

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

**Risikofaktoren für postoperatives Vorhofflimmern bei Patienten mit schweren
schlafbezogenen Atmungsstörungen nach aortokoronarer Bypass-Operation**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sabrina Küttner

2022

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

**Risikofaktoren für postoperatives Vorhofflimmern bei Patienten mit schweren
schlafbezogenen Atmungsstörungen nach aortokoronarer Bypass-Operation**

Inaugural – Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
Fakultät für Medizin
der Universität Regensburg

vorgelegt von
Sabrina Küttner

2022

Dekan:

Prof. Dr. med. Dipl.-Phys. Dirk Hellwig

1. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Michael Arzt

2. Berichterstatter:

Prof. Dr. med. Dr. med. Günther Maderbacher

Tag der mündlichen Prüfung:

17.04.2023

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	5
1. Einleitung	7
1.1. Definition, Epidemiologie und Ursachen von schlafbezogenen Atmungsstörungen	7
1.2. Symptome, Diagnostik und Auswirkungen von schlafbezogenen Atmungsstörungen	10
1.3. Therapie von SBAS und Prävention von perioperativen Folgen.....	12
1.4. Definition, Epidemiologie und Diagnostik des Vorhofflimmerns und postoperativen Vorhofflimmerns.....	14
1.5. Risikofaktoren und Auswirkungen des Vorhofflimmerns und postoperativen Vorhofflimmerns	16
1.6. Prävention und Therapie des postoperativen Vorhofflimmerns	21
1.7. Zusammenhang SBAS und (PO)VHF	27
1.8. Fragestellungen.....	30
2. Methoden	31
2.1. CONSIDER AF und Studienpatienten	31
2.2. Primärer und sekundärer Endpunkt.....	31
2.3. Studiendesign und Datenerhebung	32
2.3.1. Visite 1: Präoperative Datenerhebung	33
2.3.2. Visite 2: Intraoperative Datenerhebung.....	36
2.3.3. Visite 3: Postoperative Datenerhebung bis zur Entlassung.....	36
2.3.4. Visiten 4-6: Langfristige Komplikationen	38
2.3.5. Datenverarbeitung.....	38
2.3.6. Standardmäßige klinische Behandlung.....	39
2.4. Sub-Analyse „Risikofaktoren für postoperatives Vorhofflimmern bei Patienten mit schweren schlafbezogenen Atmungsstörungen nach aortokoronarer Bypass- Operation“	40

2.5.	Erfassung des POVHF	41
2.6.	Statistische Analysen	43
2.7.	Ethik und Überwachung	44
2.8.	Definition bedeutender Risikofaktoren für POVHF	44
2.9.	Bewertung von intraoperativen Risikofaktoren für POVHF	44
3.	Ergebnisse	46
3.1.	Präoperative Patientenmerkmale	46
3.2.	Inzidenz von POVHF	51
3.3.	Potenzielle Prädiktoren für früh-einsetzendes POVHF	54
3.4.	Prädiktoren POVHF – Regressionsanalysen.....	56
3.5.	Postoperative Medikation und Interventionen.....	61
3.6.	Postoperative Komplikationen	65
4.	Diskussion.....	68
4.1.	Diskussion der Methodik	68
4.2.	Diskussion der Ergebnisse	75
5.	Klinische Implikationen.....	88
6.	Zusammenfassung.....	89
7.	Literaturverzeichnis	91
8.	Anhang.....	116
8.1.	Tabellenverzeichnis.....	116
8.2.	Abbildungsverzeichnis	118
8.3.	Studentenlaufzettel.....	120
8.4.	Patienteninformation.....	125
8.5.	Einwilligungserklärung.....	130
9.	Danksagung	
10.	Selbstständigkeitserklärung	

Abkürzungsverzeichnis

SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
VHF	Vorhofflimmern
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
h	Stunde
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ZSA	Zentrale Schlafapnoe
COPD	Chronisch obstruktive Lungenerkrankung (,Chronic obstructive pulmonary disease')
EEG	Elektroenzephalographie
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
EKG	Elektrokardiographie
PAP	Positiver Atemwegsdruck (,Positive airway pressure')
CPAP	Kontinuierlicher Atemwegsüberdruck (,Continuous positive airway pressure')
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
POVHF	Postoperatives Vorhofflimmern
ASA	,American Society of Anesthesiologists'
ACB	Aortokoronarer Bypass
ACB-OP	Aortokoronare Bypass-Operation
ESC	,European Society of Cardiology'
OAK	Orale Antikoagulanzen
TIA	Transitorische ischämische Attacke
NSAR	Nichtsteroidales Antirheumatikum
VKA	Vitamin-K-Antagonisten
DOAK	Direkte orale Antikoagulanzen
MACCE	Schwere kardiale und zerebrovaskuläre Komplikationen (,Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events')
NYHA	,New York Heart Association'
CCS	,Canadian Cardiovascular Society'
ZAI	Zentraler Apnoe-Index
OAI	Obstruktiver Apnoe-Index

ARDS	Akute respiratorische Insuffizienz („Acute Respiratory Distress Syndrome“)
KDIGO	„Kidney Disease Improving Global Outcomes“
RASS	„Richmond Agitation-Sedation Scale“
CAM-ICU	„Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“
NT-proBNP	N-terminal-pro-brain-natriuretic-peptide
eGFR	Geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated glomerular filtration rate“)
Hs-CRP	Hochsensitives C-reaktives Protein
AHB	Anschlussheilbehandlung
IMC	Überwachungsstation („Intermediate Care“)
BMI	Body Mass Index
T	T-Test
A	ANOVA
W	Mann-Whitney-U-Test
KW	Kruskal-Wallis-Test
Chi	Pearson-Chi-Quadrat-Test
OR	Odds Ratio
KI	Konfidenzintervall
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitoren
NMH	Niedermolekulares Heparin
PAT	Peripherer arterieller Tonus

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

1. Einleitung

1.1. Definition, Epidemiologie und Ursachen von schlafbezogenen Atmungsstörungen

Etwa 13 % der Männer und 6 % der Frauen im Alter von 30-70 Jahren leiden an einer mittelschweren bis schweren schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS) (1). Bei Patienten mit Vorhofflimmern (VHF) liegt die Prävalenz allein von obstruktiver Schlafapnoe (OSA) bei 21-74 % (2-7). In kardiochirurgischen Kollektiven findet sich bei 37 % der Patienten eine mittel- bis schwergradige SBAS, 14 % davon sind zentral und 23 % obstruktiv verursacht (8). Zudem ist die SBAS eine häufige Komorbidität bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz, unter ihnen leiden 25-50 % an einer zentralen und 49-74 % an einer obstruktiven SBAS (9-11).

SBAS sind charakterisiert durch Phasen von intermittierenden Atempausen während des Schlafens, welche länger als 10 Sekunden andauern und häufiger als fünf Mal pro Stunde auftreten. Der Schweregrad der SBAS wird über die Anzahl der Atmungsstörungen in Form von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf mittels Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) definiert. Ein AHI von 5-15/h gilt als leichtgradige SBAS, bei einem AHI von 15-30/h handelt es sich um eine mittelgradige und ab einem AHI von >30/h um eine schwergradige SBAS (12,13). Unterschieden wird hierbei die obstruktive Schlafapnoe von der zentralen Schlafapnoe (ZSA).

Obstruktive Schlafapnoe

Abbildung 1 zeigt den Atemfluss, die thorakale und abdominale Atemanstrengung sowie die Sauerstoffsättigung während drei obstruktiven Apnoen. Bei der OSA liegt ein Atemwegskollaps und dadurch unter anderem eine messbare Atemanstrengung des Thorax und des Abdomens während der Apnoephase vor (14), welche zusätzlich begleitet wird von einem Abfall der Sauerstoffsättigung. Sie ist charakterisiert durch das Vorhandensein von inspiratorischen Flusseinschränkungen, Schnarchen und paradoxen Atemexkursionen von Thorax und Abdomen bis hin zu erfolglosen Versuchen, gegen verschlossene Atemwege zu atmen (15). Zu den bekannten Risikofaktoren der OSA zählen ein fortgeschrittenes Alter, das männliche Geschlecht, Adipositas, Hypervolämie bzw. periphere Ödeme im Rahmen einer Herz- oder Niereninsuffizienz (12,16), eine genetische Prädisposition, Rauchen und die (Post-)Menopause (17). Zusätzlich begünstigen neben der Herz- und Niereninsuffizienz

folgende weitere Krankheitsbilder die Entstehung der OSA: Hypertension, Diabetes mellitus, die chronisch obstruktive Lungenerkrankung („chronic obstructive pulmonary disease“, COPD), das Marfan Syndrom, Akromegalie, Hypothyreose, neurologische Erkrankungen und eine Schwangerschaft (17). Außerdem beeinflussen auch einige Medikamente und andere Substanzen, beispielsweise Alkohol und Opiate, das Auftreten der OSA (17).

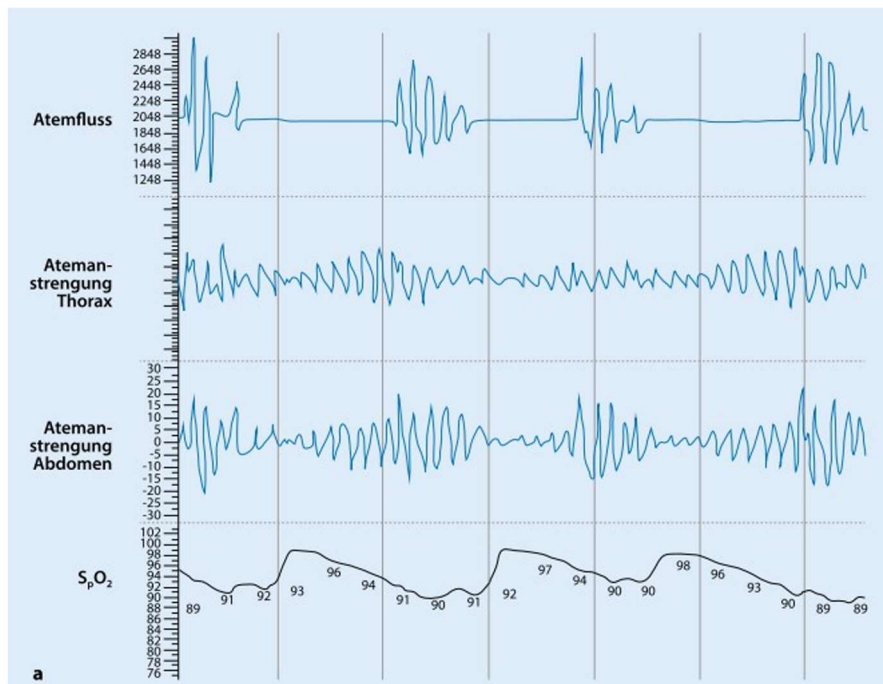


Abbildung 1: Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung mit drei obstructiven Apnoen. Übernommen von Woehrle, Oldenburg et al. 2018 (14). S_pO₂: Sauerstoffsättigung [%].

Zentrale Schlafapnoe

Abbildung 2 zeigt den Atemfluss, die thorakale und abdominale Atemanstrengung sowie die Sauerstoffsättigung während zwei zentralen Apnoen an. Bei der ZSA handelt es sich um eine Störung der zentralen Atemregulation, bei welcher keine Atemanstrengung von Thorax und Abdomen gemessen werden kann (2,12,14). Durch eine leichte physiologische Hypoventilation im Schlaf kommt es zu einem Anstieg von Kohlenstoffdioxid im Blut, was zu einer reaktiven Hyperventilation führt. Diese sorgt wiederum für ein Sinken des Kohlenstoffdioxidspiegels unter die sogenannte Apnoeschwelle und somit tritt aufgrund des fehlenden Atmungsantriebs eine Atempause auf (14). Da dies nach kurzer Zeit zu einer überschießenden Reaktivierung des Atmungsrythmus führt, wechseln sich so in oft periodischer Abfolge zentrale Apnoen und kurze Hyperventilationsphasen ab. Diese sind in der

Elektroenzephalografie (EEG) mit einer Arousal-Reaktion begleitet (18), einer Aktivierung des zentralen Nervensystems, die mit einem erhöhten Sympathikotonus und somit mit einer Weckreaktion einhergeht.

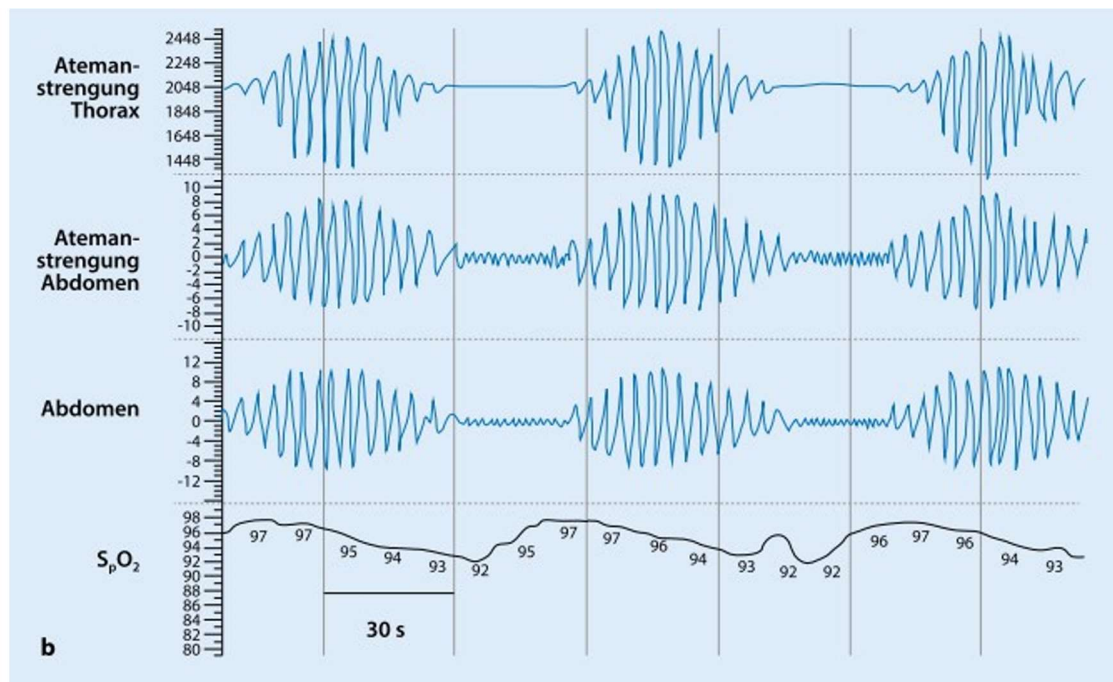


Abbildung 2: Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung mit zwei zentralen Apnoen. Übernommen von Woehrle, Oldenburg et al. 2018 (14). S_pO_2 : Sauerstoffsättigung [%].

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz wird häufig eine besondere Form zentraler Apnoen gefunden, die sogenannte Cheyne-Stokes-Atmung (19). Diese ist gekennzeichnet durch periodisches Auftreten von mindestens drei aufeinanderfolgenden zentralen Apnoen, zwischen denen die Atemamplituden spindelförmig zu- und wieder abnehmen (14,15). Die Dysregulation der Atemkontrolle wird durch eine erhöhte Empfindlichkeit peripherer und zentraler Chemorezeptoren vermittelt (20). Als Ursache hierfür wird die Stimulation von Lungenafferenzen durch die kardial bedingte Lungenstauung angenommen (21). Auch bei einer pulmonalen Hypertonie kann es durch einen ähnlichen Mechanismus zu zentralen Schlafapnoen kommen (22). Erwähnenswert ist ebenfalls, dass sich die Cheyne-Stokes-Atmung nicht nur auf den Schlaf beschränkt, sondern bei Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz im Wachzustand sowohl in Ruhe als auch bei körperlicher Anstrengung auftreten kann (23).

Bekannte Risikofaktoren für eine ZSA sind eine Hypervolämie bzw. pulmonal-venöse Stauung im Zusammenhang mit einer Herz- oder Niereninsuffizienz, zerebrale Erkrankungen wie beispielsweise ein Schlaganfall, oder Aufenthalt in großen Höhen

(14,17), wobei die Herzinsuffizienz eine der wichtigsten Ursachen darstellt (24). Ein Drittel der Patienten mit ZSA leidet an Herzinsuffizienz mit einer verringerten Ejektionsfraktion. Prävalenzschätzungen für ZSA bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz variieren zwischen 25 und 50 % (9–11). Prädestinierend für eine ZSA mit Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz sind ein höheres Alter, das männliche Geschlecht, VHF und ein erniedrigter Kohlendioxidspiegel am Tag in Ruhe (25).

1.2. Symptome, Diagnostik und Auswirkungen von schlafbezogenen Atmungsstörungen

Symptome

SBAS haben vielfältige physische und psychische Auswirkungen. Betroffene Männer berichten über vermehrte Tagesschläfrigkeit, Frauen eher über Ein- und Durchschlafstörungen sowie Depressionen. Weitere typische Symptome der OSA sind Schlaflosigkeit, morgendliche Kopfschmerzen, kognitive Dysfunktion, Nykturie, erektile Dysfunktion und eine Schläfrigkeit während des Autofahrens (26).

Möglichkeiten der Diagnostik

Zur Diagnostik der SBAS stehen Fragebögen, die Polygraphie (PG) und als Goldstandard die Polysomnographie (PSG) zur Verfügung. Zu den validierten Fragebögen gehören der Berliner Fragebogen, der STOP-Bang Fragebogen, der STOP Fragebogen und die Epworth Sleepiness Scale. Eine bivariate Meta-Analyse untersucht deren diagnostische Genauigkeit bei der Erkennung von OSA: Verglichen mit den anderen Fragebögen ist der STOP-Bang Fragebogen das genaueste Instrument zur Erkennung von leichter, mittlerer und schwerer OSA. Deshalb soll er in der Schlafmedizin zur Frühdiagnose von OSA im klinischen Umfeld einsetzen werden, sofern eine PSG nicht verfügbar ist (27). Die PSG umfasst meist eine zweitägige stationäre Überwachung von nächtlichen Parametern. Es werden die Sauerstoffsättigung, respiratorische Parametern wie Atemanstrengung, Luftfluss, Schnarchen, der endexpiratorische Kohlenstoffdioxidpartialdruck und der ösophageale Druck, die Herzfrequenz, deren Variabilität und der Blutdruck sowie die Schlafaktivität durch EEG, Bewegungen im Schlaf und die Körperposition erfasst (28).

Diagnostik bei besonderen Patientengruppen

Patienten mit Herzinsuffizienz und SBAS klagen häufiger über nächtliche Dyspnoe, Nykturie und unruhigen Schlaf als über die klassische Tagesschläfrigkeit (29). Patienten mit SBAS und VHF berichten ebenfalls seltener von den klassischen Symptomen (30). Das hat zur Folge, dass die OSA in dieser Patientengruppe wegen der überwiegend unspezifischen Symptomatik als solche unterdiagnostiziert bleibt, obwohl die Patienten stark beeinträchtigt sind und von einer Diagnose und damit verbundenen Therapie profitieren würden (3,31). Zur Diagnostik in einem kardiochirurgischen Kollektiv, in dem Herzinsuffizienz und VHF häufige Komorbiditäten sind, eignen sich deshalb keine Fragebögen, die das Risiko für SBAS bewerten (12,15,32). Stattdessen soll hier die kardiorespiratorische Polygraphie mit 4-6 Kanälen (z.B. mit Atemfluss, Atemanstrengung von Thorax und Abdomen, Oxymetrie, Lagesensor, Mikrofon und Elektrokardiographie [EKG]) verwendet werden (12,15).

Auswirkungen der SBAS

SBAS haben vielerlei zelluläre und hämodynamische Folgen. Aus SBAS resultieren intermittierende Hypoxämien (33,34), Hyperkapnien und atmungsassoziierte Weckreaktionen. Dies führt zu oxidativem Stress (35–37), verstärkter Inflammation (38), metabolischer Dysfunktion (39,40) sowie Thrombozytenaktivierung (41). Zusätzlich zur hochfrequenten intermittierenden Desoxygenierung und Reoxygenierung verursachen negative intrathorakale Druckschwankungen während der Inspiration gegen einen verschlossenen oberen Atemweg bei OSA eine Myokarddehnung und Veränderungen der transmuralen Druckgradienten, die insbesondere die dünnwandigen Vorhöfe betreffen (26,42).

Ebenfalls kommt es zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems und zu einer endothelialen Dysfunktion. Daraus ergibt sich ein Anstieg des arteriellen Blutdrucks (43,44), welcher in Kombination mit dem negativen intrathorakalen Druck die kardiale Nachlast erhöht (17,45,46). Als kardiale Folgen der SBAS werden Herzrhythmusstörungen, die koronare Herzkrankheit (KHK), Hypertonie (47), Myokardischämie, Herzinsuffizienz (48), Schlaganfälle (49) und der plötzliche Herztod (50) beobachtet (Abbildung 3). Die genannten Stressoren führen auch zur Aktivierung von Mechanismen, die zur Initiierung und Progression von vaskulären und

metabolischen Erkrankungen beitragen (17). Zudem kommt ein signifikant erhöhtes Risiko für kardiale und pulmonale perioperative Komplikationen (14,51–53) dazu.

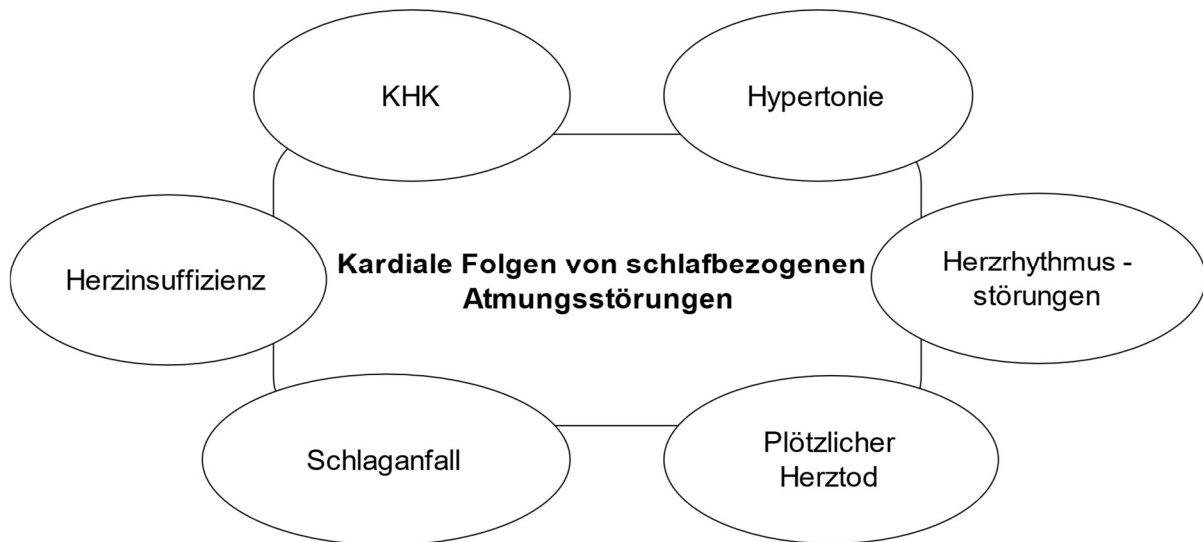


Abbildung 3: Kardiale Folgen von SBAS. Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur. KHK: Koronare Herzkrankheit.

1.3. Therapie von SBAS und Prävention von perioperativen Folgen

Therapie der OSA

Die nächtliche Beatmung mit positivem Atemwegsdruck („positive airway pressure“, PAP) in Form des kontinuierlichen PAP-Modus („Continuous“ PAP, CPAP) ist die häufigste Therapieform für alle Schweregrade der OSA (54,55). Die Indikation hierfür besteht ab einem AHI $\geq 15/h$ (12). Unter CPAP sinkt der Blutdruck (55–57), die Last kardialer Arrhythmien, insbesondere des VHF (54), wird vermindert und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) bei schwerer OSA wird verbessert (58). Ebenfalls zeigen sich durch CPAP positive Effekte hinsichtlich der Marker für Entzündung sowie oxidativen Stress (58,59). Patienten mit einer kontinuierlichen CPAP-Therapie haben im Vergleich zu Patienten mit Therapieabbruch innerhalb des ersten Jahres ein signifikant geringeres Risiko für Todesfälle jeglicher Ursache (60). Marin et al. berichten über eine wesentlich höhere Inzidenz an tödlicher und nicht tödlicher kardiovaskulärer Ereignisse bei einer Kohorte von männlichen Personen mit schwerer OSA, welche die PAP-Therapie ablehnen, im Vergleich zu unbehandelten Patienten mit leichter bis mittelschwerer OSA ohne Tagesmüdigkeit (61).

Allen übergewichtigen Patienten sollen zudem Strategien zur Gewichtsreduktion als unterstützende Therapie empfohlen werden. Für Patienten mit milder oder moderater OSA (AHI \leq 30/h), welche bereits eine lange Vorgeschichte dahingehend haben und nicht adipös sind, ist die Protrusionsschiene eine Alternative zur Positivdruckbeatmung. Die medikamentöse Behandlung und eine alleinige nächtliche Sauerstoffgabe bei OSA wird aktuell nicht empfohlen (12).

Einfluss der OSA-Therapie auf VHF

Eine Meta-Analyse zeigt, dass bei Patienten mit OSA, die CPAP verwenden, ein um 44 % geringeres Risiko für wiederkehrendes VHF nach Katheterablation besteht als bei Patienten ohne CPAP. Es können etwa 17 % der Fälle von rezidivierendem VHF bei Patienten mit OSA darauf zurückgeführt werden, dass keine CPAP-Therapie im Anschluss an die Katheterablation durchgeführt wird (54). In einer anderen Studie ist die CPAP-Therapie assoziiert mit einer Umkehrung des atrialen Remodelling bei VHF (62). Zwei kleine randomisierte, kontrollierte klinische Studien hingegen zeigen keine Reduktion des Rezidivrisikos bezüglich VHF durch eine CPAP-Therapie (63,64). Eine weitere Studie kann keine Verringerung der Belastung durch VHF bei den Patienten mit CPAP-Therapie im Vergleich zu denen mit lediglich supportiver Therapie feststellen (65). Die ‚American Heart Association‘ kommt in Hinblick auf die aktuelle Studienlage zu dem Schluss, dass, obwohl experimentelle und Beobachtungsdaten einen starken Zusammenhang und eine Verringerung der Komplikationen bei VHF mit der OSA-Behandlung belegen, die klinischen Studien diese Ergebnisse nicht bestätigen. Somit bleiben endgültige Schlussfolgerungen darüber, ob die OSA-Therapie die Komplikationen von VHF verringert, unklar (66).

In einer Studie speziell zum postoperativen Vorhofflimmern (POVHF) ist die präoperative Compliance bezüglich einer PAP-Therapie bei Patienten mit OSA mit einer signifikant verringerten Inzidenz an POVHF nach einer Herzoperation assoziiert (67).

Therapie der ZSA

Zur Behandlung der ZSA werden abhängig von der Herzfunktion verschiedene Maßnahmen empfohlen, unter anderem die Therapie mit CPAP, adaptiver Servoventilation oder Sauerstoff. Wenn die Ursache der ZSA auf Medikamente oder andere Substanzen zurück geht, soll zusätzlich eine Reduktion der Dosis in Betracht gezogen werden (12). Valide Daten zur Behandlung von POVHF bei ZSA liegen aktuell nicht vor.

Prävention perioperativer Folgen

Mit CPAP besteht also für die meisten Patienten eine im Regelfall gut wirksame Therapie, die vielen negativen Effekten der SBAS entgegenwirkt und das Risiko auf perioperative Komplikationen bzw. Folgen mit einem relativ geringen Aufwand eindämmt oder sogar abwendet. Dementsprechend empfiehlt die US-amerikanische Fachgesellschaft für Anästhesiologie („American Society of Anesthesiologists“, ASA) bei Patienten vor chirurgischen Eingriffen eine Evaluation nach relevanten SBAS, mit gegebenenfalls weiterführender Abklärung. Bei Patienten mit neu diagnostizierter schwerer OSA wird eine PAP-Therapie empfohlen, bei bereits bestehender PAP-Therapie soll diese, sofern die Art der Operation dies zulässt, auch postoperativ im Aufwachraum kontinuierlich weitergeführt werden (68).

1.4. Definition, Epidemiologie und Diagnostik des Vorhofflimmerns und postoperativen Vorhofflimmerns

VHF ist bei Erwachsenen die häufigste anhaltende Arrhythmie weltweit, bis zum Jahr 2050 werden prognostisch 15,9 Millionen Menschen davon betroffen sein (69). Die derzeit weltweit geschätzte Prävalenz von VHF bei Erwachsenen liegt zwischen 2 % und 4 % (70). Aufgrund der längeren Lebenserwartung in der Allgemeinbevölkerung und der verstärkten Suche nach nicht diagnostiziertem VHF ist ein Anstieg um mehr als das Doppelte zu erwarten (71). Das Lebenszeitrisiko für VHF bei europäischer Abstammung im Indexalter von 55 Jahren beträgt ca. 34-37 % (72,73). Die altersbereinigte Inzidenz, Prävalenz und das Lebenszeitrisiko für VHF sind bei Männern gegenüber Frauen und bei kaukasischen gegenüber nichtkaukasischen Kohorten höher (72). VHF trägt zunehmend zu einer steigenden Anzahl an Hospitalisierungen bei und erhöht sowohl die Morbidität, als auch Mortalität (72,74).

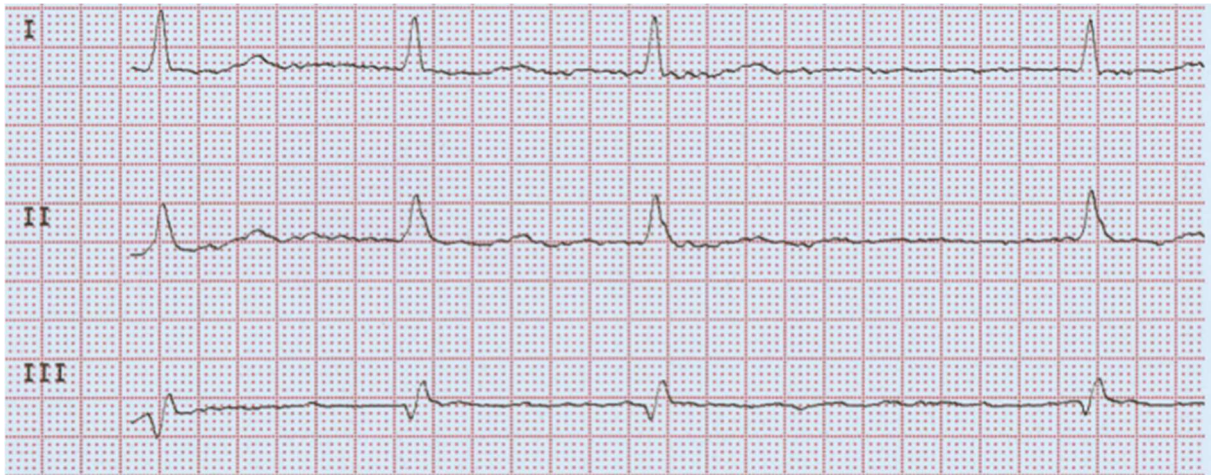


Abbildung 4: EKG bei Vorhofflimmern. Übernommen von Knaut, Sindt et al., 2017 (75)

Generell wird im Folgenden VHF von POVHF unterschieden, die Diagnostik und die Muster (siehe Tabelle 1) unterschieden sich in diesen beiden Gruppen allerdings nicht. VHF ist gemäß den Richtlinien der Europäischen Fachgesellschaft der Kardiologen (‘European Society of Cardiology’, ESC) definiert: Es handelt sich um eine supraventrikuläre Tachyarrhythmie mit unkoordinierter elektrischer Aktivierung des Vorhofs und folglich ineffektiver Vorhofkontraktionen. Die Diagnose basiert auf Abnormalitäten in einer Standard-12-Kanal-EKG-Aufzeichnung oder einer Ein-Kanal-EKG-Ableitung. Diese halten mindestens 30 Sekunden an und sind charakterisiert durch Arrhythmien, irreguläre RR-Intervalle, fehlende P-Wellen sowie unterschiedliche Intervalle zwischen den Vorhofkontraktionen (72), wie in Abbildung 4 beispielhaft dargestellt ist.

POVHF ist definiert als neu aufgetretenes VHF innerhalb der unmittelbaren postoperativen Periode und ist ein klinisch relevantes Problem (76,77), welches bei 20-50 % der Patienten nach herzchirurgischen Eingriffen (78–80), bei 10-30 % nach nicht-kardialer Thoraxchirurgie (81) und bei 5-10 % der Patienten nach vaskulären oder großen kolorektalen Eingriffen auftritt (82). Die höchste Inzidenz findet sich am zweiten und vierten postoperativen Tag (80,83), 70 % der Fälle treten innerhalb der ersten sieben Tage auf (84). Insbesondere in der ersten postoperativen Woche sind zudem häufig Rezidive zu vermerken (85). (Postoperatives) Vorhofflimmern wird in verschiedene Muster unterteilt, welche in Tabelle 1 genauer erläutert werden (72).

Tabelle 1: Definition der verschiedenen Arten des Vorhofflimmerns gemäß der 2020 ESC-Leitlinien für VHF (72)

Muster von VHF	Definition
Erstdiagnose	VHF, welches bisher nicht diagnostiziert wurde, unabhängig von Symptomatik, Dauer und Häufigkeit der Arrhythmie.
Paroxysmales VHF	Endet spontan oder mit Intervention innerhalb von sieben Tagen nach Beginn.
Persistentes VHF	Kontinuierlich über sieben Tage hinaus bestehend, einschließlich Episoden, die durch medikamentöse/elektrische Kardioversion nach \geq sieben Tagen beendet werden
Langanhaltend persistierendes VHF	Kontinuierliches VHF von \geq 12 Monaten Dauer, wenn beschlossen wird, eine Rhythmuskontrollstrategie anzuwenden
Permanentes VHF	VHF wird von Patienten und Arzt akzeptiert und es werden keine weiteren Versuche unternommen, den Sinusrhythmus wiederherzustellen oder aufrechtzuerhalten.

1.5. Risikofaktoren und Auswirkungen des Vorhofflimmerns und postoperativen Vorhofflimmerns

Die größte Rolle in der Entstehung von VHF generell spielen das Alter und die zunehmende Belastung durch andere Komorbiditäten, inklusive Hypertension, Diabetes mellitus, Herzinsuffizienz, KHK, Herzklappenerkrankungen, chronisches Nierenleiden, COPD, Fettleibigkeit, Alkoholmissbrauch, Rauchen und OSA (72). Darüber hinaus besteht auch ein Zusammenhang zwischen der Anfälligkeit für VHF und genetischen Prozessen (72).

Risikofaktor Alter

Ein bedeutender Risikofaktor für POVHF ist das atriale Remodelling. Die Risikofaktoren für den Umbau des Vorhofs wie Alter (86), linksventrikuläre diastolische und systolische Dysfunktion (87), Hypertonie (88), VHF in der Vorgeschichte (86) und Vergrößerung des linken Vorhofs (87,89) sind alle stark mit POVHF verbunden. Der Alterungsprozess führt zu einem Verlust von Myokardfasern, einer vermehrten Fibrose

und Kollagenablagerungen in den Vorhöfen, insbesondere in der Nähe des Sinusknotens. Dies verändert die elektrischen Eigenschaften des Vorhofs (82,90). Die Wahrscheinlichkeit, an POVHF zu erkranken, steigt nach dem 55. Lebensjahr schneller an, ab 72 Jahren ist die Wahrscheinlichkeit an POVHF zu erkranken etwa fünfmal höher als bei Patienten unter 55 Jahren (91).

Weitere präoperative Risikofaktoren

Zu den kardiovaskulären Risikofaktoren für POVHF gehören Erkrankungen der Herzkranzgefäße (73,86,92), Herzinsuffizienz (73,86,90,91,93) und nicht-koronare Gefäßerkrankungen (86,91,93). Nicht-kardiovaskuläre Risikofaktoren für POVHF sind das männliche Geschlecht (82,86,94), die kaukasische Rasse (73,91), COPD (73,80,86,91), OSA (5,82,94–101), eine Hyperlipidämie (5,93), chronische Nierenerkrankungen (5,82,91,93), Diabetes mellitus (78,82,86), Fettleibigkeit (73,78,82,93) und eine größere Körperoberfläche (90). Auch eine genetische Veranlagung für postoperative Entzündungen ist ein Risikofaktor für POVHF (78,82,102,103). POVHF und nicht-chirurgisches VHF teilen genetische Marker, beispielsweise Varianten am 4q25-Locus, die ein gemeinsames prädisponierendes genetisches Substrat unterstützen (104).

Intra- und postoperative Einflussfaktoren

Zusätzlich zu den generellen Risikofaktoren tragen auch verschiedene Umstände im Zusammenhang mit dem chirurgischen Eingriff der aortokoronarer Bypass-Operation (ACB-OP) zur Entwicklung von POVHF bei. Hierzu zählt ein operatives Trauma durch chirurgische Dissektion und Manipulation sowie perikardiale Läsionen (73). Dies führt zu lokalen Entzündungen, welche ebenfalls als Risikofaktor für POVHF gelten (76,92). Bei Patienten mit einem präoperativen chronischen Entzündungszustand kann eine Herzoperation die Inflammation verschlimmern, wodurch die Wahrscheinlichkeit auf POVHF steigt (78,102).

Zu den weiteren intraoperativen Risikofaktoren für POVHF zählen eine atriale Dilatation, verursacht durch linksventrikuläre Dysfunktion und eine intraoperative Volumenüberlastung. Intra- und postoperativ erhöhen zudem die Anwendung von Katecholaminen, eine parasympathische Aktivierung und Elektrolytstörungen das Risiko auf POVHF (73,105). Patienten mit einer zusätzlichen Herzklappenoperation

entwickeln ebenfalls häufiger POVHF als Patienten nach einer alleinstehenden ACB-OP (86,91).

Entstehung von POVHF

Maesen, Nijs et al. (106) fassen Erkenntnisse zahlreicher experimenteller und epidemiologischer Studien, die sich mit den Mechanismen von POVHF befassen, zusammen. Dadurch können die verschiedenen Faktoren, die zur Entstehung von POVHF beitragen, zueinander in den Kontext gesetzt werden: Sowohl vorübergehende Faktoren im Zusammenhang mit der Operation als auch ein sich langsam und progressiv veränderndes Vorhofsubstrat tragen zum Auftreten von POVHF bei. Unter den vorübergehenden prädisponierenden Mechanismen scheint die sympathische Aktivierung relevanter zu sein als Entzündungen oder oxidativer Stress.

Die Risikofaktoren für POVHF sind denen für VHF ziemlich ähnlich (82). Zudem haben Patienten mit POVHF ein bis zu achtfach erhöhtes Risiko in Zukunft VHF zu entwickeln (107). Dies bestärkt die Hypothese, dass ein Auftreten von POVHF stark durch das Vorhandensein eines vulnerablen, atrialen Substrates mitbestimmt wird, welches durch strukturelle Umgestaltung und Veränderungen in der Elektrophysiologie gekennzeichnet ist (82,106). POVHF tritt also besonders dann auf, wenn vorübergehende postoperative Trigger auf ein bereits vulnerables Vorhofsubstrat einwirken. Dieses entsteht durch präoperative, chirurgisch induzierte und postoperative Umbauprozesse. Beides zusammen begünstigt zwei arrhythmogene Mechanismen: ektopische, also nicht am physiologischen Ort stattfindende, Erregungsbildung durch getriggerte Aktivität sowie Reentry-Ereignisse (76). Abbildung 5 fasst die eben genannten Faktoren zur Entstehung von POVHF zusammen.

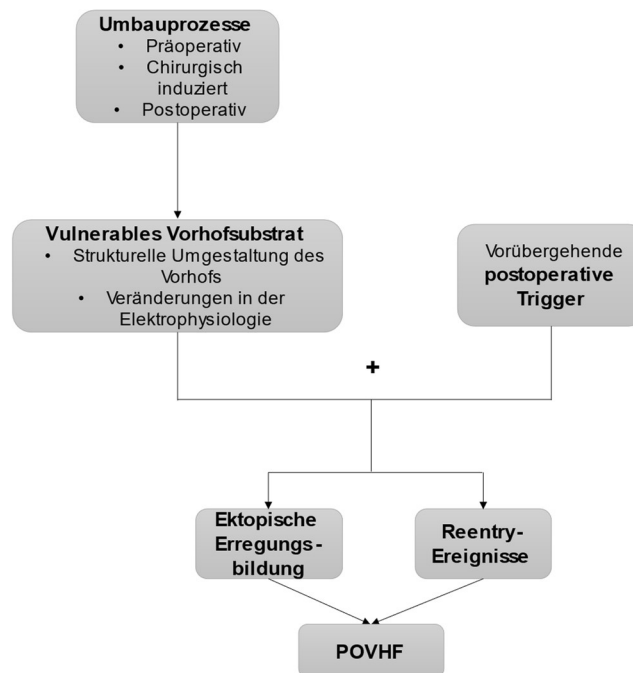


Abbildung 5: Entstehung von POVHF. Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur. POVHF: postoperatives Vorhofflimmern.

Auswirkungen von VHF auf die Patienten

Bei Patienten mit VHF ist die Mortalität aufgrund von Herzinsuffizienz, Komorbiditäten und Schlaganfällen um das eineinhalb- bis dreieinhalbfache höher als bei Patienten ohne VHF (108). 20-30 % aller Schlaganfälle gehen auf VHF zurück. Paroxysmales, persistierendes und permanentes VHF scheinen das Risiko eines ischämischen Schlaganfalls in einem ähnlichen Maße zu erhöhen (109). Vor der weit verbreiteten Verwendung von Antikoagulanzen war VHF nach Berücksichtigung der Standard-Risikofaktoren mit einem vier- bis fünffach erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall verbunden (110). VHF ist ebenfalls ein unabhängiger Risikofaktor für die Schwere, Wiederkehr und Mortalität eben dieser (111). Der CHA₂DS₂-VASc Score (Tabelle 3) ist die gängige klinische Methode zur Einschätzung des Risikos für einen Schlaganfall bei VHF.

Circa jeder vierte Patient mit VHF hat eine linksventrikuläre Dysfunktion bzw. Herzinsuffizienz aufgrund übermäßiger ventrikulärer Frequenzen, unregelmäßiger ventrikulärer Kontraktionen, oder aber die Herzinsuffizienz ist die primär zugrunde liegende Ursache für das VHF (72). Außerdem haben Patienten mit VHF ein höheres Lebenszeitrisko für kognitive Retardierung bzw. vaskuläre Demenz (112,113). Zusätzlich zu den physischen Folgen geben mehr als 60 % der Betroffenen an, dass

das VHF ihre Lebensqualität beeinträchtigt, 16-20 % der Patienten entwickeln sogar eine Depression (72).

Auswirkungen von VHF auf das Gesundheitssystem

Der dadurch entstehende zeitliche und finanzielle Mehraufwand aufgrund der Hospitalisierungen ist nicht zu vernachlässigen: ca. 30 % der VHF-Patienten haben jährlich mindestens einen, 10 % sogar mindestens zwei Krankenhauseinweisungen (72), die Hälfte davon aufgrund von kardiovaskulären Erkrankungen (114). Die gesetzlichen Krankenkassen in Deutschland bezahlen laut einer Gesamteinschätzung der direkten Behandlungskosten bezüglich des VHF über 660 Millionen Euro pro Jahr. Die Hauptkostentreiber sind zu 44 % die Krankenhausaufenthalte in Zusammenhang mit VHF und zu 22 % Antiarrhythmika (115).

Auswirkungen von POVHF auf die Patienten

POVHF ist mit einem sowohl kurzfristig als auch langfristig erhöhten Mortalitäts- und Morbiditätsrisiko verbunden (116–118). Im Vergleich zu Patienten ohne POVHF steigt die kardiovaskuläre Mortalität auf lange Sicht um das Zweifache (119). Die Patienten haben ebenfalls ein höheres Risiko für neurologische Events wie Schlaganfälle (118), hämodynamische Instabilität, Infektionen, renale Komplikationen und Blutungen während des Aufenthaltes (76,86,93). Bei Patienten mit multiplen Episoden von POVHF treten genannte Komplikationen und lange Aufenthalte auf Intensivstation öfter auf als bei Patienten mit nur einer Episode (86). Zusätzlich werden bei Patienten mit POVHF das Syndrom des zu kleinen Herzzeitvolumens und Herztamponaden häufiger beobachtet und es wird öfter eine Transfusion roter Blutkörperchen durchgeführt als bei Patienten ohne POVHF (120). Bei Patienten mit POVHF ist das Risiko für einen früh auftretenden Schlaganfall um 62 %, für einen langfristig auftretenden Schlaganfall um 37 % erhöht. Das langfristige Risiko ist bei POVHF nach nicht-kardialen Operationen wesentlich höher als bei POVHF nach kardialen Eingriffen (116).

Viele POVHF-Episoden sind selbstlimitierend und manche sind asymptomatisch, jedoch sind alle mit einem bis zu achtfach erhöhten Risiko für wiederkehrendes VHF assoziiert (87,89,107). Eine Studie untersucht den Unterschied der postoperativen Komplikationen zwischen prä- und postoperativen VHF genauer: Beide Gruppen haben im Vergleich zu den Patienten ohne VHF eine verlängerte Aufenthaltsdauer und

ein höheres Risiko für neurologische Events. Die Gesamtmortalität nach durchschnittlich 15 Jahren beträgt 82 % bei den Patienten der präoperativen VHF-Gruppe, 64 % in der POVHF-Gruppe und 47 % in der Gruppe ohne VHF. Tod durch Herzversagen oder plötzlicher Tod treten überwiegend in den VHF-Gruppen auf, genauso wie Tod durch zerebrale Ischämie. Tod durch Myokardinfarkt, zerebrale Blutung und nicht-kardiologische Ursachen unterscheiden sich allerdings nicht signifikant zwischen den Gruppen (121).

Auswirkungen von POVHF auf das Gesundheitssystem

Patienten mit POVHF haben einen um zwei bis fünf Tage längeren Krankenhausaufenthalt (86,121), bekommen während des postoperativen Krankenhausaufenthalts häufiger Computertomographien, EEGs und Sonographien (86) und haben eine signifikant höhere 30-Tage-Mortalität (119,121). Außerdem werden Patienten mit POVHF häufiger in eine erweiterte Pflegeeinrichtung entlassen als ohne POVHF (86). Somit werden, wie beim VHF, sowohl initial als auch langfristig zusätzliche Behandlungen benötigt und die Kosten für die postoperative Versorgung steigen (78,121).

1.6. Prävention und Therapie des postoperativen Vorhofflimmerns

Medikamentöse Prävention

Es gibt sowohl prophylaktische als auch therapeutische Strategien bezüglich POVHF. Die präoperative Gabe von Beta-Blockern vor kardialen und nicht-kardialen Operationen ist assoziiert mit einer reduzierten Inzidenz von POVHF (122–124), aber nicht von schwerwiegenden unerwünschten Komplikationen wie Tod, zerebraler Ischämie oder akutem Nierenversagen (125). In einer Metaanalyse reduzieren Amiodaron (oral oder intravenös) und Betablocker POVHF gleich effektiv (126), aber die Kombination aus beidem schneidet besser ab als Betablocker alleine (127). Die ESC rät dazu, Betablocker oder Amiodaron bei kardialen Operationen perioperativ zur Prävention von POVHF einzusetzen (72).

Weitere modifizierbare Faktoren zur Prävention

Die ESC-Leitlinie empfiehlt präoperativ die Patienten mit erhöhtem Risiko auf POVHF zu identifizieren, die Hämodynamik zu optimieren und Elektrolytstörungen, inkl. Magnesium, zu korrigieren. Zudem wird angeraten, postoperativ den

Flüssigkeitshaushalt, die Sauerstoffversorgung und die Schmerzkontrolle zu optimieren, Inotropie und Vasopressoren wenn möglich zu reduzieren sowie eine präoperative pharmakologische Prophylaxe fortzuführen (72).

Postoperatives Management

Die Konversion in den Sinusrhythmus erfolgt bei POVHF häufig spontan (85), unabhängig von der therapeutischen Strategie (128). 30 % der Patienten konvertieren innerhalb von zwei Stunden entweder mit Digoxin allein oder ohne Medikation zurück in den Sinusrhythmus (73). Innerhalb von 48 Stunden konvertieren 76-83 % der Patienten von selbst (129–131). Die wesentlichen Ziele des Managements von POVHF sind die Symptombefreiheit, die Aufrechterhaltung der hämodynamischen Stabilität, die Vorbeugung von Thromboembolien und das Management von Rezidiven (73). Die drei Ansatzpunkte im Management von VHF sind je nach Art und Dauer Rhythmuskontrolle, Frequenzkontrolle und Antikoagulation.

Rhythmuskontrolle vs. Frequenzkontrolle

Die Rhythmuskontrolle wird von vielen befürwortet, um den Einsatz von systemischer Antikoagulation zu minimieren, eine schnellere Wiederherstellung der Funktionsfähigkeit zu ermöglichen und die Dauer des Krankenhausaufenthalts sowie die damit verbundenen Kosten zu reduzieren (76). Zudem wird angenommen, dass die prompte Wiederherstellung des Sinusrhythmus‘ die vom POVHF induzierte elektrische und strukturelle Umstrukturierung des Vorhofs abwenden und die Entwicklung länger anhaltender Formen des VHF verhindern kann (76). In einer randomisierten kontrollierten Studie gibt es zwischen den Patienten der Frequenz- und Rhythmuskontrollgruppe allerdings keine bedeutenden Unterschiede hinsichtlich der Länge des Krankenhausaufenthalts, der Wiederaufnahmerate oder Notaufnahmebesuche nach der Entlassung (79). Die Patienten in der Rhythmuskontrollgruppe kehren früher in den Sinusrhythmus zurück, einen bedeutenden Unterschied im Anteil der Patienten, welche im Sinusrhythmus das Krankenhaus verlassen, gibt es jedoch nicht (79). Eine Strategie zur Rhythmuskontrolle soll vorwiegend Patienten mit unkontrollierbaren ventrikulären Auswirkungen, Symptomen oder hämodynamischer Instabilität vorbehalten sein, bis wirksamere Therapien zur Rhythmuskontrolle zur Verfügung stehen (132).

Laut ESC-Leitlinie zu VHF (72) soll bei hämodynamisch stabilen, symptomfreien Patienten mit POVHF eine Frequenzkontrolle mit dem Ziel von <100 Schlägen pro Minute angestrebt werden, je nach LVEF mittels Betablockern, Kalziumkanalblockern oder Digoxin. Eine Rhythmuskontrolle ist hier nicht angezeigt. Bei hämodynamisch stabilen, aber symptomatischen Patienten ist eine elektrische oder pharmakologische Rhythmuskonversion erforderlich. Pharmakologisch soll dies abhängig von der LVEF mittels einem Antiarrhythmikum der Klasse III oder Ic (Einteilung mittels Vaughan-Williams-Klassifikation, Tabelle 2) erfolgen. Die elektrische Kardioversion erfolgt durch einen biphasischen Defibrillator bei persistierendem VHF oder als Notfall-Kardioversion bei hämodynamisch instabilen Patienten. Zudem besteht die Möglichkeit zur Vorhofablationstherapie bei symptomatischen Patienten: Bei paroxysmalem oder persistierendem VHF ohne großes Rezidiv-Risiko soll dies bevorzugt nur nach Fehlschlagen der medikamentösen Kardioversion erfolgen. Als Erstlinientherapie ist die Ablation nur empfohlen bei zusätzlicher Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF.

Tabelle 2: Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams (133)

Klasse	Wirkmechanismus	Wirkstoff-Beispiel
Ia	Natriumkanalblocker	Ajmalin
Ib		Lidocain
Ic		Propafenon Flecainid
II	Betablocker	Metoprolol
III	Kaliumkanalblocker	Amiodaron
IV	Kalziumkanalblocker	Verapamil
		Diltiazem

Antikoagulation

Eine Langzeit-Therapie mit oralen Antikoagulanzen (OAK) zur Verhinderung thromboembolischer Ereignisse kann bei Patienten mit POVHF und Schlaganfallrisiko nach Herzoperation in Betracht gezogen werden, wobei der erwartete Nutzen der OAK-Therapie und die Präferenzen des informierten Patienten zu berücksichtigen sind (72). Die Ansichten, ab welcher Dauer und welchem Ausmaß das POVHF eine Antikoagulation erfordert, variieren (76): Die Leitlinie für das Management von Patienten mit VHF, gemeinsam verfasst von der ‚American Heart Association‘, dem ‚American College of Cardiology‘ und der ‚Heart Rhythm Society‘ legt keine Schwellendauer für den Beginn der Therapie fest (134), die ‚Canadian Cardiovascular Society‘ empfiehlt eine Antikoagulation für VHF, welches >72 Stunden anhält (135) und die ESC-Leitlinie empfiehlt diese für VHF, welches >48h persistiert (72).

Initial soll aufgrund des Blutungsrisikos nach einer herzchirurgischen Operation bei POVHF eine parenterale Antikoagulation durch Heparin bevorzugt werden: Knaut, Sindt et al. empfehlen den Beginn bereits innerhalb von 12 Stunden nach Auftreten des VHF. Nach 48 Stunden soll der Rhythmus reevaluiert werden und bei weiterhin bestehendem VHF und entsprechendem CHA₂DS₂-Vasc Score wird die Einleitung einer oralen Antikoagulation empfohlen: bei valvulärem VHF mit einem Vitamin-K-Antagonist (VKA), bei nicht-valvulärem VHF mit direkten oralen Antikoagulanzen (DOAK) oder VKA (75).

Der CHA₂DS₂-Vasc Score (Tabelle 3) ist ein Scoring-System zur klinischen Risikoeinschätzung bezüglich des Thromboembolie-Risikos bei Patienten mit VHF. Ab einem Score ≥ 2 für Männer und ≥ 3 für Frauen wird unter individueller Abwägung des modifizierbaren Blutungsrisikos eine Strategie zur Schlaganfallprophylaxe empfohlen. Der HAS-BLED-Score (Tabelle 4) dient zur Einschätzung des Blutungsrisikos bei Patienten unter OAK-Therapie. Bei einem Score ≤ 2 besteht ein niedriges bis moderates, bei einem Score > 2 ein hohes Blutungsrisiko. Ein hohes Blutungsrisiko soll dennoch nicht als Grund für das Zurückhalten einer OAK-Therapie herangezogen werden (72). Bei der Risikoeinschätzung muss bedacht werden, dass die klassischen Risiko-Scores wie der CHA₂DS₂-Vasc Score und der HAS-BLED Score bisher nicht für POVHF validiert sind (76).

Tabelle 3: CHA₂DS₂-Vasc Score nach Lip et al. (136)

Akronym	Kriterium	Punktwert
C	Chronische Herzinsuffizienz oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonus (arterielle Hypertonie)	1
A ₂	Alter ≥75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S ₂	Schlaganfall, Transitorische ischämische Attacke (TIA) oder Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaque	1
A	Alter 65–74 Jahre	1
Sc	‚Sex Category‘ (Geschlechtskategorie): weibliches Geschlecht	1
Gesamt		0-9

Trotz empfohlener Antikoagulationstherapie ist die Evidenzlage für den Effekt von OAK bei Patienten mit POVHF im Vergleich zu nicht-chirurgischen VHF nicht stark. Beobachtungsdaten deuten darauf hin, dass POVHF nach ACB-OP hinsichtlich des Langzeitrisikos für schwere Komplikationen möglicherweise nicht gleichbedeutend ist mit dem von nicht-chirurgischen VHF (72). Die Anwendung von OAK während der Nachsorge ist im Vergleich zu keiner Antikoagulation sowohl bei POVHF als auch bei nicht-chirurgischen VHF mit einem signifikant geringeren Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden (137). In einer Beobachtungsstudie erhalten bei Entlassung aus dem Krankenhaus 26 % der Patienten mit präoperativem VHF, aber nur 4 % der Patienten mit POVHF Warfarin, ein VKA. Nach 14 Jahren haben 82 % der Patienten einen CHA₂DS₂-VASc Score von ≥2, davon erhalten aber nur 45 % der Patienten mit präoperativem VHF und 35 % der Patienten mit POVHF Warfarin (121).

Tabelle 4: HAS-BLED Score nach Pisters et al. (138)

Akronym	Kriterium	Punktwert
H	Hypertonus	1
A	Abnorme Funktion von Niere (1 Punkt) oder Leber (1 Punkt)	1-2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung	1
L	Labile INR-Werte (unter Therapie mit VKA)	1
E	‚Elderly‘: Alter >65 Jahre	1
D	‚Drugs‘: Weitere Medikamente wie z.B. NSAR (1 Punkt) oder Alkoholabusus (1 Punkt)	1-2
Gesamt		0-9

Während die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft in ihrem Leitfaden zur oralen Antikoagulation bei nicht valvulärem VHF 2019 (139) VKA als Standardtherapie empfiehlt, befürwortet die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie DOAK als erste Wahl in Anlehnung an die ESC und deren Leitlinien-Updates 2020 zu VHF (72) und zu Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen 2019 (140). Die ESC differenziert noch weiter zwischen POVHF nach kardialen und nach nicht-kardialen Operationen: nach einer nicht-kardialen Operation soll eine OAK-Therapie in Betracht gezogen werden und nach einer kardialen Operation kann eine OAK-Therapie in Betracht gezogen werden, muss aber nicht (72). Nach einem großen Eingriff wie der ACB-OP können DOAK prinzipiell nach 48-72 Stunden postoperativ wieder begonnen werden, vorher ist das Blutungs- bzw. das Re-Interventionsrisiko zu hoch (141). Heparine werden nicht zur Langzeittherapie von POVHF eingesetzt. Im Falle einer nötigen Kardioversion müssen bei fehlender oraler Antikoagulation drei Wochen lang VKA angesetzt werden. Um diese Zeit zu verkürzen, kann ein Heparin während der Kardioversion eingesetzt und postinterventionell durch ein OAK ersetzt werden (142). Alle Patienten, die sich einer mittelschweren oder großen kardiochirurgischen Operation unterziehen und nicht therapeutisch antikoaguliert sind, sollen initial eine postoperative venöse Thromboembolieprophylaxe mit Heparin erhalten (143).

1.7. Zusammenhang SBAS und (PO)VHF

Sowohl OSA als auch ZSA sind unabhängig von einer zugrunde liegenden Herzinsuffizienz mit der Entstehung von VHF assoziiert (15). Die Prävalenz von VHF ist bei Patienten mit idiopathischer ZSA signifikant höher als bei Patienten mit OSA oder ohne SBAS (144). Bei Patienten mit ZSA und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz steigt das Risiko für VHF (9), bei Patienten mit asymptomatischer ZSA sogar bis auf das Doppelte (145).

Umgekehrt ist die OSA auch hoch prävalent unter Patienten mit VHF (146). Der Zusammenhang zwischen diesen beiden Erkrankungen wird im Folgenden noch etwas genauer beleuchtet: Die Aktivierung des autonomen Nervensystems und der erhöhte oxidative Stress aufgrund von SBAS kann zur Schädigung der Herzzellen und einer Veränderung der Erregbarkeit des Herzmuskels führen (39). Zudem können wiederkehrende Erregungen auftreten, die erneut zu sympathischer Aktivierung und auch koronarer Vasokonstriktion führen. Der intrathorakale Unterdruck kann die Myokardwände mechanisch dehnen und somit akute Veränderungen der Erregbarkeit des Myokards sowie den strukturellen Umbau des Myokards fördern (42,147).

Unterschieden werden die durch die genannten Mechanismen auftretenden Folgen von OSA auf die Vorhöfe in akute und Langzeit-Veränderungen. Zu den akuten apnoe-assoziierten arrhythmogenen Veränderungen zählen eine akute Vorhofdilatation, sympathovagale Aktivierung, eine hochfrequente Entsättigung und Reoxygenierung, die akute Verkürzung der atrialen Refraktärzeit und eine intermittierende Leitungsverzögerung (2,17). Bei chronischer OSA führen atriale Dehnung, neurohumorale Aktivierungen und chronische Begleiterkrankungen wie Hypertension oder das metabolische Syndrom inkl. Fettleibigkeit bei den Patienten zu einem progressiven strukturellen Umbau des atrialen Substrates. Es ergeben sich somit unter anderem regionale Leitungsverlangsamungen und auch Reentry-Ereignisse (2). Das Risiko für VHF steigt kumulativ mit dem fortschreitenden strukturellen Umbau des Vorhofs und den apnoe-assoziierten arrhythmogenen Veränderungen. Nächtliche, vorzeitige Vorhofkontraktionen können das Risiko vorübergehend zusätzlich erhöhen. Somit schafft die OSA ein komplexes und dynamisches Substrat für VHF (2). Abbildung 6 zeigt den Einfluss der beschriebenen SBAS-Auswirkungen auf die Entstehung von POVHF. Paroxysmale VHF-Episoden bei Patienten mit OSA treten nachts auf und hängen zumindest teilweise zeitlich mit obstruktiven Ereignissen der

Atemwege zusammen (148,149). Deshalb liegt es nahe, dass VHF hauptsächlich durch akute Veränderungen während der Apnoen und nicht nur durch chronische Umbauprozesse in den Vorhöfen verursacht wird (150).

Patienten mit OSA haben einen höheren CHA₂DS₂-VASc Score (151) und ein signifikant erhöhtes Risiko für thromboembolische Ereignisse. Der ischämische Schlaganfall ist unter Patienten mit VHF und OSA etwa dreimal häufiger als bei Patienten mit VHF ohne OSA (152). Eine vorhandene OSA bei Patienten mit VHF reduziert die Effizienz von Katheter-basierten (153) und pharmakologischen (154) antiarrhythmischen Therapien. Die Studienlage bezüglich der Verbesserung der Resultate des VHF durch CPAP-Therapie ist nicht eindeutig (66). Manche Studien zeigen, dass die Behandlung der SBAS helfen kann, die Häufigkeit von VHF zu reduzieren und einen Sinusrhythmus beizubehalten (54,62,155,156). Andere Studien hingegen zeigen keine Reduktion des Rezidivrisikos oder der Belastung durch VHF (63–65). Die ZSA wird bei bis zu 26 % der Patienten nach einem Schlaganfall beobachtet, aber sie verbessert sich häufig mit Therapie des Schlaganfalls (157).

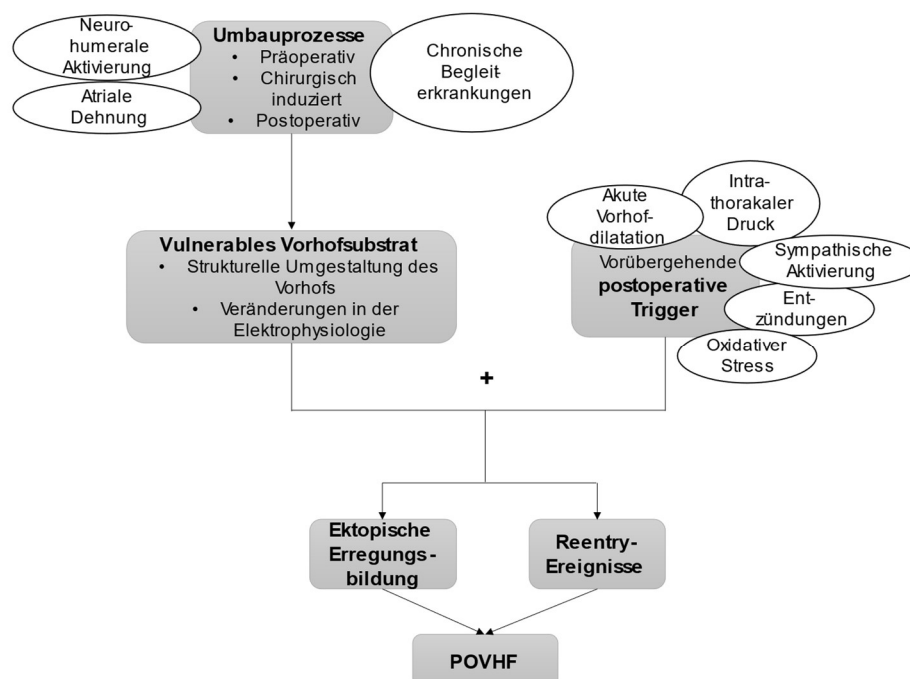


Abbildung 6: Einfluss von SBAS-Auswirkungen (weiß) auf die Entstehung von POVHF (grau). Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur.

Ebenfalls bedeutsam sind die perioperativen Auswirkungen der SBAS auf die Entwicklung von POVHF im Rahmen einer ACB-OP. Unabhängig von bekannten Risikofaktoren für kardiale Arrhythmien sind SBAS präoperativ signifikant assoziiert mit einer abnormalen kardialen Repolarisation, ohne wesentlichen Unterschied zwischen OSA und ZSA (158). SBAS sind im postoperativen Verlauf erneut assoziiert mit einer höheren Rate an Reinfarkten und Revaskularisierungen, schwerwiegenden unerwünschten kardialen Ereignissen, wie z.B. ein akuter Myokardinfarkt oder Tod (96), und einer höheren Inzidenz von VHF (159). SBAS sind ein unabhängiger Prädiktor für neu auftretendes POVHF nach ACB-OP: es entwickeln 27-33 % der Patienten mit SBAS POVHF (79,121,160).

Die Störungen der Vorhofleitung sind mit dem Schweregrad der OSA assoziiert (161). Der AHI ist des Weiteren signifikant assoziiert mit einer verlängerten Dauer der Notwendigkeit von Vasopressoren unabhängig von anderen Störungsvariablen. Gleichzeitig hat sich gezeigt, dass die Verwendung von Inotropika und Vasopressoren ihrerseits assoziiert sind mit einer erhöhten Morbidität, inklusive Arrhythmien (8). Eine unbehandelte SBAS bei kardiochirurgischen Patienten erhöht somit sowohl die intra- als auch postoperative Morbidität und Mortalität.

In der Literatur sind SBAS, bzw. ein hohes Risiko für OSA, nach kardiochirurgischen Eingriffen signifikant mit dem Auftreten von POVHF assoziiert (5,94,95,97,98). In zwei anderen Studien kann dieser Effekt allerdings nicht gezeigt werden (53,162). Uchôa et al. stellen keinen Unterschied zwischen den Patienten mit und ohne OSA in der Kurzzeitnachsorge fest, nach durchschnittlich vier Jahren aber ist POVHF bei Patienten mit OSA bedeutend häufiger (96). Patel et al. zeigen, dass eine bereits diagnostizierte bzw. behandelte OSA nicht mit POVHF assoziiert ist (94). In der Studie von Van Oosten et al. hingegen erhalten 63 % der Patienten mit OSA präoperativ eine CPAP-Therapie und dennoch ist ein hohes Risiko für OSA oder eine bestätigte OSA signifikant mit POVHF assoziiert (97). Genannte vergleichbare Studien zum Zusammenhang zwischen SBAS und POVHF sind zur Übersicht in Tabelle 28 dargestellt.

1.8. Fragestellungen

Genannte Ergebnisse aus vergleichbaren Studien zum Zusammenhang zwischen SBAS und POVHF nach kardiochirurgischen Eingriffen stammen aus Studien mit SBAS-Diagnostik mittels Fragebögen anstatt Polygraphie sowie kleiner Patientenanzahl. Es wird ausschließlich die OSA beurteilt, der Schweregrad der SBAS wird nicht unterschieden oder es handelt sich um retrospektive Beobachtungen. Die an der Universitätsklinik Regensburg durchgeführte prospektive Studie CONSIDER AF diagnostiziert die SBAS mittels Polygraphie, unterteilt den Schweregrad der SBAS und unterscheidet zwischen OSA und ZSA. In diesem Rahmen werden folgende Fragestellungen betrachtet:

Frage 1: Wie hoch ist die Inzidenz von POVHF jeweils sieben und 60 Tage nach ACB-OP bei Patienten mit und ohne schwere SBAS/OSA/ZSA?

Frage 2: Was sind weitere prä-, intra- und postoperative Prädiktoren für POVHF bei Patienten mit und ohne schwere SBAS/OSA/ZSA nach ACB-OP?

Frage 3: Wie unterscheidet sich die prä-, intra- und postoperative Medikation bzw. die Interventionen bezüglich des POVHF bei Patienten mit und ohne schwere SBAS/OSA/ZSA?

Frage 4: Haben Patienten mit POVHF nach ACB-OP häufiger postoperative Komplikationen als Patienten ohne POVHF?

2. Methoden

2.1. CONSIDER AF und Studienpatienten

Die aktuelle prospektive Beobachtungsstudie „Impact of sleep-disordered breathing on atrial fibrillation and perioperative complications in patients undergoing coronary artery bypass grafting surgery (CONSIDER AF, NCT02877745)“ ist eine monozentrische Studie zur Bewertung der Auswirkungen von SBAS auf die Rate an schweren kardialen und zerebrovaskulären Komplikationen („Major Adverse Cardiac and Cerebrovascular Events“, MACCE) bei Patienten, welche einer ACB-OP an der Universitätsklinik in Regensburg unterzogen werden. Die Rekrutierung für CONSIDER AF ist im Mai 2016 gestartet und wird voraussichtlich im Mai 2023 beendet werden. Da der Beobachtungszeitraum für jeden Patienten zwei Jahre andauert, werden die Datenanalysen im Mai 2025 fertiggestellt sein und ein finaler Bericht wird voraussichtlich Anfang 2026 verfügbar sein. Ausgewählte Forschungsfragen, wie die in dieser Arbeit vorliegende Fragestellung, können jedoch vorab rein explorativ analysiert werden. Bisher wurden 1016 Patienten, welche sich in der Herz-Thorax-Chirurgie des Uniklinikums Regensburg (UKR) einer ACB-OP unterziehen, auf Eignung zur Teilnahme untersucht (Tabelle 5). Für einen Einschluss in die Studie müssen alle Einschlusskriterien erfüllt sein und es darf keins der Ausschlusskriterien vorliegen. Von allen geeigneten Patienten, die bereit sind, an der Studie teilzunehmen, wird die schriftliche Einwilligung eingeholt und eine SBAS-Diagnostik in der präoperativen Nacht gemacht.

2.2. Primärer und sekundärer Endpunkt

Der primäre Endpunkt von CONSIDER AF ist das Auftreten einer MACCE innerhalb der ersten 30 Tage nach ACB-OP. Zu MACCE zählen der Tod, Schlaganfälle, transitorische ischämische Attacken, periprozedurale Myokardinfarkte und Hospitalisierungen aufgrund einer Herzerkrankung. Sekundäre Endpunkte sind verschiedene festgelegt, die hier vorliegende Sub-Analyse widmet sich vor allem der Frage nach der Inzidenz und den Risikofaktoren für POVHF bei Patienten mit und ohne schwerer SBAS.

Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der CONSIDER AF Studie nach Tafelmeier et al. (163)

Einschlusskriterien	Ausschlusskriterien
Alter zwischen 18-85 Jahre	Präoperativer Gebrauch von Inotropika bzw. Vasopressoren oder von mechanischer Kreislaufunterstützung
Patienten, welche einer elektiven ACB-OP an der Herz-Thorax-Chirurgie an dem Universitätsklinikum Regensburg unterzogen werden	Schwere obstruktive Lungen-erkrankung
Schriftliche Einverständniserklärung	Patienten mit Sauerstofftherapie, nächtlicher Überdruckbeatmung oder mechanischer Ventilation

2.3. Studiendesign und Datenerhebung

Es gibt sechs verschiedene Zeitpunkte für die retrospektive Datenerhebung, im Folgenden Visite (V) genannt. Die Visiten 1-3 finden während des perioperativen Krankenhausaufenthaltes statt und im Rahmen von den Visiten 4-6 werden Fragebögen zu den Patienten nachhause geschickt. Abbildung 7 zeigt den zeitlichen Verlauf der Visiten 1-6. Da das Augenmerk dieser Sub-Analyse auf dem POVHF liegt, sind hier die jeweiligen Möglichkeiten zur Detektion von (PO)VHF im zeitlichen Verlauf dargestellt. Im Rahmen der präoperativen Aufklärung durch einen Studienarzt erfolgt die Einholung der Einverständniserklärung für den wissenschaftlichen Gebrauch des Gewebes; vor ihrer Einwilligung werden den Patienten eventuelle Fragen beantwortet. Nicht einwilligungsfähige Patienten werden nicht in die Studie eingeschlossen. Die potenziellen Studienteilnehmer haben die Wahl zur Teilnahme an der klinischen Beobachtungsstudie und/oder der Gewebedatenbank und/oder der Blut- und Urinproben-Datenbank (siehe Anhang 8.4. ‚Patienteninformation‘).



Abbildung 7: Die Visiten mit den jeweiligen Möglichkeiten zur Detektion von (PO)VHF im zeitlichen Verlauf. Eigene Darstellung angelehnt an das Studiendesign nach Tafelmeier et al. (163). V: Visite, EKG: Elektrokardiogramm, ACB: Aortokoronarer Bypass.

2.3.1. Visite 1: Präoperative Datenerhebung

Im Rahmen der Patientenvisite am Tag vor der ACB-OP werden einige Daten direkt am Patienten erhoben. Dazu zählen demographische Charakteristika wie Alter, Geschlecht, Größe und Gewicht, klinische Parameter wie Puls und Blutdruck, häufige familiäre, kardiovaskuläre und pulmonale Komorbiditäten und die Medikation. Klinische Hinweise auf eine Herzinsuffizienz mittels NYHA-Klassifikation (164) und Angina Pectoris mittels CCS-Score (165) werden ebenfalls erfragt. Im Anschluss werden diese Informationen mit den Vorbefunden in der Patientenakte abgeglichen, und um folgendes ergänzt: das präoperative EKG, die Medikation und ggf. Befunde der Herzkatheteruntersuchung und/oder Echokardiographie. Wenn Daten einer Echokardiographie innerhalb der letzten sieben Tage präoperativ vorliegen und der Untersucher im Rahmen dessen die linksventrikuläre Ejektionsfraktion und den linken Vorhofbereich bereits ausgemessen hat, werden diese Werte in der Datenbank gespeichert. Neben dem Routine-Labor werden am Morgen vor der Operation zusätzlich die Werte für NT-proBNP, CK-MB und HbA1c bestimmt.

Polygraphie

Nach dem Einschluss in die Studie wird die Diagnostik der SBAS in der Nacht vor der ACB-OP durchgeführt. Nasaler Luftfluss, Pulsoxymetrie und Atemanstrengung des Thorax werden mittels dem Gerät Alice NightOne (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) gemessen.

Um eine gleichbleibend hohe Qualität der SBAS-Überwachung und niedrige Ausfallraten zu gewährleisten, werden das tragbare SBAS-Überwachungsgerät und seine Sensoren von geschulten medizinischen Personal am Patienten angebracht. Die Qualität der SBAS-Überwachung wird mit mindestens vier Stunden akzeptabler, bewertbarer Aufzeichnungen, einschließlich Pulsoxymetrie, Nasenfluss und Atemanstrengung des Thorax, als angemessen angesehen. Aus Machbarkeitsgründen innerhalb der großen Patientenkohorte, die sich am folgenden Tag einer Herzoperation unterzieht, stellen die Alice NightOne-Geräte eine gültige Alternative zur PSG dar. Abbildung 8 zeigt links genanntes PG-Gerät und rechts den dazu gehörigen Koffer mit Pulsoxymetrie, Nasenflussmesser und Brustgurt.



Abbildung 8: Polygraphie-Gerät Alice NightOne (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA)

Auswertung der Polygraphie – Bewertung der SBAS und ihrer Subtypen

Eine Apnoe ist definiert als eine Abnahme von ≥ 80 % des Luftstroms für ≥ 10 Sekunden, eine Hypopnoe als Abnahme des Luftstroms um $\geq 50-80$ % im Vergleich zur Grundlinie für ≥ 10 Sekunden, und eine Entsättigung und somit Abnahme der Sauerstoffsättigung um ≥ 4 %. Der Apnoe-Hypopnoe-Index ist definiert als Frequenz von Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf und ein AHI von 15/h ist als Grenze für die Diagnose einer SBAS festgelegt. Aufgrund der bereits erwähnten fehlenden Studienlage hinsichtlich des Einflusses des Schweregrads der SBAS auf das POVHF werden explizit die schweren SBAS mit einem AHI-Grenzwert von ≥ 30 /h untersucht. Zur Unterscheidung von OSA und ZSA wird jeweils noch der zentrale Apnoe-Index (ZAI) und der obstruktive Apnoe-Index (OAI) bestimmt. Patienten mit einem SBAS und einem $ZAI \leq OAI$, also < 50 % zentralen Apnoen werden in die OSA-Gruppe eingeteilt und Patienten mit einem $ZAI > OAI$, also ≥ 50 % zentralen Apnoen in die ZSA-Gruppe (Abbildung 9). Bei den Visiten 4-6 wird zusätzlich erhoben, ob die Patienten mit SBAS in der Nacht Sauerstoff oder eine Überdruckbeatmung benötigen und ob eine Unterkiefer-Protrusionsschiene getragen wird, um die Einhaltung der Therapien systematisch zu untersuchen (163).

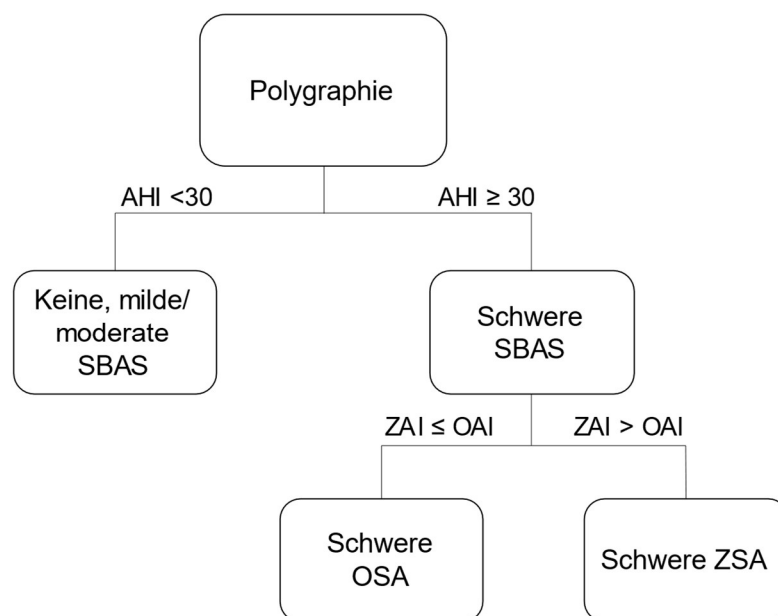


Abbildung 9: Unterteilung der schweren SBAS. Eigene Darstellung. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ZAI: Zentraler Apnoe-Index, OAI: Obstruktiver Apnoe-Index, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, ZSA: Zentrale Schlafapnoe.

2.3.2. Visite 2: Intraoperative Datenerhebung

Visite 2 umfasst perioperative Daten, die postoperativ dem Operationsprotokoll der Herz-Thorax-Chirurgie entnommen werden. Hierzu gehören unter anderem die ASA-, Mallampati- und Cormack-Klassifikation, Informationen über den präoperativen Sauerstoffgehalt und dessen intraoperativen Verlauf, die Anästhesietechnik sowie die Notwendigkeit einer Kardioversion oder Defibrillation. Zudem wird die Art der Revaskularisierung (mit oder ohne Herz-Lungen-Maschine), die Anzahl der arteriellen und venösen Bypässe, die Kardioplegietemperatur und die Ischämie-, Bypass- und Reperfusion-Dauer festgehalten. Zusätzlich werden hier die Daten der intraoperativ entnommenen Myokardprobe, falls vorhanden, eingetragen.

2.3.3. Visite 3: Postoperative Datenerhebung bis zur Entlassung

EKG

Während des postoperativen Krankenhausaufenthalts werden bis zu drei 12-Kanal-Ruhe-EKGs geschrieben: direkt bei der postoperativen Aufnahme auf die Intensivstation, ein Tag nach ACB-OP und bei Entlassung aus dem Krankenhaus. Folgende Parameter werden im Rahmen dieser Studie dokumentiert: Herzfrequenz, Herzrhythmus, Lage der elektrischen Herzachse, PQ-, QRS-, QT- und QTc-Zeit. Zusätzlich werden bei VHF noch folgende Informationen erhoben: Datum der Erstdiagnose, Art des VHF und Therapie. Klassischerweise wird das VHF in verschiedene Muster eingeteilt (Tabelle 1).

Medikation und Interventionen

Die Medikation der Patienten wird jeweils präoperativ (V1) und zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (V3) dokumentiert, die Angaben hierzu werden den Einweisungs- und Entlassungs-Arztbriefen entnommen. Die Antikoagulation wird im Folgenden in die drei Gruppen VKA, DOAK und Heparine unterteilt. Zu den Antiarrhythmika zählen im Rahmen von CONSIDER AF nur die Medikamente der Klassen I und III der Vaughan-Williams-Klassifikation (Tabelle 2), also Natriumkanalblocker und Kaliumkanalblocker, vor allem Amiodaron. Betablocker und Kalziumantagonisten werden als eigene Medikamentengruppe dokumentiert. Darüber hinaus werden die erforderlichen intra- und postoperativen POVHF-Interventionen zu den Zeitpunkten V2 und V3 bewertet. Ob intraoperativ (V2) eine Kardioversion oder Defibrillation notwendig gewesen ist, wird dem Operationsbericht entnommen.

Interventionen innerhalb der ersten sieben Tage (V3) postoperativ werden dem Entlassungsbrief entnommen und unterteilt in spontane, medikamentöse oder elektrische Kardioversion und die Vorhoffablationstherapie (Tabelle 7).

Postoperative Komplikationen

Außerdem werden postoperative Komplikationen der Atemwege bis zur Krankenhausentlassung dokumentiert. Hierzu zählen unter anderem Details zur Art und Dauer der Intubation, postoperative Hypoxämie (definiert als Sauerstoffsättigung <90 % oder Entsättigung >4 %) und das Auftreten einer Pneumonie, Lungenembolie, einer akuten respiratorischen Insuffizienz („Acute Respiratory Distress Syndrome“, ARDS) oder anderer schwerwiegender Lungenkomplikationen. Zur Beurteilung der kardialen bzw. hämodynamischen Komplikationen werden Informationen zum Gebrauch von Vasopressoren bzw. Inotropika, das Auftreten einer akuten Herzinsuffizienz und der Gebrauch einer intra-aortalen Ballonpumpe dokumentiert. Die postoperative akute Nierenschädigung wird gemäß der KDIGO („Kidney Disease Improving Global Outcomes“) definiert (166). Zusätzlich werden die Patienten sowohl klinisch als auch mittels RAAS („Richmond Agitation-Sedation Scale“) (167) und CAM-ICU („Confusion Assessment Method for the Intensive Care Unit“) (168) am ersten bis dritten Tag nach Extubation auf ein Delir untersucht. Zudem werden auftretende MACCE innerhalb der ersten sieben Tage nach ACB-OP dokumentiert.

Krankenhausverweildauer, Labor und Medikation

Es wird sowohl die gesamte Länge des Krankenhausaufenthalts als auch die jeweilige Verweildauer auf Intensivstation und der Überwachungsstation („Intermediate Care“, IMC) dokumentiert. Bei Ankunft auf Intensivstation, 4 bis 10 Stunden und 14 bis 24 Stunden postoperativ wird jeweils ein Labor inkl. folgender Werte entnommen: CK, CK-MB, Troponin I, NT-proBNP, geschätzte glomeruläre Filtrationsrate („estimated GFR“, eGFR), Kreatinin, Hämoglobin, Hämatokrit, Thrombozyten und hochsensitives CRP (Hs-CRP).

2.3.4. Visiten 4-6: Langfristige Komplikationen

Fragebögen

Bei den Visiten 4-6 handelt es sich um standardisierte Fragebögen, welche die Patienten jeweils 60 Tage, ein Jahr und zwei Jahre postoperativ per Post zugesendet bekommen. Mithilfe der Fragebögen (Tabelle 6) werden langfristige Komplikationen retrospektiv erhoben. Alle Fragebögen, bis auf das rosa Begleitschreiben, beinhalten numerische Rating-Skalen, also skalierte Antworten. Der Patient kann somit die Aussagen für sich persönlich bewerten und Zutreffendes ankreuzen. Das rosa Begleitschreiben beinhaltet dichotome Fragen, es kann also nur mit Ja oder Nein geantwortet werden. Bei ‚Ja‘ wird zusätzlich abgefragt, wann bzw. wo das genannte Ereignis aufgetreten ist, um hierfür den Arztbrief für genauere Informationen einzuholen. Ebenso wird ein Versterben innerhalb von zwei Jahren postoperativ dokumentiert. In solchen Fällen werden dann ebenfalls die entsprechenden Arztbriefe angefordert, um die Todesursache festzuhalten.

2.3.5. Datenverarbeitung

Das Zentrum für klinische Studien Regensburg sorgt für die Einrichtung und Programmierung der GCP-konformen Studiendatenbank für die Studiendaten. Unter Verwendung eines integrierten elektronischen Datenbankmanagementsystems („RedCap“) werden alle wesentlichen Aktivitäten dokumentiert. Hierzu zählt die Festlegung einer stringenten Zugangsberechtigung zu den Studiendaten (Datenschutz), die Überwachung der Dateneingabe inklusive automatisierter Überprüfung auf Vollständigkeit und Plausibilität (Datenvalidierung), sowie einer regelmäßigen Sicherung der Datenbank und der Vorbereitung der Datenauswertung (Datensicherheit). Im Falle von Inkonsistenzen werden Nachfragen in Form von elektronischen Queries an das Studienzentrum übermittelt. In Abhängigkeit der gegebenen Antworten werden die Studiendaten nachvollziehbar unter Verwendung eines Audit- und Daten-Trails korrigiert. Nach Schließung der Datenbank werden die Daten in eine standardisierte statistische Analysesoftware exportiert (SPSS).

Tabelle 6: Übersicht der Fragebögen der Visiten 4-6

Fragenbogen	Abgefragte Informationen
Rosa Begleitschreiben	MACCE, ungeplanter Krankenhausaufenthalt, erneute Herzoperation oder Dialyse seit ACB-OP Nächtliche Sauerstofftherapie, Überdruckbeatmung und das Tragen einer Unterkiefer-Protrusionsschiene
EuroQol (EQ-5D-5L) „Gesundheitsfragebogen“	<u>EQ-5D</u> : Fünf Lebensbereiche (Mobilität, Selbstversorgung, alltägliche Tätigkeiten, Schmerzen bzw. Beschwerden und Angst bzw. Niedergeschlagenheit) mit jeweils fünf Ebenen (keine, leichte, mittelschwere, schwere und extreme Probleme) zur Selbstbewertung <u>EQ VAS</u> : Visuelle Analogskala, auf welcher der Patient seinen Gesundheitszustand von 0 % (Tod) bis 100 % (optimaler Gesundheitszustand) bewertet
AFEQT (“ <u>A</u> trial <u>F</u> ibrillation <u>E</u> ffect on <u>Q</u> uali <u>T</u> y-of-life”))	eine 20 Punkte umfassende Umfrage mit einer Antwortskala von 1 (bereitet überhaupt keine Probleme) bis 7 (bereitet außerordentliche Probleme), welche die Auswirkungen von VHF auf den Gesundheitszustand bzw. die Lebensqualität innerhalb der letzten vier Wochen erfassen soll.
SAQ (“ <u>S</u> eattle <u>A</u> ngina pectoris <u>Q</u> uestionnaire”))	Erfassung der Lebensqualität der Patienten durch Abfragen der Einschränkungen und Auswirkungen, welche Angina Pectoris und deren Behandlung mit sich bringt

2.3.6. Standardmäßige klinische Behandlung

Im Allgemeinen werden alle Patienten, die sich einer elektiven ACB-OP an der Abteilung für Herz-Thorax-Chirurgie des Universitätsklinikums Regensburg (Deutschland) unterziehen, einen Tag vor der Operation ins Krankenhaus einbestellt. In der Nacht vor der Operation wird routinemäßig keine Prämedikation verabreicht. Die Anästhesie wird standardisiert mit Sufentanil, Etomidat und Rocuronium eingeleitet

und mit Sufentanil und Sevofluran aufrechterhalten. Einzelheiten der Aufrechterhaltung der Anästhesie liegen im Ermessen des Anästhesisten. Nach der Operation werden alle Patienten mit Intubation und Sedierung auf die Intensivstation gebracht. Die standardisierte postoperative Sedierung besteht aus Propofol und Opioiden. Alle Patienten erhalten eine postoperative Behandlung gemäß dem Pflegeprotokoll ‚Fast-Track-Recovery‘, welches auf eine frühzeitige Extubation, eine rasche Umsetzung der Mobilität und Ergotherapie auf der Intensivstation sowie der IMC abzielt. Die Patienten werden nach Ermessen der Intensivärzte von der mechanischen Beatmung entwöhnt. Alle Patienten erhalten zusätzlichen Sauerstoff gemäß den Standards der chirurgischen Intensivstation und der IMC, jedoch nicht mit der Absicht SBAS zu behandeln. Im Rahmen der postoperativen Standardversorgung von Patienten wird besonderes Augenmerk auf die rationelle Titration von Beruhigungsmitteln und Opioiden, die verringerte Exposition gegenüber Benzodiazepinen sowie den angemessenen Einsatz von Antipsychotika gelegt.

2.4. Sub-Analyse „Risikofaktoren für postoperatives Vorhofflimmern bei Patienten mit schweren schlafbezogenen Atmungsstörungen nach aortokoronarer Bypass-Operation“

1016 Patienten, welche sich in der Herz-Thorax-Chirurgie des Uniklinikums Regensburg einer ACB-OP unterziehen, werden auf Eignung zur Teilnahme untersucht. Von allen geeigneten Patienten, die bereit sind, an der Studie teilzunehmen, wird die schriftliche Einwilligung eingeholt und eine SBAS-Diagnostik in der präoperativen Nacht durchgeführt. Insgesamt haben so von Mai 2016 bis Mai 2019 415 Patienten eine Polygraphie erhalten. 88 Patienten sind aus der CONSIDER AF Kohorte zurückgezogen worden, überwiegend aufgrund unzureichenden SBAS-Monitorings, Widerruf der Einwilligung oder kurzfristigem Abbruch der ACB-OP. Da 55 Patienten ein VHF in ihrer Vorgeschichte dokumentiert haben, werden sie aus der vorliegenden Sub-Analyse ebenfalls ausgeschlossen. Somit besteht die endgültige Sub-Analysen-Kohorte aus 272 Patienten, die nach dem Vorhandensein und der Art der schweren SBAS klassifiziert werden (Abbildung 10). In diesem Kollektiv wird im Folgenden untersucht, welche Faktoren das Risiko bei Patienten mit schwerer SBAS für POVHF nach ACB-OP erhöhen und welche Auswirkung POVHF im Hinblick auf das postoperative Ergebnis hat.

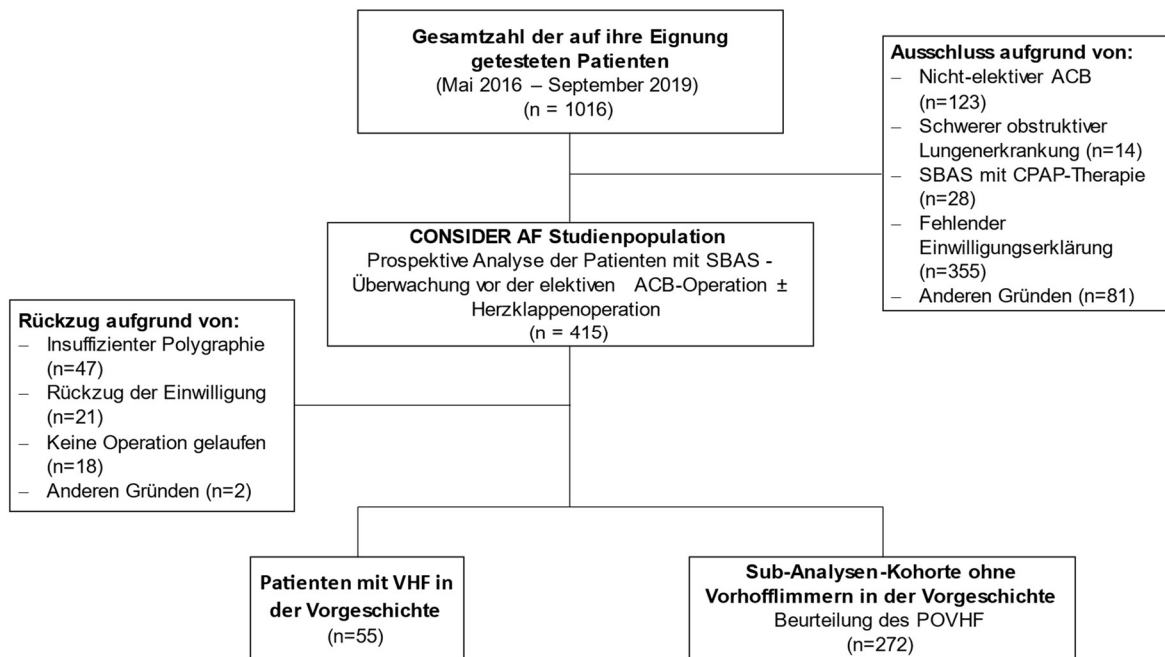


Abbildung 10: Studienablaufprogramm zur Entstehung der Sub-Analysen-Kohorte. Eigene Darstellung. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ACB: Aortokoronarer Bypass, VHF: Vorhofflimmern, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, CPAP: Kontinuierliche Überdruckbeatmung (,Continuous positive airway pressure')

2.5. Erfassung des POVHF

Bisher sind in der CONSIDER AF Studie nur Aufzeichnungen stationärer postoperativer EKGs und somit verlässliche VHF-Daten innerhalb der ersten sieben Tage vorhanden. Mit den Fragebögen zu V4-6 werden zwar auch vom Patienten selbst Episoden von VHF erfragt, allerdings ist dies oft nicht verlässlich. Es erfolgt deshalb nachträglich eine Anforderung der Entlassungsbriefe der Anschlussheilbehandlung (AHB) inkl. EKG und ggf. Langzeit-EKG. Dadurch kann der Herzrhythmus jetzt auch im Zeitraum von 60 Tagen postoperativ beurteilt werden. Die Frage, ob bei Patienten mit SBAS nach ACB-OP mehr POVHF auftritt kann ebenfalls aussagekräftiger beantwortet werden, da ein längerer Zeitraum abgedeckt wird. Die Langzeit-EKG-Auswertung macht die Unterscheidung zwischen paroxysmalem und persistierendem VHF möglich. Zudem ist nun eine Nachverfolgung der Patienten möglich, welche postoperativ innerhalb von sieben Tagen POVHF entwickelt haben. Somit kann nun auch beurteilt werden, ob Patienten mit schwerer SBAS ein höheres Rezidiv-Risiko für VHF haben.

Früh-einsetzendes POVHF

Früh-einsetzendes POVHF ist im Folgenden definiert als mindestens eine dokumentierte Episode von VHF innerhalb der ersten sieben Tage nach ACB-OP bei Patienten, welche präoperativ kein VHF hatten. Dies wird im Krankenhaus mittels kontinuierlicher Telemetrie-EKG-Überwachung auf Intensivstation sowie mittels 12-Kanal-Ruhe-EKGs beobachtet, die im Rahmen der routinemäßigen postoperativen Versorgung stationär durchgeführt werden. Zusätzlich werden noch folgende Informationen erhoben: Datum der Erstdiagnose, Art des VHF und Therapie.

Spät-einsetzendes POVHF

POVHF, welches innerhalb von 60 Tagen nach ACB-OP auftritt, wird im Folgenden als spät-einsetzendes POVHF bezeichnet. Hierbei ist der Übergang zu VHF fließend, eine genaue zeitliche Abgrenzung gibt es bisher nicht. Da es sich folgend um Patienten handelt, die präoperativ kein VHF hatten, wird für diese Patienten im Folgenden auch der Begriff POVHF verwendet. Bei regelrechtem Entlass aus unserer Klinik wird diese Information aus dem Entlassungsbrief der AHB entnommen. Diese werden im Rahmen der vorliegenden Sub-Analyse retrospektiv von den verschiedenen AHB-Kliniken angefordert. Dem 12-Kanal-EKG-Befund der AHB werden folgende Parameter entnommen: Herzfrequenz, Herzrhythmus, Lage der elektrischen Herzachse, PQ-, QRS-, QT- und QTc-Zeit, Vorhandensein von einem permanenten Linksschenkelblock, pathologischen Q-Zacken und ST-Streckensenkungen in jeweils zwei aufeinanderfolgenden Ableitungen. Zusätzlich wird der Befund eines 24-Stunden-Langzeit-EKG erhoben. Durch ein Langzeit-EKG wird die Wahrscheinlichkeit erhöht, paroxysmal auftretendes VHF zu entdecken. Hier werden folgende Parameter herangezogen: Die Dauer der Aufzeichnung, die Anzahl der Herzschläge, der Grundherzrhythmus und die minimale, maximale sowie durchschnittliche Herzfrequenz. Zusätzlich zu den EKGs wird auch der Entlassungsbrief der AHB nach einem dokumentierten VHF überprüft. Bei verlängertem Krankenhausaufenthalt wird ggf. das aktuelle in unserem Klinik-System vorliegende 12-Kanal-EKG innerhalb der 60 Tage post-OP herangezogen. Zudem werden noch folgende Informationen dokumentiert: Datum der Erstdiagnose, Art des POVHF und Therapie.

Zum Zeitpunkt V4 werden Antikoagulanzen und Antiarrhythmika in Bezug auf VHF abgefragt. Darüber hinaus wird die erforderliche VHF-Therapie innerhalb 60 Tage

nach ACB-OP bewertet. Diese ist unterteilt in spontane, medikamentöse oder elektrische Kardioversion sowie die Vorhofablationstherapie. Diese Informationen werden ebenfalls dem Entlassungsbrief der AHB entnommen.

Tabelle 7: Möglichkeiten der Rhythmuskonversion bei Vorhofflimmern gemäß der 2020 ESC-Leitlinien zu VHF (72)

Rhythmuskonversion	Definition
Spontane Kardioversion	Die VHF-Episode ist selbstlimitierend, somit endet das VHF ohne äußere Therapiemaßnahmen.
Medikamentöse Kardioversion	Rhythmuskonversion durch Therapie mit Antiarrhythmika bei symptomatischen, hämodynamisch stabilen Patienten mit persistierendem VHF. Bevorzugtes Antiarrhythmika bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder struktureller Herzerkrankung ist Amiodaron.
Elektrische Kardioversion	Rhythmuskonversion durch einen biphasischen Defibrillator bei persistierendem VHF oder hämodynamischer Instabilität.
Vorhofablation	Ablation der Pulmonalvenen bei symptomatischen Patienten. Bei paroxysmale oder persistierendem VHF ohne großes Rezidiv-Risiko bevorzugt nur nach Fehlschlagen der medikamentösen Kardioversion. Als Erstlinientherapie nur empfohlen bei Herzinsuffizienz mit reduzierter LVEF.

2.6. Statistische Analysen

Das Datenmanagement und die statistische Analyse dieser Sub-Analyse werden gemäß dem Datenhandhabungsplan durchgeführt, der im veröffentlichten Studienprotokoll der Studie CONSIDER AF beschrieben ist (163). Die statistischen Analysen werden mit der SPSS-Softwareversion 26.0 (IBM SPSS Statistics, Armonk, New York, USA) durchgeführt. Daten werden als Mittelwert \pm Standardabweichung für normalverteilte Daten, als Median (25.; 75. Perzentil) für nicht normalverteilte Daten und als Zahlen und Prozentsätze für kategoriale Variablen beschrieben. Unterschiede

zwischen den Gruppen werden mit dem t-Test (^T) oder der ANOVA (^A) für normalverteilte kontinuierliche Variablen, dem Mann-Whitney-U-Test (^W) oder dem Kruskal-Wallis-Test (^{KW}) für nicht-normalverteilte kontinuierliche Variablen sowie dem Pearson Chi-Quadrat-Test (^{Chi}) die Unabhängigkeit für kategoriale Variablen verglichen.

Die univariablen logistischen Regressionsanalysen werden mit prädisponierenden Risikofaktoren als unabhängige Variablen und mit früh-einsetzendem POVHF als abhängige Variable durchgeführt. Es werden drei multivariable logistische Regressionsmodelle mit einer schrittweise ansteigenden Anzahl von Variablen berechnet: demographische Parameter (Modell I [Demographisches Modell]), plus etablierter und klinisch relevanter Komorbiditäten (Modell II [Erweitertes Modell]) und zusätzlich eine Variable, die eine Herzinsuffizienz abbildet (Modell III [Herzinsuffizienz-Modell]). Als Effektschätzer werden Odds Ratio (OR) und 95 %-Konfidenzintervalle (KI) dargestellt. Ein zweiseitiger p-Wert von $\leq 0,05$ wird für alle Analysen als statistisch signifikant angesehen.

2.7. Ethik und Überwachung

Die Genehmigung für diese prospektive Beobachtungsstudie ist von den Ethikkommissionen der Universität Regensburg (Nr. 15-101-0238) erteilt worden. Die Studie wird nach den Grundsätzen guter klinischer Praxis und in Übereinstimmung mit der Deklaration von Helsinki durchgeführt.

2.8. Definition bedeutender Risikofaktoren für POVHF

Um einen Überblick für die nachstehenden Ergebnisse zu schaffen, folgen in Tabelle 8 die Definitionen bedeutender Risikofaktoren, die im weiteren Verlauf repetitiv erwähnt werden. Die SBAS sind bereits ausführlich beschrieben worden, weshalb hier auf eine erneute detaillierte Darstellung verzichtet wird.

2.9. Bewertung von intraoperativen Risikofaktoren für POVHF

Zusätzlich zu präoperativen Faktoren werden im Rahmen von Visite 2 auch intraoperative Gegebenheiten als potenzielle Risikofaktoren untersucht: Eine zusätzliche Herzklappen-Operation im Rahmen der ACB-OP, die Notwendigkeit einer intraoperativen Kardioversion oder Defibrillation sowie intraoperative Hypoxie, definiert durch eine Sauerstoffsättigung $< 90\%$ oder eine Entsättigung $> 4\%$. Zudem wird die Bypass-Zeit, die Anzahl der Stenosen und die Anzahl der Transplantate betrachtet.

Tabelle 8: Definition bedeutender Variablen zur Bewertung der präoperativen Risikofaktoren für POVHF im Rahmen der vorliegenden Sub-Analyse

Variable	Definition
<i>Alter</i>	Unterscheidung zwischen ≥ 65 Jahren und < 65 Jahren
<i>Geschlecht</i>	Unterscheidung nur zwischen männlich und weiblich
<i>Übergewicht</i>	Body-Mass-Index (BMI) ≥ 25 [kg/m ²]
<i>Rauchen</i>	„Raucher“: Patient raucht aktiv oder hat in der Vergangenheit geraucht. Berechnung der Packungsjahre: (Pro Tag gerauchte Zigarettenpackungen) x (Anzahl Raucherjahre) „Nichtraucher“: Patient hat noch nie geraucht.
<i>Herzinsuffizienz</i>	NT-proBNP (angepasst an GFR nach Luchner et al. Clin Chem Lab Med 2010 (169)) ≥ 450 pg/mL (Patientenalter < 50), ≥ 900 pg/mL (Patientenalter ≥ 50 and < 75) or ≥ 1800 pg/mL (Patientenalter ≥ 75)
<i>Niereninsuffizienz</i>	eGFR < 60 ml/min/1,73m ²
<i>Anämie</i>	Hämoglobin < 12 g/dl (Frauen) Hämoglobin < 13 g/dl (Männer)
<i>LVEF < 55 %</i>	LVEF wird echokardiographisch berechnet und nach der modifizierten Simpsons-Methode (170) bewertet.
<i>Linksatriale Vergrößerung</i>	Echokardiographisch ermittelter Durchmesser des linken Vorhofs ≥ 20 cm ²
<i>Strukturelle Herzerkrankung</i>	Linksatriale Vergrößerung und LVEF < 55 %

3. Ergebnisse

3.1. Präoperative Patientenmerkmale

Die vorliegende Sub-Analysen-Kohorte ohne VHF in der Vorgeschichte wurde anhand der Ergebnisse der Polygraphie in Patienten mit keiner, milder/moderater SBAS und Patienten mit schwerer SBAS unterteilt. Letztere wurde weiterhin aufgeteilt in die beiden Gruppen schwere ZSA und schwere OSA (Abbildung 11).

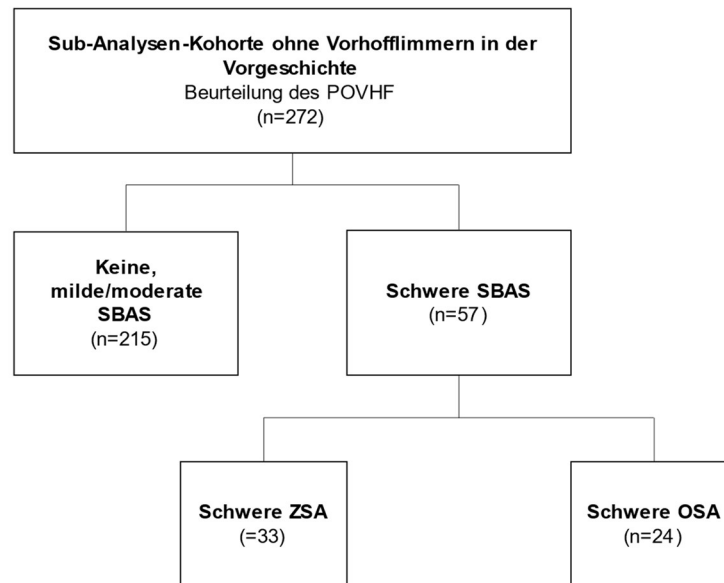


Abbildung 11: Flussdiagramm zur Unterteilung der Sub-Analysen-Kohorte. POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ZSA: Zentrale Schlafapnoe, OSA: Obstruktive Schlafapnoe.

In Tabelle 9 und 10 sind die präoperativen Patientencharakteristika und Polygraphie-Daten von Patienten ohne und mit schwerer SBAS dargestellt, in Tabelle 11 und 12 sind dieselben Daten zu sehen, aufgeteilt nach keiner schweren SBAS, schwerer OSA und schwerer ZSA.

Das mittlere Alter der Sub-Analysen-Kohorte betrug $66,4 \pm 8,5$ Jahre und 84 % der Patienten waren männlich. Der mediane AHI der Sub-Analyse-Kohorte betrug 14,3/h. Eine zuvor nicht diagnostizierte schwere SBAS ($AHI \geq 30/h$) wurde bei 21 % aller Patienten festgestellt. Zusätzlich hatten Patienten mit schwerer SBAS einen signifikant höheren BMI, CHA₂DS₂-VASc Score und höhere Werte für NT-proBNP und Kreatinin. Sie litten bedeutend häufiger unter Herzinsuffizienz, einer LVEF <55 % bzw. generell einer geringeren LVEF und zusätzlich einer niedrigeren eGFR.

Tabelle 9: Patientenmerkmale der Sub-Analysen-Kohorte

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere SBAS	p-Wert
Demographische Daten				
n (%)	272 (100)	215 (79)	57 (21)	
Alter, Jahre	66,4 ± 8,5	66,2 ± 8,7	67,4 ± 7,8	0,359 ^T
Männliches Geschlecht, n (%)	228 (84)	177 (82)	51 (89)	0,193 ^{Chi}
Body Mass Index, kg/m ²	28,7 ± 4,4	28,4 ± 4,2	29,8 ± 4,9	0,032 ^T
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Hypertension, n (%)	231 (85)	179 (83)	52 (91)	0,135 ^{Chi}
Hypercholesterinämie, n (%)	190 (70)	147 (68)	43 (75)	0,301 ^{Chi}
Diabetes mellitus, n (%)	94 (35)	73 (34)	21 (37)	0,683 ^{Chi}
Raucher, n (%)	181 (66)	137 (64)	44 (77)	0,055 ^{Chi}
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score, Punkte	5,0 ± 1,1	4,9 ± 1,0	5,4 ± 1,2	0,008 ^T
Komorbiditäten				
Herzinsuffizienz _{n=233} , n (%)	37 (16)	22 (12)	15 (30)	0,002 ^{Chi}
NYHA III/IV, n (%)	69 (25)	50 (23)	19 (33)	0,120 ^{Chi}
Vorgeschichtlicher Myokardinfarkt, n (%)	79 (29)	60 (28)	19 (33)	0,434 ^{Chi}
Vorgeschichtliche TIA oder Schlaganfall, n (%)	43 (16)	31 (14)	12 (21)	0,222 ^{Chi}
Niereninsuffizienz, n (%)	59 (22)	44 (21)	15 (27)	0,316 ^{Chi}
Anämie, n (%)	64 (24)	50 (23)	14 (25)	0,864 ^{Chi}
COPD, n (%)	12 (4)	10 (5)	2 (3)	0,709 ^{Chi}
Depression, n (%)	12 (4)	11 (5)	1 (2)	0,272 ^{Chi}
Echokardiographische Parameter				
LV-Ejektionsfraktion, %	55,8 ± 11,0	57,5 ± 10,3	49,6 ± 11,8	<0,001 ^T
LV-Ejektionsfraktion <55 %, n (%)	61 (24)	41 (21)	20 (39)	0,006 ^{Chi}
Linksatriale Vergrößerung ≥20 cm ²	92 (40)	70 (39)	22 (47)	0,311 ^{Chi}
Strukturelle Herzerkrankung	123 (51)	92 (48)	31(62)	0,082 ^{Chi}
Labor-Parameter				
NT-proBNP, pg/ml	229 (86; 713)	168 (73; 577)	625 (171; 1515)	<0,001 ^W
Hämoglobin, g/dl	14,1 (12,7; 15,0)	14,1 (12,7; 15,0)	13,8 (12,7; 14,9)	0,671 ^W
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,8; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	1,1 (0,8; 1,2)	0,032 ^W
eGFR, ml/min/1,73 m ²	80 (63; 91)	81 (64; 92)	74 (58; 88)	0,048 ^W
Intraoperative Daten				
ACB + Herzklappenersatz, n (%)	53 (19)	42 (19)	11 (19)	0,968 ^{Chi}
Anzahl der Stenosen, n	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,575 ^W
Anzahl der Transplantate, n	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,816 ^W

Tabelle 10: Daten der nächtlichen Polygraphie der Sub-Analysen-Kohorte (n=272)

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere SBAS	p-Wert
Gesamtaufnahmezeit, min	484 (464; 499)	484 (466; 499)	480 (460; 496)	0,144 ^W
Apnoe-Hypopnoe-Index, pro Stunde	14,3 (6,7; 26,4)	11,0 (5,7; 17,3)	41,3 (33,9; 52,8)	<0,001 ^W
Obstruktiver Apnoe-Index, pro Stunde	2,6 (0,9; 6,7)	2,1 (0,8; 4,4)	10,6 (3,1; 21,6)	<0,001 ^W
Zentraler Apnoe-Index, pro Stunde	1,9 (0,5; 7,1)	1,4 (0,4; 4,5)	13,9 (3,0; 31,7)	<0,001 ^W
Sauerstoffsättigungs-Index, pro Stunde	11,7 (5,4; 21,9)	8,5 (3,8; 14,6)	36,6 (30,8; 47,2)	<0,001 ^W
Mittlerer SpO ₂ , %	92 (91; 93)	92 (91; 93)	92 (90; 93)	0,005 ^W
Zeit der SpO ₂ <90%/Gesamtaufnahmezeit, %	7,8 (1,5; 22,5)	5,2 (0,7; 19,2)	16,9 (8,4; 43,6)	<0,001 ^W
Mittlere Herzfrequenz, pro Minute	69 (64; 76)	69 (64; 76)	71 (66; 76)	0,132 ^W
Maximale Herzfrequenz, pro Minute	93 (83; 107)	93 (83; 107)	94 (83; 104)	0,729 ^W

Folgend wurden diese Variablen in den Untergruppen der schweren SBAS, schwere OSA und schwere ZSA, verglichen. Insgesamt wurde bei 9 % der Patienten eine schwere OSA und bei 12 % eine schwere ZSA diagnostiziert. Generell hatten Patienten mit schwerer SBAS, v.a. mit schwerer ZSA, signifikant häufiger strukturelle Herzerkrankungen als Patienten ohne schwere SBAS (75 % vs. 45 % vs. 48 %, p=0,026). Patienten mit schwerer OSA hatten einen höheren BMI als die Patienten ohne schwere SBAS (31,1 vs. 28,4 kg/m², p=0,016).

Bei Patienten mit schwerer ZSA lag öfter eine Herzinsuffizienz vor (40 % vs. 12 %, p=0,001) und ihr NT-proBNP war fünfmal höher als in der Gruppe der Patienten ohne schwere SBAS (921 vs. 168 pg/ml, p<0,001). Zudem war die LVEF der Patienten mit schwerer ZSA geringer als die der Patienten mit schwerer OSA und keiner schweren SBAS (45,5 % vs. 55,3 % vs. 57,5 %, p<0,001). Zusätzlich hatten sie häufiger eine Anämie (36 % vs. 8 %, p=0,048) und einen höheren CHA₂DS₂-VASc Score (5,5 vs. 4,9 Punkte, p=0,021) als die Patienten mit schwerer OSA. Statistisch knapp nicht signifikant, aber dennoch erwähnenswert war, dass die Patienten mit ZSA ebenfalls fast doppelt so häufig eine linksatriale Vergrößerung ≥ 20cm² hatten als die Patienten mit OSA und auch öfter als die Patienten ohne schwere SBAS (60 % vs. 32 % vs. 39 %, p=0,087).

Tabelle 11: Patientenmerkmale der Sub-Analysen-Kohorte mit keiner schweren SBAS vs. schwerer OSA vs. schwerer ZSA

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere OSA	Schwere ZSA	p-Wert
Demographische Daten					
n (%)	272 (100)	215 (79)	24 (9)	33 (12)	
Alter, Jahre	66,4 ± 8,5	66,2 ± 8,7	67,8 ± 7,7	67,1 ± 8,0	0,624 ^A
Männliches Geschlecht, n (%)	228 (84)	177 (82)	22 (92)	29 (88)	0,398 ^{Chi}
Body-Mass-Index, kg/m ²	28,7 ± 4,4	28,4 ± 4,2 ^a	31,1 ± 5,0 ^a	28,8 ± 4,7	0,016 ^A
Kardiovaskuläre Risikofaktoren					
Hypertension, n (%)	231 (85)	179 (83)	22 (92)	30 (91)	0,326 ^{Chi}
Hypercholesterinämie, n (%)	190 (70)	147 (68)	21 (87)	22 (67)	0,140 ^{Chi}
Diabetes mellitus, n (%)	94 (35)	73 (34)	7 (29)	14 (42)	0,536 ^{Chi}
Raucher, n (%)	181 (66)	137 (64)	19 (79)	25 (76)	0,154 ^{Chi}
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score, Punkte	5,0 ± 1,1	4,9 ± 1,0 ^b	5,2 ± 1,2	5,5 ± 1,2 ^b	0,021 ^A
Komorbiditäten					
Herzinsuffizienz _{n=233} , n (%)	37 (16)	22 (12) ^b	3 (15)	12 (40) ^b	0,001 ^{Chi}
NYHA III/IV, n (%)	69 (25)	50 (23)	8 (33)	11 (33)	0,299 ^{Chi}
Vorgeschichtlicher Myokardinfarkt, n (%)	79 (29)	60 (28)	6 (25)	13 (39)	0,367 ^{Chi}
Vorgeschichte einer TIA oder Schlaganfalls, n (%)	43 (16)	31 (14)	5 (21)	7 (21)	0,474 ^{Chi}
Niereninsuffizienz, n (%)	59 (22)	44 (21)	6 (26)	9 (27)	0,601 ^{Chi}
Anämie, n (%)	64 (24)	50 (23)	2 (8) ^c	12 (36) ^c	0,048 ^{Chi}
COPD, n (%)	12 (4)	10 (5)	1 (4)	1 (3)	0,913 ^{Chi}
Depression, n (%)	12 (4)	11 (5)	0 (0)	1 (3)	0,470 ^{Chi}
Echokardiographische Parameter					
LV Ejektionsfraktion, %	55,8 ± 11,0	57,5 ± 10,3 ^b	55,3 ± 6,1 ^c	45,5 ± 13,3 ^{b c}	<0,001 ^A
LV Ejektionsfraktion <55 %, n (%)	61 (24)	41 (21) ^b	4 (18) ^c	16 (55) ^{b c}	<0,001 ^{Chi}
Linksatriale Vergrößerung ≥20 cm ²	92 (40)	70 (39)	7 (32)	15 (60)	0,087 ^{Chi}
Strukturelle Herzerkrankung	123 (51)	92 (48)	10 (45)	21 (75)	0,026 ^{Chi}
Labor-Parameter					
NT-proBNP, pg/ml	229 (86; 713)	168 (73; 577) ^b	312 (100; 1087)	921 (338; 1919) ^b	<0,001 ^{KW}
Hämoglobin, g/dl	14,1 (12,7; 15,0)	14,1 (12,7; 15,0)	14,0 (13,5; 14,7)	13,2 (12,3; 15,0)	0,462 ^{KW}
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,8; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 (0,8; 1,2)	1,1 (0,9; 1,2)	0,071 ^{KW}
GFR, ml/min/1,73 m ²	80 (63; 91)	81 (64; 92)	78 (56; 90)	69 (58; 84)	0,104 ^{KW}

Intraoperative Daten					
ACB + Herzklappenersatz, n (%)	53 (19)	42 (19)	3 (12)	8 (24)	0,543 ^{Chi}
Anzahl der Stenosen, n	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,652 ^{KW}
Anzahl der Transplantate, n	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,867 ^{KW}

^a $p_{\text{schwere OSA vs. keine oder milde/moderate SDB}} < 0,05$; ^b $p_{\text{schwere ZSA vs. keine oder milde/moderate SDB}} < 0,05$;

^c $p_{\text{schwere OSA vs. schwere ZSA}} < 0,05$.

Per Definition war bei Patienten mit schwerer OSA und schwerer ZSA der Apnoe-Hypopnoe-Index (41,3 vs. 11,0, $p < 0,001$) und der Sauerstoffsättigungs-Index höher (36,6 vs. 8,5, $p < 0,001$) und die Zeit für die arterielle Sauerstoffsättigung $< 90\%$ /Gesamt-Aufnahmezeit war länger als bei den Patienten ohne schwere SBAS (16,9 % vs. 5,2 %, $p < 0,001$).

Tabelle 12: Daten der nächtlichen Polygraphie der Sub-Analysen-Kohorte (n=272) mit keiner schweren SBAS vs. schwerer OSA vs. schwerer ZSA

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere OSA	Schwere ZSA	p-Wert
Gesamtaufnahmezeit, min	484 (464; 499)	484 (466; 499) ^a	466 (452; 483) ^{a c}	488 (464; 503) ^c	0,006 ^{KW}
Apnoe-Hypopnoe-Index, pro Stunde	14,3 (6,7; 26,4)	11,0 (5,7; 17,3) ^{a b}	39,9 (33,3; 51,5) ^a	41,7 (34,4; 54,4) ^b	$< 0,001$ ^{KW}
Obstruktiver Apnoe-Index, pro Stunde	2,6 (0,9; 6,7)	2,1 (0,8; 4,4) ^{a b}	23,6 (14,7; 36,7) ^{a c}	5,2 (1,7; 10,1) ^{b c}	$< 0,001$ ^{KW}
Zentraler Apnoe-Index, pro Stunde	1,9 (0,5; 7,1)	1,4 (0,4; 4,5) ^b	2,3 (0,3; 8,2) ^c	28,4 (19,7; 37,1) ^{b c}	$< 0,001$ ^{KW}
Sauerstoffsättigungs-Index, pro Stunde	11,7 (5,4; 21,9)	8,5 (3,8; 14,6) ^{a b}	33,7 (30,0; 44,1) ^a	37,7 (31,8; 50,4) ^b	$< 0,001$ ^{KW}
Mittlerer SpO ₂ , %	92 (91; 93)	92 (91; 93) ^a	91 (89; 93) ^a	92 (90; 93)	0,009 ^{KW}
Zeit der SpO ₂ $< 90\%$ /Gesamtaufnahmezeit, %	7,8 (1,5; 22,5)	5,2 (0,7; 19,2) ^{a b}	17,1 (9,7; 45,6) ^a	16,7 (6,3; 37,3) ^b	$< 0,001$ ^{KW}
Mittlere Herzfrequenz, pro Minute	69 (64; 76)	69 (64; 76)	74 (68; 82)	69 (65; 76)	0,138 ^{KW}
Maximale Herzfrequenz, pro Minute	93 (83; 107)	93 (83; 107)	95 (84; 104)	92 (81; 104)	0,817 ^{KW}

^a $p_{\text{schwere OSA vs. keine oder milde/moderate SDB}} < 0,05$; ^b $p_{\text{schwere ZSA vs. keine oder milde/moderate SDB}} < 0,05$;

^c $p_{\text{schwere OSA vs. schwere ZSA}} < 0,05$.

3.2. Inzidenz von POVHF

Insgesamt entwickelten 55 Patienten innerhalb der 60 Tage nach ACB-OP ein VHF, 89 % davon innerhalb der ersten sieben Tage während des postoperativen Krankenhausaufenthalts.

Abbildung 12A zeigt die relative Inzidenz von früh-einsetzendem POVHF und POVHF 60 Tage nach ACB-OP innerhalb der gesamten Sub-Analysen-Kohorte, der Patienten mit keiner oder milder/moderater SBAS und der Patienten mit schwerer SBAS. Bei 18 % der 272 Patienten wurde ein früh-einsetzendes POVHF diagnostiziert. Es war signifikant häufiger bei Patienten mit schwerer SBAS als bei Patienten ohne schwere SBAS (30 % vs. 15 %, $p=0,009$). Patienten mit schwerer SBAS litten auch zum Zeitpunkt 60 Tage nach ACB-OP bedeutend häufiger an POVHF als Patienten ohne schwere SBAS (14 % vs. 5 %, $p=0,042$). Die Rate des spät-einsetzenden POVHF war gering und bei Patienten mit und ohne schwerer SBAS ähnlich (2 % vs. 3 %, $p=0,844$, Tabelle 13).

Tabelle 13: Inzidenz von POVHF bei Patienten mit und ohne schweren SBAS

	n	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere SBAS	p-Wert
Inzidenz von POVHF					
Früh-einsetzendes POVHF	272	49 (18)	32 (15)	17 (30)	0,009 ^{Chi}
POVHF 60 Tage post-OP	217	15 (7)	9 (5)	6 (14)	0,042 ^{Chi}
- Spät-einsetzendes POVHF	217	6 (3)	5 (3)	1 (2)	0,844 ^{Chi}
- Früh-einsetzendes POVHF 60 Tage post-OP	40	9 (22)	4 (16)	5 (33)	0,204 ^{Chi}

Abbildung 12B zeigt ebenfalls die relative Inzidenz von früh-einsetzendem POVHF und POVHF 60 Tage nach ACB-OP mit zusätzlicher Unterteilung der schweren SBAS in schwere OSA und schwere ZSA. Die Inzidenz an POVHF unterschied sich zwischen den Patienten mit schwerer OSA und schwerer ZSA kaum (29 % vs. 30 %). Die Patienten mit schwerer ZSA waren 60 Tage nach ACB-OP dreimal häufiger von POVHF betroffen als Patienten mit schwerer OSA oder ohne schwere SBAS (18% vs. 6 % vs. 5 %, $p=0,039$; Abbildung 12B). Auch waren sie doppelt so häufig von rezidivierenden VHF-Episoden innerhalb 60 Tagen post-OP betroffen, wenngleich der

Unterschied statistisch nicht signifikant war (16 % vs. 20 % vs. 40 %, p=0,304, Tabelle 14).

Tabelle 14: Inzidenz von POVHF bei Patienten mit keiner schweren SBAS vs. schwerer OSA vs. schwerer ZSA

	n	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere OSA	Schwere ZSA	p-Wert
Inzidenz von POVHF						
Früh-einsetzendes POVHF	272	49 (18)	32 (15)	7 (29)	10 (30)	0,033 ^{Chi}
POVHF 60 Tage post-OP	217	15 (7)	9 (5)	1 (6)	5 (18)	0,039 ^{Chi}
- Spät-einsetzendes POVHF	217	6 (3)	5 (3)	0	1 (4)	0,759 ^{Chi}
- Früh-einsetzendes POVHF 60 Tage post-OP	40	9 (22)	4 (16)	1 (20)	4 (40)	0,304 ^{Chi}

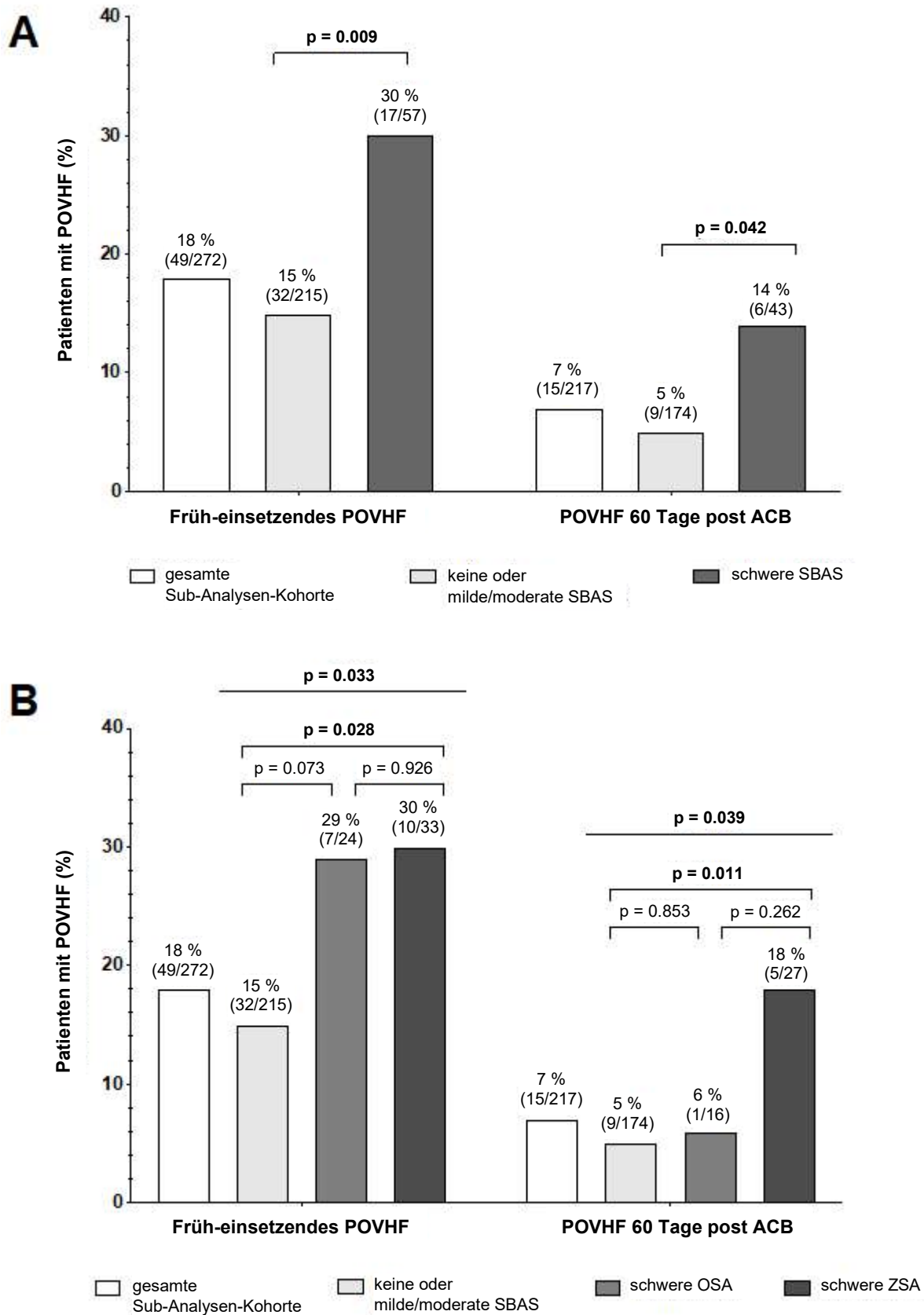


Abbildung 12: Inzidenz von POVHF bei Patienten mit und ohne schwerer SBAS. POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörungen, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, ZSA: Zentrale Schlafapnoe, ACB: Aortokoronarer Bypass.

3.3. Potenzielle Prädiktoren für früh-einsetzendes POVHF

In Tabelle 15 sind die nächtlichen PG-Daten der Patienten mit und ohne früh-einsetzendem POVHF gezeigt. Es gab keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Tabelle 15: Daten der nächtlichen Polygraphie der Sub-Analysen-Kohorte (n=272) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Gesamtaufnahmezeit, min	484 (464; 499)	484 (465; 500)	477 (461; 489)	0.090 ^w
Apnoe-Hypopnoe-Index, pro Stunde	14.3 (6.7; 26.4)	14.1 (6.6; 24.4)	18.9 (8.1; 33.9)	0.090 ^w
Obstruktiver Apnoe-Index, pro Stunde	2.6 (0.9; 6.7)	2.6 (0.9; 6.8)	3.3 (1.3; 6.3)	0.392 ^w
Zentraler Apnoe-Index, pro Stunde	1.9 (0.5; 7.1)	1.9 (0.5; 6.8)	1.4 (0.5; 10.4)	0.763 ^w
Sauerstoffsättigungs-Index, pro Stunde	11.7 (5.4; 21.9)	10.9 (5.0; 22.5)	14.6 (6.6; 32.2)	0.091 ^w
Mittlerer SpO ₂ , %	92 (91; 93)	92 (91; 93)	92 (91; 93)	0.998 ^w
Zeit der SpO ₂ <90%/Gesamtaufnahmezeit, %	7.8 (1.5; 22.5)	7.4 (1.2; 21.7)	8.1 (3.0; 28.3)	0.285 ^w
Mittlere Herzfrequenz, pro Minute	69 (64; 76)	69 (64; 76)	71 (64; 77)	0.907 ^w
Maximale Herzfrequenz, pro Minute	93 (83; 107)	93 (83; 107)	95 (83; 106)	0.857 ^w

In Tabelle 16 sind die präoperativ zum Zeitpunkt V1 erhobenen demographischen Daten, die Komorbiditäten, kardiovaskulären Risikofaktoren, echokardiographischen Parameter, Laborparameter und präoperativen Daten der Patienten mit und ohne POVHF aufgelistet. Die Patienten mit POVHF waren mit einem mittleren Alter von 68.8 ± 7.3 Jahren älter sowie häufiger männlich (94 % vs. 82 %, p=0,035) als die Patienten ohne POVHF. Sie litten präoperativ zusätzlich öfter an Diabetes mellitus (53 % vs. 30 %, p=0,003) und einer Niereninsuffizienz (33 % vs. 19 %, p=0,043), folglich hatten sie auch eine geringere eGFR als die Patienten ohne POVHF (74 vs. 81 ml/min/1,73m², p=0,032). Die Patienten mit POVHF hatten median eine geringere LVEF (49,4 % vs. 57,1 %, p=0,013) und fast doppelt so häufig eine eingeschränkte LVEF <55 % (40 % vs. 21 %, p=0,005). Zudem hatten sie ein dreifach höheres NT-proBNP (570pg/ml vs. 178pg/ml, p=0,009) und häufiger eine linksatriale Vergrößerung ≥ 20cm² (55 % vs. 37 %, p=0,035) im Vergleich zu den Patienten ohne POVHF. In der vorliegenden Sub-

Analysen-Kohorte gab es unter den Patienten mit POVHF nicht mehr Herzklappenoperationen als unter den Patienten ohne POVHF (20 % vs. 19 %, $p=0,857$).

Tabelle 16: Potenzielle Risikofaktoren für früh-einsetzendes POVHF

	Gesamte Subanalysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Demographische Daten				
n (%)	272 (100)	223 (82)	49 (18)	
Alter, Jahre	66,4 ± 8,5	65,9 ± 8,7	68,8 ± 7,3	0,028 ^T
Männliches Geschlecht, n (%)	228 (84)	182 (82)	46 (94)	0,035 ^{Chi}
Body-Mass-Index, kg/m ²	28,7 ± 4,4	28,5 ± 4,4	29,5 ± 4,6	0,154 ^T
Übergewicht (BMI ≥ 25)	226 (84)	180 (81)	46 (94)	0,033 ^{Chi}
Kardiovaskuläre Risikofaktoren				
Hypertension, n (%)	231 (85)	188 (84)	43 (88)	0,541 ^{Chi}
Hypercholesterinämie, n (%)	190 (70)	159 (71)	31 (63)	0,267 ^{Chi}
Diabetes mellitus, n (%)	94 (35)	68 (30)	26 (53)	0,003 ^{Chi}
Raucher, n (%)	181 (66)	145 (65)	36 (73)	0,257 ^{Chi}
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score, Punkte	5,0 ± 1,1	4,9 ± 1,1	5,5 ± 1,0	0,001 ^{Chi}
Komorbiditäten				
Herzinsuffizienz _{n=233} , n (%)	37 (16)	28 (15)	9 (22)	0,241 ^{Chi}
NYHA III/IV, n (%)	69 (25)	56 (25)	13 (26)	0,836 ^{Chi}
Vorgeschichtlicher Myokardinfarkt, n (%)	79 (29)	68 (31)	11 (22)	0,254 ^{Chi}
Vorgeschichte einer TIA oder Schlaganfalls, n (%)	43 (16)	37 (17)	6 (12)	0,450 ^{Chi}
Niereninsuffizienz, n (%)	59 (22)	43 (19)	16 (33)	0,043 ^{Chi}
Anämie, n (%)	64 (24)	51 (23)	13 (26)	0,607 ^{Chi}
COPD, n (%)	12 (4)	10 (4)	2 (4)	0,901 ^{Chi}
Depression, n (%)	12 (4)	11 (5)	1 (2)	0,372 ^{Chi}
Echokardiographische Parameter				
LV Ejektionsfraktion, %	55,8 ± 11,0	57,1 ± 9,9	49,4 ± 14,0	0,013 ^T
LV Ejektionsfraktion <55 %, n (%)	61 (24)	42 (21)	19 (40)	0,005 ^{Chi}
Linksatriale Vergrößerung ≥20 cm ²	92 (40)	69 (37)	23 (55)	0,035 ^{Chi}
Strukturelle Herzerkrankung	123 (51)	95 (49)	28 (61)	0,138 ^{Chi}
Laborparameter				
NT-proBNP, pg/ml	229 (86; 713)	178 (80; 623)	570 (155; 1172)	0,009 ^W
Hämoglobin, g/dl	14,1 (12,7; 15,0)	14,1 (12,7; 15,0)	13,9 (12,9; 14,4)	0,383 ^W
Kreatinin, mg/dl	0,9 (0,8; 1,1)	0,9 (0,8; 1,1)	1,0 (0,8; 1,3)	0,074 ^W

GFR, ml/min/1,73 m ²	80 (63; 91)	81 (64; 92)	74 (54; 88)	0,032^w
Intraoperative Daten				
ACB und Herzklappenersatz, n (%)	53 (19)	43 (19)	10 (20)	0,857 ^{Chi}
Anzahl der Stenosen, n	4 (3; 5)	4 (3; 5)	4 (3; 5)	0,772 ^w
Anzahl der Transplantate, n	3 (2; 3)	3 (2; 3)	3 (2; 3)	0,461 ^w

3.4. Prädiktoren POVHF – Regressionsanalysen

Die Auswahl der unabhängigen Variablen in Tabelle 17 für die univariable logistische Regression mit POVHF als abhängige Variable erfolgte klinisch und mit Hinblick auf die in der Literatur genannten Risikofaktoren. Zu den signifikanten potenziellen Prädiktoren für POVHF zählten hier eine schwere SBAS (OR [95 % KI]: 2,43 [1,23; 4,80], p=0,011), das Alter ≥ 65 Jahre (OR [95 %-KI]: 2,17 [1,09; 4,32], p=0,027), das männliche Geschlecht (OR [95 %-KI]: 3,37 [0,99; 11,38], p=0,050) Übergewicht (OR [95 %-KI]: 3,49 [1,03; 11,78], p=0,044), Diabetes mellitus (OR [95 %-KI]: 2,58 [1,37; 4,83] p=0,003), ein CHA₂DS₂-VASc Score ≥ 5 Punkte (OR [95 %-KI]: 2,79 [1,17; 6,62], p=0,020), Niereninsuffizienz (OR [95 % KI]: 2,01 [1,01; 3,98], p=0,046), eine LVEF < 55 % (OR [95 %-KI]: 2,60 [1,32; 5,10], p=0,005) sowie eine linksatriale Vergrößerung $\geq 20\text{cm}^2$ (OR [95 %-KI]: 2,05 [1,04; 4,04], p=0,037). Zudem lag bei der Variable Herzinsuffizienz der p-Wert $\leq 1,00$.

Abbildung 13 zeigt eine Übersicht der Odds Ratio (95 %-KI) der univariablen Regressionen. Eine Odds Ratio größer als eins wurde definiert als steigendes Risiko für früh-einsetzendes POVHF, eine Odds Ratio kleiner als eins als sinkendes Risiko. Die Odds Ratio war bei allen gezeigten Variablen über eins, doch bei folgenden Variablen erstreckte sich das 95 %-KI auch im Bereich kleiner eins: Hypertension, Raucher, Herzinsuffizienz, strukturelle Herzerkrankung sowie ACB-OP und Herzklappenersatz.

Tabelle 17: Prädiktoren für früh-einsetzendes POVHF – Univariable logistische Regressionsanalyse

Unabhängige Variablen	Univariable logistische Regressionsanalyse		
	OR	95 %-KI	p-Wert
Nächtliche Atmung			
Schwere SBAS (Referenz: keine oder milde/moderate SBAS)	2,43	(1,23; 4,80)	0,011
Demographische Daten			
Alter ≥65 Jahre	2,17	(1,09; 4,32)	0,027
Männliches Geschlecht	3,37	(0,99; 11,38)	0,050
Übergewicht	3,49	(1,03; 11,78)	0,044
Kardiovaskuläre Risikofaktoren			
Hypertension	1,33	(0,53; 3,37)	0,542
Diabetes mellitus	2,58	(1,37; 4,83)	0,003
Raucher	1,49	(0,75; 2,97)	0,259
CHA ₂ DS ₂ -VASc Score ≥5 Punkte	2,79	(1,17; 6,62)	0,020
Komorbiditäten			
Herzinsuffizienz <small>n=249</small>	1,84	(0,90; 3,77)	0,096
NYHA III/IV	1,08	(0,53; 2,17)	0,836
Vorgeschichtlicher Myokardinfarkt	0,66	(0,32; 1,36)	0,256
Vorgeschichtliche TIA oder Schlaganfall	0,70	(0,28; 1,77)	0,452
Niereninsuffizienz	2,01	(1,01; 3,98)	0,046
Anämie	1,20	(0,59; 2,44)	0,607
Depression	0,40	(0,05; 3,18)	0,388
Echokardiographische Daten			
LV Ejektionsfraktion <55 %	2,60	(1,32; 5,10)	0,005
Linksatriale Vergrößerung ≥20 cm ²	2,05	(1,04; 4,04)	0,037
Strukturelle Herzerkrankung	1,64	(0,85; 3,15)	0,140
Intraoperative Daten			
ACB und Herzklappenersatz	1,07	(0,50; 2,32)	0,857

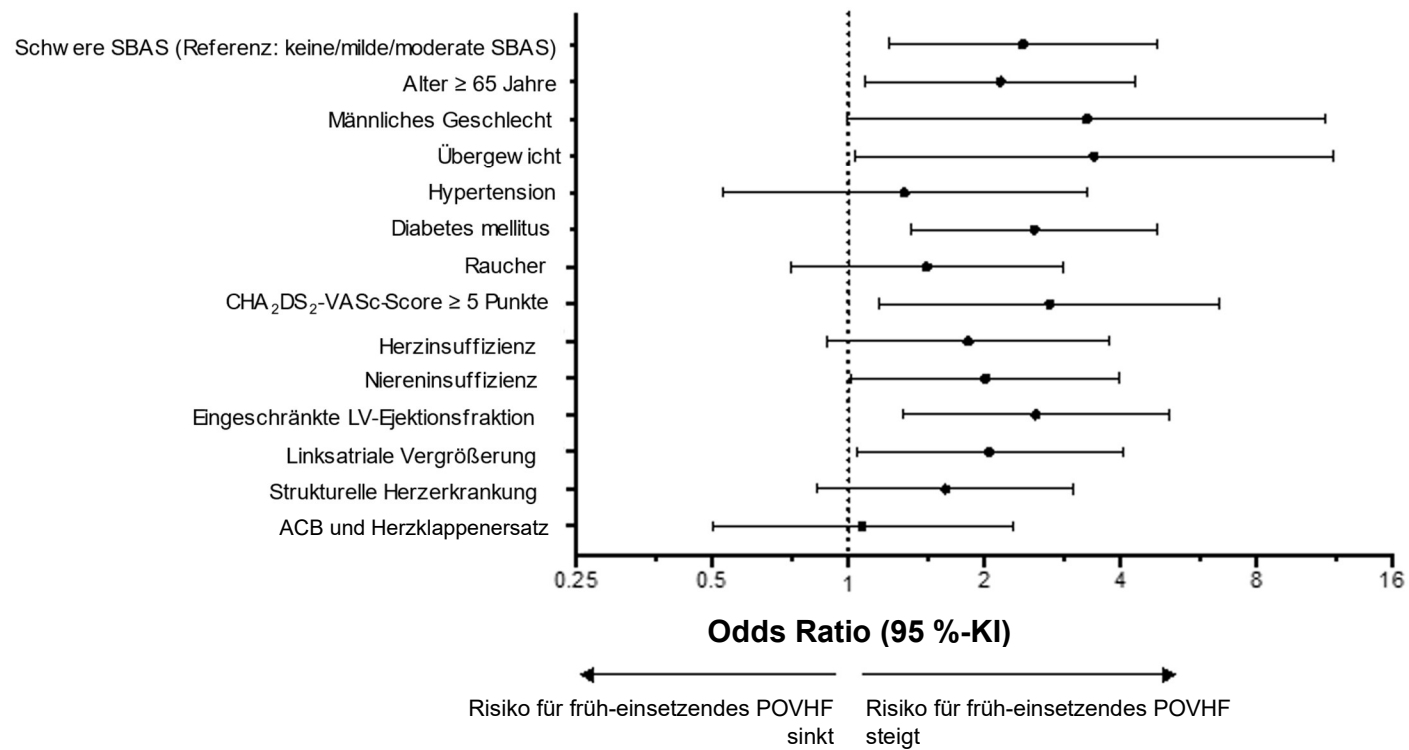


Abbildung 13: Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall potenzieller Risikofaktoren in der univariablen Regressionsanalyse. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörungen, ACB: Aortokoronarer Bypass, LV: Linksventrikulär, KI: Konfidenzintervall, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern.

Anschließend wurden alle Variablen mit einem p-Wert $\leq 1,00$ in der singlevariablen Regression zu einem multivariablen Regressionsmodell zusammengefasst (Tabelle 18). Die multivariablen logistischen Regressionsanalysen mit schwerer SBAS vs. keiner oder milder/moderater SBAS und demographischen Parametern zeigten, dass schwere SBAS (OR [95 %-KI]: 2,23 [1,10; 4,51], $p=0,025$) und ein Alter ≥ 65 Jahre (OR [95 %-KI]: 2,41 [1,19; 4,89], $p=0,014$), Modell I [Demographisches Modell]) signifikant mit POVHF assoziiert waren. In einem erweiterten multivariablen Regressionsmodell mit zusätzlich etablierten und klinisch relevanten Variablen war neben der schweren SBAS (OR [95 %-KI]: 2,23 [1,08; 4,61], $p=0,030$) und dem Alter ≥ 65 Jahre (OR [95 %-KI]: 2,17 [1,04; 4,53], $p=0,038$) auch Diabetes mellitus (OR [95 %-KI]: 2,27 [1,15; 4,48], $p=0,018$) signifikant mit POVHF assoziiert (Modell II [Erweitertes Modell], Tabelle 18). Wenn die Variable zur Darstellung der Herzinsuffizienz hinzugefügt wurde (Modell III [Herzinsuffizienz-Modell], Tabelle 18), waren schwere SBAS (OR [95 %-KI]: 1,99 [0,92; 4,31], $p=0,081$) und Diabetes mellitus (OR [95 %-KI]: 1,98 [0,98; 4,02], $p=0,057$) statistisch knapp nicht mehr wesentlich assoziiert mit POVHF. Lediglich das Alter ≥ 65 Jahre blieb in allen drei Modellen bedeutend mit POVHF assoziiert (OR [95 %-KI]: 2,39 [1,09; 5,23], $p=0,030$).

Statistisch signifikant mit einem p-Wert $\leq 0,05$ hinsichtlich des Auftretens von POVHF blieben nach der multivariablen logistischen Regression im erweiterten Modell das Alter ≥ 65 Jahre, schwere SBAS und Diabetes mellitus. Das männliche Geschlecht, Übergewicht und Niereninsuffizienz waren somit im multivariablen Modell nicht mehr statistisch signifikant mit POVHF verbunden.

Tabelle 18: Multivariable logistische Regressionsanalyse für früh-einsetzendes POVHF als abhängige Variable

Unabhängige Variablen	Modell I (Demographisches Modell)			Modell II (Erweitertes Modell)			Modell III (Herzinsuffizienz-Modell)		
	OR	95 %- KI	p- Wert	OR	95 %- KI	p- Wert	OR	95 %- KI	p- Wert
Schwere SBAS (Referenz: keine oder milde/moderate SBAS)	2,23	(1,10; 4,51)	0,025	2,23	(1,08; 4,61)	0,030	1,99	(0,92; 4,31)	0,081
Alter ≥65 Jahre	2,41	(1,19; 4,89)	0,014	2,17	(1,04; 4,53)	0,038	2,39	(1,09; 5,23)	0,030
Männliches Geschlecht	3,00	(0,87; 10,37)	0,083	2,76	(0,79; 9,63)	0,112	2,81	(0,78; 10,10)	0,114
Übergewicht	3,44	(0,99; 11,91)	0,051	2,94	(0,84; 10,27)	0,092	3,30	(0,92; 11,78)	0,066
Diabetes mellitus				2,27	(1,15; 4,48)	0,018	1,98	(0,98; 4,02)	0,057
Niereninsuffizienz				1,36	(0,64; 2,91)	0,427	1,34	(0,61; 2,96)	0,466
Herzinsuffizienz <small>n=249</small>							1,76	(0,78; 3,93)	0,171

3.5. Postoperative Medikation und Interventionen

Tabelle 19 zeigt die Medikamente zum präoperativen Zeitpunkt V1 bei Patienten mit und ohne früh-einsetzendem POVHF. Einen signifikanten Unterschied zwischen den zwei Gruppen gab es nur bei den Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitoren (ARNI, 0 % vs. 2 %, $p=0,024$) und den Antiarrhythmika (0 % vs. 2 %, $p=0,024$).

Tabelle 19: Präoperative Medikation der Patienten (n=255) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt V1

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
ACE-Inhibitoren	14 (57)	119 (56)	25 (60)	0,662 ^{Chi}
AT1-Rezeptor-Antagonisten	68 (27)	57 (27)	11 (26)	0,939 ^{Chi}
ARNI	1 (0)	0 (0)	1 (2)	0,024^{Chi}
Betablocker	157 (62)	128 (60)	29 (69)	0,276 ^{Chi}
Kalziumkanalblocker	81 (32)	67 (32)	14 (33)	0,811 ^{Chi}
Schleifendiuretika	56 (22)	47 (22)	9 (21)	0,927 ^{Chi}
Thiaziddiuretika	73 (29)	59 (28)	14 (33)	0,460 ^{Chi}
Spirolacton	14 (6)	11 (5)	3 (7)	0,607 ^{Chi}
Statine	203 (80)	172 (81)	31 (74)	0,308 ^{Chi}
Plättchenaggregationshemmer	198 (78)	166 (78)	32 (76)	0,804 ^{Chi}
Antikoagulation	28 (11)	21 (10)	7 (17)	0,197 ^{Chi}
- Vitamin-K-Antagonisten <small>n=21</small>	1 (5)	0 (0)	1 (16)	0,105 ^{Chi}
- DOAK <small>n=21</small>	2 (10)	2 (13)	0 (0)	0,347 ^{Chi}
- Heparin <small>n=21</small>	18 (86)	13 (87)	5 (83)	0,844 ^{Chi}
Antiarrhythmika	1 (0)	0 (0)	1 (2)	0,024^{Chi}

Tabelle 20 und 21 zeigen die Medikamente zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung. In Tabelle 20 bezieht sich der Prozentsatz von VKA, DOAK und Heparin auf die Zahl der Patienten mit Antikoagulation innerhalb der Gruppen, in Tabelle 21 bezieht er sich jeweils auf die Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Gruppe. Die Patienten mit POVHF wurden öfter mit einem Antiarrhythmikum (8 % vs. 0 %, $p<0,001$) entlassen als die Patienten ohne POVHF. Unter den Patienten, welche eine Antikoagulation bekamen, wurden die mit POVHF signifikant häufiger mit einem DOAK entlassen als ohne POVHF (28 % vs. 4 %, $p=0,004$). Die restlichen Medikamente unterschieden sich auch hier nicht innerhalb der beiden Gruppen.

Tabelle 20: Postoperative Medikation der Patienten (n=268) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
ACE-Inhibitoren	148 (55)	123 (56)	25 (51)	0,513 ^{Chi}
AT1-Rezeptor-Antagonisten	46 (17)	41 (19)	5 (10)	0,146 ^{Chi}
ARNI	2 (1)	2 (1)	0 (0)	0,499 ^{Chi}
Betablocker	220 (82)	179 (82)	41 (84)	0,749 ^{Chi}
Kalziumkanalblocker	73 (28)	57 (26)	16 (33)	0,376 ^{Chi}
Schleifendiuretika	153 (58)	125 (58)	28 (57)	0,953 ^{Chi}
Thiaziddiuretika	70 (26)	54 (25)	16 (33)	0,273 ^{Chi}
Spironolacton	27 (10)	19 (9)	8 (16)	0,116 ^{Chi}
Statine	248 (93)	203 (93)	45 (92)	0,863 ^{Chi}
Plättchenaggregationshemmer	239 (89)	193 (88)	46 (94)	0,242 ^{Chi}
Antikoagulation	69 (26)	51 (24)	18 (37)	0,059 ^{Chi}
- Vitamin-K-Antagonisten*	42 (61)	33 (65)	9 (50)	0,272 ^{Chi}
- DOAK*	7 (10)	2 (4)	5 (28)	0,004^{Chi}
- Heparin*	20 (29)	16 (31)	4 (22)	0,462 ^{Chi}
Antiarrhythmika	4 (2)	0 (0)	4 (8)	<0,001^{Chi}

*n=69. Der Prozentsatz bezieht sich auf die Zahl der Patienten mit Antikoagulation innerhalb der Gruppen.

In Tabelle 21 wird der Unterschied bezüglich der DOAK zwischen den beiden Gruppen noch deutlicher: innerhalb der gesamten Sub-Analysen-Kohorte wurden die Patienten mit POVHF signifikant häufiger mit einem DOAK aus dem Krankenhaus entlassen als die Patienten ohne POVHF (10 % vs. 1 %, p<0,001).

Tabelle 21: Antikoagulation der Patienten (n=69) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Vitamin-K-Antagonisten*	42 (15)	33 (15)	9 (18)	0,531 ^{Chi}
DOAK*	7 (3)	2 (1)	5 (10)	<0,001^{Chi}
Heparin*	20 (8)	16 (7)	4 (8)	0,810 ^{Chi}

*Prozentsatz bezieht sich jeweils auf Gesamtzahl der Patienten innerhalb der Gruppen

Die Patienten mit POVHF nahmen im Zeitraum 8-60 Tage postoperativ bedeutend häufiger eine Antikoagulation ein (45 % vs. 23 %, p=0,007, Tabelle 22). Hier

unterschieden sich vor allem die DOAK (35 % vs. 10 %), bei VKA und Heparine gab es weiterhin keine wesentlichen Unterschiede. Auch zu diesem Zeitpunkt nahmen die Patienten mit POVHF signifikant mehr Antiarrhythmika ein als die Patienten ohne POVHF (11 % vs. 0 %, $p < 0,001$).

Tabelle 22: Medikation der Patienten ($n=215$) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt 60 Tage post-OP

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Antikoagulation	58 (27)	41 (23)	17 (45)	0,007^{Chi}
- Vitamin-K-Antagonisten*	45 (78)	34 (83)	11 (65)	0,130 ^{Chi}
- DOAK*	10 (17)	4 (10)	6 (35)	0,019^{Chi}
- Heparin*	3 (5)	3 (7)	0 (0)	0,252 ^{Chi}
Antiarrhythmika	4 (2)	0 (0)	4 (11)	<0,001^{Chi}

* $n=58$, Prozentsatz bezieht sich auf die Zahl der Patienten mit Antikoagulation innerhalb der Gruppen

In Tabelle 23 sind die Interventionen gezeigt, welche bei den Patienten mit POVHF innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ angewendet wurden. Nur 8 % der POVHF-Patienten konvertierten spontan in den Sinusrhythmus. 63 % der Patienten wurden im Rahmen des postoperativen Krankenhausaufenthalts medikamentös und 16 % elektrisch in den Sinusrhythmus konvertiert. Eine Ablations-Therapie erhielt in diesem Zeitraum keiner der Patienten und bei 12 % der Patienten wurde im Arztbrief keine Therapie erwähnt.

Tabelle 23: Interventionen der Patienten ($n=49$) mit früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

	Früh-einsetzendes POVHF
Spontane Kardioversion	4 (8)
Medikamentöse Kardioversion	31 (63)
Elektrische Kardioversion	8 (16)
Vorhofablation	0 (0)
Unbekannt	6 (12)

Interventionen der Patienten ($n=49$) mit früh-einsetzendem POVHF zum postoperativen Zeitpunkt V3. Die Daten werden als Zahlen und Prozentsätze dargestellt.

Hinsichtlich der Interventionen gab es weder intraoperativ noch 60 Tage postoperativ einen statistischen Unterschied zwischen den beiden Gruppen (Tabelle 24 und 25).

Tabelle 24: Intraoperative Interventionen der Patienten (n=269) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF

	Gesamte Subanalysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Kardioversion	2 (1)	1 (1)	1 (2)	0,242 ^{Chi}
Defibrillation	12 (5)	8 (4)	4 (8)	0,165 ^{Chi}

Tabelle 25: Interventionen der Patienten (n=13) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt 60 Tage post-OP

	Gesamte Subanalysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Spontane Kardioversion	3 (23)	2 (33)	1 (14)	0,416 ^{Chi}
Medikamentöse Kardioversion	9 (69)	4 (67)	5 (72)	0,853 ^{Chi}
Elektrische Kardioversion	1 (8)	0 (0)	1 (14)	0,335 ^{Chi}
Vorhofablation	0 (0)	0 (0)	0 (0)	/

3.6. Postoperative Komplikationen

Tabelle 26 vergleicht die postoperativen Komplikationen der Patienten mit und ohne früh-einsetzendem POVHF. Die Patienten mit früh-einsetzendem POVHF litten postoperativ häufiger an hämodynamischen Komplikationen: Sie hatten dreimal so häufig eine akute Herzinsuffizienz (6 % vs. 2 %, $p=0,034$) und mehr als doppelt so häufig einen längeren Bedarf an Katecholaminen ≥ 48 Stunden (38 % vs. 16 %, $p<0,001$). Die pulmonalen Komplikationen unterschieden sich nicht signifikant zwischen den beiden Gruppen, bei den Patienten mit POVHF trat lediglich eine postoperative Hypoxämie häufiger auf (47 % vs. 26 %, $p=0,003$). Allerdings hatten die Patienten mit POVHF zwei- bis dreimal so oft eine akute Nierenschädigung Stadium 2-3 (20 % vs. 8 %, $p=0,010$) und ein Delirium (25 % vs. 9 %, $p=0,002$).

Zusätzlich war bei den Patienten mit früh-einsetzendem POVHF die Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts wesentlich länger (Median [25.; 75. Perzentile]: 14 [8; 18] Tage vs. 9 [7;12] Tage, $p<0,001$), ebenso wie die Aufenthaltsdauer auf der Intensivstation/IMC (Median [25.; 75. Perzentile]: 6 [2; 9] Tage vs. 4 [2; 6] Tage, $p=0,003$). In der gesamten Sub-Analysen-Kohorte war die mediane Aufenthaltsdauer im Krankenhaus 10 Tage. Eine verlängerte Verweildauer – definiert durch einen Median-Split (≤ 10 Tage vs. >10 Tage) – war signifikant häufiger bei Patienten mit früh-einsetzendem POVHF als Patienten ohne früh-einsetzendem POVHF.

Tabelle 26: Postoperative Komplikationen der Patienten (n=272) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Kein früh-einsetzendes POVHF	Früh-einsetzendes POVHF	p-Wert
Hämodynamische Komplikationen				
Akute Herzinsuffizienz, n (%)	8 (3)	5 (2)	3 (6)	0,034 ^{Chi}
Längerer Bedarf an Katecholaminen ≥48 Stunden, n (%)	51 (20)	33 (16)	18 (38)	<0,001 ^{Chi}
Pulmonale Komplikationen				
Dauer der invasiven Beatmung, Stunden	10 (7; 13)	10 (7; 13)	11 (7; 16)	0,187 ^W
Notwendigkeit der nicht-invasiven Beatmung, n (%)	40 (15)	29 (13)	11 (22)	0,091 ^{Chi}
(Nicht-) invasive Beatmung >24 Stunden, n (%)	12 (30)	7 (24)	5 (45)	0,189 ^{Chi}
Postoperative Hypoxämie, %	80 (29)	57 (26)	23 (47)	0,003 ^{Chi}
Postoperatives Atemversagen, n (%)	35 (13)	26 (12)	9 (18)	0,204 ^{Chi}
Reintubation, n (%)	11 (4)	7 (3)	4 (8)	0,108 ^{Chi}
Tracheotomie, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (2)	0,714 ^{Chi}
ECMO-Therapie, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (2)	0,714 ^{Chi}
Renale und neurologische Komplikationen				
Akute Nierenschädigung Stadium 2-3, n (%)	28 (10)	18 (8)	10 (20)	0,010 ^{Chi}
Delirium, n (%)	32 (12)	20 (9)	12 (25)	0,002 ^{Chi}
Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts				
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Tage	10 (7; 14)	9 (7; 12)	14 (8; 18)	<0,001 ^W
Aufenthaltsdauer auf Intensivstation/IMC, Tage	4 (2; 7)	4 (2; 6)	6 (2; 9)	0,003 ^W
Verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus >10 Tage, n (%)	122 (45)	90 (40)	32 (65)	0,002 ^{Chi}
Medikamente bei Entlassung				
Betablocker, n (%)	220 (82)	179 (82)	41(84)	0,749 ^{Chi}
Antiarrhythmika, n (%)	4 (1)	0 (0)	4 (8)	<0,001 ^{Chi}
Antikoagulanzen, n (%)	69 (26)	51 (24)	18 (37)	0,059 ^{Chi}

Tabelle 27 zeigt dieselben postoperativen Komplikationen, diesmal unterteilt in Patienten mit keiner oder milder/moderater SBAS und schwerer SBAS. Die Patienten mit schwerer SBAS hatten im Vergleich zu den Patienten mit keiner oder milder/moderater SBAS lediglich häufiger einen längeren Bedarf an Katecholaminen ≥ 48 Stunden (33 % vs. 16 %, $p=0,007$) und sie waren bei Entlassung fast doppelt so oft antikoaguliert (40 % vs. 22 %, $p=0,005$).

Tabelle 27: Postoperative Komplikationen der Patienten ($n=272$) mit und ohne schweren SBAS zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung

	Gesamte Sub-Analysen-Kohorte	Keine oder milde/moderate SBAS	Schwere SBAS	p-Wert
Hämodynamische Komplikationen				
Akute Herzinsuffizienz, n (%)	8 (3)	8 (4)	0 (0)	0,291 ^{Chi}
Längerer Bedarf an Katecholaminen ≥ 48 Stunden, n (%)	51 (20)	33 (16)	18 (33)	0,007 ^{Chi}
Pulmonale Komplikationen				
Dauer der invasiven Beatmung, Stunden	10 (7; 13)	10 (7; 13)	10 (7; 14)	0,620 ^W
Notwendigkeit der nicht-invasiven Beatmung, n (%)	40 (15)	32 (15)	8 (14)	0,872 ^{Chi}
(Nicht-) invasive Beatmung >24 Stunden, n (%)	12 (30)	8 (25)	4 (50)	0,168 ^{Chi}
Postoperative Hypoxämie, %	80 (29)	62 (29)	18 (32)	0,701 ^{Chi}
Postoperatives Atemversagen, n (%)	35 (13)	28 (13)	7 (12)	0,882 ^{Chi}
Reintubation, n (%)	11 (4)	9 (4)	2 (4)	0,813 ^{Chi}
Tracheotomie, n (%)	4 (1)	4 (2)	0 (0)	0,300 ^{Chi}
ECMO-Therapie, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (2)	0,841 ^{Chi}
Renale und neurologische Komplikationen				
Akute Nierenschädigung Stadium 2-3, n (%)	28 (10)	22 (10)	6 (10)	0,948 ^{Chi}
Delirium, n (%)	32 (12)	26 (12)	6 (10)	0,711 ^{Chi}
Dauer des postoperativen Krankenhausaufenthalts				
Aufenthaltsdauer im Krankenhaus, Tage	10 (7; 14)	9 (7;13)	11 (7; 14)	0,169 ^W
Aufenthaltsdauer auf ICU-/IMC-Station, Tage	4 (2; 7)	4 (2; 6)	5 (2; 8)	0,132 ^W
Verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus >10 Tage, n (%)	122 (45)	93 (43)	29 (51)	0,304 ^{Chi}
Medikamente bei Entlassung				
Betablocker, n (%)	220 (82)	173 (82)	47 (82)	0,935 ^{Chi}
Antiarrhythmika, n (%)	4 (1)	3 (1)	1 (2)	0,849 ^{Chi}
Antikoagulanzen, n (%)	69 (26)	46 (22)	23 (40)	0,005 ^{Chi}

4. Diskussion

4.1. Diskussion der Methodik

Das Vorgehen erfolgt nach einem standardisierten Prozedere mit zeitlich einheitlichem Ablauf. Rekrutierung und Anamnese der Patienten findet wochentags jeden Nachmittag um die gleiche Uhrzeit statt. Die PG wird am Abend vor der Operation zwischen 21 und 22 Uhr von geschultem Personal aus dem Schlaflabor angelegt. Die EKGs während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes werden im Rahmen der routinemäßigen Versorgung auf Intensivstation, IMC und Normalstation vom dortigen Personal unabhängig von der Studie durchgeführt. Dadurch unterscheidet sich die Anzahl der auszuwertenden EKGs und somit auch die Zeitspanne zur Beurteilung des Herzrhythmus zwischen den Patienten.

Echokardiographie

Sofern es der klinische Alltag am UKR zulässt, wird am Tag vor der ACB-OP eine standardisierte Echokardiographie durchgeführt. Das Vorhandensein einer am UKR geschriebenen Echokardiographie ist allerdings kein Kriterium zum Studieneinschluss der Patienten. Oftmals lehnen sie diese zusätzliche Untersuchung am Tag vor ihrer Herzoperation ab, oder es ist zeitlich im Rahmen der Herz-Thorax-Chirurgie aufgrund der starken Auslastung nicht möglich. Es kommt häufig vor, dass Patienten in einem externen Krankenhaus bereits eine Echokardiographie bekommen und die vorhandenen Daten aus dem mitgebrachten Befund in die Datenbank des UKR übernommen werden. Somit sind Zeitpunkt sowie Qualität der Echokardiographie-Befunde unterschiedlich und die angegebenen Parameter aus externen Berichten sind meist beschränkt. Deshalb ist der Entschluss gefallen, als Parameter für die kardiale Funktion den Wert der LVEF zu nutzen, welcher in jedem Befund angegeben ist. Eine LVEF $\geq 55\%$ ist gemäß der Einteilung der ESC (171) als physiologisch zu bewerten. Zusätzlich wird im Labor des UKR das NT-proBNP bestimmt, welches durch seinen Anstieg Auskunft über die kardiale Dysfunktion gibt und somit als Vergleichswert zwischen den Gruppen verwendet werden kann (172).

Polygraphie

Eine alleinige Diagnosestellung mittels Fragebögen ist in einem kardiochirurgischen Kollektiv mit Herzinsuffizienz sowie VHF als häufige Komorbiditäten nicht ausreichend

(12,15,32). Die Befundung der PG wird von geschulten Doktoranden durchgeführt. Um sicherzustellen, dass innerhalb der Doktoranden dieselben Diagnosen gestellt werden, werden die Ergebnisse untereinander verglichen.

Obwohl die PSG als Goldstandard für die Diagnose von SBAS gilt, wird in dieser Studie die tragbare SBAS-Überwachung verwendet. In Übereinstimmung mit der routinemäßigen klinischen Praxis wird die Art der SBAS anhand der Häufigkeit obstruktiver und zentraler Apnoen pro Schlafstunde beurteilt. Da die Messungen des Nasenflusses, der Pulsoxymetrie und des Brustatmungsaufwands bei der tragbaren SBAS-Überwachung und PSG methodisch ähnlich sind, gibt es keine wesentliche Abweichung in der Unterscheidung zwischen obstruktiver und zentraler Apnoe. Für eine genauere Differenzierung zwischen OSA und ZSA müssen auch Hypopnoen in ihre obstruktive und zentrale Natur eingeteilt werden. Dies ist mit einer tragbaren SBAS-Überwachung nicht möglich, da hierbei Schlafstadien nicht durch ein EEG beurteilt werden und ein abdominales Kraftband und ein Schnarch-Mikrofon nicht verfügbar sind, um paradoxes Atmen und Schnarchen zu erkennen. Darüber hinaus wird die Gesamtschlafzeit während der tragbaren SBAS-Überwachung nicht gemessen (163).

Bei der PSG wird der AHI aus Apnoen und Hypopnoen in der Schlafenszeit berechnet, bei der PG errechnet er sich aus Apnoen und Hypopnoen in der Gesamtlaufzeit, die bereits vor dem Einschlafen beginnt. Der AHI einer PG ist somit in der Regel niedriger als bei einer PSG und somit ist die PG der PSG qualitativ unterlegen. Trotzdem ist die Anlage der PG auf der chirurgischen Station am Abend vor der Operation im klinischen Setting die beste Option (12,15) - zumal hiermit eine diagnostische Möglichkeit besteht, zwischen OSA und ZSA zu differenzieren. Obwohl die diagnostische Genauigkeit der ZSA im Vergleich zur OSA weniger gut untersucht ist, weisen die deutlich unterschiedlichen Ergebnisse für OSA und ZSA auf eine niedrige Fehlklassifizierungsrate hin (163).

Studienübersicht zum Zusammenhang zwischen SBAS und POVHF

Tabelle 28 zeigt eine Übersicht der bedeutendsten vergleichbaren Studien zum Zusammenhang zwischen SBAS und POVHF.

Lediglich Uchôa et al. (96) verwenden eine PSG, allerdings wird nur zwischen OSA und keiner OSA unterschieden. Feng et al. (99) definieren eine vorliegende OSA anhand des ICD-9-CM Codes 327.23 (AHI > 15 oder AHI \geq 5 mit klinischen Symptomen oder relevanten Komorbiditäten). Zhao et al. (5) verwenden ein Watch-PAT-Gerät (am Handgelenk getragenes Gerät, misst den peripheren arteriellen Tonus [PAT], die Pulsoxymetrie, die Herzfrequenz und die Aktigraphie.) zur Diagnostik. Der Grenzwert für die Diagnose OSA liegt bei einem AHI \geq 5/h.

Karimi et al. (95) benutzen den STOP-BANG Fragebogen zur SBAS-Diagnostik, Amra et al. (53), Mungan et al. (98), Sharma et al. (162) sowie Van Oosten et al. (97) verwenden den Berliner Fragebogen. Aufgrund der fehlenden Diagnostik per PG können im Rahmen dieser Studien die Patienten lediglich in ‚hohes Risiko‘ oder ‚geringes Risiko‘ für OSA eingeteilt werden. Van Oosten et al. fragen mit ihrem modifizierten Berliner Fragebogen zusätzlich nach einer bereits polysomnographisch diagnostizierten OSA (97). Da ohne PG kein AHI erfasst werden kann, ist bei diesen Studien ferner auch eine Unterscheidung des Schweregrads der SBAS nicht möglich. Patel et al. (94) definieren ein hohes Risiko für OSA durch das Vorhandensein von mehr als drei von fünf Kriterien (Alter >65 Jahre, Hypertension, lautes Schnarchen, Übergewicht, Mallampati-score \geq 3) und unterteilten die Patienten in drei Gruppen: ein hohes und ein geringes Risiko für OSA sowie diagnostizierte/behandelte OSA.

Die Prävalenz von SBAS bzw. OSA ist in den genannten Studien überwiegend ähnlich und schwankt jeweils um die 40-50 %. Bei Sharma et al. (67 % hohes OSA-Risiko vs. 33 % niedriges OSA-Risiko) und Patel et al. ist der Unterschied etwas, bei Zhao et al. deutlich größer (80 % OSA vs. 20 % keine OSA). Bei Feng et al. zeigt sich allerdings ein auffallend anderes Bild mit der geringsten Prävalenz für OSA mit 6 %.

Aufgrund der fehlenden Datenlage in der Literatur bezüglich des Einflusses des Schweregrades der SBAS auf perioperative Folgen wird sich in der vorliegenden Sub-Analyse bewusst für einen AHI-Grenzwert von 30/h entschieden.

Tabelle 28: Zusammenhang SBAS und POVHF – Studienübersicht

Studie, Jahr	Umgebung	Art der Operation	SBAS Diagnose	Gruppen n (%)	Alter (Jahre ± SD)	Männer (%)	BMI (kg/m ²)	Analyse von POVHF	POVHF n (%)	Kommentare
CONSIDER AF Sub-Analyse	Prospektiv, Single-Center	Elektive ACB ± Klappen-OP	PG, AHI ≥30/h	ZSA 33 (12)	67,1 ± 8,0	88	28,8 ± 4,7	Ja	30	- Schwere SBAS (OR [95 %-KI]: 2,23 [1,08; 4,61], p=0,030), Alter ≥65 Jahre (OR [95 %-KI]: 2,17 [1,04; 4,53], p=0,038), und Diabetes mellitus (OR [95 %-KI]: 2,27 [1,15; 4,48], p=0,018) waren signifikant assoziiert mit POVHF - Verglichen mit den Patienten ohne POVHF hatten die Patienten mit POVHF einen signifikant längeren Krankenhausaufenthalt (Median [25.; 75. Perzentile]: 9 [7; 12] vs. 14 [8; 18] Tage, p<0,001) - Patienten mit schwerer ZSA hatten 60 Tage nach ACB signifikant häufiger POVHF als Patienten mit schwerer OSA oder ohne schwere SBAS (18 % vs. 6 % vs. 5 %, p=0,039)
				OSA 24 (9)	67,8 ± 7,7	92	31,1 ± 5,0		29	
				Keine SBAS 215 (79)	66,2 ± 8,7	82	28,4 ± 4,2		15	
Karimi et al., 2018 (95)	Retrospektiv, Datenbanken	Elektive Herz-OP	STOP-BANG Fragebogen	1593 (100)	61 ± 13	67	28 ± 6	Ja	37	- SBAS waren signifikant assoziiert mit POVHF (Hazard Ratio [97,5 %-KI]: 1,16 [1,09; 1,23] pro Punkt Anstieg des STOP-BANG-Scores, p<0,001) - SBAS waren nicht mit der Verweildauer auf der Intensivstation assoziiert (Hazard Ratio [97,5 %-KI]: 0,99 [0,96; 1,03] pro Punkt Anstieg des STOP-BANG-Scores, p=0,99)
Patel et al., 2018 (94)	Retrospektiv, Single-Center	ACB-OP	Hohes Risiko für OSA definiert durch das Vorhandensein von ≥3 von 5 Kriterien (Alter >65 Jahre, Hypertension, lautes Schnarchen, BMI ≥35 kg/m ² , Mallampati-score ≥3)	Diagnostizierte/behandelte OSA 31 (15) Hohes Risiko für OSA 39 (19) Geringes Risiko für OSA 139 (66)	67 (59; 72) * 72 (67; 76) * 66 (59; 76) *	68 74 74	KA KA KA	Ja	42 69 40	- Ein hohes Risiko für OSA war signifikant assoziiert mit POVHF (OR [95 %-KI]: 2,9 [1,2; 7,3], p=0,02) - Diagnostizierte/behandelte OSA war nicht mit POVHF assoziiert (OR [95 %-KI]: 1,4 [0,6; 3,6], p=0,50)

Zhao et al., 2015 (5)	Prospektiv, Single-Center	Elektive ACB-OP	PAT (peripherer arterieller Tonus) - Gerät, AHI ≥5/h	OSA 128 (80) keine OSA 32 (20)	61 ± 8 63 ± 8	86 81	26 ± 4 23 ± 3	Ja 25 10	- SBAS waren signifikant assoziiert mit POVHF (OR [95 %-KI]: 4,4 [1,1; 18,1], p=0,04)
Uchôa et al., 2015 (96)	Prospektiv, Single-Center	Elektive ACB-OP	PSG, AHI ≥15/h	OSA 37 (55) keine OSA 30 (45)	59 ± 8 55 ± 6	84 63	29 ± 4 27 ± 3	Nein 22 0	- Kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne OSA in der Kurzzeitnachsorge - POVHF war nach durchschnittlich 4,5 Jahren bei Patienten mit OSA signifikant häufiger als ohne
Amra et al., 2014 (53)	Prospektiv, Single-Center	Elektive ACB-OP	Berliner Fragebogen	Hohes Risiko für OSA 25 (41) Geringes Risiko für OSA 36 (59)	61 ± 11 57 ± 10	72 83	29 ± 4 26 ± 3	Nein 8 5	- Kein Unterschied zwischen Patienten mit und ohne hohes Risiko für OSA hinsichtlich der Entwicklung von POVHF
Van Oosten et al., 2014 (97)	Prospektiv, Single-Center	ACB-OP	Berliner Fragebogen (und PSG)	Hohes Risiko für oder bestätigte OSA 132 (48) Geringes Risiko für OSA 145 (52)	63 ± 10 66 ± 10	80 76	31 ± 6 26 ± 3	Nein 45 30	- Ein hohes Risiko für OSA oder eine bestätigte OSA waren signifikant mit POVHF assoziiert (OR [95 %-KI]: 2,18 [1,3; 3,6], p=0,003) - POVHF war signifikant mit einer längeren Krankenhausaufenthaltsdauer verbunden (6,5 vs. 5,3 Tage, p=0,007) - Unter den Patienten mit bestätigter OSA erhielten 22 Patienten (63 %) vor der ACB-Operation eine CPAP-Therapie - Nur Patienten mit permanentem VHF wurden von der Analyse ausgeschlossen
Mungan et al., 2013 (98)	Prospektiv, Single-Center	ACB-OP	Berliner Fragebogen	Hohes Risiko für OSA 33 (45) Geringes Risiko für OSA 40 (55)	KA KA	KA KA	KA KA	Ja KA KA	- Hohe Prävalenz an einem hohen Risiko für OSA, wie im Berliner Fragebogen diagnostiziert, bei Patienten mit POVHF im Vergleich zu Patienten ohne POVHF (58 % vs. 34 %, p=0,044)

Sharma et al., 2012 (162)	Prospektiv, Single-Center	ACB-OP	Berliner Fragebogen	Hohes Risiko für OSA 81 (67)	60 ± 9	69	>30 in 70 %	Nein	13	- Kein signifikanter Unterschied bei Patienten mit und ohne hohes OSA-Risiko hinsichtlich der Entwicklung von POVHF
				Geringes Risiko für OSA 40 (33)	59 ± 9	31	>30 in 30 %		10	
Feng et al., 2019 (99)	Retrospektive Kohortenstudie	ACB- oder Klappen-OP	ICD-9-CM code 327.23 (AHI>15 oder AHI≥5 mit klinischen Symptomen oder relevanten Komorbiditäten)	OSA 32.545 (6)	65	24.977 (77)	>30 in 52 %	Nein	40	- Patienten mit OSA haben ein signifikant höheres Risiko, POVHF zu entwickeln, als Patienten ohne OSA (OR [95 %-KI]: 1,04 [1,01-1,08]) - Bei der Beobachtung der 30-tägigen Rückübernahme ins Krankenhaus war VHF in der OSA-Gruppe signifikant häufiger der Grund als in der Nicht-OSA-Gruppe (41,7 % vs. 38,4 %, p<0,001)
				Keine OSA 474.059 (94)	66	320.590 (68)	>30 in 15 %		36	
				Keine OSA 1113 (62)	61	72 %				

KA: keine Angabe. BMI: Body-Mass-Index, SD: Standardabweichung, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, h: Stunde, ACB: Aortokoronarer Bypass, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, ZSA: Zentrale Schlafapnoe, VHF: Vorhofflimmern, BF: Berliner Fragebogen, KD: Klinische Dokumentation, PAT: Peripherer arterieller Tonus.

POVHF

Diagnostik

Aus der vorliegenden Sub-Analyse ausgeschlossen werden alle Patienten, die präoperativ bereits bekanntes VHF haben – unabhängig von Art und Dauer. Somit wird sichergestellt, dass postoperativ ausschließlich neu auftretendes VHF als POVHF dokumentiert wird. Postoperativ kann der Herzrhythmus im Verlauf des Krankenhausaufenthalts in bis zu drei 12-Kanal-Ruhe-EKGs beurteilt werden. Dies bedeutet, dass bei manchen Patienten nur zu einem Zeitpunkt der Herzrhythmus beurteilt werden kann – bei anderen wiederum zu zwei oder drei Zeitpunkten. Das 12-Kanal-Ruhe-EKG ist nur eine Momentaufnahme, durch welches paroxysmales VHF nur schwer erfassen werden kann. Es wird deshalb davon ausgegangen, dass die Inzidenz an POVHF wahrscheinlich höher ist, als die Sub-Analyse widerspiegelt. Auch ist keine sichere Angabe über die Art des VHF möglich. Es wäre also sinnvoll, die hier vorliegende Untersuchung mit Eventrecordern zu wiederholen. Zum einen, um die Art des VHF differenzieren zu können, zum anderen um beurteilen zu können, ob die Anzahl der Episoden des VHF einen Einfluss auf Morbidität oder Mortalität hat. Dennoch ist die hier vorliegende Methode zur Diagnostik des POVHF ausreichend, um Aussagen über Risikofaktoren und das postoperative Ergebnis der Patienten treffen zu können. Durch den Ausschluss der Patienten mit einer Vorgeschichte von VHF kann nicht beurteilt werden, inwiefern ein bereits vorhandenes VHF-Substrat die Entstehung von POVHF beeinflusst. Auch kann nicht evaluiert werden, ob dies oder die vorübergehenden perioperativen Trigger den größeren Einfluss darauf haben. Zudem wird POVHF lediglich binär betrachtet (vorhanden oder nicht vorhanden) und die Belastung durch dieses nicht untersucht.

Follow-Up

Die Entlassungsbriefe der AHB werden retrospektiv bei den entsprechenden Kliniken angefordert. Die AHB ist bei vielen Patienten zu diesem Zeitpunkt schon drei Jahre her. Manche Kliniken können oder wollen nach so langer Zeit aufgrund des Aufwands keine Entlassungsbriefe übermitteln. Nicht jeder Patient bekommt eine AHB und manche kommen erst nach über 60 Tagen postoperativ in AHB. Somit liegt nicht von allen Patienten mit POVHF ein dokumentierter Herzrhythmus 60 Tage nach ACB-OP vor.

4.2. Diskussion der Ergebnisse

Präoperatives Patientenkollektiv

Mit 21 % schweren SBAS liegt die Inzidenz in dieser Sub-Analyse auf den ersten Blick etwas unter dem in der Literatur für ein kardiochirurgisches Kollektiv beschriebenen Wert von 37 %. Diese beziehen allerdings auch mittelgradige SBAS mit ein (8), wohingegen in der vorliegenden Sub-Analyse nur schwergradige SBAS betrachtet werden. Es finden sich mehr Patienten mit ZSA als OSA, in den Fachschriften ist das meist umgekehrt (8). Mit der Polygraphie kann zwar zwischen OSA und ZSA differenziert werden, es ist allerdings zu berücksichtigen, dass die Methode hierfür nicht validiert ist (173). Der mediane AHI der gesamten Sub-Analysen-Kohorte von 14,3/h weist auf die breite Verteilung von SBAS innerhalb des ACB-OP-Kollektivs hin.

Es lässt sich aus den vorliegenden Ergebnissen entnehmen, dass die Patienten mit schwerer ZSA öfter an einer strukturellen Herzerkrankung und einer Herzinsuffizienz – inklusive geringerer LVEF und einem höheren NT-proBNP – leiden als die Patienten mit schwerer OSA und ohne schweren SBAS. Dies bekräftigt die Angabe in der Literatur, die Herzinsuffizienz sei die offensichtlichste Ursache für eine ZSA (24). Die Patienten mit ZSA haben häufiger eine linksatriale Vergrößerung, wenn auch statistisch knapp nicht signifikant. Hinsichtlich des POVHF sollte dies trotzdem nicht unbeachtet bleiben, denn ein vergrößerter linker Vorhof begünstigt die Entstehung von (PO)VHF (87,89). Dass Patienten mit schwerer ZSA häufiger an einer Anämie leiden als Patienten mit schwerer OSA ist in der Literatur bisher so nicht beschrieben. Die Ursache hierfür muss noch genauer untersucht werden, um eine differenzierte Aussage über den Zusammenhang treffen zu können.

Im Durchschnitt liegt der CHA₂DS₂-VASc Score der gesamten Sub-Analysen-Kohorte bei $5,0 \pm 1,1$ Punkten. Die hohe Zahl kann unter anderem dadurch zustande kommen, dass einige der Einflussfaktoren des CHA₂DS₂-VASc Scores unabhängig der Art der SBAS in der vorliegenden Kohorte weit verbreitet sind: alle Patienten leiden an einer KHK, 85 % haben einen Hypertonus und das mittlere Alter liegt bei $66,4 \pm 8,5$ Jahre. Patienten mit ZSA haben in der vorliegenden Sub-Analyse einen höheren CHA₂DS₂-VASc Score als die Patienten mit keiner schweren SBAS ($5,5 \pm 1,2$ vs. $4,9 \pm 1,0$ Punkte). In der Literatur ist bisher lediglich ein höherer CHA₂DS₂-VASc Score bei Patienten mit OSA beschrieben (151). Patienten mit ZSA leiden auch wesentlich

häufiger an einer Herzinsuffizienz sowie, wenn auch nicht ganz signifikant, an Diabetes mellitus. (42 % vs. 29 % vs. 34 %). Dies könnte ebenfalls einen Erklärungsansatz dafür darstellen, weshalb Patienten mit ZSA einen höheren CHA₂DS₂-VASc Score haben als Patienten ohne schwere SBAS. Die ZSA tritt bei knapp einem Drittel der Patienten nach einem Schlaganfall auf (157). Es scheint also, als könnte die OSA eher ein Risikofaktor für die Entstehung eines Schlaganfalls sein, während die ZSA mehr als Folge eines Schlaganfalls hervorgehen könnte.

Aus der Literatur gehen einige zelluläre und hämodynamische Folgen der SBAS hervor, welche innerhalb dieser Sub-Analyse in Hinsicht auf die zentralen Fragestellungen nicht ausführlich untersucht werden. Allerdings kann mit der signifikant längeren Zeitspanne der Sauerstoffsättigung <90%/Gesamtaufnahmezeit und dem höheren Sauerstoffsättigungsindex pro Stunde der Patienten mit schwerer SBAS die Tatsache unterstrichen werden, dass aus den SBAS intermittierende Hypoxämien resultieren (33,34).

Die Inzidenz des POVHF ist in der gesamten Sub-Analysen-Kohorte mit 18 % minimal geringer als in der Literatur angegeben, allerdings ist die Inzidenz in der Gruppe der Patienten mit schwerer SBAS mit 30 % innerhalb der genannten beobachteten Werte.

Eine genaue Eingrenzung, an welchen Tagen die Inzidenz am höchsten ist, ist aufgrund der fehlenden durchgängigen Überwachung des Herzrhythmus nicht möglich. Bei den insgesamt 55 Patienten, die innerhalb von 60 Tagen nach ACB-OP POVHF entwickeln, setzt bei 49, also bei 89 %, das VHF innerhalb der ersten sieben Tage ein. In der hier vorliegenden Sub-Analyse ist die Inzidenz von früh-einsetzendem POVHF bei den Patienten mit schweren SBAS doppelt so häufig, unterscheidet sich allerdings nicht zwischen schwerer OSA und schwerer ZSA. Spät-einsetzendes POVHF kann nicht abschließend interpretiert werden, da es sich hierbei nur um sechs Patienten handelt. Von diesen haben fünf Patienten keine oder milde/moderate SBAS. Bei der Betrachtung der Zahlen lässt sich lediglich die Vermutung äußern, dass die Patienten mit schwerer ZSA 60 Tage nach ACB-OP häufiger rezidivierende VHF-Episoden und generell signifikant häufiger POVHF zu haben scheinen (16 % vs. 20 % vs. 40 %, p=0,304). Dies sollte in einer größeren Patientenkohorte überprüft werden. Die vorliegende Beobachtungsstudie ist darauf ausgelegt, eine Assoziation zu

bewerten, sie kann jedoch keinen kausalen Zusammenhang zwischen schweren SBAS und POVHF beweisen.

Von den insgesamt 49 Patienten mit früh-einsetzendem POVHF hatten 22 % innerhalb der ersten 60 Tage nach ACB-OP eine oder mehrere rezidivierende VHF-Episoden. Bei Patienten mit multiplen POVHF-Episoden treten die bekannten Komplikationen öfter auf als bei Patienten mit nur einer Episode (86). Dies zeigt auf, dass bei Patienten mit POVHF nach Krankenhausentlassung regelmäßige Kontrollen des Herzrhythmus durchgeführt werden sollten. Von vornherein geplante, objektive Kontrollen bezüglich des Herzrhythmus erscheinen hier sinnvoll.

Präoperative Prädiktoren für POVHF

Die Patienten mit POVHF sind statistisch signifikant älter, häufiger männlich und leiden öfter an Übergewicht, Diabetes mellitus und Niereninsuffizienz inkl. geringerer GFR. Sie haben eine geringere LVEF und ein höheres NT-proBNP als Ausdruck einer linksventrikulären Dysfunktion, sowie häufiger eine linksatriale Vergrößerung $\geq 20\text{cm}^2$. Dies deckt sich auch mit den Angaben aus der Literatur (82,86,87,93), welche in Kapitel eins bereits ausführlich dargelegt sind. Von den Patienten mit ZSA haben präoperativ 55 % eine Herzinsuffizienz und 60 % eine linksatriale Vergrößerung. Von den Patienten, welche POVHF entwickeln, haben 40 % eine Herzinsuffizienz und 40 % eine linksatriale Vergrößerung. Aus einer anderen Studie geht bereits hervor, dass Patienten mit ZSA und gleichzeitig bestehender Herzinsuffizienz ein höheres Risiko für POVHF haben (9). Es scheint also ein Zusammenhang zwischen ZSA, Herzinsuffizienz, linksatrialer Vergrößerung und POVHF zu existieren. Allerdings muss dieser noch genauer untersucht werden, um Aussagen über die Kausalität treffen zu können.

Hypertonie und Hyperlipidämie werden in der Literatur ebenfalls als gängige Prädiktoren für POVHF beschrieben (88), sind aber in unserem Kollektiv nicht statistisch signifikant mit POVHF verknüpft. Des Weiteren kann nicht bestätigt werden, dass die Patienten mit intraoperativ zusätzlichem Herzklappenersatz häufiger POVHF entwickeln als die Patienten mit alleiniger ACB-OP. Daraus lässt sich allerdings nicht direkt ableiten, dass Herzklappenerkrankungen per se in dieser Sub-Analyse kein Risikofaktor sind: Nicht jede Herzklappenerkrankung wird operiert – und dokumentiert wird bei dieser Studie nur der Herzklappenersatz in Kombination mit einer ACB-OP.

Im Rahmen von CONSIDER AF werden Patienten mit schwerer COPD und im Rahmen der vorliegenden Sub-Analyse Patienten mit präoperativ bekanntem VHF ausgeschlossen. Deshalb können diese Variablen als potenzielle Prädiktoren für POVHF nicht beurteilt werden. Ebenso nicht beurteilbar ist der Risikofaktor KHK, denn die Patienten haben im Rahmen der elektiven Bypassoperation alle eine KHK.

Bezüglich der nächtlichen Polygraphie-Daten ergeben sich keine signifikanten Unterschiede zwischen den beiden Gruppen. Allerdings ist bei den Patienten mit POVHF dennoch ein höherer AHI pro Stunde (18,9 [8,1; 33,9] vs. 14,1 [6,6; 24,4], $p=0,090$, Tabelle 15) und ein höherer Sauerstoffentsättigungs-Index pro Stunde (1,4 [0,5; 10,4] vs. 10,9 [5,0; 22,5], $p=0,091$, Tabelle 15) zu beobachten als bei den Patienten ohne POVHF. Dies kann ein Hinweis auf die in Kapitel eins bereits beschriebene Desoxygenierung und Reoxygenierung im Rahmen der SBAS als Ursache für VHF sein.

Regressionsanalysen

Schwere SBAS, das Alter ≥ 65 Jahre und Diabetes mellitus sind unabhängige Prädiktoren für früh-einsetzendes POVHF innerhalb der ersten sieben Tage (Modell II [Erweitertes Modell], Tabelle 18). Die Variablen, die allein aufgrund des p -Wertes $>0,05$ statistisch nicht als Prädiktoren gezählt werden, werden im Folgenden noch etwas differenzierter betrachtet.

Das männliche Geschlecht (OR 2,76; $p=0,083$) und Übergewicht (OR 2,94; $p=0,051$) im demographischen Modell (Modell I, Tabelle 18) sind statistisch knapp nicht signifikant. Dennoch lässt sich an der Odds Ratio und dem $p < 0,100$ erkennen, dass diese Faktoren einen gewissen Einfluss auf die Inzidenz von POVHF zu haben scheinen. Das männliche Geschlecht erhöht hier das Risiko für POVHF um etwas mehr als das Zweieinhalbfache, das Übergewicht sogar fast um das Dreifache. Im erweiterten Modell (Modell II, Tabelle 18) liegt das Übergewicht immer noch bei $p < 0,100$ und die Odds Ratio bei 2,94. Dies stützt weiterhin die These, dass Übergewicht die Entstehung von POVHF begünstigt. Das männliche Geschlecht allerdings liegt nun bei $p=0,112$ und einer Odds Ratio von 2,76, hier verliert sich der Effekt deutlich mehr als beim Übergewicht.

Die Niereninsuffizienz ist mit einem p -Wert von 0,472 deutlich über der Signifikanzgrenze. Die OR von 1,36 unterstreicht ebenfalls, dass sie in unserer Studie

keinen unabhängigen Prädiktor für POVHF darstellt. Es soll allerdings erneut darauf hingewiesen werden, dass die Niereninsuffizienz allein an einer GFR <60 ml/min/1,73 m² festgemacht wird. Somit kann aus den vorliegenden Zahlen bezüglich des Einflusses der Niereninsuffizienz auf die Entstehung von POVHF keine endgültige Aussage getroffen werden.

Wenn bei dem erweiterten Modell noch die Variable der Herzinsuffizienz eingerechnet wird, bleibt nur noch das Alter ≥ 65 Jahre statistisch signifikant. Die p-Werte der schweren SBAS, des Übergewichts und des Diabetes mellitus steigen über die Signifikanzgrenze von 0,05. Trotzdem ist auch hier durchaus ein Einfluss auf das POVHF zu sehen: die schwere SBAS (OR [95 %-KI]: 1,99 [0,92; 4,31]) und Diabetes mellitus (OR [95 %-KI]: 1,98 [0,98; 4,02]) erhöhen das Risiko für POVHF immer noch um fast das Doppelte, ein Übergewicht sogar um mehr als das Dreifache (OR [95 %-KI]: 3,30 [0,92; 11,78]).

Es muss betont werden, dass trotz allem in der vorliegenden Sub-Analyse nur 49 Patienten früh-einsetzendes POVHF haben. Das Modell III ist zwar noch nicht überadjustiert, allerdings senkt jede weitere Variable, die hinzugenommen wird, die Trennschärfe des Tests. Es lässt sich also vermuten, dass für das Herzinsuffizienz-Modell eine noch zu geringe Eventzahl betrachtet wird, um die Ergebnisse daraus ohne weiteres in den klinischen Alltag übernehmen zu können.

Postoperative Prädiktoren für POVHF

Abbildung 14 zeigt erneut die Graphik zur Entstehung von POVHF. Diesmal stehen die weißen Kreise für die in der vorliegenden Sub-Analyse gefundenen potenziellen Prädiktoren. Das Übergewicht sowie das männliche Geschlecht werden grau hinterlegt mit dargestellt, da ihr Einfluss auf die Entstehung von POVHF wie bereits beschrieben nicht eindeutig auszuschließen ist. Als potenzielle Risikofaktoren untersucht werden im Rahmen von CONSIDER AF nur prä- und intraoperative Variablen zu den Zeitpunkten V1 und V2. Wie auf der Abbildung zu sehen ist, werden somit auch in dieser Sub-Analyse überwiegend die Risikofaktoren für den Umbauprozess zu einem vulnerablen Vorhofsubstrat untersucht, denn der Einfluss von vorübergehenden postoperativen Triggern auf die Entwicklung von POVHF, wie z.B. Entzündungen, die Anwendung von Katecholaminen, sympathische Aktivierung, oxidativer Stress oder bestehende Elektrolytstörungen werden nicht detailliert untersucht. Schwere SBAS

sind sowohl bei den Umbauprozessen als auch bei den vorübergehenden postoperativen Triggern aufgeführt, denn sie können postoperativ akut apnoe-assoziiert zu Vorhofdilatation, sympathischer Aktivierung, oxidativem Stress, einer Verkürzung der atrialen Refraktärzeit und einer intermittierenden Leitungsverzögerung führen (2,17). In der vorliegenden Analyse ist keine Unterscheidung möglich zwischen Langzeit-Veränderungen und akuten apnoe-assoziierten Einflüssen der schweren SBAS und was davon letztlich den größten Einfluss auf die Entstehung von POVHF hat. Dies könnte möglich sein, indem beispielsweise Gewebeproben vom Vorhof auf bereits präoperativ bestehendes VHF-Substrat untersucht werden und die ersten Tage postoperativ ein kontinuierliches Herzrhythmusmonitoring gemacht wird, ggf. zusätzlich mit nächtlicher P(S)G.

Die postoperativen Prädiktoren für POVHF, inkl. den postoperativen Einflüssen der SBAS, sollten in Zukunft noch detaillierter untersucht werden, denn dies sind die Punkte, an denen während des postoperativen Krankenhausaufenthalts am meisten justieren werden kann.

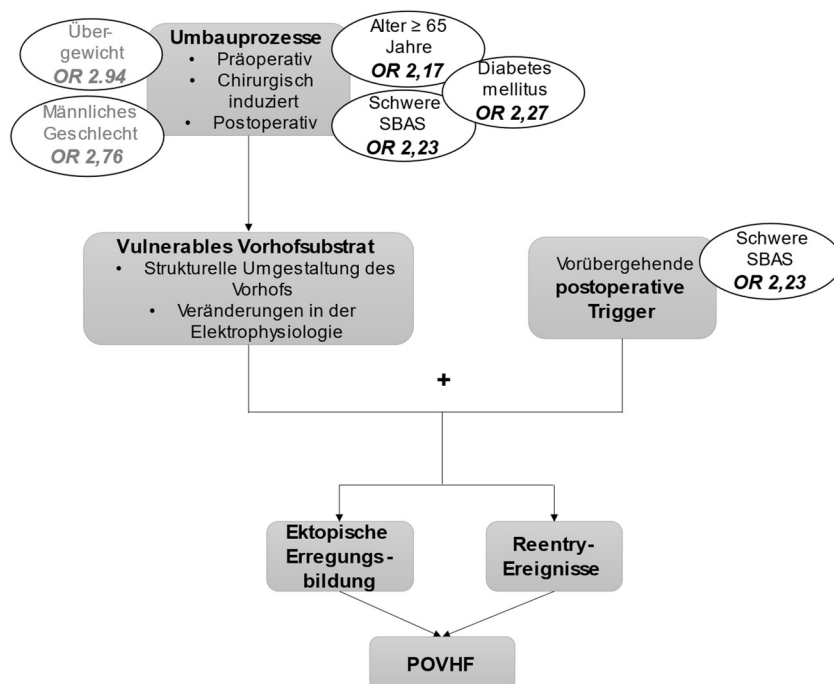


Abbildung 14: Einfluss von Prädiktoren (weiß) auf die Entstehung von POVHF (grau). Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur und Ergebnisse. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern. OR: Odds Ratio.

Postoperative Medikation

Echahidi et al. (78) beobachten zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung keinen Unterschied im Anteil der Patienten im Sinusrhythmus zwischen der Frequenz- und Rhythmuskontrollgruppe. Die Rhythmuskontrolle soll vorwiegend Patienten mit unkontrollierbaren ventrikulären Auswirkungen, Symptomen oder hämodynamischer Instabilität vorbehalten bleiben (71,131). In der vorliegenden Sub-Analyse werden lediglich 8 % der Patienten mit POVHF mit einem Antiarrhythmikum entlassen. Dies kann darauf hindeuten, dass am UKR entsprechend der Literatur bei POVHF sparsam mit einer Rhythmuskontrolle umgegangen wird. An dieser Stelle muss aber bedacht werden, dass die Daten zur Medikation nicht systematisch über die elektronische Krankenakte erfasst, sondern aus den Arztbriefen abgelesen werden.

Bei hämodynamisch stabilen, symptomfreien Patienten mit POVHF soll laut der 2020 ESC-Leitlinie (72) eine Frequenzkontrolle mit dem Ziel von <100 Schlägen pro Minute angestrebt werden, abhängig von der LVEF mittels Betablocker, Kalziumkanalblocker oder Digoxin. In vorliegender Sub-Analyse zeigt sich jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich verschriebener Betablocker sowie Kalziumkanalblocker zwischen den beiden Gruppen. Dies liegt am ehesten daran, dass beide Medikamente innerhalb eines herzchirurgischen Kollektivs mehrere verschiedene Indikationen haben und die jeweilige Indikation in der vorliegenden Studie nicht dokumentiert wird.

Zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung (Tabelle 20) erhalten nur 37 % der Patienten mit POVHF und 24 % der Patienten ohne POVHF eine Antikoagulation. In beiden Gruppen wird am häufigsten ein VKA verordnet. Die Indikation zur Antikoagulation ist allerdings schwer zu beurteilen, da im Rahmen der vorliegenden Studie die Art des VHF klinisch selten dokumentiert wird und der CHA₂DS₂-VASc sowie der HAS-BLED Score für POVHF nicht validiert sind (74). Zusätzlich ist laut ESC-Leitlinie die Nützlichkeit bzw. Wirksamkeit einer Langzeit-Therapie mit OAK durch evidenzbasierte Beweise oder Meinungen weniger gut belegt. Dementsprechend kann eine Therapie mit OAK in Betracht gezogen werden, muss aber nicht (72).

60 Tage postoperativ sind bereits 45 % der Patienten mit POVHF antikoaguliert. Dies kann darauf hinweisen, dass bei einigen Patienten mit POVHF die Antikoagulationstherapie erst außerhalb des klinischen Umfelds – wahrscheinlich

durch den Hausarzt – begonnen wird. Es scheint durchaus ratsam, aufgrund von fehlender eindeutiger Evidenzlage bezüglich einer Antikoagulationstherapie, bei Symptombefreiheit und hämodynamischer Stabilität zunächst einige Tage abzuwarten. Angaben darüber, ab welchem Zeitpunkt eine Antikoagulation bei POVHF angesetzt werden soll, sind kaum vorhanden. Die ‚Canadian Cardiovascular Society‘ schlägt eine Therapie mit OAK für VHF, welches >72 Stunden anhält, vor (135) und die 2020 ESC-Leitlinie empfiehlt diese für VHF, welches >48h persistiert (72). Nichtsdestotrotz ist es wesentlich, zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung sicherzustellen, dass jedes im Krankenhaus aufgetretene POVHF dokumentiert und im Verlauf nachverfolgt wird. Patienten mit paroxysmalem POVHF sollten nach einem angemessenen Zeitraum ein Nachfolge-EKG beim Hausarzt oder niedergelassenen Kardiologen schreiben lassen.

Sowohl in der Gruppe der Patienten, die eine Antikoagulation erhalten, als auch in der gesamten Sub-Analysen-Kohorte werden Patienten mit POVHF signifikant häufiger mit einem DOAK aus dem Krankenhaus entlassen als Patienten ohne POVHF. 60 Tage nach ACB-OP erhalten Patienten mit POVHF weiterhin wesentlich öfter ein DOAK als Patienten ohne POVHF. In der Literatur ist die Verwendung von OAK während der Nachbeobachtung sowohl bei POVHF als auch bei nicht-chirurgischem VHF mit einem signifikant geringeren Risiko für thromboembolische Ereignisse verbunden (137).

Während die Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft tendenziell eher Vitamin-K-Antagonisten empfiehlt (139), befürwortet die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie in Anlehnung an die ESC und deren Leitlinien-Updates 2020 zu VHF (72) und 2019 zu Diabetes und Herz-Kreislauf-Erkrankungen (140) DOAK als erste Wahl. Zusammenfassend lässt sich also nicht zweifelsfrei erklären, warum Patienten mit POVHF signifikant häufiger mit DOAK entlassen werden als solche ohne POVHF. VKA und DOAK haben einige gemeinsame Indikationen. Darüber hinaus sind VKA bei Herzklappenersatz und nach Myokardinfarkt indiziert. Letzteres könnte erklären, warum in der vorliegenden Kohorte überwiegend VKAs eingesetzt werden.

Heparine werden nicht zur Langzeittherapie von (PO)VHF eingesetzt. Alle Patienten, die sich einer mittelschweren und großen kardiochirurgischen Operation unterziehen und nicht therapeutisch antikoaguliert sind, sollten jedoch eine postoperative venöse Thromboembolieprophylaxe mit Heparin erhalten. Die Dauer dieser Prophylaxe ist

individuell, z. B. in Abhängigkeit von der Dauer der Immobilisation, zu betrachten (143). Dies kann erklären, warum Heparine zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung noch auf dem Medikationsplan stehen.

Um die ganzen verschiedenen Empfehlungen aus der Literatur übersichtlicher zu gestalten, zeigt Abbildung 15 als Zusammenfassung die drei Säulen der (PO)VHF-Therapie: Rhythmuskontrolle, Frequenzkontrolle und Antikoagulation. Zudem fasst sie die Empfehlungen für die Krankenhausentlassung zusammen: den Herzrhythmus erneut beurteilen, eine Re-Evaluation der Antiarrhythmika und ggf. die Abwägung einer Langzeit-Therapie mit OAK.

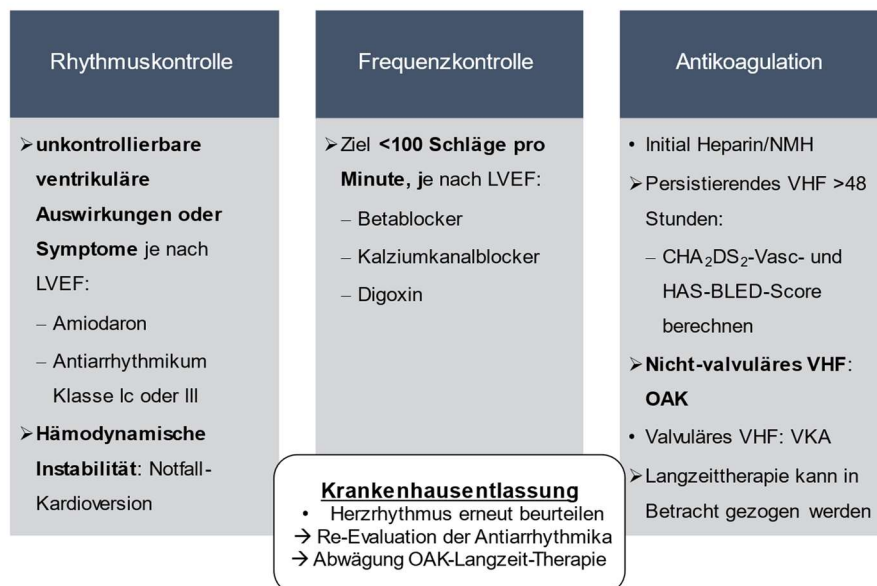


Abbildung 15: Die drei Säulen der (PO)VHF-Therapie nach den 2020 ESC-Leitlinien (72) und Knaut, Sindt et al., 2017 (75). OAK: Orale Antikoagulation, (PO)VHF: (Postoperatives) Vorhofflimmern, VKA: Vitamin-K-Antagonist, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NMH: Niedermolekulares Heparin.

Postoperative Interventionen

Intraoperativ und 60 Tage postoperativ gibt es keine wesentlichen Unterschiede hinsichtlich der Interventionen zwischen den Gruppen. Intraoperativ ist die Fallzahl zu gering, um einen statistisch signifikanten Effekt zu sehen. Allerdings kann beobachtet werden, dass die Patienten mit POVHF intraoperativ doppelt so häufig defibrilliert werden müssen als die Patienten ohne POVHF (8 % vs. 4 %, p=0,165). Diese Beobachtung sollte jedoch in einem größeren Patientenkollektiv repliziert werden, um hier eine standhafte Aussage treffen zu können.

Entgegen den Literaturangaben, in denen 76-83 % der Patienten mit VHF innerhalb von 48 Stunden spontan in den Sinusrhythmus konvertieren (129–131), kehren in vorliegender Sub-Analyse lediglich 8 % der Patienten mit POVHF von selbst zurück in den Sinusrhythmus. Die Bedingungen des VHF nach ACB-OP sind allerdings in dieser Hinsicht nicht mit denen des nicht-chirurgischen VHF vergleichbar: Die Patienten, die in der Regel Vorerkrankungen haben, sind nach einer Operation am offenen Herzen nicht in einem optimalen gesundheitlichen Zustand. Kommt das VHF auf der Intensivstation bzw. IMC hinzu, wartet der behandelnde Arzt eventuell nicht ab, ob sich die Arrhythmie am frisch operierten Herzen von selbst auflöst, sondern reagiert proaktiv. Diese Hypothese wird durch die hohe Zahl der Kardioversionen im vorliegenden Kollektiv gestützt: Von den Patienten mit POVHF werden 63 % innerhalb der ersten sieben Tage postoperativ medikamentös kardiovertiert und 16 % der Patienten erhalten eine elektrische Kardioversion zur akuten Rhythmuskontrolle. Laut ESC werden hämodynamisch stabile Patienten mit paroxysmal symptomatischem POVHF zunächst mit Antiarrhythmika zur Rhythmuskontrolle behandelt. Eine direkte initiale Katheterablation soll als therapeutische Option in Betracht gezogen werden (72) - allerdings ist dies in der konkreten Situation direkt nach einer ACB-OP keine valide Option, weshalb auch keine Katheterablationen durchgeführt werden.

Postoperative Komplikationen

Die postoperativen Komplikationen in der Sub-Analyse bei Patienten mit POVHF im Vergleich zu Patienten ohne POVHF sind denen der Literatur sehr nahe. Die Patienten mit POVHF haben zusammengenommen sowohl in der Sub-Analyse als auch in anderen Studien definitiv eine erhöhte Morbidität nach ACB-OP (116,117): Renal durch eine akute Nierenschädigung, neurologisch durch ein Delir oder hämodynamisch durch eine akute Herzinsuffizienz (76,86,93). Zudem haben die Patienten mit POVHF in der durchgeführten Studie einen längeren Bedarf an Katecholaminen. In der Literatur wird beschrieben, dass eine perioperative Anwendung von Katecholaminen die Entstehung von POVHF fördert (73). Des Weiteren ist der AHI signifikant assoziiert mit einer verlängerten Dauer der Notwendigkeit von Vasopressoren (8). Somit scheint es einen Zusammenhang zwischen AHI, POVHF und der Notwendigkeit von Vasopressoren zu geben.

In welche Richtung sich diese Faktoren gegenseitig beeinflussen, muss allerdings noch genauer untersucht werden. Für solch eine Fragestellung ist die vorliegende Sub-Analyse nicht ausgelegt.

Die Patienten mit POVHF leiden postoperativ fast doppelt so häufig an Hypoxämien und sie benötigen, wenn auch mit einem $p=0,091$ knapp nicht statistisch signifikant, häufiger eine nicht-invasive Beatmung als Patienten ohne POVHF. Dies kann die Annahme stützen, dass Hypoxämie im Rahmen einer SBAS eine Rolle als postoperative Trigger für POVHF spielen. Hinsichtlich der Kausalität müssen noch mehr Daten gesammelt werden, um hierzu eine valide Aussage treffen zu können.

In der vorliegenden Analyse haben Patienten mit POVHF einen im Median zwei Tage längeren Aufenthalt auf der Intensivstation bzw. der IMC und einen im Median fünf Tage längeren Krankenhausaufenthalt. Der Anteil an Patienten, welche eine verlängerte Aufenthaltsdauer im Krankenhaus >10 Tage haben, ist ebenfalls in der Gruppe mit POVHF bedeutend höher als in der Gruppe ohne POVHF (65 % vs. 40 %, $p=0,002$). Diese Beobachtungen decken sich sehr genau mit den Angaben der Literatur, in der ein um zwei bis fünf Tage längerer Krankenhausaufenthalt beschrieben wird (86,121).

In den ersten sieben Tagen postoperativ unterscheiden sich die Patienten mit schweren SBAS hinsichtlich postoperativer Komplikationen kaum von denen ohne schweren SBAS. Ihr längerer Bedarf an Katecholaminen ≥ 48 Stunden deckt sich mit dem Wissen, dass ein höherer AHI signifikant assoziiert ist mit einer verlängerten Dauer der Notwendigkeit von Vasopressoren (8). Da die Patienten mit schweren SBAS häufiger POVHF entwickeln als Patienten ohne schwere SBAS, ist es nachvollziehbar, dass in dieser Gruppe auch fast doppelt so häufig eine Antikoagulation verschrieben wird.

Die Patienten mit POVHF werden im postoperativen Krankenhausaufenthalt bereits durch die routinemäßige Überwachung des Herzrhythmus gut detektiert. Die akute Intervention ist überwiegend gegeben. Dies liegt vermutlich daran, dass POVHF seine höchste Inzidenz bereits an Tag zwei und vier postoperativ hat (83), also in einer Zeit, in der die meisten Patienten herzhrythmisch noch engmaschig beobachtet werden. Über die Langzeit-Komplikationen der Patienten kann in dieser Sub-Analyse noch nicht viel gesagt werden, denn die Beobachtungsphase beläuft sich hier nur auf 60

Tage. Zur Beurteilung der MACCE und somit auch der Mortalität muss der Endpunkt von CONSIDER AF abgewartet werden. Hier werden dann die Langzeit-Komplikationen der Patienten über den vollen Beobachtungszeitraum von zwei Jahren ausgewertet.

Aber auch anhand der 60-Tage-Beobachtung lässt sich erkennen, dass in einem kardiochirurgischen Kollektiv sowohl POVHF als auch die schweren SBAS eine nicht zu vernachlässigende Rolle im postoperativen Ergebnis spielen.

Postoperative Komplikationen: VHF vs. POVHF

VHF scheint in der Literatur insgesamt eine höhere Gesamtmorbidität und -mortalität zu haben als POVHF (121). Zudem ist das Risiko für einen langfristigen Schlaganfall bei POVHF nach nicht-kardialen Eingriffen wesentlich höher als nach kardialen Eingriffen (116). Allerdings sind POVHF-Episoden mit einem bis zu achtfach erhöhten Risiko für wiederkehrendes VHF assoziiert (87,89,107). Somit ist die regelmäßige Herzrhythmus-Kontrolle und individuelle Re-Evaluation bei der Therapieentscheidung ausschlaggebend, bis es speziell zu POVHF ausreichend Forschungsergebnisse gibt.

In Abbildung 16 sind die in der Sub-Analyse beobachteten Komplikationen der Patienten mit früh-einsetzendem POVHF im Vergleich zu Patienten ohne POVHF zusammengefasst dargestellt.

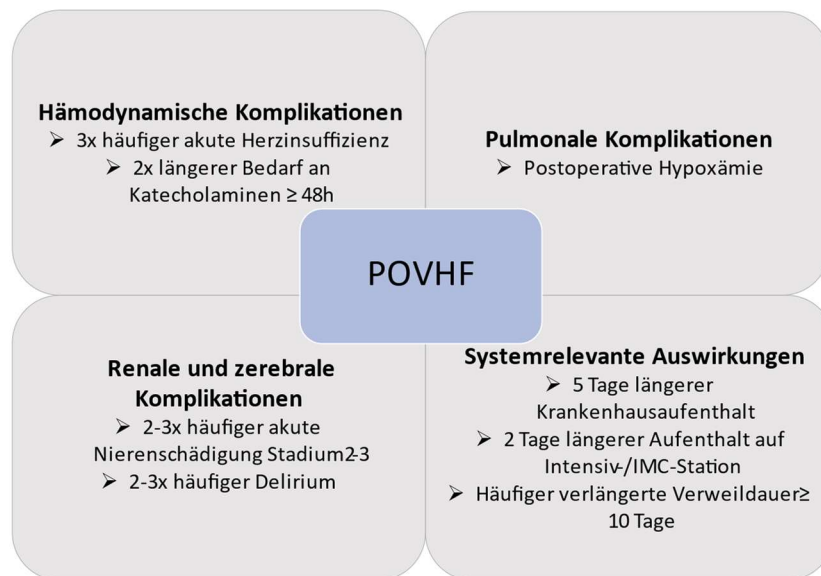


Abbildung 16: Postoperative Komplikationen bei Patienten mit früh-einsetzendem POVHF (Referenz: kein früh-einsetzendes POVHF) bei vorliegender Sub-Analyse. POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, IMC: Intermediate Care.

5. Klinische Implikationen

Die vorliegenden Ergebnisse unterstützen die Empfehlung, das Bewusstsein für perioperative Komplikationen bei Patienten mit SBAS zu schärfen und alle Patienten, bei denen eine ACB-OP geplant ist, im Rahmen der routinemäßigen präoperativen Risikobewertung systematisch auf SBAS zu untersuchen. Gemäß den aktuellen Leitlinien zu SBAS und perioperativem Management (12,68) sollten alle Patienten präoperativ auf ihr SBAS-Risiko untersucht werden. Bei elektiven Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für SBAS sollte vor der Operation ein gründliches SBAS-Monitoring durchgeführt werden (68). Zudem sollte der Herzrhythmus postoperativ regelmäßig evaluiert werden. Weitere Forschungsarbeit ist erforderlich, um zu überprüfen, ob die CPAP-Therapie ein wirksamer Ansatz zur Prävention von POVHF ist. Es sind groß angelegte prospektive klinische Studien erforderlich, um zu bewerten, inwieweit ein präoperatives Screening auf SBAS und eine angemessene SBAS-Therapie sogar kostensparend sein können (94).

6. Zusammenfassung

Postoperatives Vorhofflimmern ist eine der häufigsten Komplikationen nach herzchirurgischen Eingriffen. Es ist verbunden mit einem erhöhten Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko, mit einem verlängerten Krankenhausaufenthalt sowie höheren Kosten für die postoperative Versorgung. Die Zusammenhänge zwischen schwergradiger SBAS und POVHF oder ZSA und POHVF wurden bisher nicht ausreichend untersucht. Ziel dieser Sub-Analyse ist es, die Inzidenz von neu auftretendem POVHF nach elektiver aortokoronarer Bypass-Operation bei Patienten mit und ohne schweren SBAS mit Unterscheidung zwischen OSA und ZSA zu untersuchen.

Bei den 415 Patienten der CONSIDER AF Sub-Analysen-Kohorte (NCT: 02877745) wird in der Klinik für Herz-Thorax-Chirurgie des UKR eine Polygraphie zur Diagnose und Bestimmung des Schweregrads einer SBAS in der präoperativen Nacht durchgeführt. Schwergradige SBAS sind definiert als ein Apnoe-Hypopnoe-Index $\geq 30/h$. Die Diagnose schwergradige OSA wird gestellt, wenn zudem $\geq 50\%$ aller Apnoen obstruktiv sind, bei $<50\%$ wird die Diagnose einer schwergradigen ZSA gestellt. Die Inzidenz von neu aufgetretenem POVHF innerhalb des postoperativen Krankenhausaufenthalts wird mittels 12-Kanal-Ruhe-EKGs ermittelt. Früh-einsetzendes POVHF ist definiert als mindestens eine Episode von POVHF innerhalb des Krankenhausaufenthalts. 55 Patienten mit VHF in der präoperativen Vorgeschichte werden für diese Analyse ausgeschlossen.

Bei 79 % der Patienten liegt keine oder eine milde/moderate und bei 21 % eine schwergradige SBAS vor, davon sind 9 % OSA und 12 % ZSA. Die Patienten, die sich einer ACB-OP unterziehen und eine schwere SBAS aufweisen, sind signifikant häufiger von früh-einsetzendem POVHF betroffen als Patienten ohne schwere SBAS (keine oder milde/moderate SBAS vs. schwere OSA vs. schwere ZSA: 15 % vs. 29 % vs. 30 %, $p=0,033$). 22 % der Patienten mit früh-einsetzendem POVHF haben innerhalb der ersten 60 Tage postoperativ mindestens ein VHF-Rezidiv. Zudem sind schwere SBAS zusammen mit fortgeschrittenem Alter und Diabetes mellitus nach Anpassung für bekannte Störfaktoren signifikant mit früh-einsetzendem POVHF assoziiert. Die Patienten mit früh-einsetzendem POVHF leiden während des postoperativen Krankenhausaufenthaltes häufiger an akuter Herzinsuffizienz, postoperativer Hypoxämie, akuter Nierenschädigung Stadium 2-3 und an einem Delir.

Zudem ist die Dauer des Krankenhausaufenthalts im Median um 5 Tage, der Aufenthalt auf Intensivstation bzw. IMC im Median um 2 Tage länger als bei Patienten ohne POVHF.

Nur 8 % der Patienten mit POVHF konvertieren bis zur Entlassung spontan zurück in den Sinusrhythmus und bei 12 % wird im Entlassungsbrief keine Therapie erwähnt. Zum Zeitpunkt der Entlassung erhalten 37 % und 60 Tage postoperativ 45 % der betroffenen Patienten eine Antikoagulation.

Alle Patienten, welche sich einer elektiven ACB-OP unterziehen, sollten präoperativ auf ihr SBAS-Risiko untersucht werden und der Herzrhythmus sollte postoperativ regelmäßig evaluiert werden. Ob SBAS zur Entwicklung von POVHF nach einer Herzoperation beiträgt, die durch eine angemessene Behandlung, z.B. CPAP, gelindert werden kann, bedarf weiterer gründlicher Untersuchungen.

7. Literaturverzeichnis

1. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14. doi:10.1093/aje/kws342 Cited in: PubMed; PMID 23589584.
2. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, Kalman JM, Sanders P. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment: A Review. *JAMA Cardiol*. 2018;3(6):532–40. doi:10.1001/jamacardio.2018.0095 Cited in: PubMed; PMID 29541763.
3. Costa LE, Uchôa CHG, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart*. 2015;101(16):1288–92. doi:10.1136/heartjnl-2014-307276 Cited in: PubMed; PMID 25897039.
4. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):310–8. doi:10.1016/S2213-2600(15)00043-0
5. Zhao L-P, Kofidis T, Lim T-W, Chan S-P, Ong T-H, Tan H-C, Lee C-H. Sleep apnea is associated with new-onset atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *J Crit Care*. 2015;30(6):1418.e1-5. doi:10.1016/j.jcrc.2015.07.002 Cited in: PubMed; PMID 26235653.
6. Bitter T, Langer C, Vogt J, Lange M, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered Breathing in Patients With Atrial Fibrillation and Normal Systolic Left Ventricular Function. *Dtsch Arztebl Int*. 2009;106(10):164–70. doi:10.3238/arztebl.2009.0164 Cited in: PubMed; PMID 19578392.
7. Stevenson IH, Teichtahl H, Cunnington D, Ciavarella S, Gordon I, Kalman JM. Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*. 2008;29(13):1662–9. doi:10.1093/eurheartj/ehn214 Cited in: PubMed; PMID 18515807.

8. Tafelmeier M, Weizenegger T, Ripfel S, Fauser M, Floerchinger B, Camboni D, Zausig Y, Wittmann S, Drzymalski MA, Zeman F, Schmid C, Maier LS, Wagner S, Arzt M. Postoperative complications after elective coronary artery bypass grafting surgery in patients with sleep-disordered breathing. *Clin Res Cardiol.* 2018;107(12):1148–59. doi:10.1007/s00392-018-1289-0 Cited in: PubMed; PMID 29943269.
9. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998;97(21):2154–9. doi:10.1161/01.cir.97.21.2154 Cited in: PubMed; PMID 9626176.
10. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):116–25. doi:10.1016/j.jchf.2015.09.014 Cited in: PubMed; PMID 26682790.
11. Linz D, Fox H, Bitter T, Spießhöfer J, Schöbel C, Skobel E, Türoff A, Böhm M, Cowie MR, Arzt M, Oldenburg O. Impact of SERVE-HF on management of sleep disordered breathing in heart failure: a call for further studies. *Clin Res Cardiol.* 2016;105(7):563–70. doi:10.1007/s00392-016-0970-4 Cited in: PubMed; PMID 26872963.
12. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Pistner H, Randerath W, Rosslein M, Sitter H, Stuck BA. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl).* 2017;21(4):290–301. doi:10.1007/s11818-017-0136-2 Cited in: PubMed; PMID 29213210.
13. Yoshihisa A, Takeishi Y. Sleep Disordered Breathing and Cardiovascular Diseases. *J Atheroscler Thromb.* 2019;26(4):315–27. doi:10.5551/jat.RV17032 Cited in: PubMed; PMID 30814385.
14. Woehrle H, Oldenburg O, Stadler S, Arzt M. Schlafapnoe als Komorbidität bei Herzinsuffizienz [Comorbidities of heart failure: sleep apnea]. *Internist (Berl).*

- 2018;59(5):428–38. ger. doi:10.1007/s00108-018-0412-7 Cited in: PubMed; PMID 29637238.
15. Oldenburg O, Arzt M, Bitter T, Bonnemeier H, Edelmann F, Fietze I, Podszus T, Schäfer T, Schöbel C, Skobel E, Skowasch D, Penzel T, Nienaber C. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. *Kardiologe*. 2015;9(2):140–58. doi:10.1007/s12181-015-0654-8
 16. Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on central sleep apnea and nocturnal PCO₂ in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1598–604. doi:10.1164/ajrccm.150.6.7952621 Cited in: PubMed; PMID 7952621.
 17. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, Lavie L, Pépin J-L. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*. 2015;115015. doi:10.1038/nrdp.2015.15 Cited in: PubMed; PMID 27188535.
 18. Schäfer T, Schläfke ME, Westhoff M, Duchna H-W, Penzel T, Scholle S, Orth M. Zentrale Schlafapnoe –Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie. *Somnologie (Berl)*. 2008;12(3):190–204. doi:10.1007/s11818-008-0350-z
 19. Javaheri S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: prevalence, impact, and treatment. *Sleep*. 1996;19(10 Suppl):S229-31. Cited in: PubMed; PMID 9085518.
 20. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131(2):595–607. doi:10.1378/chest.06.2287 Cited in: PubMed; PMID 17296668.
 21. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. Relationship to arterial PCO₂. *Chest*. 1993;104(4):1079–84. doi:10.1378/chest.104.4.1079 Cited in: PubMed; PMID 8404170.
 22. Schulz R, Baseler G, Ghofrani HA, Grimminger F, Olschewski H, Seeger W. Nocturnal periodic breathing in primary pulmonary hypertension. *Eur Respir J*. 2002;19(4):658–63. doi:10.1183/09031936.02.00225102 Cited in: PubMed; PMID 11998995.
 23. Arzt M, Harth M, Luchner A, Muders F, Holmer SR, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Enhanced ventilatory response to exercise in patients with chronic

- heart failure and central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(15). doi:10.1161/01.CIR.0000065227.04025.C2 Cited in: PubMed; PMID 12695297.
24. Oldenburg O. Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J*. 2012;76(10):2305–17. doi:10.1253/circj.cj-12-0689 Cited in: PubMed; PMID 22972365.
25. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K, Suling A, Woehrle H. Phenotyping of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction-the SchlaHF Registry. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(12). doi:10.1161/JAHA.116.005899 Cited in: PubMed; PMID 29187390.
26. Linz D, Woehrle H, Bitter T, Fox H, Cowie MR, Böhm M, Oldenburg O. The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol*. 2015;104(9):705–18. doi:10.1007/s00392-015-0859-7 Cited in: PubMed; PMID 25903111.
27. Chiu H-Y, Chen P-Y, Chuang L-P, Chen N-H, Tu Y-K, Hsieh Y-J, Wang Y-C, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;3657–70. doi:10.1016/j.smrv.2016.10.004 Cited in: PubMed; PMID 27919588.
28. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3(7):737–47. Cited in: PubMed; PMID 18198809.
29. Bitter T, Westerheide N, Hossain SM, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure--results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath*. 2012;16(3):781–91. doi:10.1007/s11325-011-0575-0 Cited in: PubMed; PMID 21874604.
30. Altmann DR, Ullmer E, Rickli H, Maeder MT, Sticherling C, Schaer BA, Osswald S, Ammann P. Clinical impact of screening for sleep related breathing disorders in atrial fibrillation. *Int J Cardiol*. 2012;154(3):256–8. doi:10.1016/j.ijcard.2010.09.034 Cited in: PubMed; PMID 20947193.

31. Loo G, Hein T, Tai B-C, Khoo S-M, Chan MY, Chia B-L, Richards M, Yeo T-C, Lee C-H. Screening of hospitalized patients at high risk of obstructive sleep apnea in general cardiology service. *Int J Cardiol.* 2013;164(3):368–70. doi:10.1016/j.ijcard.2012.06.072 Cited in: PubMed; PMID 22795717.
32. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006;166(16):1716–22. doi:10.1001/archinte.166.16.1716 Cited in: PubMed; PMID 16983049.
33. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(5):2101–6. doi:10.1152/jappl.1989.67.5.2101 Cited in: PubMed; PMID 2513316.
34. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* (1985). 1989;67(5):2095–100. doi:10.1152/jappl.1989.67.5.2095 Cited in: PubMed; PMID 2513315.
35. Lavie L, Lavie P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J.* 2009;33(6):1467–84. doi:10.1183/09031936.00086608 Cited in: PubMed; PMID 19483049.
36. Lavie L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Front Biosci.* 2012;E4(4):1391–403. doi:10.2741/e469
37. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev.* 2003;7(1):35–51. doi:10.1053/smrv.2002.0261 Cited in: PubMed; PMID 12586529.
38. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation.* 2005;112(17):2660–7. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.556746 Cited in: PubMed; PMID 16246965.
39. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest.* 2015;147(1):266–74. doi:10.1378/chest.14-0500 Cited in: PubMed; PMID 25560865.

40. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080–111. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375 Cited in: PubMed; PMID 18725495.
41. Sanner BM, Konermann M, Tepel M, Groetz J, Mummenhoff C, Zidek W. Platelet function in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;16(4):648–52. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.16d14.x Cited in: PubMed; PMID 11106207.
42. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):119–27. doi:10.1016/j.jacc.2010.08.627 Cited in: PubMed; PMID 21211682.
43. Tami ier R, Pépin JL, R emy J, Baguet JP, Taylor JA, Weiss JW, Lévy P. 14 nights of intermittent hypoxia elevate daytime blood pressure and sympathetic activity in healthy humans. *Eur Respir J*. 2011;37(1):119–28. doi:10.1183/09031936.00204209 Cited in: PubMed; PMID 20525723.
44. Tami ier R, Gilmartin GS, Launois SH, Pépin JL, Nespoulet H, Thomas R, Lévy P, Weiss JW. A new model of chronic intermittent hypoxia in humans: effect on ventilation, sleep, and blood pressure. *J Appl Physiol (1985)*. 2009;107(1). doi:10.1152/jappphysiol.91165.2008 Cited in: PubMed; PMID 19228987.
45. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on

- Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):686–717. doi:10.1016/j.jacc.2008.05.002 Cited in: PubMed; PMID 18702977.
46. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest.* 2001;119(6):1827–35. doi:10.1378/chest.119.6.1827 Cited in: PubMed; PMID 11399711.
 47. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wei Y, Nieto FJ, Jelic S. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307(20):2169–76. doi:10.1001/jama.2012.3418 Cited in: PubMed; PMID 22618924.
 48. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122(4):352–60. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801 Cited in: PubMed; PMID 20625114.
 49. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1447–51. doi:10.1164/rccm.200505-702OC Cited in: PubMed; PMID 16141444.
 50. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352(12):1206–14. doi:10.1056/NEJMoa041832 Cited in: PubMed; PMID 15788497.
 51. Tafelmeier M, Luft L, Zistler E, Floerchinger B, Camboni D, Creutzenberg M, Zeman F, Schmid C, Maier LS, Wagner S, Arzt M. Central sleep apnea predicts pulmonary complications after cardiac surgery. *Chest.* 2020. doi:10.1016/j.chest.2020.07.080 Cited in: PubMed; PMID 32798522.
 52. Fassbender P, Herbstreit F, Eikermann M, Teschler H, Peters J. Obstructive Sleep Apnea-a Perioperative Risk Factor. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(27-28):463–9. doi:10.3238/arztebl.2016.0463 Cited in: PubMed; PMID 27476705.
 53. Amra B, Niknam N, Sadeghi MMM, Rabbani M, Fietze I, Penzel T. Obstructive Sleep Apnea and Postoperative Complications in Patients Undergoing Coronary

- Artery Bypass Graft Surgery: A Need for Preventive Strategies. *Int J Prev Med*. 2014;5(11):1446–51. Cited in: PubMed; PMID 25538841.
54. Qureshi WT, Nasir UB, Alqalyoobi S, O'Neal WT, Mawri S, Sabbagh S, Soliman EZ, Al-Mallah MH. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Cardiol*. 2015;116(11). doi:10.1016/j.amjcard.2015.08.046 Cited in: PubMed; PMID 26482182.
 55. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(1). doi:10.1002/14651858.CD001106.pub2 Cited in: PubMed; PMID 16437429.
 56. Bakker JP, Edwards BA, Gautam SP, Montesi SB, Durán-Cantolla J, Aizpuru F, Barandiarán FA, Barbé F, Sánchez-de-la-Torre M, Malhotra A. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):365–9. doi:10.5664/jcsm.3604 Cited in: PubMed; PMID 24733980.
 57. Kushida CA, Littner, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3). doi:10.1093/sleep/29.3.375 Cited in: PubMed; PMID 16553024.
 58. Sanders MH, Montserrat JM, Farré R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):161–72. doi:10.1513/pats.200709-150MG Cited in: PubMed; PMID 18250208.
 59. Comondore VR, Cheema R, Fox J, Butt A, John Mancini GB, Fleetham JA, Ryan CF, Chan S, Ayas NT. The impact of CPAP on cardiovascular biomarkers in minimally symptomatic patients with obstructive sleep apnea: a pilot feasibility randomized crossover trial. *Lung*. 2009;187(1):17–22. doi:10.1007/s00408-008-9115-5 Cited in: PubMed; PMID 18795367.
 60. Pépin J-L, Bailly S, Rinder P, Adler D, Benjafeld AV, Lavergne F, Josseran A, Sinel-Boucher P, Tamisier R, Cistulli PA, Malhotra A, Hornus P. Relationship

- Between CPAP Termination and All-Cause Mortality: A French Nationwide Database Analysis. *Chest*. 2022;161(6):1657–65. doi:10.1016/j.chest.2022.02.013 Cited in: PubMed; PMID 35176275.
61. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet*. 2005;365(9464):1046–53. doi:10.1016/S0140-6736(05)71141-7
 62. Nalliah CJ, Wong GR, Lee G, Voskoboinik A, Kee K, Goldin J, Watts T, Linz D, Parameswaran R, Sugumar H, Prabhu S, McLellan A, Ling L-H, Joseph SA, Morton JB, Kistler P, Sanders P, Kalman JM. Impact of CPAP on the Atrial Fibrillation Substrate in Obstructive Sleep Apnea: The SLEEP-AF Study. *JACC. Clinical electrophysiology*. 2022;8(7):869–77. doi:10.1016/j.jacep.2022.04.015 Cited in: PubMed; PMID 35863812.
 63. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA, Somers VK. The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: A randomized controlled trial. *Int J Cardiol*. 2019;278:133–6. doi:10.1016/j.ijcard.2018.11.100 Cited in: PubMed; PMID 30522886.
 64. Hunt T-E, Traaen GM, Aakerøy L, Bendz C, Øverland B, Akre H, Steinshamn S, Loennechen JP, Hegbom F, Broch K, Lie ØH, Lyseggen E, Haugaa KH, Gullestad L, Anfinsen O-G. Effect of continuous positive airway pressure therapy on recurrence of atrial fibrillation after pulmonary vein isolation in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Heart Rhythm*. 2022;19(9):1433–41. doi:10.1016/j.hrthm.2022.06.016 Cited in: PubMed; PMID 35716856.
 65. Traaen GM, Aakerøy L, Hunt T-E, Øverland B, Bendz C, Sande LØ, Aakhus S, Fagerland MW, Steinshamn S, Anfinsen O-G, Massey RJ, Broch K, Ueland T, Akre H, Loennechen JP, Gullestad L. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Arrhythmia in Atrial Fibrillation and Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;204(5):573–82. doi:10.1164/rccm.202011-4133OC Cited in: PubMed; PMID 33938787.
 66. Mehra R, Chung MK, Olshansky B, Dobrev D, Jackson CL, Kundel V, Linz D, Redeker NS, Redline S, Sanders P, Somers VK. Sleep-Disordered Breathing and

- Cardiac Arrhythmias in Adults: Mechanistic Insights and Clinical Implications: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2022;146(9):e119-e136. doi:10.1161/CIR.0000000000001082 Cited in: PubMed; PMID 35912643.
67. Wong JK, Mariano ER, Doufas AG, Olejniczak MJ, Kushida CA. Preoperative Treatment of Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure is Associated With Decreased Incidence of Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2017;31(4):1250–6. doi:10.1053/j.jvca.2016.11.016 Cited in: PubMed; PMID 28111105.
 68. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2014;120(2). doi:10.1097/ALN.0000000000000053 Cited in: PubMed; PMID 24346178.
 69. Miyasaka Y, Barnes ME, Gersh BJ, Cha SS, Bailey KR, Abhayaratna WP, Seward JB, Tsang TSM. Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*. 2006;114(2):119–25. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.105.595140 Cited in: PubMed; PMID 16818816.
 70. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019;139(10):e56-e528. doi:10.1161/CIR.0000000000000659 Cited in: PubMed; PMID 30700139.
 71. Krijthe BP, Kunst A, Benjamin EJ, Lip GYH, Franco OH, Hofman A, Witteman JCM, Stricker BH, Heeringa J. Projections on the number of individuals with atrial

- fibrillation in the European Union, from 2000 to 2060. *Eur Heart J*. 2013;34(35):2746–51. doi:10.1093/eurheartj/eh280 Cited in: PubMed; PMID 23900699.
72. Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, Boriani G, Castella M, Dan G-A, Dilaveris PE, Fauchier L, Filippatos G, Kalman JM, La Meir M, Lane DA, Lebeau J-P, Lettino M, Lip GYH, Pinto FJ, Thomas GN, Valgimigli M, van Gelder IC, van Putte BP, Watkins CL. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association of Cardio-Thoracic Surgery (EACTS). *Eur Heart J*. 2020. doi:10.1093/eurheartj/ehaa612 Cited in: PubMed; PMID 32860505.
 73. Yadava M, Hughey AB, Crawford TC. Postoperative Atrial Fibrillation: Incidence, Mechanisms, and Clinical Correlates. *Heart Fail Clin*. 2016;12(2):299–308. doi:10.1016/j.hfc.2015.08.023 Cited in: PubMed; PMID 26968672.
 74. Wong CX, Brooks AG, Leong DP, Roberts-Thomson KC, Sanders P. The increasing burden of atrial fibrillation compared with heart failure and myocardial infarction: a 15-year study of all hospitalizations in Australia. *Arch Intern Med*. 2012;172(9):739–41. doi:10.1001/archinternmed.2012.878 Cited in: PubMed; PMID 22782205.
 75. Knaut M, Sindt M, Madej T. Postoperatives Vorhofflimmern. *Z Herz- Thorax-Gefäßschir*. 2017;31(2):95–109. doi:10.1007/s00398-017-0140-7
 76. Dobrev D, Aguilar M, Heijman J, Guichard J-B, Nattel S. Postoperative atrial fibrillation: mechanisms, manifestations and management. *Nat Rev Cardiol*. 2019;16(7):417–36. doi:10.1038/s41569-019-0166-5 Cited in: PubMed; PMID 30792496.
 77. Lubitz SA, Yin X, Rienstra M, Schnabel RB, Walkey AJ, Magnani JW, Rahman F, McManus DD, Tadros TM, Levy D, Vasan RS, Larson MG, Ellinor PT, Benjamin EJ. Long-term outcomes of secondary atrial fibrillation in the community: the Framingham Heart Study. *Circulation*. 2015;131(19):1648–55. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.014058 Cited in: PubMed; PMID 25769640.
 78. Echahidi N, Pibarot P, O'Hara G, Mathieu P. Mechanisms, prevention, and treatment of atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Am Coll Cardiol*.

- 2008;51(8):793–801. doi:10.1016/j.jacc.2007.10.043 Cited in: PubMed; PMID 18294562.
79. Gillinov AM, Bagiella E, Moskowitz AJ, Raiten JM, Groh MA, Bowdish ME, Ailawadi G, Kirkwood KA, Perrault LP, Parides MK, Smith RL, Kern JA, Dussault G, Hackmann AE, Jeffries NO, Miller MA, Taddei-Peters WC, Rose EA, Weisel RD, Williams DL, Mangusan RF, Argenziano M, Moquete EG, O'Sullivan KL, Pellerin M, Shah KJ, Gammie JS, Mayer ML, Voisine P, Gelijns AC, O'Gara PT, Mack MJ. Rate Control versus Rhythm Control for Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery. *N Engl J Med*. 2016;374(20):1911–21. doi:10.1056/NEJMoa1602002 Cited in: PubMed; PMID 27043047.
 80. Choi H-J, Seo EJ, Choi J-S, Oh SJ, Son Y-J. Perioperative risk factors for new-onset postoperative atrial fibrillation among patients after isolated coronary artery bypass grafting: A retrospective study. *J Adv Nurs*. 2021. doi:10.1111/jan.15045 Cited in: PubMed; PMID 34519375.
 81. Amar D. Postthoracotomy atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2007;20(1):43–7. doi:10.1097/ACO.0b013e32801158bb Cited in: PubMed; PMID 17211166.
 82. Philip I, Berroëta C, Leblanc I. Perioperative challenges of atrial fibrillation. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2014;27(3). doi:10.1097/ACO.000000000000070 Cited in: PubMed; PMID 24633361.
 83. Lowres N, Mulcahy G, Jin K, Gallagher R, Neubeck L, Freedman B. Incidence of postoperative atrial fibrillation recurrence in patients discharged in sinus rhythm after cardiac surgery: a systematic review and meta-analysis. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2018;26(3):504–11. doi:10.1093/icvts/ivx348 Cited in: PubMed; PMID 29161419.
 84. Aranki SF, Shaw DP, Adams DH, Rizzo RJ, Couper GS, VanderVliet M, Collins JJ, Cohn LH, Burstin HR. Predictors of atrial fibrillation after coronary artery surgery. Current trends and impact on hospital resources. *Circulation*. 1996;94(3):390–7. doi:10.1161/01.cir.94.3.390 Cited in: PubMed; PMID 8759081.
 85. Lee JK, Klein GJ, Krahn AD, Yee R, Zarnke K, Simpson C, Skanes A, Spindler B. Rate-control versus conversion strategy in postoperative atrial fibrillation: a

- prospective, randomized pilot study. *Am Heart J.* 2000;140(6):871–7. doi:10.1067/mhj.2000.111104 Cited in: PubMed; PMID 11099990.
86. Mathew JP, Fontes ML, Tudor IC, Ramsay J, Duke P, Mazer CD, Barash PG, Hsu PH, Mangano DT. A multicenter risk index for atrial fibrillation after cardiac surgery. *JAMA.* 2004;291(14):1720–9. doi:10.1001/jama.291.14.1720 Cited in: PubMed; PMID 15082699.
87. Lee S-H, Kang DR, Uhm J-S, Shim J, Sung J-H, Kim J-Y, Pak H-N, Lee M-H, Joung B. New-onset atrial fibrillation predicts long-term newly developed atrial fibrillation after coronary artery bypass graft. *Am Heart J.* 2014;167(4):593-600.e1. doi:10.1016/j.ahj.2013.12.010 Cited in: PubMed; PMID 24655710.
88. Miller JM, Kowal RC, Swarup V, Daubert JP, Daoud EG, Day JD, Ellenbogen KA, Hummel JD, Baykaner T, Krummen DE, Narayan SM, Reddy VY, Shivkumar K, Steinberg JS, Wheelan KR. Initial independent outcomes from focal impulse and rotor modulation ablation for atrial fibrillation: multicenter FIRM registry. *J Cardiovasc Electrophysiol.* 2014;25(9):921–9. doi:10.1111/jce.12474 Cited in: PubMed; PMID 24948520.
89. Konstantino Y, Zelnik Yovel D, Friger MD, Sahar G, Knyazer B, Amit G. Postoperative Atrial Fibrillation Following Coronary Artery Bypass Graft Surgery Predicts Long-Term Atrial Fibrillation and Stroke. *Isr Med Assoc J.* 2016;18(12):744–8. Cited in: PubMed; PMID 28457078.
90. Chandy J, Nakai T, Lee RJ, Bellows WH, Dzankic S, Leung JM. Increases in P-wave dispersion predict postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Anesth Analg.* 2004;98(2):303-10, table of contents. doi:10.1213/01.ane.0000096195.47734.2f Cited in: PubMed; PMID 14742359.
91. Shen J, Lall S, Zheng V, Buckley P, Damiano RJ, Schuessler RB. The persistent problem of new-onset postoperative atrial fibrillation: a single-institution experience over two decades. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):559–70. doi:10.1016/j.jtcvs.2010.03.011 Cited in: PubMed; PMID 20434173.
92. Frendl G, Sodickson AC, Chung MK, Waldo AL, Gersh BJ, Tisdale JE, Calkins H, Aranki S, Kaneko T, Cassivi S, Smith SC, Darbar D, Wee JO, Waddell TK, Amar D, Adler D. 2014 AATS guidelines for the prevention and management of perioperative atrial fibrillation and flutter for thoracic surgical procedures. *J*

- Thorac Cardiovasc Surg. 2014;148(3):e153-93. doi:10.1016/j.jtcvs.2014.06.036
Cited in: PubMed; PMID 25129609.
93. Villareal RP, Hariharan R, Liu BC, Kar B, Lee V-V, Elayda M, Lopez JA, Rasekh A, Wilson JM, Massumi A. Postoperative atrial fibrillation and mortality after coronary artery bypass surgery. *J Am Coll Cardiol.* 2004;43(5):742–8. doi:10.1016/j.jacc.2003.11.023 Cited in: PubMed; PMID 14998610.
 94. Patel SV, Gill H, Shahi D, Rajabalan A, Patel P, Sonani R, Bhatt P, Rodriguez RD, Bautista M, Deshmukh A, Gonzalez JV, Patel S. High risk for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome predicts new onset atrial fibrillation after cardiac surgery: a retrospective analysis. *Sleep Breath.* 2018;22(4):1117–24. doi:10.1007/s11325-018-1645-3 Cited in: PubMed; PMID 29460195.
 95. Karimi N, Kelava M, Kothari P, Zimmerman NM, Gillinov AM, Duncan AE. Patients at High Risk for Obstructive Sleep Apnea Are at Increased Risk for Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Cohort Analysis. *Anesth Analg.* 2018;126(6):2025–31. doi:10.1213/ANE.0000000000002852 Cited in: PubMed; PMID 29533258.
 96. Uchôa CHG, Danzi-Soares NdJ, Nunes FS, Souza AAd, Nerbass FB, Pedrosa RP, César LAM, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Impact of OSA on Cardiovascular Events After Coronary Artery Bypass Surgery. *CHEST.* 2015;147(5):1352–60. doi:10.1378/chest.14-2152
 97. van Oosten EM, Hamilton A, Petsikas D, Payne D, Redfearn DP, Zhang S, Hopman WM, Baranchuk A. Effect of preoperative obstructive sleep apnea on the frequency of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting. *Am J Cardiol.* 2014;113(6):919–23. doi:10.1016/j.amjcard.2013.11.047 Cited in: PubMed; PMID 24462068.
 98. Mungan U, Ozeke O, Mavioglu L, Ertan C, Karaca IO, Keskin G, Kokcu Z, Selimoglu Y, Demir AD, Ozatik MA. The role of the preoperative screening of sleep apnoea by Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for postoperative atrial fibrillation. *Heart Lung Circ.* 2013;22(1):38–42. doi:10.1016/j.hlc.2012.08.003 Cited in: PubMed; PMID 22939109.
 99. Feng TR, White RS, Ma X, Askin G, Pryor KO. The effect of obstructive sleep apnea on readmissions and atrial fibrillation after cardiac surgery. *J Clin Anesth.*

- 2019;5617–23. doi:10.1016/j.jclinane.2019.01.011 Cited in: PubMed; PMID 30665015.
100. Nagappa M, Ho G, Patra J, Wong J, Singh M, Kaw R, Cheng D, Chung F. Postoperative Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Patients Undergoing Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis of Comparative Studies. *Anesth Analg.* 2017;125(6):2030–7. doi:10.1213/ANE.0000000000002558 Cited in: PubMed; PMID 29049073.
 101. Wong JK, Maxwell BG, Kushida CA, Sainani KL, Lobato RL, Woo YJ, Pearl RG. Obstructive Sleep Apnea Is an Independent Predictor of Postoperative Atrial Fibrillation in Cardiac Surgery. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2015;29(5):1140–7. doi:10.1053/j.jvca.2015.03.024 Cited in: PubMed; PMID 26154572.
 102. Zakkar M, Ascione R, James AF, Angelini GD, Suleiman MS. Inflammation, oxidative stress and postoperative atrial fibrillation in cardiac surgery. *Pharmacol Ther.* 2015;154:13–20. doi:10.1016/j.pharmthera.2015.06.009 Cited in: PubMed; PMID 26116810.
 103. Qu C, Wang X-W, Huang C, Qiu F, Xiang X-Y, Lu Z-Q. High mobility group box 1 gene polymorphism is associated with the risk of postoperative atrial fibrillation after coronary artery bypass surgery. *J Cardiothorac Surg.* 2015;10. doi:10.1186/s13019-015-0301-2 Cited in: PubMed; PMID 26109393.
 104. Body SC, Collard CD, Shernan SK, Fox AA, Liu K-Y, Ritchie MD, Perry TE, Muehlschlegel JD, Aranki S, Donahue BS, Pretorius M, Estrada J-C, Ellinor PT, Newton-Cheh C, Seidman CE, Seidman JG, Herman DS, Lichtner P, Meitinger T, Pfeufer A, Kääb S, Brown NJ, Roden DM, Darbar D. Variation in the 4q25 chromosomal locus predicts atrial fibrillation after coronary artery bypass graft surgery. *Circ Cardiovasc Genet.* 2009;2(5):499–506. doi:10.1161/CIRCGENETICS.109.849075 Cited in: PubMed; PMID 20031626.
 105. Omar A, Ehab ME, Mahmoud S, David Z, Omar D. Perioperative Risk Factors Predisposing to Atrial Fibrillation After CABG Surgery. *Heart Surg Forum.* 2021;24(2):E402-E406. doi:10.1532/hcf.3759 Cited in: PubMed; PMID 33973515.
 106. Maesen B, Nijs J, Maessen J, Allessie M, Schotten U. Post-operative atrial fibrillation: a maze of mechanisms. *Europace.* 2012;14(2):159–74. doi:10.1093/europace/eur208 Cited in: PubMed; PMID 21821851.

107. Ahlsson A, Fengsrud E, Bodin L, Englund A. Postoperative atrial fibrillation in patients undergoing aortocoronary bypass surgery carries an eightfold risk of future atrial fibrillation and a doubled cardiovascular mortality. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2010;37(6):1353–9. doi:10.1016/j.ejcts.2009.12.033 Cited in: PubMed; PMID 20138531.
108. Magnussen C, Niiranen TJ, Ojeda FM, Gianfagna F, Blankenberg S, Njølstad I, Vartiainen E, Sans S, Pasterkamp G, Hughes M, Costanzo S, Donati MB, Jousilahti P, Linneberg A, Palosaari T, Gaetano G de, Bobak M, den Ruijter HM, Mathiesen E, Jørgensen T, Söderberg S, Kuulasmaa K, Zeller T, Iacoviello L, Salomaa V, Schnabel RB. Sex Differences and Similarities in Atrial Fibrillation Epidemiology, Risk Factors, and Mortality in Community Cohorts: Results From the BiomarCaRE Consortium (Biomarker for Cardiovascular Risk Assessment in Europe). *Circulation.* 2017;136(17):1588–97. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.117.028981 Cited in: PubMed; PMID 29038167.
109. Hart RG, Pearce LA, Rothbart RM, McAnulty JH, Asinger RW, Halperin JL. Stroke with intermittent atrial fibrillation: incidence and predictors during aspirin therapy. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(1):183–7. doi:10.1016/S0735-1097(99)00489-1
110. Wolf PA, Abbott RD, Kannel WB. Atrial fibrillation as an independent risk factor for stroke: the Framingham Study. *Stroke.* 1991;22(8):983–8. doi:10.1161/01.str.22.8.983 Cited in: PubMed; PMID 1866765.
111. Lin HJ, Wolf PA, Kelly-Hayes M, Beiser AS, Kase CS, Benjamin EJ, D'Agostino RB. Stroke severity in atrial fibrillation. The Framingham Study. *Stroke.* 1996;27(10):1760–4. doi:10.1161/01.str.27.10.1760 Cited in: PubMed; PMID 8841325.
112. Sepehri Shamloo A, Dages N, Müssigbrodt A, Stauber A, Kircher S, Richter S, Dinov B, Bertagnolli L, Husser-Bollmann D, Bollmann A, Hindricks G, Arya A. Atrial Fibrillation and Cognitive Impairment: New Insights and Future Directions. *Heart Lung Circ.* 2020;29(1):69–85. doi:10.1016/j.hlc.2019.05.185 Cited in: PubMed; PMID 31262618.
113. Kwok CS, Loke YK, Hale R, Potter JF, Myint PK. Atrial fibrillation and incidence of dementia: a systematic review and meta-analysis. *Neurology.* 2011;76(10). doi:10.1212/WNL.0b013e31820f2e38 Cited in: PubMed; PMID 21383328.

114. Steinberg BA, Kim S, Fonarow GC, Thomas L, Ansell J, Kowey PR, Mahaffey KW, Gersh BJ, Hylek E, Naccarelli G, Go AS, Reiffel J, Chang P, Peterson ED, Piccini JP. Drivers of hospitalization for patients with atrial fibrillation: Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J.* 2014;167(5):735-42.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.02.003 Cited in: PubMed; PMID 24766985.
115. McBride D, Mattenklott AM, Willich SN, Brüggengjürgen B. The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany. *Value Health.* 2009;12(2):293–301. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00416.x Cited in: PubMed; PMID 18657103.
116. Lin M-H, Kamel H, Singer DE, Wu Y-L, Lee M, Ovbiagele B. Perioperative/Postoperative Atrial Fibrillation and Risk of Subsequent Stroke and/or Mortality. *Stroke.* 2019;50(6):1364–71. doi:10.1161/STROKEAHA.118.023921 Cited in: PubMed; PMID 31043148.
117. Turki A. Major Adverse Cardiovascular Events Associated with Post-Operative Atrial Fibrillation after Non-Cardiac Surgery: A Systematic Review and Meta-analysis.
118. Woldendorp K, Farag J, Khadra S, Black D, Robinson B, Bannon P. Postoperative Atrial Fibrillation After Cardiac Surgery: A Meta-Analysis. *Ann Thorac Surg.* 2021;112(6):2084–93. doi:10.1016/j.athoracsur.2020.10.055 Cited in: PubMed; PMID 33340521.
119. Neumann F-J, Sousa-Uva M, Ahlsson A, Alfonso F, Banning AP, Benedetto U, Byrne RA, Collet J-P, Falk V, Head SJ, Jüni P, Kastrati A, Koller A, Kristensen SD, Niebauer J, Richter DJ, Seferovic PM, Sibbing D, Stefanini GG, Windecker S, Yadav R, Zembala MO. 2018 ESC/EACTS Guidelines on myocardial revascularization. *Eur Heart J.* 2019;40(2):87–165. doi:10.1093/eurheartj/ehy394 Cited in: PubMed; PMID 30165437.
120. Gorczyca I, Michta K, Pietrzyk E, Wozakowska-Kaplon B. Predictors of post-operative atrial fibrillation in patients undergoing isolated coronary artery bypass grafting. *Kardiol Pol.* 2018;76(1):195–201. doi:10.5603/KP.a2017.0203 Cited in: PubMed; PMID 29168552.
121. Fengsrud E, Englund A, Ahlsson A. Pre- and postoperative atrial fibrillation in CABG patients have similar prognostic impact. *Scand Cardiovasc J.*

- 2017;51(1):21–7. doi:10.1080/14017431.2016.1234065 Cited in: PubMed; PMID 27615545.
122. Cardinale D, Sandri MT, Colombo A, Salvatici M, Tedeschi I, Bacchiani G, Beggiano M, Meroni CA, Civelli M, Lamantia G, Colombo N, Veglia F, Casiraghi M, Spaggiari L, Venturino M, Cipolla CM. Prevention of Atrial Fibrillation in High-risk Patients Undergoing Lung Cancer Surgery: The PRESAGE Trial. *Ann Surg*. 2016;264(2):244–51. doi:10.1097/SLA.0000000000001626 Cited in: PubMed; PMID 26764872.
123. Arsenault KA, Yusuf AM, Crystal E, Healey JS, Morillo CA, Nair GM, Whitlock RP. Interventions for preventing post-operative atrial fibrillation in patients undergoing heart surgery. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;(1):CD003611. doi:10.1002/14651858.CD003611.pub3 Cited in: PubMed; PMID 23440790.
124. Ozaydin M, Icli A, Yucel H, Akcay S, Peker O, Erdogan D, Varol E, Dogan A, Okutan H. Metoprolol vs. carvedilol or carvedilol plus N-acetyl cysteine on post-operative atrial fibrillation: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Heart J*. 2013;34(8):597–604. doi:10.1093/eurheartj/ehs423 Cited in: PubMed; PMID 23232844.
125. O'Neal JB, Billings FT, Liu X, Shotwell MS, Liang Y, Shah AS, Ehrenfeld JM, Wanderer JP, Shaw AD. Effect of Preoperative Beta-Blocker Use on Outcomes Following Cardiac Surgery. *Am J Cardiol*. 2017;120(8):1293–7. doi:10.1016/j.amjcard.2017.07.012 Cited in: PubMed; PMID 28826895.
126. Zhu J, Wang C, Gao D, Zhang C, Zhang Y, Lu Y, Gao Y. Meta-analysis of amiodarone versus β -blocker as a prophylactic therapy against atrial fibrillation following cardiac surgery. *Intern Med J*. 2012;42(10):1078–87. doi:10.1111/j.1445-5994.2012.02844.x Cited in: PubMed; PMID 22646992.
127. Auer J, Weber T, Berent R, Puschmann R, Hartl P, Ng C-K, Schwarz C, Lehner E, Strasser U, Lassnig E, Lamm G, Eber B. A comparison between oral antiarrhythmic drugs in the prevention of atrial fibrillation after cardiac surgery: the pilot study of prevention of postoperative atrial fibrillation (SPPAF), a randomized, placebo-controlled trial. *Am Heart J*. 2004;147(4):636–43. doi:10.1016/j.ahj.2003.10.041 Cited in: PubMed; PMID 15077078.
128. Izhar U, Ad N, Rudis E, Milgalter E, Korach A, Viola N, Levi E, Asraff G, Merin G, Elami A. When should we discontinue antiarrhythmic therapy for atrial fibrillation

- after coronary artery bypass grafting? A prospective randomized study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2005;129(2):401–6. doi:10.1016/j.jtcvs.2004.06.029 Cited in: PubMed; PMID 15678052.
129. Dan G-A, Martinez-Rubio A, Agewall S, Boriani G, Borggrefe M, Gaita F, van Gelder I, Gorenek B, Kaski JC, Kjeldsen K, Lip GYH, Merkely B, Okumura K, Piccini JP, Potpara T, Poulsen BK, Saba M, Savelieva I, Tamargo JL, Wolpert C. Antiarrhythmic drugs-clinical use and clinical decision making: a consensus document from the European Heart Rhythm Association (EHRA) and European Society of Cardiology (ESC) Working Group on Cardiovascular Pharmacology, endorsed by the Heart Rhythm Society (HRS), Asia-Pacific Heart Rhythm Society (APHRS) and International Society of Cardiovascular Pharmacotherapy (ISCP). *Europace.* 2018;20(5):731-732an. doi:10.1093/europace/eux373 Cited in: PubMed; PMID 29438514.
130. Boriani G, Diemberger I, Biffi M, Martignani C, Branzi A. Pharmacological cardioversion of atrial fibrillation: current management and treatment options. *Drugs.* 2004;64(24):2741–62. doi:10.2165/00003495-200464240-00003 Cited in: PubMed; PMID 15563247.
131. Danias PG, Caulfield TA, Weigner MJ, Silverman DI, Manning WJ. Likelihood of Spontaneous Conversion of Atrial Fibrillation to Sinus Rhythm. *J Am Coll Cardiol.* 1998;31(3):588–92. doi:10.1016/S0735-1097(97)00534-2
132. Calkins H. Is Less More for the Treatment of Atrial Fibrillation after Cardiac Surgery? *N Engl J Med.* 2016;374(20):1977–8. doi:10.1056/NEJMe1604311 Cited in: PubMed; PMID 27192676.
133. Vaughan Williams EM. A classification of antiarrhythmic actions reassessed after a decade of new drugs. *J Clin Pharmacol.* 1984;24(4):129–47. doi:10.1002/j.1552-4604.1984.tb01822.x Cited in: PubMed; PMID 6144698.
134. January CT, Wann LS, Alpert JS, Calkins H, Cigarroa JE, Cleveland JC, Conti JB, Ellinor PT, Ezekowitz MD, Field ME, Murray KT, Sacco RL, Stevenson WG, Tchou PJ, Tracy CM, Yancy CW. 2014 AHA/ACC/HRS guideline for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol.* 2014;64(21):e1-76. doi:10.1016/j.jacc.2014.03.022 Cited in: PubMed; PMID 24685669.

135. Andrade JG, Verma A, Mitchell LB, Parkash R, Leblanc K, Atzema C, Healey JS, Bell A, Cairns J, Connolly S, Cox J, Dorian P, Gladstone D, McMurtry MS, Nair GM, Pilote L, Sarrazin J-F, Sharma M, Skanes A, Talajic M, Tsang T, Verma S, Wyse DG, Nattel S, Macle L. 2018 Focused Update of the Canadian Cardiovascular Society Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. *Can J Cardiol.* 2018;34(11):1371–92. doi:10.1016/j.cjca.2018.08.026 Cited in: PubMed; PMID 30404743.
136. Lip GYH, Nieuwlaat R, Pisters R, Lane DA, Crijns HJGM. Refining clinical risk stratification for predicting stroke and thromboembolism in atrial fibrillation using a novel risk factor-based approach: the euro heart survey on atrial fibrillation. *Chest.* 2010;137(2):263–72. doi:10.1378/chest.09-1584 Cited in: PubMed; PMID 19762550.
137. Butt JH, Xian Y, Peterson ED, Olsen PS, Rørth R, Gundlund A, Olesen JB, Gislason GH, Torp-Pedersen C, Køber L, Fosbøl EL. Long-term Thromboembolic Risk in Patients With Postoperative Atrial Fibrillation After Coronary Artery Bypass Graft Surgery and Patients With Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA Cardiol.* 2018;3(5):417–24. doi:10.1001/jamacardio.2018.0405 Cited in: PubMed; PMID 29590304.
138. Pisters R, Lane DA, Nieuwlaat R, Vos CB de, Crijns HJGM, Lip GYH. A novel user-friendly score (HAS-BLED) to assess 1-year risk of major bleeding in patients with atrial fibrillation: the Euro Heart Survey. *Chest.* 2010;138(5):1093–100. doi:10.1378/chest.10-0134 Cited in: PubMed; PMID 20299623.
139. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft. Leitfaden „Orale Antikoagulation bei nicht valvulärem Vorhofflimmern“, 3. Auflage (November 2019) [Internet]. 2022 [updated 2022 Jun 29; cited 2022 Oct 9]. Available from: <https://www.akdae.de/arzneimitteltherapie/lf/oakvhf>
140. Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V, Federici M, Filippatos G, Grobbee DE, Hansen TB, Huikuri HV, Johansson I, Jüni P, Lettino M, Marx N, Mellbin LG, Östgren CJ, Rocca B, Roffi M, Sattar N, Seferović PM, Sousa-Uva M, Valensi P, Wheeler DC. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J.* 2020;41(2):255–323. doi:10.1093/eurheartj/ehz486 Cited in: PubMed; PMID 31497854.

141. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener H-C, Hacke W, Oldgren J, Sinnaeve P, Camm AJ, Kirchhof P. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace*. 2015;17(10):1467–507. doi:10.1093/europace/euv309 Cited in: PubMed; PMID 26324838.
142. Stellbrink C, Nixdorff U, Hofmann T, Lehmacher W, Daniel WG, Hanrath P, Geller C, Mügge A, Sehnert W, Schmidt-Lucke C, Schmidt-Lucke J-A. Safety and efficacy of enoxaparin compared with unfractionated heparin and oral anticoagulants for prevention of thromboembolic complications in cardioversion of nonvalvular atrial fibrillation: the Anticoagulation in Cardioversion using Enoxaparin (ACE) trial. *Circulation*. 2004;109(8):997–1003. doi:10.1161/01.CIR.0000120509.64740.DC Cited in: PubMed; PMID 14967716.
143. Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF). S3-Leitlinie Prophylaxe der venösen Thromboembolie (VTE), 2. komplett überarbeitete Auflage.
144. Leung RST, Huber MA, Rogge T, Maimon N, Chiu K-L, Bradley TD. Association between atrial fibrillation and central sleep apnea. *Sleep*. 2005;28(12):1543–6. doi:10.1093/sleep/28.12.1543 Cited in: PubMed; PMID 16408413.
145. Tung P, Levitzky YS, Wang R, Weng J, Quan SF, Gottlieb DJ, Rueschman M, Punjabi NM, Mehra R, Bertisch S, Benjamin EJ, Redline S. Obstructive and Central Sleep Apnea and the Risk of Incident Atrial Fibrillation in a Community Cohort of Men and Women. *J Am Heart Assoc*. 2017;6(7). doi:10.1161/JAHA.116.004500 Cited in: PubMed; PMID 28668820.
146. Strotmann J, Fox H, Bitter T, Sauzet O, Horstkotte D, Oldenburg O. Characteristics of sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(2). doi:10.1007/s00392-017-1163-5 Cited in: PubMed; PMID 28942524.
147. Rossi VA, Stradling JR, Kohler M. Effects of obstructive sleep apnoea on heart rhythm. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1439–51. doi:10.1183/09031936.00128412 Cited in: PubMed; PMID 23258782.
148. Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc*. 2004;79(8):1036–46. doi:10.4065/79.8.1036 Cited in: PubMed; PMID 15301332.

149. Monahan K, Storfer-Isser A, Mehra R, Shahar E, Mittleman M, Rottman J, Punjabi N, Sanders M, Quan SF, Resnick H, Redline S. Triggering of nocturnal arrhythmias by sleep-disordered breathing events. *J Am Coll Cardiol.* 2009;54(19):1797–804. doi:10.1016/j.jacc.2009.06.038 Cited in: PubMed; PMID 19874994.
150. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7(12):677–85. doi:10.1038/nrcardio.2010.145 Cited in: PubMed; PMID 21079639.
151. Szymanski FM, Filipiak KJ, Platek AE, Hryniewicz-Szymanska A, Karpinski G, Opolski G. Assessment of CHADS2 and CHA 2DS 2-VASc scores in obstructive sleep apnea patients with atrial fibrillation. *Sleep Breath.* 2015;19(2):531–7. doi:10.1007/s11325-014-1042-5 Cited in: PubMed; PMID 25084983.
152. Yaranov DM, Smyrlis A, Usatii N, Butler A, Petrini JR, Mendez J, Warshofsky MK. Effect of obstructive sleep apnea on frequency of stroke in patients with atrial fibrillation. *Am J Cardiol.* 2015;115(4):461–5. doi:10.1016/j.amjcard.2014.11.027 Cited in: PubMed; PMID 25529543.
153. Kawakami H, Nagai T, Fujii A, Uetani T, Nishimura K, Inoue K, Suzuki J, Oka Y, Okura T, Higaki J, Ogimoto A, Ikeda S. Apnea-hypopnea index as a predictor of atrial fibrillation recurrence following initial pulmonary vein isolation: usefulness of type-3 portable monitor for sleep-disordered breathing. *J Interv Card Electrophysiol.* 2016;47(2). doi:10.1007/s10840-016-0148-z Cited in: PubMed; PMID 27272651.
154. Monahan K, Brewster J, Wang L, Parvez B, Goyal S, Roden DM, Darbar D. Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol.* 2012;110(3):369–72. doi:10.1016/j.amjcard.2012.03.037 Cited in: PubMed; PMID 22516529.
155. Holmqvist F, Guan N, Zhu Z, Kowey PR, Allen LA, Fonarow GC, Hylek EM, Mahaffey KW, Freeman JV, Chang P, Holmes DN, Peterson ED, Piccini JP, Gersh BJ. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-

- AF). *Am Heart J.* 2015;169(5):647-654.e2. doi:10.1016/j.ahj.2014.12.024 Cited in: PubMed; PMID 25965712.
156. Shukla A, Aizer A, Holmes D, Fowler S, Park DS, Bernstein S, Bernstein N, Chinitz L. Effect of Obstructive Sleep Apnea Treatment on Atrial Fibrillation Recurrence: A Meta-Analysis. *JACC. Clinical electrophysiology.* 2015;1(1-2). doi:10.1016/j.jacep.2015.02.014 Cited in: PubMed; PMID 29759338.
157. Parra O, Arboix A, Bechich S, García-Eroles L, Montserrat JM, López JA, Ballester E, Guerra JM, Sopeña JJ. Time course of sleep-related breathing disorders in first-ever stroke or transient ischemic attack. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(2 Pt 1):375–80. doi:10.1164/ajrccm.161.2.9903139 Cited in: PubMed; PMID 10673174.
158. Schmidleitner C, Arzt M, Tafelmeier M, Ripfel S, Fauser M, Weizenegger T, Flörchinger B, Camboni D, Wittmann S, Zeman F, Schmid C, Maier LS, Wagner S, Fisser C. Sleep-disordered breathing is associated with disturbed cardiac repolarization in patients with a coronary artery bypass graft surgery. *Sleep Med.* 2018;42:13–20. doi:10.1016/j.sleep.2017.12.007 Cited in: PubMed; PMID 29458741.
159. Qaddoura A, Kabali C, Drew D, van Oosten EM, Michael KA, Redfearn DP, Simpson CS, Baranchuk A. Obstructive sleep apnea as a predictor of atrial fibrillation after coronary artery bypass grafting: a systematic review and meta-analysis. *Can J Cardiol.* 2014;30(12):1516–22. doi:10.1016/j.cjca.2014.10.014 Cited in: PubMed; PMID 25475456.
160. Filardo G, Damiano RJ JR, Ailawadi G, Thourani VH, Pollock BD, Sass DM, Phan TK, Nguyen H, da Graca B. Epidemiology of new-onset atrial fibrillation following coronary artery bypass graft surgery. *Heart.* 2018;104(12):985–92. doi:10.1136/heartjnl-2017-312150 Cited in: PubMed; PMID 29326112.
161. Jazi MH, Amra B, Yazdchi MR, Jahangiri M, Tabesh F, Gholamrezaei A. P wave duration and dispersion in Holter electrocardiography of patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2014;18(3):549–54. doi:10.1007/s11325-013-0917-1 Cited in: PubMed; PMID 24293281.
162. Sharma S, Daggubatti R, W.Tribble R, J.Petit S, Gross K. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients Undergoing Coronary Artery Bypass Graft

- Surgery (CABG). A Pilot Study. *J Sleep Disor: Treat Care*. 2012;01(02). doi:10.4172/2325-9639.1000102
163. Tafelmeier M, Knapp M, Lebek S, Floerchinger B, Camboni D, Wittmann S, Creutzenberg M, Zeman F, Schmid C, Maier LS, Wagner S, Arzt M. Rationale and design of the CONSIDER AF study. *Somnologie (Berl)*. 2019;23(1):17–28. doi:10.1007/s11818-019-0196-6
164. New York Heart Association. *Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis*: Little, Brown; 1964.
165. Campeau L. Letter: Grading of angina pectoris. *Circulation*. 1976;54(3):522–3. doi:10.1161/circ.54.3.947585
166. Section 2: AKI Definition. *Kidney Int Suppl* (2011). 2012;2(1):19–36. doi:10.1038/kisup.2011.32 Cited in: PubMed; PMID 25018918.
167. Ely EW, Truman B, Shintani A, Thomason JWW, Wheeler AP, Gordon S, Francis J, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Sessler CN, Dittus RS, Bernard GR. Monitoring sedation status over time in ICU patients: reliability and validity of the Richmond Agitation-Sedation Scale (RASS). *JAMA*. 2003;289(22):2983–91. doi:10.1001/jama.289.22.2983 Cited in: PubMed; PMID 12799407.
168. Ely EW, Inouye SK, Bernard GR, Gordon S, Francis J, May L, Truman B, Speroff T, Gautam S, Margolin R, Hart RP, Dittus R. Delirium in mechanically ventilated patients: validity and reliability of the confusion assessment method for the intensive care unit (CAM-ICU). *JAMA*. 2001;286(21):2703–10. doi:10.1001/jama.286.21.2703 Cited in: PubMed; PMID 11730446.
169. Luchner A, Weidemann A, Willenbrock R, Philipp S, Heinicke N, Rambauser M, Mehdorn U, Frankenberger B, Heid IM, Eckardt K-U, Holmer SR. Improvement of the cardiac marker N-terminal-pro brain natriuretic peptide through adjustment for renal function: a stratified multicenter trial. *Clin Chem Lab Med*. 2010;48(1):121–8. doi:10.1515/CCLM.2010.011 Cited in: PubMed; PMID 20047532.
170. Folland ED, Parisi AF, Moynihan PF, Jones DR, Feldman CL, Tow DE. Assessment of left ventricular ejection fraction and volumes by real-time, two-dimensional echocardiography. A comparison of cineangiographic and

- radionuclide techniques. *Circulation*. 1979;60(4):760–6. doi:10.1161/01.cir.60.4.760 Cited in: PubMed; PMID 476879.
171. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr*. 2005;18(12). doi:10.1016/j.echo.2005.10.005 Cited in: PubMed; PMID 16376782.
172. Cao Z, Jia Y, Zhu B. BNP and NT-proBNP as Diagnostic Biomarkers for Cardiac Dysfunction in Both Clinical and Forensic Medicine. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8). doi:10.3390/ijms20081820 Cited in: PubMed; PMID 31013779.
173. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, Herkenrath SD, Hofauer B, Maurer JT, Mayer G, Orth M, Penzel T, Randerath W, Sommer JU, Steffen A, Wiater A. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie (Berl)*. 2020;24(3):176–208. doi:10.1007/s11818-020-00257-6

8. Anhang

8.1. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der verschiedenen Arten des Vorhofflimmerns gemäß der 2020 ESC-Leitlinien für VHF (72)	16
Tabelle 2: Einteilung der Antiarrhythmika nach Vaughan Williams (133).....	23
Tabelle 3: CHA ₂ DS ₂ -Vasc Score nach Lip et al. (136).....	25
Tabelle 4: HAS-BLED Score nach Pisters et al. (138)	26
Tabelle 5: Ein- und Ausschlusskriterien der CONSIDER AF Studie nach Tafelmeier et al. (163)	32
Tabelle 6: Übersicht der Fragebögen der Visiten 4-6.....	39
Tabelle 7: Möglichkeiten der Rhythmuskonversion bei Vorhofflimmern gemäß der 2020 ESC-Leitlinien zu VHF (72).....	43
Tabelle 8: Definition bedeutender Variablen zur Bewertung der präoperativen Risikofaktoren für POVHF im Rahmen der vorliegenden Sub-Analyse	45
Tabelle 9: Patientenmerkmale der Sub-Analysen-Kohorte	47
Tabelle 10: Daten der nächtlichen Polygraphie der Sub-Analysen-Kohorte (n=272).....	48
Tabelle 11: Patientenmerkmale der Sub-Analysen-Kohorte mit keiner schweren SBAS vs. schwerer OSA vs. schwerer ZSA	49
Tabelle 12: Daten der nächtlichen Polygraphie der Sub-Analysen-Kohorte (n=272) mit keiner schweren SBAS vs. schwerer OSA vs. schwerer ZSA.....	50
Tabelle 13: Inzidenz von POVHF bei Patienten mit und ohne schweren SBAS.....	51
Tabelle 14: Inzidenz von POVHF bei Patienten mit keiner schweren SBAS vs. schwerer OSA vs. schwerer ZSA	52
Tabelle 15: Daten der nächtlichen Polygraphie der Sub-Analysen-Kohorte (n=272) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF	54
Tabelle 16: Potenzielle Risikofaktoren für früh-einsetzendes POVHF	55
Tabelle 17: Prädiktoren für früh-einsetzendes POVHF – Univariable logistische Regressionsanalyse	57
Tabelle 18: Multivariable logistische Regressionsanalyse für früh-einsetzendes POVHF als abhängige Variable.....	60
Tabelle 19: Präoperative Medikation der Patienten (n=255) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt V1	61

Tabelle 20: Postoperative Medikation der Patienten (n=268) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	62
Tabelle 21: Antikoagulation der Patienten (n=69) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	62
Tabelle 22: Medikation der Patienten (n=215) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt 60 Tage post-OP.....	63
Tabelle 23: Interventionen der Patienten (n=49) mit früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung	63
Tabelle 24: Intraoperative Interventionen der Patienten (n=269) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF	64
Tabelle 25: Interventionen der Patienten (n=13) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt 60 Tage post-OP.....	64
Tabelle 26: Postoperative Komplikationen der Patienten (n=272) mit und ohne früh-einsetzendem POVHF zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.....	66
Tabelle 27: Postoperative Komplikationen der Patienten (n=272) mit und ohne schweren SBAS zum Zeitpunkt der Krankenhausentlassung.....	67
Tabelle 28: Zusammenhang SBAS und POVHF – Studienübersicht.....	71

8.2. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung mit drei obstruktiven Apnoen. Übernommen von Woehrle, Oldenburg et al. 2018 (14). SpO ₂ : Sauerstoffsättigung [%].	8
Abbildung 2: Ausschnitt einer polysomnographischen Aufzeichnung mit zwei zentralen Apnoen. Übernommen von Woehrle, Oldenburg et al. 2018 (14). SpO ₂ : Sauerstoffsättigung [%].	9
Abbildung 3: Kardiale Folgen von SBAS. Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur. KHK: Koronare Herzkrankheit.	12
Abbildung 4: EKG bei Vorhofflimmern. Übernommen von Knaut, Sindt et al., 2017 (75).....	15
Abbildung 5: Entstehung von POVHF. Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur. POVHF: postoperatives Vorhofflimmern.	19
Abbildung 6: Einfluss von SBAS-Auswirkungen (weiß) auf die Entstehung von POVHF (grau). Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur.	28
Abbildung 7: Die Visiten mit den jeweiligen Möglichkeiten zur Detektion von (PO)VHF im zeitlichen Verlauf. Eigene Darstellung angelehnt an das Studiendesign nach Tafelmeier et al. (163). V: Visite, EKG: Elektrokardiogramm, ACB: Aortokoronarer Bypass.....	33
Abbildung 8: Polygraphie-Gerät Alice NightOne (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA)	34
Abbildung 9: Unterteilung der schweren SBAS. Eigene Darstellung. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ZAI: Zentraler Apnoe-Index, OAI: Obstruktiver Apnoe-Index, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, ZSA: Zentrale Schlafapnoe.....	35
Abbildung 10: Studienablaufprogramm zur Entstehung der Sub-Analysen-Kohorte. Eigene Darstellung. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ACB: Aortokoronarer Bypass, VHF: Vorhofflimmern, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, CPAP: Kontinuierliche Überdruckbeatmung (,Continuous positive airway pressure')	41
Abbildung 11: Flussdiagramm zur Unterteilung der Sub-Analysen-Kohorte. POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, ZSA: Zentrale Schlafapnoe, OSA: Obstruktive Schlafapnoe.....	46
Abbildung 12: Inzidenz von POVHF bei Patienten mit und ohne schwerer SBAS. POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörungen,	

OSA: Obstruktive Schlafapnoe, ZSA: Zentrale Schlafapnoe, ACB: Aortokoronarer Bypass.....	53
Abbildung 13: Odds Ratio mit 95 %-Konfidenzintervall potenzieller Risikofaktoren in der univariablen Regressionsanalyse. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörungen, ACB: Aortokoronarer Bypass, LV: Linksventrikulär, KI: Konfidenzintervall, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern.....	58
Abbildung 14: Einfluss von Prädiktoren (weiß) auf die Entstehung von POVHF (grau). Eigene Darstellung als Zusammenfassung der Literatur und Ergebnisse. SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern. OR: Odds Ratio.	80
Abbildung 15: Die drei Säulen der (PO)VHF-Therapie nach den 2020 ESC-Leitlinien (72) und Knaut, Sindt et al., 2017 (75). OAK: Orale Antikoagulation, (PO)VHF: (Postoperatives) Vorhofflimmern, VKA: Vitamin-K-Antagonist, LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion, NMH: Niedermolekulares Heparin.	83
Abbildung 16: Postoperative Komplikationen bei Patienten mit früh-einsetzendem POVHF (Referenz: kein früh-einsetzendes POVHF) bei vorliegender Sub-Analyse. POVHF: Postoperatives Vorhofflimmern, IMC: Intermediate Care.	87

8.3. Studentenlaufzettel

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

CONSIDER-AF

Supplementary material – Study physicians / nurses

PATIENT:

Nachname, Name:

Geburtsdatum: __ __. __ __. __ __ __ __ [dd.mm.yyyy]

PATIENT-ID _ _ _ _

PATIENT-ID

Supplementary material – Study physicians / nurses

1) Einschluss- und Ausschlusskriterien

ID	Einschlusskriterien	ja	nein
01	Alter 18-85	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02	Elektive ACB-Operation am Uniklinikum Regensburg	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03	Einverständniserklärung	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

ID	Ausschlusskriterien	ja	nein
01	Präoperative Verwendung von inotropischen Substanzen oder einer intra-aortalen Pumpe	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
02	Starke COPD	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
03	Sauerstofftherapie, nächtlicher Gebrauch von atmungsunterstützenden Geräten	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

2) Visite V1

Tag von V1: ____ . ____ . _____ [dd.mm.yyyy]

3) Einverständniserklärung

Einverständniserklärung vorhanden: ja nein

Datum der Einverständniserklärung: ____ . ____ . _____ [dd.mm.yyyy]

4) Demographische Angaben

Geburtsmonat: ____ [mm]

Geburtsjahr: ____ [yyyy]

Alter zu V1: ____ [Jahre]

Geschlecht: female male

Ethnischer Ursprung: Kaukasisch Afrikanisch Asiatisch Andere _____ -

5) Medizinische Vorgeschichte

ID	Diagnose	Ja / nein	Falls ja, bitte ergänzen
01	Bluthochdruck	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

02	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Typ 1 <input type="checkbox"/> Typ 2
			<input type="checkbox"/> diätische Behandlung <input type="checkbox"/> medizinische Behandlung (z.B. Metformin) <input type="checkbox"/> Insulin +/- medizinische Behandlung
03	Rauchstatus	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nie	<input type="checkbox"/> raucht noch <input type="checkbox"/> beendete Rauchen in _____ [yyyy] Pack years: _____ [py]
04	Hyperlipidämie	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> Hypercholesterinämie <input type="checkbox"/> Hypertriglyzeridämie <input type="checkbox"/> andere, definieren: _____
05	Herzinsuffizienz	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
06	Arrhythmien	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> supraventrikulär <input type="checkbox"/> ventrikulär
07	Transitorische ischämische Attacke (TIA) (=kurzzeitige Durchblutungsstörung des Gehirns)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	in _____ [yyyy]
08	Schlaganfall	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
09	Periphere arterielle Verschlusskrankheit („Schaufenster Krankheit“)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
10	Lungenerkrankung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> COPD <input type="checkbox"/> Asthma <input type="checkbox"/> restriktive Lungenerkrankung (z.B. Lungenfibrose, Asbestose) <input type="checkbox"/> andere, definieren: _____
11	Psychische Erkrankung	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> zurzeit definieren: _____
12	Herzschrittmacher	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
13	Kardiale Resynchronisationstherapie (CRT-P)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
14	CRT Defibrillator (CRT-D)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
15	Implantierter Kardioverter/Defibrillator (ICD)	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	
16	Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein	

6) Familienanamnese

ID	Diagnose	ja / nein / unbekannt
01	Herzinfarkt	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
02	Schlaganfall	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt
03	Diabetes mellitus	<input type="checkbox"/> ja <input type="checkbox"/> nein <input type="checkbox"/> unbekannt

7) NYHA und CCS Klassifikation

NYHA Stadium	Symptome – (Belastbarkeit, Atembeschwerden)
<input type="checkbox"/> I	Kardiale Erkrankung, jedoch keine Symptome oder Einschränkung in Alltagstätigkeiten, z.B. Kurzatmigkeit beim Gehen, Treppensteigen etc.
<input type="checkbox"/> II	Milde Symptome (leichte Kurzatmigkeit und/oder Angina) und leichte Einschränkung bei Alltagstätigkeiten
<input type="checkbox"/> III	Deutliche Einschränkung bei Aktivitäten aufgrund der Symptome, auch während normaler Tätigkeiten, z.B. gehen kurzer Distanzen (20–100 m). Nur bei Ruhe Gefühl der Entspannung.
<input type="checkbox"/> IV	Starke Einschränkungen. Auch bei Ruhe symptomatisch. V.a. bettlägerige Patienten.

CCS Grad	Beschreibung (Angina pectoris Beschwerden bei Belastung)
<input type="checkbox"/> Grad 1	Normale physische Belastung verursacht keine Angina, z.B. Gehen oder Treppen steigen. Angina bei anstrengender oder langwieriger Arbeit
<input type="checkbox"/> Grad 2	Leichte Einschränkung der normalen Tätigkeiten. Schnelles gehen oder Treppen steigen, bergauf gehen, Treppen steigen oder gehen nach den Mahlzeiten oder in der Kälte, bei Wind oder unter emotionalem Stress oder nur Angina während der ersten Stunden nach dem Aufstehen.
<input type="checkbox"/> Grad 3	Deutliche Einschränkung der normalen Tätigkeiten. Angina beim Gehen kurzer Strecken oder beim Treppen steigen weniger Stufen in normaler Geschwindigkeit.
<input type="checkbox"/> Grad 4	Keine Aktivität ohne Angina möglich, evtl. auch Angina bei Ruhe.

8) Körperliche Untersuchung

Körperliche Untersuchung: ja nein
 Datum der körp. Untersuchung: _____. _____. _____ [dd.mm.yyyy]

Gewicht: _____ [kg]
 Größe: _____ [cm]
 Bauchumfang: _____ [cm]
 Hüftumfang: _____ [cm]
 Puls: _____ [/min]
 Blutdruck (sys/dia): - _____ / _____ [mmHg]
 - _____ / _____ [mmHg]
 - _____ / _____ [mmHg]

	Mallampati Klassifikation	Definition
<input type="checkbox"/>	Klasse 1	Weicher Gaumen, Uvula, Rachendach sichtbar
<input type="checkbox"/>	Klasse 2	Nur weicher Gaumen und komplette Uvula sichtbar
<input type="checkbox"/>	Klasse 3	Nur weicher Gaumen und Uvulagrund sichtbar
<input type="checkbox"/>	Klasse 4	Nur harter Gaumen sichtbar

Koronarangiographie gespeichert: ja nein

9) Vorhandensein und Therapie von Vorhofflimmern

Vorhofflimmern	Falls ja, bitte ergänzen:	Therapie
Vorhofflimmern: <input type="checkbox"/> ja, zuerst diagnostiziert _____ [yyyy] <input type="checkbox"/> nein	<input type="checkbox"/> paroxysmal: Episoden des VHF enden von selbst innerhalb von 48 Stunden.	<input type="checkbox"/> spontane Rückbildung <input type="checkbox"/> medikamentöse Kardioversion <input type="checkbox"/> elektrische Kardioversion <input type="checkbox"/> Ablationstherapie
	<input type="checkbox"/> persistierend: VHF halt entweder länger als 7 Tage an oder wird durch Kardioversion beendet (elektrisch oder medikamentös)	
	<input type="checkbox"/> Langjährig persistierend: VHF länger als ein Jahr vorhanden	
	<input type="checkbox"/> Chronisch oder permanent: VHF von Arzt und Patient akzeptiert.	
	<input type="checkbox"/> unbekannt	

8.4. Patienteninformation

Patienteninformation (Version 2.2 vom 09.11.2016)

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

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

Prof. Dr. Michael Arzt (Stellvertreter)
Prof. Dr. Stefan Wagner (Stellvertreter)

Dr. Maximilian Malfertheiner (Prüfarzt)
Dr. Maria Tafelmeier (Prüfarzt)

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

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

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

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

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

1. Warum wird diese Studie durchgeführt?

Wie Sie auch im Rahmen der Aufklärung für Ihre anstehende Herzoperation erfahren haben, sind Komplikationen nicht immer zu vermeiden. Ziel dieser Studie ist es, das Management, um eine Koronararterien-Bypass Operation zu verbessern und Risiken für die Patientinnen und Patienten dadurch weiter zu reduzieren. Für das Auftreten von Komplikationen könnten neben andere Ursachen auch Störungen der Atmung während des Schlafs eine Rolle spielen. Diese sind ein Problem, welches obwohl es häufig auftritt nur

selten erkannt wird. Unter schlafbezogenen Atmungsstörungen versteht man Atempausen oder eine stark abgeflachte Atmung, die dazu führt, dass man immer wieder aus dem Tiefschlaf „geweckt“ wird und der Schlaf weniger erholsam ist. Schlafbezogene Atmungsstörungen und eine Herzschwäche sind überzufällig häufig miteinander vergesellschaftet. Es ist jedoch bekannt, dass Atmungsstörungen während des Schlafes ein erhöhtes Risiko für Herz- und Kreislauferkrankungen darstellen. Bisher ist nicht untersucht, wie sich solche Atemstörungen auf die Erholungsphase nach einer Koronararterien-Bypass Operation auswirken. Dies ist ein Ziel dieser Studie.

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

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

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

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

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

Für die Studie werden Informationen ihrer Krankengeschichte innerhalb der ersten Woche nach der Operation, so wie 60 Tage danach erhoben. Innerhalb der ersten 7 Tage nach Ihrer Herzoperation wird einmal eine zusätzliche Blutprobe entnommen und untersucht. Sie werden gebeten im Abstand von 60 Tagen, 1 Jahr und 2 Jahren nach Ihrer Operation einen Fragebogen zu Ihrer Lebensqualität auszufüllen. Wir werden Sie hierfür anrufen und am Telefon befragen.

3. Biobank

3.1 Gewebeproben

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

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

3.2 Blut- und Urinproben

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

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

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

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

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

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

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

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

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

6. Entstehen für mich Kosten durch die Teilnahme an der klinischen Prüfung?

Erhalte ich eine Aufwandsentschädigung?

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

7. Was geschieht mit meinen Daten?

Während der Studie werden medizinische Befunde und persönliche Informationen von Ihnen erhoben und in der Prüfstelle in Ihrer persönlichen Akte niedergeschrieben oder

elektronisch gespeichert. Die für die klinische Prüfung wichtigen Daten werden zusätzlich in pseudonymisierter Form gespeichert, ausgewertet und gegebenenfalls weitergegeben. Pseudonymisiert bedeutet, dass keine Angaben von Namen oder Initialen verwendet werden, sondern nur ein Nummern- und/oder Buchstabencode, evtl. mit Angabe des Geburtsjahres.

Die Daten sind darüber hinaus gegen unbefugten Zugriff gesichert.

Biobank der Gewebe-, Blut- und Urinproben

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

Wie oben bereits erwähnt, ist derzeit nicht vorhersehbar, welche Fragestellungen sich in der Zukunft ergeben können. Sollten in Zukunft neue Experimente mit Ihren Bioproben geplant werden, die nicht Bestandteil der derzeit geplanten Studie zum Risikomanagement bei Patienten mit Koronararterien-Bypass-Operation sind, werden wir diese nur nach konkreter Einwilligung Ihrerseits durchführen. Ebenso ist eine Weitergabe Ihrer Daten oder Gewebeproben in pseudonymisierter Form an kooperierende Wissenschaftler (sogenannte Dritte) im In- und Ausland nur nach konkreter Einwilligung Ihrerseits möglich. In diesem Zusammenhang werden wir Sie ausschließlich zum Zwecke der erneuten Aufklärung und Einholung Ihrer Einwilligung kontaktieren.

8. An wen wende ich mich bei weiteren Fragen?

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

9. Wird meine Teilnahme an der Studie vertraulich behandelt?

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

10. Was geschieht mit den Ergebnissen der Studie?

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

11. Wer hat die Studie überprüft?

Diese Studie wurde der Überprüfung der zuständigen örtlichen Ethikkommission unterzogen.

12. Wer organisiert die Studie?

Die Studie wird durch Prof. Dr. Michael Arzt und Prof. Dr. Stefan Wagner (Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II des Universitätsklinikums Regensburg) organisiert. Falls Sie weitere Fragen haben, fragen Sie bitte umgehend Ihren behandelnden Arzt.

Sollten Sie später Fragen haben, kontaktieren Sie Prof. Dr. Michael Arzt unter 0941 944 7281 oder Prof Dr. Stefan Wagner unter 0941 944 7211.

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

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

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

Eine Kopie der Patienten Aufklärung wurde Ihnen ausgehändigt.

Patienten Name

Datum

Unterschrift Patient

Datum

Name des gesetzlichen Vertreters

Datum

Unterschrift des gesetzlichen Vertreters

Datum

Unterschrift der Zeugen

Datum

Unterschrift des Studienleiters oder Vertreters

Datum

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

8.5. Einwilligungserklärung

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

Einwilligungserklärung (V3 12.05.2016)

.....
Patientenetikett

Ich bin in einem persönlichen Gespräch durch den Prüfarzt

.....
Name der Ärztin / des Arztes

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

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

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

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

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

Datenschutz:

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

1. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass im Rahmen dieser klinischen Prüfung personenbezogene Daten, insbesondere Angaben über meine Gesundheit und meine ethnische Herkunft, über mich erhoben und in Papierform sowie auf elektronischen Datenträgern aufgezeichnet werden.

2. Außerdem erkläre ich mich damit einverstanden, dass autorisierte und zur Verschwiegenheit verpflichtete Beauftragte des Auftraggebers sowie die zuständigen Überwachungsbehörden in meine beim Prüfarzt vorhandenen personenbezogenen Daten, insbesondere meine Gesundheitsdaten, Einsicht nehmen, soweit dies für die Überprüfung der ordnungsgemäßen Durchführung der Studie notwendig ist. Für diese Maßnahme entbinde ich den Prüfarzt von der ärztlichen Schweigepflicht.

3. Ich bin darüber aufgeklärt worden, dass ich jederzeit die Teilnahme an der klinischen Prüfung beenden kann. Beim Widerruf meiner Einwilligung, an der Studie teilzunehmen, habe ich das Recht, die Löschung aller meiner bis dahin gespeicherten personenbezogenen Daten zu verlangen.

4. Ich erkläre mich damit einverstanden, dass meine Daten nach Beendigung oder Abbruch der Prüfung mindestens zehn Jahre aufbewahrt werden. Danach werden meine personenbezogenen Daten gelöscht, soweit nicht gesetzliche, satzungsmäßige oder vertragliche Aufbewahrungsfristen entgegenstehen (*vertraglich vereinbarte Fristen müssen hier genannt werden*).

5. Ich bin damit einverstanden, dass Gesundheitsdaten bei mitbehandelnden Ärzten erhoben oder eingesehen werden, soweit dies für die ordnungsgemäße Durchführung und Überwachung der Studie notwendig ist. Insoweit entbinde ich diese Ärzte von der Schweigepflicht. (*Falls nicht gewünscht, bitte streichen.*)

6. Ich bin damit einverstanden, dass mein Hausarzt

.....

Name

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

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

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

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

ja

nein

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

ja

nein

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

ja

nein

.....
Name des Patienten in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des **Patienten**

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

.....
Name des Prüfarztes/der Prüffärztin in Druckbuchstaben

.....
Datum

.....
Unterschrift des aufklärenden **Prüfarztes/der Prüffärztin**

9. Danksagung

Herrn Prof. Dr. med. Michael Arzt danke ich für die Überlassung des Themas sowie die regelmäßige und geduldige Betreuung während der gesamten Forschungszeit.

Frau Dr. med. Maria Tafelmeier danke ich ebenfalls für die Betreuung und für die Unterstützung bei der Durchführung der Forschungsarbeit. Des Weiteren bedanke ich mich herzlich bei allen Mitarbeitern der Studie, besonders bei Sarah Hufnagel für ihre tatkräftige Unterstützung zu jeder Zeit.

Als Leiter der Abteilung Innere Medizin II möchte ich auch Prof. Dr. med. Lars Meier danken.

Ebenso möchte ich mich bei allen teilnehmenden Patienten bedanken, welche trotz bevorstehender Herzoperation stets freundlich und aufgeschlossen waren.

Aus meinem privaten Umfeld möchte ich vor allem meinen Eltern und meiner Schwester für ihr Vertrauen in mich und meine Fähigkeiten und ihre Unterstützung bedanken. Zudem möchte ich meinem Freund Michael danken, der mir während den letzten vier Jahren sowohl technisch als auch emotional eine große Stütze war.

10. Selbstständigkeitserklärung

Ich, Sabrina Küttner, geboren am 17.09.1996 in Selb, erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der hier angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe.

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

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

Ort, Datum

eigenhändige Unterschrift der Promovendin