

## Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve kardiyak aritmi

### Obstructive sleep apnea syndrome and cardiac arrhythmias

Dr. Nihal Akar Bayram, Dr. Erdem Diker<sup>1</sup>

Atatürk Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara;

<sup>1</sup>Numune Eğitim ve Araştırma Hastanesi Kardiyoloji Kliniği, Ankara

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile tanımlanan bir durumdur; patofizyoloji uyku sırasında posterior farenksin tekrarlayıcı tıkanmasıdır. Erişkinlerde sıklığı erkeklerde %4, kadınlarda %2'dir. Etkilenen hastalarda morbidite ve mortalitenin en önemli nedeni kardiyovasküler komplikasyonlar ve trafik kazalarıdır. Kardiyovasküler komplikasyonları, sistemik arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği ve kardiyak aritmidir. Apnenin ilk dönemlerinde geçici parasempatik aktivite artışı ile bradiaritmiler; apne epizodu sonrası ortaya çıkan uyanma ve sempatik aktivite artışı ile taşikardi oluşmaktadır. En sık görülen aritmi kalp hızının sıklık değişkenliğidir. Aritmilerin çoğu OUAS'ye bağlı ortaya çıkmakta ve OUAS tedavisi ile ortadan kalkmaktadır. Hastaların ileti sistemlerinde bu aritmileri açıklayabilecek bir elektrofizyolojik bozukluk saptanmamıştır.

*Anahtar sözcükler:* Aritmi, kardiyak/etioloji; kardiyovasküler hastalık; kalp hızı; polisomnografi; uyku apnesi, obstrüktif komplikasyon.

#### Tanım ve patofizyoloji

Obstrüktif uyku apnesi sendromu (OUAS), uyku sırasında tekrarlayan üst solunum yolu obstrüksiyonu epizodları ve sıklıkla arteriyel oksijen satürasyonunda azalma ile tanımlanan bir durumdur.<sup>[1]</sup> Ülkemizde sıklığı tam olarak bilinmemektedir; ancak, Young ve ark.nın<sup>[2]</sup> çalışmasına göre OUAS kadınlarda %2, erkeklerde %4 oranında görülmektedir.

Uyku apnesi sendromunun en önemli özelliği, uyku sırasında üst havayolunun kollapsı ile solunumun tekrarlayıcı olarak engellenmesidir. Uykuda üst solunum yolu açıklığını azaltan faktörler uyku apnesi

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) refers to recurring episodes of upper respiratory track obstruction and frequent decreases in arterial oxygen saturation due to repetitive occlusions of the posterior pharynx during sleep. Its prevalence in adult population is 4% in men and 2% in women. The most important causes of morbidity and mortality in affected patients are traffic accidents and cardiovascular complications including systemic arterial hypertension, coronary artery disease, congestive heart failure, and cardiac arrhythmias. The initial phases of apnea are associated with a transient increase in the parasympathetic activity resulting in bradyarrhythmias, followed by tachycardias due to increased sympathetic activity and arousal after the end of apnea episodes. The most frequent arrhythmia in OSAS is cyclic variation of heart rate. Most of the arrhythmias seen in OSAS are secondary to OSAS and disappear with OSAS treatment, without any electrophysiological conduction system abnormalities.

*Key words:* Arrhythmias, cardiac/etiology; cardiovascular diseases; heart rate; polysomnography; sleep apnea, obstructive/complications.

sendromu oluşumunu kolaylaştırmaktadır; kısa-kalın boyun yapısı, kraniyofasiyal anomaliler (mikrognati, retrognati gibi), ileri yaş, erkek cinsiyet, obezite, sigara, alkol ve sedatif ilaç kullanımı bu faktörler arasında sayılabilir.<sup>[3]</sup>

Bu sendromda uyku sırasında solunum tamamen (apne) veya kısmen (hipopne) engellenebilir. Apne oronazal hava akımının en az 10 saniye süreyle kesilmesi, hipopne ise oronazal hava akımında en az %50'lik bir azalma ile birlikte oksijen satürasyonunda %3'lük bir azalma olmasıdır. Her iki durum da kişinin uyanmasına ya da daha yüzeysel bir uyku evresine

*Geliş tarihi:* 05.06.2007 *Kabul tarihi:* 19.07.2007

*Yazışma adresi:* Dr. Nihal Akar Bayram, Serdar Sok., 84/4, 06170 Yenimahalle, Ankara.  
Tel: 0312 - 343 98 53 Faks: 0312 - 291 27 05 e-posta: drnihkar@yahoo.co.uk

geçmesine (arousal) neden olabilir. Apne-hipopne indeksi (AHİ), uyku sırasında bir saatte oluşan apne ve hipopne sayılarının toplamıdır ve uyku apnesinin derecesini belirlemede kullanılmaktadır.

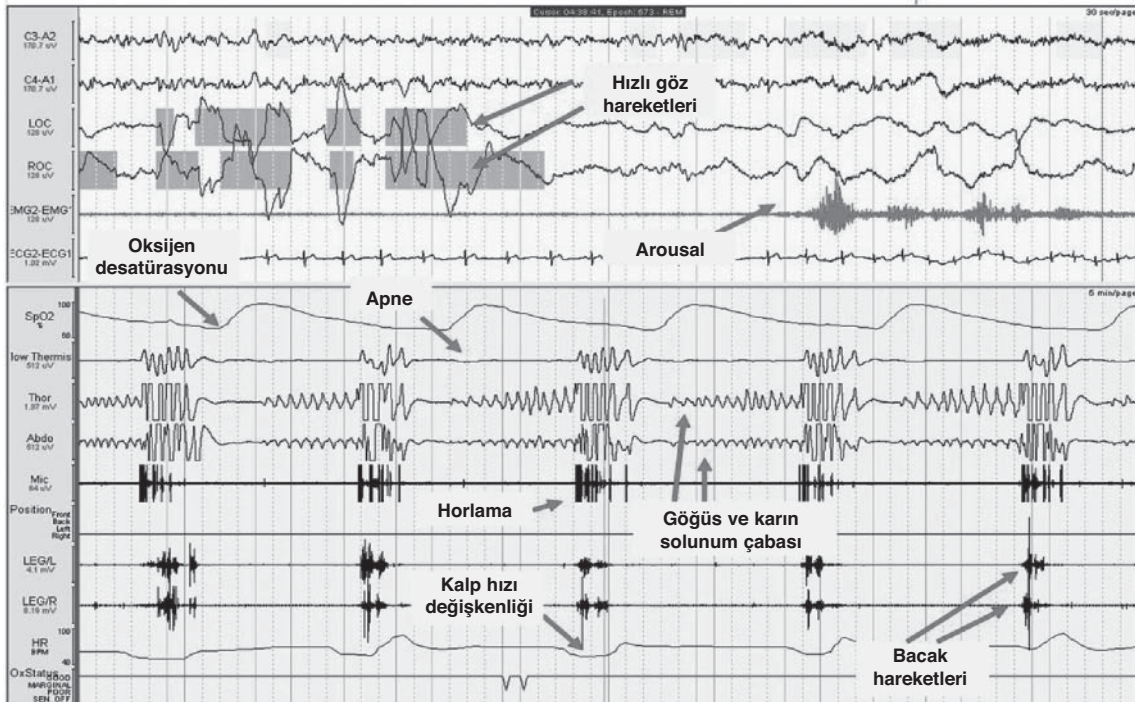
Obstrüktif uyku apnesi sendromu şüphesi olan hastalar, OUAS tanısında altın standart olan tüm gece polisomnografi (PSG) ile değerlendirilir. Polisomnografi şu birimlerden oluşmaktadır: 2 kanal elektroensefalografi (EEG), 2 kanal elektrookülografi (EOG), 1 kanal submental kas elektromiyografisi (EMG), her iki anterior tibial kas üzerine yerleştirilen 2 kanal EMG, oronazal hava akımı ölçümü için 1 kanal nazal kanül, göğüs ve karında solunum çabasını göstermek için 2 kanal indüktif pletismografi, vücut pozisyonunu belirlemek için 1 kanal sensör, parmak probu ile arteriyel oksihemoglobin saturasyonunu (SpO<sub>2</sub>) ölçmek için 1 kanal pulse oksimetre, eşzamanlı video kaydı (Şekil 1). Polisomnografi kayıtlarına göre, AHİ 5'in altında olanlar OUAS negatif, AHİ 5 ve üzerinde olanlar ise OUAS pozitif olarak kabul edilmektedir. Apne-hipopne indeksi 5-15 arasında olan hastalara hafif derece, 15-30 arasında olan hastalara orta derece, 30 ve üzerinde olan hastalara da ağır derecede OUAS tanısı konmaktadır.

Uyku apnesi, tıkanmış üst havayoluna karşı gösterilen solunum çabası olup, hava akımı tekrar sağlandığında horlama veya "arousal" ile sonlanmaktadır.<sup>[4]</sup> Hastalarda geceleri horlama en sık rastlanan gece semptomu olup, horlama olmaksızın apne görülmesi

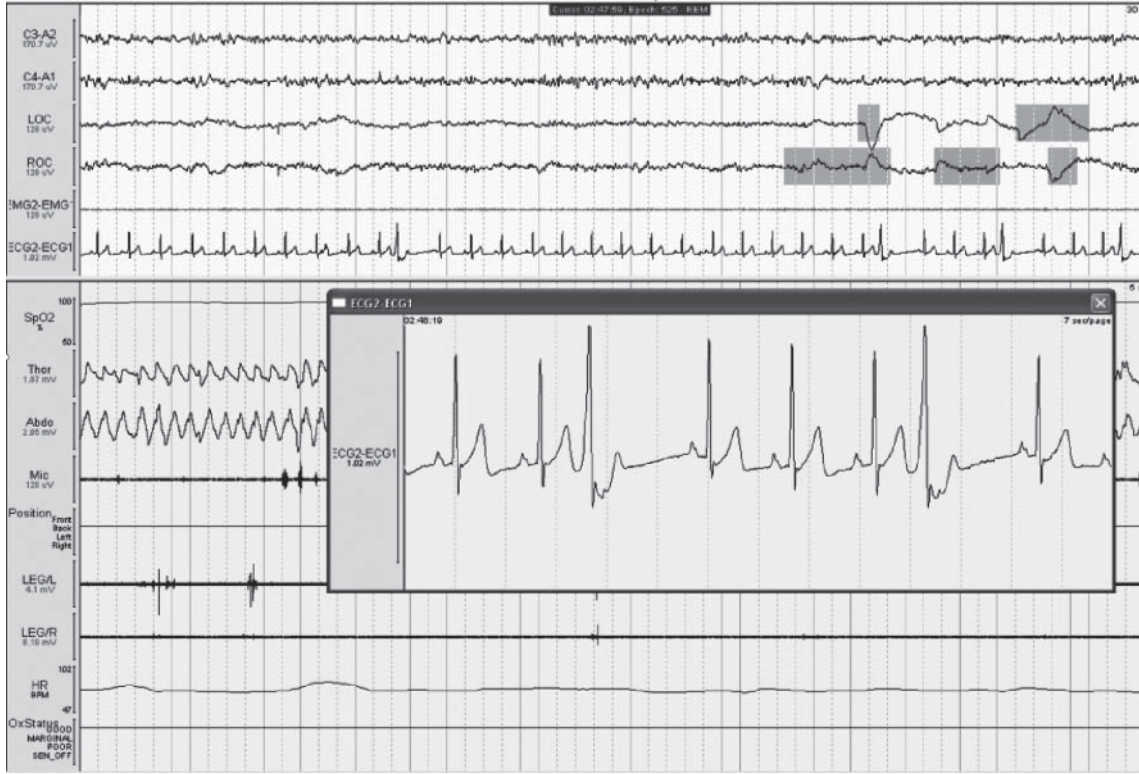
nadirdir. Gündüzleri ise aşırı uykululuk hali en sık görülen gündüz semptomudur; hastaların iş hayatını ve trafikte araç kullanmalarını etkileyerek ciddi sorunlara neden olmaktadır.

Obstrüktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda en önemli komplikasyonlar gündüz aşırı uykululuğa bağlı oluşan kazalar ve kardiyovasküler sisteme aittir.<sup>[3,5]</sup> Beraberinde görülen kardiyovasküler hastalıklar, sistemik arteriyel hipertansiyon, koroner arter hastalığı, konjestif kalp yetersizliği, kardiyak aritmi, pulmoner hipertansiyondur.<sup>[6-8]</sup> Uykuda kardiyak aritmi gelişiminden bahsedilse de, bu durum büyük çaplı çalışmalarla kanıtlanmış değildir, henüz OUAS'li hastalarda görülen taşiaritmi ve bradiaritmi sıklığı ile ilgili net bir fikir birliği yoktur.

Bu hastalarda tıkalı farenks varlığında devam eden solunum çabası intratorasik basıncın aşırı negatifleşmesine yol açar. Artan venöz dönüş, interventriküler septumda sola kayma yaratarak, sol ventrikül dolumu ve debisini azaltır.<sup>[9]</sup> Apnenin ilk dönemlerinde hipoksi ve hiperkapni ile birlikte pulmoner gerilme reseptörü kaynaklı tonik sempatik inhibisyonun ortadan kalkması ve kapalı havayoluna karşı yapılan zorlu inspirasyona bağlı intratorasik negatif basınç artışının vagus sinirini, hipokseminin de karotis cisimciğini uarması sonucu parasempatik aktivite geçici olarak artmakta ve bu durumda bradiaritmiler oluşmaktadır. Apne epizodu sonrası ortaya çıkan uyanma ve kortikal merkezlerle solunumun tekrar sağlanması



Şekil 1. Polisomnografi kaydı.



Şekil 2. Polisomnografi kayıtlarında ekstrasistolü olan bir hasta örneği.

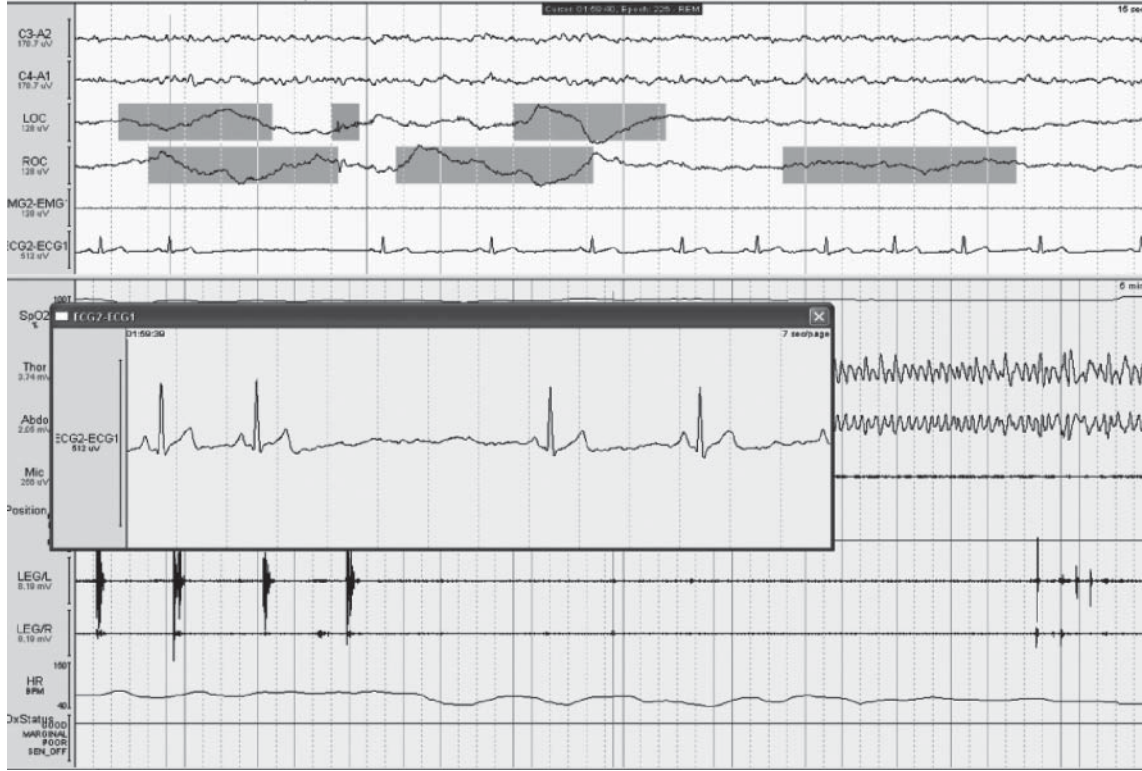
sempatik deşarja ve vagal tonusun azalmasına neden olur. Böylece, apne sonrası dönemde kalp hızı ve kan basıncında belirgin bir artış olur.<sup>[10,11]</sup>

### Obstrüktif uyku apnesi sendromu ve kardiyak aritmi

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda en sık rastlanan aritmi kalp hızının siklik değişkenliğidir.<sup>[12]</sup> Bu aritmide apnenin erken dönemlerinde bradikardi varken, solunumun tekrar sağlanmasıyla taşikardi ortaya çıkar. Bradikardi apnenin başlamasıyla birlikte başlar ve derinliği hipoksinin şiddetiyle doğru orantılıdır. Bradikardi artmış vagal aktivite ile ilişkidir ve atropin sonrası düzelmektedir; ayrıca, bu durumla ilgili elektrofizyolojik çalışmalarda belirgin bir anormallik saptanmamıştır.<sup>[13,14]</sup>

Hastalarda kardiyak aritmi sıklığına ilişkin veriler çelişkilidir. Obstrüktif uyku apnesi sendromu olan hastalarda oksijen desatürasyonu ile aritmilerin ilişkisini araştıran çalışmalarda, supraventriküler bradikardi ve taşikardilerin daha çok otonom sinir sistemi aktivasyonuna, ventriküler aritmilerin ise hipoksemiye bağlı olduğu gösterilmiştir. Oksijen satürasyonu %60'ın altına indiğinde ventriküler aritmi sıklığında belirgin artış izlenmektedir. Bradikardiler sıklıkla fazik REM uykusunda gelişir.<sup>[6]</sup> Sinüzal bradikardi ve sinüzal duraklama en

sık görülen aritmilerdir.<sup>[15,16]</sup> Şiddetli OUAS, morbid obezite, REM uykusu, oksijen desatürasyonunun şiddeti, apne sırasında kalp bloku gelişmesi için bağımsız risk faktörüdür.<sup>[17]</sup> Roche ve ark.nın<sup>[18]</sup> çalışmasında OUAS şüphesi olan 147 hasta incelenmiş; OUAS olan ve olmayan hasta gruplarında konjestif kalp yetersizliği, miyokard infarktüsü öyküsü, hipertansiyon, ventriküler aritmi oranları benzer bulunurken, nokturnal paroksizmal asistoli OUAS'li hastalarda daha sık (%10.6 ve %1.2;  $p<0.01$ ), bradikardi ve sinüzal duraklama epizodlarının sayısı hastalığın şiddeti arttıkça daha fazla görülmüştür. Tüm bradikardik olaylar şiddetli OUAS'li ( $AHI>30$ ) arteryel oksijen desatürasyonu olan grupta saptanmıştır. Guilleminault ve ark.nın<sup>[16]</sup> çalışmasında, OUAS'li 400 hastada sinüzal duraklama %10, ikinci derece AV blok %5 oranında görülmüştür. Hoffstein ve Mateika<sup>[19]</sup> da şiddetli OUAS'li hastalarda aritmi sıklığını daha yüksek bulmuşlardır. Bu çalışmalardan farklı olarak, Flemons ve ark.<sup>[15]</sup> OUAS olan ve olmayan gruplar arasında kardiyak aritmi açısından fark bulamamışlardır. Obstrüktif uyku apnesi sendromu şüphesi olan 88 hastada yaptığımız bir çalışmada, OUAS negatif ( $AHI<5$ ) 25 hastanın altısında, OUAS pozitif ( $AHI>5$ ) 63 hastanın 29'unda aritmi saptanmış ( $p=0.041$ ); OUAS şiddeti arttıkça aritmi görülme oranının yükseldiği görülmüştür.<sup>[20]</sup>



Şekil 3. Polisomnografi kayıtlarında sinüzal duraklaması olan bir hasta örneği.

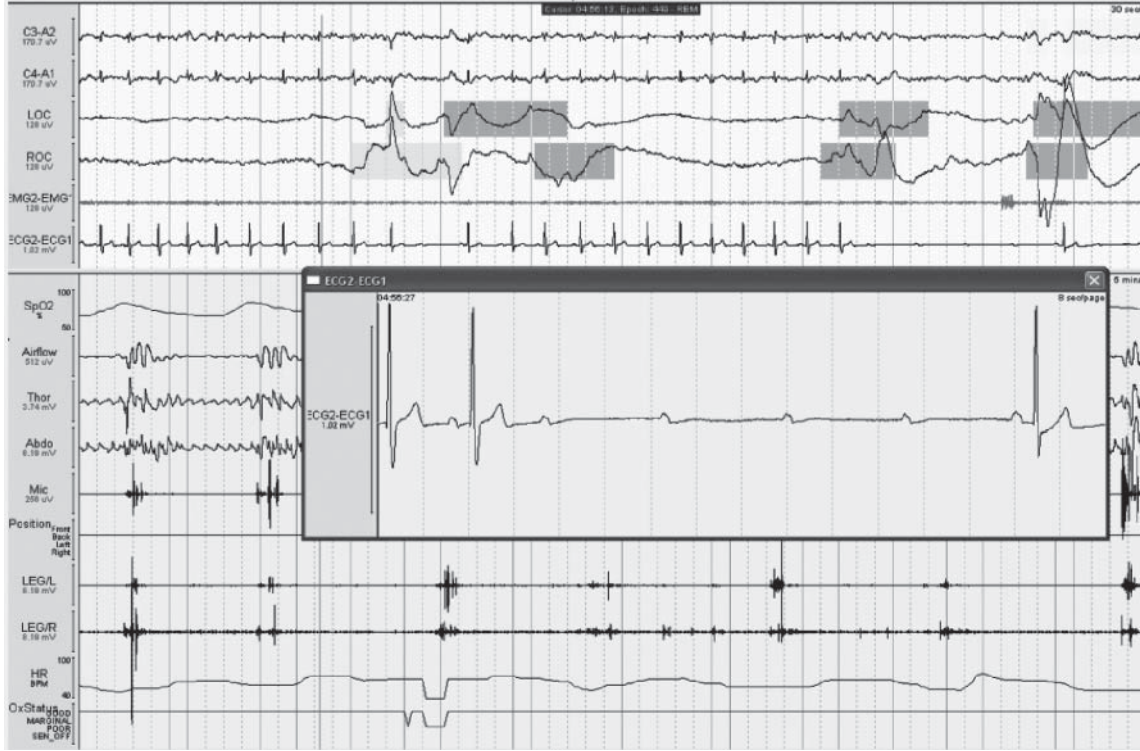
Obstrüktif uyku apnesi sendromunda ventriküler aritmi gelişmesi de tam netliğe kavuşmamıştır. Ventriküler aritmi gelişmesinde artmış otomatisme veya tetikleyici aktivite sorumlu tutulmaktadır.<sup>[21]</sup> Ventriküler aritmi saptanan OUAS'li hastalarda artmış sempatik aktivite ve bozulmuş baroreseptörlerin neden olduğu otonomik disfonksiyonu gösterir kanıtlar ortaya konmuştur. Ventriküler aritmi gelişiminin de OUAS şiddeti ve oksijen desatürasyonu ile ilişkili olması olasıdır. En sık görülen ventriküler aritmi ventriküler ektoşik atım (VEA) olup, VEA ile uyku evreleri arasında tam bir ilişki kurulamamıştır. Apnenin sonunda uyanma döneminde daha sık VEA olduğunu<sup>[22]</sup> ve REM döneminde VEA sıklığının arttığını gösterir veriler vardır.<sup>[23,24]</sup> Lown ve ark.<sup>[25]</sup> REM döneminde ventriküler fibrilasyon sıklığının arttığını, bu durumun artmış sempatik aktivite ile ilişkili olduğunu bildirmişlerdir. Yapılan çalışmalarda OUAS'li hastalarda ventriküler taşikardi %3-13, VEA ise %20-67 oranında saptanmıştır.<sup>[16,26]</sup> Polisomnografi kayıtlarında kardiyak aritmi saptanan olgulara ait örnekler Şekil 2, 3 ve 4'te gösterilmiştir.

### Tedavi

Uyku apnesi sendromunda tedavi şeklini seçerken kullanılan en önemli ölçüt AHİ'dir. Apne-hipopne indeksinin 15'in üzerinde olduğu hastalarda ilk teda-

vi seçeneği sürekli nazal pozitif havayolu basıncıdır (SPHB).<sup>[27]</sup> İndeksin 5-15 arasında olduğu hastalarda kardiyovasküler veya santral sinir sistemine ait risk faktörü varsa SPHB'ye başvurulur; eğer risk faktörü yoksa genel önlemler (kilo verme, uygun yatış pozisyonu) hastaya öğretilmeli ve uyulması istenmelidir. Sürekli pozitif havayolu basıncı tedavisi ile üst solunum yolu lateral çapı artar; uyku yapısı düzelir; horlama ve gündüz uykululuğu kaybolur; AHİ ve arousal azalır; oksijen satürasyonu normalleşir; aşırı trombosit aktivasyonu, plazminojen ve kan viskozitesi artışı engellenir; hipertansiyon düzelir ve pulmoner arter basıncı düşer.<sup>[27-29]</sup>

Aritmilerin çoğu OUAS nedeniyle ortaya çıkmaktadır. Hastaların ileti sistemlerinde bu aritmileri açıklayabilecek elektrofizyolojik bozukluk saptanmamıştır. Aritmilerin çoğu OUAS tedavisi ile ortadan kalkmaktadır.<sup>[30]</sup> Tedavi seçeneklerinden biri obstrüksiyonu gidermeye yönelik cerrahi yöntemlerdir. Guillemineault ve ark.<sup>[26]</sup> trakeostomi sonrasında ventriküler aritmilerin ortadan kalktığını göstermişlerdir. Litvin ve ark.<sup>[31]</sup> ise OUAS ile birlikte bradikardisi olan hastalarda SPHB tedavisinin etkisini değerlendirmişler ve SPHB sonrası ortalama asistoli sürelerinin 5.2 saniyeden 1.3 saniyeye düştüğünü, ayrıca 2 saniye üzerindeki duraklama epizodlarının çoğunun ortadan kalktığını göstermişlerdir. Simantirakis ve



Şekil 4. Polisomnografi kayıtlarında atriyoventriküler tam bloku olan bir hasta örneği.

ark.<sup>[32]</sup> orta veya şiddetli OUAS'li 23 hastayı >3 sn sinüzal duraklama ve <40/dakika kalp hızı varlığı açısından SPHB öncesi ve sonrasında incelemişler, SPHB'den sonra aritmi görülme oranlarında belirgin düşüş gözlemişlerdir. Ventriküler ektopik atım üzerine SPHB'nin etkilerinin incelendiği bir çalışmada, OUAS ile birlikte >10/saat VEA olan 18 hastanın sekizi plasebo, 10'u SPHB grubuna randomize edilmiş; SPHB tedavisi uygulanan grupta VEA sıklığında ve üriner noradrenalin konsantrasyonlarında azalma saptanmıştır.<sup>[33]</sup>

Obstrüktif uyku apnesi sendromunda SPHB tedavisine rağmen devam eden aritmilerin OUAS prognozunu nasıl etkilediği ve bu hasta grubundaki tedavi stratejimiz açık değildir.<sup>[34]</sup> Uyku apnesi sendromu ile birlikte bradikardisi olan hastalarda kalıcı kalp pili takılması üzerine çalışmalar vardır. Garrigue ve ark.nın<sup>[35]</sup> çalışmasında, OUAS ile birlikte bradikardisi olan 15 hastaya ve santral apneli hastalara kalıcı kalp pili uygulanmış ve kalp pili takılmadan ve takıldıktan sonra PSG kayıtları değerlendirilmiştir. Her iki hasta grubunda da atriyal *overdrive* kalp pili ile AHİ sayısında, ejeksiyon fraksiyonundan bağımsız olmak üzere anlamlı azalma görülmüştür. Kato ve ark.<sup>[36]</sup> da, ortalama AHİ indeksi 15.5 olan üç hastaya kalp pili uygulandıktan sonra AHİ indeksinin azaldığını bildirmişlerdir. Sharafkhaneh ve ark.<sup>[37]</sup>

OUAS ile birlikte sistolik kalp yetersizliği (ortalama ejeksiyon fraksiyonu %38) olan OUAS'li hastalara atriyal *overdrive* kalp pili uygulandıktan sonra apne indeksinin, uygulama öncesine göre belirgin derecede azaldığını ( $18 \pm 16.6$  ve  $24 \pm 18.9$ ;  $p < 0.05$ ), ancak AHİ, minimum ve ortalama oksijen saturasyonunda belirgin fark olmadığını bildirmişlerdir.

Bu çalışmaların aksine, OUAS'li hastalarda kalıcı kalp pilinin etkili olmadığını bildiren çalışmalar da vardır. Pepin ve ark.<sup>[38]</sup> ortalama ejeksiyon fraksiyonu daha yüksek (%64) olan santral apne ve OUAS'li hastalara takılan ikili kalp pili ile AHİ'de herhangi bir düzelleme sağlanmadığını bildirmişlerdir. Lutheja ve ark.<sup>[39]</sup> da, ortalama ejeksiyon fraksiyonu %48.6 olan uyku apneli 20 hastaya takılan *overdrive* kalp pili ile uyku parametrelerinde değişiklik gözlememişlerdir. Bradikardi için pil endikasyonu olmayan ve/veya sol ventrikül sistolik fonksiyonları tamamen normal olan hastalarda kalp pili uygulaması uygun görünmemektedir. Elimizdeki veriler, kalp pili ile sağlanan yararın kalp debi artışına bağlı ortaya çıkmadığını desteklemektedir.

Sonuç olarak, OUAS'li hastalarda görülen bradikardilerin çoğu OUAS'ye bağlı ortaya çıkmakta, altta yatan bir iletim sistemi defektinden kaynaklanmamakta ve OUAS'nin tedavisi ile düzelmektedir. Elimizdeki veriler, OUAS tedavisine rağmen bradi-

aritminin devam ettiği asemptomatik hastalarda kalp pili uygulamasını destekleyici değildir.

### Açıklama

Yazıda yer alan polisomnografi kayıtları Göğüs Hastalıkları Uzmanı Dr. Bülent Çiftçi'nin izniyle kullanılmıştır.

### KAYNAKLAR

- American Sleep Disorders Association. The international classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual. 2nd ed. Lawrence, Kansas: Allen Pres; 1997.
- Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- Strauss RS, Browner WS. Risk for obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2000;132:758-9.
- Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: W.B. Saunders; 1994. p. 667-7.
- Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, 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.
- Phillips B. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease. *Sleep Med Rev* 2005;9:131-40.
- Parish JM, Somers VK. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* 2004;79:1036-46.
- Roux F, D'Ambrosio C, Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. *Am J Med* 2000;108:396-402.
- Guilleminault C, Connolly S, Winkle R, Melvin K, Tilkian A. Cyclical variation of the heart rate in sleep apnoea syndrome. Mechanisms, and usefulness of 24 h electrocardiography as a screening technique. *Lancet* 1984;1:126-31.
- Scharf SM. Influence of sleep state and breathing on cardiovascular function. In: Saunders NA, Sullivan CE, editors. Sleep and breathing. New York: Marcel Dekker; 1994. p. 221-39.
- Schneider H, Schaub CD, Andreoni KA, Schwartz AR, Smith PL, Robotham JL, et al. Systemic and pulmonary hemodynamic responses to normal and obstructed breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1997;83:1671-80.
- Gula LJ, Krahn AD, Skanes AC, Yee R, Klein GJ. Clinical relevance of arrhythmias during sleep: guidance for clinicians. *Heart* 2004;90:347-52.
- Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:1572-83.
- Hamilton GS, Solin P, Naughton MT. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J* 2004;34:420-6.
- Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis* 1993;148:618-21.
- Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-4.
- Peter JH, Koehler U, Grote L, Podszus T. Manifestations and consequences of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:1572-83.
- Roche F, Xuong AN, Court-Fortune I, Costes F, Pichot V, Duverney D, et al. Relationship among the severity of sleep apnea syndrome, cardiac arrhythmias, and autonomic imbalance. *Pacing Clin Electrophysiol* 2003;26:669-77.
- Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-71.
- Bayram NA, Çiftçi B, Güven SF, Diker E. Obstrüktif uyku apne sendromunda kardiyak aritmi görülme sıklığı. In: XXII. Ulusal Kardiyoloji Kongresi Özet Kitabı; 24-28 Kasım 2006; Antalya, Türkiye. *Türk Kardiyol Dern Arş* 2006;34(Suppl 1):S61.
- Cortelli P, Parchi P, Sforza E, Contin M, Pierangeli G, Barletta G, et al. Cardiovascular autonomic dysfunction in normotensive awake subjects with obstructive sleep apnoea syndrome. *Clin Auton Res* 1994;4:57-62.
- Smith R, Johnson L, Rothfeld D, Zir L, Tharp B. Sleep and cardiac arrhythmias. *Arch Intern Med* 1972; 130:751-3.
- Pickering TG, Johnston J, Honour AJ. Comparison of the effects of sleep, exercise and autonomic drugs on ventricular extrasystoles, using ambulatory monitoring of electrocardiogram and electroencephalogram. *Am J Med* 1978;65:575-83.
- Rosenblatt G, Hartmann E, Zwilling GR. Cardiac irritability during sleep and dreaming. *J Psychosom Res* 1973;17:129-34.
- Lown B, Temte JV, Reich P, Gaughan C, Regestein Q, Hal H. Basis for recurring ventricular fibrillation in the absence of coronary heart disease and its management. *N Engl J Med* 1976;294:623-9.
- Guilleminault C, Simmons FB, Motta J, Cumiskey J, Rosekind M, Schroeder JS, et al. Obstructive sleep apnea syndrome and tracheostomy. Long-term follow-up experience. *Arch Intern Med* 1981;141:985-8.
- Hsu AA, Lo C. Continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea. *Respirology* 2003;8:447-54.
- Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-10.
- Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive air-

- way pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.
30. Grimm W, Hoffmann J, Menz V, Kohler U, Heitmann J, Peter JH, 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.
  31. Litvin AIu, Pevzner AV, Golitsyn PV, Galiavi RA, Mazygula EP, Nesterenko LIu, et al. New approaches to treatment of bradyarrhythmia in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Ter Arkh* 2006;78:41-7. [Abstract]
  32. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J* 2004;25:1070-6.
  33. Ryan CM, Usui K, Floras JS, Bradley TD. Effect of continuous positive airway pressure on ventricular ectopy in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2005;60:781-5.
  34. Grimm W, Koehler U, Fus E, Hoffmann J, Menz V, Funck R, et al. Outcome of patients with sleep apnea-associated severe bradyarrhythmias after continuous positive airway pressure therapy. *Am J Cardiol* 2000;86:688-92, A9.
  35. Garrigue S, Bordier P, Jais P, Shah DC, Hocini M, Raheison C, et al. Benefit of atrial pacing in sleep apnea syndrome. *N Engl J Med* 2002;346:404-12.
  36. Kato I, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Otake K, Banno K, et al. Effects of physiological cardiac pacing on sleep-disordered breathing in patients with chronic bradydysrhythmias. *Psychiatry Clin Neurosci* 2001;55:257-8.
  37. Sharafkhaneh A, Sharafkhaneh H, Bredikus A, Guilleminault C, Bozkurt B, Hirshkowitz M. Effect of atrial overdrive pacing on obstructive sleep apnea in patients with systolic heart failure. *Sleep Med* 2007; 8:31-6.
  38. Pepin JL, Defaye P, Garrigue S, Poezevara Y, Levy P. Overdrive atrial pacing does not improve obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J* 2005;25:343-7.
  39. Luthje L, Unterberg-Buchwald C, Dajani D, Vollmann D, Hasenfuss G, Andreas S. Atrial overdrive pacing in patients with sleep apnea with implanted pacemaker. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:118-22.