

# Schlafapnoe – Atemlos durch die Nacht\*



A. Kugi

≥ 15 und < 30. Bei einem AHI ≥ 30 spricht man von einer schweren OSA.

## ■ Epidemiologische Entwicklung

1993 wurden vier Prozent der Männer und zwei Prozent der Frauen mit einem OSA mit AHI ≥ 5 und erhöhter Tagesmüdigkeit diagnostiziert [1]. Zieht man nur den AHI > 15 als Kriterium einer klinisch relevanten Schlafapnoe heran, waren 2013 davon 13 Prozent der Männer und sechs Prozent der Frauen betroffen [2] und 2015 bereits 49,7 Prozent der Männer und 23,4 Prozent der Frauen [3].

In der HypnoLaus-Studie [3] wurden über 2.100 Personen untersucht. Die bereits bekannten Hauptrisikofaktoren für das Vorhandensein einer schlafassoziierten Atemstörung waren Geschlecht, Alter, BMI, Halsumfang, Hüfte-Taille-Verhältnis bei Frauen und Schnarchen. Auch bei schlanken Frauen nimmt mit zunehmendem Alter die Inzidenz eines Schlafapnoesyndroms zu. Dies hängt mit dem Östrogenabfall und der Gesichtsanatomie zusammen. In der HypnoLaus-Studie fand sich kein Zusammenhang zwischen der Tagesmüdigkeit (definiert als Epworth Sleepiness Scale > 10) und dem AHI. In dieser Studie konnte eine hohe Assoziation einer schlafassoziierten Atemstörung mit Begleiterkrankungen wie Diabetes mellitus, metabolisches Syndrom, Hypertonie und Depression gezeigt werden. In der vierten AHI-Quartile (AHI > 20,6) lag die OR für Diabetes bei 2,0, für metabolisches Syndrom bei 2,8, für Hypertonie bei 1,6 und für Depression bei 1,9.

\*Vortrag von OÄ Dr. Angelika Kugi, Abteilung für Innere Medizin, LKH Villach, „Brennpunkt Wissenschaft – Pneumologie“, Fa. Chiesi Pharmaceuticals GmbH, Fuschl, Jänner 2016

Diese hohen Prävalenzzahlen ergeben sich aus den neuesten Definitionen für respiratorische Ereignisse sowie neueren, genaueren diagnostischen Techniken, die in allen modernen Schlaflabors verwendet werden. Definitionsgemäß beinhalteten die Kriterien für die Diagnose einer schlafbezogenen Atemstörung eine Atemflusseinschränkung um 30 %, eine Sauerstoffsättigung von 3 % bzw. einen zusätzlichen Arousal.

Darüber hinaus fand sich eine steigende Zahl von Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen pro Stunde in Assoziation mit steigenden Komorbiditäten. Diese Ergebnisse indizieren, dass Schlafapnoe als eine Erkrankung mit einem kontinuierlichen Spektrum und nicht als Ja/Nein-Diagnose gesehen werden sollte. Hochrisikoindividuen für Apnoe-assoziierte Komplikationen sollten identifiziert werden, um gezielt eine Therapie initiieren zu können.

## ■ Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen

Die Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen wurde im ICD-10 (International Classification of Sleep Disorder) 2014 neu publiziert. Dabei zählen zu den schlafbezogenen Atemstörungen Erkrankungen, die ein abnormes Atemmuster aufweisen (Schlafapnoe), aber auch solche, die ein abnormes Atemvolumen kennzeichnet (Hypoventilationssyndrome). Beide können auch gemeinsam auftreten. Grundsätzlich werden vier Formen unterschieden:

- Obstruktives Schlafapnoesyndrom
- Zentrale Schlafapnoesyndrome
- Schlafbezogene Hypoventilationssyndrome
- Nächtliche Hypoxämie

Die rein nächtliche Hypoxämie wurde dabei neu aufgenommen, definiert als Sauerstoffsättigung < 90 % über fünf Minuten bei Kindern, < 88 % bei Erwachsenen.

Zum **obstruktiven Schlafapnoesyndrom** existieren im ICD-10 **zwei Definitionen**. Die einfachere Definition verlangt 15 oder mehr vorwiegend obstruktive respiratorische Ereignisse (Apnoe, Hy-

popnoe oder RERA) pro Stunde Schlaf, gemessen entweder mittels Polysomnographie oder ambulanter Methode. Hier wird der neuere Begriff des „REI“ geprägt, das bedeutet „Respiratory Event Index“ bzw. respiratorischer Ereignis-Index als Messparameter in der ambulanten Messung/Polygraphie. Bei der zweiten Definition wurden die zur Diagnose gehörigen Symptome teilweise neu gefasst, teilweise wesentlich erweitert: „... *mindestens fünf respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf in Kombination mit einem weiteren Symptom*“:

- **Schläfrigkeit**, unerholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie,
- Erwachen mit Atemnot, nach Luft schnappen oder Würgen,
- Bettpartner berichtet habituelles Schnarchen, Atempausen oder beides sowie
- eine bereits vorhandene Diagnose wie Hypertonie, koronare Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Hirninfarkt, Diabetes mellitus Typ 2, affektive Störung oder kognitive Dysfunktion liegt vor.

Die zentralen Schlafapnoesyndrome werden folgendermaßen unterteilt:

- Zentrale Schlafapnoe ohne Cheyne-Stokes-Atmung: zumindest fünf zentrale Apnoen/Hypopnoen und eines der folgenden Symptome:
  - Schläfrigkeit
  - Ein- oder Durchschlafstörung, häufiges Erwachen oder unerholsamer Schlaf
  - Kurzatmigkeit beim Erwachen
  - fremdanamnestisch berichtete Apnoen
- Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmung: Als Besonderheit gilt, dass die oben genannten Symptome nicht vorliegen müssen, wenn der Betroffene unter Vorhofflimmern, Herzinsuffizienz oder einer neurologischen Störung leidet.

Komplexe Apnoe unter PAP-Einleitung („treatment emergent central apnea“): wurde als eigenständige Diagnose neu aufgenommen. Zunehmend klinische Bedeutung erlangt die zentrale Schlafapnoe durch Medikamente (Opiate), insbesondere im Zusammenhang mit beispielsweise Übergewicht oder COPD.

Schlafbezogene Hypoventilationssyndrome liegen definitionsgemäß dann vor, wenn entweder 55 mmHg CO<sub>2</sub> über mindestens 10 Minuten überschritten werden oder ein Anstieg von wenigstens 10 mmHg auf mehr als 50 mmHg über mindestens 10 Minuten vorliegt. Zu den Hypoventilationsstörungen nach ICSD-3 gehören:

- Adipositas-Hypoventilationssyndrom (gewinnt zunehmend an Bedeutung, bei einem BMI 35–49 in 27 % auftretend)
- Kongenitale zentrale alveoläre Hypoventilationsstörung (vormals Undine-Syndrom)
- Hypoventilation durch Medikation oder Substanzgebrauch
- Hypoventilation bedingt durch körperliche Erkrankung:
  - Neuromuskuläre Erkrankungen (amyotrophe Lateralsklerose, Myasthenia gravis, Rückenmarksverletzungen, toxische oder metabolische Myopathien, Zwerchfellparenese)
  - Brustwunderkrankungen (Kyphoskoliose)
  - Overlapsyndrom (Kombination eines OSAS mit einer Hypoventilation bei COPD)

### ■ Komorbiditäten

Die Schlafmedizin wird zunehmend interdisziplinär. Neben verschiedenen internistischen Spezialisten (Kardiologen, Hepatologen, Nephrologen) sind unter anderem Neurologen (z. B. Epilepsie), Psychiater (z. B. kognitive Dysfunktionen, Demenz), Pneumologen, HNO-Ärzte, Zahnärzte (Anfertigen von Schienen), Pädiater, Gynäkologen (Klimakterium, Schwangerschaft), Ophthalmologen, Gefäßchirurgen und Urologen damit befasst.

Mechanismen, die bei OSA zur Entwicklung einer kardiovaskulären Erkrankung führen, sind Hypoxämie, Hyperkapnie, Schwankungen des intrathorakalen Drucks, Reoxygenierung und Arousals.

### Pathomechanismen

Diese Faktoren führen zu sympathischen Überaktivierungen mit Vasokonstriktion, akuter Tachykardie, sowie akutem Blutdruckanstieg. Darüber hinaus kommt es zu akuter diastolischer Dysfunktion, der linksventrikuläre Stress

steigt an, es kommt zu Veränderung im linken Vorhof, zu Veränderungen am Gerinnungssystem und als wesentlicher Mechanismus zu systemischer Inflammation und Überschwemmung des Körpers mit Sauerstoffradikalen und letztendlich zu endothelialer Dysfunktion.

Schlüsselfaktoren sind Hypoxämie und Reoxygenation, die zu Atherosklerose führen [4]. Die intermittierende Hypoxämie bei OSA führt u.a. zu Aktivierung von NADPH-Oxidase und Xanthinoxidase in verschiedensten Zellen unseres Körpers (z. B. Endothelzelle, glatte Muskelzelle, Granulozyten etc.) und das wiederum führt zur Entstehung von freien Sauerstoffradikalen, die direkt zytotoxisch wirken. Die Folge davon ist eine NO-Defizienz sowie eine Hochregulierung des NF-κB, welches einen Masterregulator bei der Entstehung von inflammatorischen Zytokinen darstellt. Dies wiederum führt zu endothelialer Dysfunktion und zu Atherosklerose.

Neben dem genannten Prozess können freie Sauerstoffradikale auch exogen entstehen (Zigarettenrauch, ionisierende Strahlung, Umweltverschmutzung), werden aber auch physiologischer Weise endogen gebildet. Dabei stellen sie Abfallprodukte des normalen Sauerstoffmetabolismus dar.

Ein weiterer Faktor, der bei intermittierender Hypoxie bei OSA für die Entstehung einer Atherosklerose eine Rolle spielt, sind Leukotriene [5]. Leukotriene sind aktive Lipidmediatoren, deren Produktion beim OSA-Patienten deutlich erhöht ist und mit dem Schweregrad der intermittierenden Hypoxämie und damit mit der Intima-Media-Dicke korreliert. Beim Normalgewichtigen kann CPAP die Leukotrienproduktion reduzieren.

Etlliche In vitro-Studien geben Hinweise darauf, dass Leukotrienantagonisten bei der Behandlung der mit OSA assoziierten Atherosklerose eine Rolle spielen. Eine Studie konnte nachweisen, dass der Leukotrien-Rezeptorantagonisten Montelukast unter bestimmten Bedingungen das Herzinfarkt- und Schlaganfallrisiko reduziert [6].

### Herzerkrankungen

Die intermittierende Hypoxämie triggert nächtliche kardiale Ischämien und Herzinfarkt [7]. Unabhängiger Prädik-

tor für den plötzlichen Herztod ist der Grad der nächtlichen Desaturation und nicht der AHI. Darüber hinaus stellt die intermittierende Hypoxie den wichtigsten Träger für OSA-induziertes Vorhofflimmern dar. Vorhofflimmern wiederum tritt umso häufiger auf, je ausgeprägter die nächtlichen Desaturationen sind.

### Arterielle Hypertonie

Auch für die Entstehung der arteriellen Hypertonie ist die intermittierende Hypoxie von Bedeutung, wobei auch hier der ODI (Oxygen Desaturationsindex) dem AHI als Vorhersagewert deutlich überlegen ist [8].

Nachgewiesen werden konnte, dass OSA einen unabhängigen, eigenständigen Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie darstellt [9]. Eine Schlafatemstörung tritt bei 30 bis 45 Prozent aller Hypertoniker auf, bei 80 Prozent der Non-Dipper. Umgekehrt haben 67 Prozent der Patienten mit neu diagnostizierter OSA eine arterielle Hypertonie.

Der Effekt einer CPAP-Therapie auf den Blutdruck ist insgesamt nur moderat, kann deutlicher ausfallen bei hochgradiger OSA mit Tagesschläfrigkeit, bei schwer zu kontrollierender Hypertonie und vor allem bei besserer CPAP-Adhärenz [10, 11].

### Koronare Herzkrankheit (KHK)

30 bis 60 Prozent der KHK-Patienten weisen eine OSA auf. Umgekehrt hat ein Viertel der Patienten mit OSA auch eine KHK. OSA stellt einen unabhängigen Risikofaktor für KHK dar [12, 13]. Bei vorliegendem OSA erleiden Patienten nach einer perkutanen koronaren Intervention signifikant häufiger (OR 7) schwerwiegende kardiale und zerebrovaskuläre Ereignisse [14].

Auch bei Frauen führt eine hochgradige OSA zu erhöhter kardiovaskulärer Mortalität (Herzinfarkt, Herzinsuffizienz, Arrhythmie, Schlaganfall) [15]. Dies gilt auch für ältere Patienten (≥ 65 Jahre).

### Ältere Patienten

Wie bei Frauen senkt CPAP auch bei älteren Patienten die kardiovaskuläre Mortalität. CPAP verbessert laut einer rezenten Studie bei älteren Patien-

ten (> 75 Jahre mit schwerer OSA) zudem die Lebensqualität, schlafbezogene Symptome, Blutdruck, neurokognitive Testverfahren, Auftreten von Angststörungen und Depressionen [16]. Bei Patienten mit Morbus Alzheimer verringert CPAP-Therapie den kognitiven Abbau [17].

### Herzrhythmusstörungen

Ein schweres OSA kann Herzrhythmusstörungen wie Sinusarrest und AV-Blockierungen auslösen [18]. Die größte Bedeutung kommt jedoch dem Vorhofflimmern zu. Pathomechanistisch gesehen führen repetitive OSA-Episoden zu kardialen Remodelling [19]. Dabei spielen u.a. die Aktivierung des autonomen Nervensystems, direkte Veränderungen am linken Ventrikel (Hypertrophie) und linken Vorhof (Vergrößerung) sowie die diastolische Dysfunktion eine Rolle [20].

Die OSA stellt einen signifikanten Risikofaktor für Vorhofflimmern dar (OR 1,53) [21]. Bis zur Hälfte der Patienten mit Vorhofflimmern weisen eine OSA auf (ORBIT-AF Register) [22]. Von großer Bedeutung ist die Tatsache, dass OSA das Risiko für ein Vorhofflimmer-Rezidiv nach elektrischer Kardioversion erhöht [23]. Bei Katheter-Ablation haben OSA-Patienten sogar ein dreifach erhöhtes Risiko für ein Wiederauftreten von Vorhofflimmern [24].

### Schlaganfall

Mehr als die Hälfte der hospitalisierten Schlaganfallpatienten leidet an schlafbezogenen Atmungsstörungen. Die unbehandelte moderate und schwere OSA stellt einen unabhängigen Risikofaktor für einen Schlaganfall dar, welches um das Dreifache erhöht ist [25]. Darüber hinaus ist eine OSA häufiger bei Patienten mit Schlaganfällen unbekannter Ursache (kryptogen) und bei rezidivierenden Schlaganfällen zu finden [26]. OSA-assoziierte Schlaganfälle treten bevorzugt in den frühen Morgenstunden bzw. beim/nach dem Aufwachen auf [27]. Schlaganfallpatienten sollten daher auf atembegogene Schlafstörungen gescreent werden.

### Diabetes mellitus

Bei OSA-Patienten sollte an einen gestörten Glukosestoffwechsel gedacht und auch danach gefragt werden. 30 Prozent weisen einen Diabetes mellitus auf,

20 Prozent eine prädiabetische Stoffwechsellage [28, 29]. Umgekehrt leiden 39 Prozent der Typ 2-Diabetiker an einer symptomatischen OSA, bei adipösen Diabetikern sind es sogar 86 Prozent. Der Schweregrad der OSA beeinflusst den HbA1c-Wert deutlich. Ein signifikant positiver Einfluss auf die Glukosestoffwechselfparameter lässt sich durch CPAP-Therapie erzielen.

### Niereninsuffizienz

Bei Patienten mit Niereninsuffizienz beträgt die Prävalenz einer OSA 50 Prozent [30]. Vor allem bei chronischer Niereninsuffizienz liegt allerdings oft keine typische OSA-Symptomatik vor [31].

Eine chronische Niereninsuffizienz entsteht nicht nur auf dem Weg der beschriebenen Pathomechanismen, sondern kann umgekehrt auch durch Neuropathie und Myopathie eine obstruktive Schlafapnoe verursachen.

### Schwangerschaft

Hypertensive **schwängere Frauen, die schnarchen, haben häufig eine moderat bis hochgradig obstruktive Schlafapnoe**. Mit obstruktiver Schlafapnoe sind EPH-Gestose, Präeklampsie, vermindertes Wachstum des Fötus, **Sectio sowie Frühgeburtlichkeit** assoziiert [32].

### Krebserkrankungen

Bei Krebserkrankungen spielen Hypoxie-induzierte Faktoren, die im Sinne einer Angiogenese, Zellproliferation und metabolischer Adaptation auf die Tumorprogression wirken, eine große Rolle [33]. Die Wisconsin-Sleep-Cohort-Study mit einem Follow-up über 22 Jahre konnte zeigen, dass eine moderate bis schwere schlafbezogene Atemstörung die Krebsmortalität signifikant erhöht [34].

Eine Reihe von Fragen bleibt jedoch offen, beispielsweise ob die OSA nur einen prognostischen oder auch einen ätiologischen Faktor in der Krebsentstehung darstellt; des Weiteren, welchen Einfluss die CPAP-Therapie hat und für welche Krebsarten und Lokalisationen dies Gültigkeit hat.

### OSA und Führerschein

Mit 31.12.2015 ist eine EU-Gesetzesnovelle in Kraft getreten, die sinngemäß Folgendes besagt: Führerscheinbewerber oder Fahrzeufführer, bei de-

nen der Verdacht auf ein mittelschweres oder schweres OSA besteht, benötigen ein medizinisches Gutachten, bevor eine Fahrerlaubnis erteilt oder erneuert wird. Besteht ein mittelschweres oder schweres OSA, sind regelmäßige ärztliche Kontrollen erforderlich.

## ■ Therapie

Die Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen ist komplexer geworden, weil Patienten mehrere Krankheitsbilder in sich vereinen können und daher Geräte entwickelt wurden, die unterschiedlichsten Anforderungen gerecht werden können. Mit den neueren Beatmungsmodi kann Patienten die nächtliche Atemtherapie angenehmer gestaltet und so die Adhärenz erhöht werden. Mit sogenannten Hybridgeräten kann gleichzeitig druck- und volumengesichert beatmet werden.

Als Beatmungsmodi bei obstruktiver Schlafapnoe stehen grundsätzlich ein fixer CPAP, BPAP (Bilevel positiver Atemwegsdruck), APAP (Auto-adjusting Positive Airway Pressure) und die expiratorische Druckabsenkung (für Patienten, die subjektiv erschwert gegen den konstanten positiven Druck ausatmen können) zur Verfügung.

Beim APAP wird mittels forcierter Oszillationstechnik (FOT) dem Atemstrom kontinuierlich ein oszillierender Druck aufgeprägt. Der Vorteil besteht in geringerem Druck beim Einschlafen sowie geringerem mittlerem Behandlungsdruck im Verlauf der Nacht. Der Nachteil liegt im meist höherem Spitzendruck durch Fehlsteuerung insbesondere bei Leckage. Angewendet wird der APAP vor allem bei Patienten mit höherem Druckbedarf, bei lageabhängiger und REM-Schlaf-assoziiierter OSA.

Eine weitere innovative, teure und aufwendige therapeutische Möglichkeit bei CPAP-Noncompliance besteht in der Nervus-hypoglossus-Stimulation (NHS, Zungenschrittmacher). Bei selektionierten Patienten kann damit eine AHI-Reduktion von 29 auf 9 erzielt werden.

Eine rezente Studie mit adaptiver Servoventilation (ASV) zur Behandlung der Cheyne-Stoke-Atmung bei über 1.300 Patienten mit systolischer Herzinsuffizienz fand eine signifikant erhöhte Ge-

samt mortalität und insbesondere kardiovaskuläre Mortalität in der ASV-Gruppe im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (SERVE-HF) [35]. Die Ursachen für die gesteigerte Mortalität sind nicht geklärt. Eine weitere mögliche Behandlung der Cheyne-Stoke-Atmung besteht in der Zwerchfellstimulation.

Häufig sind neben dem pathophysiologischen Wissen Zeit und Geduld erforderlich, um eine effektive und vom Patienten akzeptierbare Therapie festzulegen.

#### Literatur:

- Young T, Palta M, Dempsey J et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–5.
- Peppard PE, Young T, Barnet JH et al. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 1006–14.
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med* 2015; 3: 310–8.
- Dumitrascu R, Heitmann J, Seeger W et al. Obstructive sleep apnea, oxidative stress and cardiovascular disease: lessons from animal studies. *Oxid Med Cell Longev* 2013; 2013: 234631.
- Stanke-Labesque F, Pepin JL, Gautier-Veyret E et al. Leukotrienes as a molecular link between obstructive sleep apnoea and atherosclerosis. *Cardiovasc Res* 2014; 101: 187–93.
- Ingelsson E, Yin L, Back M. Nationwide cohort study of the leukotriene receptor antagonist montelukast and incident or recurrent cardiovascular disease. *J Allergy Clin Immunol* 2012; 129: e702.
- Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015; 147: 266–74.
- Kacova R, McNicholas WT, Javorsky M et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J* 2014; 44: 931–41.
- Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension* 2014; 63: 203–9.
- Bratton DJ, Stradling JR, Barbe F, Kohler M. Effect of CPAP on blood pressure in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: a meta-analysis using individual patient data from four randomised controlled trials. *Thorax* 2014; 69: 1128–35.
- Muxfeldt ES, Margallo V, Costa LM et al. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a randomized controlled trial. *Hypertension* 2015; 65: 736–42.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163: 19–25.
- Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J* 2006; 28: 596–602.
- Loo G, Tan AY, Koo CY et al. Prognostic implication of obstructive sleep apnea diagnosed by post-discharge sleep study in patients presenting with acute coronary syndrome. *Sleep Med* 2014; 15: 631–6.
- Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I et al. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012; 156: 115–22.
- Martinez-Garcia MA, Chiner E, Hernandez L et al. Obstructive sleep apnoea in the elderly: role of continuous positive airway pressure treatment. *Eur Respir J* 2015; 46: 142–51.
- Troussiere AC, Charley CM, Salleron J et al. Treatment of sleep apnoea syndrome decreases cognitive decline in patients with Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2014; 85: 1405–8.
- Grimm W, Hoffmann J, Menz V et al. Electrophysiologic evaluation of sinus node function and atrioventricular conduction in patients with prolonged ventricular asystole during obstructive sleep apnea. *Am J Cardiol* 1996; 77: 1310–4.
- Iwasaki YK, Kato T, Xiong F et al. Atrial fibrillation promotion with long-term repetitive obstructive sleep apnea in a rat model. *J Am Coll Cardiol* 2014; 64: 2013–23.
- Latina JM, Estes NA, 3rd, Garlitski AC. The Relationship between Obstructive Sleep Apnea and Atrial Fibrillation: A Complex Interplay. *Pulm Med* 2013; 2013: 621736.
- Chao TF, Liu CJ, Chen SJ et al. Incidence and risk of atrial fibrillation in sleep-disordered breathing without coexistent systemic disease. *Circ J* 2014; 78: 2182–7.
- Holmqvist F, Guan N, Zhu Z et al. Impact of obstructive sleep apnea and continuous positive airway pressure therapy on outcomes in patients with atrial fibrillation-Results from the Outcomes Registry for Better Informed Treatment of Atrial Fibrillation (ORBIT-AF). *Am Heart J* 2015; 169: e642.
- Linz D, Hohl M, Ukena C et al. Obstructive respiratory events and premature atrial contractions after cardioversion. *Eur Respir J* 2015; 45: 1332–40.
- Gibson DN, Di Biase L, Mohanty P et al. Stiff left atrial syndrome after catheter ablation for atrial fibrillation: clinical characterization, prevalence, and predictors. *Heart Rhythm* 2011; 8: 1364–71.
- Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182: 269–77.
- Johnson KG, Johnson DC. Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 2010; 6: 131–7.
- Arzt M, Young T, Peppard PE et al. Dissociation of obstructive sleep apnea from hypersomnolence and obesity in patients with stroke. *Stroke* 2010; 41: e129–34.
- Rajan P, Greenberg H. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes mellitus. *Nat Sci Sleep* 2015; 7: 113–25.
- Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ. Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med* 2015; 25: 15005.
- Sakaguchi Y, Shoji T, Kawabata H et al. High prevalence of obstructive sleep apnea and its association with renal function among nondialysis chronic kidney disease patients in Japan: a cross-sectional study. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011; 6: 995–1000.
- Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH et al. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with chronic kidney disease. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 381–7.
- Fung AM, Wilson DL, Lappas M et al. Effects of maternal obstructive sleep apnoea on fetal growth: a prospective cohort study. *PLoS One* 2013; 8: e68057.
- Vaupel P. The role of hypoxia-induced factors in tumor progression. *Oncologist* 2004; 9 (Suppl 5): 10–7.
- Nieto FJ, Peppard PE, Young T et al. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186: 190–4.
- Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095–105.