



Ventrikuläre Arrhythmien bei obstruktiver und zentraler Schlafapnoe

Paul Brandts · Michael Arzt · Christoph Fisser

Schlafmedizinisches Zentrum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland

Zusammenfassung

Hintergrund: Ventrikuläre Arrhythmien treten mit einer hohen Prävalenz auf und sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert. Sowohl die obstruktive (OSA) als auch die zentrale (ZSA) Schlafapnoe können auf Grund ihrer Pathophysiologie zu vermehrten ventrikulären Arrhythmien beitragen.

Ziel: Dieser Artikel soll die komplexen Zusammenhänge und Erkenntnisse jüngster Forschungen bezüglich schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) und ventrikulärer Arrhythmien und deren Therapiemöglichkeiten beleuchten.

Material und Methoden: Es erfolgte eine Literaturrecherche basierend auf prospektiven, retrospektiven, klinischen und experimentellen Studien sowie Reviews, Metaanalysen und aktuellen Leitlinien, die seit 2014 in der Medline-Datenbank gelistet wurden.

Ergebnisse: Es besteht ein bidirektionaler Zusammenhang zwischen der SBAS und ventrikulären Arrhythmien. Intermittierende Hypoxie, oxidativer Stress, wiederkehrende Arousals, intrathorakale Druckschwankungen und kardiales Remodeling tragen im Rahmen der SBAS zu einer erhöhten ventrikulären Arrhythmieeigung bei. Der Schweregrad der OSA, gemessen mittels Apnoe-Hypopnoe-Index, ist mit der Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien assoziiert. Ähnliche Ergebnisse liegen für Patienten mit ZSA und Herzinsuffizienz vor. Studien zu ventrikulären Arrhythmien bei ZSA-Patienten ohne Herzinsuffizienz fehlen. Eine Positivdrucktherapie (PAP) bei OSA- oder ZSA-Patienten führte in verschiedenen Studien zu einer reduzierten Anzahl an ventrikulären Arrhythmien. Dieser Zusammenhang konnte jedoch nicht in allen Studien bestätigt werden. Ventrikuläre Arrhythmien treten bei der OSA gehäuft nachts auf, bei der ZSA gleichmäßig über den Tag verteilt.

Diskussion: Bisherige Studien weisen einen Zusammenhang zwischen der OSA bzw. der ZSA und ventrikulären Arrhythmien trotz unterschiedlicher Pathophysiologie nach. Hinsichtlich des Effektes der PAP auf ventrikuläre Arrhythmien bei Patienten mit OSA und ZSA sind weitere Studien erforderlich.

Schlüsselwörter

Schlafbezogene Atmungsstörungen · Herzerkrankungen · Hypoxämie · Kontinuierliche Positivdruckbeatmung · Adaptive Servoventilation

Einleitung

Ventrikuläre Arrhythmien treten in der allgemeinen Bevölkerung mit zunehmendem Alter auf, bei unter 20-Jährigen mit einer Häufigkeit von bis zu 0,6% und bei 50-jährigen von bis zu 2,7%. Unter Patienten mit Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejekti-

onsfraktion (HFrEF) leiden bis zu 80% an ventrikulären Arrhythmien, und diese sind mit einer hohen Morbidität und Mortalität assoziiert [1, 2].

Zu den pathophysiologischen Mechanismen ventrikulärer Arrhythmien zählen eine gesteigerte regelrechte Erregungsbildung kardialer Aktionspotenziale, eine abnormale Erregungsbildung oder Erre-



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

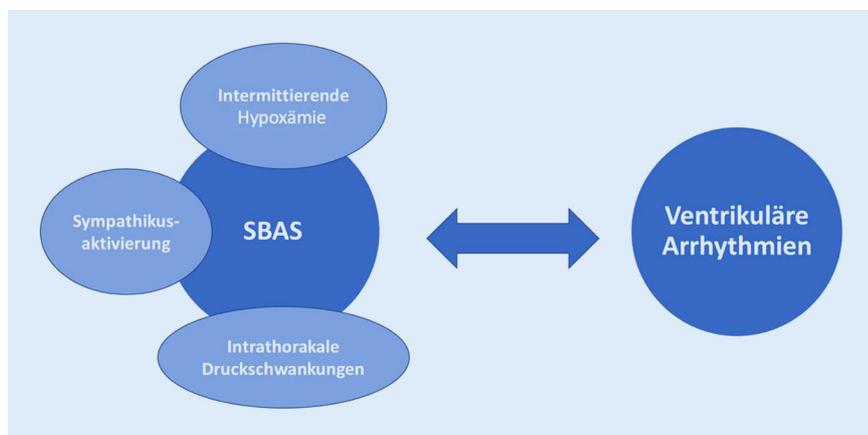


Abb. 1 ▲ Pathomechanismen der schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS), die zu ventrikulären Arrhythmien führen können. Intermittierende Hypoxämie, oxidativer Stress, wiederkehrende Aroussals, intrathorakale Druckschwankungen und kardiales Remodeling tragen im Rahmen der SBAS zu einer erhöhten ventrikulären Arrhythmie neigung bei

gungsleitung, eine durch frühe oder späte Nachdepolarisierung ausgelöste Aktivität und Reentry-Mechanismen im Myokard. Diese Pathomechanismen können durch kardiale, extrakardiale und hämodynamische Faktoren begünstigt werden.

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) lassen sich unter anderem in die obstruktive (OSA) und die zentrale Schlafapnoe (ZSA) untergliedern [3]. Die Prävalenz der SBAS (Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI] > 15/h) steigt mit dem Alter und liegt bei 30- bis 70-jährigen Männern bei etwa 34 % bzw. 17 % bei Frauen [4, 5].

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz, die besonders häufig von ventrikulären Arrhythmien betroffen sind, ist die Prävalenz der mindestens mittelgradigen SBAS mit ca. 46 % noch höher [6]. Die Therapie ventrikulärer Arrhythmien ist vielschichtig und kann kostenintensiv sein. Allein in der EU belaufen sich die Kosten für die Implantation von Defibrillatoren auf zwei Milliarden Euro [7].

Dieser Artikel stellt die epidemiologischen und pathophysiologischen Zusammenhänge zwischen schlafbezogenen Atmungsstörungen und ventrikulären Arrhythmien dar. Die Unterschiede der OSA und der ZSA in Bezug auf ventrikuläre Ereignisse werden näher erläutert. Die Ergebnisse von Therapiestudien werden zusammengefasst und Perspektiven für weiterführenden Forschungsbedarf gegeben.

Methoden

Es erfolgte eine Literaturrecherche von April 2014 bis November 2020 in der Medline-Datenbank. Es wurde deutsch- und englischsprachige Literatur berücksichtigt. Pädiatrische Studien wurden ausgeschlossen.

Hierzu wurde folgende Suchstrategie angewendet: „sleep apnea“ OR „snoring“ mit den folgenden Limits: Publication Date 01042014-30112020, Humans, Clinical Trial, Meta-Analysis, Practice Guideline, Guideline, Randomized Controlled Trial, Review, Controlled Clinical Trial, English, German, adult: 19+years.

Dabei wurden 1694 Publikationen mittels der genannten Kriterien identifiziert. Davon waren nach Sichtung 59 Studien für das Review relevant. Studien, die ein abweichendes Studienkollektiv, unzureichende Methodik, keinen Bezug zu ventrikulären Arrhythmien aufwiesen oder sprachlich nicht den genannten Kriterien entsprachen, wurden aus dem Reviewprozess ausgeschlossen.

Pathophysiologie

Drei Hauptmechanismen werden für die Assoziation zwischen SBAS und kardialen Arrhythmien verantwortlich gemacht (Abb. 1): Aktivierung des sympathischen Nervensystems, intermittierende Hypoxämie und intrathorakale Druckschwankungen [8].

Sowohl die ZSA als auch die OSA führen zu einer erhöhten Prävalenz an kardialen Arrhythmien [8, 9]. Dabei tragen ähnliche Mechanismen der OSA und der ZSA, mit einer abweichenden Gewichtung der Einflussfaktoren, zur Entstehung ventrikulärer Arrhythmien bei (z. B. weniger Einfluss auf die intrathorakale Wandspannungen bei ZSA). Pathologische Atemmuster wie z. B. die Cheyne-Stokes-Atmung (CSA) und adrenerge Stressoren beeinflussen ebenfalls die Arrhythmie last [10]. Des Weiteren vermag das kardiales Remodeling im Rahmen der OSA und der ZSA vermehrte ventrikuläre Arrhythmien triggern [11, 12].

Die Positivdrucktherapie (PAP) scheint diesen Pathomechanismen entgegenzuwirken [13, 14]. Im Nachfolgenden werden die genannten Teilaspekte näher beleuchtet.

Aktivierung des sympathischen Nervensystems

Die Aktivierung des sympathischen Nervensystems kann durch Hypoxämie und Aufwachreaktionen hervorgerufen werden, sodass diese beiden Punkte separat diskutiert werden.

Intermittierende Hypoxämie

Schlafbezogene Atmungsstörungen, sowohl die OSA als auch die ZSA, führen zu intermittierenden Hypoxämien, die den Sympathikus aktivieren und eine Erhöhung des peripheren Gefäßwiderstandes bewirken. In der Folge tritt eine Reflexbradykardie auf, die wiederum ventrikuläre Arrhythmien begünstigen kann [15].

Es konnte gezeigt werden, dass die Arrhythmie last mit der Intensität der Sauerstoffentsättigungen und auch mit Höhe der Blutdruckwerte und der Herzfrequenz korreliert [16–18]. Die sympathischen hämodynamischen Reaktionen, sowohl in den Schlaf- und Wachphasen, sind bei der ZSA auf Grund der weniger schweren Hypoxämien im Vergleich zur OSA weniger ausgeprägt [16, 17, 19, 20]. Cheyne-Stokes-Atmung, die sowohl bei OSA als auch bei ZSA auftreten kann, führt darüber hinaus in Phasen der Hyperventilation zu einer erhöhten Herzfrequenz mit o. g. Konsequenzen [21].

Des Weiteren kommt es im Rahmen einer Hypoxie zur Entstehung freier Sauerstoffradikale („reactive oxygen species“, ROS), welche ebenfalls zu einer Erhöhung der sympathischen und auch parasympathischen Aktivität führen können [22, 23]. Dieses Phänomen tritt durch eine Inhibierung des mitochondrialen Elektronentransportes, erhöhte Aktivität reduzierter Nikotinsäureamiddinukleotidphosphate (NADPH) und Xanthin-oxidasen sowie erniedrigte Antioxidanzien-Level auf [22, 24, 25]. Neben der Aktivierung des autonomen Nervensystems konnten in Tierstudien signifikante myokardiale Zellschäden wie Herzzellhypertrophien, erhöhte Myozytenzelllängen und Apoptosen durch ROS festgestellt werden [26]. Diese strukturellen Veränderungen können Mikroischämien, Veränderungen der Repolarisation und eine erhöhten Anfälligkeit für ventrikuläre Arrhythmien hervorrufen [27].

Aufwachreaktionen

Während der Apnoen und Hypopnoen kommt es zu einem Abfall des pO_2 und zu einem Anstieg von pCO_2 mit nachfolgenden erhöhten Atemanstrengungen und gesteigerten negativen intrathorakalen Drücken. Falls dabei die Schwelle der Aufwachreaktionen überschritten wird, tritt eine kortikale Aufwachreaktion auf [28, 29].

Zwischen Patienten mit OSA und mit ZSA konnten Unterschiede im Zeitpunkt der Aufwachreaktionen nach Beendigung von Apnoen und Hypopnoen festgestellt werden. Aufwachreaktionen beenden bei OSA Patienten die Apnoe im Mittel nach 0,9s. Bei Patienten mit ZSA hingegen finden Aufwachreaktionen im Mittel 8,0s nach der Apnoe statt [30].

Als Folge eines ansteigenden pCO_2 kommt es zu einer Aktivierung des Sympathikus mit gesteigertem Atemantrieb. Durch Versuche an Schweinen konnte bestätigt werden, dass, nachdem die Trachea verschlossen wurde, Aufwachreaktionen mit erhöhtem Blutdruck, erhöhter Herzfrequenz und erhöhtem koronarem vaskulärem Widerstand einhergingen [31]. Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass die Noradrenalin-Konzentration im Urin bei Herzinsuffizienzpatienten mit

ZSA deutlich höher liegt als bei Herzinsuffizienzpatienten ohne ZSA und in direktem Zusammenhang mit der Häufigkeit der Aufwachreaktionen während des Schlafes stehen [32]. Auf Basis dieser Erkenntnisse wurde eine direkte Assoziation von Aufwachreaktionen und einer höheren Wahrscheinlichkeit für ventrikuläre Arrhythmien festgestellt [33, 34]. Demgegenüber beobachteten Selim et al. in einer retrospektiven Arbeit keinen Zusammenhang zwischen den Aufwachreaktionen und nächtlichen Arrhythmien [35].

Intrathorakale Druckschwankungen

Obstruktive Apnoen und Hypopnoen mit einem erhöhten inspiratorischen Einsatz der Atemhilfsmuskulatur gegen kollabierende obere Atemwege können einen intrathorakalen Druck von bis zu -80 mmHg erzeugen und zu einer Verdoppelung der Sympathikusaktivität führen [36]. Weiter können große Tidalvolumina, z. B. bei der Cheyne-Stokes-Atmung, auch bei ZSA zu übermäßig stark ausgeprägten negativen intrathorakalen Drücken führen [37]. Dieser mechanische Stress auf das Myokard vermag ventrikuläre Arrhythmien zu triggeren [38].

Durch erhöhte negative intrathorakale Druckverhältnisse wird der venöse Rückfluss zum Herzen und dadurch auch die Vorlast erhöht. Die Nachlast wird durch SBAS-bedingte pulmonale Vasokonstriktion und o.g. Aktivierung des Sympathikotonus erhöht [39].

Chronische arrhythmogene Mechanismen des kardialen Remodeling

Die OSA führt zur Vorhofdilatation, zur linksventrikulären Hypertrophie sowie zur Abnahme der systolischen Funktion [11]. Dabei führen besonders der negative intrathorakale Druck und die Erhöhung des systemischen Blutdrucks sekundär zur hypoxieinduzierten Aktivierung des sympathischen Nervensystems, zu erhöhtem linksventrikulärem transmuralen Druck und zu Remodelingprozessen [10]. Neben den Einschränkungen des linken Ventrikels kann es durch die SBAS zu einer Hypertrophie des rechten Ventrikels und einer pulmonalen Hypertonie kommen.

Die ventrikuläre Hypertrophie kann durch myokardiale Ischämien, welche zu einem Mangel an ATP-Produktion, einer Anhäufung von anorganischem Phosphat und einer myokardialen Azidose führen, die Erregungs-Kontraktionskopplung hemmen und eine regionale ventrikuläre systolische Dysfunktion verursachen [40]. Reentry-Mechanismen, welche durch Bereiche mit heterogenen Reizleitungs- und Refraktärperioden aufgrund von Ischämien im Rahmen einer OSA entstehen, sind die häufigsten Mechanismen für ventrikuläre Arrhythmien wie ventrikuläre Extrasystolen (VES) oder ventrikuläre Tachykardien (VT) [41, 42]. Ähnliche Mechanismen werden für die ZSA angenommen, so zeigte sich das sphärische kardiale Remodeling bei Patienten nach ST-Elevations-Myokardinfarkt (STEMI) ohne SBAS tendenziell weniger eingeschränkt im Vergleich zu Patienten mit STEMI und ZSA [12].

Des Weiteren könnte bei OSA-Patienten die intermittierende Hypoxämie sowie eine pulmonale Hypertonie einen Einfluss auf ventrikuläre Arrhythmien haben [43]. Eine intermittierende Hypoxämie führte in tierexperimentellen Arbeiten zu einer Vasokonstriktion der Pulmonalgefäße. Weitzenblum et al. konnten jedoch nur in 20% der Patienten mit OSA eine pulmonale Hypertonie während des Tages mittels Rechtsherzkatheteruntersuchung nachweisen [44]. Zudem war die Schwere der OSA nicht mit der pulmonalen Hypertonie assoziiert [44].

Ähnlich konnte Bradley et al. nur bei sechs von 50 Patienten mit OSA eine Rechtsherzbelastung nachweisen. Jedoch ließ sich ein Zusammenhang mit dem Auftreten einer Rechtsherzbelastung bei denjenigen sehen, die auch tagsüber unter einer chronischen Hypoxämie litten [45]. Neben den o.g. Einflüssen können die negativen intrathorakalen Drücke und auch die endotheliale Dysfunktion bei Patienten mit OSA zu einer Aggravation der rechtsventrikulären Belastung beitragen [46]. Insgesamt variiert die berichtete Prävalenz der pulmonalen Hypertonie bei Patienten mit OSA je nach Patientenpopulation und Definition der pulmonalen Hypertonie zwischen 17 und 70% [47]. Nach viermonatiger kontinuierlicher Positivdrucktherapie (CPAP) der

OSA bei Patienten mit zusätzlicher pulmonaler Hypertonie konnten Sajkov et al. in der Echokardiografie ein Absinken des mittleren pulmonalarteriellen Drucks von $16,8 \pm 1,2$ mm Hg auf $13,9 \pm 0,6$ mm Hg ($p = 0,05$) feststellen [48]. Zusammenfassend scheint daher die OSA mit einer milden Ausprägung der pulmonalen Hypertonie assoziiert zu sein, wenn auch definitive Nachweise fehlen [47].

Zirkadiane Verteilung von ventrikulären Arrhythmien bei OSA und ZSA

Bei Patienten mit ZSA und Herzinsuffizienz mit verminderter linksventrikulärer Ejektionsfrequenz (HFrEF) zeigen sich sowohl am Tag als auch in der Nacht vermehrt höhergradige ventrikuläre Rhythmusstörungen [49]. Dies steht im Gegensatz zu OSA-Patienten, bei denen das Auftreten von Herzrhythmusstörungen hauptsächlich im Schlaf auftritt [50]. Auch das Risiko, am plötzlichen Herztod zu versterben, ist bei OSA-Patienten nachts mehr als doppelt so hoch wie in der Normalbevölkerung [50]. Die häufigste Ursache für den plötzlichen Herztod sind ventrikuläre Rhythmusstörungen.

Die Unterschiede des tageszeitlichen Auftretens ventrikulärer Arrhythmien bei OSA und ZSA wird auf die Abweichungen in der Pathophysiologie zurückgeführt (siehe Abschnitt „Pathophysiologie“). Ein weiterer Unterschied könnte in der Cheyne-Stokes-Atmung begründet sein, die sowohl tags als auch nachts auftreten kann [51]. Bei beiden SBAS kann es zu einer Cheyne-Stokes-Atmung kommen, jedoch ist die Cheyne-Stokes-Atmung häufiger bei der ZSA. Bei Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung führt eine erhöhte Chemosensitivität für Kohlendioxid zu einer chronischen Hyperventilation und folglich zu einer respiratorischen Alkalose. In weiterer Konsequenz kommt es unter anderem zu Elektrolytverschiebungen (Hypokaliämie), die zu ventrikulären Arrhythmien führen können [52].

Ventrikuläre Arrhythmien und OSA

Es ist eine erhöhte Prävalenz von VES in OSA Patienten im Gegensatz zur Normalbevölkerung (5 %) beschrieben [53–56]. So

konnte z. B. Namvedt et al. in einer Kohorte mit milder-moderater OSA (AHI 17/h) eine Prävalenz von 14 % beobachten [57], wohingegen Shepard et al. in 31 Patienten (Apnoeindex 44/h) eine Prävalenz von 74 % beschreiben [58]. Ähnliches gilt für VTs und nicht-anhaltende VTs [8, 53]. Die weite Spannbreite der Prävalenz ergibt sich aus unterschiedlich gemessenen und definierten Schweregraden der OSA.

Da nichtanhaltende VTs (NSVT) und VTs seltene Ereignisse darstellen, werden Surrogatparameter der kardialen Repolarisation wie z. B. die QTc-Zeit verwendet, die ebenfalls mit einer erhöhten Mortalität einhergehen [59]. Bei Patienten mit SBAS und STEMI bzw. bei Patienten vor Bypass-OP ist die kardiale Repolarisation im Gegensatz zu Patienten ohne SBAS deutlich erhöht [60, 61].

Ein Zusammenhang zwischen dem Schweregrad einer OSA und kardialen Arrhythmien, welche zu einem plötzlichen Herztod führen können (u. a. VT, Asystolie und Kammerflimmern), wurde in verschiedenen Studien mit einer Odds Ratio von bis zu 6,0 beschrieben [18, 54, 62].

Einfluss der OSA-Therapie auf potenzielle pathophysiologische Auslöser ventrikulärer Arrhythmien

Eine Therapie der OSA z. B. mittels CPAP, adressiert die o. g. pathophysiologischen Folgen der OSA. Unter anderem führt die Therapie zu einem signifikanten Rückgang der Aufwachreaktionen [63], zu einer Reduktion der respiratorischen Atemereignisse, der Hypoxämien und der Sympathikusaktivierung [32, 64].

Es konnte nachgewiesen werden, dass bei OSA-Patienten ein Marker des oxidativen Stress, 8-Isoprostane, welcher bei akuter intermittierender Hypoxie vermehrt vorkommt, durch CPAP-Therapie reduziert werden kann [53].

Hinsichtlich intrathorakaler Druckschwankungen führte eine CPAP-Therapie bei OSA-Patienten mit Herzinsuffizienz mit HFrEF zu einem Absinken der linksventrikulären Nachlast [65]. Gesteigerte Vor- und Nachlast erhöhen die transmurale Wandspannung und das Risiko der

Entstehung kardialer Arrhythmien [66, 67].

Eine Verbesserung des elektrischen und strukturellen Remodeling des Herzens bei OSA und verbesserte inter- und intraatrialer elektromechanische Leitungsbahnen durch CPAP-Therapie konnten ebenfalls nachgewiesen werden [68]. Zudem führt die CPAP Therapie zu einer homogenen Erregungsleitung in den Vorhöfen und Kammern und könnte daher langfristig das Risiko von atrialen und ventrikulären Arrhythmien verringern [69].

Einfluss der OSA-Therapie auf ventrikuläre Arrhythmien

In einer Studie von Ryan et al. konnte bei Patienten mit OSA ($n = 18$, mittlerer AHI 29/h), die mit CPAP therapiert wurden, eine Reduktion der VES um 58 % von 65/h auf 28/h erzielt werden [56]. Ähnliche Ergebnisse lieferten Harbison et al., die eine 87 %ige Reduktion durch eine CPAP-Therapie bei OSA-Patienten ($n = 45$) mit einem mittleren AHI von 50/h beobachteten [54]. Auch Abumumar et al. konnten eine signifikante Reduktion der durchschnittlichen Anzahl der ventrikulären Ektopien drei Monate nach CPAP-Behandlung im Vergleich zum Ausgangswert feststellen [69]. In einem Kollektiv von herzinsuffizienten Patienten mit vorwiegend OSA ($n = 19$) führte eine Therapie mittels adaptiver Servoventilation (ASV) zu einer Reduktion der VES-Last von 41/h auf 22/h. Auch höhergradige Herzrhythmusstörungen wie VT konnten von 0,6/h auf 0,1/h signifikant reduziert werden [70]. Für weitere Interventionen wie die Tracheotomie oder die Gabe von Atropin bei OSA-Patienten konnte ebenfalls eine Reduktion der VES und VT gezeigt werden [71].

Die Ergebnisse therapiebezogener Studien bei OSA und ZSA und der Einfluss dieser auf ventrikuläre Arrhythmien sind in **Tab. 1** zusammengefasst.

Ventrikuläre Arrhythmien und ZSA

Die Prävalenz ventrikulärer Arrhythmien und Therapiemöglichkeiten bei Patienten mit ZSA oder Cheyne-Stokes-Atmung sind in der Literatur unzureichend untersucht (**Tab. 1**). Insbesondere fehlen Studien bei Patienten ohne Herzinsuffizienz, so-

Tab. 1 Studienlage zum Therapieeffekt der obstruktiven bzw. zentralen Schlafapnoe auf ventrikuläre Arrhythmien																
Studie	Behandlung	Dauer	N	Grundlage			Ergebnis									
				AHI/h	LVEF %	AHI	LVEF	RR _{sys}	Urin NE	HF	VES	Couplets	VT			
OSA																
Tilkian (1977) [71]	Atropin und Tracheotomie	6-8W	15	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	
Harbison (2000) [54]	CPAP	3T	45	50	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	n.a.
Javaheri (2000) [63]	CPAP	3T	29 (8 = OSA, 21 = ZSA)	> 15	26 ± 7	↓	↔ (↓)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	↔ (↓)
Ryan (2005) [56]	CPAP	1M	18	> 20	27,6 ± 3,4	↓	↑	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	n.a.	↓	n.a.
Kohler (2011) [64]	CPAP	2W	41	36 ± 17,3	n.a.	↓	n.a.	↓	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	n.a.	n.a.	↔ (↓)	n.a.
Iwaya (2014) [70]	ASV	3T	19	31,5 ± 3,6	41,7 ± 3,1	↓	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↓	↓	n.a.	n.a.	↓	n.a.
Abumuamar (2019) [69]	CPAP	3,6M	100	> 5	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	↔ (↓)	n.a.	↓	n.a.
ZSA																
Javaheri (1998) [55]	Hyperkapnie vs. Normokapnie (NK)	n.a.	59	36 ± 25	< 45	↓ (NK)	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↓ (NK)
Lanfranchi (2003) [73]	Vergleich ZSA-Stadien	23M	47	> 15	< 40	↔ (↓)	n.a.	↔ (↓)	n.a.	n.a.	n.a.	↓	↔ (↓)	n.a.	↔ (↓)	↔ (↓)
Leung (2004) [37]	Zufuhr von O ₂ und CO ₂	1T	23	38,3 ± 14,4	25,9 ± 10,4	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	n.a.
Bitter (2013) [74]	ICD und ASV	21 ± 15M	403	32	25	↓	↔ (↓)	↔ (↓)	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	n.a.	n.a.	↓	n.a.
Priefert (2016) [75]	ASV	12W	20	48 ± 20	32 ± 7	↓	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)	↔ (↓)
Piccini (2019) [77]	ASV	6M	35	41 ± 17	27 ± 10	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↑)	↔ (↑)
Fisser (2021) [72]	ASV	3,12M	312	38,8 ± 14,6	32 ± 8	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	n.a.	↔ (↓)	↔ (↓)

AHI Apnoe-Hypopnoe-Index, LVEF linksventrikuläre Ejektionsfraktion, RR_{sys} systolischer arterieller Blutdruck, HF Herzfrequenz, VES Ventrikuläre Extrasystole, VT Ventrikuläre Tachykardie, Urin NE Urin-Norepinephrin, OSA Obstruktive Schlafapnoe, ZSA Zentrale Schlafapnoe, T Tag, W Wochen, M Monat, CPAP kontinuierliche Positivdrucktherapie, ASV adaptive Servoventilation, ICD implantierbarer Cardioverter/Defibrillator, NK Normokapnie, n. a. nicht anwendbar
 ↑/↓ signifikante Veränderung (p < 0,05), ↔ nicht signifikante Veränderung, (↑)/(↓) gibt den jeweiligen Trend der nicht-signifikanten Veränderung an

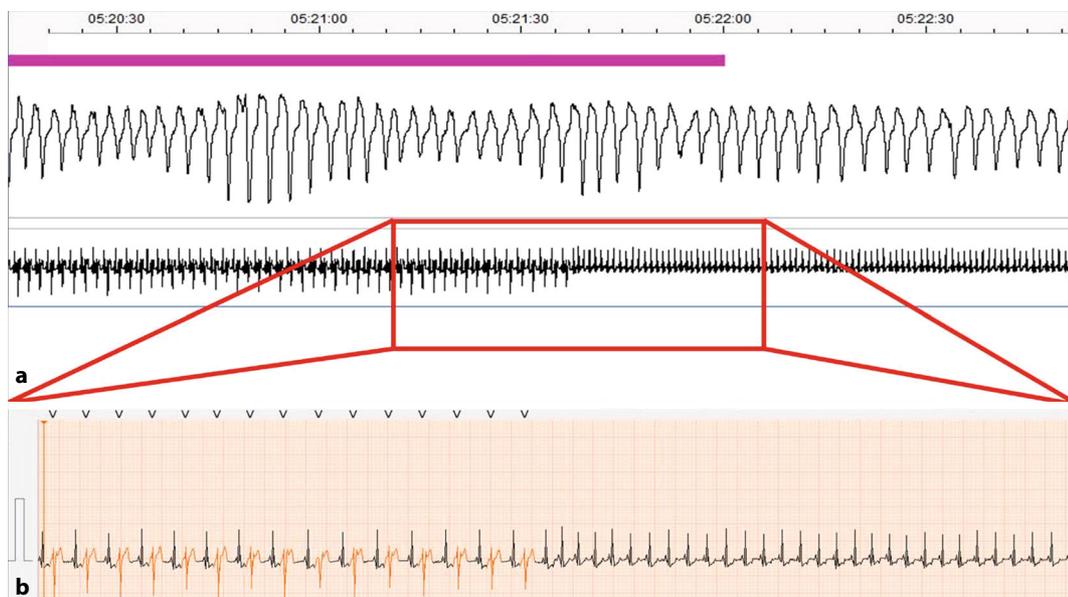


Abb. 2 ◀ **a** Phase der Cheyne-Stokes-Atmung (pink markiert) und Phase der regulären Atmung; **b** zugehörige Analyse der EKG-Spur. Bigeminy während der Cheyne-Stokes-Atmung orange markiert

dass nachfolgend nur Daten von Patienten mit ZSA und HFrEF herangezogen werden konnten [21, 55]. In einer Querschnittsanalyse der SERVE-HF-Studie ($n = 239$) wurde bei Patienten mit ZSA und HFrEF eine VES-Last von 25/h pro Stunde beobachtet [72].

Lanfranchi et al. zeigte bei Patienten mit HFrEF ($n = 26$), dass das Auftreten ventrikulärer Extrasystolen bei schwerer ZSA (141 ± 47 VES/h, $AHI \geq 30$ /h) um fast das 10-Fache häufiger ist im Vergleich zu einer moderat ausgeprägten ZSA (15 ± 66 VES/h, $AHI 15\text{--}29$ /h) [73]. Ähnliche Ergebnisse fanden sich in Bezug auf NSVT (27 ± 24 [$AHI > 30$ /h] vs. $0,0 \pm 24$ [$AHI 15\text{--}29$ /h] NSVT/24 h) [73]. In einer Analyse von Leung et al. konnte gezeigt werden, dass die VES-Last bei Patienten mit ZSA und Cheyne-Stokes-Atmung ($n = 23$) 40% häufiger in den Phasen der Hyperventilation ($5,7$ VES/h) im Vergleich zu den Phasen der Apnoe auftreten ($3,6$ VES/h) [37]. Defibrillatorenauswertungen unterstreichen den Zusammenhang zwischen Cheyne-Stokes-Atmung und Arrhythmien. Die Cheyne-Stokes-Atmung stellte sich in einer Auswertung von 238 Patienten mit implantiertem Defibrillator nach Adjustierung als unabhängiger Risikofaktor für ventrikuläre Arrhythmien heraus [74]. Eigene Arbeiten zur Cheyne-Stokes-Atmung und ventrikulären Arrhythmien konnten in Patienten mit ZSA und HFrEF nachweisen, dass die VES-Last intraindividuell in Pha-

sen der Cheyne-Stokes-Atmung doppelt so hoch ist wie in Phasen ohne Cheyne-Stokes-Atmung (■ Abb. 2; [72]).

Einfluss der ZSA-Therapie auf ventrikuläre Arrhythmien

Hinsichtlich der ASV-Therapie konnten in Metaanalysen eine signifikante Verbesserung von Surrogatmarkern (BNP, linksventrikuläre Ejektionsfraktion) und der Mortalität bei HFrEF Patienten mit ZSA feststellen ohne nähere Informationen zu ventrikulären Ereignissen zu beleuchten [75, 76]. In einer kleinen Studie ($n = 20$) wurde eine Abnahme der VES/h um $8,2 \pm 42,4$ nach einer zwölfwöchigen ASV-Therapie festgestellt. In der Kontrollgruppe nahmen die VES-Ereignisse pro Stunde um $9,8 \pm 63,7$ zu. Es ist allerdings anzumerken, dass im Studienkollektiv nicht zwischen OSA und ZSA unterschieden wurde [75]. In einer Substudie des CAT-HF-Trials beschreiben Piccini et al. ($n = 35$) gegensätzlich dazu einen nichtsignifikanten leichten Anstieg der VTs nach sechs Monaten ASV-Therapie ($6,5 \pm 20,4\%$) im Vergleich zu Studienbeginn ($4,6 \pm 11,5\%$) [77].

Es ist jedoch unklar, wie die Ergebnisse der SERVE-HF-Studie in diesem Kontext interpretiert werden können, da sich bei bei HFrEF-Patienten mit ASV-behandelter ZSA eine signifikant erhöhte kardiovaskuläre und Gesamtmortalität im Vergleich zu der Kontrollgruppe, die lediglich eine optima-

le Herzinsuffizienztherapie erhalten hatte, zeigte [78].

Zusammenfassend sind die Effekte der Positivdrucktherapie auf Arrhythmien sowohl bei der OSA als auch bei der ZSA nicht eindeutig geklärt, sodass Analysen kardialer Arrhythmien aus großen Studien wie der SERVE-HF- oder ADVENT-HF-Studie notwendig sind [79, 80].

Limitationen

Bei den meisten Studien handelte es sich um kleine retrospektive Analysen, die lediglich OSA Patienten inkludierten bzw. die die Art der SBAS nicht weiter differenzierten. Bei Patienten mit ZSA liegen nur Daten im Zusammenhang mit HFrEF vor. Des Weiteren wurde in vielen Studien der Schweregrad der SBAS nicht näher erfasst. Eine weitere Limitation stellt in den meisten Interventionsstudien die fehlende Randomisierung dar [54, 63, 70, 71].

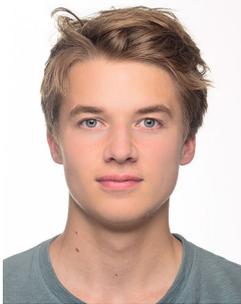
Fazit

Die Prävalenz kardialer ventrikulärer Arrhythmien ist bei SBAS Patienten deutlich höher als in der Allgemeinbevölkerung, jedoch schwanken die Angaben zur Prävalenz deutlich. Es wird angenommen, dass die ventrikulären Arrhythmien durch vermehrten oxidativen Stress, wiederkehrende Aufwachreaktionen, Sympathikusaktivierung und intrathorakale Druckschwan-

kungen getriggert werden. Die meisten Studien berichten über eine Reduktion der Arrhythmiebelastung durch eine Therapie der SBAS, jedoch ist die Studienlage uneinheitlich.

Daher sind weitere Analysen groß angelegter randomisierter Studien wie z. B. die der SERVE-HF [79] oder der ADVENT-HF dringend notwendig, insbesondere um den Effekt der Behandlung der SBAS auf die ventrikulären Rhythmusereignisse besser zu verstehen.

Korrespondenzadresse



© Studioline Regensburg

Paul Brandts

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



© Referat UK4 Fotografie, Universitätsklinikum Regensburg

Christoph Fisser

Schlafmedizinisches Zentrum, Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg
Franz-Josef-Strauß-Allee 11, 93053 Regensburg, Deutschland
christoph.fisser@ukr.de

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

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. P. Brandts, M. Arzt und C. Fisser 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 jeglichem 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

- Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ et al (2018) 2017 AHA/ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000549>
- Boyle N (2019) A clinical review of ventricular arrhythmias in patients with congestive heart failure. *EMJ Cardiol*. <https://doi.org/10.33590/emjcardiol/18-00058R1>
- Arzt M, Oldenburg O, Graml A et al (2017) Phenotyping of sleep-disordered breathing in patients with chronic heart failure with reduced ejection fraction—the SchlaHF registry. *JAHA*. <https://doi.org/10.1161/JAHA.116.005899>
- Peppard PE, Young T, Barnett JH et al (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Epidemiol Rev*. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 7:687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O et al (2016) Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlaHF registry. *JACC Heart Fail* 4:116–125. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2015.09.014>
- Deutsches Zentrum für Herz-Kreislauf-Forschung E. V. (2013) Wem nützen vorsorglich implantierte Defibrillatoren? EU fördert europaweite Studie

- mit 6 Mio Euro. <https://dzhk.de/aktuelles/news/artikel/wem-nuetzen-vorsorglich-implantierte-defibrillatoren-eu-foerdert-europaweite-studie-mit-6-mio-euro/>. Zugegriffen: 27. März 2020
- 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>
 - Sano K, Watanabe E, Hayano J et al (2013) Central sleep apnoea and inflammation are independently associated with arrhythmia in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail* 15:1003–1010. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hft066>
 - Bradley TD, Floras JS (2003) Sleep apnea and heart failure: part II: central sleep apnea. *Circulation* 107:1822–1826. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000061758.05044.64>
 - Yu L, Li H, Liu X et al (2020) Left ventricular remodeling and dysfunction in obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Herz* 45:726–738. <https://doi.org/10.1007/s00059-019-04850-w>
 - Fisser C, Götz K, Hetzenecker A 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>
 - Hetzenecker A, Escourrou P, Kuna ST et al (2016) Treatment of sleep apnea in chronic heart failure patients with auto-servo ventilation improves sleep fragmentation: a randomized controlled trial. *Sleep Med* 17:25–31. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2015.08.020>
 - Hetzenecker A, Roth T, Birner C et al (2016) Adaptive servo-ventilation therapy of central sleep apnoea and its effect on sleep quality. *Clin Res Cardiol* 105:189–195. <https://doi.org/10.1007/s00392-015-0904-6>
 - Scherlag BJ, Kabell G, Harrison L, Lazzara R (1982) Mechanisms of bradycardia-induced ventricular arrhythmias in myocardial ischemia and infarction. *Circulation* 65:1429–1434. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.65.7.1429>
 - Winkle RA (1982) The relationship between ventricular ectopic beat frequency and heart rate. *Circulation* 66:439–446. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.66.2.439>
 - Yiu K-H, Tse H-F (2008) Hypertension and cardiac arrhythmias: a review of the epidemiology, pathophysiology and clinical implications. *J Hum Hypertens* 22:380–388. <https://doi.org/10.1038/jhh.2008.10>
 - Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA (1983) Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea 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)
 - Linz D, McEvoy RD, Cowie MR et al (2018) Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 3:532. <https://doi.org/10.1001/jamacardio.2018.0095>
 - Hall MJ, Ando S-I, Floras JS, Bradley TD (1998) Magnitude and time course of hemodynamic responses to Mueller maneuvers in patients with congestive heart failure. *J Appl Physiol* 85:1476–1484. <https://doi.org/10.1152/jappl.1998.85.4.1476>
 - Trinder J, Merson R, Rosenberg JJ et al (2000) Pathophysiological interactions of ventilation, arousals, and blood pressure oscillations during cheyne-stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 162:808–813. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.3.9806080>

22. Peng Y-J, Yuan G, Ramakrishnan D et al (2006) Heterozygous HIF-1alpha deficiency impairs carotid body-mediated systemic responses and reactive oxygen species generation in mice exposed to intermittent hypoxia. *J Physiol* 577:705–716. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2006.114033>
23. 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>
24. 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>
25. Peng Y, Yuan G, Overholt JL et al (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
26. Chen L, Zhang J, Gan TX 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>
27. Jeong E-M, Liu M, Sturdy M et al (2012) Metabolic stress, reactive oxygen species, and arrhythmia. *J Mol Cell Cardiol* 52:454–463. <https://doi.org/10.1016/j.yjmcc.2011.09.018>
28. Eckert DJ, Younes MK (2014) Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *J Appl Physiol* 116:302–313. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00649.2013>
29. Bradley TD, Floras JS (1996) Pathophysiologic and therapeutic implications of sleep apnea in congestive heart failure. *J Cardiac Fail* 2:223–240. [https://doi.org/10.1016/S1071-9164\(96\)80045-5](https://doi.org/10.1016/S1071-9164(96)80045-5)
30. Simms T, Brijbassi M, Montemurro LT, Bradley TD (2013) Differential timing of arousals in obstructive and central sleep apnea in patients with heart failure. *J Clin Sleep Med* 09:773–779. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2918>
31. Pinto JM, Garpestad E, Weiss JW et al (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>
32. Naughton MT, Benard DC, Liu PP et al (1995) Effects of nasal CPAP on sympathetic activity in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 152:473–479. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.152.2.7633695>
33. Macedo PG, Brugada J, Leinverber P et al (2011) Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 107:709–713. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2010.10.046>
34. May AM, May RD, Bena J et al (2019) Individual periodic limb movements with arousal are temporally associated with nonsustained ventricular tachycardia: a case-crossover analysis. *Sleep* 42:zsz165. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz165>
35. Selim BJ, Koo BB, Qin L et al (2016) The association between nocturnal cardiac arrhythmias and sleep-disordered breathing: the DREAM study. *J Clin Sleep Med* 12:829–837. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5880>
36. 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)
37. Leung RST, Diep TM, Bowman ME et al (2004) Provocation of ventricular ectopy by Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep* 27:1337–1343. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.7.1337>
38. Franz MR, Cima R, Wang D et al (1992) Electrophysiological effects of myocardial stretch and mechanical determinants of stretch-activated arrhythmias. *Circulation* 86:968–978. <https://doi.org/10.1161/01.cir.86.3.968>
39. Hetzeneker A, Buchner S, Greimel T et al (2013) Cardiac workload in patients with sleep-disordered breathing early after acute myocardial infarction. *Chest* 143:1294–1301. <https://doi.org/10.1378/chest.12-1930>
40. Perrelli M-G (2011) Ischemia/reperfusion injury and cardioprotective mechanisms: role of mitochondria and reactive oxygen species. *WJC* 3:186. <https://doi.org/10.4330/wjc.v3.i6.186>
41. Gorenek B, Fisher JD, Kudaiberdieva G et al (2020) Premature ventricular complexes: diagnostic and therapeutic considerations in clinical practice: a state-of-the-art review by the American College of Cardiology Electrophysiology Council. *J Interv Card Electrophysiol* 57:5–26. <https://doi.org/10.1007/s10840-019-00655-3>
42. May AM, Van Wagoner DR, Mehra R (2017) OSA and cardiac Arrhythmogenesis. *Chest* 151:225–241. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.014>
43. Rajdev A, Garan H, Biviano A (2012) Arrhythmias in pulmonary arterial hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 55:180–186. <https://doi.org/10.1016/j.pcad.2012.06.002>
44. Weitenblum E, Krieger J, Apprill M et al (1988) Daytime pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 138:345–349. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/138.2.345>
45. Bradley TD, Rutherford R, Grossman RF et al (1985) Role of daytime hypoxemia in the pathogenesis of right heart failure in the obstructive sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* 131:835–839. <https://doi.org/10.1164/arrd.1985.131.6.835>
46. Wong HS, Williams AJ, Mok Y (2017) The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med* 23:517–521. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000421>
47. Ismail K, Roberts K, Manning P et al (2015) OSA and pulmonary hypertension. *Chest* 147:847–861. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0614>
48. Sajkov D, Wang T, Saunders NA et al (2002) Continuous positive airway pressure treatment improves pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 165:152–158. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.2010092>
49. Omran H, Bitter T, Horstkotte D et al (2018) Characteristics and circadian distribution of cardiac arrhythmias in patients with heart failure and sleep-disordered breathing. *Clin Res Cardiol* 107:965–974. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1269-4>
50. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK (2005) Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 352:1206–1214. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa041832>
51. Bitter T, Faber L, Hering D et al (2009) Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 11:602–608. <https://doi.org/10.1093/eurjhf/hfp057>
52. Linz D, Fox H, Bitter T et al (2016) Impact of SERVE-HF on management of sleep disordered breathing in heart failure: a call for further studies. *Clin Res Cardiol* 105:563–570. <https://doi.org/10.1007/s00392-016-0970-4>
53. Alonso-Fernandez A, Garcia-Rio F, Arias MA 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>
54. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT (2000) Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 118:591–595. <https://doi.org/10.1378/chest.118.3.591>
55. Javaheri S, Corbett WS (1998) Association of low PaCO2 with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* 128:204–207. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-128-3-19980210-00006>
56. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD (2005) Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 60:781–785. <https://doi.org/10.1136/thx.2005.040972>
57. Namtvedt SK, Randby A, Einvik G et al (2011) Cardiac arrhythmias in obstructive sleep apnea (from the Akershus sleep apnea project). *Am J Cardiol* 108:1141–1146. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.016>
58. Shepard JW, Garrison MW, Grither DA, Dolan GF (1985) Relationship of ventricular ectopy to oxyhemoglobin desaturation in patients with obstructive sleep apnea. *Chest* 88:335–340. <https://doi.org/10.1378/chest.88.3.335>
59. Kinoshita T, Asai T, Suzuki T et al (2012) Time course and prognostic implications of QT interval in patients with coronary artery disease undergoing coronary bypass surgery. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:645–649. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02244.x>
60. Schmidleitner C, Arzt M, Tafelmeier M et al (2018) Sleep-disordered breathing is associated with disturbed cardiac repolarization in patients with a coronary artery bypass graft surgery. *Sleep Med* 42:13–20. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.007>
61. Fisser C, Marcinek A, Hetzeneker A et al (2017) Association of sleep-disordered breathing and disturbed cardiac repolarization in patients with ST-segment elevation myocardial infarction. *Sleep Med* 33:61–67. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.007>
62. Kuniyoshi FHS, Garcia-Touchard A, Gami AS et al (2008) Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 52:343–346. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.04.027>
63. Javaheri S (2000) Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 101:392–397. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.101.4.392>
64. Kohler M, Stoewhas A-C, Ayers Let al (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>
65. Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS et al (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>
66. 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>
67. Dimitri H, Ng M, Brooks AG 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>
68. Bayir PT, Demirkan B, Bayir Ö et al (2014) Impact of continuous positive airway pressure therapy on atrial electromechanical delay and P-wave dispersion in patients with obstructive sleep apnea: CPAP & OSA & AF prevention. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 19:226–233. <https://doi.org/10.1111/anec.12106>
69. Abumuamar AM, Newman D, Dorian P, Shapiro CM (2019) Cardiac effects of CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea and atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol* 54:289–297. <https://doi.org/10.1007/s10840-018-0482-4>
70. Iwaya S, Yoshihisa A, Nodera M et al (2014) Suppressive effects of adaptive servo-ventilation on ventricular premature complexes with attenuation of sympathetic nervous activity in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Heart Vessels* 29:470–477. <https://doi.org/10.1007/s00380-013-0394-2>
71. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS et al (1977) Sleep-induced apnea syndrome. Prevalence of cardiac arrhythmias and their reversal after tracheostomy. *Am J Med* 63:348–358. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(77\)90272-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(77)90272-8)
72. Fisser C, Bureck J, Gall L et al (2021) Ventricular arrhythmia in heart failure patients with reduced ejection fraction and central sleep apnoea. *ERJ Open Res*. <https://doi.org/10.1183/23120541.00147-2021>
73. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A et al (2003) Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation* 107:727–732. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000049641.11675.EE>
74. Bitter T, Gutleben K-J, Nölker G et al (2013) Treatment of Cheyne-stokes respiration reduces Arrhythmic events in chronic heart failure: Cheyne-stokes respiration and arrhythmias. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24:1132–1140. <https://doi.org/10.1111/jce.12197>
75. Priefert H-J, Hetzenecker A, Escourrou P et al (2016) Effekte einer adaptiven Servoventilation auf Herzrhythmusstörungen bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und schlafbezogenen Atmungsstörungen. *Somnologie* 20:96–105. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0059-3>
76. Nakamura S, Asai K, Kubota Y et al (2015) Impact of sleep-disordered breathing and efficacy of positive airway pressure on mortality in patients with chronic heart failure and sleep-disordered breathing: a meta-analysis. *Clin Res Cardiol* 104:208–216. <https://doi.org/10.1007/s00392-014-0774-3>
77. Piccini JP, Pokorney SD, Anstrom KJ et al (2019) Adaptive servo-ventilation reduces atrial fibrillation burden in patients with heart failure and sleep apnea. *Heart Rhythm* 16:91–97. <https://doi.org/10.1016/j.hrthm.2018.07.027>
78. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al (2015) Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 373:1095–1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>
79. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al (2018) Adaptive servo-ventilation for central sleep apnoea in systolic heart failure: results of the major substudy of SERVE-HF. *Eur J Heart Fail* 20:536–544. <https://doi.org/10.1002/ejhf.1048>

Ventricular arrhythmias in obstructive and central sleep apnea

Background: Ventricular arrhythmias occur with a high prevalence and are associated with high morbidity and mortality. Both obstructive (OSA) and central (CSA) sleep apnea can contribute to an increased prevalence of ventricular arrhythmias due to their inherent pathophysiology.

Objectives: This article emphasizes the complex findings of recent research on the relationship between SDB and ventricular arrhythmias and their treatment options.

Materials and Methods: Literature research was based on prospective, retrospective, clinical, and experimental studies, current guidelines as well as systematic reviews and meta-analyses that were listed in the Medline database since 2014.

Results: There is a bidirectional relationship between SDB and ventricular arrhythmias. Intermittent hypoxia, oxidative stress, repetitive arousals, negative intrathoracic pressure and cardiac remodeling contribute to higher rates of ventricular arrhythmias in the context of SDB. The severity of OSA, measured by the apnea-hypopnea index, is associated with ventricular arrhythmias. Similar results are observed in patients with CSA and heart failure. Data on CSA without heart failure are lacking. Positive pressure therapy in OSA and CSA may reduce ventricular arrhythmias, but this finding is not consistent in every study. Ventricular arrhythmias are more frequent during the night in OSA but are similarly distributed during the day in CSA.

Discussion: Previous studies suggest an association between SDB and ventricular arrhythmias. Further studies are needed to evaluate the effect of PAP treatment on ventricular arrhythmias in OSA and CSA patients.

Keywords

Sleep-disordered breathing · Heart diseases · Hypoxia · Continuous positive airway pressure · Adaptive servoventilation

80. Lyons OD, Floras JS, Logan AG et al (2017) Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail* 19:579–587. <https://doi.org/10.1002/ejhf.790>