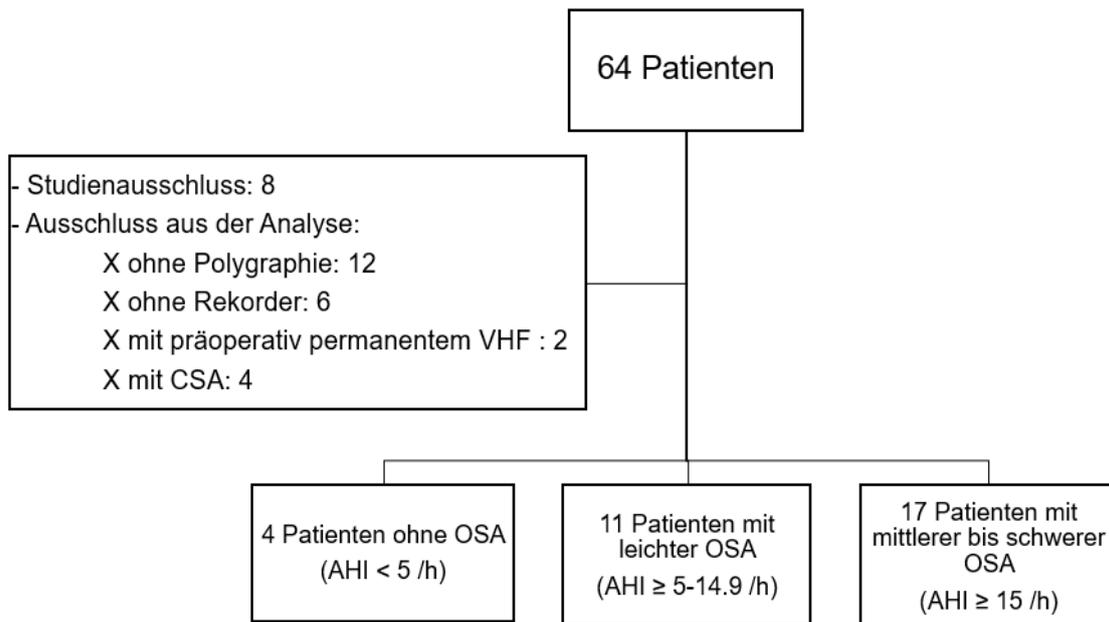


Abbildung 8: Studienbaum

Die Patienten wurden in die Gruppe ohne OSA (AHI < 5/h) mit leichter OSA (AHI 5-14.9 /h) und mit mittlerer bis schwerer OSA (AHI ≥ 15 /h) unterteilt. In Tabelle 10 wird zunächst die Baseline aufgeführt.

Der jüngste Patient war zum Zeitpunkt der Analyse 48, der älteste war 80 Jahre alt. Statistisch war das Alter zwischen den Gruppen nicht signifikant unterschiedlich. Es fällt jedoch auf, dass der Mittelwert des Alters bei den OSA-Patienten um fünf Jahre höher war (60 vs. 65 Jahre). In der Kohorte waren vier Frauen und 28 Männer vertreten. Das Geschlecht war statistisch nicht signifikant, allerdings steigt der Anteil an Männern mit dem Schweregrad der OSA an (75% vs. 82% vs. 94%). Die Kohorte mit OSA wies im Allgemeinen einen signifikant höheren BMI auf. Die beiden OSA-Gruppen untereinander waren jedoch nicht signifikant unterschiedlich. Die Komorbiditäten lagen nicht signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen vor. Keiner der Patienten konnte einer ASA-Gruppe unter III zugeordnet werden, denn es handelte sich stets um Patienten mit hohem perioperativem Risiko.

Für die Beurteilung der Herzinsuffizienz wurden NT-proBNP, die LVEF und der NYHA zwischen den Gruppen verglichen. Ab einem NYHA der Stufe III lag eine eingeschränkte Herzfunktion vor. Statistisch war es jedoch nicht auszuwerten,

da die Stichprobe in den Gruppen zu klein war, um aussagekräftige Werte zu liefern. Der NT-proBNP als Laborparameter für die Herzinsuffizienz war nicht statistisch signifikant erhöht, beim Vergleich der Mediane zeigte sich jedoch ein steigender Wert bei steigender Schwere der OSA (462 vs. 572 vs. 618 pg/dl). Mittels Auswertung der Echokardiografien wurden die Patienten anhand ihres LVEF in zwei Gruppen unterteilt. Bei 21 (66%) war die LVEF $\geq 55\%$ und somit als physiologisch zu bewerten, bei 11 (34%) lag die LVEF unter 55%. Die drei Gruppen wiesen keinen signifikanten Unterschied auf, jedoch fiel auf, dass der Anteil an Patienten mit eingeschränkter LVEF innerhalb der drei Gruppen stets größer wurde (0% vs. 27% vs. 47%).

Tabelle 9: Baseline

	insgesamt	Keine OSA [AHI < 5/h]	Leichte OSA [AHI ≥ 5- <15/h]	Mittel- bis schwere OSA [AHI ≥ 15/h]	p-Wert
Allgemein					
n (%)	32	4 (13)	11 (34)	17 (53)	
Alter [Jahren] *	65 ± 9	60 ± 12	65 ± 10	65 ± 8	0.567 ^A
Männliches Geschlecht n (%)	28 (88)	3 (75)	9 (82)	16 (94)	0.455 ^{Chi}
Body-Maß-Index [kg/m ²] *	28.1 ± 4.6	21.8 ± 3.4	28.3 ± 3.6 [#]	29.5 ± 4.2 [†]	0.006 ^A
Adipositas ≥ Grad I [BMI ≥ 30 kg/m ²] n (%)	13 (40)	0	4 (36)	9 (53)	0.143 ^{Chi}
Komorbiditäten					
Hypertonie n (%)	25 (78)	3 (75)	8 (73)	14 (82)	0.824 ^{Chi}
Hyperlipidämie n (%)	20 (63)	3 (75)	5 (46)	12 (71)	0.349 ^{Chi}
Diabetes Mellitus n (%)	5 (16)	0 (0)	2 (18)	3 (18)	0.654 ^{Chi}
Raucher n (%)	22 (69)	4 (100)	7 (64)	11 (65)	0.353 ^{Chi}
ASA III/IV n (%)	30 (94)	3 (75)	11 (100)	16 (94)	0.392 ^{Chi}
CCS Grad III/IV n (%)	5 (16)	1 (25)	2 (18)	2 (12)	0.842 ^{Chi}

	insgesamt	Keine OSA [AHI < 5/h]	Leichte OSA [AHI ≥ 5- <15/h]	Mittel- bis schwere OSA [AHI ≥ 15/h]	p-Wert
Allgemein					
NYHA III/IV n (%)	7 (22)	1 (25)	3 (27)	3 (18)	0.824 ^{Chi}
LVEF < 55% n (%)	11 (34)	0	3 (27)	8 (47)	0.169 ^{Chi}
NT-proBNP [pq/ml] ^β	575 [59; 1002]	462 [108; 686]	572 [32; 662]	618 [119; 1391]	0.320 ^{KW}
Paroxysmales Vorhofflimmern n (%)	3 (9)	0	1 (9)	2 (12)	0.768 ^{Chi}
Apoplex n (%)	4 (13)	0 (0)	2 (18)	2 (12)	0.636 ^{Chi}
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 2 n (%)	23 (72)	2 (50)	8 (72)	13 (77)	0.569 ^{Chi}

Die Zahlen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (*) (SD) oder als Median (25.; 75. Perzentile) (β) dargestellt. Die statistisch angewendeten Tests sind ebenfalls gekennzeichnet (A ANOVA; Chi Chi-Square; KW Kruskal-Wallis). Signifikante Werte sind folgendermaßen gekennzeichnet:

p (leichtgradige OSA vs. keine OSA) < 0.05; ¶ p (mittel- bis schwere OSA vs. keine OSA) < 0.05; & p (leichtgradige OSA vs. mittel- bis schwere OSA) < 0.05

3.3 Polygraphie

Von den 36 waren 32 (89%) Schlafapnoepatienten. Vier (11%) hatten eine CSA und 28 (78%) eine OSA. Die CSA-Patienten wurden von der restlichen Analyse ausgeschlossen.

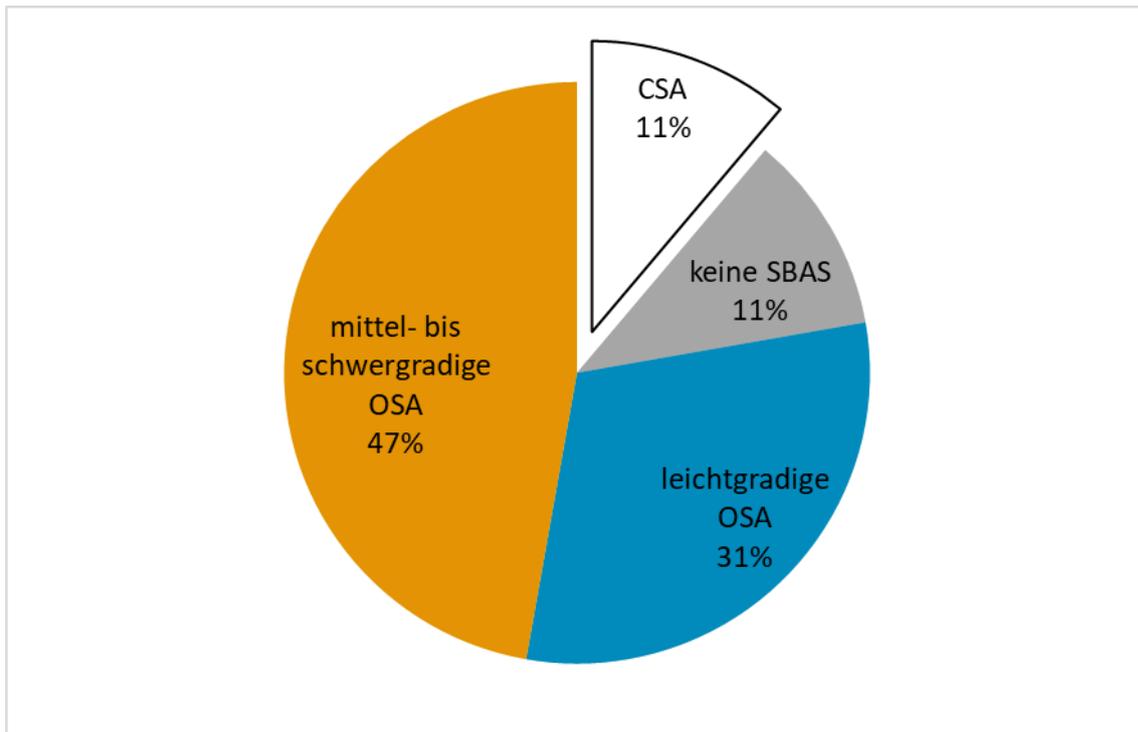


Abbildung 9: Arten von schlafbezogenen Atmungsstörungen in der untersuchten Population (CSA = Zentrale Schlafapnoe; SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen; OSA = Obstruktive Schlafapnoe)

Von den restlichen 32 analysierten Patienten ergab sich bei 4 (13%) ein AHI < 5 /h, bei 11 (34%) ein AHI von 5-14.9 /h, bei 17 (53%) ein AHI \geq 15 /h.

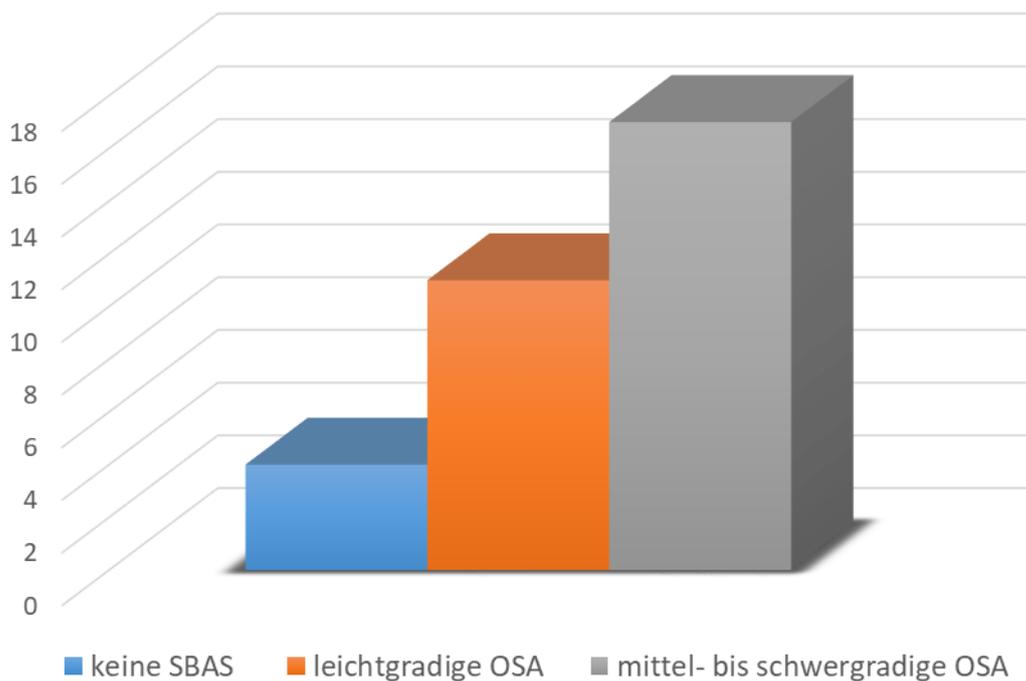


Abbildung 10: Aufteilung der Kohorte nach dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)

Der AHI und der Oxygen Desaturation Index (ODI = Entsättigungsindex) waren zwischen allen drei Gruppen signifikant unterschiedlich. Der Obstruktive Apnoe Index (OAI) lag in der Gruppe der mittel- bis schweren Schlafapnoe signifikant höher als in den anderen beiden Gruppen. Bei Vorliegen einer OSA war die minimale Sauerstoffsättigung (minO_2) signifikant niedriger. Die Dauer bei einer Sättigung unter 90% war bei Patienten mit OSA signifikant höher.

Tabelle 10: Ergebnisse der Polygraphie:

	insgesamt	Keine OSA [AHI < 5/h]	Leichte OSA [AHI ≥ 5- <15/h]	Mittel- bis schwere OSA [AHI ≥ 15/h]	p-Wert
Apnoe-Hypopnoe-Index [/Stunde] ^β	16 [8; 27]	1 [1; 4]	9 [7; 12] #	23 [19; 32] ¶ &	< 0.001 ^{KW}
Obstruktiver Apnoe Index [/ Stunde] ^β	4 [2; 12]	1 [0; 2]	2 [1; 3]	11 [7; 19] ¶ &	< 0.001 ^{KW}
Oxygen Desaturation Index [/ Stunde] ^β	12 [6; 24]	1 [1; 3]	8 [4; 12] #	23 [13; 33] ¶ &	< 0.001 ^{KW}
Minimale O ₂ -Sättigung [%] ^β	83 [78; 86]	83 [79; 86]	78 [73; 80] #	85 [78; 88] ¶	0.013 ^{KW}
Mittlere O ₂ -Sättigung [%] ^β	92 [91; 93]	94 [92; 94]	92 [91; 93]	92 [91; 93]	0.146 ^{KW}
SaO ₂ <90% /Gesamtscreening [%] ^β	6 [1; 12]	0 [0; 1]	8 [3; 12] #	8 [2; 19] ¶	0.016 ^{KW}

Die Zahlen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (*) (SD) oder als Median (25.;75. Perzentile) (β) dargestellt. Die statistisch angewendeten Tests sind ebenfalls gekennzeichnet (A ANOVA; Chi Chi-square; KW Kruskal-Wallis); SaO₂ = Sauerstoffsättigung

Signifikante Werte sind folgendermaßen gekennzeichnet:

p (leichtgradige OSA vs. keine OSA) < 0.05; ¶ p (mittel- bis schwere OSA vs. keine OSA) < 0.05; & p (leichtgradige OSA vs. mittel- bis schwere OSA) < 0.05

3.4 Kardiale Diagnostik

3.4.1 These 1: Häufigkeit von postoperativem Vorhofflimmern nach Koronararterienvenebypass

Von den 38 angelegten Rekorden ergab sich folgende Stratifizierung:



Abbildung 11: Aufteilung der Rekorderpatienten nach Auftreten von Events

Zwei Patienten konnten nicht ausgewertet werden, da zwei Rekorder während des Monitorings wegen Feuchtigkeitsschäden defekt waren. Diese traten während des Tragens in der Intensivstation auf. Vier weitere Patientendaten konnten nicht erfasst werden, weil sich die Patienten postoperativ durch die Geräte gestört fühlten. Deshalb wurden sie bereits nach wenigen Stunden abgenommen.

Im Folgenden sind die verwertbaren Daten zum Vorhofflimmern aufgelistet:

Tabelle 11: Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern

	gesamt	Keine OSA [AHI < 5/h]	Leichte OSA [AHI ≥ 5- <15/h]	Mittel- bis schwere OSA [AHI ≥ 15/h]	p- Wert
Paroxysmales VHF n (%)	3 (9)	0	1 (9)	2 (12)	0.768 Chi
POVHF (Rekorder) n (%)	19 (59)	0	7 (64) [#]	12 (71) [¶]	0.033 Chi
Behandlung von POVHF n (%)	9 (28)	0	5 (46)	4 (24)	0.185 Chi

Die Zahlen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (*) (SD) oder als Median (25.;75. Perzentile) (^β) dargestellt. Die statistisch angewendeten Tests sind ebenfalls gekennzeichnet (^A ANOVA; ^{Chi} Chi-square; ^{KW} Kruskal-Wallis); OSA (Obstruktive Schlafapnoe); VHF (Vorhofflimmern); POVHF (postoperatives Vorhofflimmern); signifikante Werte sind folgendermaßen gekennzeichnet:

[#] p (leichtgradige OSA vs. keine OSA) < 0.05; [¶] p (mittel- bis schwere OSA vs. keine OSA) < 0.05; [&] p (leichtgradige OSA vs. mittel- bis schwere OSA) < 0.05

Bei 9% war bereits in der medizinischen Vorgeschichte VHF präsent. Dieses bestand aber nur paroxysmal und war somit selbstlimitierend oder wurde behandelt. Es wurden somit nur Patienten mit Rekordern versorgt, die bei stationärer Aufnahme kein Vorhofflimmern aufwiesen.

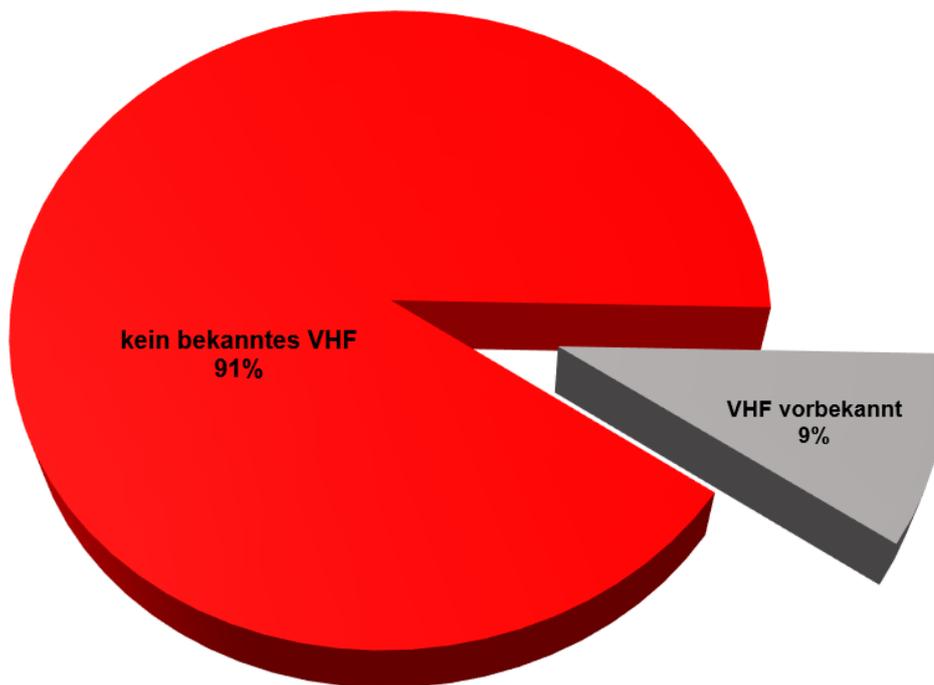


Abbildung 12: Die Frage nach bereits in der Krankengeschichte aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF)

Das Auftreten von VHF bei präoperativem Sinusrhythmus lag bei 59%.

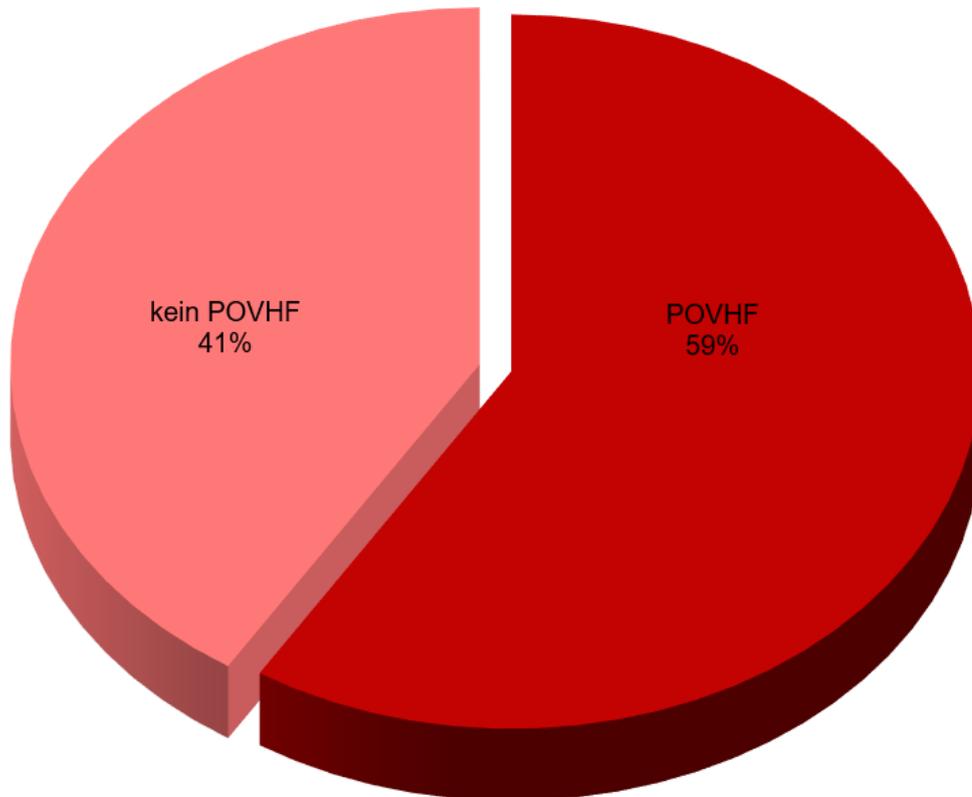


Abbildung 13: Prozentualer Anteil an postoperativem Vorhofflimmern (POVHF) an der Studienpopulation

3.4.2 These 2: Postoperatives Vorhofflimmern und die Rolle der obstruktiven Schlafapnoe

Es wurde analysiert, ob der Schweregrad der OSA das Auftreten von POVHF begünstigt. Die Häufigkeit von POVHF war signifikant assoziiert mit dem Schweregrad von OSA (siehe 3.2 Baselinetablelle). POVHF trat bei keinem der Patienten ohne OSA aus. In der Gruppe der leichtgradigen OSA waren es sieben (64%), in der mittel- bis schweren OSA-Gruppe zwölf (71%). Die Gruppen wurden auf signifikante Unterschiede mittels Chi²-Test analysiert. Die unabhängige Variable war der Schweregrad der OSA, die abhängige Variable war, ob POVHF sieben Tage nach der OP auftrat. Lag eine OSA vor, so wurde POVHF signifikant häufiger detektiert (leichtgradige vs. keine OSA $p = 0,029$; mittel- bis schwere vs. keine OSA $p = 0,021$). Lag im Allgemeinen eine OSA vor, machte der Schweregrad keinen signifikanten Unterschied im Auftreten von POVHF aus (mittel- bis schwere vs. milde OSA $p = 0.700$).

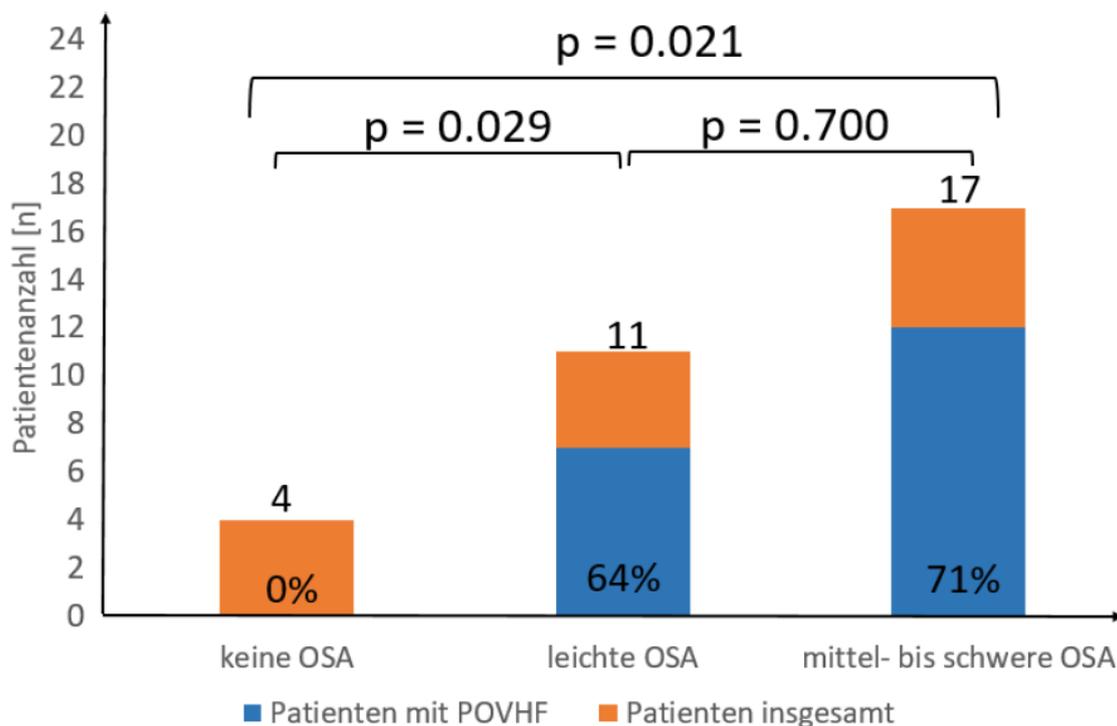


Abbildung 14: postoperatives Vorhofflimmern (POVHF) in Abhängigkeit vom Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)

Anschließend wurde eine binär logistische Regressionsanalyse mit POVHF als abhängige variable und der OSA-Grad mittels DUMMY-Variablen als unabhängige Variable analysiert. Es ergab sich weder für die leichtgradige OSA ($p=0.723$), noch für die mittel- bis schwergradige OSA ($p=0.174$) eine Signifikanz.

Tabelle 12: Binär logistische Regression

Unabhängig	Abhängig	p-Wert
Leichtgradige OSA	POVHF	0.723
Mittel-bis schwergradige OSA	POVHF	0.174

Postoperatives Vorhofflimmern als abhängige Variable

3.4.3 These 3: Einfluss einer kardialen Dysfunktion

Mittels der LVEF wurde das Kollektiv in eine Gruppe mit guter kardialen Pumpfunktion (LVEF \geq 55%) und eine Gruppe mit eingeschränkter kardialen Pumpfunktion (LVEF $<$ 55%) aufgeteilt. (82) Insgesamt wiesen 34% der Patienten eine Einschränkung in der Pumpfunktion auf. Es ergab sich kein signifikanter Zusammenhang mit dem steigenden Schweregrad an OSA. Dennoch fiel klinisch auf, dass die Patienten mit steigendem Schweregrad der OSA zunehmend an Herzinsuffizienz litten (0% vs. 27% vs. 47%). Zusätzlich wurde der präoperativ bestimmte NT-pro-BNP-Wert als Parameter für die kardiale Insuffizienz mit steigendem Wert verwendet. Hier zeigte sich eine Steigerung innerhalb der drei Gruppen (462 pg/ml vs. 572 pg/ml vs. 618 pg/ml). Diese war allerdings nicht signifikant.

3.4.4 These 4: Einfluss durch weitere Kofaktoren

Anschließend wurde eine binär logistische Regressionsanalyse mit POVHF als abhängige Variable durchgeführt. Zunächst wurde POVHF ohne Berücksichtigung der Schlafapnoe analysiert. Dafür wurde der Chi²-Test gewählt. Es wurde hinsichtlich männlichem Geschlecht (p= 0.496), Adipositas ≥ Grad II (p= 0.227), Hypertonie (p= 0.463) und Rauchen (p= 0.467) kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne POVHF bemerkt. Lediglich die Hyperlipidämie lag signifikant häufiger in der Gruppe mit POVHF vor. (p= 0.033). Aus klinischem Interesse wurden auch weitere interessante Aspekte beleuchtet.

Tabelle 13: Binär logistische Regression: Postoperatives Vorhofflimmern (POVHF) als abhängige Variable

Unabhängig	Abhängig	p-Wert
Männliches Geschlecht	POVHF	0.496
Adipositas ≥ Grad II	POVHF	0.227
Hypertonie	POVHF	0.463
Rauchen	POVHF	0.467
Hyperlipidämie	POVHF	0.033

3.4.5 These 5: Diagnose und Behandlung des postoperativen Vorhofflimmerns

Die Sichtung der Krankenakten gab Einblick in die Behandlung des VHF.

Es konnte gezeigt werden, dass 59% der Patienten postoperativ VHF entwickelten, klinisch auffällig im stationären Setting und letztendlich behandelt wurden jedoch nur 28%, also weniger als die Hälfte der Betroffenen (47% der POVHF-Patienten). 78% davon erhielten eine medikamentöse Rhythmuskontrolle, 22% eine elektrische Kardioversion.

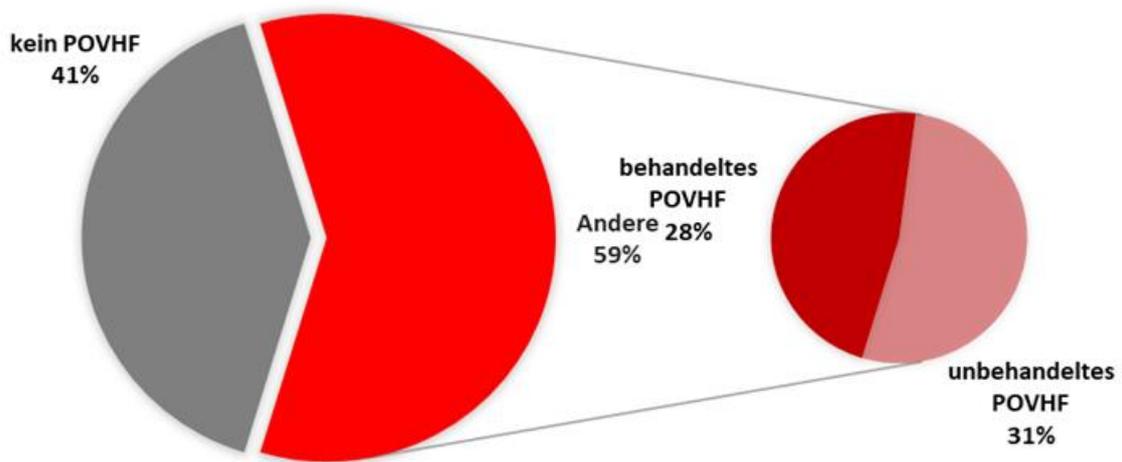


Abbildung 15: Aufteilung nach Behandlung des postoperativen Vorhofflimmerns (POVHF)

Tabelle 14: Unterschiede in der medikamentösen Behandlung vor und nach Krankenhausaufenthalt

	gesamt	Keine OSA [AHI < 5/h]	Leichte OSA [AHI 5 < 15/h]	Mittel- bis schwere OSA [AHI ≥ 15/h]	p- Wert
CHA ₂ DS ₂ VASc ≥ 2 n (%)	23 (72)	2 (50)	8 (72)	13 (77)	0.569 Chi
β-Blocker bei Aufnahme n (%)	21 (66)	3 (75)	6 (55)	12 (71)	0.625 Chi
β-Blocker bei Entlassung n (%)	25 (78)	3 (75)	9 (82)	13 (77)	0.933 Chi
Antiarrhythmika bei Aufnahme n (%)	1 (3)	0	0	1 (6)	0.634 Chi
Antiarrhythmika bei Entlassung n (%)	2(6)	0	1 (9)	1 (6)	0.810 Chi
Antikoagulation bei Aufnahme n (%)	7 (22)	0	3 (27)	4 (24)	0.513 Chi
Antikoagulation bei Entlassung n (%)	10 (31)	1 (25)	4 (36)	5 (29)	0.890 Chi

Die Zahlen sind als Mittelwert ± Standardabweichung (*) (SD) oder als Median (25.;75. Perzentile) (^β) dargestellt. Die statistisch angewendeten Tests sind ebenfalls gekennzeichnet (^A ANOVA; ^{Chi} Chi-square; ^{KW} Kruskal-Wallis); OSA (Obstruktive Schlafapnoe); Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI); POVHF (postoperatives Vorhofflimmern); signifikante Werte sind folgendermaßen gekennzeichnet:

p (leichtgradige OSA vs. keine OSA) < 0.05; ¶ p (mittel- bis schwere OSA vs. keine OSA) < 0.05; & p (leichtgradige OSA vs. mittel- bis schwere OSA) < 0.05

Betrachtet man die Aufnahme- und Entlassmedikation, zeigt sich eine nur geringfügige Änderung. β-Blocker erhielten nach der Operation 78% im Vergleich zu 66% präoperativ. Postoperativ antiarrhythmisch therapiert wurde zusätzlich nur ein Patient. Eine Antikoagulation wurde bei lediglich 31% der Patienten angesetzt, im Vergleich zu 22% präoperativ. Zwischen den OSA-Gruppen unterschied sich das Behandlungsausmaß nicht bemerkenswert.

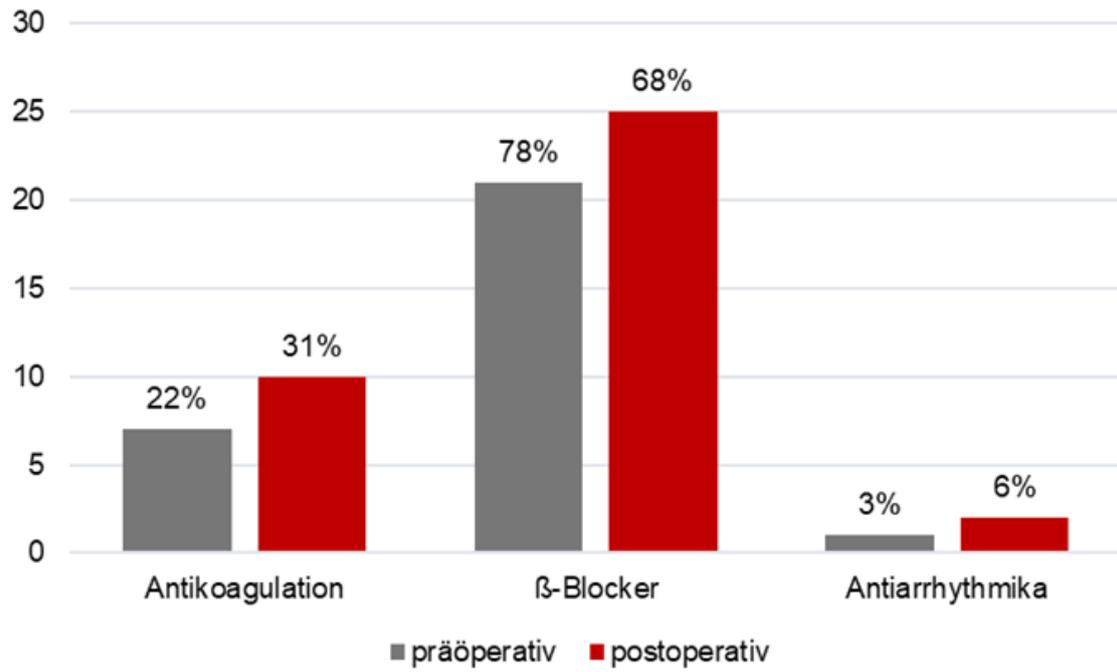


Abbildung 16: Vergleich der Therapieansätze des Vorhofflimmerns prä- und postoperativ

Zusätzlich wurde der CHA₂DS₂-VASc-Score für alle Patienten errechnet. Der Mittelwert betrug 2.50 ± 1.50 SD. Ein CHA₂DS₂-VASc-Score ≥ 2 zeigte eine Indikation für eine Antikoagulation an. 73% der Patienten hatten einen Wert ≥ 2 . Die drei Gruppen unterschieden sich nicht signifikant (50% vs. 72% vs. 77%; $p = 0.569$). Es zeigt sich jedoch, dass der prozentuale Anteil mit steigendem Schweregrad an OSA ansteigt. Das folgende Diagramm zeigt die Unterteilung der Patienten in die Untergruppen.

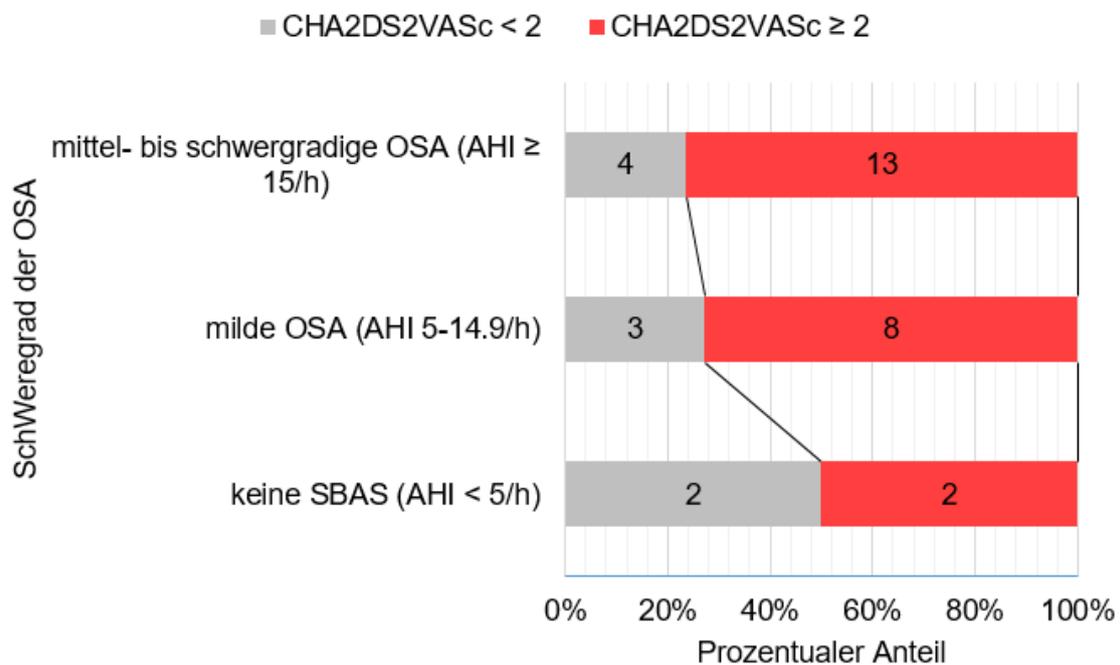


Abbildung 17: Aufteilung der Kohorte nach CHA₂DS₂-VASc-Score; OSA (Obstruktive Schlafapnoe); AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index)

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Methodik

Das methodische Vorgehen erfolgte nach standardisiertem Prozedere mit einem zeitlich einheitlichen Ablauf. Die Rekrutierung und Anamnese der Patienten fand täglich mittags zur gleichen Uhrzeit statt. Die Polygraphie stellte eine Schlüsselrolle für unsere Fragestellung dar. Das Anlegen der PG erfolgte stets am Abend vor der Operation zwischen 21 und 22 Uhr. Postoperativ erfolgte am Morgen gegen neun Uhr des ersten postoperativen Tages noch auf der Intensivstation das Anbringen der Event Rekorder. Die Krankenakten wurden retrospektiv gesichtet um weitere relevante Parameter zu evaluieren. Für diese Arbeit waren die Echokardiografien und kardiale Vorerkrankungen von besonderer Bedeutung. Diese Vorgehensweise wird im Folgenden kritisch hinterfragt.

4.1.1 Echokardiographie

Für die Fragestellung der vorliegenden Arbeit waren insbesondere die Herzechokardiographien ein zentrales Kriterium. Jeder unserer Patienten wurde präoperativ echokardiographisch untersucht. Allerdings war sowohl der Zeitpunkt, als auch die Qualität sehr unterschiedlich. Sofern es der klinische Alltag am UKR zuließ, wurde am präoperativen Tag eine standardisierte Echokardiographie durchgeführt. Aufgrund der starken Auslastung in unserem Haus war dies jedoch aus zeitlichen Gründen nicht immer umsetzbar. In diesen Fällen wurden Vorbefunde anderer Krankenhäuser verwendet. Die angegebenen Parameter waren dabei oft auf einige wenige beschränkt. Daher fiel die Entscheidung, die LVEF als Parameter für die kardiale Funktion zu benutzen. Dieser Wert war in jedem Befund angegeben. Eine LVEF $\geq 55\%$ wurde als physiologisch bewertet. Dies entspricht der Einteilung der European Society of Cardiology von 2006. (83) Eine vorherige Studie machte dagegen die Pumpfunktion vom linksatrialen Volumen fest. (84) Bei unseren Echos fehlte dieser Wert jedoch oft und konnte nicht als standardisierter Parameter berücksichtigt werden. Zudem wurde im Labor NT-pro-BNP bestimmt. Dieser Wert gibt mit valide Anstieg Auskunft über die kardiale Dysfunktion und konnte als Vergleichswert zwischen den drei Gruppen verwendet werden. (85)

4.1.2 Polygraphie

Die Notwendigkeit einer PG zeigte bereits eine Arbeit von Desteghe. (28) Er entwickelte eine Leitlinie, bei der Patienten mit VHF und Risikofaktoren eine PG vor der antiarrhythmischen Therapie erhalten sollten. Eine alleinige Diagnosestellung mittels Fragebögen ist unzureichend. (28) Die Befundung der PG wurde von den geschulten Doktoranden durchgeführt. Die Ergebnisse wurden untereinander verglichen und somit sichergestellt, dass interindividuell dieselben Diagnosen gestellt werden. Es war unserer Meinung nach wichtig, eine PG durchzuführen um eine besonders exakte Gruppierung vornehmen zu können. Die PG der 36 Patienten ergab nach Ausschluss von vier CSA Patienten bei vier (13%) einen AHI < 5 /h, bei elf (34%) einen AHI von 5-14.9 /h, bei 17 (53%) einen AHI ≥ 15 /h. Die PG ist qualitativ einer kardiorespiratorischen PSG unterlegen. Die PSG ergibt in der Regel einen höheren AHI, da Apnoen und Hypopnoen nur während der Schlafenszeit aufgezeichnet werden. Bei der PG errechnet sich der Wert wiederum aus der Gesamtlaufzeit, die bereits vor dem Einschlafen beginnt. In der Wachphase treten aber keine Apnoen auf, weshalb der AHI einen niedrigeren Wert annimmt. Dennoch war im klinischen Setting die Anlage der PG auf der chirurgischen Station am Abend vor der Operation die genaueste Methode. Zudem bestanden diagnostische Möglichkeiten, zwischen OSA und CSA zu differenzieren.

In Vergleichsstudien konnte eine standardisierte PG nicht durchgeführt werden. In einer Studie in Nihon wurden 89 Patienten ohne bekanntes VHF im Zeitraum von 2009 bis 2010 nach ihrer Herz-Thorax-Operation auf SBAS untersucht. (86) Die Diagnostik erfolgte mittels PG innerhalb der ersten zwei postoperativen Wochen. Es konnte wegen mangelndem Bauchgurt keine Differenzierung zwischen OSA und CSA vorgenommen werden. (86) Es gibt allerdings Studien die zeigten, dass die SBAS insbesondere im leichten bis mittleren Stadium mittels einer PG nicht genau bestimmt werden kann, da sich der AHI von Tag zu Tag unterscheiden kann. Zum Beispiel durch unterschiedliche Schlafposition, Kopfdrehung, REM-Schlaf-Dauer und Alkoholkonsum. (87)

In Vergleichsstudien wurde meist eine andere Gruppeneinteilung nach AHI vorgenommen. Beispielweise wurde die Grenze bei einem AHI $\geq 15/h$ gesetzt. Dabei wurde bei 56% der Untersuchten 67 Patienten eine OSA diagnostiziert. (72) In unserer Studie hatten 53% der Patienten einen AHI $\geq 15/h$. Somit zeigt sich ein ähnlicher Anteil. Allerdings nahmen wir noch eine weitere Unterteilung der Gruppe mit AHI $< 15/h$ vor. Damit konnte der Anstieg des Schweregrades der OSA beurteilt werden. Die so gewählte Einteilung hat noch einen weiteren Grund. Denn die hier vorgenommene Gruppierung nach AHI in drei Gruppen wurde bereits in einer anderen Arbeit belegt. (88) Sie zeigt, dass eine KHK mit steigendem AHI gehäuft auftritt. Daher scheint eine zusätzliche Gruppe mit leichter OSA (AHI $> 5 - 14.9/h$) sinnvoll. Dieselbe Studie zeigt aber auch, dass es ein Plateau im Schweregrad zu geben scheint: Ab einem gewissen AHI-Wert steigt die Inzidenz der KHK nicht mehr an. (88) Daher wurde in der unserer Studie die letzte Gruppe in einer „mittel- bis schweren OSA“-Gruppe zusammengefasst und kein zusätzlicher Cut-Off-Wert von $\geq 30/h$ gewählt.

4.1.3 Event Rekorder

Ein wichtiger limitierender Faktor in unserer Studie lag in den technischen Grundlagen der Event Rekorder. VHF konnte lediglich durch unregelmäßige RR-Intervalle detektiert werden. Die Geräte konnten das klassische Diagnosekriterium der fehlenden P-Wellen nicht erkennen. Zusätzlich musste die Dauer der Detektion im Voraus programmiert werden. Dabei wurden 40 Sekunden festgelegt, um möglichst viele Ereignisse auf dem begrenzten Speicherplatz festhalten zu können. Somit war nicht festzustellen, wie lange die VHF-Episoden tatsächlich dauerten. Man konnte lediglich die Anzahl an Events sowie die Herzfrequenzen innerhalb dieser 40 Sekunden bestimmen. Zudem konnte die Patientencompliance nicht immer sichergestellt werden. Die Rekorder wurden zwar täglich hinsichtlich Batteriestatus und Elektrodenplatzierung kontrolliert. Dennoch traten Fälle auf, in denen Patienten den Rekorder frühzeitig abgenommen hatten und keine Wiederanlage wünschten. In diesen Fällen konnte eine Gesamtüberwachungsdauer von sieben Tagen nicht erreicht werden. Im Juni 2017, bereits einen Monat nach der Anschaffung, zeigten sich zudem technische Mängel. Zwei der acht Rekorder wiesen Defekte auf. Nach Rücksendung in die USA stellte sich ein irreparabler Feuchtigkeitsschaden heraus, weshalb die Aufnahmen zweier Patienten verloren gingen. Ende Juli 2017 fielen drei weitere Rekorder aus: einer wegen erneutem Feuchtigkeitsschaden, zwei weitere wegen irreparabler defekter Datumsanzeige. Im Oktober wies ein weiterer Rekorder Defekte in der Datumsanzeige auf. Aufgrund der Kurzlebigkeit und den umständlichen und langwierigen Rücksendungsmöglichkeiten wurde die Reparatur für nicht sinnvoll eingestuft. Die Geräte scheinen wohl nicht für das intensivmedizinische Setting ausreichend resistent zu sein. Das oft postoperativ auftretende starke Schwitzen führte wohl zu diesen irreparablen Schäden an den Geräten. Daher ist diese Doktorarbeit aufgrund des geringen Kollektivs als Pilotstudie anzusehen und es sind ausgedehntere Analyse mittels alternativer Rekorder in Planung.

Die Breamar-Event-Rekorder wurden bereits in einer weiteren multizentrischen Studie verwendet. Initiiert von der Universität Toronto wurde in 16 Zentren für Apoplexien des Canadian Stroke Consortium eine randomisierte klinische Studie durchgeführt. (89) Zwischen 2009 und 2012 wurden 572 Patienten nach TIA in eine Kontrollgruppe und eine Interventionsgruppe im Verhältnis eins zu eins mit einem Follow-Up von 90 Tagen randomisiert. Die Interventionsgruppe wurde 30 Tage lang mittels Breamar Event Monitoring überwacht, die Kontrollgruppe mittels Langzeit-EKG. Der primäre Endpunkt lag bei einer Detektion von VHF > 30 Sekunden, der sekundäre Endpunkt lag bei VHF von mindestens 2,5 Minuten innerhalb von 90 Tage. (89) Die Geräte wurden hier im ambulanten Setting verwendet und wiesen daher weniger Störungen auf als in unserer Studie. Trotz unterschiedlicher Fragestellung der Studie mit dem Fokus auf dem Zusammenhang von VHF und TIA, konnte auch hier gezeigt werden, dass ein verstärktes VHF-Screening durchaus sinnvoll ist. Denn in der Interventionsgruppe wurde bei 16,1% der Patienten VHF detektiert, in der Kontrollgruppe nur bei 3,2%. Ohne Monitoring wurde POVHF symptomatisch nur bei 0,5% der Patienten bemerkt. Doch auch in dieser Studie wurde kritisiert, dass die Patientencompliance unzureichend war und die Geräte oft frühzeitig abgenommen wurden. Außerdem wurde bemängelt, dass die gesamte Dauer der VHF-Episoden nicht festzustellen war, da die maximale Aufnahmezeit auf 2,5 Minuten limitiert ist. Somit kommt auch in dieser Arbeit der Wunsch nach genaueren, weniger störanfälligeren Geräten auf. (89)

4.2 Diskussion der Ergebnisse

4.2.1 These 1: Häufigkeit von postoperativem Vorhofflimmern nach Koronararterienvenenbypass

Das Auftreten von VHF bei präoperativem SR lag bei 59%, obwohl nur bei 9% in der medizinischen Vorgeschichte VHF anamnestisch vorbekannt war. Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch schon vorausgehende Arbeiten. So wurden in einer Studie der Universität Dijon die Patienten ebenfalls für sieben Tage nach ACVB mittels EKG-Monitor Spider Flash der Sorin Group France überwacht. (4) Dieser Rekorder unterscheidet sich kaum von den hier verwendeten Rekordern der Firma Breamar. Er besaß allerdings mehr Speicherkapazität. Ob die technische Strapazierbarkeit besser ist, lässt sich aus den Veröffentlichungen zur Studie nicht ersehen. Von 100 Patienten entwickelten 34% VHF nach ACVB, klinisch auffällig wurden jedoch nur 21%, also konnten circa ein Drittel der VHF-Patienten lediglich mittels der Rekorder detektiert werden. (4)

In weiteren Studien ergab sich eine vergleichbare Prävalenz von POVHF (36.3% (90); 37,5% (91)). Diese Zahlen basieren jedoch nur auf der Auswertung von gewöhnlichen EKGs. In unserer Studie ist die Prävalenz mit 59% deutlich höher. Das lässt sich dadurch erklären, dass zusätzlich VHF-Episoden auftreten, die weder Patienten noch das Personal bemerken. Dies belegt die vorliegende Studie, da in den Krankenakten bei lediglich 28% VHF behandelt wurde.

4.2.2 These 2: Postoperatives Vorhofflimmern und die Rolle der obstruktiven Schlafapnoe

In der vorliegenden Studie war die Häufigkeiten von postoperativem VHF signifikant assoziiert mit dem Schweregrad von OSA. (keine OSA vs. leichtgradige vs. mittel- bis schwere OSA: 0% vs. 64% vs. 71%, $p=0.033$). Dieser Zusammenhang wurde bereits in anderen Studien beobachtet. (86) In einer tierexperimentellen Studie an Kaninchen konnte gezeigt werden, dass Hypoxie zu einer verfrühten bzw. verspäteten Depolarisation im kardialen Gewebe führt. Sauerstoffmangel bewirkt eine Verkürzung des Aktionspotentials im linken Vorhof und den Pulmonalvenen, jedoch nicht im rechten Vorhof. Dies führt zu einem zeitlichen Missverhältnis in den Aktionspotentialen und somit zu Arrhythmogenese. (92) Ebenso begründen andere Literaturquellen die Ätiologie des VHF durch die Pulmonalvenentrichter und andere undefinierte Vorhofareale. (48) Kanagala et al. zeigten, dass rezidivierendes, bereits kardiovertiertes VHF signifikant häufiger bei unbehandelten SBAS-Patienten auftritt. (93) Mehra et al. zeigten in einer Kohorte von 566 Patienten, dass SBAS das Risiko für das Entwickeln von VHF vervierfacht. (71) Eine weitere Studie konnte ein signifikant häufigeres Auftreten von VHF bei vorliegender OSA an Ratten (56%) vs. 15% bei respiratorisch gesunden Ratten zeigen. Erklärt wird dies durch eine Dysfunktion des Connexin-43-Gens, das zu einem Fortschreiten einer Fibrose des Herzmuskels führt. (42) Zudem wurde gezeigt, dass bei Hypoxie die Chemorezeptoren aktiviert werden. Dies fördert eine Perfusion der vital essentiellen Organe durch periphere Vasokonstriktion mittels Hemmung des Parasympathikus. (94) Die genannten Studien bestätigen die in unserer Studie Komorbidität zwischen OSA und POVHF.

Es ist bislang jedoch nicht erwiesen, dass eine Behandlung der Patienten mit OSA die Arrhythmogenese und Inzidenz von VHF verhindern kann. Dazu werden aktuelle noch weitere Studien durchgeführt. (32)

4.2.3 These 3: Einfluss einer kardialen Dysfunktion

Wie bereits oben dargestellt, lag bei Patienten mit POVHF oft eine verringerte LVEF vor. Die kardiale systolische Funktion wurde in der vorliegenden Studie anhand der LVEF (Cut-Off-Wert: LVEF < 55%) und dem NT-Pro-BNP ermittelt. (95) Dieser Wert erschien am sinnvollsten, da er in allen Echokardiografien bestimmt wurde. Es ist eine weitere Studie bekannt, in der Patienten mit POVHF eine geringere LVEF aufwiesen. (96) In der Literatur wurden auch andere Parameter zur Einschätzung der Herzfunktion herangezogen. Es wurde eine längere Dauer von POVHF nach ACVB bei erhöhtem linksatrialem Volumen festgestellt. (84) Dies lässt sich pathophysiologisch nachvollziehen. Ein versperrter Atemweg in der Inspiration führt zu negativem intrathorakalem Druck, da sich das Thoraxvolumen trotz fehlendem Luftstrom durch die Atemhilfsmuskulatur vergrößert. Diese Druck-Volumen-Dysbalance wirkt sich zunehmend auf die kardiale Struktur aus. Im Herz erhöhen sich der linksventrikuläre transmurale Druck, die linksatriale Wandspannung und der venöse Rückstrom in den rechten Ventrikel. Die veränderten Verhältnisse führen zu einer Septumverschiebung zur linken Seite und verringert so die linksventrikuläre Füllung und das Schlagvolumen. (6) Es folgt ein Remodelling des Herzgewebes, die in einer reduzierten Pumpfunktion sowie einem gestörten Herzrhythmus resultieren. Auch in unserer Studie konnte dies bestätigt werden. Klinisch zeigte sich, dass Patienten mit zunehmendem Schweregrad der OSA kardial eingeschränkt waren. Sowohl die LVEF-Werte der Echokardiografien sowie der Laborparameter NT-pro-BNP weisen darauf hin. Die fehlende signifikante Steigerung zwischen den drei Gruppen nach OSA-Schweregrad begründet sich dadurch, dass alle eingeschlossenen Patienten kardial vorerkrankt waren. Denn die Indikation für einen ACVB setzt im Vorfeld eine KHK voraus. 94% der Patienten der vorliegenden Studie wiesen einen ASA-Score \geq III auf und galten als multimorbide Patienten. Somit bestand schon unabhängig vom Einfluss der OSA eine Einschränkung in der kardialen Funktion.

4.2.4 These 4: Einfluss durch weitere Kofaktoren

Schlafapnoe stellt zwar einen Risikofaktor für das Auftreten von POVHF dar. Dennoch gibt es Kofaktoren, die die Ereignisse verzerren könnten. Einige sind sowohl Risikofaktoren für VHF als auch für OSA und sollten daher in Regressionsanalysen kritisch beurteilt werden.

Alter

Dass Alter einen signifikanten Einfluss auf POVHF hat, konnte schon in einigen Vorstudien gezeigt werden. (2) (96) Zu diesem Ergebnis kam die vorliegende Studie jedoch nicht ($p = 0.300$). Ein Grund dafür mag an der geringen Stichprobenlänge gelegen haben. Mit steigendem Alter tritt laut Literatur auch die OSA signifikant gehäuft auf. (14)

Männliches Geschlecht

Vorherige Studien stellten bereits das männliche Geschlecht als Risikofaktor für OSA (13) und für VHF (35) fest. In der vorliegenden Studie wurde hinsichtlich männlichem Geschlecht ($p = 0.496$) kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne POVHF bemerkt. Dies lässt sich durch die Tatsache erklären, dass 88% der Probanden männlich waren und so keine ausreichend hohe Anzahl an Frauen zum Vergleich vorlag. Es handelt sich also um eine Pilotstudie mit einer geringen Patientenzahl.

Adipositas

Es konnte ein Zusammenhang zwischen OSA und BMI gezeigt werden. Dies wurde auch schon in vorherigen Studien bemerkt. (13,14) Auch VHF trat bei erhöhtem BMI verstärkt auf. (52) In der hier vorgelegten Studie wurde jedoch hinsichtlich Adipositas \geq Grad II ($p = 0.227$) kein signifikanter Unterschied zwischen der Gruppe mit und ohne POVHF bemerkt.

4.2.5 These 5: Diagnose und Behandlung des postoperativen Vorhofflimmerns

Die Wichtigkeit der frühen Diagnose und somit auch Behandlung von VHF wurde bereits durch Studien belegt. Denn Patienten, die nach ACVB zum ersten Mal POVHF entwickelten (37%), neigten auch langfristig nach einem 30-tägigen Follow-Up zu VHF (60% der 37%). (91) In meiner untersuchten Kohorte entwickelten 59% der Patienten POVHF. Jedoch nur 28% waren im stationären Setting klinisch auffällig und wurden letztendlich behandelt, also weniger als die Hälfte (47%). Diese 28% waren nach EHRA klinisch auffällig und wurden nach Evidenzgrad I behandelt. Dies zeigt, dass ein ausgedehnteres Screening auf POVHF dringend notwendig ist. Denn laut Leitlinien sind bei asymptomatischem VHF eine Antikoagulation sowie eine Frequenzkontrolle durchaus abzuwägen. (Evidenzgrad IIa) (45) Die Behandlung von VHF ab einer spürbaren Symptomatik lediglich nach EHRA ist unzureichend, da nur circa zwei Drittel der Patienten Symptome zeigen. (50) Auch der Vergleich von Aufnahme- und Entlassmedikation zeigen fehlende Anpassungen der Behandlung sowohl im Gebrauch von β -Blockern (66% präoperativ vs. 78% postoperativ), Antiarrhythmika (3% präoperativ vs. 6% postoperativ) als auch Antikoagulantia (22% präoperativ vs. 31% postoperativ). Denn eine Antikoagulation wird allen Männern mit einem CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 2 und allen Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 3 (Klasse I), bzw. allen Männern mit einem CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 1 und allen Frauen mit einem CHA₂DS₂-VASc ≥ 2 empfohlen (Klasse IIa) (45)

Zur Analyse wurde daher der CHA₂DS₂-VASc-Score für alle Patienten errechnet. Der Mittelwert lag mit 2.50 bereits oberhalb der Behandlungsgrenze (50% vs. 72% vs. 76%; keine vs. leichte vs. mittel- bis schwere OSA). Dies zeigt, mehr als die Hälfte der Patienten nach Leitlinien antikoaguliert werden sollten. Die fehlende Behandlung liegt vermutlich an der fehlenden Symptomatik und Manifestation des POVHF. Ein ausgedehnteres Screening auf POVHF könnte das Behandlungsausmaß optimieren. Zwischen den OSA-Gruppen unterschied sich die Art der Behandlungsstrategie nicht bemerkenswert. Dies zeigt, dass eine verstärkte interdisziplinäre Behandlung

von ACVB-Patienten durch Kardiologen sowie Herz-Thorax-Chirurgen nötig ist, um die Patienten optimal medikamentös einzustellen. Dies zeigt auch eine Arbeit von Fein. Er postuliert einen Benefit für VHF-Patienten durch den Einsatz einer CPAP-Behandlung. (97)

5 Ausblick

Die Studie stellt ein Pilotprojekt dar. Sie untersucht an einer kleinen Population den Zusammenhang zwischen dem Schweregrad von OSA und der Inzidenz von POVHF im Kontext von ACVB. Das vermehrte Auftreten von POVHF bei einem höheren Schweregrad der OSA konnte gezeigt werden. Dennoch ist dieser Zusammenhang noch nicht ausreichend in das klinische Setting integriert. Die aktuell empfohlenen Screening-Methoden zur Detektion von OSA, z.B. mittels Fragebögen, sind insuffizient. Unsere Studie zeigt, wie wichtig ein ausgedehntes Screening auf OSA ist, um Hoch-Risiko-Patienten identifizieren zu können. Ein ebenso klinisch relevanter Aspekt ist, dass POVHF nach ACVB häufig unterdiagnostiziert wird. Das ist eine Aussage, die nach dieser Pilotstudie getroffen werden kann. Eine Detektion und Behandlung ist für den postoperativen Outcome der Patienten jedoch prognoserelevant. Denn so könnte beispielsweise das Auftreten eines Schlaganfalls oder einer Herzinsuffizienz verhindert werden. Um die statistische Aussagekraft der vorliegenden Studie zu erhöhen, sollte eine prospektive klinische Beobachtungsstudie an einer größeren Stichprobe durchgeführt werden. Dabei könnten weitere interessante Aspekte wie die Gesamtdauer der POVHF-Episoden, der Blutdruck oder die Herzfrequenzvariabilität analysiert werden. Ebenso interessant wäre eine Langzeitbeobachtung hinsichtlich VHF über die sieben postoperativen Tage hinaus, da man so auch nach der Entlassung für eine adäquate Behandlung der Patienten sorgen könnte. Durch die technischen Fortschritte der letzten Jahre im Bereich von Smartphones und Apps könnten dabei die Überwachung und die zugehörige Analyse auch ambulant erfolgen.

6 Zusammenfassung

Postoperativ neu aufgetretenes Vorhofflimmern (POVHF) zählt zu den häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen und ist mit einer erhöhten Morbidität, Mortalität und längerer postoperativer Krankenhausverweildauer assoziiert. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist mit der Inzidenz von POFVHF assoziiert, der Zusammenhang mit POVHF bei kardiochirurgischen Patienten wurde jedoch bisher nicht untersucht. Ziel der Studie war es, die Inzidenz von neu aufgetretenem POVHF nach elektiver Koronararterienbypass-Operation (ACVB) bei Patienten mit und ohne OSA zu evaluieren.

Zur Diagnose und Schweregradbestimmung einer OSA wurden 36 Patienten mit Sinusrhythmus im präoperativem EKG vor elektiver Koronararterienbypass-Operation in der Klinik für Herz-, Thorax- und herznahe Gefäßchirurgie des Uniklinikums Regensburg mittels Polygrafie untersucht. Die Diagnose OSA wurde gestellt, wenn $\geq 50\%$ aller Apnoen obstruktiv waren. Leichtgradige OSA wurde als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 5/h$ und mittel- bis schwere OSA als AHI $\geq 15/h$ definiert. In einer Subpopulation der CONSIDER-AF-Studie (NCT: 02877745) wurde die Inzidenz von neu aufgetretenem POVHF innerhalb von sieben postoperativen Tagen mittels Eventrecordern (BREAMAR, USA) lückenlos detektiert. Vier Patienten mit zentraler Schlafapnoe wurden für diese Analyse ausgeschlossen.

Bei 34% der Patienten lag eine leichtgradige und bei 53% eine mittel- bis schwere OSA vor. Die Inzidenz von postoperativem VHF war signifikant assoziiert mit dem Schweregrad von OSA. (keine OSA vs. leichtgradige vs. mittel- bis schwere OSA: 0% vs. 64% vs. 71%, $p = 0.033$). Insgesamt wurden lediglich 47% der Patienten mit POVHF behandelt.

7 Anhang

7.1 Tabellen

Tabelle 1: Schweregrad der schlafbezogenen Atmungsstörungen (11)	7
Tabelle 2: Stratifizierung des Vorhofflimmerns (VHF) (45)	16
Tabelle 3: modifizierte Klassifikation der European Heart Rhythm Association (45)....	17
Tabelle 4: Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams (60).....	19
Tabelle 5: Therapie-Empfehlungen (51).....	19
Tabelle 6: CHA2DS2-VASc Score (61)	21
Tabelle 7: HAS-BLED-Score (62).....	22
Tabelle 8: Ein- und Ausschlusskriterien der CONSIDER-AF-Studie (CPAP: kontinuierliche Überdruckbehandlung).....	29
Tabelle 9: Baseline	41
Tabelle 10: Ergebnisse der Polygraphie:.....	45
Tabelle 11: Inzidenz von postoperativem Vorhofflimmern	47
Tabelle 12: Binär logistische Regression	51
Tabelle 13: Binär logistische Regression: Postoperatives Vorhofflimmern (POVHF) als abhängige Variable	53
Tabelle 14: Unterschiede in der medikamentösen Behandlung vor und nach Krankenhausaufenthalt	55

7.2 Abbildungen

Abbildung 1: Obstruktive Schlafapnoe: Die rote Kurve (PFlow) zeigt den Atemfluss, die blaue Kurve (THO) die Thoraxexkursion und die grüne Kurve (SpO2) die Sauerstoffsättigung des Blutes.	9
Abbildung 2: zentrale Schlafapnoe: Die rote Kurve (PFlow) zeigt den Atemfluss, die blaue Kurve (THO) die Thoraxexkursion und die grüne Kurve (SpO2) die Sauerstoffsättigung des Blutes.	11
Abbildung 3: Überblick über die Therapieprinzipien des Vorhofflimmerns (57).....	18
Abbildung 4: Primäre Endpunkte der Studie	30
Abbildung 5: Polygraphie-Gerät Alice Night One von Philips Respironics	32
Abbildung 6: Der Event Rekorder „ER 910,920AF“ (78).....	34
Abbildung 7: Elektrodenplatzierung am Körper (78).....	35
Abbildung 8: Studienbaum.....	39
Abbildung 9: Arten von schlafbezogenen Atmungsstörungen in der untersuchten Population (CSA = Zentrale Schlafapnoe; SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen; OSA = Obstruktive Schlafapnoe)	43
Abbildung 10: Aufteilung der Kohorte nach dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)	44
Abbildung 11: Aufteilung der Rekorderpatienten nach Auftreten von Events.....	46
Abbildung 12: Die Frage nach bereits in der Krankengeschichte aufgetretenem Vorhofflimmern (VHF)	48

Abbildung 13: Prozentualer Anteil an postoperativem Vorhofflimmern (POVHF) an der Studienpopulation	49
Abbildung 14: postoperatives Vorhofflimmern (POVHF) in Abhängigkeit vom Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe (OSA)	50
Abbildung 15: Aufteilung nach Behandlung des postoperativen Vorhofflimmerns (POVHF).....	54
Abbildung 16: Vergleich der Therapieansätze des Vorhofflimmerns prä- und postoperativ	56
Abbildung 17: Aufteilung der Kohorte nach CHA2DS2-VASc-Score; OSA (Obstruktive Schlafapnoe); AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index)	57

7.3 Studentenlaufzettel

Impact of sleep-disordered breathing on atrial fibrillation and perioperative complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery – a prospective observational study

CONSIDER-AF

Supplementary material – Study physicians / nurses

PATIENT:

surname, name:

date of birth: ____ . ____ . ____ ____ [dd.mm.yyyy]

PATIENT-ID ____

PATIENT-ID

Supplementary material – Study physicians / nurses

Inclusion and exclusion criteria

ID	Inclusion criteria	yes	no
01	age 18-85	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02	elective CABG surgery at the Department of Cardiac and Thoracic Surgery, University Hospital Regensburg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03	written informed consent	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ID	Exclusion criteria	yes	no
01	preoperative use of inotropes or intra-aortic balloon pump	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02	severe obstructive pulmonary disease	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03	oxygen therapy, nocturnal positive airway pressure support or mechanical ventilation	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Visit V1

date of visit V1: __ __. __ __. __ __ __ __ [dd.mm.yyyy]

Informed consent

written informed consent: yes no

date of informed consent: __ __. __ __. __ __ __ __ [dd.mm.yyyy]

Demographic data

month of birth: __ __ [mm]

year of birth: __ __ __ __ [yyyy]

age at visit 1: __ __ [years]

gender: female male

ethnic origin: Caucasian African Asian others (specify)

Medical history

ID	diagnosis	yes / no	If yes, please provide details
01	hypertension	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	
02	diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> type 1 <input type="checkbox"/> type 2
			<input type="checkbox"/> dietetic treatment <input type="checkbox"/> medical treatment <input type="checkbox"/> on insulin +/- medical treatment
03	smoking status	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> never	<input type="checkbox"/> current smoker <input type="checkbox"/> stopped smoking in ___ ___ ___ ___ [yyyy] pack years: ___ ___ ___ [py]
04	hyperlipidemia	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> hypercholesterinemia <input type="checkbox"/> hypertriglyceridemia <input type="checkbox"/> others, specify: _____
05	heart failure	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	
06	arrhythmias	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> supraventricular <input type="checkbox"/> ventricular
07	s/p transient ischemic attack	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	in ___ ___ ___ ___ [yyyy]
08	s/p stroke	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	
09	peripheral artery disease	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	

10	respiratory disease	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> bronchial asthma <input type="checkbox"/> restrictive lung disease <input type="checkbox"/> others, specify: _____
11	psychiatric disease	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> current specify: _____

Family history

ID	diagnosis	yes / no / unknown
01	myocardial infarction	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown
02	stroke	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown
03	diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> yes <input type="checkbox"/> no <input type="checkbox"/> unknown

NYHA and CCS classification

NYHA class	Symptoms
<input type="checkbox"/> I	Cardiac disease, but no symptoms and no limitation in ordinary physical activity, e.g. no shortness of breath when walking, climbing stairs etc.
<input type="checkbox"/> II	Mild symptoms (mild shortness of breath and/or angina) and slight limitation during ordinary activity.
<input type="checkbox"/> III	Marked limitation in activity due to symptoms, even during less-than-ordinary activity, e.g. walking short distances (20–100 m). Comfortable only at rest.
<input type="checkbox"/> IV	Severe limitations. Experiences symptoms even while <i>at rest</i> . Mostly bedbound patients.

CCS Grade	Description
<input type="checkbox"/> Grade	Ordinary physical activity does not cause angina, such as walking

	1	and climbing stairs. Angina with strenuous or rapid or prolonged exertion at work or recreation.
<input type="checkbox"/>	Grade 2	Slight limitation of ordinary activity. Walking or climbing stairs rapidly, walking uphill, walking or stair climbing after meals, or in cold, in wind or under emotional stress, or only during the few hours after awakening. Walking more than two blocks on the level and climbing more than one flight of ordinary stairs at a normal pace and in normal conditions.
<input type="checkbox"/>	Grade 3	Marked limitation of ordinary physical activity. Walking one or two blocks on the level and climbing one flight of stairs in normal conditions and at normal pace.
<input type="checkbox"/>	Grade 4	Inability to carry out any physical activity without discomfort; angina may be present at rest

Physical examination

physical examination: yes no

date of physical examination: ____ . ____ . ____ [dd.mm.yyyy]

weight: ____ . ____ [kg]

height: ____ [cm]

waist circumference: ____ [cm]

hip circumference: ____ [cm]

heart rate: ____ [/min]

blood pressure (sys/dia): - ____ / ____ [mmHg]

- ____ / ____ [mmHg]

- ____ / ____ [mmHg]

	Mallampati classification	definition
<input type="checkbox"/>	class 1	soft palate, uvula, fauces, pillars visible

<input type="checkbox"/>	class 2	soft palate, uvula, fauces visible
<input type="checkbox"/>	class 3	soft palate, base of uvula visible
<input type="checkbox"/>	class 4	only hard palate visible

coronary angiography saved: yes no

Presence and treatment of atrial fibrillation

presence of atrial fibrillation	If yes, please provide details	treatment
atrial fibrillation: <input type="checkbox"/> yes, first diagnosed in ___ ___ ___ [yyyy] <input type="checkbox"/> no	<input type="checkbox"/> paroxysmal: AF episodes are self-terminating, usually within 48 h (although AF paroxysms may continue for up to 7 days, the 48 h time point is clinically important - after this the likelihood of spontaneous conversion is low and anticoagulation must be considered)	<input type="checkbox"/> spontaneous cardioversion <input type="checkbox"/> medical cardioversion <input type="checkbox"/> electrical cardioversion <input type="checkbox"/> ablation

	<input type="checkbox"/> persistent: AF episode either lasts longer than 7 days or requires termination by cardioversion, either with drugs or by direct current cardioversion (DCC)	therapy
<input type="checkbox"/> longstanding persistent: AF has lasted for ≥ 1 year when it is decided to adopt a rhythm control strategy		
<input type="checkbox"/> chronic or permanent: The presence of the arrhythmia is accepted by the patient and physician (rhythm control interventions are, by definition, not pursued in patients with permanent AF; should a rhythm control strategy be adopted, the arrhythmia is redesignated as 'long-standing persistent AF')		
<input type="checkbox"/> unknown		



**„Risikomanagement bei Patienten mit
KoronararterienBypass-Operation
– eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer
Biodatenbank“**

Einwilligungserklärung (V2 12.01.2016)

.....
.....
Patientenetikett

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
.....
Name der Ärztin / des Arztes

ausführlich und über Wesen, Bedeutung, Risiken und Tragweite der klinischen Studie aufgeklärt worden. Ich habe darüber hinaus die Texte der Patienteninformation zu der Studie

„Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation – eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer Biodatenbank“,

sowie die hier nachfolgend abgedruckte Datenschutzerklärung gelesen und verstanden. Ich hatte die Gelegenheit mit dem Prüfarzt über die Durchführung der klinischen Prüfung zu sprechen. Alle meine Fragen wurden zufriedenstellend beantwortet.

Möglichkeit zur Dokumentation zusätzlicher Fragen seitens des Patienten oder sonstiger Aspekte des Aufklärungsgesprächs:

Mir ist bekannt, dass ich jederzeit und ohne Angabe von Gründen meine Einwilligung zur Teilnahme an der Studie zurückziehen kann (mündlich oder schriftlich), ohne dass mir daraus Nachteile für meine medizinische Behandlung entstehen.

Datenschutz:

Mir ist bekannt, dass bei dieser klinischen Studie personenbezogene Daten, insbesondere medizinische Befunde über mich erhoben, gespeichert und ausgewertet werden sollen. Die Verwendung der Daten erfolgt nach gesetzlichen Bestimmungen und setzt vor der Teilnahme an der klinischen Prüfung folgende freiwillig abgegebene Einwilligungserklärung voraus, das heißt ohne die nachfolgende Einwilligung kann ich nicht an der klinischen Prüfung teilnehmen.

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.
2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.
3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.
4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen
(vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden).
5. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten bei mitbehandelnden Ärzten erhoben oder eingesehen werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. *(Falls nicht gewünscht, bitte streichen.)*
6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....
Name

über meine Teilnahme an der klinischen Prüfung informiert wird *(falls nicht gewünscht, bitte streichen).*

Ich erkläre mich bereit, an der oben genannten Studie freiwillig teilzunehmen.

Ein Exemplar der Patienten-Information und -Einwilligung habe ich erhalten. Ein Exemplar verbleibt im Prüfzentrum.

Ich willige ein an der Studie zur „*Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation – eine Beobachtungsstudie*“ im Rahmen meiner Herzoperation teilzunehmen. ja nein

Ich willige ein, dass Gewebe welches im Rahmen meiner anstehenden Herz-Operation aus operationstechnischen Gründen entfernt wird anschließend für wissenschaftliche Zwecke verwendet werden darf (Biobank-Gewebeproben, 3.1 der Patienteninformation). ja nein

Ich bin mit der pseudonymisierten Lagerung und späteren Untersuchung von experimentellen Laborparametern meiner im Rahmen der Studie gewonnenen Blut- und Urinproben durch den/die Studienarzt/ärztin bzw. das Labor einverstanden (Biobank – Blut- und Urinproben, 3.2 der Patienteninformation). ja nein

.....

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....

.....

Datum

Unterschrift des **Patienten**

Ich habe das Aufklärungsgespräch geführt und die Einwilligung des Patienten eingeholt.

.....

.....

Name des Prüfarztes/der Prüferin in Druckbuchstaben

.....

Datum

Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüferin**

7.4 Patienteninformation

Patienteninformation (Version 2.1 vom 12.01.2016)

„Risikomanagement bei Patienten mit KoronararterienBypass-Operation

– eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer Biodatenbank“

Ansprechpartner: Prof. Dr. Lars S. Maier (Leiter der Studie)

Prof. Dr. Michael Arzt (Stellvertreter)

Prof. Dr. Stefan Wagner (Stellvertreter)

Dr. Maximilian Malfertheiner (Prüfarzt)

Dr. Maria Tafelmeier (Prüfarzt)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

wir möchten Sie fragen, ob Sie bereit sind, an der nachfolgend beschriebenen klinischen Studie teilzunehmen.

Klinische Studien sind notwendig, um Erkenntnisse über Erkrankungen und ihre Folgen zu gewinnen und mögliche Behandlungen zu erweitern. Diese klinische Studie, die wir Ihnen hier vorstellen, wird am Universitätsklinikum Regensburg durchgeführt und wurde von der Ethikkommission zustimmend bewertet. Es sollen ungefähr 1.200 Personen daran teilnehmen.

Ihre Teilnahme ist freiwillig. Sie werden in diese Studie also nur dann einbezogen, wenn Sie dazu schriftlich Ihre Einwilligung erklären. Sofern Sie nicht an der Studie teilnehmen oder später aus ihr ausscheiden möchten, erwachsen Ihnen daraus keine Nachteile.

Sie wurden bereits auf die geplante Studie angesprochen. Der nachfolgende Text soll Ihnen die Ziele und den Ablauf erläutern. Anschließend wird ein Prüfarzt das Aufklärungsgespräch mit Ihnen führen. Bitte zögern Sie nicht, alle Punkte anzusprechen, die Ihnen unklar sind. Sie werden danach ausreichend Bedenkzeit erhalten, um über Ihre Teilnahme zu entscheiden.

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wie Sie auch im Rahmen der Aufklärung für Ihre anstehende Herzoperation erfahren haben sind Komplikationen nicht immer zu vermeiden. Ziel dieser Studie ist es, das Management um eine Koronararterien-Bypass Operation zu verbessern und Risiken für die Patientinnen und Patienten dadurch weiter zu reduzieren. Für das Auftreten von Komplikationen könnten neben andere Ursachen auch Störungen der Atmung während des Schlafs eine Rolle spielen. Diese sind ein Problem, welches obwohl es häufig auftritt nur selten erkannt wird. Unter schlafbezogenen Atmungsstörungen versteht man Atempausen oder eine stark abgeflachte Atmung, die dazu führt, dass man immer wieder aus dem Tiefschlaf „geweckt“ wird und der Schlaf weniger erholsam ist. Schlafbezogene Atmungsstörungen und eine Herzschwäche sind überzufällig häufig miteinander vergesellschaftet. Es ist jedoch bekannt, dass Atmungsstörungen während des Schlafes ein erhöhtes Risiko für Herz- und Kreislauferkrankungen darstellen. Bisher ist nicht untersucht, wie sich solche Atemstörungen auf die Erholungsphase nach einer Koronararterien-Bypass Operation auswirken. Dies ist ein Ziel dieser Studie.

Zudem soll im Rahmen dieser wissenschaftlichen Untersuchung ein Zusammenhang zwischen möglichen Veränderungen im Herzmuskelgewebe und dem Auftreten von Vorhofflimmern in den betroffenen Patienten hergestellt werden. Diese Untersuchungen dienen dazu, neue Therapiemöglichkeiten für Patienten zu entwickeln, um das Auftreten von Vorhofflimmern besser behandeln oder ihm sogar gezielt vorbeugen zu können.

2. Wie ist der Ablauf der Studie und was muss ich bei Teilnahme beachten?

Bei Aufnahme in diese Studie wird die Vorgeschichte Ihrer Krankheit erhoben, und Sie werden einer umfassenden ärztlichen Untersuchung unterzogen. Zusätzlich zu den Untersuchungen, welche unabhängig von der Studie notwendig sind, wird bei Ihnen vor der Operation eine Messung der Atmung im Schlaf vorgenommen. Ihnen wird hierfür ein kleines Gerät (Größe eines Mobiltelefons) angelegt. Mit dem Gerät wird über Nacht bei Ihnen gemessen, ob Sie Atempausen im Schlaf haben. Schmerzlos werden einige wichtige Parameter wie Luftfluss an Nase und Mund (Sensor ähnelt einer Sauerstoffbrille), Schnarchgeräusche (Mikrofon), Herzfrequenz (Puls), Sauerstoffgehalt im Blut (Sensor am Finger), Atembewegungen des Brustkorbes und des Bauches (2 Gurte über Brustkorb und Bauch) aufgezeichnet.

Zudem möchten wir Herzmuskelgewebe aus dem Vorhof wissenschaftlich untersuchen, das bei Ihnen im Rahmen der Operation - auch unabhängig von der Studie - entnommen wird und das ansonsten ungenutzt entsorgt werden würde.

Desweiteren werden Ihre Blutwerte und Urinwerte untersucht und wir werden Sie bitten 3 Fragebögen über Ihre Gesundheit und Ihr Wohlbefinden auszufüllen.

Für die Studie werden Informationen ihrer Krankengeschichte innerhalb der ersten Woche nach der Operation, so wie 30 Tage danach erhoben. Innerhalb der ersten 7 Tage nach Ihrer Herzoperation wird einmal eine zusätzliche Blutprobe entnommen und untersucht. Sie werden gebeten im Abstand von 30 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren nach

Ihrer Operation einen Fragebogen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen. Wir werden Sie hierfür anrufen und am Telefon befragen.

3. Biobank

3.1 Gewebeproben

Zur Durchführung unserer Forschung legen wir eine sogenannte Biobank an. Darunter versteht man eine Sammlung von Gewebeproben, die mit personenbezogenen Daten und klinischen Informationen über den Spender verknüpft sind. Die Biobank stellt damit sowohl eine Proben- wie auch eine Datensammlung dar. Eine wirtschaftliche Nutzung des Gewebes und der in der Biobank gespeicherten Daten ist nicht geplant.

Besondere Bedeutung dieser Biobank besteht für unsere Forschung durch die

Möglichkeit, die aus der wissenschaftlichen Untersuchung der Proben gewonnenen Informationen mit dem klinischen Verlauf der Spender in Bezug zu bringen. So lässt sich die tatsächliche Bedeutung der Untersuchungsergebnisse der Gewebeproben für Krankheit, Krankheitsverlauf und mögliche Therapien erfassen. Die Durchführung von Forschung mit dem Gewebe, Blut- und Urinproben und den Daten erfolgt in erster Linie durch das Universitätsklinikum Regensburg.

3.2 Blut- und Urinproben

Allen Teilnehmern/-innen der Studie wird kurz vor der Bypass-Operation 10-50 ml Blut und ca. 100 ml Urin (sogenannte Bioproben) abgenommen. Ein Teil dieser Proben (10 ml Blut und Urin) wird an das Labor des Universitätsklinikums verschickt, um daraus Routinewerte wie bei Ihrem betreuenden Arzt zu bestimmen (z.B. Kreatinin im Serum). Das Restmaterial dieser an das Labor verschickten Proben wird nach maximal 14 Tagen nach Analyse vernichtet.

Die übrigen Proben (40 ml Blut und 90 ml Urin) werden, falls sie hierfür ihr Einverständnis geben, ggf. für eine langfristige Lagerung in unseren Gefrierschränken aufbereitet, um die Nutzung der Bioproben auch in den nächsten Jahren zu ermöglichen. Wissenschaftliche Forschung mit Ihren Bioproben und daraus gewonnenen Daten aus Ihren Blut- und Urinproben (Bioproben) werden experimentelle Laborparameter bestimmt. Darüber hinaus wird auch nach neuen Biomarkern in Ihren Proben gesucht, die bislang noch nicht bekannt sind.

Genetische Untersuchungen (Untersuchungen Ihrer Erbinformation) werden mit Ihren Proben nicht durchgeführt.

4. Welchen persönlichen Nutzen habe ich von der Teilnahme an der Studie?

Sie haben als Patient keinen unmittelbaren Nutzen von diesen Untersuchungen. Der Nutzen soll für zukünftige Patienten entstehen, die von dem Erkenntnisgewinn aus unserer Studie profitieren sollen. Sollten Sie an der Studie nicht teilnehmen wollen, entsteht Ihnen kein Nachteil. Die Art der medizinischen Behandlung bei uns ist völlig unabhängig von der Teilnahme an der Studie, insbesondere die Art und Durchführung der bei Ihnen anstehenden Operation wird durch diese Entscheidung in keinster Weise beeinflusst.

5. Welche Risiken sind mit der Teilnahme an der Studie verbunden?

Die Studie beinhaltet eine Blutentnahme zusätzlich zur klinischen Routine. Das Vorgehen bei der Blutentnahme entspricht der üblichen Routine wie Sie es vom Hausarzt oder Krankenhaus kennen. Zusätzlich zur Routineblutentnahme werden 10 ml Blut in der Regel aus einer Vene in der Armbeuge oder am Handrücken entnommen. Falls Sie der pseudonymisierten Lagerung und späteren Untersuchung von experimentellen Laborparametern zustimmen, werden weitere 40 ml Blut entnommen. Außer einem kurzen Schmerz beim Einstich der Nadel kann es gelegentlich zu einer leichten Einblutung mit nachfolgendem Bluterguß („blauer Fleck“) kommen, der innerhalb weniger Tage verschwindet. Manche Personen reagieren auch auf eine Blutentnahme mit einer Kreislaufreaktion. Andere Risiken der Blutentnahme wie Infektionen oder die Verletzung von benachbartem Gewebe und Nerven durch die Blutentnahmenadel sind sehr selten und bei geschultem Personal so gut wie ausgeschlossen.

Das Funktionsprinzip einer Langzeitüberwachung hinsichtlich von Herzrhythmusstörungen ist das Gleiche wie bei einer gewöhnlichen Langzeit-EKG-Messung. Diese Untersuchung ist praktisch risikolos. Sie können sich höchstens durch das Messgerät gestört fühlen.

Die Teilnahme an dieser Studie hat keinen Einfluss auf Ihre Behandlung oder auf den Ablauf der *Koronararterien-Bypass-Operation*.

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung? Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

Durch Ihre Teilnahme an dieser klinischen Prüfung entstehen für Sie keine zusätzlichen Kosten. Eine Aufwandsentschädigung ist nicht geplant.

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind darüber hinaus gegen unbefugten Zugriff gesichert.

7. Biobank der Gewebe-, Blut- und Urinproben

Sämtliche aus Ihren Bioproben gewonnenen Daten werden ausschließlich in pseudonymisierter Form zugriffsgeschützt gespeichert und im Rahmen der wissenschaftlichen Forschung verwendet.

Wie oben bereits erwähnt, ist derzeit nicht vorhersehbar, welche Fragestellungen sich in der Zukunft ergeben können. Sollten in Zukunft neue Experimente mit Ihren

Bioproben geplant werden, die nicht Bestandteil der derzeit geplanten Studie zum Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation sind, werden wir diese nur nach konkreter Einwilligung Ihrerseits durchführen. Ebenso ist eine Weitergabe Ihrer Daten oder Gewebeprobe in pseudonymisierter Form an kooperierende Wissenschaftler (sogenannte Dritte) im In- und Ausland nur nach konkreter Einwilligung Ihrerseits möglich. In diesem Zusammenhang werden wir Sie ausschließlich zum Zwecke der erneuten Aufklärung und Einholung Ihrer Einwilligung kontaktieren.

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

Sie haben stets die Gelegenheit zu weiteren Beratungsgesprächen mit jedem auf Seite 1 genannten Prüfarzt, um weitere Fragen im Zusammenhang mit der klinischen Studie zu klären. Auch Fragen, die Ihre Rechte und Pflichten als Patient und Teilnehmer an der klinischen Prüfung betreffen, werden gerne beantwortet.

9. Wird meine Teilnahme an der Studie vertraulich behandelt?

Jegliche Information, die während der Studie über Sie erfasst wird, wird streng vertraulich behandelt. Alle Informationen, die die Klinik verlassen, werden kodiert, so dass Sie oder Ihr Name nicht identifiziert werden können. Die Informationen werden auch keinen Lebensversicherungen oder keinen Krankenversicherungen zur Verfügung gestellt. Die Datenschutzrechtlichen Bestimmungen werden eingehalten.

10. Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?

Die Ergebnisse können in wissenschaftlichen Zeitschriften veröffentlicht werden und auf

Konferenzen präsentiert werden. Sie können nach Beendigung der Gesamtlaufzeit der Studie (geplant September 2020) die Untersucher nach einem Bericht fragen. Einzelpersonen können in den Berichten/Veröffentlichungen nicht identifiziert werden. Die Informationen werden für bis zu 15 Jahre archiviert.

11. Wer hat die Studie überprüft?

Diese Studie wurde der Überprüfung der zuständigen örtlichen Ethikkommission unterzogen.

12. Wer organisiert die Studie?

Die Studie wird durch Prof. Dr. Michael Arzt und Prof. Dr. Stefan Wagner (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg) organisiert. Falls Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte umgehend Ihren behandelnden Arzt. Sollten Sie später Fragen haben, kontaktieren Sie Prof. Dr. Michael Arzt unter 0941 944 7281 oder Prof. Dr. Stefan Wagner unter 0941 944 7211.

Wenn Sie den Wunsch haben Ihre Rechte als Teilnehmer an dieser Studie zu besprechen oder Fragen zu Verletzungen die durch die Teilnahme erfolgen könnten, setzen Sie sich bitte ebenfalls mit Prof. Dr. Michael Arzt oder Prof. Dr. Stefan Wagner in Verbindung.

Sie können Ihre Einwilligung zur Studienteilnahme jederzeit, ohne Angabe von Gründen, widerrufen. In diesem Fall würden ihre personenbezogenen Daten gelöscht und Ihre Proben vernichtet werden.

Die Unterschrift zeigt ebenfalls an, dass Sie diese Patienteninformation gelesen haben, bzw. Sie Ihnen vorgelesen wurde und Sie einwilligen freiwillig an dieser Studie teilzunehmen.

Eine Kopie der Patienten Aufklärung wurde Ihnen ausgehändigt.

Patienten Name Datum

Unterschrift Patient Datum

Name des gesetzlichen Vertreters Datum

Unterschrift des gesetzlichen Vertreters Datum

Unterschrift der Zeugen Datum

Unterschrift des Studienleiters oder Vertreters Datum

Prof. Dr. Lars Maier, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Klinikum der Universität Regensburg

8 Literaturverzeichnis

1. Willand I. Statistisches Jahrbuch 2016: Deutschland und Internationales. Statistisches Bundesamt. Wiesbaden; 2016 [cited 2017 Jun 21]. 697 p. (vol. 1010110-16700-1).
2. Azfar Z, Archbold AR, Helft G, Paul EA, Curzen N, Mills PG. Atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *American Heart Journal*. 2000;140(2):A7. doi:10.1067/mhj.2000.105102
3. Amar D, Shi W, Hogue C JR, Zhang H, Passman R, Thomas B, Bach P, Damiano R, Thaler H. Clinical prediction rule for atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(6):1248–53. doi:10.1016/j.jacc.2004.05.078
4. Guenancia C, Pujos C, Debomy F, Malapert G, Laurent G, Bouchot O. Incidence and Predictors of New-Onset Silent Atrial Fibrillation after Coronary Artery Bypass Graft Surgery. *Biomed Res Int*. 2015;20151–8. doi:10.1155/2015/703685
5. Khin, Mae Hlla, Young T, Hagen E, Stein J, Finn L, Nieto J, Peppard P. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: The Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2015;38(5):677–84. doi:10.5665/sleep.4654
6. Roebuck A, Clifford G. Comparison of Standard and Novel Signal Analysis Approaches to Obstructive Sleep Apnea Classification. *Front Bioeng Biotechnol*. 2015;3(114):1–9. doi:10.3389/fbioe.2015.00114
7. Krollner D, Krollner B. ICD10-Code [Internet]. 10th ed. 2017 [updated 2017 Mar 1; cited 2017 Jun 9]. Available from: <http://www.icd-code.de/icd/code/G47.3-.html>
8. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671–8. doi:10.1161/01.CIR.0000061757.12581.15
9. Somers V, Dyken M, Clary M, Abboud F. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897–904. doi:10.1172/JCI118235
10. Digby G, Baranchuk A. Sleep Apnea and Atrial Fibrillation; 2012 Update. *CCR*. 2012;8(4):265–72. doi:10.2174/157340312803760811
11. Epstein LJ, Kristo D, Strollo P, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab R, Weaver E, Weinstein M. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults: Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2009;(3):263–76.
12. Peppard P, Young T, Barnet J, Palta M, Hagen E, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14. doi:10.1093/aje/kws342
13. Flemons WW, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, Young T, Douglas N, Levy P, McNicolas W, Fleetham J, White D, Schmidt-Nowarra W, Carley D, Romaniuk J. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667–89. English (US).

14. Sin D, Fitzgerald F, Parker J, Newton G, Floras J, Bradley D. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1101–6. doi:10.1164/ajrccm.160.4.9903020
15. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail*. 2016;4(2):116–25. doi:10.1016/j.jchf.2015.09.014
16. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, editors. *Das AASM-Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen: Regeln, Terminologie und technische Spezifikationen*. Westchester, Illinois: Steinkopff; 2008 [cited 2017 May 29]. 70 p.
17. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep*. 2016;39(7):1353–9. doi:10.5665/sleep.5962
18. Xie A, Rutherford R, Rankin F, Wong B, Bradley o. Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(6 Pt 1):1950–5. doi:10.1164/ajrccm.152.6.8520761
19. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley D. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(2):330–8. doi:10.1164/ajrccm/148.2.330
20. Xie A, Wong B, Phillipson E, Slutsky A, Bradley D. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(2):489–95. doi:10.1164/ajrccm.150.2.8049835
21. Trinder J, Witworth F, Kay A, Wilkin P. Respiratory instability during sleep onset. *Physiology*. 1992;73(6):2462–9.
22. Wolkove N, Altose M, Kelson S, Cherniack N. Respiratory Control Abnormalities in Alveolar Hypoventilation. *American Review of Respiratory Disease*. 1980;(122):163–7.
23. Gothi D, Joshi JM. Late Onset Hypoventilation Syndrome: Is There a Spectrum of Idiopathic Hypoventilation Syndrome? *The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences*. 2005;(47):293–8.
24. Rodenbeck A. *Manual der American Academy of Sleep Medicine: Überblick über die Updateversion 2.0*. *Somnologie*. 2013;17(2):122–30. doi:10.1007/s11818-013-0611-3
25. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(13):1822–6. doi:10.1161/01.CIR.0000061758.05044.64
26. ASAA. *Central Sleep Apnea - SleepApnea.org* [Internet]. Washington. 2017 [cited 2017 Jun 6]. Available from: <https://sleepapnea.org/learn/sleep-apnea/central-sleep-apnea/>
27. Collop NA, Anderson MW, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb D, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients: Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737–47.

28. Desteghe L, Hendriks JML, McEvoy RD, Chai-Coetzer CL, Dendale P, Sanders P, Heidbuchel H, Linz D. The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol*. 2018. doi:10.1007/s00392-018-1248-9
29. Johnson KG, Johnson DC. Treatment of sleep-disordered breathing with positive airway pressure devices: Technology update. *Med Devices (Auckl)*. 2015;8425–37. doi:10.2147/MDER.S70062
30. McEvoy D, Antic N, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager L, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919–31. doi:10.1056/NEJMoa1606599
31. Hetzenecker A, Roth T, Birner C, Maier LS, Pfeifer M, Arzt M. Adaptive servo-ventilation therapy of central sleep apnoea and its effect on sleep quality. *Clin Res Cardiol*. 2016;105(3):189–95. doi:10.1007/s00392-015-0904-6
32. Linz D, Arzt M, Sanders P, Böhm M. Should we treat any sleep apnea in patients with atrial fibrillation? *Clin Res Cardiol*. 2018. doi:10.1007/s00392-018-1272-9
33. Calik MW. Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Outcomes Manag*. 2016;23(4):181–92.
34. Xu T, Li T, Wei D, Feng Y, Xian L, Wu H, Xu J. Effect of automatic versus fixed continuous positive airway pressure for the treatment of obstructive sleep apnea: An up-to-date meta-analysis. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1017–26. doi:10.1007/s11325-011-0626-6
35. Schnabel R, Wilde S, Wild P, Munzel T, Blankenberg S. Atrial fibrillation: Its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*. 2012;109(16):293–9. doi:10.3238/arztebl.2012.0293
36. Aranki S, Shaw D, Adams D, Rizzo R, Couper G, VanderVliet M, Collins J, Cohn L, Burstin H. Predictors of Atrial Fibrillation After Coronary Artery Surgery: Current Trends and Impact on Hospital Resources. *Circulation*. 1996;94(3):390–7. doi:10.1161/01.CIR.94.3.390
37. Martinez C, Katholing A, Wallenhorst C, Granziera S, Cohen AT, Freedman SB. Increasing incidence of non-valvular atrial fibrillation in the UK from 2001 to 2013. *Heart*. 2015;101(21):1748–54. doi:10.1136/heartjnl-2015-307808
38. Darbar D, Herron KJ, Ballew JD, Jahangir A, Gersh BJ, Shen W-K, Hammill SC, Packer DL, Olson TM. Familial atrial fibrillation is a genetically heterogeneous disorder. *J Am Coll Cardiol*. 2003;41(12):2185–92. doi:10.1016/S0735-1097(03)00465-0
39. Ellinor PT, Lunetta KL, Albert CM, Glazer NL, Ritchie MD, Smith AV, Arking DE, Müller-Nurasyid M, Krijthe BP, Lubitz SA, Bis JC, Chung MK, Dörr M, Ozaki K, Roberts JD, Smith JG, Pfeufer A, Sinner MF, Lohman K, Ding J, Smith NL, Smith JD, Rienstra M, Rice KM, van Wagener DR, Magnani JW, Wakili R, Clauss S, Rotter JI, Steinbeck G, Launer LJ, Davies RW, Borkovich M, Harris TB, Lin H, Völker U, Völzke H, Milan DJ, Hofman A, Boerwinkle E, Chen LY, Soliman EZ, Voight BF, Li G, Chakravarti A, Kubo M, Tedrow UB, Rose LM, Ridker PM, Conen D, Tsunoda T, Furukawa T, Sotoodehnia N, Xu S, Kamatani N, Levy D, Nakamura Y, Parvez B, Mahida S, Furie KL, Rosand J, Muhammad R, Psaty BM, Meitinger T, Perz S, Wichmann H-E, Witteman JCM, Kao WHL, Kathiresan S,

- Roden DM, Uitterlinden AG, Rivadeneira F, McKnight B, Sjögren M, Newman AB, Liu Y, Gollob MH, Melander O, Tanaka T, Stricker BHC, Felix SB, Alonso A, Darbar D, Barnard J, Chasman DI, Heckbert SR, Benjamin EJ, Gudnason V, Kääb S. Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet.* 2012;44(6):1–13. doi:10.1038/ng.2261
40. Chen LY, Ballew JD, Herron KJ, Rodeheffer RJ, Olson TM. A common polymorphism in SCN5A is associated with lone atrial fibrillation. *Clin Pharmacol Ther.* 2007;81(1):35–41. doi:10.1038/sj.clpt.6100016
41. Gollob M, Jones DP, KrahnDesmet A, Danis L, Gong X-G, Shao Q, Liu X, Veinot J, Tang A, Stewart A, Tessin F, Klein G, Yee R, Skanes A, Guiraudon G, Ebihara L, Bai D. Somatic Mutations in the Connexin 40 Gene (GJA5) in Atrial Fibrillation. *N Engl J Med.* 2006;2677-2688. doi:10.1111/j.1365-2699.2006.01595.x
42. Iwasaki Y-K, Kato T, Xiong F, Shi Y-F, Naud P, Maguy A, Mizuno K, Tardif J-C, Comtois P, Nattel S. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(19):2013–23. doi:10.1016/j.jacc.2014.05.077
43. Gudbjartsson DF, Arnar DO, Helgadóttir A, Gretarsdóttir S, Holm H, Sigurdsson A, Jonasdóttir A, Baker A, Thorleifsson G, Kristjánsson K, Pálsson A, Blondal T, Sulem P, Backman VM, Hardarson GA, Páldóttir E, Helgason A, Sigurjonsdóttir R, Sverrisson JT, Kostulas K, Ng MCY, Baum L, So WY, Wong KS, Chan JCN, Furie KL, Greenberg SM, Sale M, Kelly P, MacRae CA, Smith EE, Rosand J, Hillert J, Ma RCW, Ellinor PT, Thorgeirsson G, Gulcher JR, Kong A, Thorsteinsdóttir U, Stefansson K. Variants conferring risk of atrial fibrillation on chromosome 4q25. *Nature.* 2007;448(7151):353–7. doi:10.1038/nature06007
44. Allesie M, Ausma J, Schotten U. Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res.* 2002;54(2):230–46.
45. Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B, Castella M, Diener H-C, Heidbuchel H, Hendriks J, Hindricks G, Manolis AS, Oldgren J, Popescu BA, Schotten U, van Putte B, Vardas P, Agewall S, Camm J, Baron Esquivias G, Budts W, Carerj S, Casselman F, Coca A, Caterina R de, Deftereos S, Dobrev D, Ferro JM, Filippatos G, Fitzsimons D, Gorenek B, Guenoun M, Hohnloser SH, Kolh P, Lip GYH, Manolis A, McMurray J, Ponikowski P, Rosenhek R, Ruschitzka F, Savelieva I, Sharma S, Suwalski P, Tamargo JL, Taylor CJ, van Gelder IC, Voors AA, Windecker S, Zamorano JL, Zeppenfeld K. 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J.* 2016;37(38):2893–962. doi:10.1093/eurheartj/ehw210
46. Neef S, Dybkova N, Sossalla S, Ort KR, Fluschnik N, Neumann K, Seipelt R, Schondube FA, Hasenfuss G, Maier LS. CaMKII-dependent diastolic SR Ca²⁺ leak and elevated diastolic Ca²⁺ levels in right atrial myocardium of patients with atrial fibrillation. *Circ Res.* 2010;106(6):1134–44. doi:10.1161/CIRCRESAHA.109.203836
47. Haïssaguerre M, Jaïs P, Shah DC, Takahashi A, Hocini M, Quiniou G, Garrigue S, Le Mouroux A, Le Métayer P, Clémenty J. Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med.* 1998;339(10):659–66. doi:10.1056/NEJM199809033391003
48. Calkins H, Kuck KH, Cappato R, Brugada J, Camm AJ, Chen S-A, Crijns HJG, Damiano RJ JR, Davies DW, DiMarco J, Edgerton J, Ellenbogen K, Ezekowitz

- MD, Haines DE, Haissaguerre M, Hindricks G, Iesaka Y, Jackman W, Jalife J, Jais P, Kalman J, Keane D, Kim Y-H, Kirchhof P, Klein G, Kottkamp H, Kumagai K, Lindsay BD, Mansour M, Marchlinski FE, McCarthy PM, Mont JL, Morady F, Nademanee K, Nakagawa H, Natale A, Nattel S, Packer DL, Pappone C, Prystowsky E, Raviele A, Reddy V, Ruskin JN, Shemin RJ, Tsao H-M, Wilber D. 2012 HRS/EHRA/ECAS expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: Recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Heart Rhythm*. 2012;9(4):632-696.e21. doi:10.1016/j.hrthm.2011.12.016
49. Moe G, Werner R, Abildskov J. A computer model of Atrial Fibrillation. *American Heart Journal*. 1964;67:200–20.
50. Freeman JV, Simon DN, Go AS, Spertus J, Fonarow G, Gersh BJ, Hylek E, Kowey PR, Mahaffey KW, Thomas LT, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Association Between Atrial Fibrillation Symptoms, Quality of Life, and Patient Outcomes: Results From the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *IJSR*. 2015;4(11):394–402. doi:10.21275/v4i11.NOV151297
51. Inoue H, Atarashi H, Kamakura S, Koretsune Y, Kumagai K, Mitamura H, Okumura K, Sugi K, Yamashita T, Yasaka M. Guidelines for Pharmacotherapy of Atrial Fibrillation (JCS 2013). *Circ J*. 2014;78(8):1997–2021.
52. Schnabel R, Sullivan L, Levy D, Pencina M, Massaro J, D'Agostino R, Newton-Cheh C, Yamamoto J, Magnani J, Tadros T, Kannel W, Wang T, Ellinor P, Wolf P, Vasan R, Benjamin E. Development of a risk score for atrial fibrillation (Framingham Heart Study): A community-based cohort study. *The Lancet*. 2009;373(9665):739–45. doi:10.1016/S0140-6736(09)60443-8
53. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112(17):2735–52. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.169404
54. Middeldorp ME, Pathak RK, Meredith M, Mehta AB, Elliott AD, Mahajan R, Twomey D, Gallagher C, Hendriks JML, Linz D, McEvoy RD, Abhayaratna WP, Kalman JM, Lau DH, Sanders P. PREVENTion and regReSSive Effect of weight-loss and risk factor modification on Atrial Fibrillation: The REVERSE-AF study. *Europace*. 2018. doi:10.1093/europace/euy117
55. Freeman J, Simon D, Go A, Spertus J, Fonarow G, Gersh B, Hylek E, Kowey P, Mahaffey K, Laine T, Chang P, Peterson E, Piccini J, Thomas L. Original Article: Study of Thyroid Dysfunction in Diabetic Patients. *IJSR*. 2015;4(11):393–402. doi:10.21275/v4i11.NOV151297
56. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH, Mehta AB, Mahajan R, Twomey D, Alasady M, Hanley L, Antic NA, McEvoy RD, Kalman JM, Abhayaratna WP, Sanders P. Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: The ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*. 2014;64(21):2222–31. doi:10.1016/j.jacc.2014.09.028
57. Macle L, Cairns J, Leblanc K, Tsang T, Skanes A, Cox J, Healey J, Bell A, Pilote L, Andrade J, Mitchell B, Atzema C, Gladstone D, Sharma M, Verma S, Connolly S, Dorian P, Parkash R, Talajic M, Nattel S, Verma A. The Canadian

- Cardiovascular Society's Atrial Fibrillation Guidelines: Update 2016. *CCS*. 2016;12(1):1–36.
58. Hagens VE, Ranchor AV, van Sonderen E, Bosker HA, Kamp O, Tijssen JGP, Kingma JH, Crijns HJGM, van Gelder IC. Effect of rate or rhythm control on quality of life in persistent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*. 2004;43(2):241–7. doi:10.1016/j.jacc.2003.08.037
 59. Wyse, Waldo, DiMarco, Domanski, Rosenberg, Schron, Kellen, Greene, Mickel D, Corley. A Comparison of Rate Control and Rhythm Control in Patients with Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*. 2002;347(23):1825–33.
 60. Campbell TJ, Williams KM. Therapeutic drug monitoring: Antiarrhythmic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2001;52(S1):21–33. doi:10.1046/j.1365-2125.2001.0520s1021.x
 61. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest*. 2010;137(2):263–72. doi:10.1378/chest.09-1584
 62. Pisters R, Lane D, Nieuwlaat R, Vos Cd, Crijns H, Lip G. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: The Euro Heart Survey. *Chest*. 2010;138(5):1093–100. doi:10.1378/chest.10-0134
 63. Yasaka M, Minematsu K, Yamaguchi T. Optimal Intensity of International Normalized Ratio in Warafin Therapy for Secondary Prevention of Stroke in Patients with Non-valvular Atrial Fibrillation. *Internal Medicine*. 2001;40:1183–8.
 64. Hart R, Pearce L, Aguilar M. Antithrombotic Therapy in Atrial Fibrillation | *Annals of Internal Medicine* | American College of Physicians. *Ann Intern Med* [Internet]. 2007 [cited 2017 May 27];857–67. Available from: <http://annals.org/aim/article/735042/meta-analysis-antithrombotic-therapy-prevent-stroke-patients-who-have-nonvalvular>
 65. Brunner P, Dassinger M, Doll A, Eusemann L, Hübner K, Kober M, Kuhlmann A, Löwe M, Selz C, Sy K, editors. *Rote Liste 2016: Arzneimittelverzeichnis für Deutschland (einschließlich EU-Zulassungen und bestimmter Medizinprodukte)*. 56th ed. Frankfurt am Main: Rote Liste Service GmbH; 2016. 2000 p. ger.
 66. Budera P, Straka Z, Osmančik P, Vaněk T, Jelínek Š, Hlavička J, Fojt R, Červinka P, Hulman M, Šmíd M, Malý M, Widimský P. Comparison of cardiac surgery with left atrial surgical ablation vs. cardiac surgery without atrial ablation in patients with coronary and/or valvular heart disease plus atrial fibrillation: Final results of the PRAGUE-12 randomized multicentre study. *Eur Heart J*. 2012;33(21):2644–52. doi:10.1093/eurheartj/ehs290
 67. Bertaglia E, Stabile G, Pappone A, Themistoclakis S, Tondo C, Sanctis V de, Soldati E, Tritto M, Solimene F, Grimaldi M, Zoppo F, Pandozi C, Augello G, Calò L, Pappone C. Updated national multicenter registry on procedural safety of catheter ablation for atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*. 2013;24(10):1069–74. doi:10.1111/jce.12194
 68. Marrouche NF, Brachmann J, Andresen D, Siebels J, Boersma L, Jordaens L, Merkely B, Pokushalov E, Sanders P, Proff J, Schunkert H, Christ H, Vogt J, Bänsch D. Catheter Ablation for Atrial Fibrillation with Heart Failure. *N Engl J Med*. 2018;378(5):417–27. doi:10.1056/NEJMoa1707855

69. Hernandez-Madrid A, Svendsen JH, Lip GYH, van Gelder IC, Dobreanu D, Blomstrom-Lundqvist C. Cardioversion for atrial fibrillation in current European practice: Results of the European Heart Rhythm Association survey. *Europace*. 2013;15(6):915–8. doi:10.1093/europace/eut143
70. Saxena A, Kapoor J, Dinh D, Smith J, Shardey G, Newcomb A. Preoperative atrial fibrillation is an independent predictor of worse early and late outcomes after isolated coronary artery bypass graft surgery. *J Cardiol*. 2015;65(3):224–9. doi:10.1016/j.jjcc.2014.06.003
71. Mehra R, Benjamin E, Shahar E, Gottlieb D, Nawabit R, Kirchner L, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910–6. doi:10.1164/rccm.200509-1442OC
72. Uchôa CHG, Danzi-Soares NdJ, Nunes FS, Souza AAL de, Nerbass FB, Pedrosa RP, César LAM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Impact of OSA on cardiovascular events after coronary artery bypass surgery. *Chest*. 2015;147(5):1352–60. doi:10.1378/chest.14-2152
73. Chan MTV, Wang CY, Seet E, Tam S, Lai HY, Chew EFF, Wu WKK, Cheng BCP, Lam CKM, Short TG, Hui DSC, Chung F. Association of Unrecognized Obstructive Sleep Apnea With Postoperative Cardiovascular Events in Patients Undergoing Major Noncardiac Surgery. *JAMA*. 2019;321(18):1788–98. doi:10.1001/jama.2019.4783
74. Maier LS, Arzt M. Prüfplan Übersicht: Risikomanagement bei Patienten mit Koronarer Bypass Operation: Risikomanagement bei Patienten mit Koronarer Bypass Operation eine Beobachtungsstudie mit Anlage einer Biodatenbank. 96 p.
75. Little, Brown. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for diagnosis* [Internet]. 6th ed. Criteria Committee. Boston. 1964 [cited 2017 May 30]. Available from: http://www.heart.org/HEARTORG/Conditions/HeartFailure/AboutHeartFailure/Cla sses-of-Heart-Failure_UCM_306328_Article.jsp
76. Campeau L: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;(54):1.
77. Ranieri M, Rubenfeld G, Thompson T, Ferguson N, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky A. Acute respiratory distress syndrome: The Berlin Definition. *JAMA*. 2012;307(23):2526–33. doi:10.1001/jama.2012.5669
78. Braemar I. ER 910,920 And ER 910, 920 AF: Arrhythmia Event Monitor [cited 2017 Apr 22].
79. Brooks R, Rabin R, de Charro F. *The Measurement and Valuation of Health Status Using EQ-5D: A European Perspective: Evidence from the EuroQol BIOMED Research Programme*. 1st ed. Dordrecht: Springer Netherlands; 2003. Online-Ressource.
80. Spertus J, Dorian P, Bubien R, Lewis S, Godejohn D, Reynolds M, Lakkireddy D, Wimmer A, Bhandari A, Burk C. Development and validation of the Atrial Fibrillation Effect on QualiTy-of-Life (AFEQT) Questionnaire in patients with atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2011;4(1):15–25. doi:10.1161/CIRCEP.110.958033
81. Spertus J, Winder J, Dewhurst T, Deyo R, Prodzinski J, McDonnell M, Fihn S. Development and evaluation of the Seattle Angina questionnaire: A new

- functional status measure for coronary artery disease. *J Am Coll Cardiol.* 1995;25(2):333–41. doi:10.1016/0735-1097(94)00397-9
82. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, Falk V, González-Juanatey JR, Harjola V-P, Jankowska EA, Jessup M, Linde C, Nihoyannopoulos P, Parissis JT, Pieske B, Riley JP, Rosano GMC, Ruilope LM, Ruschitzka F, Rutten FH, van der Meer P. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC) Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J.* 2016;37(27):2129–200. doi:10.1093/eurheartj/ehw128
83. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise J, Solomon S, Spencer KT, St John Sutton M, Stewart W. Recommendations for chamber quantification. *Eur J Echocardiogr.* 2006;7(2):79–108. doi:10.1016/j.euje.2005.12.014
84. Avdic S, Osmanovic E, Kadric N, Mujanovic E, Ibisevic M, Avdic A. Time of Occurrence and Duration of Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Grafting. *Med Arch.* 2016;70(2):97–100. doi:10.5455/medarh.2016.70.97-100
85. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(8). doi:10.3390/ijms20081820
86. Unosawa S, Sezai A, Akahoshi T, Niino T, Shimura K, Shiono M, Sekino H, Akashiba T. Arrhythmia and sleep-disordered breathing in patients undergoing cardiac surgery. *J Cardiol.* 2012;60(1):61–5. doi:10.1016/j.jjcc.2012.01.012
87. Linz D, Baumert M, Desteghe L, Kadhim K, Vernooy K, Kalman JM, Dobrev D, Arzt M, Sastry M, Crijns HJGM, Schotten U, Cowie MR, McEvoy RD, Heidbuchel H, Hendriks J, Sanders P, Lau DH. Nightly sleep apnea severity in patients with atrial fibrillation: Potential applications of long-term sleep apnea monitoring. *Int J Cardiol Heart Vasc.* 2019;24100424. doi:10.1016/j.ijcha.2019.100424
88. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1):19–25. doi:10.1164/ajrccm.163.1.2001008
89. Gladstone DJ, Spring M, Dorian P, Panzov V, Thorpe KE, Hall J, Vaid H, O'Donnell M, Laupacis A, Cote R, Sharma M, Blakely JA, Shuaib A, Hachinski V, Coutts SB, Sahlas DJ, Teal P, Yip S, Spence JD, Buck B, Verreault S, Casaubon LK, Penn A, Selchen D, Jin A, Howse D, Mehdiratta M, Boyle K, Aviv R, Kapral MK, Mamdani M. Atrial fibrillation in patients with cryptogenic stroke. *N Engl J Med.* 2014;370(26):2467–77. doi:10.1056/NEJMoa1311376
90. Jideus L, Blomstrom P, Nilsson L, Stridsberg M, Hansell P, Blomstrom-Lundqvist C. Tachyarrhythmias and triggering factors for atrial fibrillation after coronary artery bypass operations. *Ann Thorac Surg.* 2000;69(4):1064–9.
91. Melduni R, Schaff H, Bailey K, Cha S, Ammash N, Seward J, Gersh B. Implications of new-onset atrial fibrillation after cardiac surgery on long-term prognosis: A community-based study. *American Heart Journal.* 2015;170(4):659–68. doi:10.1016/j.ahj.2015.06.015

92. Lin Y-K, Lai M-S, Chen Y-C, Cheng C-C, Huang J-H, Chen S-A, Chen Y-J, Lin C-I. Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci*. 2012;122(3):121–32. doi:10.1042/CS20110178
93. Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV, Shamsuzzaman ASM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*. 2003;107(20):2589–94. doi:10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21
94. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *Physiology*. 1989;67(5). doi:10.1152/jappl.1989.67.5.2095
95. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, Flachskampf FA, Foster E, Goldstein SA, Kuznetsova T, Lancellotti P, Muraru D, Picard MH, Rietzschel ER, Rudski L, Spencer KT, Tsang W, Voigt J-U. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: An update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *J Am Soc Echocardiogr*. 2015;28(1):1-39.e14. doi:10.1016/j.echo.2014.10.003
96. Helgadóttir S, Arnar DO, Ingvarsdóttir IL, Sigurdsson MI, Gudbjartsson T. Atrial fibrillation following cardiac surgery: risk analysis and long-term survival. *J Cardiothorac Surg* [Internet]. 2012 [cited 2017 Apr 17];(7). Available from: <http://www.cardiothoracicsurgery.org/content/7/1/87>
97. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, Kramer DB, Zimetbaum PJ, Buxton AE, Josephson ME, Anter E. Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(4):300–5. doi:10.1016/j.jacc.2013.03.052

Danksagung

Herrn Prof. Michael Arzt danke ich für die Überlassung des Themas sowie für die Ratschläge und geduldige Anleitung während der gesamten Forschungsarbeit.

Frau Dr. Maria Tafelmeier danke ich für ihre Betreuung und Unterstützung bei der Durchführung der Arbeit. Ebenso bedanke ich mich bei allen Mitarbeitern an der Studie, allen voran Sarah Hufnagel und Isabel Haller. Auch möchte ich Gunnar Huppertz vom Institut für klinische Studie danken, der mich bei der Datenauswertung unterstützt hat. Besonders angenehm war auch die Zusammenarbeit mit den anderen Doktoranden.

Ebenso möchte Prof. Lars Meier als Leiter der Abteilung Innere Medizin II danken.

Mein ganz besonderer Dank gilt allen Probanden, die durch ihre Teilnahme diese Studie erst ermöglicht haben. Trotz anstehender Bypass-Operation waren sie stets sehr interessiert und offen für unsere Studie.

Doch auch mein privates Umfeld hat mich stets tatkräftig unterstützt. Vor allem meinen Eltern, Geschwistern und meinem Freund Julius danke ich für die Ratschläge und Ermutigungen sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus.

Selbständigkeitserklärung

Ich, Schmidt Marita, geboren am 05.11.1994 in Schrobenhausen, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beratungsdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen.

Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ort, Datum

eigenhändige Unterschrift
des Promovenden