

Somnologie

<https://doi.org/10.1007/s11818-020-00271-8>

Eingegangen: 10. Juli 2020

Angenommen: 3. Oktober 2020

© Der/die Autor(en) 2020

Victoria Vaas¹ · Christoph Fisser¹ · Maria Tafelmeier¹ · Dominik Linz² · Michael Arzt¹¹ Schlafmedizinisches Zentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland² Department of Cardiology, Maastricht University Medical Centre and Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht, Niederlande

Interaktionen schlafbezogener Atmungsstörungen mit Vorhofflimmern

Pathophysiologie und Klinik

Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Aufgrund der sich ändernden Altersstruktur in den westlichen Ländern und der Zunahme von Risikofaktoren wie Bluthochdruck und Übergewicht steigt die Prävalenz der Patienten mit VHF [1, 2]. Aufgrund der häufigen Herzfrequenzanstiege trägt VHF zu einer Tachymyopathie und einem erhöhten Risiko für Schlaganfälle (20–30% aller Schlaganfälle) bei [2–5]. Sogar bei Patienten mit einer effektiven Rhythmuskontrolle durch eine leitliniengerechte Behandlung ist die Mortalitätsrate durch Pumpversagen sowie plötzlichen Herztod erhöht [6]. Die Volkskrankheit VHF stellt auch eine erhebliche sozioökonomische Belastung dar [2]. Die durch VHF verursachten jährlichen Kosten werden im Jahr 2017 in Deutschland auf 660 Mio. € geschätzt [7]. Bei der Therapie von VHF hat die Modifikation von Risikofaktoren eine wichtige Bedeutung [8]. Zu den Risikofaktoren für VHF zählen unter anderem Übergewicht, Bluthochdruck, Diabetes mellitus und die schlafbezogene Atmungsstörung (SBAS) [8]. Aufgrund der erhöhten Prävalenz der SBAS (21–74%) bei VHF-Patienten verglichen mit einer Kontrollgruppe spielt diese eine wichtige Rolle im Zusammenhang mit VHF [9–14]. Dieser Wert variiert aufgrund der verschiedenen Diagnose- und Schweregradkriterien in den Studien [9–13]. Sowohl die obstruktive Schlafapnoe (OSA) als auch

die zentrale Schlafapnoe (ZSA) sind mit VHF assoziiert [15]. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind der oxidative Stress, die Aktivierung des sympathischen Nervensystems, die Erhöhung der atrialen und ventrikulären transmuralen Wandspannung sowie strukturelles und elektrophysiologisches Remodeling der Vorhöfe ([8, 16]; **Abb. 1**).

Bei Patienten mit unbehandelter OSA sind die VHF-Rezidivraten nach elektrischer Kardioversion und Vorhofflimmerablation (Pulmonalvenenisolation) um 31% erhöht [17]. Trotz der bisherigen Erkenntnisse bleibt aufgrund fehlender konfirmatorischer randomisierter Studien unklar, wie sich eine Behandlung der Schlafapnoe auf die Rezidivhäufigkeit von VHF nach elektrischer Kardioversion und Pulmonalvenenisolation auswirkt. Deshalb stellt dieser Übersichtsartikel die epidemiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen SBAS und VHF dar. Auf die Unterschiede zwischen der OSA und der ZSA wird eingegangen. Der Artikel fasst die Ergebnisse der wichtigsten Behandlungsstudien und Therapieempfehlungen zusammen. Ein sich daraus ergebender Forschungsbedarf wird aufgezeigt.

Pathophysiologie

Akute transiente arrhythmogene Mechanismen

Intermittierende Hypoxie

Obstruktive Apnoen und Hypopnoen führen zu intermittierenden Sauerstoffsättigungen. Es entstehen freie Sauerstoffradikale („reactive oxygen species“, ROS) und die sympathische und parasympathische Aktivität wird erhöht ([18, 19]; **Abb. 1**). Dieses Phänomen tritt durch Inhibierung des mitochondrialen Elektronentransportes, erhöhte Aktivität reduzierter NADPHs und Xanthinoxidasen sowie erniedrigte Spiegel von Antioxidantien auf [18, 20, 21]. In Tiermodellen führte intermittierende Hypoxie ROS-vermittelt zu Hypertrophie, Längenzunahme von Myokardzellen sowie zu erhöhten Apoptoseraten [22, 23]. In einer randomisierten kontrollierten Studie konnte nachgewiesen werden, dass bei Patienten mit OSA durch eine „continuous positive airway pressure“ (CPAP) Therapiemarker oxidativen Stresses (z. B. 8-Isoprostane) relevant reduziert werden [24]. Hypoxämie löst unter physiologischen Bedingungen durch das Einwirken auf die Glomera carotica Hyperventilation und eine Aktivierung des Sympathikus aus [19, 25]. Im Vergleich dazu führt intermittierende Hypoxie bei Obstruktion der oberen Atemwege durch das Verhindern

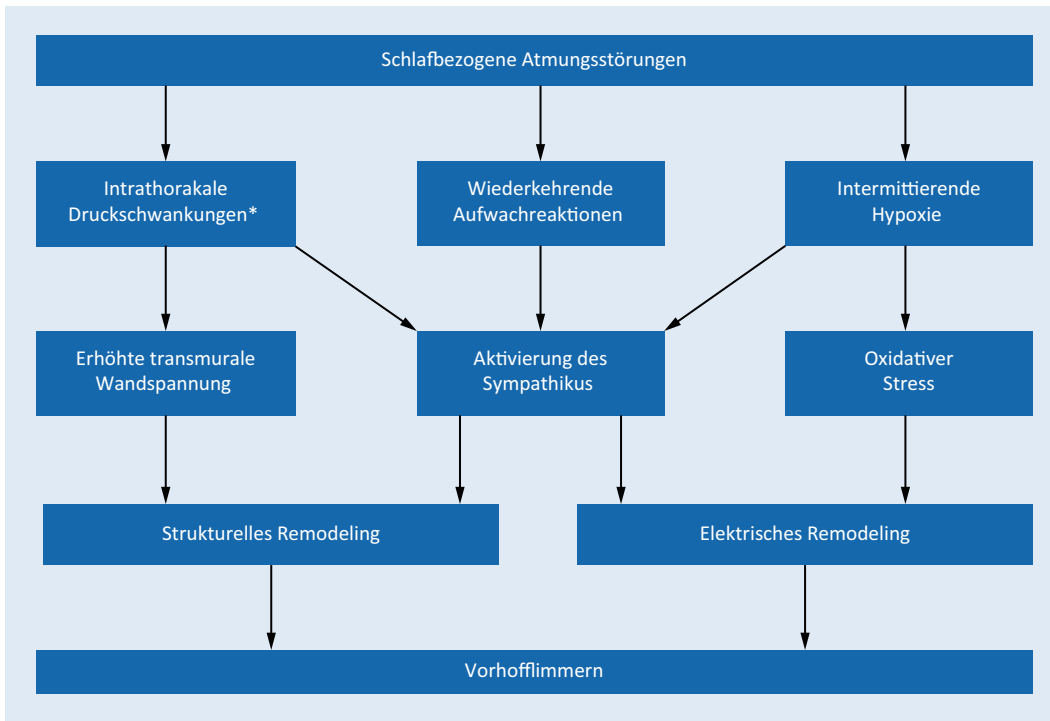


Abb. 1 ◀ Hauptmechanismen für die Assoziation zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und kardialen Arrhythmien. Asterisk nicht bei zentraler Schlafapnoe

der Lungenexpansion sowie die Dehnung von vagolytischen Nervenfasern der Lunge zum Tauchreflex (Erhöhung der sympathischen Vasokonstriktion der Muskeln) [26]. Dies führt zur Steigerung des Blutdruckes und einer vagal induzierten Bradykardie [19, 25]. Folglich besteht die Reaktion des Körpers auf intermittierende Hypoxie aus der direkten und indirekten Aktivierung des Sympathikus sowie der Aktivierung des Parasympathikus [16]. Die Häufigkeit und Intensität der Sauerstoffsättigungen korreliert mit dem Auftreten atrialer und ventrikulärer Arrhythmien [27–30]. Die ZSA ist weniger mit intermittierender Hypoxie und damit verbundenen Aktivierungen des parasympathischen und sympathischen Nervensystems assoziiert als die OSA [31].

Kombinierte sympathovagale Aktivierung

Sowohl Apnoen als auch Hypopnoen und mildere Flusslimitationen können in Kombination mit verstärkter Atemanstrengung zu respiratorisch bedingten Aufwachreaktionen führen. Diese können auch bei respiratorischen Ereignissen ohne Sauerstoffsättigungen auftreten. Bei gesunden Testpersonen, bei denen durch akustische und mechanische

Stimuli Aufwachreaktionen provoziert wurden, stellte man einen signifikanten Anstieg der Herzfrequenzvariabilität und insbesondere ihrer sympathischen Komponente fest [32]. Die resultierende Hyperpnoe nach einer Aufwachreaktion dehnt die peripheren afferenten Fasern der Lunge, was mit einer vagolytischen Reaktion (Hering-Breuer-Reflex) assoziiert ist und zusammen mit erregungsbedingten Erhöhungen des Sympathikotonus die Herzfrequenz steigert [19, 25, 33, 34]. Des Weiteren zeigten Horner et al., dass spontane Aufwachreaktionen kombiniert mit einem akuten Anstieg der Herzfrequenz bei Hunden mithilfe von Blockaden des Sympathikus verhindert werden konnten [33].

Sowohl OSA- als auch ZSA-Patienten weisen im Vergleich zu Kontrollpatienten einen höheren Sympathikotonus auf ([35, 36]; siehe ▶ **Abb. 1**). Dieser ist nicht nur während einer Schlafapnoe-Episode, sondern auch tagsüber erhöht [35, 36]. Folgen sind eine erhöhte Herzfrequenz und ein erhöhter Blutdruck, ebenfalls mit ausgeprägteren Effekten während der Schlafphase [35–37].

Intrathorakale Druckschwankungen

Obstruktive Apnoen und Hypopnoen führen zu einem inspiratorischen Einsatz der Atemhilfsmuskulatur, um den kollabierten oberen Atemwegen entgegenzuwirken. Dadurch kann ein negativer intrathorakaler Druck von bis zu -80 mm Hg entstehen [16]. Beim Menschen ist der durch das Müller-Manöver (simulierte obstruktive Apnoe) hervorgerufene negative intrathorakale Druck mit einem erheblichen Anstieg der postganglionären sympathischen Nervenaktivität um mehr als 200% verbunden. Dies führt zu einem signifikanten Anstieg des mittleren Blutdrucks am Ende der Apnoe [38]. Gleichzeitig führt ein negativer intrathorakaler Druck während ineffektiver Inspiration zu einer ausgeprägten, aber transienten vagalen Aktivierung, die mit einer deutlichen Verkürzung der atrialen Refraktärzeit und Aktionspotentialdauer als auch einer Zunahme der VHF-Induzierbarkeit vergesellschaftet ist [39]. Die Erhöhung der atrialen und ventrikulären Wandspannung bei Patienten mit OSA wird mit den Schwankungen der intrathorakalen Druckverhältnisse sowie dem nächtlichen Blutdruckanstieg assoziiert [16, 40, 41]. Durch erhöhte

negative intrathorakale Druckverhältnisse werden der venöse Rückfluss zum Herzen und die atriale und ventrikuläre Vorlast erhöht [42, 43]. Simulierte OSA ist bei gesunden Versuchspersonen mit einer akuten Zunahme des Durchmessers der proximalen Aorta, des links ventrikulären sowie atrialen Volumens, gemessen durch Echokardiographie, sowie der Reduzierung der links ventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) assoziiert [44–46]. Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und schwerer OSA sinkt der ösophageale Druck (P_{es}) um 2 mmHg und der systolische Blutdruck steigt um 14 mmHg während des Non-REM-Schlafes (Schlafstadium 2) [40]. Folglich nimmt die systolische links ventrikuläre transmurale Wandspannung ($LVP_{tm} = \text{arterieller Blutdruck} + \text{Betrag des negativen intrathorakalen Druckes}$) verglichen mit dem Wachzustand um 16 mmHg zu [40]. Diese Erhöhung der linksventrikulären Nachlast ist vor allem in Ventilationsphasen nach einer Apnoeperiode zu beobachten [40]. Durch eine Kombination der Blutdrucksenkung sowie der Erhöhung des P_{es} durch eine CPAP-Therapie konnte die systolische LVP_{tm} während des Schlafstadiums 2 um 20 mmHg reduziert werden [40]. Dieses Phänomen kann auf die Vorhofwände übertragen werden, welche aufgrund der geringeren Wanddicke im Vergleich zum linken Ventrikel sensibler auf die Erhöhung der linksventrikulären transmuralen Wandspannung reagieren.

Chronische arrhythmogene Mechanismen

Strukturelles Remodeling der Vorhöfe

Repetitive obstruktive respiratorische Ereignisse können durch wiederholte mechanische Vorhofdehnung und häufige Episoden von Des- und Reoxygenierung strukturelles Remodeling sowie Myokardschäden verursachen [31, 42, 43, 47]. Zudem ist die zyklische Des- und Reoxygenierung im Zusammenhang mit der Schlafapnoe vergleichbar mit einer Ischämie oder Reperfusionsschäden, die die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, das Auftreten von Gefäßentzündungen und den Blutdruck

Somnologie <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00271-8>
© Der/die Autor(en) 2020

V. Vaas · C. Fisser · M. Tafelmeier · D. Linz · M. Arzt

Interaktionen schlafbezogener Atmungsstörungen mit Vorhofflimmern. Pathophysiologie und Klinik

Zusammenfassung

Hintergrund. Vorhofflimmern (VHF) ist die häufigste Herzrhythmusstörung. Sowohl die zentrale als auch die obstruktive Schlafapnoe interagieren mit dieser Erkrankung. Intermittierende Hypoxie, oxidativer Stress, wiederkehrende Aufwachreaktionen, intrathorakale Druckveränderungen und atriales Remodeling können im Rahmen einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) zu VHF führen.

Ziel. Dieser Artikel stellt die komplexen Zusammenhänge und Erkenntnisse jüngster Forschungen bezüglich SBAS und VHF sowie die Therapiemöglichkeiten dar.

Material und Methoden. Es erfolgten eine Literaturrecherche von Original- und Übersichtsartikeln sowie Metaanalysen, die zwischen 1963 und 2020 in der PubMed-Datenbank veröffentlicht wurden.

Ergebnisse. Die Erkenntnisse der Studien weisen auf einen bidirektionalen kausalen Zusammenhang zwischen SBAS und VHF hin.

Die pathophysiologischen Auswirkungen der obstruktiven und zentralen Schlafapnoe auf VHF sind unterschiedlich. Die Studien, die die Effekte einer Therapie der SBAS auf das Rezidivrisiko von VHF nach Intervention (Kardioversion oder Pulmonalvenenisolation) untersuchen, ergeben bisher kein eindeutiges Bild.

Diskussion. Bisherige Studien bestätigen multiple Interaktionen zwischen SBAS und VHF. Aufgrund widersprüchlicher Ergebnisse hinsichtlich der Effekte einer positiven Atemwegsdrucktherapie auf das Rezidivrisiko von VHF nach Interventionen sind weitere Studien nötig.

Schlüsselwörter

Schlafbezogene Atmungsstörungen · Vorhofflimmern · Partiale Arrhythmien · Continuous positive airway pressure · Adaptive Servoventilation

Interactions between sleep apnea and atrial fibrillation. Pathophysiology and symptoms

Abstract

Background. Atrial fibrillation (AF) is the most common cardiac arrhythmia. Central as well as obstructive sleep apnea interact with this condition. Intermittent hypoxia, oxidative stress, repeated awakening, intrathoracic pressure swings, and atrial remodeling as part of sleep-disordered breathing (SDB) can lead to AF.

Objectives. This article focuses on the complex relationship and recent research findings concerning SDB and AF, as well as the therapeutic options.

Materials and Methods. A literature search was conducted of original and review articles, as well as meta-analyses, published in the PubMed database between 1963 and 2020.

Results. The findings of the studies indicate a bidirectional relationship between SDB and

AF. The pathophysiological consequences of obstructive and central sleep apnea vary. The studies evaluating the effects SDB treatment on the recurrence of AF after intervention (e.g., cardioversion and pulmonary vein isolation) do not yet provide a clear picture.

Conclusions. Previous studies suggest multiple interactions between SDB and AF. Considering the conflicting results on the effects of positive airway pressure treatment on the risk of recurrence of AF after intervention, further studies are needed.

Keywords

Sleep-disordered breathing · Atrial fibrillation · Partial arrhythmia · Continuous positive airway pressure · Adaptive servoventilation

erhöhen [48]. All diese Faktoren können Myokardschäden verursachen [48]. Auf die relativ dünnen Wände der Vorhöfe wirken sich diese Effekte besonders aus [31, 47]. Intermittierende Hypoxie bei Ratten bewirkte nach vier Wochen simulierter Schlafapnoe Vorhoffleitungs-

anomalien, die mit einer Connexin-Dysregulation und einer erhöhten Vorhoffibrose verbunden sind [49]. Weitere Studien stützen die Beobachtung von strukturellen Anomalien wie Vorhoffibrose, Herunterregulierung oder Lateralisierung von Connexin 43 und einer

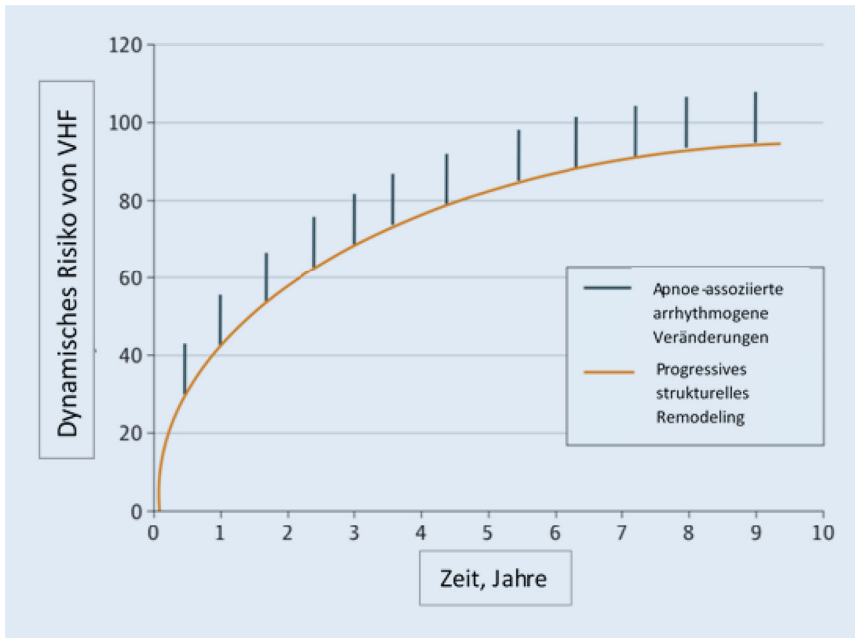


Abb. 2 ▲ Apnoeassoziierte arrhythmogene Veränderungen und progressives strukturelles Remodeling in Korrelation zum Risiko von Vorhofflimmern (VHF) [52]

erhöhten autonomen Nervendichte [49, 50]. Dementsprechend zeigten Patienten mit lang andauernder OSA deutliche atriale strukturelle Veränderungen [49]. Zusätzliche Komorbiditäten wie Adipositas und Bluthochdruck sind weitere Risikofaktoren für ein progressives atriales Remodeling [51]. In **Abb. 2** wird der Zusammenhang von apnoeassoziierten Arrhythmien und progressivem strukturellem Remodeling veranschaulicht [52].

Elektrophysiologisches Remodeling der Vorhöfe

Tsai et al. haben diese Umbauprozesse untersucht und dabei nachweislich dehnungsaktivierte Kalziumkanäle festgestellt [53]. Auch Lebek et al. wiesen eine signifikant erhöhte CaMKII-Aktivität bei Patienten mit SBAS im Vergleich zu Patienten ohne SBAS nach [54]. Durch diese entsteht ein signifikanter Repolarisationsgradient, welcher frühe und verspätete Depolarisationen begünstigt und somit kardiale Arrhythmien entstehen lässt [53, 54]. In einem Tiermodell der OSA führt negativer Trachealdruck zu einer ausgeprägten Verkürzung der atrialen effektiven Refraktärzeit (ERP) und einer erhöhten Induzierbarkeit von VHF, die durch sympathische α - und β -Wege,

vagale Aktivierung und ganglionäre Plexus vermittelt werden [55]. Im Gegensatz dazu verlängern die Blutgasveränderungen infolge der OSA (Hyperkapnie) die ERP und verlangsamen die Reizweiterleitung [55]. Während ERP-Änderungen sich simultan mit der $p\text{CO}_2$ -Korrektur normalisieren, bleiben Veränderungen der Leitungsgeschwindigkeit bestehen und führen zu einer erhöhten Vorhofflimmeranfälligkeit [55]. Außerdem provozieren Aufwachreaktionen durch die akute Hyperaktivierung des sympathischen Nervensystems eine koronare Vasokonstriktion [56], die zu einer Mikroischämie führen können. Diese kann die Streuung der Myokardrepolarisation verstärken sowie verlängern [57].

Therapie und Behandlungsmöglichkeiten

Zur Therapie des Vorhofflimmerns kommen pharmakologische und nichtpharmakologische Maßnahmen wie beispielsweise Kardioversion oder Katheterablation zum Einsatz [2]. Im Nachfolgenden wird näher auf die Rhythmuskontrolle bei SBAS-Patienten mit und ohne CPAP-Therapie sowie auf die Effekte der CPAP-Therapie auf nicht rhythmisierende Behandlungsstrategien eingegangen.

Rhythmuskontrolle bei SBAS-Patienten mit und ohne CPAP-Therapie

Die obstruktive Schlafapnoe und eine niedrige nächtliche Sauerstoffsättigung sind mit einer erhöhten Rezidivrate von VHF nach einer initial erfolgreichen Kardioversion assoziiert [58]. In Beobachtungsstudien wiesen VHF-Patienten, deren OSA mittels CPAP behandelt wurde ($n=39$), innerhalb der ersten 12 Monate nach elektrischer Kardioversion ein geringeres VHF-Rezidivrisiko auf als Patienten mit unbehandelter OSA (42 versus 82%; $P=0,01$). Das Rezidivrisiko der VHF-Patienten mit behandelter OSA war ähnlich wie bei Patienten ohne OSA (42 versus 53%) [10]. Aktuell wurde erstmals in einer kleinen randomisierten Studie geprüft, ob die Behandlung einer obstruktiven Schlafapnoe mittels CPAP-Therapie das Risiko eines VHF-Rezidivs nach elektrischer Kardioversion senkt (CPAP $n=12$ und Kontrollen $n=13$). Hinsichtlich der Rezidivrate (25%) und der Zeitdauer bis zum Rezidiv des VHF (129 vs. 109 Tage) zeigte sich im Vergleich der CPAP- mit der Kontrollgruppe kein Unterschied [59]. Jedoch ist die Aussagekraft der Studie zum Beispiel aufgrund der geringen Fallzahlen nicht ausreichend, um einen Effekt der CPAP-Therapie auf das VHF-Rezidivrisiko nach Kardioversion auszuschließen.

In einer Beobachtungsstudie mit 3000 Patienten, die eine Pulmonalvenenisolation erhielten, erlitten 32% der Gruppe ohne CPAP-Therapie ein VHF-Rezidiv, während dies bei nur 21% der Patienten mit effektiver CPAP-Therapie der Fall war ($p=0,003$) [60]. Bei einer Gruppe von 62 OSA-Patienten, die sich einer Pulmonalvenenisolation unterzogen, ist die CPAP-Therapie im Vergleich zur unbehandelten OSA mit einer höheren VHF-Rezidivfreiheit 12 Monate nach dem Eingriff assoziiert (71,9% vs. 36,7%; $P=0,01$). Diese Rate ist vergleichbar mit Patienten ohne OSA [61]. Darüber hinaus ist das Risiko eines Versagens der Katheterablationstherapie bei Patienten mit VHF ($n=174$) unabhängig mit dem Schweregrad der OSA assoziiert [62]. Die Wahrscheinlichkeit eines

Rezidivs lag bei Patienten ohne OSA bei 52 %, bei Patienten mit schwerer OSA bei 86 % [62, 63]. Zusammenfassend deuten die bisherigen Beobachtungsstudien und elektrophysiologische Studien darauf hin, dass OSA zur Entstehung von VHF und zu einem VHF-Rezidiv nach elektrischer Kardioversion oder Pulmonalvenenisolation beitragen kann und somit die Effekte antiarrhythmischer Therapiestrategien bei Patienten mit VHF limitiert [16]. Zudem weisen nichtrandomisierte Beobachtungsstudien darauf hin, dass CPAP dazu beitragen kann, den Sinusrhythmus bei Patienten mit VHF, die an OSA leiden, aufrechtzuerhalten [2]. Deshalb wird bereits die klinische Diagnostik und Therapie der OSA zur Vermeidung von VHF-Rezidiven und Verbesserung der Behandlung des VHF empfohlen [2].

Eine Verbesserung der Herzfunktion führt zu einer Abnahme von Apnoen und Hypopnoen [64]. Dieser Zusammenhang ist z. B. bei Patienten nach Herztransplantation [65], in der Frühphase nach Myokardinfarkt [66] sowie unter medikamentöser Therapie der Herzinsuffizienz etabliert [67, 68] und gilt auch für die Rhythmisierung von Patienten mit VHF [69]. Beobachtungsstudien zeigen, dass durch eine Kardioversion eine sofortige Reduktion der SBAS aufgrund einer signifikanten Abnahme der zentralen respiratorischen Ereignisse festgestellt werden kann [69]. Beispielsweise sinkt bei einem Kollektiv von Patienten mit VHF und Vorhofflattern ($n = 138$; 86,2 % mit VHF; 13,8 % mit Vorhofflattern) unmittelbar nach der Kardioversion der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) signifikant ($23,4 \pm 16,3$ vs. $16,3 \pm 11,5/h$; $p < 0,001$) [69]. Zudem nimmt die Anzahl der CSA-Patienten signifikant von 53 auf 23 ab ($p < 0,001$) [69]. Auch der mittels einer Pulmonalvenenisolation hergestellte Sinusrhythmus ist mit einer signifikanten Abnahme des AHI assoziiert ($p = 0,002$) [70]. Bei Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus bleibt der AHI signifikant erniedrigt ($p < 0,01$), jedoch nicht bei Patienten mit VHF-Rezidiv [70].

Das Ziel der laufenden prospektiven Beobachtungsstudie CONSIDER AF (ClinicalTrials.gov: NCT02877745) ist es, Patientengruppen (u. a. Patienten mit

OSA und ZSA) mit einem erhöhten peri- und postoperativem Risiko nach koronarer Bypassoperation zu identifizieren. Die Ergebnisse dieser Studie können dazu beitragen, das perioperative Management von Patienten mit und ohne SBAS zu optimieren, und als Grundlage für künftige Interventionsstudien zu dienen [71]. In einer groß angelegten Substudie (CONSIDER AF – OBSERVATION: Identification of obstructive sleep apnoea as a novel and potentially treatable risk factor for postoperative de-novo silent and symptomatic atrial fibrillation after elective coronary artery bypass grafting surgery) soll zukünftig der Einfluss von OSA auf das Auftreten von postoperativ neu diagnostiziertem Vorhofflattern untersucht werden. Die Patienten der Substudie werden dafür postoperativ mittels Langzeit-EKG und einem Smartphone kompatiblen Herzmonitor hinsichtlich des Auftretens von postoperativ neu diagnostiziertem Vorhofflattern überwacht. Weitere Ergebnisse von randomisierten und größeren Studien, wie z. B. von Traaen et al. [72], sind in den nächsten Jahren zu erwarten. Dies ist die erste randomisierte kontrollierte Studie, die Daten über die Auswirkungen einer CPAP-Therapie bei Patienten mit paroxysmalem VHF und SBAS liefern wird [72].

Effekte der CPAP-Therapie auf nicht rhythmisierende Behandlungsstrategien

Die nächtliche Behandlung der OSA mit CPAP reduziert sowohl nachts als auch tagsüber die Aktivität des sympathischen Nervensystems [73, 74]. Des Weiteren wurde bei einem Kollektiv von Patienten mit Herzinsuffizienz, reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion und OSA gezeigt, dass CPAP akut die linksventrikuläre Wandspannung reduziert [40]. Zudem wurde in einem Großtiermodell der OSA gezeigt, dass es auch einige Stunden nach Beendigung der CPAP-Therapie zu einer Reduktion des linksventrikulären enddiastolischen Volumens und zur Steigerung der Ejektionsfraktion kam [75].

Fazit für die Praxis

Die Prävalenz von Vorhofflattern (VHF) ist bei Patienten mit einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) deutlich höher als bei Menschen ohne SBAS. Die zugrunde liegenden Mechanismen sind akut transiente (intermittierende Hypoxie, sympathovagale Aktivierung, intrathorakale Druckschwankungen) sowie chronisch arrhythmogene Mechanismen (atriales Remodeling). Verschiedene nichtrandomisierte Studien beobachten eine geringere VHF-Rezidivrate nach einer initiativ erfolgreichen Rhythmuskontrolle durch die Therapie der SBAS bei diesen Patienten. Deshalb wird die klinische Diagnostik und Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) zur Vermeidung von VHF-Rezidiven und Verbesserung der Behandlung des VHF empfohlen. Dennoch besteht zu diesem Thema noch weiterer Forschungsbedarf in randomisierten Studien. Des Weiteren wird in den meisten Studien nicht zwischen OSA und zentraler Schlafapnoe (ZSA) differenziert, daher treffen die genannten Schlussfolgerungen für ZSA nur eingeschränkt zu.

Korrespondenzadresse

Victoria Vaas

Schlafmedizinisches Zentrum der Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
victoria.vaas@stud.uni-regensburg.de

Funding. Open Access funding enabled and organized by Projekt DEAL.

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. V. Vaas, C. Fisser, M. Tafelmeier, D. Linz² und M. Arzt geben an, dass kein Interessenkonflikt besteht.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Open Access. Dieser Artikel wird unter der Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz veröffentlicht, welche die Nutzung, Vervielfältigung, Bearbeitung, Verbreitung und Wiedergabe in jegli-

chem Medium und Format erlaubt, sofern Sie den/die ursprünglichen Autor(en) und die Quelle ordnungsgemäß nennen, einen Link zur Creative Commons Lizenz beifügen und angeben, ob Änderungen vorgenommen wurden.

Die in diesem Artikel enthaltenen Bilder und sonstiges Drittmaterial unterliegen ebenfalls der genannten Creative Commons Lizenz, sofern sich aus der Abbildungslegende nichts anderes ergibt. Sofern das betreffende Material nicht unter der genannten Creative Commons Lizenz steht und die betreffende Handlung nicht nach gesetzlichen Vorschriften erlaubt ist, ist für die oben aufgeführten Weiterverwendungen des Materials die Einwilligung des jeweiligen Rechteinhabers einzuholen.

Weitere Details zur Lizenz entnehmen Sie bitte der Lizenzinformation auf <http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/deed.de>.

Literatur

- Schnabel RB, Yin X, Gona P, Larson MG, Beiser AS, McManus DD et al (2015) 50 year trends in atrial fibrillation prevalence, incidence, risk factors, and mortality in the Framingham Heart Study: a cohort study. *Lancet* 386:154–162. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61774-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61774-8)
- Kirchhof P, Benussi S, Kotecha D, Ahlsson A, Atar D, Casadei B et al (2016) 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J* 37:2893–2962. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw210>
- Kishore A, Vail A, Majid A, Dawson J, Lees KR, Tyrrell PJ, Smith CJ (2014) Detection of atrial fibrillation after ischemic stroke or transient ischemic attack: a systematic review and meta-analysis. *Stroke* 45:520–526. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.003433>
- Henriksson KM, Farahmand B, Åsberg S, Edvardsson N, Terént A (2012) Comparison of cardiovascular risk factors and survival in patients with ischemic or hemorrhagic stroke. *Int J Stroke* 7:276–281. <https://doi.org/10.1111/j.1747-4949.2011.00706.x>
- Grond M, Jauss M, Hamann G, Stark E, Veltkamp R, Nabavi D et al (2013) Improved detection of silent atrial fibrillation using 72-hour Holter ECG in patients with ischemic stroke: a prospective multicenter cohort study. *Stroke* 44:3357–3364. <https://doi.org/10.1161/STROKEAHA.113.001884>
- Kotecha D, Holmes J, Krum H, Altman DG, Manzano L, Cleland JGF et al (2014) Efficacy of β blockers in patients with heart failure plus atrial fibrillation: an individual-patient data meta-analysis. *Lancet* 384:2235–2243. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)61373-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)61373-8)
- Chun KRJ, Brugada J, Elvan A, Gellér L, Busch M, Barrera A et al (2017) The impact of cryoballoon versus radiofrequency ablation for paroxysmal atrial fibrillation on healthcare utilization and costs: an economic analysis from the FIRE AND ICE trial. *J Am Heart Assoc*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.006043>
- Lau DH, Nattel S, Kalman JM, Sanders P (2017) Modifiable risk factors and atrial fibrillation. *Circulation* 136:583–596. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.023163>
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N et al (2015) Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 3:310–318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Kanagala R, Murali NS, Friedman PA, Ammash NM, Gersh BJ, Ballman KV et al (2003) Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation* 107:2589–2594. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000068337.25994.21>
- Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE et al (2004) Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110:364–367. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E>
- Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM (2008) Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J* 29:1662–1669. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehn214>
- Bitter T, Langer C, Vogt J, Lange M, Horstkotte D, Oldenburg O (2009) Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int* 106:164–170. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2009.0164>
- Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL et al (2006) Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 173:910–916. <https://doi.org/10.1164/rccm.200509-1442OC>
- Leung RST, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu K-L, Bradley TD (2005) Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep* 28:1543–1546. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.12.1543>
- Rossi VA, Stradling JR, Kohler M (2013) Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J* 41:1439–1451. <https://doi.org/10.1183/09031936.00128412>
- Li L, Wang Z-W, Li J, Ge X, Guo L-Z, Wang Y et al (2014) Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 16:1309–1314. <https://doi.org/10.1093/europace/euu066>
- Peng Y-J, Yuan G, Ramakrishnan D, Sharma SD, Bosch-Marce M, Kumar GK et al (2006) Heterozygous HIF-1 α deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol (lond)* 577:705–716. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114033>
- Daly MD, Scott MJ (1963) The cardiovascular responses to stimulation of the carotid body chemoreceptors in the dog. *J Physiol* 165:179–197. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1963.sp007051>
- Prabhakar NR, Kumar GK (2004) Oxidative stress in the systemic and cellular responses to intermittent hypoxia. *Biol Chem* 385:217–221. <https://doi.org/10.1515/BC.2004.015>
- Peng Y, Yuan G, Overholt JL, Kumar GK, Prabhakar NR (2003) Systemic and cellular responses to intermittent hypoxia: evidence for oxidative stress and mitochondrial dysfunction. *Adv Exp Med Biol* 536:559–564. https://doi.org/10.1007/978-1-4419-9280-2_71
- Chen L, Zhang J, Gan TX, Chen-Lzu Y, Hasday JD, Karmazyn M et al (2008) Left ventricular dysfunction and associated cellular injury in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *J Appl Physiol* 104:218–223. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00301.2007>
- Liu J-N, Zhang J-X, Lu G, Qiu Y, Di Yang, Yin G-Y, Zhang X (2010) The effect of oxidative stress in myocardial cell injury in mice exposed to chronic intermittent hypoxia. *Chin Med J* 123:74–78
- Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias M, Hernanz A, Peña M, Piérola J et al (2009) Effects of CPAP on oxidative stress and nitrate efficiency in sleep apnoea: A randomised trial. *Thorax* 64:581–586. <https://doi.org/10.1136/thx.2008.100537>
- de Daly MB, Scott MJ (1958) The effects of stimulation of the carotid body chemoreceptors on heart rate in the dog. *J Physiol* 144:148–166. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.1958.sp006092>
- Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G (2012) Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnoea syndrome. *Auton Neurosci* 169:7–11. <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2012.02.005>
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA (1983) Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnoea syndrome. *Am J Cardiol* 52:490–494. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(83\)90013-9](https://doi.org/10.1016/0002-9149(83)90013-9)
- Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF (1985) Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnoea. *Chest* 88:335–340. <https://doi.org/10.1378/chest.88.3.335>
- Koehler U, Fus E, Grimm W, Pankow W, Schäfer H, Stammnitz A, Peter JH (1998) Heart block in patients with obstructive sleep apnoea: pathogenetic factors and effects of treatment. *Eur Respir J* 11:434–439. <https://doi.org/10.1183/09031936.98.11020434>
- Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R (1982) Bradycardia during sleep apnoea. Characteristics and mechanism. *J Clin Invest* 69:1286–1292. <https://doi.org/10.1172/jci110568>
- Lin Z, Woehle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, Oldenburg O (2015) The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 104:705–718. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0859-7>
- Ferri R, Manconi M, Aricò D, Punjabi NM, Zucconi M (2013) Experimentally induced arousals do not elicit periodic leg motor activity during sleep in normal subjects. *Sleep Med* 14:85–90. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2012.09.021>
- Horner RL, Brooks D, Kozar LF, Tse S, Phillipson EA (1995) Immediate effects of arousal from sleep on cardiac autonomic outflow in the absence of breathing in dogs. *J Appl Physiol* 79:151–162. <https://doi.org/10.1152/jappl.1995.79.1.151>
- Pinto JM, Garpestad E, Weiss JW, Bergau DM, Kirby DA (1993) Hemodynamic changes associated with obstructive sleep apnea followed by arousal in a porcine model. *J Appl Physiol* 75:1439–1443. <https://doi.org/10.1152/jappl.1993.75.4.1439>
- Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G (1988) Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens* 6:S529–S531. <https://doi.org/10.1097/00004872-198812040-00166>
- Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J (1994) Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med* 120:382–388. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-120-5-199403010-00005>
- Xu J, Ding N, Zhang X, Wang N, Sun B, Zhang R et al (2018) Nocturnal blood pressure fluctuation and associated influential factors in severe obstructive

- sleep apnea patients with hypertension. *Sleep Breath* 22:1045–1052. <https://doi.org/10.1007/s11325-018-1634-6>
38. Somers VK, Dyken ME, Skinner JL (1993) Autonomic and hemodynamic responses and interactions during the Mueller maneuver in humans. *J Auton Nerv Syst* 44:253–259. [https://doi.org/10.1016/0165-1838\(93\)90038-v](https://doi.org/10.1016/0165-1838(93)90038-v)
 39. Linz D, Schotten U, Neuberger H-R, Böhm M, Wirth K (2011) Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm* 8:1436–1443. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.03.053>
 40. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, Floras JS, Bradley TD (1998) Effects of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation* 98:2269–2275. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.98.21.2269>
 41. Fisser C, Götz K, Hetzeneker A, Debl K, Zeman F, Hamer OW et al (2020) Obstructive sleep apnoea but not central sleep apnoea is associated with left ventricular remodelling after acute myocardial infarction. *Clin Res Cardiol.* <https://doi.org/10.1007/s00392-020-01684-z>
 42. Chan KH, Wilcox I (2010) Obstructive sleep apnea: novel trigger and potential therapeutic target for cardiac arrhythmias. *Expert Rev Cardiovasc Ther* 8:981–994. <https://doi.org/10.1586/erc.10.80>
 43. Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH et al (2012) Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm* 9:321–327. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2011.10.017>
 44. Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P, Romero-Corral A, Korinek J et al (2008) Dynamic changes of left ventricular performance and left atrial volume induced by the mueller maneuver in healthy young adults and implications for obstructive sleep apnea, atrial fibrillation, and heart failure. *Am J Cardiol* 102:1557–1561. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2008.07.050>
 45. Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, Bruce CJ, Pressman GS, Leinveber P et al (2010) Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: a possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging* 3:282–289. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.109.901561>
 46. Stöwhas A-C, Namdar M, Biaggi P, Russi EW, Bloch KE, Stradling JR, Kohler M (2011) The effect of simulated obstructive apnea and hypopnea on aortic diameter and BP. *Chest* 140:675–680. <https://doi.org/10.1378/chest.10-2799>
 47. Kasai T, Bradley TD (2011) Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 57:119–127. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2010.08.627>
 48. Kohler M, Stradling JR (2010) Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol* 7:677–685. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.145>
 49. Iwasaki Y-K, Kato T, Xiong F, Shi Y-F, Naud P, Maguy A et al (2014) Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol* 64:2013–2023. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2014.05.077>
 50. Zhao J, Xu W, Yun F, Zhao H, Li W, Gong Y et al (2014) Chronic obstructive sleep apnea causes atrial remodeling in canines: mechanisms and implications. *Basic Res Cardiol* 109:427. <https://doi.org/10.1007/s00395-014-0427-8>
 51. Linz D, Linz B, Hohl M, Böhm M (2016) Atrial arrhythmogenesis in obstructive sleep apnea: Therapeutic implications. *Sleep Med Rev* 26:87–94. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.03.003>
 52. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P et al (2018) Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 3:532–540. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095>
 53. Tsai C-T, Chiang F-T, Tseng C-D, Yu C-C, Wang Y-C, Lai L-P et al (2011) Mechanical stretch of atrial myocyte monolayer decreases sarcoplasmic reticulum calcium adenosine triphosphatase expression and increases susceptibility to repolarization alternans. *J Am Coll Cardiol* 58:2106–2115. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2011.07.039>
 54. Lebek S, Pichler K, Reuthner K, Trum M, Tafelmeier M, Mustroph J, a (2020) Enhanced caMKII-dependent late I_{na} induces atrial proarrhythmic activity in patients with sleep-disordered breathing. *Circ Res* 126:603–615. <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.119.315755>
 55. Stevenson IH, Roberts-Thomson KC, Kistler PM, Edwards GA, Spence S, Sanders P, Kalman JM (2010) Atrial electrophysiology is altered by acute hypercapnia but not hypoxemia: implications for promotion of atrial fibrillation in pulmonary disease and sleep apnea. *Heart Rhythm* 7:1263–1270. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2010.03.020>
 56. Verrier RL, Dickerson LW (1991) Autonomic nervous system and coronary blood flow changes related to emotional activation and sleep. *Circulation* 83:II-81–II-89
 57. Andreas S, Breska B, Schaumann A, Gonska B, Kreuzer H (1995) Obstructive sleep apnoea and signal averaged electrocardiogram. *Eur Respir J* 8:546–550
 58. Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK (2007) Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol* 49:565–571. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2006.08.060>
 59. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK (2019) The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 278:133–136. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2018.11.100>
 60. Patel D, Mohanty P, Di Biase L, Shaheen M, Lewis WR, Quan K et al (2010) Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 3:445–451. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.109.858381>
 61. Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K et al (2013) Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 62:300–305. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052>
 62. Mattiello M, Nadal M, Tamborero D, Berrueto A, Montserrat J, Embid C et al (2010) Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace* 12:1084–1089. <https://doi.org/10.1093/europace/euq128>
 63. Bitter T, Nölker G, Vogt J, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O (2012) Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:18–25. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02148.x>
 64. Arzt M, Bradley TD (2006) Treatment of sleep apnea in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 173:1300–1308. <https://doi.org/10.1164/rccm.200511-1745PP>
 65. Mansfield DR, Solin P, Roebuck T, Bergin P, Kaye DM, Naughton MT (2003) The effect of successful heart transplant treatment of heart failure on central sleep apnea. *Chest* 124:1675–1681. <https://doi.org/10.1378/chest.124.5.1675>
 66. Buchner S, Greimel T, Hetzeneker A, Luchner A, Hamer OW, Debl K et al (2012) Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 40:1173–1179. <https://doi.org/10.1183/09031936.00172211>
 67. Walsh JT, Andrews R, Starling R, Cowley AJ, Johnston ID, Kinnear WJ (1995) Effects of captopril and oxygen on sleep apnoea in patients with mild to moderate congestive cardiac failure. *Br Heart J* 73:237–241
 68. Dark DS, Pingleton SK, Kerby GR, Crabb JE, Gollub SB, Glatter TR, Dunn MI (1987) Breathing pattern abnormalities and arterial oxygen desaturation during sleep in the congestive heart failure syndrome. Improvement following medical therapy. *Chest* 91:833–836. <https://doi.org/10.1378/chest.91.6.833>
 69. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O (2016) Cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter into sinus rhythm reduces nocturnal central respiratory events and unmask obstructive sleep apnoea. *Clin Res Cardiol* 105:451–459. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0940-2>
 70. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsunooka H, Hirata Y et al (2012) Radiofrequency catheter ablation of persistent atrial fibrillation decreases a sleep-disordered breathing parameter during a short follow-up period. *Circ J* 76:2096–2103. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-12-0014>
 71. Tafelmeier M, Knapp M, Lebek S, Floerchinger B, Camboni D, Wittmann S et al (2019) Rationale and design of the CONSIDER AF study. *Somnologie* 23:17–28. <https://doi.org/10.1007/s11818-019-0196-6>
 72. Traaen GM, Aakerøy L, Hunt T-E, Øverland B, Lyseggen E, Aukrust P et al (2018) Treatment of sleep apnea in patients with paroxysmal atrial fibrillation: design and rationale of a randomized controlled trial. *Scand Cardiovasc J* 52:372–377. <https://doi.org/10.1080/14017431.2019.1567933>
 73. Kohler M, Stoewhas A-C, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, Stradling JR (2011) Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 184:1192–1199. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-0964OC>
 74. Kohler M, Peppereil JCT, Casadei B, Craig S, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJO (2008) CPAP and measures of cardiovascular risk in males with OSAS. *Eur Respir J* 32:1488–1496. <https://doi.org/10.1183/09031936.00026608>
 75. Genovese J, Huberfeld S, Tarasiuk A, Moskowitz M, Scharf SM (1995) Effects of CPAP on cardiac output in pigs with pacing-induced congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 152:1847–1853. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.6.8520745>