

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN  
FAKULTÄT FÜR MEDIZIN

**Untersuchung der Beziehung zwischen  
pathologischem Apnoe-Hypopnoe-Index und  
Ablationserfolg / Rezidiv bei Ablation von  
paroxysmalem Vorhofflimmern**

Madeleine Tydecks

**Vollständiger Abdruck der von der Fakultät für Medizin der Technischen  
Universität München zur Erlangung einer**

**Doktorin der Medizin (Dr. med.)  
genehmigten Dissertation.**

**Vorsitzender:** Prof. Dr. Wolfgang Weber

**Prüfer der Dissertation:**

1. apl. Prof. Dr. Christof Kolb
2. apl. Prof. Dr. Tareq Ibrahim

Die Dissertation wurde am 23/03/2021 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12/10/2021 angenommen.

<b>Inhaltsverzeichnis</b>	
<b>Abkürzungsverzeichnis</b>	<b>4</b>
<b>Tabellenverzeichnis</b>	<b>6</b>
<b>Abbildungsverzeichnis</b>	<b>7</b>
1 Einleitung	8
1.1 Vorhofflimmern	8
1.1.1 Definition	8
1.1.2 Klassifikation	8
1.1.3 Epidemiologie	10
1.1.4 Pathophysiologie / Ätiologie	11
1.1.4.1 Wiedereintretender Mechanismus	12
1.1.4.2 Fokaler Mechanismus	13
1.1.5 Remodeling	13
1.1.5.1 Elektrophysiologisches Remodeling	14
1.1.5.2 Strukturelles Remodeling	14
1.1.5.3 Rolle des autonomen Nervensystems	15
1.1.6 Genetische Komponenten	16
1.1.7 Risikofaktoren für Vorhofflimmern	16
1.1.7.1 Kardiale Erkrankungen	16
1.1.7.2 Extrakardiale Erkrankungen	17
1.1.8 Klinik	17
1.1.9 Diagnostik	18
1.1.10 Therapie	19
1.1.10.1 Thromboembolieprophylaxe	19
1.1.10.2 Frequenzkontrolle	22
1.1.10.3 Rhythmuskontrolle	23
1.2 Schlafbezogene Atemstörung - Obstruktive Schlafapnoe	26
1.2.1 Klassifikation der obstruktiven Schlafapnoe	27
1.2.2 Epidemiologie	27
1.2.3 Pathophysiologie	28
1.2.4 Risikofaktoren	28
1.2.5 Klinik	29
1.2.6 Diagnostik	29
1.2.7 Therapie	30

1.3	Assoziation zwischen obstruktiver Schlafapnoe und paroxysmalem Vorhofflimmern .....	31
2	Zielsetzung der Studie .....	32
2.1	Studienschwerpunkte .....	32
2.1.1	Primärer Endpunkt .....	32
2.1.2	Sekundäre Endpunkte .....	32
3	Methoden .....	33
3.1	Studiendesign .....	33
3.2	Fallzahlkalkulation .....	33
3.3	Patienteneinschluss und -ausschluss .....	33
3.4	Studienablauf der SNORE-AF-Studie .....	34
3.4.1	AHI-Screening .....	34
3.4.2	Präprozedurales Management .....	35
3.4.3	Elektrophysiologische Untersuchung – Ablationsverfahren .....	35
3.4.4	Postprozedurales Management .....	36
3.5	Datenerfassung und -gewinnung .....	36
3.6	Statistische Analyse .....	37
4	Ergebnisse .....	38
4.1	Fallzahlübersicht .....	38
4.2	Patientenkollektiv .....	39
4.2.1	Basisdaten .....	39
4.2.2	Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren .....	43
4.2.3	Medikamentöse Therapie des AFs vor PVI .....	44
4.2.4	Screening des Patientenkollektivs auf pathologischen AHI .....	44
4.3	Nachbeobachtungszeitraum .....	46
4.3.1	Rezidivfreiheit (SR) nach der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	46
4.3.2	Rezidivfreiheit (SR) nach der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	46
4.4	Korrelation zwischen Start-AHI und Rezidiv (AF) .....	48
4.4.1	Prüfung der Zusammenhänge zwischen der mittelgradigen AHI-Klasse (>15/h-30/h) und Rezidivhäufigkeit .....	48
4.4.2	Prüfung der Zusammenhänge zwischen einem pathologischen AHI-Wert (>15/h) und Rezidivhäufigkeit .....	48
4.4.3	Prüfung der Zusammenhänge zwischen AHI-Wert (<5/h, >5/h, <15/h, >30/h) und Rezidivhäufigkeit .....	49
4.5	Vergleich der Gruppen Rezidivfreiheit (SR) versus Rezidiv (AF) .....	50

4.5.1	Prüfung der Rezidivfreiheit (SR) im zeitlichen Verlauf zwischen 3- und 12- Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	50
4.5.2	Prüfung der Korrelation zwischen Rezidivfreiheit (SR) und den AHI-Gruppen im zeitlichen Verlauf zwischen 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	51
4.6	Bewertung weiterer Prädiktoren für die Erlangung der Rezidivfreiheit (SR) nach 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	52
4.6.1	Prüfung der Gruppen Rezidivfreiheit (SR) versus Rezidiv (AF) auf Unterschiede von Patientencharakteristika .....	53
4.7	Prüfung von signifikanten Einflussfaktoren auf ein Rezidiv (AF) zur 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	55
4.7.1	Prüfung der Multikollinearitäten .....	55
4.7.2	Einfluss ausgewählter Variablen auf das Rezidiv (AF) .....	55
4.7.2.1	Logistische Regression - 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	56
4.7.2.2	Logistische Regression -12-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	57
5	Diskussion .....	57
5.1	Studiendesign .....	58
5.2	Patientenkollektiv .....	58
5.3	AHI-Screening .....	59
5.4	Rezidivfreiheit (SR) allgemein .....	62
5.5	Rezidivfreiheit (SR) im Vergleich einzelner AHI-Klassen .....	63
5.6	Rezidivfreiheit (SR) im Vergleich der AHI-Klassen ( $\leq 15/h$ versus $>15/h$ ) .....	64
5.7	Mögliche Minimierung des Einflusses des AHIs $>15/h$ auf ein Rezidiv (AF) .....	66
5.8	Weitere Risikofaktoren außerhalb eines pathologischen AHI ( $>15/h$ ) zur Beeinflussung der Rezidivfreiheit (SR) .....	67
5.9	Limitationen .....	69
6	Zusammenfassung .....	70
7	Literaturverzeichnis .....	73
8	Eigene Veröffentlichungen .....	88
9	Danksagung .....	89

## Abkürzungsverzeichnis

AF	Atrial Fibrillation
AFFIRM	The Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
ANP	Atriales natriuretisches Peptid
AV	Atrioventrikulär
AVN	Atrioventrikularknoten
BMI	Body Mass Index
CFAE	Complex Fractionated Atrial Electrogram
CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VAS	cardiac failure, hypertension, age, diabetes and stroke
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
CRF	Case Report Form
cTn-hs	High sensitivity cardiac troponin assays
DM II	Diabetes Mellitus Typ II
EEG	Elektroenzephalografie
EHRA	European Heart Rhythm Association
EKG	Elektrokardiogramm
EOG	Elektrookulografie
ESC	European Society of Cardiology
FU	Follow-Up-Untersuchung
HAS-BLED	HAS-BLED Scoring System zur Einschätzung des Blutungsrisikos
HFmrEF	Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
INR	International Normalized Ratio
IPAQ	International Physical Activity Questionnaire
KHK	Koronare Herzkrankheit
LA	Linkes Atrium
LAA	Left atrial appendage
LA-size	Größe linkes Atrium
LV-F	Linksventrikuläre Funktion

LVH	Linksventrikuläre Hypertrophie
LZ-EKG	Langzeit Elektrokardiogramm
NOAK	neue orale Antikoagulantien
NYHA	New York Heart Association
OAK	orale Antikoagulantien
OR	Odds Ratio
OSAS	Obstruktive Schlafapnoe Syndrom
pAF	paroxysmale Atrial Fibrillation
PAP	Positive Airway Pressure
pAVK	periphere Arterielle Verschlusskrankheit
PTX2	Transmitterfaktor-2-Gen
PV	Pulmonalvenen
PVI	Pulmonalvenenisolation
SNORE-AF	Sleep apNea Observation and REcurrence of AF
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
SR	Sinusrhythmus
TIA	Transitorische ischämische Attacke
TOE	Transösophagale Echokardiographie
UPS	Unterkiefer Protrusionsschiene
VKA	Vitamin-K-Antagonisten

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: AF Typen im klinischen Alltag.....	10
Tabelle 2: EHRA Klassifikation AF-Symptomatik .....	18
Tabelle 3: CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score.....	20
Tabelle 4: HAS-BLED-Score .....	21
Tabelle 5: HAS-BLED-Score mit der korrespondierenden Blutungsrate .....	21
Tabelle 6: LA-size cm <sup>2</sup> nach Klassen.....	42
Tabelle 7: LV-F Klassen.....	42
Tabelle 8: Komorbiditäten und Risikofaktoren .....	43
Tabelle 9: Häufigkeiten CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score .....	43
Tabelle 10: Medikamentöse Therapie des AFs vor PVI.....	44
Tabelle 11: Start-AHI – Verteilung nach AHI Klassen .....	44
Tabelle 12: Start-AHI 3-Monats-Follow-Up LZ-EKG Kreuztabelle.....	46
Tabelle 13: Start-AHI 12-Monats-Follow-Up LZ EKG Kreuztabelle .....	47
Tabelle 14: Rezidivausprägung 3-Monats-Follow-Up .....	48
Tabelle 15: Rezidivausprägung 12-Monats-Follow-Up .....	49
Tabelle 16: Auswertung des 3-Monats-Follow-Ups nach AHI-Gruppen .....	49
Tabelle 17: Auswertung des 12-Monats-Follow-Ups nach AHI-Gruppen .....	50
Tabelle 18: Entwicklung Rezidivfreiheit (SR) zwischen 3-Monats-FU und 12-Monats-FU .....	51
Tabelle 19: Zeitliche Entwicklung Rezidiv zwischen 3-Monats-FU und 12-Monats-FU AHI Gruppen .....	51
Tabelle 20: Untersuchung weiterer Prädiktoren für die Erlangung der Rezidivfreiheit (SR) nach 3 Monaten .....	52
Tabelle 21: Untersuchung weiterer Prädiktoren für die Erlangung der Rezidivfreiheit (SR) nach 12 Monaten .....	53
Tabelle 22: Shapiro-Wilk-Test – Prüfung auf Normalverteilung 3-Monats-FU .....	54
Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test – Prüfung der SR/AF-Gruppe auf Patientencharakteristika-Unterschiede-3-Monats-FU.....	54
Tabelle 24: Shapiro-Wilk-Test – Prüfung auf Normalverteilung 12-Monats-FU .....	54
Tabelle 25: Mann-Whitney-U-Test-Prüfung der SR/AF-Gruppe auf Patientencharakteristika-Unterschiede 12-Monats-FU .....	55
Tabelle 26: Kollinearitätsstatistik - Abhängige Variable: 3- und 12-Monats-Follow-Up .....	55
Tabelle 27: Logistische Regression - 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	56
Tabelle 28: Logistische Regression -12-Monats-Follow-Up-Untersuchung .....	57
Tabelle 29: Vergleich Patientenkollektiv ESC-EHRA- und SNORE-AF-Studie.....	59

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Akute Wiederherstellung des Sinusrhythmus .....	24
Abbildung 2: Rhythmuskontroll-Therapie bei symptomatischen Patienten.....	25
Abbildung 3: Einfaches Screeninggerät ApneaLink™Air der Firma ResMed .....	34
Abbildung 4: Fallzahlübersicht .....	39
Abbildung 5: Histogramm Alter der Studienteilnehmer .....	40
Abbildung 6: Histogramm BMI-Verteilung.....	40
Abbildung 7: BMI - Adipositas Klassen.....	41
Abbildung 8: LA-size cm <sup>2</sup> .....	41
Abbildung 9: LV-F .....	42
Abbildung 10: Balkendiagramm Häufigkeit Start-AHI Klassen .....	45
Abbildung 11: Histogramm Start-AHI .....	45



## **1 Einleitung**

Vorhofflimmern (AF) ist weltweit die häufigste Herzrhythmusstörung. Mehr als 1-2% (Go et al. 2001; Stewart et al. 2001) der Bevölkerung leidet an dieser supraventrikulären Tachyarrhythmie. Diese Arbeit konzentriert sich auf das paroxysmale Vorhofflimmern (pAF). Verschiedene kardiale und extrakardiale Risikofaktoren liegen für diese Erkrankung vor.

Ein etablierter Risikofaktor für die Entwicklung eines AF ist die obstruktive Schlafapnoe (OSA)(Kirchhof et al. 2016). In der Gesamtbevölkerung sind ca. 3-7% (Punjabi 2008) von dieser Atemstörung betroffen. Ähnlich wie bei AF bleibt ein Großteil der OSA unterdiagnostiziert (Flemons et al. 1999). Durch ein Screening-Verfahren besteht die Möglichkeit frühzeitig einen pathologischen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) zu ermitteln, der hinweisend auf eine mögliche OSA ist. In der durchgeführten SNORE-AF-Studie wird als zentrale Fragestellung untersucht, wie hoch der Therapieerfolg einer antralen Pulmonalvenenisolation ggfs. mit Substratmodifikationen (Complex Fractionated Atrial Electrogram- CFAE) mittels Katheterablation bei paroxysmalen AF-Patienten mit einem zusätzlichen gescreenten pathologischen AHI ist.

### **1.1 Vorhofflimmern**

#### **1.1.1 Definition**

AF ist eine supraventrikuläre Rhythmusstörung. Aufgrund der hohen Vorhoffrequenz von mehr als 300 Schlägen/min spricht man von einer Tachyarrhythmie, die zu elektrisch unkoordinierten Vorhofaktivitäten führt und damit eine koordinierte Überleitung zum Ventrikel versagt. Abhängig vom Atrioventrikularknoten (AVN) und den Leitungsbahnen erfolgt die Taktgabe für die Ventrikel. Je nach Frequenz wird unterschieden zwischen bradykardem AF, auch Bradyarrhythmia absoluta genannt, sowie normofrequentem und tachykardem AF, bekannt als Arrhythmia absoluta (European Heart Rhythm et al. 2010; Nattel 2002). Die nicht-synchrone elektrische Erregung in Vorhöfen spiegelt sich im Elektrokardiogramm als kleine oszillierende, aufeinanderfolgende Wellen wider. Diese werden als Flimmerwellen bezeichnet. Es zeigt sich somit keine P-Welle mehr. Die RR Intervalle sind aufgrund der unregelmäßigen elektrischen Überleitung von Vorhof zu Kammer nicht mehr in gleichen Abständen zueinander vorhanden (Camm et al. 2010).

#### **1.1.2 Klassifikation**

Das Vorhofflimmern wird in verschiedene Klassen eingeteilt. Nach der European Society of Cardiology (ESC) wird eine Gruppeneinteilung nach Häufigkeit und

Dauer des Auftretens vorgenommen, sowie nach dem klinischen und dem möglichen pathologischen Erscheinungsbild (Kirchhof et al. 2016).

Jedes noch nicht bekannte AF wird als erstmals diagnostiziertes AF benannt. Je nach Häufigkeit und Dauer des Auftretens wird das AF in ein

- paroxysmales AF,
- persistierendes AF,
- langanhaltend persistierendes AF oder
- permanentes AF

eingeteilt.

In den früheren veröffentlichten Leitlinien der ESC musste das paroxysmale AF innerhalb von 7 Tagen selbst limitierend sein, oft in 48 Stunden (Fuster et al. 2011). Dies wurde in den aktuellen ESC Guidelines von 2016 geändert. Ein paroxysmales AF wird auch dann als solches bezeichnet, wenn es innerhalb der 7 Tage durch Behandlung erfolgreich kardiovertiert wird.

Im Gegensatz zum paroxysmalen AF besteht beim persistierenden AF keine Möglichkeit auf Spontankonversion, wohl aber durch therapeutisches Eingreifen in Form von medikamentöser oder elektrischer Kardioversion. Die Arrhythmie dauert mindestens 7 Tage. Das langanhaltend persistierende AF hat eine Arrhythmie-Dauer von mindestens einem Jahr, bis man sich für eine therapeutische Behandlung entscheidet. Das permanente AF klassifiziert sich durch ein Dauervorhofflimmern, das keinen Kardioversionserfolg vorweisen kann. Es wird vom Patienten und Arzt als solches akzeptiert (Kirchhof et al. 2016). Unterschiedliche klinische Erscheinungsbilder und verschiedene auslösende Pathologien können ein gleiches AF-Muster bei Patienten in der Diagnosestellung zeigen. So teilt das ESC seit 2012 zusätzlich AF-Typen nach Klinik und Pathologie ein. Man erhofft sich hierdurch einen besseren Behandlungsansatz (Fabritz et al. 2016).

**Tabelle 1: AF Typen im klinischen Alltag**

<b>AF-Typ</b>	<b>Klinisches Erscheinungsbild</b>	<b>Mögliche Pathophysiologie</b>
Das AF als Folge einer strukturellen Herzerkrankung	Ausgelöst durch Hypertonie mit Linksventrikulärer Hypertrophie oder systolischer und diastolischer linksventrikulärer Dysfunktion	Erhöhter Vorhofdruck und strukturelles Remodeling des Vorhofs, zusammen mit einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems und des Renin-Angiotensin-Systems
Das fokale AF	Gekennzeichnet durch häufige, kurze Episoden von paroxysmalem AF. Betroffen sind hauptsächlich jüngere Patienten.	An den Pulmonalvenen existierende Triggerpunkte lösen AF aus. Auch Reentry-Mechanismen werden dieser Kategorie zugeordnet
Das polygene AF	Im frühen Patientenalter einsetzendes AF	Je nach Genveränderung kann das Behandlungsergebnis beeinflusst werden
Das postoperative AF	Neu auftretendes AF bei ursprünglichen Sinusrhythmus-Patienten vor allem nach Operationen am Herzen	Körperliche Belastungen während des operativen Eingriffs können der mögliche Auslöser sein. Die wesentlichen Faktoren können Entzündung, oxidativer Stress im Vorhof, hoher Sympathikotonus oder Elektrolytveränderungen sein
Das AF bei einer Mitralstenose oder bei einer Herzklappenprothese	Kann nach Mittelklappenchirurgie oder anderen Klappenerkrankungen auftreten	Stenosebedingt kommt es zur Druck- und Volumenbelastung, die eine Vorhofvergrößerung und oftmals ein Remodeling nach sich ziehen.
Das AF bei Sportlern	Durch eine hohe Trainings- und Leistungsintensität kann ein meist paroxysmales AF entstehen	Erhöhung des Vagotonus und des Vorhofvolumens
Das monogene AF	Bei Vorliegen von extremen Kardiomyopathien inclusive Ionenkanalerkrankungen	Die hierdurch entstehenden Arrhythmien können zu einem plötzlichen Herztod beitragen

In Anlehnung an die ESC-Guidelines 2016 (Kirchhof et al. 2016)

### **1.1.3 Epidemiologie**

Vorhofflimmern ist die häufigste Herzrhythmusstörung mit starker klinischer Relevanz (Chugh et al. 2014). 2010 lag die geschätzte Prävalenz bei 0,4% - 1% der Allgemeinbevölkerung (Fuster et al. 2011). Jeder vierte Erwachsene im mittleren Erwachsenenalter (40. Lebensjahr) hat das Risiko, im Verlauf seines Lebens

Vorhofflimmern zu entwickeln (Lloyd-Jones, DM 2004). Mit steigendem Lebensalter steigt die Inzidenz. So liegt die Prävalenz bei Personen unter 55 Jahren bei 0,1%, ab dem 60. Lebensjahr liegt sie bei 3,8% und ab dem 80. Lebensjahr bei 9% (Go et al. 2001). Das mediane Alter bei Patienten mit Vorhofflimmern liegt bei 75 Jahren, ca. 70% sind zwischen 65 und 85 Jahre alt (Fuster et al. 2011). Männer sind häufiger betroffen als Frauen (Go et al. 2001). Die in Deutschland erhobene Gutenberg-Studie, gestartet 2007, mit einer Alterstratifizierung von 35-74 Jahren gibt die Prävalenz wie folgt an: 0,7% im Alter von 35-44 Jahren und 10,6% bei den 65-74-Jährigen. Auch hier waren Männer häufiger betroffen als Frauen (Schnabel et al. 2012). Da viele Patienten zunächst nicht an starken Symptomen leiden, gehen Experten von einer weitaus größeren Zahl der Betroffenen aus (Fitzmaurice et al. 2007; Rho & Page 2005).

Insgesamt beobachtet man einen Anstieg der Prävalenz, hier spielen unter anderem eine erhöhte Lebenserwartung, als auch eine verbesserte Diagnostik und ein neues, stärkeres Bewusstsein für die Erkrankung eine Rolle (Fitzmaurice et al. 2007; Lloyd-Jones et al. 2004; Rho & Page 2005). Schätzungen zu Folge soll sich die Prävalenz in den nächsten 20-30 Jahren verdoppeln (Miyasaka et al. 2006).

Mit AF werden kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität in Verbindung gebracht. So zeigte die Framingham Studie, dass Patienten mit AF eine zweifach erhöhte kardiovaskuläre Sterblichkeit haben, als Patienten im Sinusrhythmus (SR) (Kannel et al. 1982). Verbundene Komplikationen durch AF sind eine linksventrikuläre Dysfunktion im Sinne einer Herzinsuffizienz, Lebensstileinschränkungen, kognitive Defizite und vaskuläre Demenz, als auch Schlaganfälle (Kirchhof et al. 2016). Verbunden mit den o.g. Komplikationen entstehen hohe Kosten für das Gesundheitssystem. So rechnete man 2009 mit durchschnittlich 827 EUR pro AF-Patient, bei den damals geschätzten 800.000 AF-Patienten in Deutschland wurde eine Summe von über 660 Millionen für die deutschen gesetzlichen Krankenkassen kalkuliert (McBride et al. 2009).

#### **1.1.4 Pathophysiologie / Ätiologie**

Die Entstehung und Aufrechterhaltung von AF ist aufgrund seiner komplexen Pathophysiologie noch nicht abschließend geklärt. Auf der Forschungsebene der Elektrophysiologie werden vorwiegend zwei Theorien vertreten. Der wieder-eintretende Mechanismus (Multiple Wavelet Theorie, Leading-Circle-Theorie oder Rotoren Mechanismus) und der fokale Mechanismus (repetitive ektopische Entladungen durch einen Trigger). Die beiden Theorien schließen sich gegenseitig nicht aus, sondern werden teils auch im Zusammenspiel betrachtet.

#### 1.1.4.1 Wiedereintretender Mechanismus

Moe und Abildskov beschrieben 1959 die „Multiple wavelet hypothesis“. Im Vorhof bilden sich multiple unabhängige elektrische Erregungskreise, die hiervon ausgehenden Wellenfronten durchziehen den Vorhof, brechen auf und verbinden sich erneut. Dadurch entstehen selbsterhaltene Tochterwellen und es kommt zum Reentry-Phänomen.

Wie viele Wellen entstehen, ist abhängig von der Refraktärzeit der Myozyten, der Atriummasse und der Leitungsgeschwindigkeit im Vorhof. Eine vermehrte Ausbildung von Reentries führt zur Aufrechterhaltung von AF. Begünstigt wird es durch eine große Vorhofmasse mit einer kurzen Refraktärperiode und einer verzögerten Leitung (Moe & Abildskov 1959; Moe et al. 1964).

In weiteren Mapping-Untersuchungen bestätigten Allesie und Kollegen Moes Hypothese. Sie zeigten darüber hinaus, dass die Reentry-Erregungen, ausgehend von einer führenden Erregungswelle, um Bezirke mit funktionellem Erregungsblock herum zirkeln. Durch diesen refraktären Bereich entsteht eine funktionelle Barriere, ähnlich einer anatomischen Barriere, wie zum Beispiel eine Narbe. Sie kann den Reentry-Mechanismus aufrechterhalten. Der unidirektionale Block im Gewebe ermöglicht, dass Tochterwellen von der führenden Erregungswelle sich gleichzeitig radial nach außen ausbreiten, um das angrenzende Myokard zu erregen, und sich radial nach innen bewegen. Es wird eine kontinuierliche Refraktärität durch Auslöschung und Wiedereintritt der Wellen aufgebaut. So wurde der Begriff des Leading-Circle geprägt (M. A. Allesie et al. 1977; Waks & Josephson 2014).

Um AF stabil zu halten, liegt die kritische Anzahl der Reentries bei 3-6 in beiden Vorhöfen (M. Allesie et al. 1985). Weitere Reentry-Muster wurden entwickelt. Mit der „Spiral wave theory“, liegt eine spiralförmige Ausbreitung einer Erregungswelle vor, hier ist kein refraktärer Kern notwendig, es wird um einen imaginären Kern gekreist. In anatomischen Strukturen kann ein Ankerpunkt gefunden werden, so dass eine stationäre Kreisung erfolgt (Ikeda et al. 1997; Pertsov et al. 1993; Wu et al. 1998). Das Fortbestehen des Reentry-Mechanismus von Spiralwellen hängt von der Krümmung der Wellenfronten an der Spitze der Spirale ab (Cabo et al. 1994).

Durch eine senkrechte Kollision der Wellenfront mit dem hinteren Teil einer anderen Welle wird idealerweise ein Richtungswechsel provoziert, der von refraktären zu depolarisierbaren Gewebe führt und die Wellen vereinigen lässt (Comtois et al. 2005; Schotten et al. 2011).

Unabhängig von den verschiedenen Reentry-Mustern spielt die Wellenlänge, die man als Produkt aus Erregungsleitungsgeschwindigkeit und Refraktärperiode definiert, eine entscheidende Rolle beim Induzieren des Vorhofflimmerns.

Rensma, Allesie und Kollegen zeigten experimentell an einem Hundeherz, dass eine verkürzte Wellenlänge unter 7,8 cm eine Induktion des Vorhofflimmerns provoziert. Es muss also bei der kreisenden Wellenlänge eine Verkürzung vorliegen, so dass zwischen Front und Ende der Erregungswelle wieder erregbares Gewebe zur Verfügung steht (Rensma et al. 1988).

Zudem wird in einigen Forschungsberichten immer mehr von Rotoren gesprochen. Es ist eine Weiterentwicklung der oben genannten Theorien. Es handelt sich um eine Art rotierenden Motor, der zu spiralförmigen Wellen führt, die dann über die Vorhöfe laufen (Jalife 2003). Die Rotoren können gut lokalisiert und stabil erscheinen, sie können aber auch driften und instabil sein (Swarup et al. 2014). Dieses Phänomen beobachtete man insbesondere in der Region der linken hinteren Vorhofwand in Nachbarschaft zur Pulmonalvene (Jalife 2003).

#### **1.1.4.2 Fokaler Mechanismus**

Die Pulmonalvenen (PV) spielen als Ort des Auslösens von AF eine große Rolle. Von hier aus triggern ektope, spontane elektrische Aktivitäten. Haissaguerre und Kollegen zeigten in einer Studie, dass bei 94% der teilnehmenden AF-Patienten ektope Aktivitäten vom Bereich der Pulmonalostien des linken Vorhofs ausgingen. Mit einer Radiofrequenzablation am Ursprungsort der ektopen Aktivitäten konnte man AF terminieren. Es zeigte sich in einem 8 Monats-Follow-Up, dass bei 62% der behandelten Patienten kein wiederholtes AF auftrat. Es handelt sich hier um Patienten mit paroxysmalem AF (Haissaguerre et al. 1998).

Ausgehend vom linken Vorhof überziehen myokardfaserartige Zellen die Pulmonalvenen (PV) (Ho et al. 1999; Weiss et al. 2002). Diese Zellen weisen eine teils veränderte Morphologie zu den typischen Vorhofzellen auf, zudem auch eine spezielle Calciumregulierung, die man auch im Sinusknoten finden kann. Des Weiteren zeigt eine geringe Anzahl der Zellen teils auch eine spontane Aktivität (Jones et al. 2008). Fokale Aktivitäten werden hauptsächlich durch die Abnormalität der Calciumregulierung und eine damit verbundene späte Nachdepolarisation ausgelöst (Voigt & Dobrev 2012). Stressoren wie Vorhofdilatationen und neuronale Aktivierungen begünstigen dies weiter.

#### **1.1.5 Remodeling**

Durch mehrfach auftretendes AF kommt es zu zahlreichen Umbauprozessen im Herzgewebe. Es zeigen sich strukturelle und funktionelle Veränderungen, die aufgrund elektrophysiologischer und autonomer Remodelierung entstehen und atriale Arrhythmien weiter fördern. In Folge zeigen sich eine erhöhte Herzfrequenz mit hämodynamischen Veränderungen, als auch inflammatorische Umbauprozesse. Erkrankungen, wie zum Beispiel Herzinsuffizienz, vaskuläre

Demenz und ein erhöhtes Schlaganfallrisiko entstehen, bzw. zeigen einen progredienten Verlauf (M. Allesie et al. 2002; Munger et al. 2014).

#### **1.1.5.1 Elektrophysiologisches Remodeling**

Die Expression und Funktion der Ionenkanäle werden durch AF so verändert, dass es zur Aufrechterhaltung der Arrhythmie beiträgt.

Durch erhöhte Entladungsfrequenzen unter AF, strömt massiv Calcium ( $\text{Ca}^{2+}$ ) in die Zelle. Damit keine bedrohliche  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung in der Zelle entsteht, wird gleichzeitig eine Art Schutzmechanismus aktiviert, der den  $\text{Ca}^{2+}$ -Eintritt in die Zelle reduziert (Iwasaki et al. 2011). Der Mechanismus initiiert eine Suppression der L-Typ Calciumkanäle und eine Verbesserung des zelleinwärts gerichteten Kaliumstroms, um die Dauer des Aktionspotenzials zu verkürzen (M. Allesie et al. 2002; Iwasaki et al. 2011; Schotten et al. 2011).

Kürzere Aktionspotenziale bedeuten weniger  $\text{Ca}^{2+}$ , gleichzeitig ermöglichen sie aber auch die Aufrechterhaltung von Reentry-Mechanismen, wodurch die Anfälligkeit für Arrhythmien im Vorhof gesteigert wird.

#### **1.1.5.2 Strukturelles Remodeling**

Auch strukturelle Umbauprozesse im Gewebe der Vorhöfe werden durch AF induziert. So kommt es zur Entstehung von Fibrosearealen (Burstein & Nattel 2008). Risikofaktoren, die mit AF-Patienten vergesellschaftet sind (Kirchhof et al. 2016; Schotten et al. 2011), wie Hypertonie (Kistler et al. 2006), Kardiomyopathien (Ohtani et al. 1995), Diabetes mellitus (Saito et al. 2014), Adipositas (Mahajan et al. 2015) sowie das obstruktive und zentrale Schlafapnoe Syndrom (Dzeshka et al. 2015) fördern auch die exzessive Bildung von Fibroblasten. Der fließende Übergang zwischen den Muskelbündeln wird durch die Fibrose aufgehoben. Gleichzeitig erfolgt eine erschwerte Leitungsaktivität (Verheule et al. 2013). Eine Art Isolation der Vorhofmyozyten entsteht. Diese Hindernisse wirken sich entsprechend auf die Wellenfrontform aus, so dass Rotoren provoziert werden können (Tanaka et al. 2007).

Auch atriale Fettinfiltrationen (Mahajan et al. 2015), Entzündungsreaktionen (Chung et al. 2001), Myozytenhypertrophie (Schotten et al. 2001), Nekrose (Aime-Sempe et al. 1999) und Amyloidose (Rocken et al. 2002), sowie eine Umverteilung von Gap junctions (van der Velden et al. 2000) und mikrovaskulären Veränderungen (Skalidis et al. 2008) spielen eine Rolle beim strukturellen Remodeling. Es baut sich durch die Remodelingprozesse ein teils irreversibles Substrat für AF auf (Shinagawa et al. 2002). Wichtig ist daher ein schneller

Therapiebeginn bei Auftreten von AF, so dass Umbauprozesse nicht weiter fortschreiten können.

### **1.1.5.3 Rolle des autonomen Nervensystems**

Das autonome Nervensystem spielt bei der Innervation des Herzens eine große Rolle. Zur Entstehung und Aufrechterhaltung von AF trägt auch ein Ungleichgewicht zwischen Sympathikus und Parasympathikus bei.

Histologisch zeigen sich im Bereich der Pulmonalvenen, der Marshallvene und der linken posterioren Atriumwand eine Vielzahl von autonomen Nerven. Die Nervendichte ist am Übergang vom Atrium zu den Pulmonalvenen am größten (Tan et al. 2006), davon haben ca. 30% der Ganglienzellen ein adrenergisches Ansprechen. Ein rein selektives, ausgeglichenes Eliminieren von ausschließlich sympathischen oder parasympathischen Nervenfasern über eine Katheterablation wird hierdurch erschwert (Chen et al. 2014). Eine vagale Stimulation, welche überwiegend bei jüngeren Patienten ohne strukturelle Herzerkrankungen vorkommt, verkürzt uneinheitlich die absolute Refraktärzeit. Dadurch wird ein Substrat für den Reentry-Mechanismus geschaffen (Chen & Tan 2007; Nemirovsky et al. 2008). Eine vermehrte Aktivierung durch den Sympathikus erhöht die  $Ca^{2+}$ -Aufnahme und die spontane  $Ca^{2+}$ -Freisetzung aus dem sarkoplasmatischen Retikulum, welches ebenfalls eine Arrhythmie befeuert (Scherlag et al. 2005).

In Regionen von ganglionärem Plexus sind sogenannte Complex fractionated atrial electrograms (CFAE) häufig auffindbar. Sie identifizieren sich in einem Elektrogramm mit zwei fraktionierten Ausschlägen oder einer verlängerten Wellenlänge von mehr als 120 ms (Nademanee et al. 2004). Diese Potenziale weisen auf Bereiche mit einer verlangsamten Leitungsfähigkeit und einer uneinheitlichen Wellenausbreitung hin, was Reentry-Mechanismen begünstigt und vorzeitige Einfälle von Erregungen zulässt (Konings et al. 1997). Dies sind Eigenschaften, die ein Aufrechterhalten von AF unterstützen und aufgrund ihrer engen Beziehung durch das autonome Nervensystem befeuert werden (Nademanee et al. 2010; Nademanee et al. 2004).

Bei pathologischen Veränderungen des Herzens, zum Beispiel ausgelöst durch einen Myokardinfarkt, kann es zur Veränderung der kardialen autonomen Innervation kommen. Es erfolgt eine erhöhte Ausschüttung eines Nervenwachstumsfaktors, mit dem eine Zunahme der Dichte von sympathischen und parasympathischen Ganglienzellen erfolgt. Durch die erhöhte Nervenaktivität kann es zu einer Entwicklung von Vorhofflimmern kommen. Auch das AF selbst trägt zum neuronalen Remodeling bei (Chen et al. 2014).



### **1.1.6 Genetische Komponenten**

Familiär gehäuftes Auftreten von AF oder aber auch das Auftreten von AF in einem frühen Patientenalter ohne begleitende kardiovaskuläre Erkrankungen geben den Anlass, an eine genetische Veranlagung für AF zu denken.

Mehrere genetische Veränderungen sind mit dem Auftreten von AF assoziiert. Beispielsweise konnte gezeigt werden, dass genetische Veränderungen in der Nachbarschaft des Transmitterfaktors-2-Gens (Pitx2 paired-like homeodomain transcription factor) auf dem Chromosom 4q25, mit einem 7-fach höheren Risiko für AF einhergehen. Hierbei sind meist genetische Veränderungen im Bereich von Transkriptionsfaktoren für Ionen-kanäle und Zellsignalmoleküle involviert (Ellinor et al. 2012; Fox et al. 2004; Kirchhof et al. 2016).

### **1.1.7 Risikofaktoren für Vorhofflimmern**

Kardiale als auch extrakardiale Erkrankungen können prädisponierend für die Entstehung von AF sein.

#### **1.1.7.1 Kardiale Erkrankungen**

Die Herzinsuffizienz zählt nach heutigem Kenntnisstand zu den stärksten Risikofaktoren für AF. So haben Männer ein 4,5-faches und Frauen ein 5,9-faches Risiko zusätzlich zu dieser Erkrankung AF zu entwickeln (Benjamin et al. 1994; Wang et al. 2004). Mit Fortschreiten der Herzinsuffizienz steigt auch die Anzahl der AF-Patienten. So konnte die Häufigkeit des Auftretens von AF wie folgt dokumentiert werden:

- NYHA-Stadium I 4,2%
  - NYHA-Stadium II-III 14,4% - 15,4%
  - NYHA-Stadium IV 49,8%
- (Maisel & Stevenson 2003; Nabauer et al. 2009)

Zudem liegt bei 68,9% der AF-Patienten eine arterielle Hypertonie vor. Als Komplikation einer länger bestehenden unbehandelten Hypertonie kann es zu einer hypertensiven Herzkrankheit kommen, die durch strukturelle Veränderungen zu einer Herzinsuffizienz führen kann.

Bei 27,7% der AF-Patienten zeigen sich zudem Herzklappenerkrankungen, die meist mittels der Echokardiografie festgestellt werden (Nabauer et al. 2009). Auch eine koronare Herzerkrankung liegt bei 26,8 % der AF-Patienten vor. Jegliche Art von strukturellen Veränderungen am Herzen in Form von Vernarbungen oder auch

Dehnungen und Hypertrophien können zu AF führen. So weisen 7,2% der AF-Patienten eine Kardiomyopathie auf (Nabauer et al. 2009).

### **1.1.7.2 Extrakardiale Erkrankungen**

Des Weiteren können Erkrankungen, die eine Rechtsherzbelastung hervorrufen, wie zum Beispiel die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), mit AF vergesellschaftet sein (10,4%). Auch chronische Nierenerkrankungen (9,0-20,0%) (Hart et al. 2013; Nabauer et al. 2009), Hypothyreose (5,0%), Hyperthyreose (3,9%) und kardiovaskuläre Risikofaktoren wie Diabetes mellitus (20,5%), Hyperlipidämie (48,3%), Nikotinabusus (11,6%) oder eine familiäre KHK-Disposition (27,5%), sind bei AF-Patienten zu finden (Nabauer et al. 2009). Ein erhöhter Body-Mass-Index (BMI) geht mit einer Vergrößerung des linken Vorhofes einher, dementsprechend ist dies ebenfalls prädisponierend für AF (Wang et al. 2004).

Auch die obstruktive Schlafapnoe (OSA) wird mit AF in Verbindung gebracht (Dimitri et al. 2012; Gami et al. 2004). Durch die OSA kommt es zu rezidivierenden Hypoxien und Hyperkapnien, welche Entzündungsprozesse sowie eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems hervorrufen. Hierbei werden verschiedene pathophysiologische Mechanismen angestoßen, die AF befeuern können (Dzeshka et al. 2015; Lin et al. 2012; Linz 2012). Epidemiologisch ist die OSA oft eine unterdiagnostizierte Erkrankung, so dass das Bestehen als Begleiterkrankung sicherlich in einem viel höherem Maße vorhanden ist.

Weitere auslösende Ursachen für AF sind unter anderem medikamentöse Intoxikationen. Hierunter fallen direkte und indirekte Sympathomimetika sowie Parasympahtolytika. Das „Holiday-Heart-Syndrom“ kann durch ausgiebigen Alkoholexzess über Tage ebenfalls AF provozieren (Kirchhof et al. 2016; Menz et al. 1996).

### **1.1.8 Klinik**

Ein Großteil der Patienten mit AF sind asymptomatisch (Fitzmaurice et al. 2007; Rho & Page 2005). So zeigt sich häufig erst nach abgelaufenen arteriellen Embolien, wie zum Beispiel bei einer TIA oder einem Schlaganfall, ein nicht erkanntes AF ursächlich (Fuster et al. 2006). Auch Routineuntersuchungen mittels EKG dokumentieren oft ein zuvor nicht bekanntes AF (Camm et al. 2010).

Patienten mit Symptomatik berichten häufig von Herzstolpern, Herzrasen, Herzflattern im Hals sowie unregelmäßigem Puls. Auch Schwindel und Synkopen treten teilweise auf. In manchen Fällen begleiten auch Angst und eine innere

Unruhe den AF-Patienten. Anamnestisch wird teilweise auch von einem Leistungsabfall im Alltag gesprochen. Im Jahr 2010 wurde von der Europäischen Herzrhythmus Gesellschaft die EHRA-Klassifikation (European Heart Rhythm Association) in die ESC-Leitlinien aufgenommen (Camm et al. 2010). Die Klassifikation spiegelt die anamnestische Symptomatik im Patientenalltag wider, ähnlich der NYHA-Stadien bei der Herzinsuffizienz. Diese soll bei der Entscheidung über Therapiemöglichkeiten hilfreich sein.

**Tabelle 2: EHRA Klassifikation AF-Symptomatik**

Stadium	Symptome
EHRA I	Keinerlei Beschwerden
EHRA II a	leichte Beschwerden, die aber die Alltagsfähigkeit nicht beeinträchtigen
EHRA II b	mittelschwere Beschwerden, auch hier liegen keinerlei Einschränkungen in der Alltagsfähigkeit vor, die AF-Symptomatik wird aber als störend empfunden
EHRA III	schwere Beschwerden, die Alltagsfähigkeit ist beeinträchtigt
EHRA IV	massive Beschwerden, es besteht keinerlei Alltagsfähigkeit mehr

(Wynn et al. 2014)

### 1.1.9 Diagnostik

Eine ausführliche Anamnese ist zu erheben. Die vollständige Krankheitsgeschichte kann Auskunft über bestehende typische Begleiterkrankungen von AF geben, als auch extrakardiale oder kardiale Risikofaktoren des Patienten aufzeigen. Zudem sollte die Familienanamnese mit Schwerpunkt auf Herzerkrankungen erfragt werden. Die Abschätzung des Schlaganfallrisikos als auch mögliche Symptome, die der Patient verspürt, sollten aufgenommen werden. Hierbei sind Dauer und Häufigkeit der Episoden und vermutliche Auslöser von Bedeutung. Auch ist es zu empfehlen die EHRA-Klassifikation anzuwenden. Bei der körperlichen Untersuchung sollte bei der Auskultation auf mögliche Klappenvitien und bei der Palpation unter anderem auf schnelle, unregelmäßige Pulsationen geachtet werden. In der ersten Labordiagnostik sind Schilddrüsen-, Nierenfunktions- und Elektrolytwerte, aber auch Herzenzyme, Gerinnungsparameter, ggf. auch Infektparameter im Serum zu beurteilen.

Die Diagnose AF wird aber erst durch eine EKG-Dokumentation belegt. Hier sind fehlende P-Wellen, Flimmerwellen, unregelmäßige RR-Intervalle sowie schmale QRS-Komplexe beweisend. Die Frequenz kann Hinweis auf eine Tachyarrhythmia absoluta (>100/min) oder eine Bradyarrhythmia absoluta (<50-60/min) geben. Sollte keine Dokumentation im 12-Kanal-EKG möglich sein, der Verdacht einer Rhythmusstörung aber weiterhin bestehen, so kann zur Detektion ein Langzeit-EKG oder gar ein Event-Recorder genutzt werden.

Ebenfalls sollte eine transthorakale Echokardiografie durchgeführt werden, um strukturelle Erkrankungen, wie beispielsweise Klappenvitien zu identifizieren und die Größe und Funktion des linken Ventrikels systolisch und diastolisch geprüft werden. Weiterhin sollte auch die Größe des linken Vorhofs kontrolliert werden. Vor einer rhythmisierenden Therapie sollten intrakardiale Thromben im linken Vorhofsohr mittels transösophagealer Echokardiographie (TOE) ausgeschlossen werden (Kirchhof et al. 2016).

#### **1.1.10 Therapie**

Die mit AF verbundenen Risiken, Komplikationen und Symptome sollen durch eine adäquate Therapie reduziert werden. Initial vorrangige Therapieziele sind eine patientengerechte Thromboembolieprophylaxe zur Verhinderung von Schlaganfällen und eine Frequenzkontrolle, um zu hohe Kammerfrequenzen zu vermeiden. Die Wiederherstellung vom SR sollte dem Patienten bei Möglichkeit auf jeden Fall angeboten werden. In weiteren Schritten sollten diagnostisch gefundene Risikofaktoren und Begleiterkrankungen für AF behandelt werden.

##### **1.1.10.1 Thromboembolieprophylaxe**

AF-Patienten haben ein 1,5- bis 2-fach erhöhtes Mortalitätsrisiko. Etwa 20,0-30,0% aller Schlaganfälle sind mit AF assoziiert (Kirchhof et al. 2016; Lip et al. 2014). Mit Hilfe eines Bewertungsschemas wird das Schlaganfallrisiko des Patienten abgeschätzt. Im täglichen Klinikalltag wählt man hierzu meist den CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score. Die Abkürzung steht mit den jeweiligen Anfangsbuchstaben für die Risikofaktoren „Congestive heart failure, Hypertension, Age, Diabetes mellitus and Stroke/TIA, Vascular disease, Age, Sex category“. Mit Hilfe eines Punktesystems werden die patientenbezogenen Daten risikoklassifiziert.

**Tabelle 3: CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score**

Abkürzung	Risikofaktor	Punktwert
C	Chronische Herzinsuffizienz* oder linksventrikuläre Dysfunktion	1
H	Hypertonus (arterielle Hypertonie)	1
A <sub>2</sub>	Alter ≥ 75 Jahre	2
D	Diabetes mellitus	1
S <sub>2</sub>	Schlaganfall/TIA/Thromboembolie	2
V	Vaskuläre Vorerkrankung, KHK, periphere arterielle Verschlusskrankheit oder Aortenplaque	1
A	Alter 65 - 74 Jahre	1
Sc	Sex Category: Weibliches Geschlecht	1
<b>*Auch Mittelklappenvitien stellen eine Indikation zur Antikoagulation dar</b>		

(Kirchhof et al. 2016)

Risikopatienten empfiehlt man eine Thromboembolieprophylaxe durch die Einnahme von oralen Antikoagulantien (OAK). Zu diesen Medikamenten zählen die Vitamin-K-Antagonisten (VKA) sowie die neuen oralen Antikoagulantien (NOAK), wie z.B. die direkten Faktor-Xa-Inhibitoren (Rivaroxaban, Apixaban, Edoxaban) und der direkte Thrombinhemmer Dabigatran. Die Minimierung des Schlaganfallrisikos durch Einnahme dieser Medikamente konnte in zahlreichen Studien bewiesen werden (Nabauer et al. 2009; Ruff et al. 2014). Ab wann eine orale Antikoagulation empfohlen wird, ist abhängig vom Score Wert. Bei Männern ab einem Score Wert von  $\geq 2$  und Frauen ab einem Score Wert von  $\geq 3$  liegt eine Indikation für die Einnahme vor. Liegt ein CHAD<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score bei Männern von 1 bzw. bei Frauen von 2 vor, sollte die Indikation einer Antikoagulation nach individueller Nutzen-Risiko-Abwägung entschieden werden. Zusätzlich kann man Parameter wie hochsensitives Troponin (cTn-hs) und atriales natriuretisches Peptid (ANP) zur Einschätzung nutzen (Kirchhof et al. 2016). Liegt bei Männern der Score Wert bei 0 und bei Frauen bei 1, besteht kein Grund zur Antikoagulation. In der aktuellen ESC-Leitlinie von 2016 ist das weibliche Geschlecht somit alleinstehend kein relevanter Thromboembolierisikofaktor beim CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score mehr (Mikkelsen et al. 2012; Wagstaff et al. 2014).

Individuell, nach gesundheitlichem Patientenstatus, wird die jeweilige OAK ausgewählt. So spielen bekannte kardiale Vorbelastungen, gastrointestinale Blutungen, Niereninsuffizienz, stattgehabte intrakranielle Blutungen etc. eine Rolle. Das erhöhte Blutungsrisiko, insbesondere das intrakranielle, welches man mit der Einnahme von OAKs eingeht, muss gegenüber dem Schlaganfallrisiko immer abgewogen werden. Auch hier nutzt man im Klinikalltag gerne ein Scoringssystem, bevorzugt den HAS-BLED-SCORE. Die Anfangsbuchstaben der Abkürzungen stehen für Hypertonus, Abnorme Funktion von Niere oder Leber, Blutungsneigung (z.B. Hämophilie), labile INR-Werte (unter Therapie mit Vitamin

K-Antagonisten), elderly, Alter > 65 Jahre, Drogen (Einnahme von Thrombozytenaggregations-Hemmern oder Alkohol)

**Tabelle 4: HAS-BLED-Score**

HAS-BLED	Kriterium	Punktwert
H	Hypertonus	1
A	Abnorme Funktion der Niere (1 Punkt) oder Leber (1 Punkt)	1 bis 2
S	Schlaganfall	1
B	Blutungsneigung (z.B. bekannte Hämophilie)	1
L	Labile INR-Werte (unter Therapie mit Vitamin-K-Antagonist)	1
E	Elderly, Alter >65 Jahre	1
D	Drugs, Einnahme von Trombozytenaggregationshemmern, NSAR (1 Punkt) oder Alkoholabusus (1 Punkt)	1 bis 2

**Tabelle 5: HAS-BLED-Score mit der korrespondierenden Blutungsrate**

HAS-BLED Risikopunkte	Blutungen pro 100 Patientenjahre
0	1,13
1	1,02
2	1,88
3	3,74
4	8,70
5	12,50

(Pisters et al. 2010)

Ab einem HAS-BLED-Score von >2 besteht bei dem Patienten ein erhöhtes Blutungsrisiko. Optimierbare Risikofaktoren sollten behandelt werden. Die Intensität der Antikoagulation muss gut abgestimmt sein. Eine besonders engmaschige Kontrolle der Antikoagulation beim Patienten sollte erfolgen. Ein erhöhter Blutungsrisiko-Score sollte im Allgemeinen nicht dazu führen, dass eine OAK nicht durchgeführt wird. Wie man an den Bewertungsschemata sieht, überlappen sich teils die Risikofaktoren für das Eintreten eines Schlaganfalls bzw. einer Blutung (Kirchhof et al. 2016). Der Effekt einer OAK-Therapie bezüglich der Verhinderung eines Schlaganfalls liegt höher als der eines Blutungsrisikos (Kuramatsu et al. 2015). Als Alternative kann ansonsten ein interventioneller Vorhofohrverschluss in Erwägung gezogen werden (Kirchhof et al. 2016).

NOAKS gelten gegenüber VKA als erste Wahl bei Neueinstellung von Antikoagulantien. Die aktuelle ESC-Leitlinie begründet dies mit der Reduktion von intrakraniellen Blutungen (ca. 50 %) als auch die Beobachtungen von geringeren kardiovaskulären Todesfällen (9 -13 %). Ausnahme sind Patienten mit mittel- bis hochgradigen Mitralklappenstenosen oder mechanischen Herzklappen, hier werden VKA verwendet (Kirchhof et al. 2016).

#### **1.1.10.2 Frequenzkontrolle**

Ziel der Frequenzkontrolle ist es nicht AF zu heilen, sondern ein Vermeiden von einer zu hohen Frequenzüberleitung auf die Kammern.

Indiziert ist die Therapie vor allem bei einem tachykarden AF. Die optimale Zielfrequenz für AF-Patienten ist noch nicht eindeutig geklärt. Durch die RACE-II-Studie konnte gezeigt werden, dass eine moderate Frequenzkontrolle (<110S/min) einer strikten Frequenzkontrolle (<80S/min) bezüglich Mortalität und Morbidität nicht unterlegen ist (Van Gelder et al. 2010). Die strikte Frequenzkontrolle zeigt potenziell das vermehrte Auftreten von Bradykardien, bei 8% der Patienten wird im Therapieverlauf ein Herzschrittmacher notwendig (Van Gelder et al. 2006). Sofern die Symptomatik keine strengere Frequenzkontrolle erfordert, gilt aktuell die moderate Frequenzkontrolle als akzeptabler Therapieansatz. Trotz erreichter Zielfrequenz besteht bei vielen Patienten weiterhin eine Symptomatik (Kirchhof et al. 2014).

Mit einer patientenbezogenen pharmakologischen Therapie unter Rücksichtnahme auf eine eventuell bestehende Herzinsuffizienz mit einer reduzierten Ejektionsfraktion, einer Hyperthyreose oder einer Medikamenten-unverträglichkeit etc. sollen die Symptome gelindert und eine verbesserte Hämodynamik ermöglicht werden.

Mittel der ersten Wahl sind Betablocker. Der Einsatz von Calciumantagonisten, wie Verapamil oder Diltiazem ist erst bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion ab 40 % zu empfehlen, da eine negative inotrope Wirkung bei stark reduzierter Herzinsuffizienz vermieden werden sollte.

Bei Ausbleiben einer Verbesserung kann ein Digitalisglykosid, Digoxin oder Digitoxin zusätzlich zum Betablocker oder zu einem Calciumantagonisten gewählt werden. Schlägt die Kombinationstherapie nicht an, kann Amiodaron als Reservemittel eingesetzt werden. Aufgrund der Gefahr von Bradykardien darf Amiodaron nicht in Kombination mit Digitalisglykosiden verabreicht werden. Auch bei Bestehen eines Vorhofthrombus darf kein Amiodaron eingesetzt werden, da eine hohe Gefahr des Auslösens eines thromboembolischen Ereignisses durch Konversion besteht. Je intensiver die Frequenzkontrollen, desto mehr besteht die Gefahr einer Bradykardie.

Bei Nichtansprechen der medikamentösen Therapie kann als Ultima Ratio eine AV-Knotenablation mit Schrittmacherversorgung in Erwägung bezogen werden (Kirchhof et al. 2016; Nikolaidou & Channer 2009)

### 1.1.10.3 Rhythmuskontrolle

Mit der Therapie der Rhythmuskontrolle kann eine Umkehr vom AF zum Sinusrhythmus (SR) gelingen, mit dem Ziel diesen aufrecht zu erhalten. Es bestehen verschieden Möglichkeiten, dies zu erreichen. Im Mittelpunkt dieser Therapie stehen der Einsatz von:

- Antiarrhythmika
  - Zur Akuttherapie: Amiodaron, Flecainid, Ibutilide, Propafenon, Vernakalant
  - Zur Langzeittherapie: Flecainid, Propafenon, Amiodaron, Dronedaron, Sotalol
- Elektrische Kardioversion
  - über biphasischen Gleichstrom durch synchronisierte Defibrillation bei kontinuierlichem EKG-Monitoring, Blutdruckmessung und Oxymetrie. Unter adäquater Analgosedierung mit Propofol oder Midazolam
- interventionelle Behandlungen
  - mittels Katheterablation
- als auch die Möglichkeit eines chirurgischen Eingriffs am Herzen
  - durch Maze-Operation

Wann man sich für welches Therapieverfahren entscheidet, ist auch hier wieder abhängig von den Begleiterkrankungen des Patienten. Weiterhin ist auch das erstmals bzw. bestehende Auftreten von AF, als auch die Dauer, sowie die Symptomatik und die Patientenhistorie von bisher probierten Therapieverfahren zu berücksichtigen (Kirchhof et al. 2016).

Wichtig ist zu erwähnen, dass jede Rhythmisierung auch ein erhöhtes Thromboembolierisiko besitzt. Bei Patienten, die einer Kardioversion unterzogen werden sollen, muss die Therapie mit einer oralen Antikoagulation schnellstmöglich eingeleitet werden, wenn das AF länger als 48 Stunden anhält. Bei einer elektiven Kardioversion sollte die OAK mindestens 3 Wochen vor Behandlungsbeginn erfolgen sowie 4 Wochen danach bei Patienten ohne erhöhtem Schlaganfallrisiko. Schlaganfallrisikopatienten führen die OAK dauerhaft fort. In dringlichen Fällen sollte eine transösophageale Echokardiografie (TOE) zum Ausschluss eines Vorhofthrombus durchgeführt werden (Kirchhof et al. 2016).



Die nachfolgenden Schemata aus den ESC-Guidelines 2016 geben einen Überblick über Entscheidungshilfen zur entsprechenden Rhythmuskontroll-Therapie bei neu aufgetretenem AF, als auch für eine langfristige Rhythmuskontroll-Therapie.

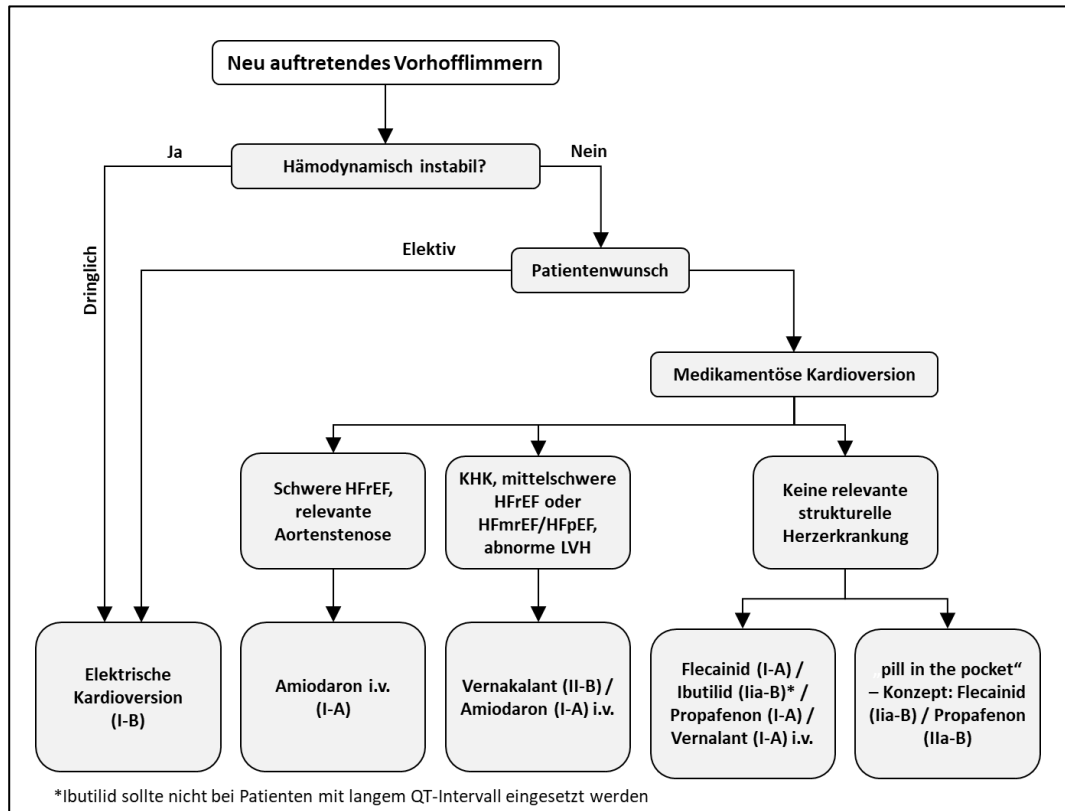
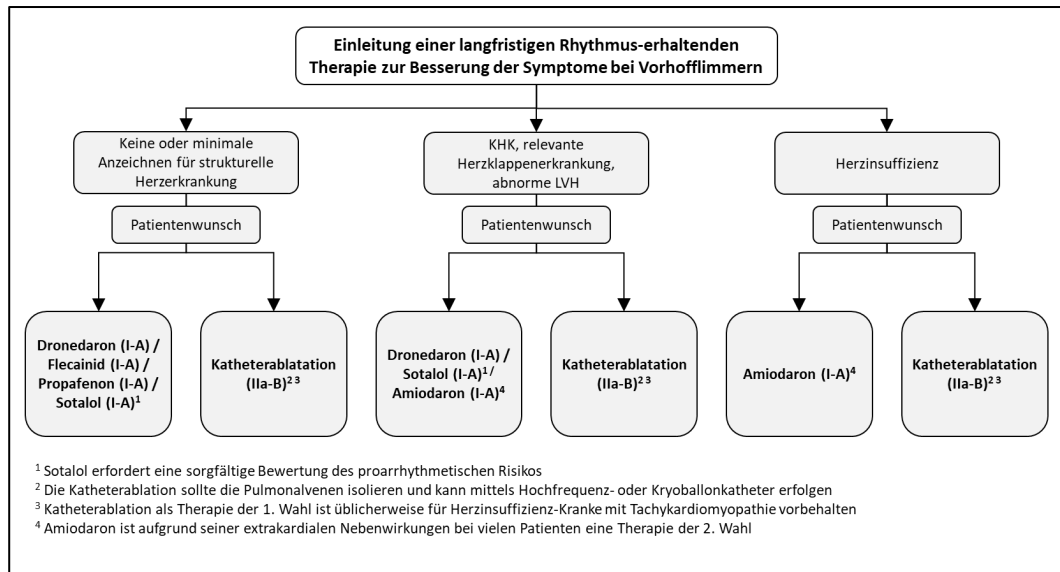


Abbildung 1: Akute Wiederherstellung des Sinusrhythmus

Die elektrische Kardioversion stellt im Vergleich zur pharmakologischen Kardioversion den Sinusrhythmus schneller her und ist mit einer kürzeren Hospitalisationsrate verbunden (Gitt et al. 2013).



**Abbildung 2: Rhythmuskontroll-Therapie bei symptomatischen Patienten**

Die Effektivität aller Antiarrhythmika ist begrenzt. Die pharmakologische Rhythmuskontrolle hat langfristig das Ziel, symptomatische Rezidive von AF zu reduzieren, eliminiert sie aber nicht. Es bestehen bei vielen Antiarrhythmika sowohl ein proarrhythmogenes Potenzial, als auch ernstzunehmende extrakardiale Nebenwirkungen. Deshalb sollte die Therapieauswahl zur Sicherheit des Patienten und nicht nur nach Wirksamkeit des Medikaments getroffen werden (Camm et al. 2010). Einen signifikanten Überlebensvorteil gegenüber der frequenz-kontrollierenden Therapie bietet die Antiarrhythmika-Therapie aber nicht, dies zeigt die AFFIRM-Studie (Corley et al. 2004; Wyse et al. 2002).

Die Therapieoption der Katheterablation bei AF-Patienten ist bei erfahrener Durchführung zur Aufrechterhaltung des Sinusrhythmus (SR) wirksamer als eine Antiarrhythmika-Therapie. Die meisten Studien hierzu wurden bei Patienten mit symptomatischen, paroxysmalem AF durchgeführt. Auch wenn der Therapieerfolg der Ablation gegenüber der Antiarrhythmika-Therapie noch nicht extrem überlegen ist (Cosedis Nielsen et al. 2012; Morillo et al. 2014), wird sich in Zukunft der Therapieerfolg durch die Weiterentwicklung des technischen Equipments und der verschiedenen Ablationsverfahren noch weiter verstärken (Deisenhofer 2018).

Mit der Entdeckung, dass AF mitunter durch fokale Trigger an den PV ausgelöst wird, legten 1998 Haissaguerre und Kollegen den Grundstein zur heutigen Ablationstherapie (Haissaguerre et al. 1998). Mit der elektrischen Isolierung der PV vom linken Vorhof sollen AF auslösende ektope Triggerpunkte in ihrer Aktivität terminiert werden. Bei der Pulmonalvenenisolation (PVI) auf atrialer Ebene werden mittels Hochfrequenzstrom ausgehend von einer Katheterspitze punktförmige aneinanderreihende Verödungen an detektierten Triggerpunkten im atrialen Gewebe gesetzt. Die erzeugten transmuralen Läsionen führen zur

elektrischen Isolation der Lungenvenen. Eine Weiterleitung von elektrischen Impulsen auf den Vorhof wird so eliminiert (Calkins et al. 2012).

Statt Hochfrequenzstrom, kann dieser Vorgang auch durch Kälteapplikation über einen Kryoballon an der Katheterspitze vollzogen werden (Kuck et al. 2016). Ein weniger angewandtes Verfahren ist das endoskopische Ablationssystem mit Laserapplikation (Dukkipati et al. 2013; Reddy et al. 2009). Die zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation auf atrialer Ebene hat sich als Ablationstechnik bei Patienten mit paroxysmalem AF als äußerst erfolgreich gezeigt und ist ein Hauptpfeiler in der aktuellen Ablationstherapie (Kuck et al. 2016). Die Rezidivfreiheit (SR) bei Patienten mit paroxysmalem AF, die sich einer PVI unterzogen haben, liegt zwischen 74% - 78% im Langzeit-Follow-Up nach mindestens 12 Monaten (Deisenhofer et al. 2009; Kis et al. 2017).

Bei bestehenden Substraten, welche AF aufrechterhalten, kann die Ablation zur Eliminierung dieser erweitert werden. Kommt es in der elektrophysiologischen Untersuchung zur Detektion von sogenannten CFAE, so können diese mit ablatiert werden. Durch das regelmäßige Auftreten der CFAE kann eine patientenindividuelle elektroanatomische Karte für Ablationszielpunkte erstellt werden. Häufige Lokalisationen der CFAE sind das interatriale Septum, Bereiche der Pulmonalvenen, das Dach des linken Vorhofs, der proximale Koronarsinus und das Ostium, der Mitralannulus, der Cavo-Tricuspidale-Isthmus, als auch der rechte Vorhof inferolateral (Nademanee et al. 2010; Nademanee et al. 2004). Diese Art von zusätzlicher Substratmodifizierung zeigt unterschiedliche Erfolge in den Rezidivraten. Eine PVI mit einer zusätzlichen CFAE-Ablation kann eine teils gleichzustellende Rezidivfreiheit (SR) wie eine alleinige PVI haben. Sie kann aber auch bis zu einer 83%igen Rezidivfreiheit (SR) führen. Eine alleinige CFAE-Ablation zeigte dagegen im 12-Monats-Follow-Up eine erhöhte Rückfallquote ins AF. (Deisenhofer et al. 2009; Di Biase et al. 2009).

## **1.2 Schlafbezogene Atemstörung - Obstruktive Schlafapnoe**

Zu schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) gehören Krankheitsbilder mit verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen. Die häufigste Ursache einer schlafbezogenen Atemstörung ist die Obstruktion der oberen Atemwege. Diese tritt durch zeitweises funktionelles Versagen der Schlundmuskulatur während des Schlafs auf, die sogenannte obstruktive Schlafapnoe (OSA). Der Atemantrieb bleibt hierbei erhalten, eine mangelnde Störung des zentralen Atemzentrums besteht nicht (Flemons et al. 1999; Mayer et al. 2016). Folglich kommt es zu einer bis zu 10-sekündigen Atempause (Apnoe) oder zu einer 50%igen- oder noch höheren Atemfluss-Verringerung (Hypopnoe). Dies bewirkt eine verminderte Sauerstoffsättigung von mindestens 3 % und kann eine mögliche Weckreaktion nach sich ziehen (Flemons et al. 1999).

### **1.2.1 Klassifikation der obstruktiven Schlafapnoe**

Zum objektiven Klassifizieren der OSA nutzt man den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Der Index setzt sich wie folgt zusammen: Hypopnoen + Apnoen/Stunden. So kann die Frequenz aus Atempausen und Atemflussminderungen pro Stunde Schlafzeit ermittelt werden.

Ein AHI von  $\geq 5/h$  in Kombination mit typischen klinischen Symptomen (z.B. Tagesschläfrigkeit) oder relevanten Komorbiditäten (z.B. kardiovaskuläre Erkrankungen, metabolische Erkrankungen) spricht für eine OSA.

Es folgt eine Klassifikation der Schweregrade. Ein AHI  $\geq 5/h$  und  $< 15/h$  zeigt eine leichtgradige OSA an. Ein AHI  $> 15/h$  und  $< 30/h$  wird in eine mittelgradige OSA eingestuft. Ein AHI  $> 30/h$  spricht für eine schwerwiegende OSA (Flemons et al. 1999; Mayer et al. 2016).

### **1.2.2 Epidemiologie**

Die Prävalenz der OSA in der Allgemeinbevölkerung liegt bei Männern bei 3 -7 % und bei 2 -5 % bei den Frauen. Die Prävalenzdaten wurden aus Studien in den USA, Australien, Indien, China, Korea und Spanien ermittelt. Geschlecht, Alter und auch das Gewicht haben einen großen Einfluss auf die Erkrankung. Männer sind häufiger und stärker betroffen als Frauen (Punjabi 2008). Die in Deutschland durchgeführte populationsbasierte SHIP-Studie zeigte, dass Männer im Schnitt einen höheren AHI aufweisen (AHI 13,4/h) als Frauen (AHI 7,2/h) (von Mengden 2011).

In weltweit erhobenen Studien wird die OSA sehr häufig bei älteren Menschen diagnostiziert. Ein AHI  $> 5/h$  ab dem 65. Lebensjahr liegt bei 80% der untersuchten Patienten vor (Young et al. 2002). In Deutschland liegt das mittlere Alter von OSA-Patienten bei 53 Jahren (von Mengden 2011).

Die Gewichtszunahme oder Abnahme scheint großen Einfluss auf das Fortschreiten oder die Rückbildung der Erkrankung zu haben. Patienten mit einer Gewichtszunahme von 10 % zeigten einen durchschnittlichen AHI-Anstieg um 32% und hatten ein 6-fach höheres Risiko, eine moderate bis schwere OSA zu entwickeln im Vergleich zu Studienteilnehmern mit stabilem Gewicht. Gewichtsabnahmen um 10 % zeigten, dass dies mit einer AHI-Reduktion von 26 % verbunden war (Peppard et al. 2000).

Es ist mit einem Anstieg der Prävalenz zu rechnen, begründet in einer höheren Lebenserwartung der Bevölkerung, als auch durch den Anstieg von übergewichtigen Personen (Levy et al. 2015). Die Verbesserung von Screening- und Untersuchungsmethoden, als auch die Sensibilisierung der Untersucher tragen ebenfalls zum Anstieg der Prävalenz bei (Franklin & Lindberg 2015).

Mit einer OSA besteht eine erhöhte Wahrscheinlichkeit an arterieller Hypertonie zu erkranken. Vor allem bei einer therapieresistenten Hypertonie kann es ein Hinweis auf eine zusätzlich bestehende OSA sein (Marin et al. 2012; Pedrosa et al. 2011). Zusammenhänge mit koronarer Herzerkrankung und Herzinsuffizienz (Hla et al. 2015), Schlaganfall (Redline et al. 2010), AF (Gami et al. 2007) sowie eine erhöhte Mortalität (Young et al. 2008) sind mit der OSA ebenfalls verbunden.

### **1.2.3 Pathophysiologie**

Patienten mit OSA haben oftmals einen anatomisch kleinen Atemweg. Der Atemweg des pharyngealen Teils, vom hinteren Nasenseptum bis zur Epiglottis hat wenig knöcherne Unterstützung. Der Pharynx selbst wird nicht durch Knochen oder Knorpel stabilisiert, sondern durch Muskulatur offengehalten und gestützt. Durch den verkleinerten anatomischen Atemweg erhöht sich der Luftströmungswiderstand. Dadurch wird ein erhöhter intrapharyngealer Unterdruck während der Inspiration aufgebaut. Zungengrund und weicher Gaumen werden zurückgezogen, durch reflexartige Tonuserhöhung des pharyngealen Dilatators wird dem entgegengewirkt und der Atemweg bleibt offen. Während des Schlafs sinkt jedoch die Muskelaktivität, was letztendlich zu einer Pharynxverengung bis hin zum Kollaps führen kann (D. P. White 2006).

Folglich tritt eine Hypopnoe bis hin zur Apnoe auf. Bei Fortbestehen des Zustandes kommt es zur Hypoxie und Hyperkapnie die zunehmend den Atemantrieb verstärken. Diaphragma und Interkostalmuskeln werden verstärkt aktiviert, hierdurch steigt der intrapharyngeale Druck weiter. Durch einen Art Kompensationsmechanismus wird die Obstruktion der Atemwege verstärkt. Eine intrathorakale Druckerhöhung und die Erregung des zentralen Nervensystems sind weitere Folgen, die wiederum kardiale Veränderungen nach sich ziehen. So kommt es unter anderem zur Zunahme des linken Vorhofs, zu kardialen Remodellierungsprozessen und einer verstärkten Sympathikusaktivierung. All dies sind Faktoren, die prädisponierend für AF sind (Caples et al. 2005; Kohli et al. 2011; Otto et al. 2007; Somers et al. 1995).

### **1.2.4 Risikofaktoren**

Ein erhöhter BMI gehört mit zu den stärksten Risikofaktoren für OSA (Peppard et al. 2000). Durch die Adipositas wird unter anderem die Atemmechanik beeinflusst. Es kommt zum Beispiel zu pharyngealen Fetteinlagerungen, die den Atemweg zusätzlich einengen und einen Kollaps begünstigen. Das Volumen des pharyngealen Fettgewebes korreliert mit der Anzahl der Hypopnoen und Apnoen im Schlaf (Shelton et al. 1993).

Aber auch weitere Faktoren wie kraniofaziale Besonderheiten, Alter, Geschlecht, Konsum von Alkohol, Rauchen, Schwangerschaft, die Sensitivität der Chemorezeptoren im Bereich der Atemregulation und Begleiterkrankungen wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Rheuma, Akromegalie, Hypothyreose und das Polyzystische Ovarialsyndrom begünstigen das Auftreten der OSA (Mayer et al. 2016).

### **1.2.5 Klinik**

Fremdanamnestic sprechen Schlafpartner von OSA-Patienten von lautem, unregelmäßigem Schnarchen, teils mit Atemaussetzern. OSA-Patienten berichten selber von einem unruhigen und wenig erholsamen Schlaf aufgrund nächtlichen Erwachens aus dem Schlaf. Teils bestehen Kopfschmerzen am Morgen. Eine Tageschläfrigkeit mit verminderter Leistungsfähigkeit bis hin zum Sekundenschlaf sind bekannte Symptome. Potenz- und Libidostörungen, sowie depressive Verstimmungen können ebenfalls bei OSA-Patienten auftreten (Mayer et al. 2016).

### **1.2.6 Diagnostik**

Bei Verdacht einer OSA soll durch die Diagnostik der Schweregrad der Erkrankung, begleitende Störungen als auch die Folgen der Erkrankung abgeschätzt werden können. Hierzu werden verschiedene diagnostische Mittel eingesetzt. Eine persönliche Patientenanamnese, als auch eine Fremdanamnese zur Beurteilung des Schlafverhaltens und möglicher Symptome werden durchgeführt. Aufgrund der teils unspezifischen Symptome können zudem standardisierte Fragebögen wie zum Beispiel der Berliner Questionnaire (BQ) mit in die Diagnostik einbezogen werden.

Bei der Untersuchung sollte ein besonderes Augenmerk auf mögliche anatomische Veränderungen im Gesichtsschädel, insbesondere der oberen Atemwege liegen. Im nächsten Schritt wird der Schlaf untersucht. Dies geschieht mit Hilfe von apparativer Diagnostik. Mittels eines portablen einfachen Screeninggeräts können im Schlaf folgende Parameter gemessen werden: Atemfluss, Atempausen, Sauerstoffsättigung im Blut, Herzfrequenz und Schnarchgeräusche. Von den aufgenommenen Daten werden Apnoen und Hypopnoen ermittelt und der AHI erstellt. Das Screening-Verfahren kann häuslich ambulant durchgeführt werden. Dazu muss der Patient zuvor mit dem Umgang des einfachen Screening-Gerätes vertraut gemacht werden.

Eine weitere Möglichkeit zur Ermittlung eines pathologischen AHIs ist die Anwendung eines Polygraphen. Dieser zeichnet zu den oben genannten

Parametern des einfachen Screeninggeräts zusätzlich noch die Körperlage auf, die über Lagesensoren ermittelt wird.

Als ergänzende und letzte Untersuchungsstufe sollte dem Patienten bei einem gescreenten bzw. ermittelten pathologischen AHI über die oben genannten Gerätesysteme die Möglichkeit einer Polysomnographie-Aufzeichnung angeboten werden. Die im Schlaflabor durchgeführte Untersuchung dauert in der Regel zwei Tage. Neben den Parametern der Polygraphie werden zusätzlich Messungen mittels Elektroenzephalographie (EEG), Elektrookulographie (EOG), Elektromyographie (EMG) und oftmals auch eine Elektrokardiographie (EKG) durchgeführt. Letztlich kann hierdurch die Indikation einer Therapie zur Behandlung einer schlafbezogenen Atemstörung optimal getroffen werden. (Mayer et al. 2016; S. S. Ng et al. 2009).

### **1.2.7 Therapie**

Die Therapiewahl erfolgt nach Symptomatik und Höhe des AHIs. Zunächst sollten mögliche Risikofaktoren für OSA reduziert werden. Bei bestehender Adipositas ist eine Gewichtsreduktion zu empfehlen, da diese mit einer AHI-Reduktion in Verbindung steht (Peppard et al. 2000). Auch eine seitliche Schlafposition, die das Schlafen in Rückenlage vermeidet, reduziert auf kurze Zeit den AHI (Permut et al. 2010). Regelmäßiger und ausreichender Schlaf sind natürlich ebenso wichtig. Das Vermeiden von Nikotin, Alkohol und Sedativa wird den Patienten im klinischen Alltag ebenfalls empfohlen (Mayer et al. 2016).

Die überlegenste Therapieform ist die nächtliche Überdruckbeatmung („positive airway pressure“, PAP). Sie ist die am häufigsten gewählte Therapieform für alle Schweregrade der OSA (Giles et al. 2006; J. White et al. 2002). Mit einer Beatmungsmaske wird ein kontinuierlicher Überdruck („continuous positive airway pressure“ CPAP) in den Atemwegen erzeugt. Hierdurch werden die Atemwege offen gehalten, durch den Überdruck baut sich eine Art pharyngeale Schienung auf (Sullivan et al. 1981).

Die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin stellt die Indikation zu einer positiven Überdruckbeatmung im Schlaf ab einem AHI von >15/h. Eine Erwägung der CPAP-Therapie kann ab einem AHI von 5-15/h mit symptombezogenen Begleiterkrankungen wie Tagesschläfrigkeit, Symptomen einer Depression oder Herzkreislauf-Erkrankungen wie Hypertonie, Koronare Herzerkrankungen, Herzrhythmusstörungen oder einem Schlaganfall gezogen werden. Als Alternative zur CPAP-Therapie kann bei einem AHI <30/h dem Patienten eine Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) angeboten werden. Sollte die Überdruckbeatmung nach richtiger und konsequenter Anwendung keinen Therapieerfolg erwirken, können gegebenenfalls chirurgische Verfahren angedacht werden, die zu einer Verbesserung der Nasenatmung und Erweiterung

der oropharyngealen Atemwege (z.B. Begradigung der Nasescheidewand, Tonsillennektomie, Uvulopalatopharyngoplastik, Zungengrundteilresektion bis hin zur bimaxillären Umstellungsosteotomie) führen. Auch die Neurostimulationen des N. hypoglossus bei fehlenden anatomischen Auffälligkeiten kann in schweren Fällen gewählt werden (Mayer et al. 2016).

### **1.3 Assoziation zwischen obstruktiver Schlafapnoe und paroxysmalem Vorhofflimmern**

Patienten mit OSA haben ein signifikant erhöhtes Risiko AF zu entwickeln, als Patienten ohne OSA (Gami et al. 2007). Betrachtet man die mögliche Prävalenz von OSA bei AF-Patienten, so liegen die Werte bei ca. 50 % bis 62 % (Gami et al. 2004; Stevenson et al. 2008). Es besteht eine starke Korrelation zwischen den beiden Erkrankungen. Sicherlich spielen die gemeinsame Vielzahl von Risikofaktoren, wie fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht, erhöhter BMI, arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus und Schilddrüsenerkrankungen eine Rolle in der Koexistenz von OSA und AF. Aber auch die Interaktion der beiden Erkrankungen untereinander darf nicht unterschätzt werden.

Die Pathophysiologie von OSA führt zu einem kardialen elektrischen und strukturellen Remodeling, das prädisponierend für AF ist (Iwasaki et al. 2014). Kanagala et al. zeigten 2003 in ihrer durchgeführten Studie, dass eine unbehandelte OSA zu einem verdoppelten Risiko von AF-Rezidiven nach elektrischer Kardioversion führt (Kanagala et al. 2003). Bei einer Katheterablation liegt das erneute Auftreten von AF bei einer bekannten OSA zwischen 25 % bis 31 % höher als ohne OSA. Dies wurde in den Metaanalysen von Li 2011 und Ng 2014 gezeigt. Das Vorhofflimmern (AF) wurde in der Metaanalyse nur allgemein betrachtet. Aufgrund nicht ausreichender Datenlage wurde zwischen den verschiedenen AF-Typen nicht genau präzisiert. Die Follow-Up-Untersuchungen lagen in den einbezogenen Studien zwischen 7 und 32 Monaten (Li et al. 2014; C. Y. Ng et al. 2011).

Einen Unterschied zwischen den AF-Typen persistierend und paroxysmal bezüglich der Rezidivrate nach initialer PVI bei erhobenem AHI stellten Kawakami und Kollegen fest. Demnach ist der gemessene AHI mit einem Polygrafen (Typ-3-PM: PMS Smart Watch PMP 300E, PHILIPS RESPIRONICS) ein Prädiktor für die Rezidivrate bei paroxysmalen AF-Patienten. Haben paroxysmale AF-Patienten einen AHI  $>14,1$  /h, so liegt die Wahrscheinlichkeit dreimal höher, ein Rezidiv zu bekommen, als unter diesem Wert. Bei Patienten mit einem persistierenden AF konnte der AHI nicht als Prädiktor für ein Rezidiv gewertet werden (Kawakami et al. 2016).

Die bereits veröffentlichten Studienergebnisse zeigen, dass die Diagnose von OSA eine große Rolle in der Behandlung von AF-Patienten spielt. Hoyer et al. zeigten eine äußerst hohe Prävalenz der OSA (87%) bei therapieresistenten paroxysmalem



AF (Hoyer et al. 2010). In neueren Studien konnte bewiesen werden, dass eine zusätzliche CPAP-Therapie Rezidive nach PVI-Ablation bei AF-Patienten minimiert (Fein et al. 2013; Li et al. 2014).

Es ist also von großem Vorteil zu wissen, ob eine OSA bei AF-Patienten existiert, und wenn ja, wie stark die Ausprägung ist. So kann möglicherweise eine Rezidivfreiheit (SR) vorhersagt werden, bzw. es können weitere zusätzliche Therapieoptionen gewählt werden, um eine Arrhythmiefreiheit zu erreichen.

## **2 Zielsetzung der Studie**

Bei einer aktuell geringen Studienlage zu Ablationserfolgen für ausschließlich paroxysmale AF-Patienten mit pathologischem AHI war es wichtig, hierzu mit einer auf diesen Patiententyp gezielten Studie Ergebnisse zu konkretisieren. Eine weitere Besonderheit der Studie ist, dass durchgehend ein Screeningverfahren mit dem einfachen Screeninggerät ApneaLink™Air der Firma ResMed durchgeführt wurde, da in der Mehrzahl der bereits hierzu vorliegenden Studien zur Ermittlung eines pathologischen AHIs deutlich aufwendigere Verfahren angewandt wurden. Primäres Ziel der erhobenen Studie ist es, bei Patienten mit paroxysmale AF die Assoziation eines pathologischen AHIs mit einem Ablationserfolg in Form von Rezidivfreiheit (SR) zu untersuchen.

### **2.1 Studienschwerpunkte**

#### **2.1.1 Primärer Endpunkt**

- Korrelation zwischen AHI (pathologischer AHI >15/h) und Rezidivfreiheit (SR) von AF (im 7-Tage-Langzeit-EKG) nach 12 Monaten

#### **2.1.2 Sekundäre Endpunkte**

- Rezidivfreiheit (SR) in den einzelnen AHI-Klassen nach 3- und 12 Monaten
- Korrelation zwischen den einzelnen AHI-Klassen und Rezidiv (AF) nach 3- und 12 Monaten
- Vergleich der Ergebnisse im zeitlichen Verlauf zwischen 3- und 12 Monaten
- Bewertung weiterer Prädiktoren zur Erlangung von Rezidivfreiheit (SR) nach 3- und 12 Monaten

### **3 Methoden**

#### **3.1 Studiendesign**

Die SNORE-AF-Studie (Sleep apNea Observation and REcurrence of AF) ist eine monozentrische, klinisch prospektive Studie. Studienzentrum war das Deutsche Herzzentrum München. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Technischen Universität München unter der Nr. 283/14 am 02.10.2014 genehmigt.

#### **3.2 Fallzahlkalkulation**

Ausgehend von einem Ablationserfolg in Form einer Rezidivfreiheit von paroxysmalem AF nach 12 Monaten bei 75,0% des Patientenkollektivs in Anlehnung der Studien von Bhargava et al. und Deisenhofer et al. (Bhargava et al. 2009; Deisenhofer et al. 2009) und basierend auf den Studienergebnissen von Stevenson et al. 2008 (Stevenson et al. 2008), bei denen mehr als 50,0% der eingeschlossenen Patienten mit AF (paroxysmal und persistierend) einen pathologischen AHI >15/h aufwiesen, wurde eine erforderliche Gesamtzahl von 250 Patienten unter Berücksichtigung eines Typ-I-Fehlers von 5,0% und einer angenommenen Abbruchquote von 20% kalkuliert, um eine Power von 80,0% zu erreichen. Insgesamt wird bei den Patienten mit paroxysmalem AF und einem pathologischen AHI eine geringere Ablationserfolgsquote erwartet (Hoyer et al. 2010).

#### **3.3 Patienteneinschluss und -ausschluss**

Teilnehmende Patienten an der Studie wurden vor Studieneinschluss über den Ablauf der Studie, der Verwendung der Daten und über ihr Widerrufsrecht aufgeklärt. Es erfolgte eine schriftliche Einwilligung.

Eingeschlossen wurden Patienten mit symptomatischem und dokumentiertem paroxysmalem AF, die mindestens das 18. Lebensjahr vollendet hatten und die im Rahmen einer geplanten initialen PVI-Ablation behandelt werden sollten.

Ausschlusskriterium waren: Ein bekanntes pathologisches nächtliches Atemmuster (wie z.B. Cheyne-Stoke-Atmung), eine bestehende Schwangerschaft, das Nachgehen von beruflicher Nachtarbeit sowie das Bekunden einer Nichtteilnahme an den Follow-Up-Untersuchungen.

### 3.4 Studienablauf der SNORE-AF-Studie

In einem ambulanten Vorgespräch zur Behandlung von paroxysmalem AF in Form einer initialen PVI-Ablation, wurden Patienten in der kardiologischen Ambulanz des Deutschen Herzzentrums München auf eine mögliche Studienteilnahme angesprochen und rekrutiert. Teils erfolgte die Patientenrekrutierung auch stationär, mindestens 24 Stunden vor dem interventionellen Eingriff.

#### 3.4.1 AHI-Screening

Im Rahmen der ambulanten oder stationären Diagnostik zur Ablationsvorbereitung erfolgte vor der PVI ein Schlafapnoe-Screening mittels eines einfachen Screening-Geräts ApneaLink™Air der Firma ResMed. Das Screeninggerät ermöglicht die Aufzeichnung der folgenden Parameter: Atemgeräusche, nasalen Atemfluss, Atempausen, Pulsoxymetrie und Pulsfrequenz.

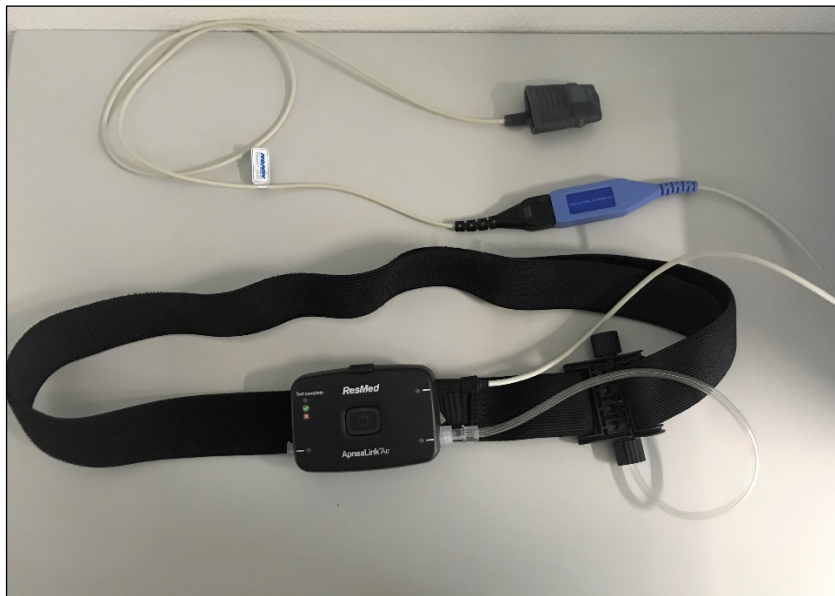


Abbildung 3: Einfaches Screeninggerät ApneaLink™Air der Firma ResMed

Für Aufzeichnungen des Schlafverhaltens wurde den Patienten aus der Ambulanz nach verständlicher Bedienungseinweisung das einfache Screeninggerät (ApneaLink™Air) nach Hause mitgegeben. Bei den stationär rekrutierten Patienten erfolgte das Anlegen des Screening-Geräts (ApneaLink™Air) in der Nacht vor dem interventionellen Eingriff durch schlafmedizinisch geschultes Klinikpersonal. Die aufgezeichneten Signale des einfachen Screeninggeräts (ApneaLink™Air) wurden später von dem in der schlafmedizinischen Technik geschulten Klinikpersonal analysiert. Der AHI-Wert wurde nach den aktuellen Leitlinien der DSGM-S3 ermittelt (Mayer et al. 2016).

### **3.4.2 Präprozedurales Management**

Bei allen Patienten wurde ein präprozedurales Management gemäß den hausinternen Standards wie folgt durchgeführt: Es erfolgte eine präinterventionelle Antikoagulation von über vier Wochen in Form von oralen Antikoagulantien (NOAKs bzw. Vitamin-K-Antagonisten). Bei der Einnahme von VKA wurde ein Ziel-INR-Wert von 2 bis 3 angestrebt. Um das Embolierisiko zu minimieren, wurde im stationären Aufenthalt präinterventionell der Ausschluss von intrakardialen Thromben mittels Computertomographie (CT) bzw. transösophagealer Echokardiografie durchgeführt. Nur in Ausnahmefällen wurde auf ein Schicht-CT des Herzens zur Vorbereitung der anatomischen Kartierung verzichtet.

### **3.4.3 Elektrophysiologische Untersuchung – Ablationsverfahren**

Das AF-Ablationsverfahren wurde unter Analogsedierung mit einer Kombination aus Propofol, Midazolam und Fentanyl durchgeführt. Der Gefäßzugang erfolgte über die Vena femoralis. Nach Schleusenanlage wurde ein mehrpoliger, steuerbarer diagnostischer Katheter (XPT, C.R. Board, Lowell MA, USA) im Sinus coronarius platziert. Der Zugang zum linken Atrium erfolgte über transeptale Einfach- und Doppelpunktion. Bei bestehendem Foramen ovale wurde dieses als Zugangsweg genutzt. Zur Thromboembolieprophylaxe folgte eine gewichtsadaptierte Heparinbolusvergabe. Um die Ziel-aktivierte Gerinnungszeit zwischen 280s (bei Einnahme von NOAK) und 300s (bei Einnahme von Vitamin-K-Antagonisten) während des Verfahrens aufrecht zu erhalten, erfolgten weiterhin kontinuierliche Heparinverabreichungen. Die nachfolgende antrale zirkumferentielle Pulmonalvenenisolation wurde mit einer gespülten Katheterspitze (Therapy Cool™, St Jude Medical St. Paul, MN, USA oder Lasso™, Biosense Webster, CA, USA) durchgeführt. Zur Orientierung wurden dreidimensionale elektroanatomische Karten durch die Verwendung eines Mappingkatheters (CARTO™, Biosense Webster, Diamond Bar, CA, USA oder NavX™ St Jude Medical St Paul, MN, USA) erstellt. Die vorprozeduralen CT-Abtastungen wurden in das System hochgeladen und ergänzten die Herz- sowie extrakardialen Nachbarschaftsstrukturen (wie z.B. den Ösophagus etc.). Ziel war die Herstellung eines bidirektionalen Leistungsblocks zwischen linkem Atrium und PV (Pulmonalvenen). Zeigte sich nach erfolgreicher Testung der Pulmonalvenenisolation immer noch kein SR, so wurden mögliche verantwortliche CFAE im linken und rechten Atrium aufgesucht und ebenfalls abladiert. Bei der Radiofrequenzablation wurde eine maximale Temperatur von 43 Grad Celsius zugelassen und eine Hochfrequenzenergie von 30W bei der PVI und bei der CFAE-Ablation.

#### **3.4.4 Postprozedurales Management**

Im postprozeduralen Management erfolgte die Fortsetzung der Antikoagulation für mindestens 3 Monate nach der Ablation. Die Patienten wurden in routinemäßigen Follow-Up-Terminen nach 3 und 12 Monaten nach der Ablation in Form von Ruhe-EKG- und 7-Tage-Langzeit-EKG-Untersuchung zur Detektion von weiterhin bestehenden Arrhythmien, sowie einer Anamnese und einer körperlichen Untersuchung hinsichtlich ihres Zustands beurteilt. Die ersten 4 Wochen gelten als Blanking-Periode. Als Rezidivprophylaxe waren Betablocker zugelassen. In begründeten Einzelfällen in den ersten 4 Wochen auch Amiodaron, Flecainid oder Dronedaron. Bei verbleibenden symptomatischen sowie asymptomatischen und dokumentierten Flimmerwellen im EKG, die länger als 30 Sekunden anhielten, wurde ein wieder auftretendes AF vermerkt. In einzelnen Fällen wurde eine Reablation durchgeführt.

#### **3.5 Datenerfassung und -gewinnung**

In einem Zeitraum von November 2014 bis Februar 2019 wurden die erhobenen Patientendaten und Untersuchungsergebnisse in einen zuvor erstellten Datenerhebungsbogen (Case Report Form, CRF) dokumentiert.

Neben den Basisdaten der Patienten, wie Geschlecht, Alter, Gewicht und Größe wurden auch bestehende kardiovaskulären Risikofaktoren (arterielle Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie, Nikotinabusus, positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen), als auch Erkrankungen wie KHK, Schlaganfall und pAVK aufgenommen. Auch die Art der eingenommenen oralen Antikoagulation und Antiarrhythmika, vor und nach dem interventionellen Eingriff, wurde vermerkt. Die Größe des linken Atriums (LA-size) als auch die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-F) wurden ebenfalls dokumentiert.

Um die Assoziation eines pathologischen AHIs mit dem initialen Ablationserfolg in Form von Rezidivfreiheit (SR) von paroxysmalem AF auswerten zu können, wurden folgende Daten vor dem interventionellen Eingriff und im 3- und 12-Monats-Follow-Up quantifiziert:

- AHI-Werte/h errechnet aus dem Screeningergebnis
- Auswertung vom Ruhe-EKG und 7-Tage-Langzeit-EKG: Eintrag eines Sinusrhythmus, wenn keine Flimmerwellen von > 30 Sekunden ersichtlich waren, ansonsten erfolgt der Eintrag eines AFs

### 3.6 Statistische Analyse

Für die statistische Auswertung der erhobenen Daten sowie deren grafischer Darstellung wurden die Programme Microsoft Excel für Office 365 Microsoft Office (MSO), Version 1903 und das statistische Programmpaket SPSS Statistics 25.0 (IBM 2017) gewählt.

In der deskriptiven Auswertung wurden die kategorialen Variablen sowohl in absoluten als auch in den relativen Häufigkeiten der verschiedenen Ausprägungen aufgezeigt. Teile der Ergebnisse wurden grafisch in Balkendiagrammen dargestellt.

Zur deskriptiven Vorstellung der stetigen Variablen wurden verschiedene Kennzahlen ermittelt: Minimum und Maximum, das arithmetische Mittel (Mittelwert), Standardabweichung ( $\pm$ ), als auch der Median.

Für die grafische Vorstellung dieser Variablen wurden Histogramme gewählt. Es wurden Kontingenztabellen (Kreuztabellen) erstellt, um die Häufigkeitsverteilung der Variablen festzustellen. Für die Prüfung von signifikanten Zusammenhängen zwischen einzelnen Gruppen wurden zweiseitige Testverfahren gewählt, da die Abstände zwischen den beobachteten und den erwarteten Häufigkeiten quadriert in die Teststatistik eingegangen sind. Die Richtung des Unterschieds wurde deshalb nicht berücksichtigt.

Bei der Untersuchung des Zusammenhangs zwischen zwei nominalskalierten Variablen wurden Chi-Quadrat-Tests nach Pearson eingesetzt. Bei kleineren Fallzahlen wurde der Fisher-Test verwendet. Um die Stärke des Zusammenhangs der nominal skalierten Variablen zu ermitteln, wurde die Effektstärke mittels Cramers V berechnet. Die Werte können wie folgt interpretiert werden,  $<0,3$  kleiner Effekt,  $0,3 - 0,7$  mittlerer Effekt,  $>0,7$  großer Effekt (Kraska-Miller 2013).

Signifikante Gruppenunterschiede bezüglich einer Variabel wurden mit dem nicht parametrischen Mann-Whitney-U-Test durchgeführt. Hintergrund dabei ist, dass sich keine Normalverteilung der Stichproben mittels Shapiro-Wilk-Test zeigte.

Der McNemar-Test wurde zur Untersuchung von Alternativmerkmalen bei wiederholten Untersuchungen eingesetzt.

Um die Einflussnahme von unabhängigen Variablen auf eine dichotome-abhängige Variable festzustellen, wurde die Methodik der logistischen Regression gewählt. Das Bestimmtheitsmaß wurde mittels Nagelkerke-R-Quadrat ermittelt. Ab einem Wert von 0,5 kann man von einem sehr guten Modell sprechen (Backhaus K 2011).

Die Wahrscheinlichkeiten wurden mit der OddsRatio (OR) errechnet.

Bei den statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von  $\alpha \leq 0,05$  festgelegt. Es folgte das Prüfen der Nullhypothese. Allgemein wird von einem statistisch hoch signifikanten Ergebnis bei  $p < 0,01$  gesprochen. Von einem statistisch signifikanten Ergebnis spricht man bei Werten von  $p 0,01 < p < 0,05$ . Werte zwischen  $p 0,05$  und  $p 0,1$  werden als schwach signifikantes Ergebnis angesehen (Eckey 2006), oder auch als Tendenz. Bei einer zweiseitigen Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\leq 0,05$  kann die Nullhypothese verworfen werden.

## **4 Ergebnisse**

### **4.1 Fallzahlübersicht**

Insgesamt konnten 253 Patienten mit einem diagnostizierten paroxysmalen AF als Kandidaten für die SNORE-AF-Studie rekrutiert werden. Eine Studienzustimmung lag von 214 Patienten vor. Patienten von denen keine Studienzustimmung vorlag wurden von den weiteren Analysen ausgeschlossen. Von 196 (91,6%) Patienten wurde im Rahmen der Startuntersuchung ein Screening auf einen pathologischen AHI durchgeführt. Danach erfolgte die PVI mittels Radiofrequenzablation.

Bei 185 (86,4%) Patienten wurde die 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung durchgeführt, in der sie auf Rezidivfreiheit (SR) von paroxysmalelem AF via LZ-EKG geprüft wurden. Zur 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung erschienen 158 Patienten (73,8%). Eine Teilnahme an den 3-Monats- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchungen lag bei 154 Patienten (72,0%) vor. Die Reduzierung der Patientenanzahl in den einzelnen Untersuchungsphasen ist auf das Nichterscheinen der Patienten zurückzuführen.

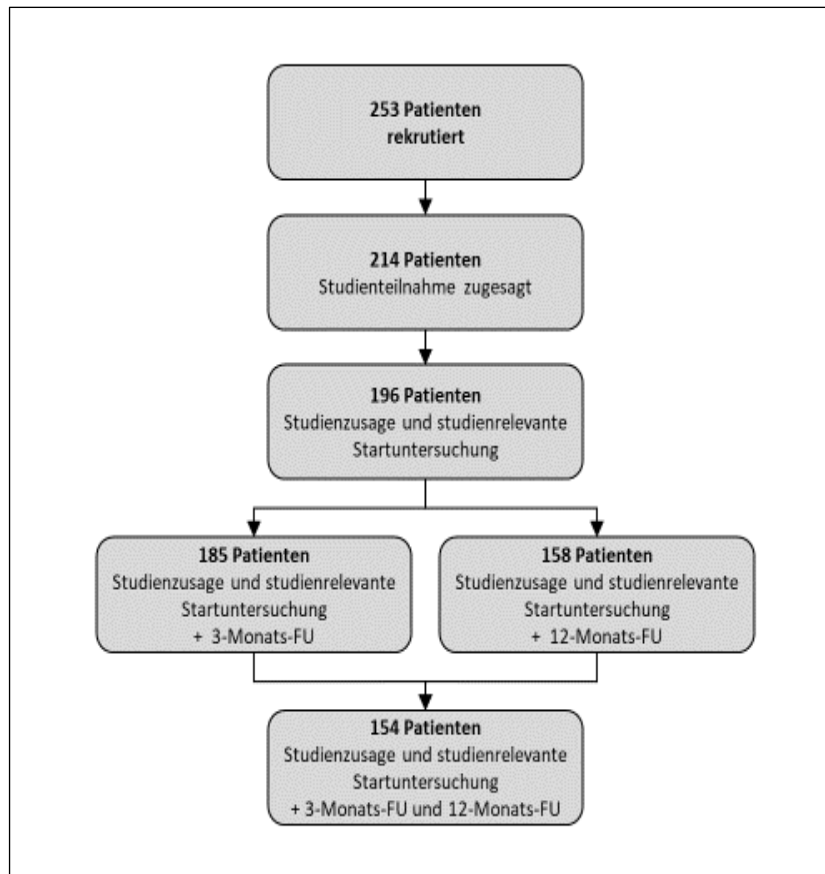


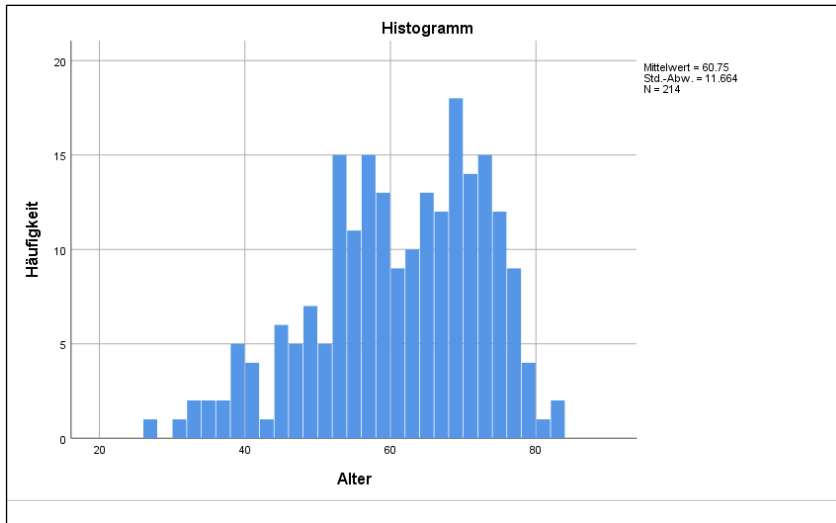
Abbildung 4: Fallzahlübersicht

## 4.2 Patientenkollektiv

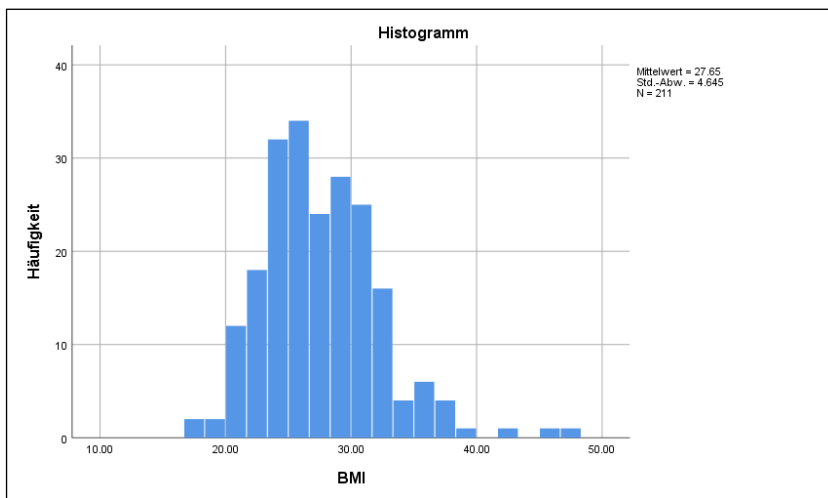
### 4.2.1 Basisdaten

Von den 214 Patienten, die der Studie zustimmten, war der Anteil an Männern (63,1%) überwiegend. Etwas mehr als ein Drittel der Patienten waren weiblich (36,9%). Der Altersdurchschnitt der Studienteilnehmer lag bei  $60,75 \pm 11,66$  Jahren. Der jüngste Patient war bei Studieneinschluss 27 Jahre alt und der älteste Patient 83 Jahre alt.

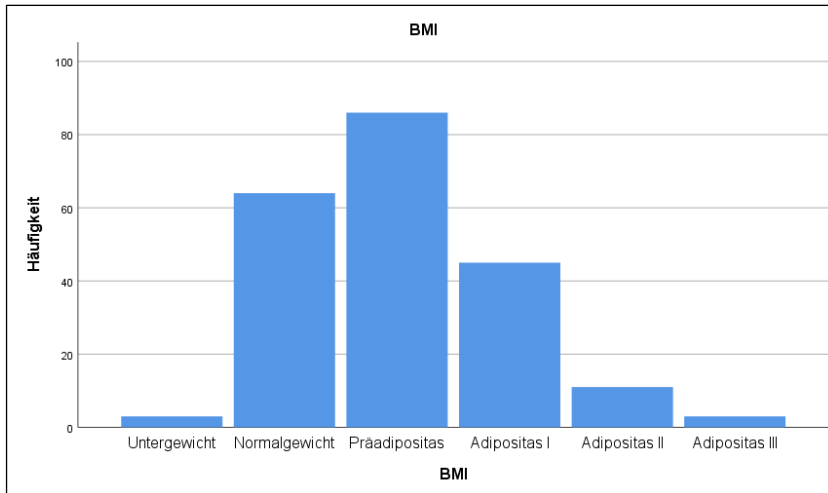




**Abbildung 5: Histogramm Alter der Studienteilnehmer**



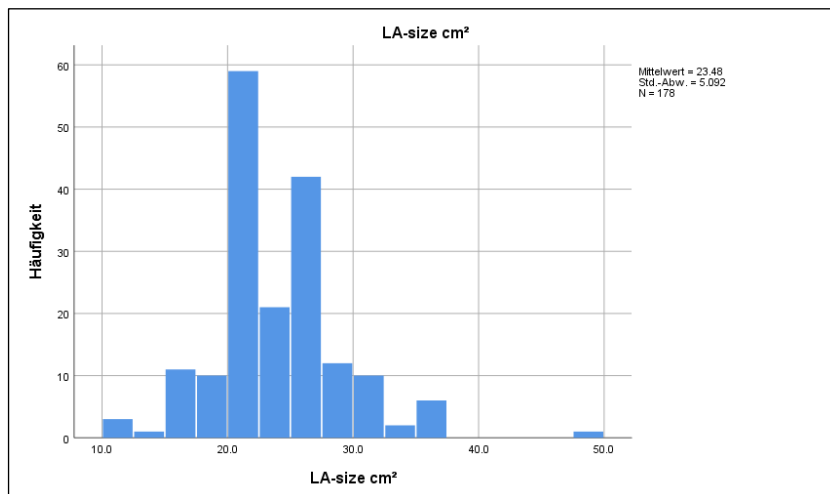
**Abbildung 6: Histogramm BMI-Verteilung**



**Abbildung 7: BMI - Adipositas Klassen**

Die Patienten zeigten im Durchschnitt einen leicht erhöhten BMI mit  $27,65 \pm 4,64$ . So lag das Minimum bei 17,81 und das Maximum bei 47,46. Bei Unterteilung der Gewichtsklassen war die Präadipöse-Gruppe (BMI 25-30) mit 40,2% am stärksten vertreten.

Zur Beurteilung der Herzfunktion der Patienten wurden die Parameter LA-size (Größe linkes Atrium) und LV-F (linksventrikuläre Funktion) ermittelt.

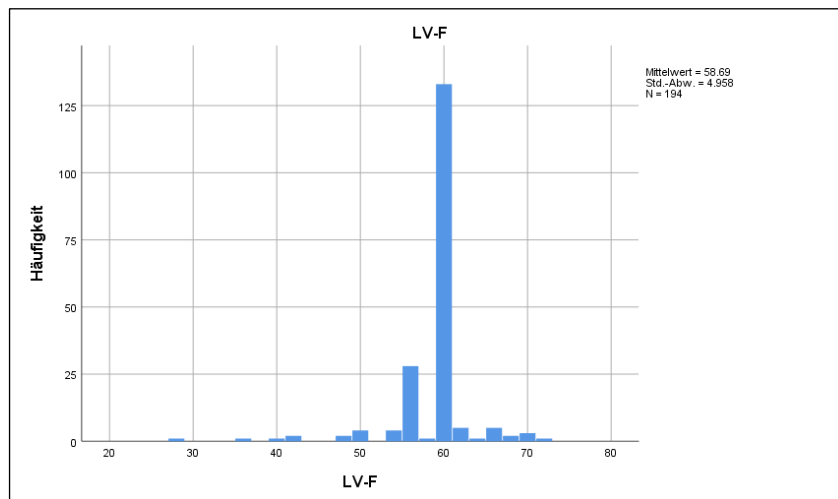


**Abbildung 8: LA-size cm²**

**Tabelle 6: LA-size cm<sup>2</sup> nach Klassen**

LA-size cm <sup>2</sup>		Häufigkeit	Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<20	26	14,5%	14,5%
	20-30	134	74,9%	89,4%
	30-40	18	10,1%	99,4%
	>40	1	0,6%	100,0%
	Gesamt	179	100,0%	

Die echokardiologische Messung ergab im Mittel eine LA-Größe von 23,48 cm<sup>2</sup> ± 5,09 cm<sup>2</sup>. Fast drei Viertel der Patienten (74,9%) neigten zu einem leicht vergrößerten linken Vorhof (20-30 cm<sup>2</sup>).



**Abbildung 9: LV-F**

**Tabelle 7: LV-F Klassen**

LV-F		Häufigkeit	Prozente	Kumulierte Prozente
Gültig	<30	1	0,5%	0,5%
	30-44	4	2,1%	2,6%
	45-54	10	5,2%	7,7%
	>55	179	92,3%	100,0%
	Gesamt	194	100,0%	

Die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-F) lag im Mittel bei 58,89% ± 4,96%, also im Normbereich.

#### 4.2.2 Komorbiditäten und kardiovaskuläre Risikofaktoren

Die nachfolgende Tabelle gibt eine Übersicht der Komorbiditäten und der kardiovaskulären Risikofaktoren des Patientenkollektivs.

**Tabelle 8: Komorbiditäten und Risikofaktoren**

Risikofaktoren	n	nein		ja	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
pAVK	210	206	98,1%	4	1,9%
DM II	210	193	91,9%	17	8,1%
Hypercholesterinämie	210	123	58,6%	87	41,4%
Nikotinabusus	209	185	88,5%	24	11,5%
pos. Familienanamnese	210	156	74,3%	54	25,7%
Arterielle Hypertonie	210	75	35,7%	135	64,3%
KHK	210	160	76,2%	50	23,8%
Stroke/TIA	194	178	91,8%	16	8,2%

Im Wesentlichen ist festzustellen, dass bei fast zwei Drittel (64,3 %) der Patienten ein arterieller Hypertonus vorliegt. Eine Hypercholesterinämie betrifft 41,4 % der Patienten. Etwa ein Viertel der Patienten weist eine positive Familienanamnese bezüglich kardiovaskulärer Erkrankungen (25,7 %) auf. Eine koronare Herzkrankung in der Vorgeschichte liegt bei knapp jedem vierten Patienten (23,8 %) vor. Eine transitorische ischämische Attacke (TIA) oder einen stattgehabten Schlaganfall vor der Ablation wiesen 8,2 % der Patienten auf.

**Tabelle 9: Häufigkeiten CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score**

CHA <sub>2</sub> DS <sub>2</sub> VASc-Score	Häufigkeit	Prozent	Kumulierte Prozente
0,00	31	15,9%	15,9%
1,00	43	22,1%	37,9%
2,00	56	28,7%	66,7%
3,00	38	19,5%	86,2%
4,00	12	6,2%	92,3%
5,00	10	5,1%	97,4%
6,00	5	2,6%	100,0%
Gesamt	195	100,0%	

Der CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>VASc-Score konnte bei 195 Patienten ermittelt werden. Er lag im Mittel bei 2,04 ± 1,48

#### 4.2.3 Medikamentöse Therapie des AFs vor PVI

Nahezu alle Patienten (99,5%) waren im Alltag vor der Ablation mittels Antikoagulation behandelt. Es erfolgte die Einnahme von OAK (15,7%) und/oder NOAK (86,2%). Die Einnahme von Betablockern erfolgte bei 80,5% der Patienten. 11,4% der Patienten nahmen ein Antiarrhythmikum (Klasse Ic, Klasse III oder Herzglykosid) ein.

Tabelle 10: Medikamentöse Therapie des AFs vor PVI

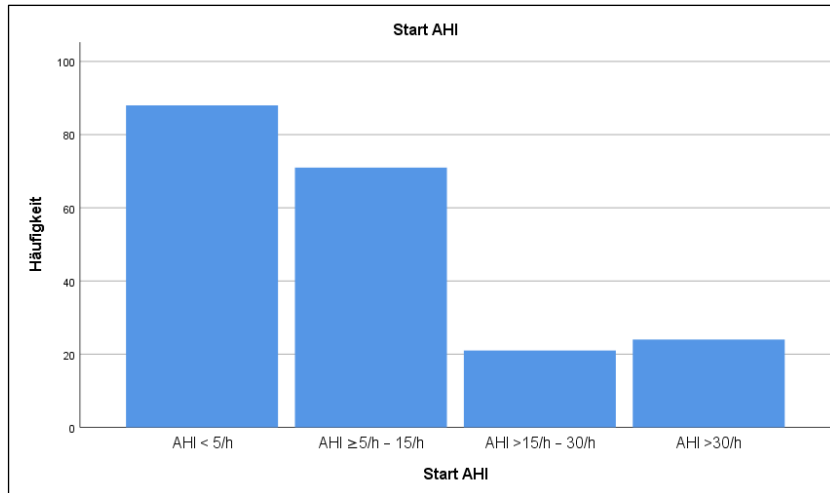
Medikamente	n	nein		ja	
		Häufigkeit	Prozent	Häufigkeit	Prozent
OAK	210	177	84,3%	33	15,7%
NOAK	210	29	13,8%	181	86,2%
Betablocker	210	41	19,5%	169	80,5%
Antiarrhythmika vor Ablation	211	187	88,6%	24	11,4%

#### 4.2.4 Screening des Patientenkollektivs auf pathologischen AHI

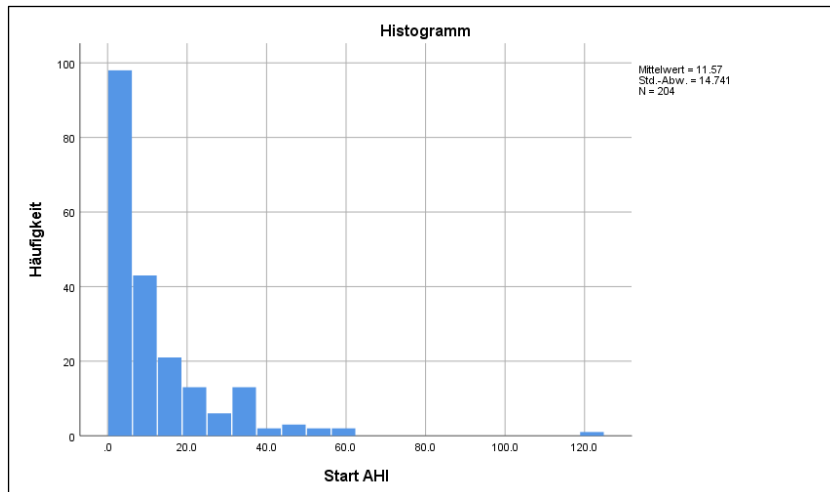
Das Screening auf einen pathologischen AHI mittels eines transportablen einfachen Screeninggeräts (ApneaLink™Air) wurde bei 204 Patienten vor der Erstablation durchgeführt.

Tabelle 11: Start-AHI – Verteilung nach AHI Klassen

		Häufigkeit	Prozente	Kumulierte Prozente
Start -AHI	<5 kein AHI	88	43,1%	43,1%
	≥5-15 leichtgradig	71	34,8%	77,9%
	>15-30 mittelgradig	21	10,3%	88,2%
	>30 schwergradig	24	11,8%	100,0%
	Gesamt	204	100,0%	



**Abbildung 10: Balkendiagramm Häufigkeit Start-AHI Klassen**



**Abbildung 11: Histogramm Start-AHI**

Es zeigte sich ein AHI - Mittelwert von 11,57/h ± 14,74/h. Das Minimum lag bei 0/h und das Maximum bei 120,0/h. Tendenziell liegen die AHI-Werte eher im niedrigeren Bereich. Der Median weist einen Wert von 7,0/h auf. Das Patientenkollektiv weist mit 77,9% (n=204) in den AHI-Klassen ≤ 15/h die größte Häufigkeit auf.

### 4.3 Nachbeobachtungszeitraum

#### 4.3.1 Rezidivfreiheit (SR) nach der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung

Bei 185 (86,4%) Patienten wurde die 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung durchgeführt, in der sie auf Rezidivfreiheit (SR) von paroxysmalem AF via LZ-EKG geprüft wurden. Dabei ist festzustellen, dass 81,6 % (n=185) kein AF mehr aufweisen. Dementsprechend liegt die Rezidivquote (AF) bei 18,4 %.

Die Quoten der Rezidivfreiheit (SR) bewegen sich in den einzelnen AHI-Klassen, kein AHI (<5/h), leichtgradiger AHI (≥5/h-15/h) und schwergradiger AHI (>30/h) mit 84,8% (n=79) sowie 84,6% (n=65) und 86,4 % (n=22) in vergleichbaren Bereichen.

Eine starke Abweichung zum Gesamtergebnis zeigt hingegen die Gruppe der Patienten mit einem mittelgradigen AHI (>15/h-30/h). In dieser Gruppe ist nur eine Rezidivfreiheit (SR) von 52,6% (n=19) festzustellen.

Tabelle 12: Start-AHI 3-Monats-Follow-Up LZ-EKG Kreuztabelle

			3 Monats FU - LZ EKG		Gesamt
			SR	AF	
Start AHI	AHI < 5/h kein AHI	Anzahl % innerhalb von Start AHI	67 84,8%	12 15,2%	79 100,0%
	AHI ≥5/h – 15/h leichtgradig	Anzahl % innerhalb von Start AHI	55 84,6%	10 15,4%	65 100,0%
	AHI >15/h – 30/h mittelgradig	Anzahl % innerhalb von Start AHI	10 52,6%	9 47,4%	19 100,0%
	AHI >30/h schwergradig	Anzahl % innerhalb von Start AHI	19 86,4%	3 13,6%	22 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von Start AHI	151 81,6%	34 18,4%	185 100,0%

#### 4.3.2 Rezidivfreiheit (SR) nach der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung

Betrachtet man die Gruppe der 158 Patienten, die sich einer 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung unterzogen haben, so ist festzustellen, dass eine Rezidivfreiheit (SR) von 86,1 % (n=158) nachgewiesen werden konnte.

Dies ist eine leichte Verbesserung gegenüber der 3-Monats-Follow-Up Gruppe, die eine Rezidivfreiheit (SR) von 81,6 % (n=185) aufweist.

Bei der Analyse der einzelnen AHI-Gruppen stechen zwei Ergebnisse heraus. Bei den Patienten mit einem leichtgradigen AHI ( $\geq 5/h-15/h$ ) konnte eine Quote von 93,5 % (n=62) Rezidivfreiheit (SR) erzielt werden.

Als stärkste Abweichung tritt auch hier die Gruppe mit einem mittelgradigen AHI ( $>15/h-30/h$ ) in Erscheinung. In dieser Gruppe beträgt die Rezidivfreiheit (SR) nur 68,8 % (n=16) und weicht damit stark vom Gesamtergebnis ab.

Auch bei der 3-Monats-FU hatte diese Gruppe schon die stärkste Abweichung.

**Tabelle 13: Start-AHI 12-Monats-Follow-Up LZ EKG Kreuztabelle**

			12 Monats FU- LZ EKG		Gesamt
			SR	AF	
<b>Start AHI</b>	<b>AHI &lt; 5/h kein AHI</b>	Anzahl % innerhalb von Start AHI	53 84,1%	10 15,9%	63 100,0%
	<b>AHI <math>\geq 5/h - 15/h</math> leichtgradig</b>	Anzahl % innerhalb von Start AHI	58 93,5%	4 6,5%	62 100,0%
	<b>AHI &gt;15/h - 30/h mittelgradig</b>	Anzahl % innerhalb von Start AHI	11 68,8%	5 31,3%	16 100,0%
	<b>AHI &gt;30/h schwergradig</b>	Anzahl % innerhalb von Start AHI	14 82,4%	3 17,6%	17 100,0%
<b>Gesamt</b>		Anzahl % innerhalb von Start AHI	136 86,1%	22 13,9%	158 100,0%



#### 4.4 Korrelation zwischen Start-AHI und Rezidiv (AF)

##### 4.4.1 Prüfung der Zusammenhänge zwischen der mittelgradigen AHI-Klasse (>15/h-30/h) und Rezidivhäufigkeit

Im Nachbeobachtungszeitraum zeigten sich überproportionale Rezidivhäufigkeiten in der mittelgradigen AHI-Klasse (>15/h – 30/h). Diese wurden mittels Chi<sup>2</sup>-Tests ( $\chi^2$ ) auf mögliche Signifikanzen geprüft. Beim 3-Monats-Follow-Up zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang ( $\chi^2$  (1) = 11,863, p=0,001). In der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung konnte eine Signifikanz ( $\chi^2$  (1) = 4,459, p=0,035) zwischen den beiden Variablen festgestellt werden.

##### 4.4.2 Prüfung der Zusammenhänge zwischen einem pathologischen AHI-Wert (>15/h) und Rezidivhäufigkeit

Um eine mögliche Korrelation zwischen einem pathologischen Start-AHI und einem Rezidiv (AF) festzustellen, wurde im primären Endpunkt der Studie der AHI-Wert >15/h festgelegt. Nach 3 und 12 Monaten wurde ein möglicher Zusammenhang zwischen einem AHI >15/h untersucht und mit der Referenzgruppe AHI ≤15/h verglichen. Die zuvor ermittelten Untersuchungsergebnisse, insbesondere in der Klasse mittelgradiger AHI (>15/h-30/h) und in der Klasse schwergradiger AHI (>30/h) nach 12 Monaten, bestätigen diese Überlegung, da in diesen Gruppen die höchste prozentuale Rezidivhäufigkeit vorliegt.

Tabelle 14: Rezidivausprägung 3-Monats-Follow-Up

			3 Monats FU- LZ EKG		Gesamt
			SR	AF	
AHI	≤ 15/h	Anzahl	122	22	144
		% innerhalb von AHI ≤15/h	84,7%	15,3%	100,0%
	> 15/h	Anzahl	29	12	41
		% innerhalb von AHI >15/h	70,7%	29,3%	100,0%
Gesamt		Anzahl	151	34	185
		% innerhalb von AHI	81,6%	18,4%	100,0%

In der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung ist der Anteil des Rezidivs (AF) in der Gruppe mit einem AHI >15/h mit 29,3% (n=41) fast doppelt so hoch wie in der Referenzgruppe AHI ≤15/h mit 15,3% (n=144). Es besteht ein signifikanter Zusammenhang zwischen AHI >15/h und einem Rezidiv (AF) ( $\chi^2$  (1) = 4,164, p=0,041). Cramers-V konnte hier mit 0.150 eine schwache Effektstärke nachweisen.

**Tabelle 15: Rezidivausprägung 12-Monats-Follow-Up**

			12 Monats FU- LZ EKG		Gesamt
			SR	AF	
AHI	AHI ≤15/h	Anzahl	111	14	125
		% innerhalb von AHI ≤15/h	88,8%	11,2%	100,0%
	AHI >15/h	Anzahl	25	8	33
		% innerhalb von AHI >15/h	75,8%	24,2%	100,0%
Gesamt		Anzahl	136	22	158
		% innerhalb von AHI	86,1%	13,9%	100,0%

Nach 12 Monaten wurde bei den Patienten mit einem AHI > 15/h mit 24,2% (n=33) eine doppelt so hohe Rezidivquote ermittelt als bei der Referenzgruppe mit einem AHI ≤15/h, die ein Rezidiv (AF) von 11,2 % (n=125) aufweist. Zwischen einem pathologischen AHI >15/h und einem Rezidiv (AF) nach 12 Monaten besteht ein schwach signifikanter Zusammenhang, ( $\chi^2(1)=3,705$ ,  $p=0,054$ ). Es hat sich eine schwache Effektstärke (Cramers-V= 0.153) gezeigt.

#### 4.4.3 Prüfung der Zusammenhänge zwischen AHI-Wert (<5/h, >5/h, <15/h, >30/h) und Rezidivhäufigkeit

Um zusätzliche Erkenntnisse hinsichtlich des Zusammenhangs von Rezidivhäufigkeiten und AHI-Werten zu gewinnen, wurden noch weitere AHI-Gruppen untersucht.

**Tabelle 16: Auswertung des 3-Monats-Follow-Ups nach AHI-Gruppen**

AHI-Gruppe	p-Wert	Chi <sup>2</sup> -Wert	Freiheitsgrade (df)	Cramers V	Interpretation
<5/h	0,334	0,934	1	0,071	kein Zusammenhang
>5/h	0,269	1,220	1	0,081	kein Zusammenhang
<15/h	0,052	3,763	1	0,143	schwacher Zusammenhang
>30/h	0,541	0,374	1	0,045	kein Zusammenhang

Die Tabelle zeigt, dass lediglich in der AHI-Gruppe <15/h ein schwach signifikanter Zusammenhang ( $p=0,052$ ) erkennbar ist. Bei den anderen aufgeführten Gruppen beim 3-Monats-Follow-Up ist keine Signifikanz vorhanden.

**Tabelle 17: Auswertung des 12-Monats-Follow-Ups nach AHI-Gruppen**

AHI-Gruppe	p-Wert	Chi <sup>2</sup> -Wert	Freiheitsgrade (df)	Cramers V	Interpretation
<5/h	0,564	0,332	1	0,046	kein Zusammenhang
>5/h	0,658	0,197	1	0,035	kein Zusammenhang
<15/h	0,068	3,335	1	0,145	schwacher Zusammenhang
>30/h	0,639	0,220	1	0,037	kein Zusammenhang

Auch bei der Auswertung des 12-Monats-Follow-Ups ist nur in der AHI-Gruppe <15/h ein schwach signifikanter Zusammenhang ( $p=0,068$ ) erkennbar. Bei allen anderen ist kein signifikanter Zusammenhang zwischen den aufgeführten AHI-Gruppen und einem Rezidiv (AF) zu erkennen.

#### **4.5 Vergleich der Gruppen Rezidivfreiheit (SR) versus Rezidiv (AF)**

Es erfolgte die Prüfung der Gruppen Rezidivfreiheit (SR) und Rezidiv (AF) auf signifikante Unterschiede zum AHI.

Die Daten wurden zunächst auf Normalverteilung mittels Shapiro-Wilk Tests geprüft. Dieser zeigte in der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung für die SR-Gruppe ein Ergebnis von  $W(151)=0,665$ ,  $p<0,001$  und für die AF-Gruppe von  $W(34)=0,902$ ,  $p=0,005$ . Damit muss die Normalverteilung in beiden Gruppen verworfen werden.

Bei der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung wurden für die SR-Gruppe Ergebnisse von  $W(136)=0,761$ ,  $p<0,001$  ermittelt. Bei der AF-Gruppe lagen die Ergebnisse bei  $W(22)=0,831$ ,  $p=0,002$ . Ebenfalls konnte keine Normalverteilung festgestellt werden.

Bei der anschließenden Prüfung mittels Mann-Whitney-U-Test konnte weder bei den Ergebnissen der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung ( $U=2205$ ,  $p=0,199$ ), noch bei den Ergebnissen der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung ( $U=1317$ ,  $p=0,370$ ) eine Signifikanz nachgewiesen werden.

Schlussfolgernd ist dies sehr wahrscheinlich auf die Fallzahlen zurückzuführen.

##### **4.5.1 Prüfung der Rezidivfreiheit (SR) im zeitlichen Verlauf zwischen 3- und 12- Monats-Follow-Up-Untersuchung**

Das Patientenkollektiv, welches an beiden Follow-Up-Untersuchungen teilgenommen hat ( $n=154$ ), wurde auf Unterschiede zur Rezidivfreiheit (SR) im zeitlichen Verlauf geprüft. Dazu wurde der McNemar-Test verwendet.

**Tabelle 18: Entwicklung Rezidivfreiheit (SR) zwischen 3-Monats-FU und 12-Monats-FU**

			12 Monats-FU- LZ EKG		Gesamt
			SR	AF	
3 Monats-FU- LZ EKG	SR	Anzahl % innerhalb von 3 Monats-FU- LZ EKG	117 92,9%	9 7,1%	126 100,0%
	AF	Anzahl % innerhalb von 3 Monats-FU- LZ EKG	16 57,1%	12 42,9%	28 100,0%
Gesamt		Anzahl % innerhalb von 3 Monats-FU- LZ EKG	133 86,4%	21 13,6%	154 100,0%

Im zeitlichen Verlauf zwischen 3- und 12-Monats-Follow-Up wiesen 117 Patienten (76,0%) konstant eine Rezidivfreiheit (SR) auf. Von den Patienten, die beim 3-Monats-Follow-Up noch ein Rezidiv (AF) aufwiesen, waren nach 12 Monaten 16 Patienten (10,4%) ebenfalls rezidivfrei (SR). Ein Rezidiv (AF) hatten konstant über den gesamten Zeitraum 12 Patienten (7,8%). Nach 12 Monaten wurde bei 9 Patienten (5,8%), die nach 3 Monaten noch rezidivfrei (SR) waren, ein Rezidiv (AF) festgestellt. Die Wechselwirkungen im zeitlichen Verlauf sind aber als nicht signifikant zu bezeichnen ( $p=0,230$ )

#### 4.5.2 Prüfung der Korrelation zwischen Rezidivfreiheit (SR) und den AHI-Gruppen im zeitlichen Verlauf zwischen 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung

Eine identische Untersuchung erfolgte für die einzelnen AHI-Gruppen.

**Tabelle 19: Zeitliche Entwicklung Rezidiv zwischen 3-Monats-FU und 12-Monats-FU AHI Gruppen**

AHI-Gruppe	p-Wert	Chi <sup>2</sup> -Wert	Freiheitsgrade (df)	Cramers V	Interpretation
<5/h	0,700	1.426	3	0.096	kein Zusammenhang
>5/h	0,698	1,431	3	0,096	kein Zusammenhang
<15/h	0,318	3.523	3	0.151	Kein Zusammenhang
>15/h	0.269	3,934	3	0,160	kein Zusammenhang
>30/h	0,719	1,343	3	0,093	kein Zusammenhang

Als Fazit ist festzustellen, dass sich keine signifikanten Veränderungen im zeitlichen Verlauf ergeben. Auch können keine Zusammenhänge zwischen den einzelnen Gruppen und der Art des Verlaufs signifikant nachgewiesen werden.

#### 4.6 Bewertung weiterer Prädikatoren für die Erlangung der Rezidivfreiheit (SR) nach 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung

Um einen Überblick zu bekommen, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen einzelnen Patientencharakteristika (Komorbiditäten, kardiovaskuläre Risikofaktoren, Medikamenteneinnahme) und Rezidivfreiheit (SR) vorliegt, wurde dies jeweils zur 3- und zur 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung geprüft. Die folgende Tabelle zeigt hierzu die Ergebnisse zur 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung.

**Tabelle 20: Untersuchung weiterer Prädikatoren für die Erlangung der Rezidivfreiheit (SR) nach 3 Monaten**

Gruppeneinteilung	p Wert	Chi <sup>2</sup> Wert	Freiheitsgrade (df)	Cramers V	Interpretation
Arterielle Hypertonie	0,225	1,475	1	0,089	kein Zusammenhang
Geschlecht	0,030	4,694	1	0,159	Zusammenhang besteht
pAVK	0,155	2,725	1	0,121	kein Zusammenhang
DM II - Diabetes mellitus II	0,724	0,094	1	0,023	kein Zusammenhang
Hypercholesterinämie	0,187	1,785	1	0,098	kein Zusammenhang
Nikotinabusus	0,217	1,977	1	0,104	kein Zusammenhang
pos. Familienanamnese	1,000	<0,001	1	<0,001	kein Zusammenhang
OAK	0,488	0,482	1	0,051	kein Zusammenhang
NOAK	1,000	0,109	1	0,024	kein Zusammenhang
Betablocker	0,507	0,440	1	0,049	kein Zusammenhang
Antiarrhythmika vor Ablation	0,377	0,655	1	0,06	kein Zusammenhang
Stroke/TIA	0,005	9,995	1	0,233	Zusammenhang besteht

Bei der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung zeigte sich ein hoch signifikanter Zusammenhang zwischen stattgehabtem Schlaganfall/TIA vor Ablation und Rezidiv (AF) ( $p=0,005$ ) (Cramers  $V=0,233$ ). 50,0% der Schlaganfall-Patienten ( $n=14$ ) erlitten ein Rezidiv (AF).

Zusätzlich konnte in dem untersuchten Patientenkollektiv gezeigt werden, dass die Art des Geschlechts einen signifikanten Einfluss auf die Rezidivfreiheit (SR) hat ( $p=0,030$ ) (Cramers  $V=0,159$ ). 26,5% der Frauen ( $n=68$ ) litten weiterhin an AF. Von den Männern ( $n=117$ ) hingegen nur 13,7%.

Diese Werte verdeutlichen eine unterproportionale Rezidivfreiheit (SR) in diesen Patientengruppen. Die Effektstärken nach Cramers  $V$  sind als klein zu bezeichnen.

Bei der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung zeigten sich die folgenden Ergebnisse.

**Tabelle 21: Untersuchung weiterer Prädikatoren für die Erlangung der Rezidivfreiheit (SR) nach 12 Monaten**

Gruppeneinteilung	p Wert	Chi <sup>2</sup> Wert	Freiheitsgrade (df)	Cramers V	Interpretation
Arterielle Hypertonie	0,906	0,014	1	0,009	kein Zusammenhang
Geschlecht	0,107	2,599	1	0,116	kein Zusammenhang
pAVK	0,454	0,420	1	0,052	kein Zusammenhang
DM II - Diabetes mellitus II	0,220	2,485	1	0,125	kein Zusammenhang
Hypercholesterinämie	0,591	0,288	1	0,043	kein Zusammenhang
Nikotinabusus	0,709	0,220	1	0,037	kein Zusammenhang
pos. Familienanamnese	0,499	0,458	1	0,054	kein Zusammenhang
OAK	1,000	0,092	1	0,024	kein Zusammenhang
NOAK	0,193	1,696	1	0,104	kein Zusammenhang
Betablocker	1,000	0,068	1	0,021	kein Zusammenhang
Antiarrhythmika vor Ablation	1,000	0,134	1	0,029	kein Zusammenhang
Stroke/TIA	0,009	9,705	1	0,249	Zusammenhang besteht

Es lässt sich erkennen, dass Patienten mit einem stattgehabten Schlaganfall/TIA vor Ablation wesentlich häufiger ein Rezidiv aufweisen. Es ist ein hoch signifikantes Ergebnis festzustellen ( $p=0,009$ ). 45,5% ( $n=11$ ) der Schlaganfall-Patienten erlitten ein Rezidiv (AF). Nach Cramers-V beträgt die Effektstärke  $V=0,249$ . Somit liegt ein kleiner Effekt vor. Damit weist diese Patientengruppe die geringste Rezidivfreiheit (SR) auf.

#### **4.6.1 Prüfung der Gruppen Rezidivfreiheit (SR) versus Rezidiv (AF) auf Unterschiede von Patientencharakteristika**

Bei der Prüfung der Gruppen Rezidivfreiheit (SR) und Rezidiv (AF) auf mögliche Unterschiede hinsichtlich der Variablen BMI, Alter, LA-size und LV-F wurde der Mann-Whitney-U-Test verwendet, weil eine Normalverteilung nach dem Shapiro-Wilk-Test sowohl in der 3- als auch in der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung nicht gegeben ist.

**Tabelle 22: Shapiro-Wilk-Test – Prüfung auf Normalverteilung 3-Monats-FU**

3 Monats-FU		Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	df	Signifikanz
BMI	SR	0,916	151	0,000
	AF	0,954	34	0,160
Alter	SR	0,967	151	0,001
	AF	0,945	34	0,084
LA-size cm <sup>2</sup>	SR	0,913	131	0,000
	AF	0,978	30	0,774
LV-F	SR	0,618	141	0,000
	AF	0,592	34	0,000

**Tabelle 23: Mann-Whitney-U-Test – Prüfung der SR/AF-Gruppe auf Patientencharakteristika-Unterschiede-3-Monats-FU**

3-Monats-FU	Gruppengröße			Mittlerer Rang		U-Wert	p-Wert
	n	SR	AF	SR	AF		
BMI	185	151	34	93,04	92,81	2560,500	0,982
Alter	185	151	34	91,30	100,54	2310,500	0,363
LA-size-cm <sup>2</sup>	161	131	30	79,49	87,60	1767,000	0,387
LV-F	175	141	34	86,65	93,60	2206,500	0,376

**Tabelle 24: Shapiro-Wilk-Test – Prüfung auf Normalverteilung 12-Monats-FU**

12 Monats-FU		Shapiro-Wilk-Test		
		Statistik	df	Signifikanz
BMI	SR	0,930	136	0,000
	AF	0,938	22	0,179
Alter	SR	0,968	136	0,003
	AF	0,920	22	0,075
LA-size cm <sup>2</sup>	SR	0,936	121	0,000
	AF	0,923	21	0,102
LV-F	SR	0,682	130	0,000
	AF	0,569	22	0,000

**Tabelle 25: Mann-Whitney-U-Test-Prüfung der SR/AF-Gruppe auf Patientencharakteristika-Unterschiede 12-Monats-FU**

12-Monats-FU Variable	Gruppengröße			Mittlerer Rang		U-Wert	p-Wert
	n	SR	AF	SR	AF		
BMI	158	136	22	78,56	85,32	1368,000	0,520
Alter	158	136	22	77,65	90,95	1244,000	0,205
LA-size-cm <sup>2</sup>	142	121	21	71,31	72,62	1247,000	0,892
LV-F	152	130	22	77,20	72,34	1338,500	0,563

Es zeigen sich keine Signifikanzen ( $p > 0,05$ ), die Variablen unterscheiden sich somit in den verschiedenen Patientengruppen nicht nennenswert, weder zum Zeitpunkt der 3- noch zur 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung.

#### **4.7 Prüfung von signifikanten Einflussfaktoren auf ein Rezidiv (AF) zur 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung**

##### **4.7.1 Prüfung der Multikollinearitäten**

Nachfolgend wurden die Variablen, AHI > 15/h, Geschlecht, stattgehabter Schlaganfall/TIA vor Ablation, aktiver Nikotinabusus ausgewählt, um eine Multikollinearität untereinander zu prüfen. Dies wurde jeweils für die 3- und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung durchgeführt.

**Tabelle 26: Kollinearitätsstatistik - Abhängige Variable: 3- und 12-Monats-Follow-Up**

Kollinearitätsstatistik	3-Monats-FU	12-Monats-FU
	Toleranz	Toleranz
AHI > 15/h	0,976	0,970
Geschlecht	0,962	0,971
Stroke/TIA	0,984	0,987
Nikotinabusus	0,990	0,981

Bei allen Variablen zeigen sich Toleranzwerte  $> 0,2$ . Somit kann eine Multikollinearität ausgeschlossen werden.

##### **4.7.2 Einfluss ausgewählter Variablen auf das Rezidiv (AF)**

Da eine Multikollinearität ausgeschlossen werden kann, wurde mittels der logistischen Regression eine automatische Variablenselektion vorgenommen und die Abhängigkeit des Rezidivs (AF) geprüft.

Dazu wurden die Variablen, die im 3- oder/auch in der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung mindestens schwach signifikant waren, ausgewählt.



Vom primären Interesse ist die Untersuchung der Patientengruppe mit einem AHI >15/h. Zudem wurde die Variable des stattgehabten Schlaganfalls/TIA aufgrund seiner hohen Signifikanz sowie die Variable Geschlecht mit in die Untersuchung einbezogen.

#### 4.7.2.1 Logistische Regression - 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung

Tabelle 27: Logistische Regression - 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung

		Regression- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
<b>Schritt 1</b>	AHI >15/h	-0,874	0,428	4,163	1	0,041	0,417	0,180	0,966
	Stroke/TIA	-1,721	0,586	8,633	1	0,003	0,179	0,057	0,564
	Konstante	0,692	0,643	1,158	1	0,282	1,997		
<b>Schritt 2</b>	AHI >15/h	-1,051	0,449	5,485	1	0,019	0,350	0,145	0,842
	Geschlecht	-0,896	0,415	4,675	1	0,031	0,408	0,181	0,920
	Stroke/TIA	-1,586	0,604	6,886	1	0,009	0,205	0,063	0,669
	Konstante	1,218	0,712	2,925	1	0,087	3,380		
<b>In Schritt 1 eingegebene Variable: Stroke/TIA.</b>									
<b>In Schritt 2 zusätzlich eingegebene Variable: Geschlecht.</b>									

Im Endmodell mit den Einflussgrößen AHI >15/h, Geschlecht und Stroke/ TIA zeigten sich folgende Ergebnisse. Patienten mit einem AHI <15/h haben im Vergleich zu den Patienten mit einem AHI >15/h eine geringere Wahrscheinlichkeit auf ein Rezidiv (AF), (OR =0,350). Es konnte mit der logistischen Regression gezeigt werden, dass der AHI-Wert > 15/h einen signifikanten Einfluss (p=0,019) auf das Auftreten eines Rezidivs hat.

Auch das Geschlecht zeigt einen signifikanten Einfluss (p=0,031) auf eine Rezidivabhängigkeit. Frauen weisen im Vergleich zu Männern ein 2,5-fach größeres Risiko eines Rezidivs auf. (OR =0,408)

Ein erlittener Schlaganfall/TIA vor der PVI-Ablation hat einen hoch signifikanten Einfluss auf das Auftreten eines Rezidivs (AF) (p=0,009). Liegt kein erlittener Schlaganfall / TIA in der Patientenhistorie vor, so haben diese Patienten ein geringeres Risiko auf ein Rezidiv (AF) (OR=0,205).

Mittels Nagelkerke-R-Quadrat konnte ein Wert von 0,140 errechnet werden. Der Wert steht für eine mittlere Güte des Modells, da im Allgemeinen ab 0,5 von einem sehr guten Modell ausgegangen wird. Dieses Modell eignet sich somit zur Vorhersage von Rezidiven (AF) (Backhaus K 2011).

#### 4.7.2.2 Logistische Regression -12-Monats-Follow-Up-Untersuchung

Tabelle 28: Logistische Regression -12-Monats-Follow-Up-Untersuchung

		Regressions- koeffizientB	Standard- fehler	Wald	df	Sig.	Exp(B)	95% Konfidenzintervall für EXP(B)	
								Unterer Wert	Oberer Wert
Schritt 1	AHI >15/h	-1,025	0,517	3,929	1	0,047	0,359	0,130	0,989
	Stroke/TIA	-1,950	0,677	8,288	1	0,004	0,142	0,038	0,537
	Konstante	0,658	0,751	0,766	1	0,381	1,931		
In Schritt 1 eingegebene Variable: Stroke/TIA.									

Im Endmodell mit den Einflussgrößen AHI >15/h und Stroke/TIA zeigten sich folgende Ergebnisse. Ein AHI >15/h hat einen signifikanten Einfluss ( $p=0,047$ ) auf das Auftreten eines Rezidivs (AF) zur 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung. Mit einer Odds Ratio von  $OR=0,359$  besteht in der Patientengruppe mit einem AHI >15/h gegenüber der Patientengruppe mit einem AHI  $\leq 15/h$  eine 2,8-fache höhere Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv (AF) zu erleiden.

Ein erlittener Schlaganfall/ TIA hat einen hoch signifikanten Einfluss ( $p=0,004$ ) auf ein Rezidiv (AF). Patienten mit einem erlittenen Schlaganfall/ TIA vor Ablation haben eine 7-fach höhere Wahrscheinlichkeit ( $OR=0,142$ ) im 12 Monats-Follow-Up an einem Rezidiv (AF) zu leiden, als Patienten ohne Schlaganfall/TIA.

Der Nagelkerke R-Quadrat Wert beträgt 0,119. Der Wert steht für eine mittlere Güte des Modells, da im Allgemeinen ab 0,5 von einem sehr guten Modell ausgegangen wird. Dieses Modell eignet sich somit zur Vorhersage von Rezidiven (AF) (Backhaus K 2011).

## 5 Diskussion

Eine Korrelation zwischen den Erkrankungen AF und OSA (pathologischer AHI) wurde in letzter Zeit in einigen Studien herausgestellt. Es zeigte sich, dass der Therapieerfolg von AF auch unter dem Einfluss von OSA steht. Im Kapitel 1.3 wird ausführlich auf diese Thematik hingewiesen.

Auch die SNORE-AF-Studie bestätigt diese Ergebnisse. Allerdings haben die bisher veröffentlichten Studien zum Teil recht unterschiedliche Ansätze im Studiendesign gewählt. Diese Heterogenität muss im Vergleich der Studien berücksichtigt werden.

## 5.1 Studiendesign

Die SNORE-AF Studie wurde als prospektive klinische single-center Beobachtungsstudie angelegt. Die aktuellen Studien zu dieser Thematik weisen teils prospektive (Chilukuri et al. 2009; Matiello et al. 2010; Szymanski et al. 2015), als auch retrospektive (Hoyer et al. 2010; Kawakami et al. 2016; Patel et al. 2010) Studiendesigns auf. Alle Fallzahlen der Studien führten zu statistisch aussagefähigen Ergebnissen.

Eine Besonderheit der SNORE-AF Studie besteht darin, dass sich die Teilnahme auf ausschließlich konsekutive ausgewählte paroxysmale AF Patienten (100,0%) vor Erstablation mittels Radiofrequenzstrom beschränkt. Die Beschränkung auf paroxysmale AF-Patienten wurde gewählt, da sie mit 67,6% den größten Anteil von Arrhythmiepatienten ausmachen (Arbelo et al. 2017). Zudem ist das paroxysmale AF oft ein initialer Startschuss zur möglichen Weiterentwicklung belastender AF-Klassen.

Die aktuellen Studien zu diesem Themenschwerpunkt schlossen verschiedene AF-Typen (paroxysmal, persistierend und langanhaltend persistierend) ein. Der Anteil der paroxysmalen AF-Patienten betrug dabei 53,4% (Patel et al. 2010), 56,3% (Matiello et al. 2010), 56,7% (Chilukuri et al. 2009), 66,9% (Kawakami et al. 2016) und 70,1 % (Szymanski et al. 2015). In den weiteren Auswertungen führten lediglich Kawakami et al. und Szymanski et al. eine separate Auswertung der paroxysmalen Patientengruppe getrennt vom Gesamtkollektiv durch und sind damit mit der SNORE-AF-Studie am ehesten vergleichbar.

## 5.2 Patientenkollektiv

Das Patientenkollektiv (n=214) der SNORE-AF-Studie zeigt im Vergleich mit der europäischen ESC-EHRA-Langzeitregister-Studie über Ablationen von paroxysmale Vorhofflimmern (n=2428) (Arbelo et al. 2017), welche in 27 Ländern, überwiegend in Europa, aber auch in Nordafrika und dem Nahen Osten durchgeführt wurde, ähnliche Strukturen auf und kommt zum Teil zu vergleichbaren Werten.

So zeigt sich in beiden Studien, dass der klassische Ablationspatient mit paroxysmale AF im Schnitt um die 60 Lebensjahre alt ist (ESC-EHRA-Studie: median 59,0 Jahre vs. SNORE-AF-Studie median 62,0) und damit deutlich jünger als der typisch in der Klinik auftretende AF-Patient. Hier liegt das mediane Alter bei 75 Lebensjahren (Fuster et al. 2011). Die eingeschlossenen Patienten sind zu etwa zwei Drittel männlich (ESC-EHRA-Studie: 65,2% vs. SNORE-AF-Studie 63,1%). Auch bei der BMI-Klasse > 30 kg/m<sup>2</sup> besteht fast eine prozentuale Übereinstimmung zwischen den beiden Patientenkollektiven (ESC-EHRA-Studie: 29,4% vs. SNORE-AF-Studie 27,8%). Für die kardiovaskulären Risikofaktoren und

Begleiterkrankungen ergeben sich tendenziell ähnlich Werte, wie aus der untenstehenden Tabelle ersichtlich ist.

**Tabelle 29: Vergleich Patientenkollektiv ESC-EHRA- und SNORE-AF-Studie**

	<b>ESC-EHRA Studie (n=2428)</b>	<b>SNORE-AF Studie (n=214)</b>
Patienten Paroxysmal AF	2428	214
Median (IQR)	59.0 (52.0–65.0)	62
Females (%)	846/2428 (34.8%)	79/214 (36,9%)
Body mass index >30 kg/m <sup>2</sup> (%)	659/2239 (29.4%)	59/212 (27,8%)
<b>Cardiovascular risk factors (%)</b>		
Diabetes mellitus	219/2422 (9.0%)	17/210 (8,1%)
Hypertension	1268/2417 (52.5%)	135/210 (64,3%)
Active smokers	226/2320 (9.7%)	24/209 (11,5%)
Coronary artery disease (KHK)	297/1526 (19.5%)	50/210 (23,8%)
Hypercholesterolemia	799/2375 (33.6%)	87/210 (41,4%)
Ischaemic thromboembolic events (%)	148/2421 (6.1%)	16/194 (8,2%)
<b>CHA<sub>2</sub>DS<sub>2</sub>-VASc - Score</b>		
0	573/2342 (24.5%)	28/173 (16,2%)
1	704/2342 (30.1%)	37/173 (21,4%)
2	541/2342 (23.1%)	52/173 (30,1%)
3	331/2342 (14.1%)	33/173 (19,1%)
4	128/2342 (5.5%)	11/173 (6,4%)
5	47/2342 (2.0%)	9/173 (5,2%)
6	13/2342 (0.6%)	3/173 (1,7%)
7	5/2342 (0.2%)	

Die dargestellten Vergleiche lassen darauf schließen, dass die durchgeführte SNORE-AF-Studie ein durchaus repräsentatives Patientenkollektiv von typischen paroxysmalen AF-Patienten aufweist, die sich einer Katheterablation unterzogen haben.

### 5.3 AHI-Screening

Für die Ermittlung eines pathologischen AHIs gibt es unterschiedliche diagnostische Wege. Der einfachste, aber der subjektivste Weg, ist die Patientenbefragung mittels des Fragebogens Berliner Questionnaire (BQ). Chilukuri et al. 2009 wählten zum Beispiel diesen Weg in ihrer Studie (Chilukuri et al. 2009; Gami et al. 2004). In der Metaanalyse von Ng et al. 2011 wurde bemängelt, dass zur Feststellung von OSA der Fragebogen BQ als einzige Grundlage inkonsistente Ergebnisse liefert (C. Y. Ng et al. 2011). Auch die Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) rät

aufgrund möglicher erhöhter falsch negativer oder falsch positiver Befunde vom Gebrauch der Fragebögen (z.B. BQ) bei Patienten mit kardiologischen Krankheitsbildern ab (Oldenburg et al. 2015).

Im Gegensatz dazu ist die Polysomnographie im Schlaflabor nach wie vor der Goldstandard für die Erhebung von AHI-Werten. Zudem kann mit der sehr ausführlichen Untersuchung OSA sicher diagnostiziert werden. Die Polysomnographie als Screeningmethode zu nutzen, wäre im Klinikalltag sehr zeitaufwendig und kostenintensiv. Für die SNORE-AF-Studie wurde deshalb ein einfaches Screeninggerät (ApneaLink™Air) im ambulanten und im stationären Bereich eingesetzt. Es wurden mit diesem Gerät die AHI-Werte der Patienten ermittelt und pathologische Werte identifiziert. Der gemessene AHI-Wert von ApneaLink™ korreliert eng mit dem ermittelten AHI-Wert eines Polysomnographen ( $r= 0,895$ ,  $P<0,001$ ) (S. S. Ng et al. 2009).

Mohammadih et al. konnten 2017 nachweisen, dass der Einsatz eines einfachen Screeninggeräts (ApneaLink™) in einer Patientenpopulation mit AF sinnvoll und zuverlässig ist. Im Vergleich mit einer Polysomnographie im Schlaflabor, zeigte das einfache Screeninggerät (ApneaLink™) eine Sensitivität von 87 % und eine Spezifität von 100 % (Mohammadih A 2017).

2010 führten Matiello et al. ebenfalls ein Screening mit einem einfachen Screeninggerät (ApneaLink™) durch. Allerdings nur bei den Patienten, die im zuvor ausgefüllten BQ eine hohe positive Risikoeinschätzung auf ein OSA hatten (Matiello et al. 2010). Auf eine solche Vorselektion wurde in der SNORE-AF-Studie verzichtet, um mögliche subjektive Einflüsse seitens der Patienten auszuschließen. In der SNORE-AF-Studie wurden alle eingeschlossenen Patienten auf einen pathologischen AHI-Wert vor der Ablation gescreent. Ziel war es, mit einer einheitlichen Screening-Methode die AHI-Werte objektiv zu ermitteln, um so eine möglichst repräsentative AHI-Gruppenverteilung zu erhalten.

In der Studie von Patel et al. 2010 wird der AHI-Wert durch Polysomnographen ermittelt. Vergleicht man diese mit der oftmals zitierten Studie zur OSA-Detektion von Stevenson et al. (Stevenson et al. 2008), so weichen die ermittelten Ergebnisse stark voneinander ab. Dies könnte u.a. daran liegen, dass bei den Patienten der Patel-Studie die Werte eines pathologischen AHIs mittels Polysomnographie-Untersuchung nur anamnestisch erhoben wurden (Patel et al. 2010).

Eine andere Screeningmethode wählten Szymanski et al. (Szymanski et al. 2015) und Kawakami et al. (Kawakami et al. 2016), sie ermittelten die Werte durchgängig für das gesamte Patientenkollektiv mit einem Polygraphen.

Primär screenen die im Vergleich zur SNORE-AF stehenden Studien überwiegend nach den international gängigen Empfehlungen zur Syndrom-Definition und zu

Messtechniken in der klinischen Forschung, herausgegeben von American Academy of Sleep Medicine Task Force, auf ein mögliches OSA (Flemons et al. 1999).

Nach den aktuellen Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM S3) von 2017 wird ein pathologischer Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bzw. OSA diagnostiziert, wenn ein AHI  $>15/h$  oder ein AHI  $\geq 5/h$  in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik oder einer relevanten Komorbidität vorliegt (Mayer et al. 2016).

In der Studie wurden die Klassen AHI  $<5/h$  (kein OSA), AHI  $\geq 5-15/h$  (leichtgradiges OSA), AHI  $>15-30/h$  (mittelgradiges OSA) und AHI  $> 30/h$  (schwergradiges OSA) erfasst, so dass eine Auswertung beider definierten Gruppierungen (AHI  $\geq 5/h$  bzw. AHI  $>15/h$ ) möglich ist. Der primäre Endpunkt der SNORE-AF-Studie wurde mit der AHI-Klasse von  $>15/h$  gewählt, auf die das Hauptaugenmerk der statistischen Auswertungen gelegt wurde. Damit kann ein eventuell vorhandener Einfluss von OSA auf die Rezidivfreiheit (SR) nach einer Katheterablation am aussagekräftigsten abgebildet werden.

Stevenson et al. ermittelten in ihrer Studie von 2008 (Stevenson et al. 2008) bei AF-Patienten (paroxysmal und persistierend) einen 62,2%igen (58/90) Anteil mit einem AHI  $>15/h$ . Im Vergleich konnte in der SNORE-AF-Studie für paroxysmale AF-Patienten ein Anteil von 22,1% (45/204) ermittelt werden. Die Bandbreite der einzelnen Studien für ein AHI  $>15/h$  bewegt sich zwischen 16,1% (258/1603) (Patel et al. 2010) und 39,8% (33/83) (Kawakami et al. 2016) für die Gruppe der Patienten mit paroxysmalem AF.

Die doch stark unterschiedlichen Ergebnisse lassen sich nur bedingt vergleichen, da auch die Zusammensetzung des Patientenkollektivs (Anteil der Männer sowie Ausprägung der Komorbiditäten und Typ des AFs) einen Einfluss auf die Messergebnisse bei der Schlafuntersuchung hat (Franklin & Lindberg 2015; Kawakami et al. 2016; Patel et al. 2010). Auch die verschiedenen Screeningverfahren können zu Unterschieden in den Ergebnissen führen. Sicherlich spielen beim Screening im ambulanten Bereich mögliche Anwendungsfehler eine Rolle, die zu falsch negativen oder zu falsch positiven Ergebnissen führen können.

Bei der Betrachtung der Studien, die mit AHI-Werten  $\geq 5/h$  gearbeitet haben, zeigen sich für paroxysmale AF-Patienten etwas homogenere Ergebnisse. In der SNORE-AF-Studie wurden 56,9% (116/204) Patienten ermittelt. Die Studie von Szymanski et al. ermittelte 41,5% (72/176) (Szymanski et al. 2015) und Hoyer et al. 67,4% (31/46) (Hoyer et al. 2010). Wobei Hoyer et al. ausschließlich Patienten mit mindestens zweifacher AF-Ablation eingeschlossen haben.

Da der prozentuale Anteil der Patienten mit einem pathologischen AHI (OSA) ein wichtiger Indikator zur weiteren statistischen Aussagefähigkeit einer Studie ist, müssen die Ergebnisse im weiteren Verlauf der Studie statistisch im Zusammenhang mit der eigentlichen Zielsetzung der Studie interpretiert werden.

#### **5.4 Rezidivfreiheit (SR) allgemein**

Im Nachbeobachtungszeitraum von  $13 \pm 3$  Monaten konnte im Gesamtkollektiv der SNORE-AF-Studie eine Rezidivfreiheit (SR) von 86,1% (136/158) erzielt werden. Dabei ist zu berücksichtigen, dass bei 12,0% der Patienten (19/158) erst durch Reablation im Zeitraum von 3-12 Monaten eine Rezidivfreiheit (SR) erreicht wurde. Um langfristige Rezidivfreiheiten (SR) zu erreichen, ist es durchaus üblich, eine wiederholte Ablation durchzuführen (Deisenhofer et al. 2009).

In den vergleichbaren Studien waren bei ebenfalls nur paroxysmalen AF-Patienten die Erfolgsraten mit 70,0% (58/83) bei einer Nachbeobachtungszeit  $13 \pm 7$  Monate (Kawakami et al. 2016) und mit 49,0% (86/176) bei einer Nachbeobachtungszeit 30 Monate (Szymanski et al. 2015) geringer.

Da die anderen ausgewerteten Studien nur Ergebnisse der Rezidivfreiheit (SR) für alle AF-Typen abbilden, können diese nicht valide mit der Snore-AF-Studie verglichen werden. Grund dafür sind die nachgewiesenen unterschiedlichen Erfolgsquoten bei der Ablation der verschiedenen AF-Typen. Bhargava et al. konnten nachweisen, dass der Ablationserfolg nach einmaliger Katheterablation bei paroxysmalen Patienten mit 78,0% signifikant besser ist als mit 67,0% bei nicht-paroxysmalen AF-Patienten ( $p < 0,001$ ) (Bhargava et al. 2009). Auch Ganesan et al. bestätigten 2013 in ihrer Metaanalyse, dass die Rezidivfreiheit (SR) nach 12 Monaten bei Patienten mit paroxysmalem AF mit 67,0% gegenüber 52,0% bei persistierenden AF-Patienten höher ausfällt (Ganesan et al. 2013).

Dies untermauert die allgemein vorherrschende Meinung, dass Patienten mit paroxysmalem AF eine höhere Rezidivfreiheit (SR) erreichen als andere AF-Patienten. Da in der vorliegenden Literatur oft nur Aussagen hinsichtlich aller AF-Typen getroffen werden, sind diese im Vergleich zur SNORE-AF-Studie mit den oben zitierten Hintergründen zu betrachten.

Alle Patienten der SNORE-AF-Studie wurden einer antralen zirkumferentiellen Isolation aller Pulmonalvenen unterzogen, ggfs. mit einer zusätzlichen Substratmodifikation (CFAE). Die Methodik und Durchführung der Ablation hat einen entscheidenden Einfluss auf die Rezidivfreiheit (SR). Bei Patienten mit paroxysmalem AF konnte beispielsweise bei induzierbarem AF nach der PVI eine zusätzliche Ablation von CFAE, im Vergleich zur alleinigen PVI im Langzeitergebnis  $19 \pm 8$  Monate, signifikant bessere Ergebnisse aufweisen, wenn dieses bereits in der Ablationsprozedur terminiert werden konnte. (mit CFAE- SR 89,0% - ohne CFAE - SR 73,0%  $p = 0,003$ ) (Deisenhofer et al. 2009).

Das Ablationsergebnis von Szymanski et al. fällt mit 49,0% Rezidivfreiheit (SR) im Vergleich zu den anderen untersuchten Ergebnissen unterdurchschnittlich aus. Die in der Studie aufgezeigte Ablationsmethodik wird leider nicht umfassend erläutert. So ist zu vermuten, dass das Ergebnis von einer nicht vollends ausgeschöpften Ablations-Technik stark beeinflusst wird, da sich im Patientenkollektiv dieser Studie keine gravierenden Unterschiede feststellen lassen (Szymanski et al. 2015).

Die Ablationsstrategie scheint für die Rezidivfreiheit (SR) einer der entscheidenden Parameter zu sein. Wie auch in der SNORE-AF-Studie nutzten Lee et al. (Lee et al. 2018) ebenfalls die Option der Substratmodifikationen in Form von CFAE zusätzlich zur PVI. Matiello et al. und Szymanski et al. nutzten diese Art der Ablationstechnik dagegen nicht (Matiello et al. 2010; Szymanski et al. 2015).

Anter et al. haben gezeigt, dass gerade bei Patienten mit paroxysmalem AF und mittelschwerer bis schwerer OSA (AHI >15/h) in den Vorhöfen, vor allem aber im linken vorderen Vorhofspektrum, fleckige Bereiche mit niedrig bipolarer Spannung (RA,  $p=0,0005$ ; LA  $p=0,0001$ ), langsamer Leitungsfähigkeit (RA  $p=0,02$ ; LA  $p=0,0002$ ) und einer höheren Prävalenz der Elektrogrammfractionierung ( $p=0,0001$ ) vorliegen. So zeigten die Patienten mit OSA eine erhöhte Inzidenz von zusätzlichen PV-Auslösern, 41,8% gegenüber 11,6% bei Nicht-OSA-Patienten. Durch die besondere Berücksichtigung dieser Substratmodifikationen in der Ablationsstrategie konnten mit 83,7% Rezidivfreiheit (SR) in der 12 Monats-Follow-Up Untersuchung gute Ergebnisse erzielt werden (Anter et al. 2017). Dimitri et al. zeigten in ihrer Studie ebenfalls, dass bei Patienten mit OSA ein schweres Atriumsubstrat existiert (Dimitri et al. 2012).

### **5.5 Rezidivfreiheit (SR) im Vergleich einzelner AHI-Klassen**

Hoyer et al. zeigten, dass bei therapieresistenten paroxysmalen AF-Patienten ( $\geq 2$  PVI) der OSA-Anteil (AHI >5) mit 87,0% deutlich höher ist, als mit 48,0% bei AF-Patienten mit Rezidivfreiheit (SR). Da der durchschnittliche AHI-Wert im Vergleich ( $27 \pm 22$  versus  $12 \pm 16$ ,  $p=0,01$ ) deutlich höher ausfällt, untermauert dies die These, dass die Höhe des AHI-Wertes einen Einfluss auf die Rezidivfreiheit (SR) hat (Hoyer et al. 2010).

In der SNORE-AF-Studie wurde der Aspekt prospektiv bei Patienten, die sich zunächst einer Erstablation unterzogen haben, geprüft, ob es zwischen zunehmender Stärke der AHI-Klasse und einem wiederauftretenden AF nach Radiofrequenzablation einen Zusammenhang gibt.

Zunächst wurden die AHI-Klassen (<5/h, >5/h, <15/h, >30/h) untersucht. Lediglich in der AHI-Klasse <15/h konnte ein schwacher Zusammenhang sowohl im 3-Monats-Follow-Up ( $4,4 \pm 1,9$  Monate) als auch im 12-Monats-Follow-Up ( $13,4 \pm$



3,1 Monate) zwischen dem Auftreten eines Rezidivs (AF) ermittelt werden ( $p=0,052$  bzw.  $p=0,068$ ).

Sowohl die Ergebnisse zum 3-Monats-Follow-Up als auch zum 12-Monats-Follow-Up deuten auf eine Eignung des AHI-Wertes 15/h als Cutoff hin.

Bei der weiteren Analyse der AHI-Klasse von  $>15/h - 30/h$  zeigte sich sowohl in der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung mit  $p=0,001$  ein hoch signifikanter Zusammenhang auf ein Rezidiv (AF), als auch ein signifikanter Zusammenhang auf ein Rezidiv (AF) bei der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung mit  $p=0,035$ .

Betrachtet man die AHI-Klasse  $>30/h$ , so konnte in der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung als auch in der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung allerdings kein Zusammenhang ermittelt werden ( $p=0,541$  bzw.  $p=0,639$ ). Damit konnte auch kein Einfluss dargestellt werden. Dies ist wahrscheinlich auf die zu geringe statistische Fallzahl der betroffenen Patienten ( $n=3$ ) zurückzuführen.

Matiello et al. stellten allerdings fest, dass die AHI-Klasse  $>30/h$  bei AF-Patienten (paroxysmaler Anteil 56 % und andere) nach 12 Monaten ( $17,0 \pm 11,5$  Monate) einen signifikanten Einfluss ( $p=0,019$ ) auf die Rezidivfreiheit (SR) hat. Unter Betrachtung der anderen AHI-Werte wird geschlossen, dass ein gradiger AHI ( $>30/h$ ) ein unabhängiger Prädiktor für eine geringere Wahrscheinlichkeit des Erfolgs einer Rezidivfreiheit (SR) ist (Matiello et al. 2010).

Als Ergebnis kann in der SNORE-AF-Studie ein Zusammenhang zwischen zunehmender Stärke der AHI-Klasse (bis  $<30/h$ ) und einem vermehrten Auftreten eines Rezidivs (AF) aufgrund der steigenden  $p$ -Werte der einzelnen AHI-Klassen festgestellt werden.

In der Studie von Szymanski et al. wurde dargestellt, dass es einen Trend ( $p=0,005$ ) für den Zusammenhang zwischen einem Wiederauftreten eines Rezidivs (AF) und dem Grad der AHI-Klassen gibt. Allerdings wurde diese Feststellung auf Basis eines 30-monatigen Nachbeobachtungszeitraums getroffen und für das Patientenkollektiv aller AF-Typen (paroxysmaler Anteil 71 % und andere) (Szymanski et al. 2015).

Die Studie von Lee et al. kommt dagegen zu dem Ergebnis, dass der Schweregrad der OSA kein Prädiktor für das Wiederauftreten von AF ist ( $p=0,739$ ). Zugrunde liegt dabei ein Follow-Up-Zeitraum von  $20,2 \pm 9,7$  Monaten bei Patienten mit allen AF-Typen (paroxysmaler Anteil 64 % und andere 36 %) (Lee et al. 2018).

## **5.6 Rezidivfreiheit (SR) im Vergleich der AHI-Klassen ( $\leq 15/h$ versus $>15/h$ )**

Ziel der SNORE-AF-Studie ist es bei Patienten mit paroxysmalem AF eine mögliche Korrelation zwischen einem gescreenten pathologischen AHI ( $>15/h$ ) und einer

Rezidivfreiheit (SR) nach initialer Ablation zu untersuchen. Der durchschnittliche Follow-Up-Zeitraum betrug 12 Monate ( $13,4 \pm 3,1$  Monate).

Als Nullhypothese der Studie wurde definiert, dass kein Zusammenhang zwischen einem pathologischen AHI ( $>15/h$ ) und der Rezidivfreiheit (SR) nach einer Katheterablation bei paroxysmalen AF-Patienten besteht.

Die in der SNORE-AF-Studie ermittelten Ergebnisse können nicht eindeutig die Nullhypothese widerlegen. Bei der Analyse der 3-Monats-Monats-Follow-Up Untersuchung konnte noch ein signifikanter Zusammenhang zwischen AHI  $>15/h$  und Rezidiv (AF) ermittelt werden ( $p=0,041$ ), während nach der 12-Monats-Follow-Up Untersuchung nur noch ein schwach signifikanter Zusammenhang besteht ( $p=0,054$ ). Die deutliche Abnahme der Signifikanz ist sicherlich mit dem verringerten Patientenkollektiv zwischen den zwei Betrachtungszeiträumen zu erklären.

In der Gruppe mit einem AHI  $\leq 15/h$  beträgt nach der 12-Monats-Follow-Up Untersuchung die Rezidivfreiheit (SR) 88,8%, während in der Gruppe mit einem pathologischen AHI  $>15/h$  ein Wert von 75,8% vorliegt. Im Gesamtkollektiv konnte eine Rezidivfreiheit (SR) von 86,1% erzielt werden.

Wichtig ist in diesem Zusammenhang zu erwähnen, dass beim AHI-Screening die Gruppe des pathologischen AHIs ( $>15/h$ ) lediglich einen Anteil von 22,1% vom untersuchten Patientenkollektiv aufweist. Damit weichen die Werte stark von denen bei der Konzeptionierung der Studie angenommenen Werte ab und lassen eine idealisierte statistische Power von 80,0% nicht zu. Da die Werte der Rezidivfreiheit (SR) deutlich höher sind als vorab angenommen und die prozentualen Anteile innerhalb der beiden Gruppen näher beieinander liegen als vermutet, konnte nur eine Power von 48,7% erreicht werden. Dies kann hauptsächlich für tendenziell schwache Signifikanzen im Primärpunkt der Studie sein.

Im weiteren Verlauf der SNORE-AF-Studie wurde die Richtung der Zusammenhänge zwischen einem pathologischen AHI ( $>15/h$ ) und der Rezidivfreiheit (SR) mittels logistischer Regression untersucht. Dieses oder ein ähnliches Vorgehen wählte auch die Mehrheit der gängigen Studien, die zum Ergebnis kommen, dass ein Einfluss eines pathologischen AHIs (OSA) auf Rezidivfreiheit (SR) besteht.

Szymanski et al. ermittelten in ihrer Studie, dass OSA (pathologischer AHI  $>5/h$ ) den stärksten unabhängigen Risikofaktor von zwei ermittelten Faktoren (OSA und Hyperthyreose) für ein Wiederauftreten eines AFs (paroxysmale und andere) darstellt (Szymanski et al. 2015). Die Studie von Patel et al. kam zu dem Ergebnis, dass OSA (pathologischer AHI  $>15/h$ ) nach einmaliger PVI ein unabhängiger Prädiktor für ein AF (paroxysmale und andere) ist (Patel et al. 2010). Auch Kawakami et al. kamen zu dem Ergebnis, dass mit einem pathologischen AHI  $>15/h$

ein unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten von AF nach initialer PVI vorhanden ist (Kawakami et al. 2016). Diese Feststellung von Kawakami bezieht sich ausschließlich auf Patienten mit paroxysmale AF und hat somit die höchste Vergleichbarkeit mit der SNORE-AF-Studie. Eine Studie von Chilukuri et al. zeigt auf, dass ein erhöhtes OSA-Risiko, welche bei Patienten mittel BQ ermittelt wurde, als unabhängiger Prädiktor für ein Wiederauftreten eines AFs (paroxysmal und andere) gilt (Chilukuri et al. 2009). Diese Erkenntnis ähnelt zwar den Ergebnissen aus den vorherigen Studien, ist aber aufgrund einer ausschließlichen Verwendung des BQ mit Einschränkungen zu versehen.

Auch die SNORE-AF Studie konnte einen pathologischen AHI >15/h als signifikanten unabhängigen Risikofaktor von drei- bzw. zwei ermittelten Faktoren (AHI>15/h, Geschlecht und Stroke/TIA) sowohl im 3- Monats-Follow-Up ( $p=0,019$ ) als auch im 12- Monats-Follow-Up ( $p=0,047$ ) ermitteln.

### **5.7 Mögliche Minimierung des Einflusses des AHIs >15/h auf ein Rezidiv (AF)**

Es zeigt sich in der Zusammenschau aller Studien, dass die Mehrheit einen Zusammenhang zwischen einem pathologischen AHI und dem Ablationserfolg nachweisen konnte. Wichtig in diesem Zusammenhang erscheint es, wie es gelingt, den Einfluss eines pathologischen AHIs (OSA) zu minimieren und damit eine höhere Rezidivfreiheit (SR) zu erreichen.

Wiederholte atembezogene Schlafstörungen wie OSA befeuern strukturelle und elektrische Umgestaltungen am Herzen. Dies konnten Iwasaki et al. in ihrer experimentellen Studie mit Ratten nachweisen. Mehrfach induzierte obstruktive Atemwegsstörungen zeigten, dass AF-fördernde Remodelierungsprozesse am Herzen ausgelöst werden. Herausragend waren hier die Beobachtungen von Connexin-43 Dysregulierungen, welche zu einer atrialen elektrischen Leitungsverlangsamung führen können, als auch die Feststellung der vermehrten Entwicklung von Vorhoffibrose, die ebenfalls ein Substrat für AF bilden kann (Iwasaki et al. 2014).

Wie vorab beschrieben, konnten auch am menschlichen Herzen mittels elektroanatomischen Mappings strukturelle und funktionelle Anomalien in Form von schweren AF-fördernden Atriumsubstraten bei OSA-Patienten gezeigt werden. Die daraufhin angepassten Ablationsstrategien konnten hohe Rezidivfreiheiten (SR) erzielen (Anter et al. 2017; Dimitri et al. 2012).

Diese erweiterte Ablationsstrategie als alleinigen Lösungsansatz zu wählen, wäre nicht ausreichend, da so nicht der Risikofaktor behoben wird und der ernstzunehmende Einfluss von OSA weiterhin bestehen würde. Zur Behandlung von OSA wird eine kontinuierliche Überdruckbeatmung (CPAP) während des Schlafs empfohlen (Mayer et al. 2016).

Die CPAP-Therapie zeigte, dass auch bei AF-Patienten mit einem pathologischen AHI langfristig die Rezidivfreiheit (SR) nach Ablation gesteigert werden konnte. Fein et al. wiesen 2013 nach, dass die Gruppe der abladierten AF-Patienten mit OSA durch eine zusätzliche CPAP-Behandlung eine Rezidivfreiheit (SR) von 72,0% erlangten. Im Vergleich dazu lag die Erfolgsquote der abladierten AF-Patienten ohne CPAP-Therapie nur bei 37,0% (Fein et al. 2013).

Patel et al. stellten den Erfolg einer CPAP-Therapie auch für Patienten mit paroxysmalem AF dar. Dabei zeigte die CPAP-Therapie eine signifikante Überlegenheit gegenüber einer Nicht-CPAP-Therapie ( $p=0,019$ ) (Patel et al. 2010).

Somit wäre es sinnvoll, alle AF-Patienten vor Erstablation auf eine mögliche OSA zu screenen. Da bei unerkanntem Bestehen eines pathologischen AHIs die Chance auf eine Rezidivfreiheit (SR) gemindert wird.

### **5.8 Weitere Risikofaktoren außerhalb eines pathologischen AHI (>15/h) zur Beeinflussung der Rezidivfreiheit (SR)**

Die bekannten Risikofaktoren für AF sind oftmals auch als negative Einflüsse für den Therapieerfolg von Katheterablationen zu betrachten.

Ein erhöhter BMI (Wong et al. 2015), Diabetes mellitus (Pathak et al. 2014), Hyperlipidämie (Shah et al. 2008), Hypertonie (Hussein et al. 2011; Shah et al. 2008), als auch ein vergrößerter LA (Hussein et al. 2011; Tang et al. 2014), eine niedrige linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LV-F) (Hussein et al. 2011) sowie das weibliche Geschlecht (Sultan et al. 2017) konnten als negative Einflüsse auf den Therapieerfolg von Katheterablationen nachgewiesen werden.

Auch das Patientenkollektiv der SNORE-AF-Studie wurde auf Prädiktoren geprüft, die einen möglichen Zusammenhang mit einem Rezidiv (AF) aufweisen.

In der 3 Monats-Follow-Up-Untersuchung wurde bei den Prädiktoren Geschlecht ( $p$ -Wert =0,030) und Stroke/TIA ( $p=0,005$ ) ein signifikanter Zusammenhang auf ein Rezidiv (AF) festgestellt. In der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung konnte nur noch der Prädiktor Stroke/TIA einen signifikanten Zusammenhang auf ein Rezidiv (AF) vorweisen ( $p= 0,009$ ).

Trotz des schwindenden Zusammenhangs auf ein Rezidiv (AF) im zeitlichen Verlauf der 3- und 12-Monats Follow-Up-Untersuchung in der SNORE-AF-Studie, ist der Prädiktor Geschlecht ein interessanter Punkt, der genauer betrachtet werden sollte. Obwohl Männer epidemiologisch häufiger von AF betroffen sind (Go et al. 2001), zeigen viele Studien, dass Männer im Gegensatz zum weiblichen Geschlecht bei der Ablationstherapie eine geringere Rezidivquote (AF) aufweisen. Auch in der SNORE-AF-Studie konnte dies gezeigt werden. So litten nur noch 13,7% ( $n=117$ )

der Männer nach 3 Monaten an AF, während 26,5% (n=68) der Frauen ein AF aufwiesen. Nach Daten des deutschen Ablationsregisters waren die Rezidivquoten bei den Frauen auch höher, 49,8% (n=1218) gegenüber 43,9% (n=2461) bei den Männern. Es ist anzumerken, dass sich das Ergebnis auf eine Beobachtungszeit von 12 Monaten bezieht und das Patientenkollektiv auch nicht-paroxysmale Patienten beinhaltet (Sultan et al. 2017).

In der SNORE-AF-Studie konnte in der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung allerdings kein signifikanter Zusammenhang mehr bezüglich des Geschlechts auf ein Rezidiv (AF) festgestellt werden. Dieser Aspekt kann statistische Gründe haben, der sich möglicherweise auf die geringe Fallzahl zurückführen lässt. Da in vielen weiteren Studien das weibliche Geschlecht auch nach 12- und mehr Monaten als unabhängiger Prädiktor für das Wiederauftreten von AF nach Katheterablation gilt, kann ein Zusammenhang angenommen werden. (Hunter et al. 2010; Pallisgaard et al. 2018)

Als eine mögliche Ursache kommt eine vermehrte Vorhoffibrose vor allem im LA infrage, die bei Frauen mit AF im Vergleich zu Männern vermehrt auftritt. (Odening et al. 2019).

Es ist allgemein anerkannt, dass es mit einer vermehrten LA-Fibrose zu strukturellen und funktionellen Veränderungen des Herzens kommt. Die LA-Fibrose entsteht u.a. durch die AF-Risikofaktoren, z.B. durch OSA (Dzeshka et al. 2015). Aber auch durch Hypertonie (Kistler et al. 2006), Kardiomyopathien (Ohtani et al. 1995), Diabetes mellitus (Saito et al. 2014), Adipositas (Mahajan et al. 2015) als auch durch das AF selbst (Burstein & Nattel 2008).

Auch wenn Patienten mit paroxysmalem AF nicht so stark von einer LA-Fibrose betroffen sind wie persistierende AF-Patienten, besteht eine funktionelle mechanische Störung. Diese Einschränkung konnte echokardiografisch mit einer verminderten Seitenwandbewegung in einer vom MRT-bestätigten Fibroseregion gezeigt werden (Kuppahally et al. 2010).

Durch die Fibrose bedingte beeinträchtigte Vorhofkontraktilität kann davon ausgegangen werden, dass dies auch Einfluss auf die Hämodynamik nimmt. So kann es zu möglichen Thrombenbildungen kommen, die schließlich einen TIA/Schlaganfall auslösen können. Daccarett et al. zeigten in ihrer Studie, dass die LA-Fibrose ein unabhängiger Prädiktor auf die Vorhersage zerebrovaskulärer Ereignisse ist (Daccarett et al. 2011).

Da die Vorhoffibrose wesentlich auch prädisponierend für AF ist (Tanaka et al. 2007), kann analog davon ausgegangen werden, dass auch ein stattgehabter TIA/Schlaganfall gewissermaßen ein Risikofaktor auf ein Rezidiv (AF) nach PVI darstellen kann.

Die SNORE-AF-Studie konnte einen signifikanten Zusammenhang zwischen einem stattgehabten TIA/Schlaganfall und einem Rezidiv (AF) nach Ablation im 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung ( $p=0,005$ ) als auch im der 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung ( $p=0,009$ ) feststellen. Um die Richtung des Zusammenhangs klar herauszustellen, konnte mit der logistischen Regression ein signifikanter Einfluss von Schlaganfall/TIA nachgewiesen werden (3-Monats-Follow-Up-Untersuchung  $p=0,009$  und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung  $p=0,004$ ). So haben Patienten mit einem stattgehabten TIA/Schlaganfall eine etwa 5-fache bzw. 7-fache höhere Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv (AF) nach einer Katheterablation zu erleiden, als Patienten ohne TIA/Schlaganfall bei einer errechneten Odds Ratio  $OR=0,205$  (3-Monats-Follow-Up-Untersuchung) bzw.  $OR=0,142$  (12-Monats-Follow-Up-Untersuchung).

Mit diesem Ergebnis untermauert die SNORE-AF-Studie, dass es wichtig ist, diese vorbelasteten Patienten präprozedural durch eine ausgiebige 3-D-Ultraschalluntersuchung bzw. ein zusätzliches Kardio-MRT und intraprozedural durch ein ausgiebiges 3D-Elektroanatomisches-Mappingverfahren auf eine LA-Fibrose zu screenen. Anschließend sollte AF mit einer Fibrose-detektierten-Ablationsstrategie, beispielsweise in Form von Substratmodifikationen, behandelt werden. Diese Meinung deckt sich mit den Aussagen von Tzeis et al. (Tzeis et al. 2019).

## 5.9 Limitationen

Die in der SNORE-AF-Studie ermittelten Ergebnisse sind unter Berücksichtigung einiger weniger Limitationen zu betrachten.

Es handelt sich bei der SNORE-AF-Studie um eine single-center Studie. Somit wurden die im Deutschen Herzzentrum München geltenden hausinternen Standards einheitlich angewendet. Der Kreis der Untersucher und Therapeuten ist aber durch das Format der single-center Studie stark eingegrenzt und limitiert somit die klinische Aussagekraft.

Eine weitere Limitation ist darin zu sehen, dass sich der Anteil des Patientengutes mit einem gescreenten pathologischen AHI ( $>15/h$ ) und der Anteil der Rezidivfreiheit (SR) nach Katheterablation gegenüber den bei der Planung der SNORE-AF-Studie vermuteten und durch die Literatur zuvor recherchierten Werte, deutlich unterscheidet. Dies führt zu einer geringeren Power. Um die angestrebte Power von 80% zu erreichen, wäre eine wesentlich größere Stichprobe erforderlich.

Ein weiterer Kritikpunkt der Studie ist, dass die im Screening ermittelten pathologischen AHI-Werte mit der empfohlenen Schlaflaboruntersuchung nicht nachverfolgt wurden. Hierdurch hätte man die angewandte Screeningmethode mittels eines einfachen Screeninggeräts (ApneaLink™Air) im Vergleich mit einem

Polysomnographen auf Sensibilität und Spezifität in unserem Patientenkollektiv nochmals speziell validieren können. Mögliche Fehlerquellen wie z.B. Anwendungsfehler beim ambulanten Screening hätten eine höhere Chance gehabt, aufgedeckt zu werden.

Eine Bewertung der Ergebnisse im Vergleich mit anderen Studien wird dadurch erschwert, dass im Gegensatz zur SNORE-AF-Studie oft nur Auswertungen für die Gesamtheit aller AF-Patienten existieren und ein Vergleich mit dem ausschließlich paroxysmalen Patientengut der SNORE-AF-Studie nur bedingt möglich ist. Auch die Beobachtungszeiträume der einzelnen Studien sind nicht homogen, längere Beobachtungszeiträume führen tendenziell zu verbesserten Rezidivfreiheiten (SR) (Weerasooriya et al. 2011).

## **6 Zusammenfassung**

Der Einfluss eines pathologischen AHIs auf die Rezidivfreiheit (SR) bei AF-Patienten wurde in letzter Zeit in einigen Studien herausgearbeitet.

Die SNORE-AF-Studie ist die erste und einzige prospektive klinische single-center Beobachtungsstudie, die die Untersuchung der Assoziation eines pathologischen AHIs mit dem Ablationserfolg in Form von Rezidivfreiheit (SR) ausschließlich an paroxysmalen AF-Patienten untersuchte. Auch das vorab bei allen Patienten durchgeführte Screening auf einen pathologischen AHI ausschließlich mit einem einfachen Screeninggerät (ApneaLink™Air) wurde bisher in anderen Studien nicht angewandt.

Es wurden 214 Patienten mit paroxysmalem AF eingeschlossen, die sich einer erstmaligen PVI, ggfs. unter Einbeziehung einer Substratmodifikation (CFEA), unterzogen haben. Das Patientengut der SNORE-AF-Studie kann im Vergleich zur ESC-EHRA-Studie von 2017 (Arbelo et al. 2017) als repräsentativ für typische paroxysmale Vorhofflimmer-Patienten angesehen werden.

Alle Patienten wurden stationär oder ambulant mittels eines einfachen Screeninggeräts (ApneaLink™Air) auf ein mögliches AHI gescreent. Diese Methode ist im klinischen Alltag weniger aufwendig als eine durchgehend ausgeführte Schlaflaboruntersuchung mittels Polysomnografie und valider als eine ausschließlich subjektive Feststellung eines AHIs mittels BQ.

Der primäre Endpunkt der SNORE-AF-Studie wurde mit einer AHI-Klasse von >15/h gewählt, auf die das Hauptaugenmerk der statistischen Auswertungen gelegt wurde. Bei 22,1 % der Patienten wurde ein pathologischer AHI > 15/h festgestellt. Dieser Anteil ist im Vergleich zu anderen Studien eher gering. Die daraus resultierende kleine Gruppe dieser Patienten schränkt die statistische Aussagekraft der Studie ein.

Im Nachbeobachtungszeitraum von  $13 \pm 3$  Monaten konnte im Gesamtkollektiv der SNORE-AF-Studie eine Rezidivfreiheit (SR) von 86,1% erzielt werden. Dies ist zum Vergleich zu anderen Studien ein ausgesprochen hoher Wert. Alle Patienten der SNORE-AF-Studie wurden einer antralen zirkumferentiellen Isolation aller Pulmonalvenen unterzogen, ggfs. mit einer zusätzlichen CFAE-Ablation.

In einem weiteren Schritt wurde geprüft, ob es zwischen zunehmender Stärke des AHI-Grades und einem wiederauftretenden AF nach Radiofrequenzablation einen Zusammenhang gibt. Als Ergebnis kann in der SNORE-AF-Studie ein Zusammenhang zwischen zunehmender Stärke der AHI-Klasse (bis  $<30/h$ ) und einem Rezidiv von AF festgestellt werden.

Als Nullhypothese der SNORE-AF-Studie wurde definiert, dass kein Zusammenhang zwischen einem pathologischen AHI ( $>15/h$ ) und der Rezidivfreiheit (SR) nach einer Katheterablation bei paroxysmalen AF-Patienten besteht. Die ermittelten Ergebnisse können die Nullhypothese nur bedingt widerlegen, da zwar im 3-Monats-Follow-Up noch ein signifikanter Zusammenhang ermittelt wurde ( $p=0,041$ ), im 12-Monats-Follow-Up allerdings nur ein schwach signifikanter Zusammenhang ( $p=0,054$ ). Aufgrund der hohen Ablationserfolge (86,1% SR) und einem geringen Anteil von Patienten mit einem pathologischen AHI  $> 15/h$  (22,1%) kommt es auf Basis des Patientenkollektivs der SNORE-AF-Studie nur zu einer Power von 48,7%. Dies kann hauptsächlich für nur geringe statistische Signifikanzen sein. So können vermutlich tatsächlich vorliegende Effekte nur bedingt nachgewiesen werden.

Um die Richtung des tendenziellen Zusammenhangs zwischen einem pathologischen AHI ( $>15/h$ ) und der Rezidivfreiheit (SR) eindeutig herausstellen zu können, wurde die Prüfung mittels logistischer Regression gewählt.

Es konnte ein pathologischer AHI  $>15/h$  als unabhängiger Risikofaktor von drei bzw. zwei ermittelten Faktoren (AHI  $>15/h$ , Geschlecht und Stroke/TIA) sowohl im 3-Monats-Follow-Up ( $p=0,019$ ) als auch im 12-Monats-Follow-Up ( $p=0,047$ ) als Einfluss auf die Rezidivfreiheit (SR) ermittelt werden.

Diverse Risikofaktoren werden in der Literatur mit dem Einfluss auf das Therapieergebnis einer PVI bei AF-Patienten in Verbindung gebracht. Aus den in der SNORE-AF-Studie überprüften Prädiktoren ergaben in der 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung das Geschlecht ( $p=0,030$ ) und Stroke/TIA ( $p= 0,005$ ) einen Zusammenhang auf ein Rezidiv (AF). In der 12-Monats-Follow-Up Untersuchung konnte nur noch bei Stroke/TIA ein signifikanter Zusammenhang auf ein Rezidiv (AF) nachgewiesen werden ( $p=0,009$ ).

Mit der logistischen Regression konnte ein signifikanter Einfluss von Schlaganfall/TIA nachgewiesen werden (3-Monats-Follow-Up-Untersuchung  $p=0,009$  und 12-Monats-Follow-Up-Untersuchung  $p= 0,004$ ). So haben Patienten mit einem stattgehabten TIA/Schlaganfall eine etwa 5-fache bzw. 7-fache höhere



Wahrscheinlichkeit ein Rezidiv (AF) nach einer Katheterablation zu erleiden, als Patienten ohne TIA/Schlaganfall bei einer errechneten Odds Ratio  $OR=0,205$  (3-Monats-Follow-Up-Untersuchung) bzw.  $OR=0,142$  (12-Monats-Follow-Up-Untersuchung). Auch das Geschlecht hat einen signifikanten Einfluss ( $p=0,031$ ) auf ein Rezidiv (AF). Dies wurde für die 3-Monats-Follow-Up-Untersuchung ermittelt.

Um AF-Patienten die bestmögliche Chance auf eine langfristige Rezidivfreiheit (SR) zu ermöglichen, muss der tendenzielle Risikofaktor eines pathologischen AHIs im Therapiemanagement berücksichtigt werden. So empfiehlt es sich alle AF-Patienten spätestens vor der initialen Ablation auf einen möglichen pathologischen AHI zu screenen. Bestätigt sich ein gescreenter pathologischer AHI in der nachfolgenden Schlaflaboruntersuchung als OSA, so wäre eine zusätzliche Verordnung der CPAP-Therapie von hoher Wichtigkeit. Mit zusätzlich elektroanatomisch detektierten Substratmodifikationen zur PVI konnten gerade bei paroxysmalen AF-Patienten mit OSA hohe Rezidivfreiheiten (SR) erzielt werden. Damit ist eine umfassende, individuell zugeschnittene Ablationsstrategie mit ausführlichem elektroanatomischen Mapping von großem Vorteil.

## 7 Literaturverzeichnis

- Aime-Sempe, C., Folliguet, T., Rucker-Martin, C., Krajewska, M., Krajewska, S., Heimbürger, M., Aubier, M., Mercadier, J. J., Reed, J. C., & Hatem, S. N. (1999). Myocardial cell death in fibrillating and dilated human right atria. *J Am Coll Cardiol*, *34*(5), 1577-1586.
- Allessie, M., Ausma, J., & Schotten, U. (2002). Electrical, contractile and structural remodeling during atrial fibrillation. *Cardiovasc Res*, *54*(2), 230-246.
- Allessie, M., Lammers, W. J., Bonke, F. I., & Hollen, J. (1985). Experimental evaluation of Moe's multiple wavelet hypothesis of atrial fibrillation. *Cardiac Electrophysiology and Arrhythmias. Orlando, Fla: Grune & Stratton*, 265-276
- Allessie, M. A., Bonke, F. I., & Schopman, F. J. (1977). Circus movement in rabbit atrial muscle as a mechanism of tachycardia. III. The "leading circle" concept: a new model of circus movement in cardiac tissue without the involvement of an anatomical obstacle. *Circ Res*, *41*(1), 9-18.
- Anter, E., Di Biase, L., Contreras-Valdes, F. M., Gianni, C., Mohanty, S., Tschabrunn, C. M., Viles-Gonzalez, J. F., Leshem, E., Buxton, A. E., Kulbak, G., Halaby, R. N., Zimetbaum, P. J., Waks, J. W., Thomas, R. J., Natale, A., & Josephson, M. E. (2017). Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *10*(11).
- Arbelo, E., Brugada, J., Blomstrom-Lundqvist, C., Laroche, C., Kautzner, J., Pokushalov, E., Raatikainen, P., Efremidis, M., Hindricks, G., Barrera, A., Maggioni, A., Tavazzi, L., Dagres, N., & on the behalf of the, E. S. C. E. A. F. A. L.-t. R. I. (2017). Contemporary management of patients undergoing atrial fibrillation ablation: in-hospital and 1-year follow-up findings from the ESC-EHRA atrial fibrillation ablation long-term registry. *Eur Heart J*, *38*(17), 1303-1316.
- Backhaus K, E. B., Plinke W, Weiber R (2011). *Multivariate Analysemethoden - eine Anwendungsorientierte Einführung*: Springer Verlag, Heidelberg.
- Benjamin, E. J., Levy, D., Vaziri, S. M., D'Agostino, R. B., Belanger, A. J., & Wolf, P. A. (1994). Independent risk factors for atrial fibrillation in a population-based cohort. The Framingham Heart Study. *JAMA*, *271*(11), 840-844.
- Bhargava, M., Di Biase, L., Mohanty, P., Prasad, S., Martin, D. O., Williams-Andrews, M., Wazni, O. M., Burkhardt, J. D., Cummings, J. E., Khaykin, Y., Verma, A., Hao, S., Beheiry, S., Hongo, R., Rossillo, A., Raviele, A., Bonso, A., Themistoclakis, S., Stewart, K., Saliba, W. I., Schweikert, R. A., & Natale, A. (2009). Impact of type of atrial fibrillation and repeat catheter ablation on long-term freedom from atrial fibrillation: results from a multicenter study. *Heart Rhythm*, *6*(10), 1403-1412.
- Burstein, B., & Nattel, S. (2008). Atrial fibrosis: mechanisms and clinical relevance in atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, *51*(8), 802-809.

- Cabo, C., Pertsov, A. M., Baxter, W. T., Davidenko, J. M., Gray, R. A., & Jalife, J. (1994). Wave-front curvature as a cause of slow conduction and block in isolated cardiac muscle. *Circ Res*, *75*(6), 1014-1028.
- Calkins, H., Kuck, K. H., Cappato, R., Brugada, J., Camm, A. J., Chen, S. A., Crijns, H. J., Damiano, R. J., Jr., Davies, D. W., DiMarco, J., Edgerton, J., Ellenbogen, K., Ezekowitz, M. D., Haines, D. E., Haissaguerre, M., Hindricks, G., Iesaka, Y., Jackman, W., Jalife, J., Jais, P., Kalman, J., Keane, D., Kim, Y. H., Kirchhof, P., Klein, G., Kottkamp, H., Kumagai, K., Lindsay, B. D., Mansour, M., Marchlinski, F. E., McCarthy, P. M., Mont, J. L., Morady, F., Nademanee, K., Nakagawa, H., Natale, A., Nattel, S., Packer, D. L., Pappone, C., Prystowsky, E., Raviele, A., Reddy, V., Ruskin, J. N., Shemin, R. J., Tsao, H. M., & Wilber, D. (2012). 2012 HRS/EHRA/ECAS Expert Consensus Statement on Catheter and Surgical Ablation of Atrial Fibrillation: recommendations for patient selection, procedural techniques, patient management and follow-up, definitions, endpoints, and research trial design. *Europace*, *14*(4), 528-606.
- Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Ponikowski, P., Rutten, F. H., & Guidelines, E. S. C. C. f. P. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Europace*, *12*(10), 1360-1420.
- Caples, S. M., Kara, T., & Somers, V. K. (2005). Cardiopulmonary consequences of obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med*, *26*(1), 25-32.
- Chen, P. S., Chen, L. S., Fishbein, M. C., Lin, S. F., & Nattel, S. (2014). Role of the autonomic nervous system in atrial fibrillation: pathophysiology and therapy. *Circ Res*, *114*(9), 1500-1515.
- Chen, P. S., & Tan, A. Y. (2007). Autonomic nerve activity and atrial fibrillation. *Heart Rhythm*, *4*(3 Suppl), S61-64.
- Chilukuri, K., Dalal, D., Marine, J. E., Scherr, D., Henrikson, C. A., Cheng, A., Nazarian, S., Spragg, D., Berger, R., & Calkins, H. (2009). Predictive value of obstructive sleep apnoea assessed by the Berlin Questionnaire for outcomes after the catheter ablation of atrial fibrillation. *Europace*, *11*(7), 896-901.
- Chugh, S. S., Havmoeller, R., Narayanan, K., Singh, D., Rienstra, M., Benjamin, E. J., Gillum, R. F., Kim, Y. H., McAnulty, J. H., Jr., Zheng, Z. J., Forouzanfar, M. H., Naghavi, M., Mensah, G. A., Ezzati, M., & Murray, C. J. (2014). Worldwide epidemiology of atrial fibrillation: a Global Burden of Disease 2010 Study. *Circulation*, *129*(8), 837-847.
- Chung, M. K., Martin, D. O., Sprecher, D., Wazni, O., Kanderian, A., Carnes, C. A., Bauer, J. A., Tchou, P. J., Niebauer, M. J., Natale, A., & Van Wagoner, D. R. (2001). C-reactive protein elevation in patients with atrial arrhythmias: inflammatory mechanisms and persistence of atrial fibrillation. *Circulation*, *104*(24), 2886-2891.

- Comtois, P., Kneller, J., & Nattel, S. (2005). Of circles and spirals: bridging the gap between the leading circle and spiral wave concepts of cardiac reentry. *Europace, 7 Suppl 2*, 10-20.
- Corley, S. D., Epstein, A. E., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Geller, N., Greene, H. L., Josephson, R. A., Kellen, J. C., Klein, R. C., Krahn, A. D., Mickel, M., Mitchell, L. B., Nelson, J. D., Rosenberg, Y., Schron, E., Shemanski, L., Waldo, A. L., Wyse, D. G., & Investigators, A. (2004). Relationships between sinus rhythm, treatment, and survival in the Atrial Fibrillation Follow-Up Investigation of Rhythm Management (AFFIRM) Study. *Circulation, 109*(12), 1509-1513.
- Cosedis Nielsen, J., Johannessen, A., Raatikainen, P., Hindricks, G., Walfridsson, H., Kongstad, O., Pehrson, S., Englund, A., Hartikainen, J., Mortensen, L. S., & Hansen, P. S. (2012). Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med, 367*(17), 1587-1595.
- Daccarett, M., Badger, T. J., Akoum, N., Burgon, N. S., Mahnkopf, C., Vergara, G., Kholmovski, E., McGann, C. J., Parker, D., Brachmann, J., Macleod, R. S., & Marrouche, N. F. (2011). Association of left atrial fibrosis detected by delayed-enhancement magnetic resonance imaging and the risk of stroke in patients with atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol, 57*(7), 831-838.
- Deisenhofer, I. (2018). Mapping of atrial fibrillation: strategies to understand an enigmatic arrhythmia. *Herzschrittmacherther Elektrophysiol, 29*(3), 307-314.
- Deisenhofer, I., Estner, H., Reents, T., Fichtner, S., Bauer, A., Wu, J., Kolb, C., Zrenner, B., Schmitt, C., & Hessling, G. (2009). Does electrogram guided substrate ablation add to the success of pulmonary vein isolation in patients with paroxysmal atrial fibrillation? A prospective, randomized study. *J Cardiovasc Electrophysiol, 20*(5), 514-521.
- Di Biase, L., Elayi, C. S., Fahmy, T. S., Martin, D. O., Ching, C. K., Barrett, C., Bai, R., Patel, D., Khaykin, Y., Hongo, R., Hao, S., Beheiry, S., Pelargonio, G., Dello Russo, A., Casella, M., Santarelli, P., Potenza, D., Fanelli, R., Massaro, R., Wang, P., Al-Ahmad, A., Arruda, M., Themistoclakis, S., Bonso, A., Rossillo, A., Raviele, A., Schweikert, R. A., Burkhardt, D. J., & Natale, A. (2009). Atrial fibrillation ablation strategies for paroxysmal patients: randomized comparison between different techniques. *Circ Arrhythm Electrophysiol, 2*(2), 113-119.
- Dimitri, H., Ng, M., Brooks, A. G., Kuklik, P., Stiles, M. K., Lau, D. H., Antic, N., Thornton, A., Saint, D. A., McEvoy, D., Antic, R., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2012). Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart Rhythm, 9*(3), 321-327.
- Dukkipati, S. R., Kuck, K. H., Neuzil, P., Woollett, I., Kautzner, J., McElderry, H. T., Schmidt, B., Gerstenfeld, E. P., Doshi, S. K., Horton, R., Metzner, A., d'Avila, A., Ruskin, J. N., Natale, A., & Reddy, V. Y. (2013). Pulmonary vein isolation using a visually guided laser balloon catheter: the first 200-patient multicenter clinical experience. *Circ Arrhythm Electrophysiol, 6*(3), 467-472.

- Dzeshka, M. S., Lip, G. Y., Snezhitskiy, V., & Shantsila, E. (2015). Cardiac Fibrosis in Patients With Atrial Fibrillation: Mechanisms and Clinical Implications. *J Am Coll Cardiol*, *66*(8), 943-959.
- Eckey, H. T., M. (2006). Kleine Abhandlungen - Statistische Signifikanz *Wirtschaftswissenschaftliches Studium: WiSt, Zeitschrift für Studium und Forschung*, 415-418.
- Ellinor, P. T., Lunetta, K. L., Albert, C. M., Glazer, N. L., Ritchie, M. D., Smith, A. V., Arking, D. E., Muller-Nurasyid, M., Krijthe, B. P., Lubitz, S. A., Bis, J. C., Chung, M. K., Dorr, M., Ozaki, K., Roberts, J. D., Smith, J. G., Pfeufer, A., Sinner, M. F., Lohman, K., Ding, J., Smith, N. L., Smith, J. D., Rienstra, M., Rice, K. M., Van Wagener, D. R., Magnani, J. W., Wakili, R., Clauss, S., Rotter, J. I., Steinbeck, G., Launer, L. J., Davies, R. W., Borkovich, M., Harris, T. B., Lin, H., Volker, U., Volzke, H., Milan, D. J., Hofman, A., Boerwinkle, E., Chen, L. Y., Soliman, E. Z., Voight, B. F., Li, G., Chakravarti, A., Kubo, M., Tedrow, U. B., Rose, L. M., Ridker, P. M., Conen, D., Tsunoda, T., Furukawa, T., Sotoodehnia, N., Xu, S., Kamatani, N., Levy, D., Nakamura, Y., Parvez, B., Mahida, S., Furie, K. L., Rosand, J., Muhammad, R., Psaty, B. M., Meitinger, T., Perz, S., Wichmann, H. E., Witteman, J. C., Kao, W. H., Kathiresan, S., Roden, D. M., Uitterlinden, A. G., Rivadeneira, F., McKnight, B., Sjogren, M., Newman, A. B., Liu, Y., Gollob, M. H., Melander, O., Tanaka, T., Stricker, B. H., Felix, S. B., Alonso, A., Darbar, D., Barnard, J., Chasman, D. I., Heckbert, S. R., Benjamin, E. J., Gudnason, V., & Kaab, S. (2012). Meta-analysis identifies six new susceptibility loci for atrial fibrillation. *Nat Genet*, *44*(6), 670-675.
- European Heart Rhythm, A., European Association for Cardio-Thoracic, S., Camm, A. J., Kirchhof, P., Lip, G. Y., Schotten, U., Savelieva, I., Ernst, S., Van Gelder, I. C., Al-Attar, N., Hindricks, G., Prendergast, B., Heidbuchel, H., Alfieri, O., Angelini, A., Atar, D., Colonna, P., De Caterina, R., De Sutter, J., Goette, A., Gorenek, B., Heldal, M., Hohloser, S. H., Kolh, P., Le Heuzey, J. Y., Ponikowski, P., & Rutten, F. H. (2010). Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J*, *31*(19), 2369-2429.
- Fabritz, L., Guasch, E., Antoniades, C., Bardinet, I., Benninger, G., Betts, T. R., Brand, E., Breithardt, G., Bucklar-Suchankova, G., Camm, A. J., Carlidge, D., Casadei, B., Chua, W. W., Crijns, H. J., Deeks, J., Hatem, S., Hidden-Lucet, F., Kaab, S., Maniadakis, N., Martin, S., Mont, L., Reinecke, H., Sinner, M. F., Schotten, U., Southwood, T., Stoll, M., Vardas, P., Wakili, R., West, A., Ziegler, A., & Kirchhof, P. (2016). Expert consensus document: Defining the major health modifiers causing atrial fibrillation: a roadmap to underpin personalized prevention and treatment. *Nat Rev Cardiol*, *13*(4), 230-237.
- Fein, A. S., Shvilkin, A., Shah, D., Haffajee, C. I., Das, S., Kumar, K., Kramer, D. B., Zimetbaum, P. J., Buxton, A. E., Josephson, M. E., & Anter, E. (2013). Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol*, *62*(4), 300-305.

- Fitzmaurice, D. A., Hobbs, F. D., Jowett, S., Mant, J., Murray, E. T., Holder, R., Raftery, J. P., Bryan, S., Davies, M., Lip, G. Y., & Allan, T. F. (2007). Screening versus routine practice in detection of atrial fibrillation in patients aged 65 or over: cluster randomised controlled trial. *BMJ*, *335*(7616), 383.
- Flemons, W., Buysse, D., Redline, S., Pack, A., Strohl, K. P., Wheatly, J., Young, T., Douglas, N., Levy, P., & Mc Nicholas, W. (1999). Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, *22*(5), 667-689.
- Fox, C. S., Parise, H., D'Agostino, R. B., Sr., Lloyd-Jones, D. M., Vasan, R. S., Wang, T. J., Levy, D., Wolf, P. A., & Benjamin, E. J. (2004). Parental atrial fibrillation as a risk factor for atrial fibrillation in offspring. *JAMA*, *291*(23), 2851-2855.
- Franklin, K. A., & Lindberg, E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis*, *7*(8), 1311-1322.
- Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Kay, G. N., Le Huezey, J. Y., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., & Wann, L. S. (2011). 2011 ACCF/AHA/HRS focused updates incorporated into the ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the management of patients with atrial fibrillation: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines developed in partnership with the European Society of Cardiology and in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *J Am Coll Cardiol*, *57*(11), e101-198.
- Fuster, V., Ryden, L. E., Cannom, D. S., Crijns, H. J., Curtis, A. B., Ellenbogen, K. A., Halperin, J. L., Le Heuzey, J. Y., Kay, G. N., Lowe, J. E., Olsson, S. B., Prystowsky, E. N., Tamargo, J. L., Wann, S., Smith, S. C., Jr., Jacobs, A. K., Adams, C. D., Anderson, J. L., Antman, E. M., Halperin, J. L., Hunt, S. A., Nishimura, R., Ornato, J. P., Page, R. L., Riegel, B., Priori, S. G., Blanc, J. J., Budaj, A., Camm, A. J., Dean, V., Deckers, J. W., Despres, C., Dickstein, K., Lekakis, J., McGregor, K., Metra, M., Morais, J., Osterspey, A., Tamargo, J. L., Zamorano, J. L., American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice, G., European Society of Cardiology Committee for Practice, G., European Heart Rhythm, A., & Heart Rhythm, S. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 Guidelines 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 European Society of Cardiology Committee for Practice Guidelines (Writing Committee to Revise the 2001 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation): developed in collaboration with the European Heart Rhythm Association and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, *114*(7), e257-354.
- Gami, A. S., Hodge, D. O., Herges, R. M., Olson, E. J., Nykodym, J., Kara, T., & Somers, V. K. (2007). Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, *49*(5), 565-571.

- Gami, A. S., Pressman, G., Caples, S. M., Kanagala, R., Gard, J. J., Davison, D. E., Malouf, J. F., Ammash, N. M., Friedman, P. A., & Somers, V. K. (2004). Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation, 110*(4), 364-367.
- Ganesan, A. N., Shipp, N. J., Brooks, A. G., Kuklik, P., Lau, D. H., Lim, H. S., Sullivan, T., Roberts-Thomson, K. C., & Sanders, P. (2013). Long-term outcomes of catheter ablation of atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Heart Assoc, 2*(2), e004549.
- Giles, T. L., Lasserson, T. J., Smith, B. H., White, J., Wright, J., & Cates, C. J. (2006). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(3), CD001106.
- Gitt, A. K., Smolka, W., Michailov, G., Bernhardt, A., Pittrow, D., & Lewalter, T. (2013). Types and outcomes of cardioversion in patients admitted to hospital for atrial fibrillation: results of the German RHYTHM-AF Study. *Clin Res Cardiol, 102*(10), 713-723.
- Go, A. S., Hylek, E. M., Phillips, K. A., Chang, Y., Henault, L. E., Selby, J. V., & Singer, D. E. (2001). Prevalence of diagnosed atrial fibrillation in adults: national implications for rhythm management and stroke prevention: the AnTicoagulation and Risk Factors in Atrial Fibrillation (ATRIA) Study. *JAMA, 285*(18), 2370-2375.
- Haissaguerre, M., Jais, P., Shah, D. C., Takahashi, A., Hocini, M., Quiniou, G., Garrigue, S., Le Mouroux, A., Le Metayer, P., & Clementy, J. (1998). Spontaneous initiation of atrial fibrillation by ectopic beats originating in the pulmonary veins. *N Engl J Med, 339*(10), 659-666.
- Hart, R. G., Eikelboom, J. W., Brimble, K. S., McMurry, M. S., & Ingram, A. J. (2013). Stroke prevention in atrial fibrillation patients with chronic kidney disease. *Can J Cardiol, 29*(7 Suppl), S71-78.
- Hla, K. M., Young, T., Hagen, E. W., Stein, J. H., Finn, L. A., Nieto, F. J., & Peppard, P. E. (2015). Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep, 38*(5), 677-684.
- Ho, S. Y., Sanchez-Quintana, D., Cabrera, J. A., & Anderson, R. H. (1999). Anatomy of the left atrium: implications for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol, 10*(11), 1525-1533.
- Hoyer, F. F., Lickfett, L. M., Mittmann-Braun, E., Ruland, C., Kreuz, J., Pabst, S., Schrickel, J., Juergens, U., Tasci, S., Nickenig, G., & Skowasch, D. (2010). High prevalence of obstructive sleep apnea in patients with resistant paroxysmal atrial fibrillation after pulmonary vein isolation. *J Interv Card Electrophysiol, 29*(1), 37-41.
- Hunter, R. J., Berriman, T. J., Diab, I., Baker, V., Finlay, M., Richmond, L., Duncan, E., Kamdar, R., Thomas, G., Abrams, D., Dhinoja, M., Sporton, S., Earley, M. J., & Schilling, R. J. (2010). Long-term efficacy of catheter ablation for atrial fibrillation: impact of additional targeting of fractionated electrograms. *Heart, 96*(17), 1372-1378.
- Hussein, A. A., Saliba, W. I., Martin, D. O., Bhargava, M., Sherman, M., Magnelli-Reyes, C., Chamsi-Pasha, M., John, S., Williams-Adrews, M., Baranowski, B., Dresing, T., Callahan, T., Kanj, M., Tchou, P., Lindsay, B. D., Natale, A., &

- Wazni, O. (2011). Natural history and long-term outcomes of ablated atrial fibrillation. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *4*(3), 271-278.
- Ikeda, T., Yashima, M., Uchida, T., Hough, D., Fishbein, M. C., Mandel, W. J., Chen, P. S., & Karagueuzian, H. S. (1997). Attachment of meandering reentrant wave fronts to anatomic obstacles in the atrium. Role of the obstacle size. *Circ Res*, *81*(5), 753-764.
- Iwasaki, Y. K., Kato, T., Xiong, F., Shi, Y. F., Naud, P., Maguy, A., Mizuno, K., Tardif, J. C., Comtois, P., & Nattel, S. (2014). Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol*, *64*(19), 2013-2023.
- Iwasaki, Y. K., Nishida, K., Kato, T., & Nattel, S. (2011). Atrial fibrillation pathophysiology: implications for management. *Circulation*, *124*(20), 2264-2274.
- Jalife, J. (2003). Rotors and spiral waves in atrial fibrillation. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *14*(7), 776-780.
- Jones, S. A., Yamamoto, M., Tellez, J. O., Billeter, R., Boyett, M. R., Honjo, H., & Lancaster, M. K. (2008). Distinguishing properties of cells from the myocardial sleeves of the pulmonary veins: a comparison of normal and abnormal pacemakers. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *1*(1), 39-48.
- Kanagala, R., Murali, N. S., Friedman, P. A., Ammash, N. M., Gersh, B. J., Ballman, K. V., Shamsuzzaman, A. S., & Somers, V. K. (2003). Obstructive sleep apnea and the recurrence of atrial fibrillation. *Circulation*, *107*(20), 2589-2594.
- Kannel, W. B., Abbott, R. D., Savage, D. D., & McNamara, P. M. (1982). Epidemiologic features of chronic atrial fibrillation: the Framingham study. *N Engl J Med*, *306*(17), 1018-1022.
- Kawakami, H., Nagai, T., Fujii, A., Uetani, T., Nishimura, K., Inoue, K., Suzuki, J., Oka, Y., Okura, T., Higaki, J., Ogimoto, A., & Ikeda, S. (2016). 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*, *47*(2), 237-244.
- Kirchhof, P., Ammentorp, B., Darius, H., De Caterina, R., Le Heuzey, J. Y., Schilling, R. J., Schmitt, J., & Zamorano, J. L. (2014). Management of atrial fibrillation in seven European countries after the publication of the 2010 ESC Guidelines on atrial fibrillation: primary results of the PREvention of thromboembolic events--European Registry in Atrial Fibrillation (PREFER in AF). *Europace*, *16*(1), 6-14.
- Kirchhof, P., Benussi, S., Kotecha, D., Ahlsson, A., Atar, D., Casadei, B., Castella, M., Diener, H. C., Heidbuchel, H., Hendriks, J., Hindricks, G., Manolis, A. S., Oldgren, J., Popescu, B. A., Schotten, U., Van Putte, B., Vardas, P., & Group, E. S. C. S. D. (2016). 2016 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with EACTS. *Eur Heart J*, *37*(38), 2893-2962.
- Kis, Z., Muka, T., Franco, O. H., Bramer, W. M., De Vries, L. J., Kardos, A., & Szili-Torok, T. (2017). The Short and Long-Term Efficacy of Pulmonary Vein Isolation as a Sole Treatment Strategy for Paroxysmal Atrial Fibrillation: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Curr Cardiol Rev*, *13*(3), 199-208.



- Kistler, P. M., Sanders, P., Dodic, M., Spence, S. J., Samuel, C. S., Zhao, C., Charles, J. A., Edwards, G. A., & Kalman, J. M. (2006). Atrial electrical and structural abnormalities in an ovine model of chronic blood pressure elevation after prenatal corticosteroid exposure: implications for development of atrial fibrillation. *Eur Heart J*, *27*(24), 3045-3056.
- Kohli, P., Balachandran, J. S., & Malhotra, A. (2011). Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. *Curr Atheroscler Rep*, *13*(2), 138-146.
- Konings, K. T., Smeets, J. L., Penn, O. C., Wellens, H. J., & Allessie, M. A. (1997). Configuration of unipolar atrial electrograms during electrically induced atrial fibrillation in humans. *Circulation*, *95*(5), 1231-1241.
- Kraska-Miller, M. (2013). *Nonparametric statistics for social and behavioral sciences*.
- Kuck, K. H., Brugada, J., Furnkranz, A., Metzner, A., Ouyang, F., Chun, K. R., Elvan, A., Arentz, T., Bestehorn, K., Pocock, S. J., Albenque, J. P., Tondo, C., Fire, & Investigators, I. C. E. (2016). Cryoballoon or Radiofrequency Ablation for Paroxysmal Atrial Fibrillation. *N Engl J Med*, *374*(23), 2235-2245.
- Kuck, K. H., Hoffmann, B. A., Ernst, S., Wegscheider, K., Treszl, A., Metzner, A., Eckardt, L., Lewalter, T., Breithardt, G., Willems, S., & Gap, A. F. A. I. (2016). Impact of Complete Versus Incomplete Circumferential Lines Around the Pulmonary Veins During Catheter Ablation of Paroxysmal Atrial Fibrillation: Results From the Gap-Atrial Fibrillation-German Atrial Fibrillation Competence Network 1 Trial. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, *9*(1), e003337.
- Kuppahally, S. S., Akoum, N., Burgon, N. S., Badger, T. J., Kholmovski, E. G., Vijayakumar, S., Rao, S. N., Blauer, J., Fish, E. N., Dibella, E. V., Macleod, R. S., McGann, C., Litwin, S. E., & Marrouche, N. F. (2010). Left atrial strain and strain rate in patients with paroxysmal and persistent atrial fibrillation: relationship to left atrial structural remodeling detected by delayed-enhancement MRI. *Circ Cardiovasc Imaging*, *3*(3), 231-239.
- Kuramatsu, J. B., Gerner, S. T., Schellinger, P. D., Glahn, J., Endres, M., Sobesky, J., Flechsenhar, J., Neugebauer, H., Juttler, E., Grau, A., Palm, F., Rother, J., Michels, P., Hamann, G. F., Huwel, J., Hagemann, G., Barber, B., Terborg, C., Trostorf, F., Bazner, H., Roth, A., Wohrle, J., Keller, M., Schwarz, M., Reimann, G., Volkmann, J., Mullges, W., Kraft, P., Classen, J., Hobohm, C., Horn, M., Milewski, A., Reichmann, H., Schneider, H., Schimmel, E., Fink, G. R., Dohmen, C., Stetefeld, H., Witte, O., Gunther, A., Neumann-Haefelin, T., Racs, A. E., Nueckel, M., Erbguth, F., Kloska, S. P., Dorfler, A., Kohrmann, M., Schwab, S., & Huttner, H. B. (2015). Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA*, *313*(8), 824-836.
- Lee, C. J., Kim, T. H., Park, S., & Pak, H. N. (2018). Obstructive Sleep Apnea Is Closely Related to Cardiovascular Risk Factors, but Not to Clinical Recurrence of Atrial Fibrillation after Catheter Ablation: An Analysis of Atrial Fibrillation Patients. *Pulse (Basel)*, *6*(1-2), 103-111.
- Levy, P., Kohler, M., McNicholas, W. T., Barbe, F., McEvoy, R. D., Somers, V. K., Lavie, L., & Pepin, J. L. (2015). Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers*, *1*, 15015.

- Li, L., Wang, Z. W., Li, J., Ge, X., Guo, L. Z., Wang, Y., Guo, W. H., Jiang, C. X., & Ma, C. S. (2014). Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace*, *16*(9), 1309-1314.
- Lin, Y. K., Lai, M. S., Chen, Y. C., Cheng, C. C., Huang, J. H., Chen, S. A., Chen, Y. J., & Lin, C. I. (2012). Hypoxia and reoxygenation modulate the arrhythmogenic activity of the pulmonary vein and atrium. *Clin Sci (Lond)*, *122*(3), 121-132.
- Linz, D. (2012). Atrial fibrillation in obstructive sleep apnea: atrial arrhythmogenic substrate of a different sort. *Am J Cardiol*, *110*(7), 1071.
- Lip, G. Y., Al-Khatib, S. M., Cosio, F. G., Banerjee, A., Savelieva, I., Ruskin, J., Blendea, D., Nattel, S., De Bono, J., Conroy, J. M., Hess, P. L., Guasch, E., Halperin, J. L., Kirchhof, P., Cosio, M. D., & Camm, A. J. (2014). Contemporary management of atrial fibrillation: what can clinical registries tell us about stroke prevention and current therapeutic approaches? *J Am Heart Assoc*, *3*(4).
- Lloyd-Jones, D. M., Wang, T. J., Leip, E. P., Larson, M. G., Levy, D., Vasan, R. S., D'Agostino, R. B., Massaro, J. M., Beiser, A., Wolf, P. A., & Benjamin, E. J. (2004). Lifetime risk for development of atrial fibrillation: the Framingham Heart Study. *Circulation*, *110*(9), 1042-1046.
- Mahajan, R., Lau, D. H., Brooks, A. G., Shipp, N. J., Manavis, J., Wood, J. P., Finnie, J. W., Samuel, C. S., Royce, S. G., Twomey, D. J., Thanigaimani, S., Kalman, J. M., & Sanders, P. (2015). Electrophysiological, Electroanatomical, and Structural Remodeling of the Atria as Consequences of Sustained Obesity. *J Am Coll Cardiol*, *66*(1), 1-11.
- Maisel, W. H., & Stevenson, L. W. (2003). Atrial fibrillation in heart failure: epidemiology, pathophysiology, and rationale for therapy. *Am J Cardiol*, *91*(6A), 2D-8D.
- Marin, J. M., Agusti, A., Villar, I., Forner, M., Nieto, D., Carrizo, S. J., Barbe, F., Vicente, E., Wei, Y., Nieto, F. J., & Jelic, S. (2012). Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*, *307*(20), 2169-2176.
- Matiello, M., Nadal, M., Tamborero, D., Berruezo, A., Montserrat, J., Embid, C., Rios, J., Villacastin, J., Brugada, J., & Mont, L. (2010). Low efficacy of atrial fibrillation ablation in severe obstructive sleep apnoea patients. *Europace*, *12*(8), 1084-1089.
- Mayer, G., Arzt, M., Braumann, B., Ficker, J. H., Fietze, I., Frohnhofen, H., Galetke, W., Maurer, J. T., Orth, M., Penzel, T., Pistner, H., Randerath, W., Rosslein, M., Sitter, H., & Stuck, B. A. (2016). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie*, *20*(S2), 97-180.
- McBride, D., Mattenklott, A. M., Willich, S. N., & Bruggenjürgen, B. (2009). The costs of care in atrial fibrillation and the effect of treatment modalities in Germany. *Value Health*, *12*(2), 293-301.

- Menz, V., Grimm, W., Hoffmann, J., & Maisch, B. (1996). Alcohol and rhythm disturbance: the holiday heart syndrome. *Herz*, *21*(4), 227-231.
- Mikkelsen, A. P., Lindhardsen, J., Lip, G. Y., Gislason, G. H., Torp-Pedersen, C., & Olesen, J. B. (2012). Female sex as a risk factor for stroke in atrial fibrillation: a nationwide cohort study. *J Thromb Haemost*, *10*(9), 1745-1751.
- Miyasaka, Y., Barnes, M. E., Gersh, B. J., Cha, S. S., Bailey, K. R., Abhayaratna, W. P., Seward, J. B., & Tsang, T. S. (2006). Secular trends in incidence of atrial fibrillation in Olmsted County, Minnesota, 1980 to 2000, and implications on the projections for future prevalence. *Circulation*, *114*(2), 119-125.
- Moe, G. K., & Abildskov, J. A. (1959). Atrial fibrillation as a self-sustaining arrhythmia independent of focal discharge. *Am Heart J*, *58*(1), 59-70.
- Moe, G. K., Rheinboldt, W. C., & Abildskov, J. A. (1964). A Computer Model of Atrial Fibrillation. *Am Heart J*, *67*, 200-220.
- Mohammadi A, S. K., Kanagaratnam L, Whalley D, Gillett M, Cistulli P. (2017). Sleep apnoea screening for patients with atrial fibrillation: interim results from the safari study.
- Morillo, C. A., Verma, A., Connolly, S. J., Kuck, K. H., Nair, G. M., Champagne, J., Sterns, L. D., Beresh, H., Healey, J. S., Natale, A., & Investigators, R.-. (2014). Radiofrequency ablation vs antiarrhythmic drugs as first-line treatment of paroxysmal atrial fibrillation (RAAFT-2): a randomized trial. *JAMA*, *311*(7), 692-700.
- Munger, T. M., Wu, L. Q., & Shen, W. K. (2014). Atrial fibrillation. *J Biomed Res*, *28*(1), 1-17.
- Nabauer, M., Gerth, A., Limbourg, T., Schneider, S., Oeff, M., Kirchhof, P., Goette, A., Lewalter, T., Ravens, U., Meinertz, T., Breithardt, G., & Steinbeck, G. (2009). The Registry of the German Competence NETwork on Atrial Fibrillation: patient characteristics and initial management. *Europace*, *11*(4), 423-434.
- Nademanee, K., Lockwood, E., Oketani, N., & Gidney, B. (2010). Catheter ablation of atrial fibrillation guided by complex fractionated atrial electrogram mapping of atrial fibrillation substrate. *J Cardiol*, *55*(1), 1-12.
- Nademanee, K., McKenzie, J., Kosar, E., Schwab, M., Sunsaneewitayakul, B., Vasavakul, T., Khunnawat, C., & Ngarmukos, T. (2004). A new approach for catheter ablation of atrial fibrillation: mapping of the electrophysiologic substrate. *J Am Coll Cardiol*, *43*(11), 2044-2053.
- Nattel, S. (2002). New ideas about atrial fibrillation 50 years on. *Nature*, *415*(6868), 219-226.
- Nemirovsky, D., Hutter, R., & Gomes, J. A. (2008). The electrical substrate of vagal atrial fibrillation as assessed by the signal-averaged electrocardiogram of the P wave. *Pacing Clin Electrophysiol*, *31*(3), 308-313.
- Ng, C. Y., Liu, T., Shehata, M., Stevens, S., Chugh, S. S., & Wang, X. (2011). Meta-analysis of obstructive sleep apnea as predictor of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *Am J Cardiol*, *108*(1), 47-51.
- Ng, S. S., Chan, T. O., To, K. W., Ngai, J., Tung, A., Ko, F. W., & Hui, D. S. (2009). Validation of a portable recording device (ApneaLink) for identifying

- patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome. *Intern Med J*, 39(11), 757-762.
- Nikolaidou, T., & Channer, K. S. (2009). Chronic atrial fibrillation: a systematic review of medical heart rate control management. *Postgrad Med J*, 85(1004), 303-312.
- Odening, K. E., Deiss, S., Dilling-Boer, D., Didenko, M., Eriksson, U., Nedios, S., Ng, F. S., Roca Luque, I., Sanchez Borque, P., Vernoooy, K., Wijnmaalen, A. P., & Yorgun, H. (2019). Mechanisms of sex differences in atrial fibrillation: role of hormones and differences in electrophysiology, structure, function, and remodelling. *Europace*, 21(3), 366-376.
- Ohtani, K., Yutani, C., Nagata, S., Koretsune, Y., Hori, M., & Kamada, T. (1995). High prevalence of atrial fibrosis in patients with dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, 25(5), 1162-1169.
- 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. (2015). Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. *Der Kardiologe*, 9(2), 140-158.
- Otto, M. E., Belohlavek, M., Romero-Corral, A., Gami, A. S., Gilman, G., Svatikova, A., Amin, R. S., Lopez-Jimenez, F., Khandheria, B. K., & Somers, V. K. (2007). Comparison of cardiac structural and functional changes in obese otherwise healthy adults with versus without obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol*, 99(9), 1298-1302.
- Pallisgaard, J. L., Gislason, G. H., Hansen, J., Johannessen, A., Torp-Pedersen, C., Rasmussen, P. V., & Hansen, M. L. (2018). Temporal trends in atrial fibrillation recurrence rates after ablation between 2005 and 2014: a nationwide Danish cohort study. *Eur Heart J*, 39(6), 442-449.
- Patel, D., Mohanty, P., Di Biase, L., Shaheen, M., Lewis, W. R., Quan, K., Cummings, J. E., Wang, P., Al-Ahmad, A., Venkatraman, P., Nashawati, E., Lakkireddy, D., Schweikert, R., Horton, R., Sanchez, J., Gallinghouse, J., Hao, S., Beheiry, S., Cardinal, D. S., Zagrodzky, J., Canby, R., Bailey, S., Burkhardt, J. D., & Natale, A. (2010). Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 3(5), 445-451.
- Pathak, R. K., Middeldorp, M. E., Lau, D. H., Mehta, A. B., Mahajan, R., Twomey, D., Alasady, M., Hanley, L., Antic, N. A., McEvoy, R. D., Kalman, J. M., Abhayaratna, W. P., & Sanders, P. (2014). Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol*, 64(21), 2222-2231.
- Pedrosa, R. P., Drager, L. F., Gonzaga, C. C., Sousa, M. G., de Paula, L. K., Amaro, A. C., Amodeo, C., Bortolotto, L. A., Krieger, E. M., Bradley, T. D., & Lorenzi-Filho, G. (2011). Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*, 58(5), 811-817.
- Peppard, P. E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., & Skatrud, J. (2000). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*, 284(23), 3015-3021.

- Permut, I., Diaz-Abad, M., Chatila, W., Crocetti, J., Gaughan, J. P., D'Alonzo, G. E., & Krachman, S. L. (2010). Comparison of positional therapy to CPAP in patients with positional obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, *6*(3), 238-243.
- Pertsov, A. M., Davidenko, J. M., Salomonsz, R., Baxter, W. T., & Jalife, J. (1993). Spiral waves of excitation underlie reentrant activity in isolated cardiac muscle. *Circ Res*, *72*(3), 631-650.
- Pisters, R., Lane, D. A., Nieuwlaat, R., de Vos, C. B., Crijns, H. J., & Lip, G. Y. (2010). 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*, *138*(5), 1093-1100.
- Punjabi, N. M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, *5*(2), 136-143.
- Reddy, V. Y., Neuzil, P., Themistoclakis, S., Danik, S. B., Bonso, A., Rossillo, A., Raviele, A., Schweikert, R., Ernst, S., Kuck, K. H., & Natale, A. (2009). Visually-guided balloon catheter ablation of atrial fibrillation: experimental feasibility and first-in-human multicenter clinical outcome. *Circulation*, *120*(1), 12-20.
- Redline, S., Yenokyan, G., Gottlieb, D. J., Shahar, E., O'Connor, G. T., Resnick, H. E., Diener-West, M., Sanders, M. H., Wolf, P. A., Geraghty, E. M., Ali, T., Lebowitz, M., & Punjabi, N. M. (2010). Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*, *182*(2), 269-277.
- Rensma, P. L., Allesie, M. A., Lammers, W. J., Bonke, F. I., & Schalij, M. J. (1988). Length of excitation wave and susceptibility to reentrant atrial arrhythmias in normal conscious dogs. *Circ Res*, *62*(2), 395-410.
- Rho, R. W., & Page, R. L. (2005). Asymptomatic atrial fibrillation. *Prog Cardiovasc Dis*, *48*(2), 79-87.
- Rocken, C., Peters, B., Juenemann, G., Saeger, W., Klein, H. U., Huth, C., Roessner, A., & Goette, A. (2002). Atrial amyloidosis: an arrhythmogenic substrate for persistent atrial fibrillation. *Circulation*, *106*(16), 2091-2097.
- Ruff, C. T., Giugliano, R. P., Braunwald, E., Hoffman, E. B., Deenadayalu, N., Ezekowitz, M. D., Camm, A. J., Weitz, J. I., Lewis, B. S., Parkhomenko, A., Yamashita, T., & Antman, E. M. (2014). Comparison of the efficacy and safety of new oral anticoagulants with warfarin in patients with atrial fibrillation: a meta-analysis of randomised trials. *Lancet*, *383*(9921), 955-962.
- Saito, S., Teshima, Y., Fukui, A., Kondo, H., Nishio, S., Nakagawa, M., Saikawa, T., & Takahashi, N. (2014). Glucose fluctuations increase the incidence of atrial fibrillation in diabetic rats. *Cardiovasc Res*, *104*(1), 5-14.
- Scherlag, B. J., Nakagawa, H., Jackman, W. M., Yamanashi, W. S., Patterson, E., Po, S., & Lazzara, R. (2005). Electrical stimulation to identify neural elements on the heart: their role in atrial fibrillation. *J Interv Card Electrophysiol*, *13* Suppl 1, 37-42.

- Schnabel, R. B., Wilde, S., Wild, P. S., Munzel, T., & Blankenberg, S. (2012). Atrial fibrillation: its prevalence and risk factor profile in the German general population. *Dtsch Arztebl Int*, *109*(16), 293-299.
- Schotten, U., Ausma, J., Stellbrink, C., Sabatschus, I., Vogel, M., Frechen, D., Schoendube, F., Hanrath, P., & Allessie, M. A. (2001). Cellular mechanisms of depressed atrial contractility in patients with chronic atrial fibrillation. *Circulation*, *103*(5), 691-698.
- Schotten, U., Verheule, S., Kirchhof, P., & Goette, A. (2011). Pathophysiological mechanisms of atrial fibrillation: a translational appraisal. *Physiol Rev*, *91*(1), 265-325.
- Shah, A. N., Mittal, S., Sichrovsky, T. C., Cotiga, D., Arshad, A., Maleki, K., Pierce, W. J., & Steinberg, J. S. (2008). Long-term outcome following successful pulmonary vein isolation: pattern and prediction of very late recurrence. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *19*(7), 661-667.
- Shelton, K. E., Woodson, H., Gay, S., & Suratt, P. M. (1993). Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, *148*(2), 462-466.
- Shinagawa, K., Shi, Y. F., Tardif, J. C., Leung, T. K., & Nattel, S. (2002). Dynamic nature of atrial fibrillation substrate during development and reversal of heart failure in dogs. *Circulation*, *105*(22), 2672-2678.
- Skolidis, E. I., Hamilos, M. I., Karalis, I. K., Chlouverakis, G., Kochiadakis, G. E., & Vardas, P. E. (2008). Isolated atrial microvascular dysfunction in patients with lone recurrent atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol*, *51*(21), 2053-2057.
- Somers, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P., & Abboud, F. M. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*, *96*(4), 1897-1904.
- Stevenson, I. H., Teichtahl, H., Cunnington, D., Ciavarella, S., Gordon, I., & Kalman, J. M. (2008). Prevalence of sleep disordered breathing in paroxysmal and persistent atrial fibrillation patients with normal left ventricular function. *Eur Heart J*, *29*(13), 1662-1669.
- Stewart, S., Hart, C. L., Hole, D. J., & McMurray, J. J. (2001). Population prevalence, incidence, and predictors of atrial fibrillation in the Renfrew/Paisley study. *Heart*, *86*(5), 516-521.
- Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M., & Eves, L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, *1*(8225), 862-865.
- Sultan, A., Luker, J., Andresen, D., Kuck, K. H., Hoffmann, E., Brachmann, J., Hochadel, M., Willems, S., Eckardt, L., Lewalter, T., Senges, J., & Steven, D. (2017). Predictors of Atrial Fibrillation Recurrence after Catheter Ablation: Data from the German Ablation Registry. *Sci Rep*, *7*(1), 16678.
- Swarup, V., Baykaner, T., Rostamian, A., Daubert, J. P., Hummel, J., Krummen, D. E., Trikha, R., Miller, J. M., Tomassoni, G. F., & Narayan, S. M. (2014). Stability of rotors and focal sources for human atrial fibrillation: focal impulse and rotor mapping (FIRM) of AF sources and fibrillatory conduction. *J Cardiovasc Electrophysiol*, *25*(12), 1284-1292.
- Szymanski, F. M., Filipiak, K. J., Platek, A. E., Hryniewicz-Szymanska, A., Kotkowski, M., Kozluk, E., Kiliszek, M., Sierdzinski, J., & Opolski, G. (2015). Presence

- and severity of obstructive sleep apnea and remote outcomes of atrial fibrillation ablations - a long-term prospective, cross-sectional cohort study. *Sleep Breath*, 19(3), 849-856.
- Tan, A. Y., Li, H., Wachsmann-Hogiu, S., Chen, L. S., Chen, P. S., & Fishbein, M. C. (2006). Autonomic innervation and segmental muscular disconnections at the human pulmonary vein-atrial junction: implications for catheter ablation of atrial-pulmonary vein junction. *J Am Coll Cardiol*, 48(1), 132-143.
- Tanaka, K., Zlochiver, S., Vikstrom, K. L., Yamazaki, M., Moreno, J., Klos, M., Zaitsev, A. V., Vaidyanathan, R., Auerbach, D. S., Landas, S., Guiraudon, G., Jalife, J., Berenfeld, O., & Kalifa, J. (2007). Spatial distribution of fibrosis governs fibrillation wave dynamics in the posterior left atrium during heart failure. *Circ Res*, 101(8), 839-847.
- Tang, R. B., Yan, X. L., Dong, J. Z., Kalifa, J., Long, D. Y., Yu, R. H., Bai, R., Kang, J. P., Wu, J. H., Sang, C. H., Ning, M., Jiang, C. X., Salim, M., & Ma, C. S. (2014). Predictors of recurrence after a repeat ablation procedure for paroxysmal atrial fibrillation: role of left atrial enlargement. *Europace*, 16(11), 1569-1574.
- Tzeis, S., Asvestas, D., & Vardas, P. (2019). Atrial Fibrosis: Translational Considerations for the Management of AF Patients. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, 8(1), 37-41.
- van der Velden, H. M., Ausma, J., Rook, M. B., Hellemons, A. J., van Veen, T. A., Allesie, M. A., & Jongasma, H. J. (2000). Gap junctional remodeling in relation to stabilization of atrial fibrillation in the goat. *Cardiovasc Res*, 46(3), 476-486.
- Van Gelder, I. C., Groenveld, H. F., Crijns, H. J., Tuininga, Y. S., Tijssen, J. G., Alings, A. M., Hillege, H. L., Bergsma-Kadijk, J. A., Cornel, J. H., Kamp, O., Tukkie, R., Bosker, H. A., Van Veldhuisen, D. J., Van den Berg, M. P., & Investigators, R. I. (2010). Lenient versus strict rate control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, 362(15), 1363-1373.
- Van Gelder, I. C., Wyse, D. G., Chandler, M. L., Cooper, H. A., Olshansky, B., Hagens, V. E., Crijns, H. J., Race, & Investigators, A. (2006). Does intensity of rate-control influence outcome in atrial fibrillation? An analysis of pooled data from the RACE and AFFIRM studies. *Europace*, 8(11), 935-942.
- Verheule, S., Tuyls, E., Gharaviri, A., Hulsmans, S., van Hunnik, A., Kuiper, M., Serroyen, J., Zeemering, S., Kuijpers, N. H., & Schotten, U. (2013). Loss of continuity in the thin epicardial layer because of endomyocardial fibrosis increases the complexity of atrial fibrillatory conduction. *Circ Arrhythm Electrophysiol*, 6(1), 202-211.
- Voigt, N., & Dobrev, D. (2012). Cellular and molecular correlates of ectopic activity in patients with atrial fibrillation. *Europace*, 14 Suppl 5, v97-v105.
- von Mengden, B. A., Zimmermann S, Dieker B, Brio C, Rieger I, Lau K, Ost A, Völzke H, Ewert R, Glos M, Penzel T, Fietze I. (2011). Die SHIP Studie: erste epidemiologische Ergebnisse zur Schlafapnoe. *Pneumonologie*, 65 - A16.

- Wagstaff, A. J., Overvad, T. F., Lip, G. Y., & Lane, D. A. (2014). Is female sex a risk factor for stroke and thromboembolism in patients with atrial fibrillation? A systematic review and meta-analysis. *QJM*, *107*(12), 955-967.
- Waks, J. W., & Josephson, M. E. (2014). Mechanisms of Atrial Fibrillation - Reentry, Rotors and Reality. *Arrhythm Electrophysiol Rev*, *3*(2), 90-100.
- Wang, T. J., Parise, H., Levy, D., D'Agostino, R. B., Sr., Wolf, P. A., Vasan, R. S., & Benjamin, E. J. (2004). Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA*, *292*(20), 2471-2477.
- Weerasooriya, R., Khairy, P., Litalien, J., Macle, L., Hocini, M., Sacher, F., Lellouche, N., Knecht, S., Wright, M., Nault, I., Miyazaki, S., Scavee, C., Clementy, J., Haissaguerre, M., & Jais, P. (2011). Catheter ablation for atrial fibrillation: are results maintained at 5 years of follow-up? *J Am Coll Cardiol*, *57*(2), 160-166.
- Weiss, C., Gocht, A., Willems, S., Hoffmann, M., Risius, T., & Meinertz, T. (2002). Impact of the distribution and structure of myocardium in the pulmonary veins for radiofrequency ablation of atrial fibrillation. *Pacing Clin Electrophysiol*, *25*(9), 1352-1356.
- White, D. P. (2006). Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, *3*(1), 124-128.
- White, J., Cates, C., & Wright, J. (2002). Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*(2), CD001106.
- Wong, C. X., Sullivan, T., Sun, M. T., Mahajan, R., Pathak, R. K., Middeldorp, M., Twomey, D., Ganesan, A. N., Rangnekar, G., Roberts-Thomson, K. C., Lau, D. H., & Sanders, P. (2015). Obesity and the Risk of Incident, Post-Operative, and Post-Ablation Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis of 626,603 Individuals in 51 Studies. *JACC Clin Electrophysiol*, *1*(3), 139-152.
- Wu, T. J., Yashima, M., Xie, F., Athill, C. A., Kim, Y. H., Fishbein, M. C., Qu, Z., Garfinkel, A., Weiss, J. N., Karagueuzian, H. S., & Chen, P. S. (1998). Role of pectinate muscle bundles in the generation and maintenance of intra-atrial reentry: potential implications for the mechanism of conversion between atrial fibrillation and atrial flutter. *Circ Res*, *83*(4), 448-462.
- Wynn, G. J., Todd, D. M., Webber, M., Bonnett, L., McShane, J., Kirchhof, P., & Gupta, D. (2014). The European Heart Rhythm Association symptom classification for atrial fibrillation: validation and improvement through a simple modification. *Europace*, *16*(7), 965-972.
- Wyse, D. G., Waldo, A. L., DiMarco, J. P., Domanski, M. J., Rosenberg, Y., Schron, E. B., Kellen, J. C., Greene, H. L., Mickel, M. C., Dalquist, J. E., Corley, S. D., & Atrial Fibrillation Follow-up Investigation of Rhythm Management, I. (2002). A comparison of rate control and rhythm control in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med*, *347*(23), 1825-1833.
- Young, T., Finn, L., Peppard, P. E., Szklo-Coxe, M., Austin, D., Nieto, F. J., Stubbs, R., & Hla, K. M. (2008). Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*, *31*(8), 1071-1078.
- Young, T., Peppard, P. E., & Gottlieb, D. J. (2002). Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, *165*(9), 1217-1239.



## 8 Eigene Veröffentlichungen

### **Kongress der European Society of Cardiology (ESC) / European Heart Rhythm Association (EHRA)**

**EHRA 2020 in Vienna - Austria, 29.03.-31.03.2020**

Akzeptierter Poster-Beitrag: Ablation Success Of Paroxysmal Atrial Fibrillation In Patients With And Without Pathological Apnea-hypopnea-index Using A Simple Screening Device

Authors: Tydecks, M.; Grebmer, C.; Trenkwalder, T.; Blazek, P.; Friedrich, L.; Weigand, S.; A. Brkic, A.; Reents, T.; C. Lennerz, C.; Deisenhofer, I.; Kolb, C.

### **Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)**

**86. Jahrestagung der DGK in Mannheim - Deutschland, 15.04.-18.04.2020**

Akzeptiertes Abstract: Outcome Of Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation In Patients With And Without Pathological Apnea-hypopnea-index Using A Simple Screening Device

als Vortrag der Sitzung „Bedeutung von Alter und Life-Style-Modifikation“

Authors: Tydecks, M.; Grebmer, C.; Trenkwalder, T.; Blazek, P.; Friedrich, L.; Weigand, S.; Brkic, A.; Reents, T.; Lennerz, C.; Heßling, G.; Deisenhofer, I.; Kolb, C. Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020, Beitrag V112

DOI: 10.1007/s00392-020-01621-0

### **Kongress der Heart Rhythm Society (HRS)**

**2020 Heart Rhythm Scientific Session in San Diego, California - USA,**

**06.05.-09.05.2020**

Poster-Beitrag: Outcome Of Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation In Patients With And Without Pathological Apnea-hypopnea-index Using A Simple Screening Device

Authors: Tydecks, M.; Grebmer, C.; Trenkwalder, T.; Blazek, P.; Friedrich, L.; Weigand, S.; Brkic, A.; Reents, T.; Lennerz, C.; Heßling, G.; Deisenhofer, I.; Kolb, C. Heart Rhythm, Vol. 17, Issue 5, Beitrag D-PO03-164

DOI: 10.1016/j.hrthm.2020.04.008

### **Kongress der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (DGK)**

**86. Jahrestagung und Herztage 2020 der DGK, Berlin - Deutschland,**

**14.10.-17.10.2020**

Akzeptierte Posterpräsentation: Outcome Of Paroxysmal Atrial Fibrillation Ablation In Patients With And Without Pathological Apnea-hypopnea-index Using A Simple Screening Device

Authors: Tydecks, M.; Grebmer, C.; Trenkwalder, T.; Blazek, P.; Friedrich, L.; Weigand, S.; Brkic, A.; Reents, T.; Lennerz, C.; Heßling, G.; Deisenhofer, I.; Kolb, C. Clin Res Cardiol 109, Suppl 1, April 2020, Beitrag V112

DOI: 10.1007/s00392-020-01621-0

## 9 Danksagung

Mein allergrößter Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. med. Christof Kolb für die Überlassung des interessanten Themas, seine hervorragende Betreuung und die konstruktive Diskussion der Ergebnisse. Er forderte und förderte mich und lehrte mich wissenschaftlich zu arbeiten. Er stand mir stets zur Seite und hat mich bei der Anfertigung dieser Arbeit immer mit Rat und Tat unterstützt.

Sehr dankbar bin ich auch meinen Betreuern Frau PD Dr. med. Teresa Trenkwalder und Herrn Dr. med. univ. (A) Christian Grebmer, die mich während der gesamten Studie begleiteten und mir bei aufkommenden Fragen immer einen idealen Weg aufgezeigt haben.

Weiterhin möchte ich mich bei allen bedanken, die durch die Rekrutierung der Patienten zum Gelingen der SNORE-AF-Studie beigetragen haben. Und natürlich auch bei den Patienten, die sich bereit erklärt haben, an der Studie teilzunehmen.

Nicht zuletzt bedanke ich mich bei meinen Eltern, die mich während der Zeit meines Studiums der Humanmedizin unterstützt haben und immer viel Verständnis gezeigt haben.