

Atrial Fibrillation and Obstructive Sleep Apnea

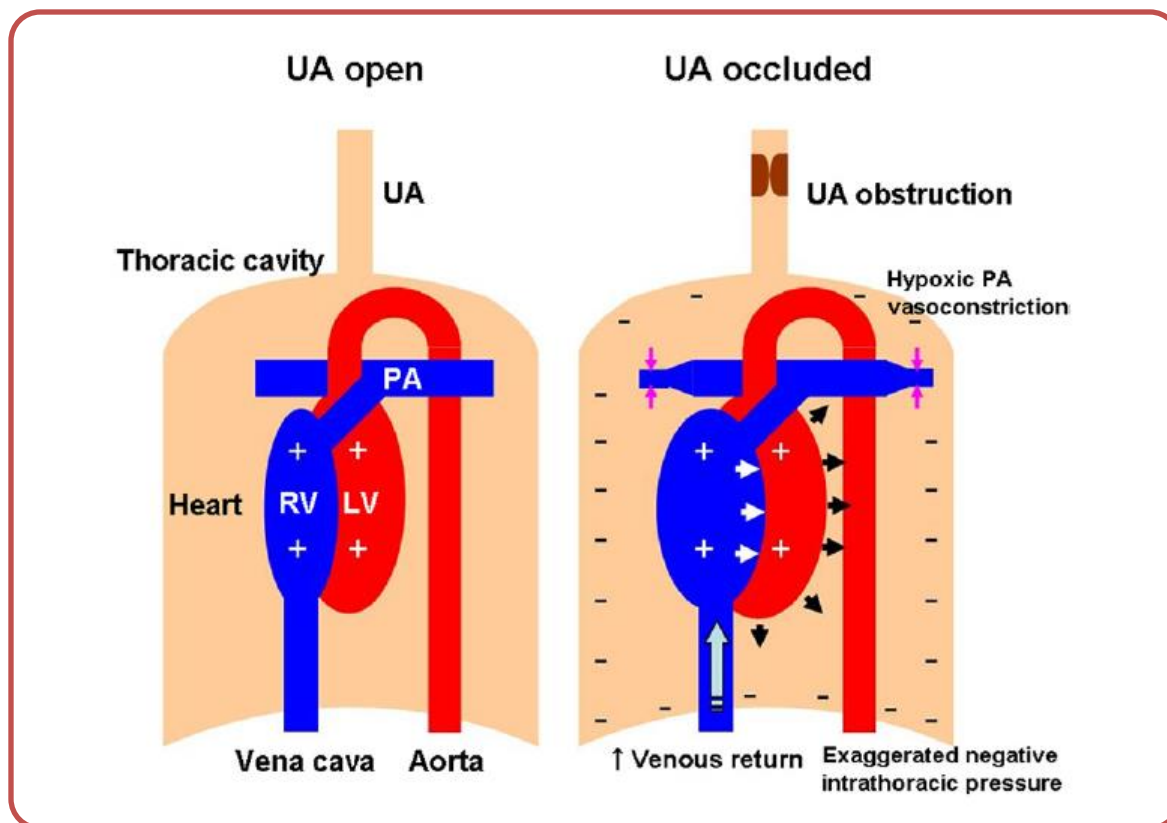
Giuseppe Busacca

U.O.C. Cardiologia

Ospedale Muscatello - Augusta ASP SR

La Sindrome delle Apnee Ostruttive del Sonno (OSA) è una malattia con elevata prevalenza tra la popolazione adulta, spesso sotto-diagnosticata e quindi sotto-trattata, e che costituisce un fattore di rischio rilevante per lo sviluppo di malattie cardiovascolari e metaboliche

Effetti meccanici della OSA sulla funzione cardiaca



Sforzo respiratorio con vie aeree superiori occluse

Pressione intratoracica negativa

Aumentano:
Pressione trasmurale VS
Post-carico VS
Pre-carico VD

Distensione VD
Movimento del setto verso sinistra durante la diastole

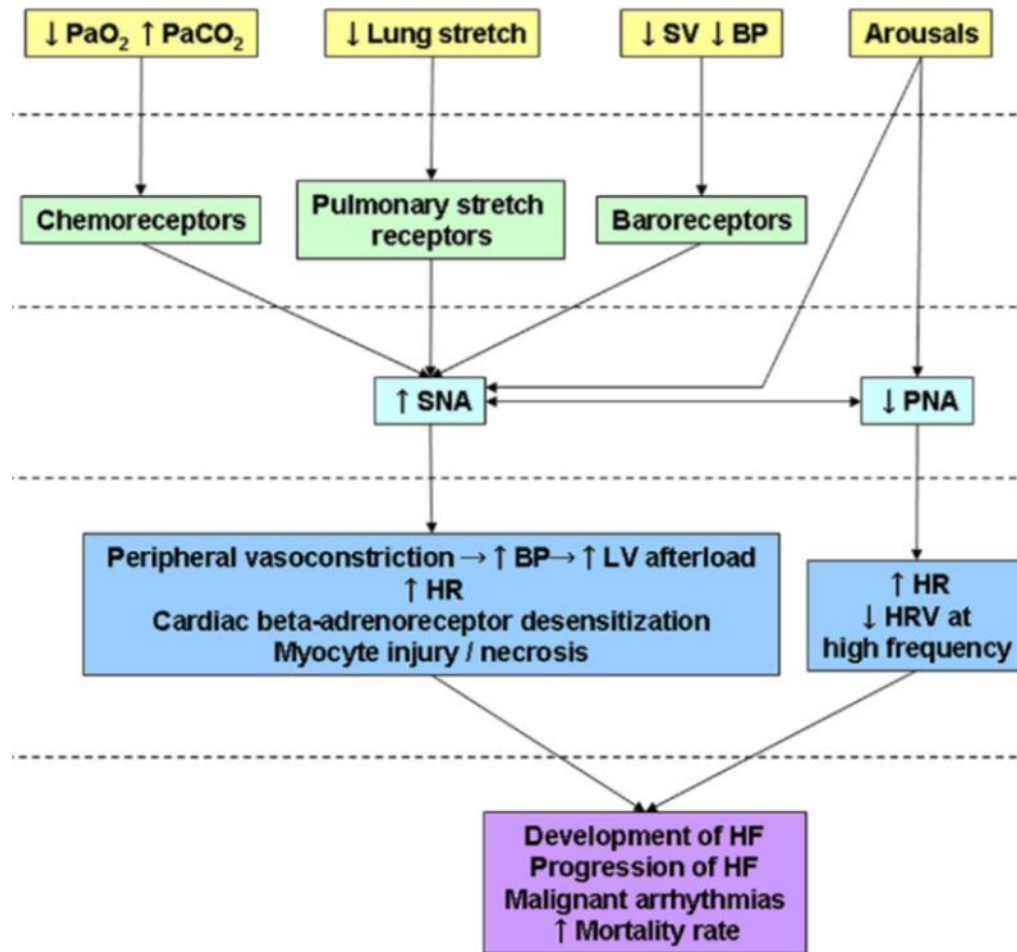
Riempimento VS compromesso
Ridotto pre-carico VS
Ridotto stroke volume

Figure 1 Effects of OSA on the RV and LV

UA = Upper Airway

During obstructive sleep apnea (OSA), negative intrathoracic pressure generated against the occluded upper airway (UA) increases left ventricular (LV) transmural pressure (intracardiac minus intrathoracic pressure) and LV afterload. It also increases venous return, augmenting right ventricular (RV) pre-load, whereas OSA-induced hypoxia causes PA vasoconstriction and pulmonary hypertension. These cause RV distension and leftward displacement of the interventricular septum during diastole, which impairs LV filling and diminishes LV pre-load and stroke volume. PA = pulmonary artery; + = positive intracardiac pressure; - = negative intrathoracic pressure.

Effetti della OSA: Aritmie, HF



Attivazione dei sensori

Squilibrio autonomico

Effetti sul sistema
cardiovascolare

Outcome clinico negativo

Apnea del sonno e anomalie del ritmo cardiaco

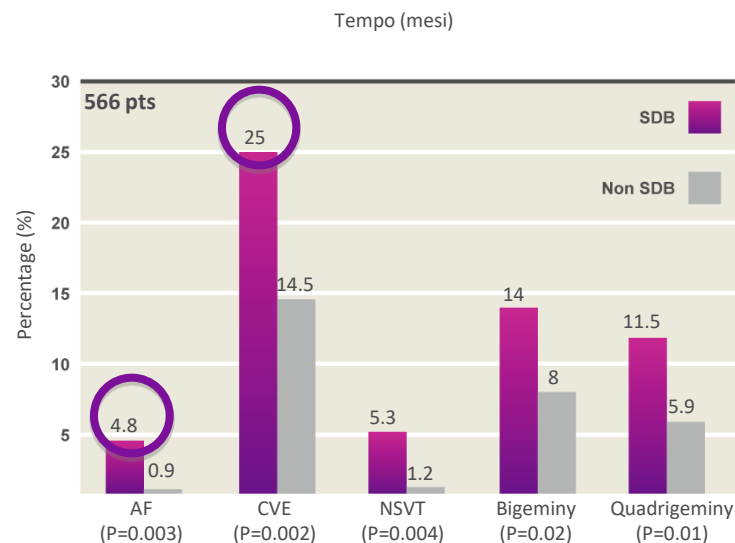
L'Apnea del sonno severa è associata a un aumento della prevalenza di aritmie



Pazienti con disordini della respirazione nel sonno



Pazienti senza disordini della respirazione nel sonno

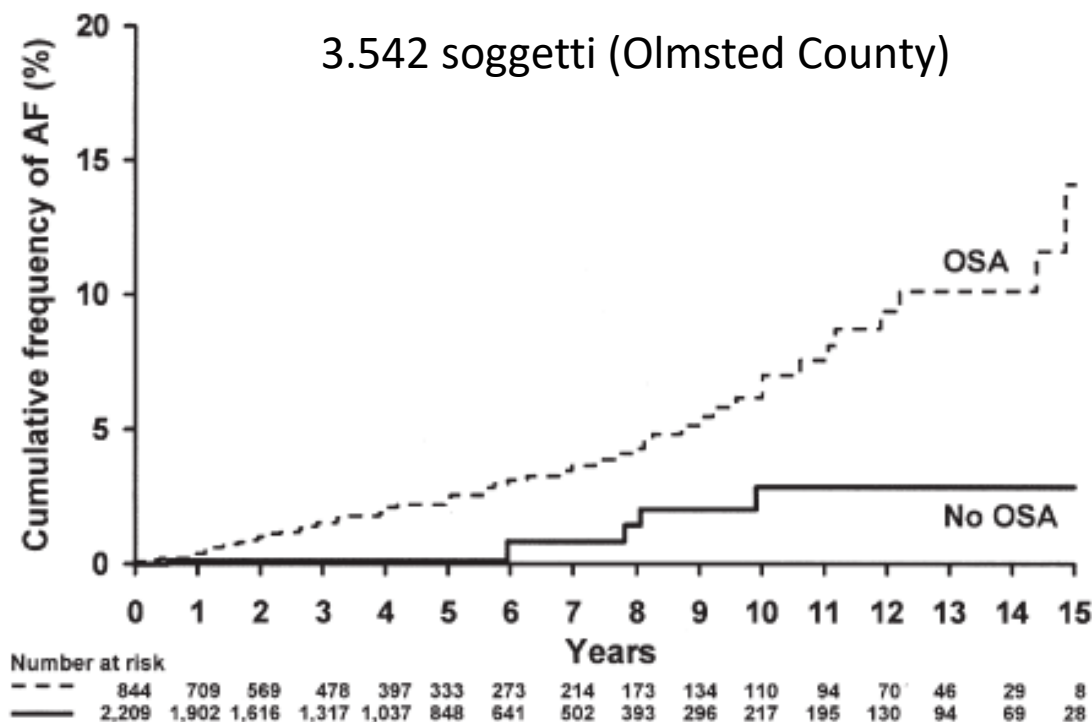


Mehra, AJRCCM
2006

Arrhythmia prevalence (%) according to sleep-disordered breathing (SDB) status. Shaded bars, SDB; open bars, non-SDB. AF, atrial fibrillation, CVE, complex ventricular ectopy; NSVT, nonsustained ventricular tachycardia. N=228 with SDB and n=338 without SDB.

Apnea del sonno e anomalie del ritmo cardiaco

L'Apnea del sonno è associata a un aumento del rischio di incidenza di fibrillazione atriale



È stato dimostrato che la presenza di OSAS aumenta di 2-4 volte il rischio di sviluppare FA e che i pazienti con FA presentano una elevata prevalenza di OSAS, compresa fra il 10% ed il 60%

Sebbene la maggior parte delle prove supporti una forte associazione tra apnea notturna e FA, non è chiaro se l'SDB sia causale nello sviluppo della FA, poiché le due condizioni condividono molti degli stessi fattori di rischio.

Risk Factors for AF

Risk Factors for AF in the U.S. include:

- 1.Age
- 2.Diabetes
- 3.Hypertension
- 4.Heart failure
- 5.Coronary artery disease
- 6.Obesity

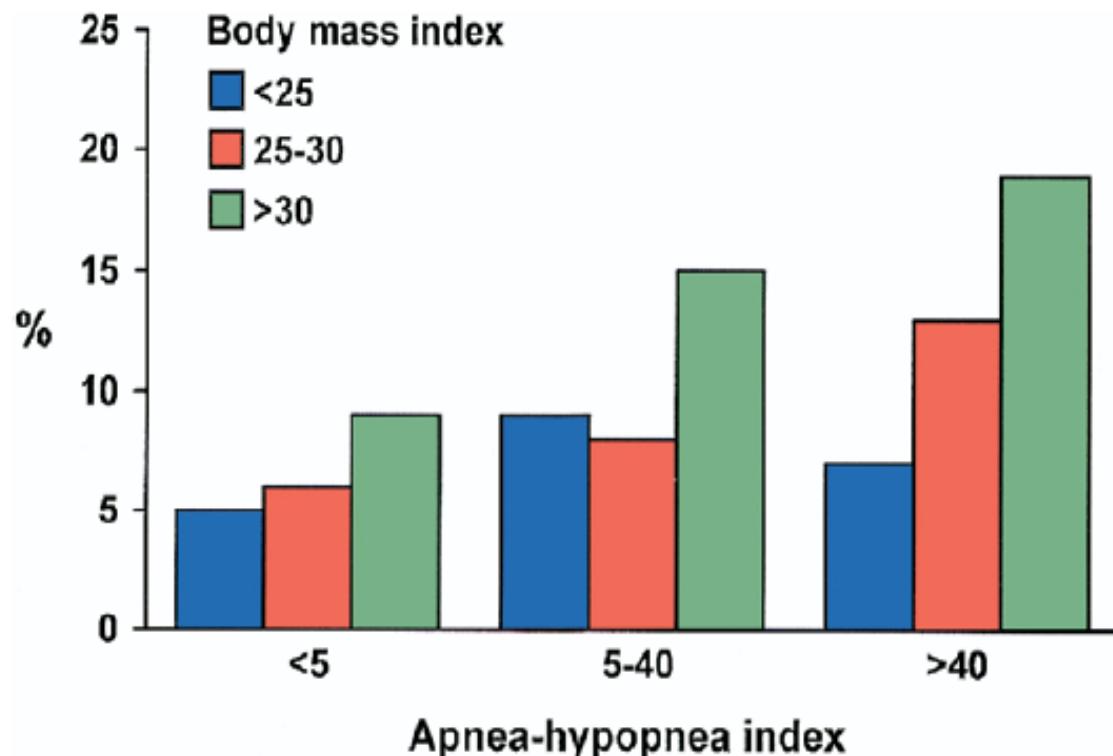
- Wang TJ, Parise H, Levy D, et al. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. JAMA 2004;292:2471–7.
- Frost L, Hune LJ, Vestergaard P. Overweight and obesity as risk factors for atrial fibrillation or flutter: the Danish Diet, Cancer, and Health Study. Am J Med 2005;118:489 –95.

Apnea del sonno: fattori di rischio

- **Età**
- **Genere maschile**
- **Sovrappeso (↑ BMI)**
- **Ridotta anatomia delle vie aeree superiori**
- **Ipertensione arteriosa**

Sleep Apnea in Obese Patients Predicts AF

- L'obesità è un fattore di rischio indipendente per FA
- L'apnea ostruttiva del sonno predice fortemente l'incidenza della FA entro circa 5 anni dalla sua diagnosi

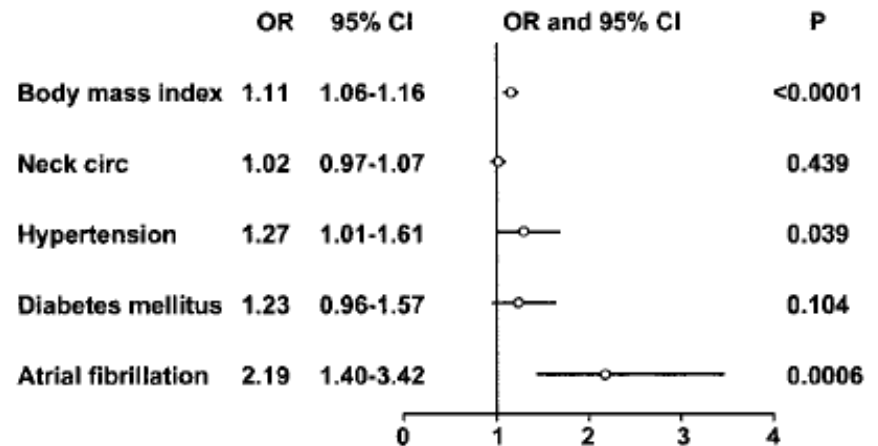


Severity of OSA



How are AF and Sleep Apnea Linked?

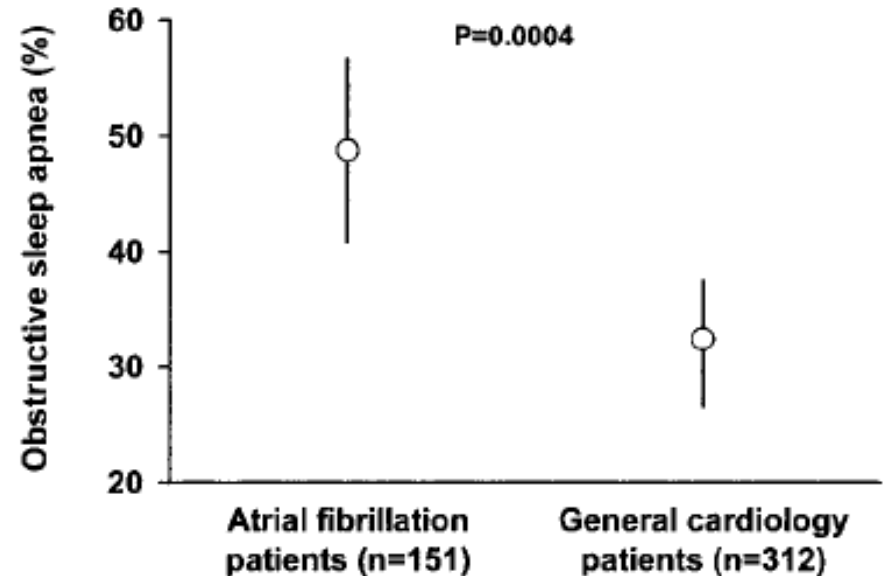
- L'apnea ostruttiva del sonno è un fattore di rischio indipendente per la FA anche dopo correzione per obesità, diabete e ipertensione



Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–7.

How are AF and Sleep Apnea Linked?

- La metà dei pazienti con FA ha anche apnea ostruttiva del sonno
- I pazienti con apnea ostruttiva del sonno hanno un rischio 4 volte maggiore di FA



Gami AS, Pressman G, Caples SM, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 2004;110:364–7.

L'idea che OSA possa originare la FA è interessante, ma il fatto che le due condizioni condividano molti degli stessi fattori di rischio, come l'età, l'obesità, il sesso maschile, l'ipertensione, la malattia coronarica e l'insufficienza cardiaca, rende difficile stabilire un chiara relazione causale indipendente tra di loro.

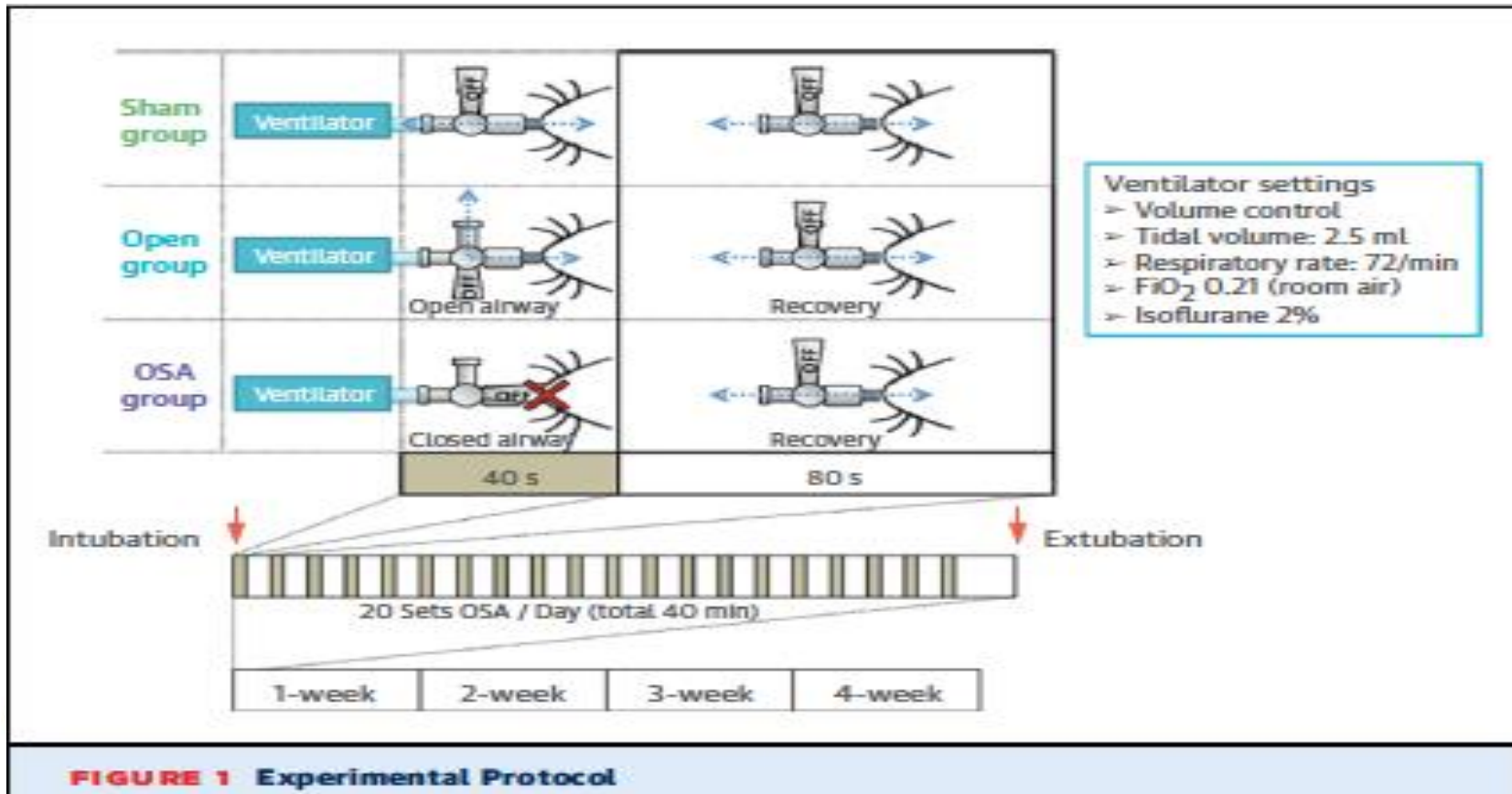
- Qual è il legame tra fibrillazione atriale (AF) e apnea notturna?
- Il trattamento dell'apnea ostruttiva del sonno (OSA) migliora i trattamenti terapeutici nei pazienti con FA?

Atrial Fibrillation Promotion With Long-Term Repetitive Obstructive Sleep Apnea in a Rat Model

JOURNAL OF THE AMERICAN COLLEGE OF CARDIOLOGY VOL. 64, NO. 19, 2014

Yu-ki Iwasaki, MD, PHD,*y Takeshi Kato, MD, PHD,* Feng Xiong, PHD,*z Yan-Fen Shi, MD,* Patrice Naud, PHD,* Ange Maguy, PHD,* Kyoichi Mizuno, MD, PHD,y Jean-Claude Tardif, MD,* Philippe Comtois, PHD,x Stanley Nattel, MD

Il presente studio rappresenta la prima analisi sperimentale degli effetti dell'OSA ripetitiva a lungo termine sul substrato cardiaco per FA



Atrial Fibrillation Promotion With Long-Term Repetitive Obstructive Sleep Apnea in a Rat Model

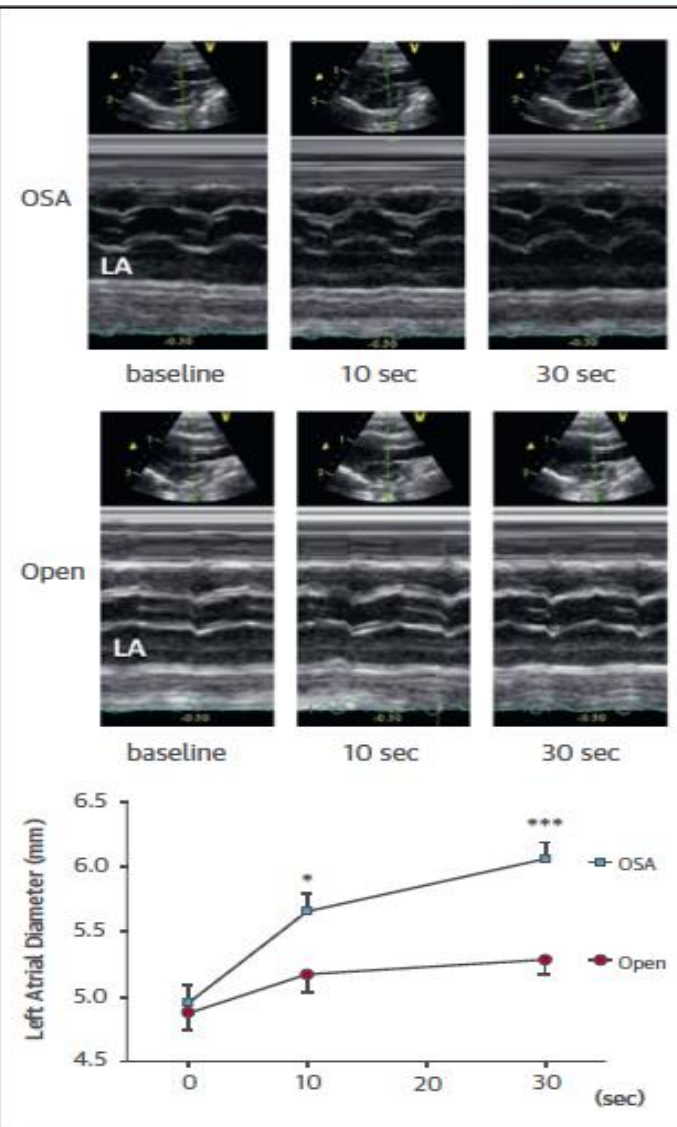


FIGURE 2 Effect of Acute OSA on LA Diameter

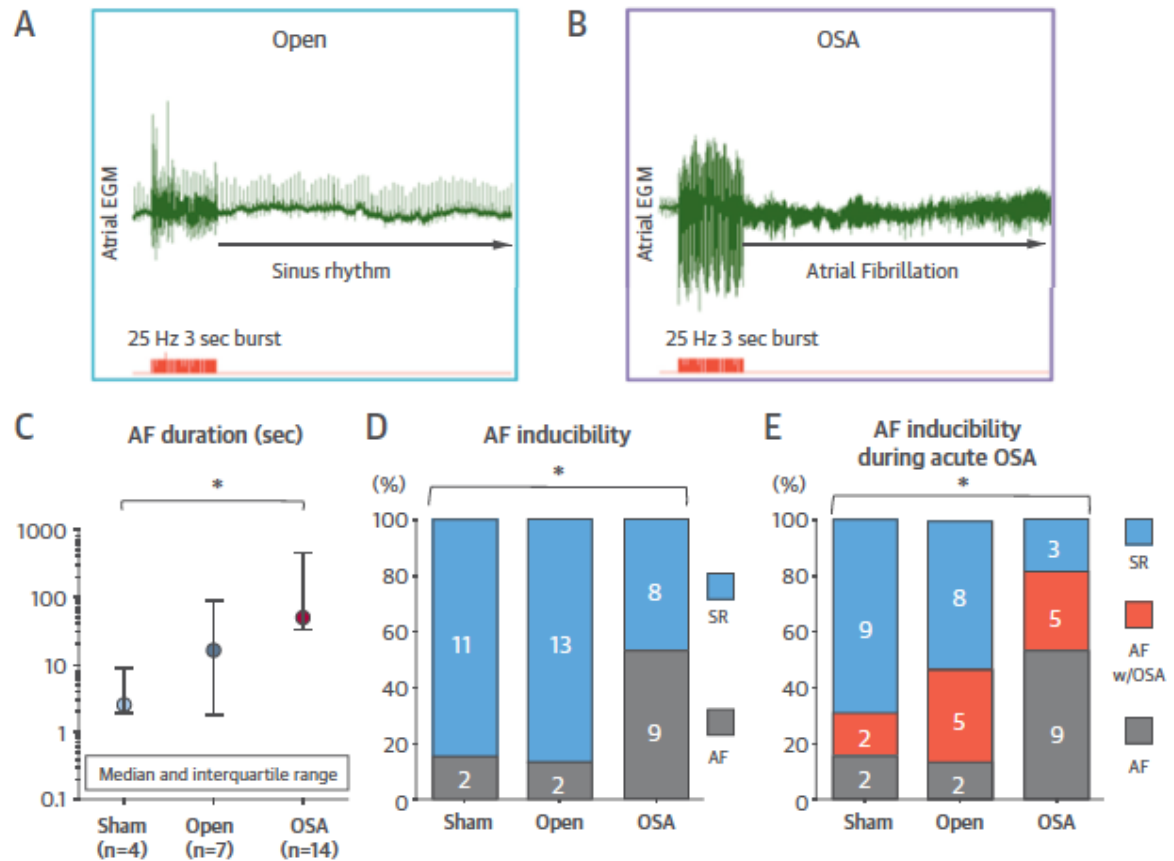


FIGURE 3 AF Susceptibility Changes at Study End

Si sono riscontrato aumenti sostanziali della vulnerabilità della FA, inclusi aumento della durata e inducibilità della FA

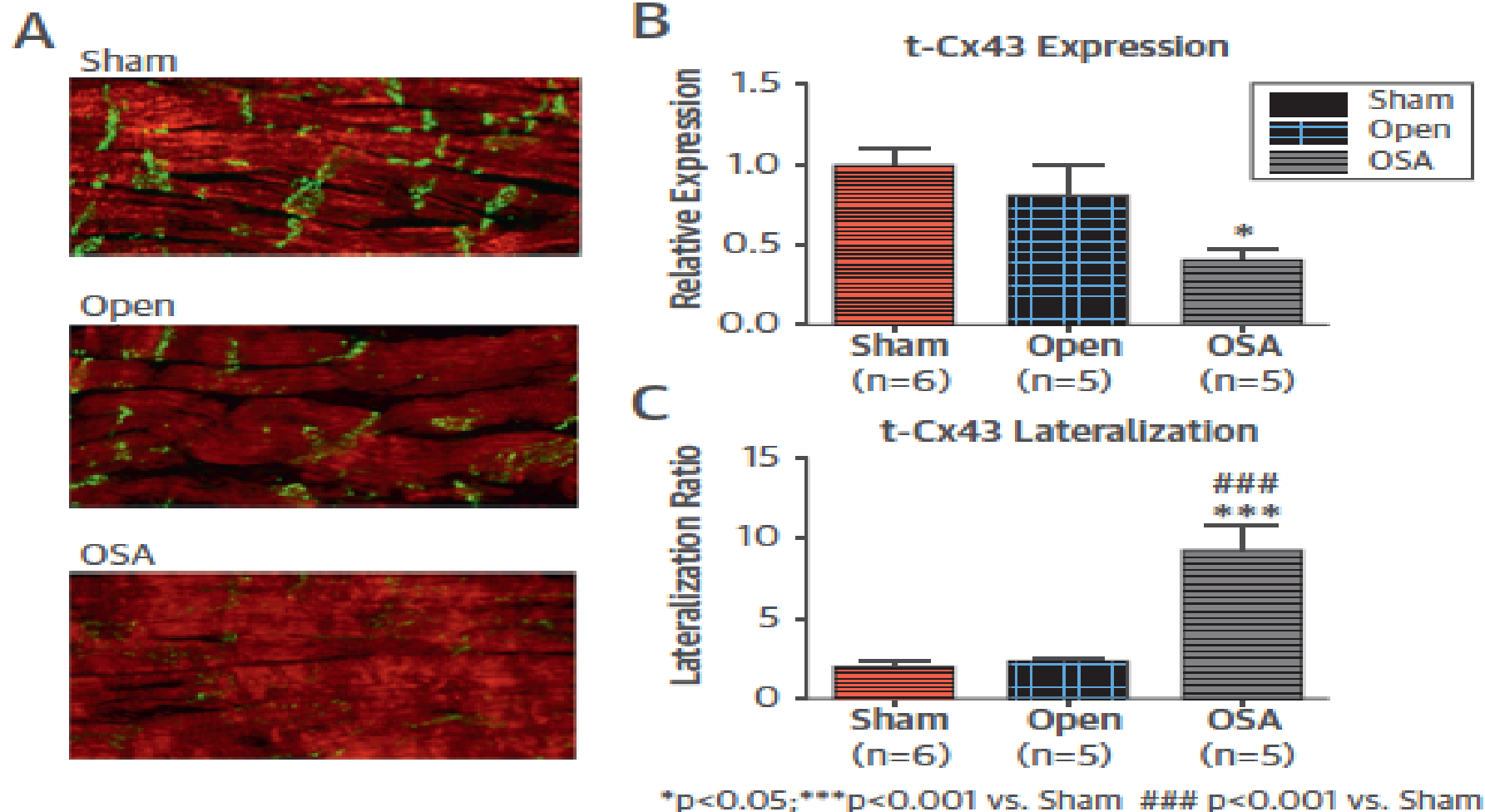
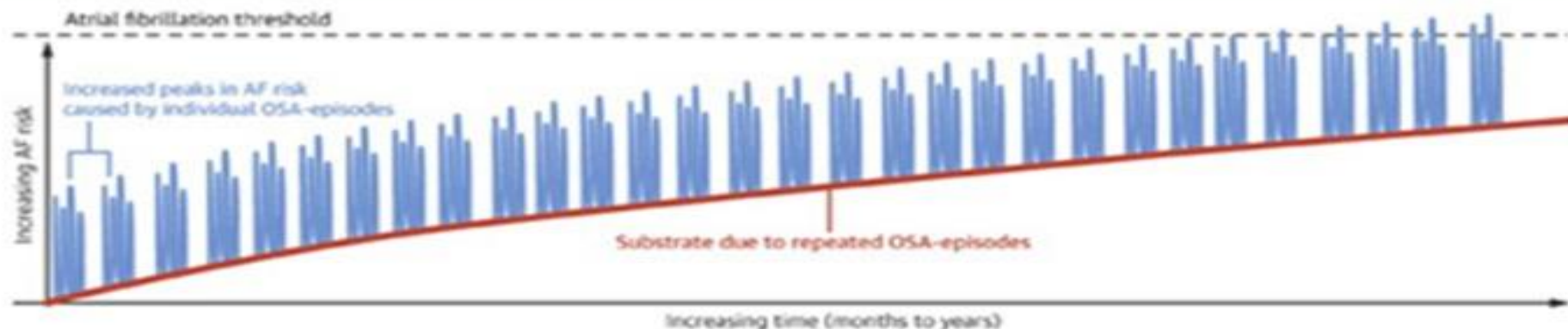
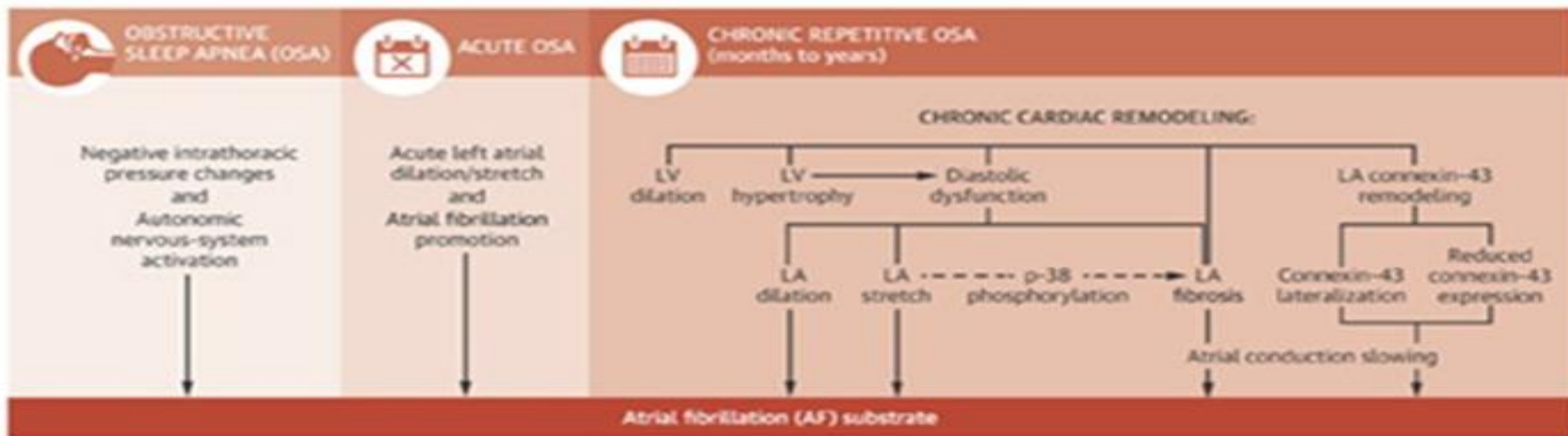


FIGURE 5 Connexin-43 Distribution

(A) Examples of connexin-43 staining. **(B)** Quantification of connexin-43 immunofluorescence. **(C)** Lateralization index, quantifying connexin-43 in lateral membrane versus at cell ends. Comparisons made by using 1-way analysis of variance/Bonferroni-adjusted Student *t* tests. OSA = obstructive sleep apnea.



Iwasaki, Y., et al., J Am Coll Cardiol. 2014; 64(19):2013-23.

Il rimodellamento alla base includeva il rallentamento della [conduzione atriale](#), senza cambiamenti nella refrattarietà atriale. Il rallentamento della conduzione è stato accompagnato da importanti cambiamenti nell'espressione e nella distribuzione della [connexina-43](#) atriale, insieme ad aumenti modesti, ma statisticamente significativi, del contenuto di tessuto fibroso atriale.

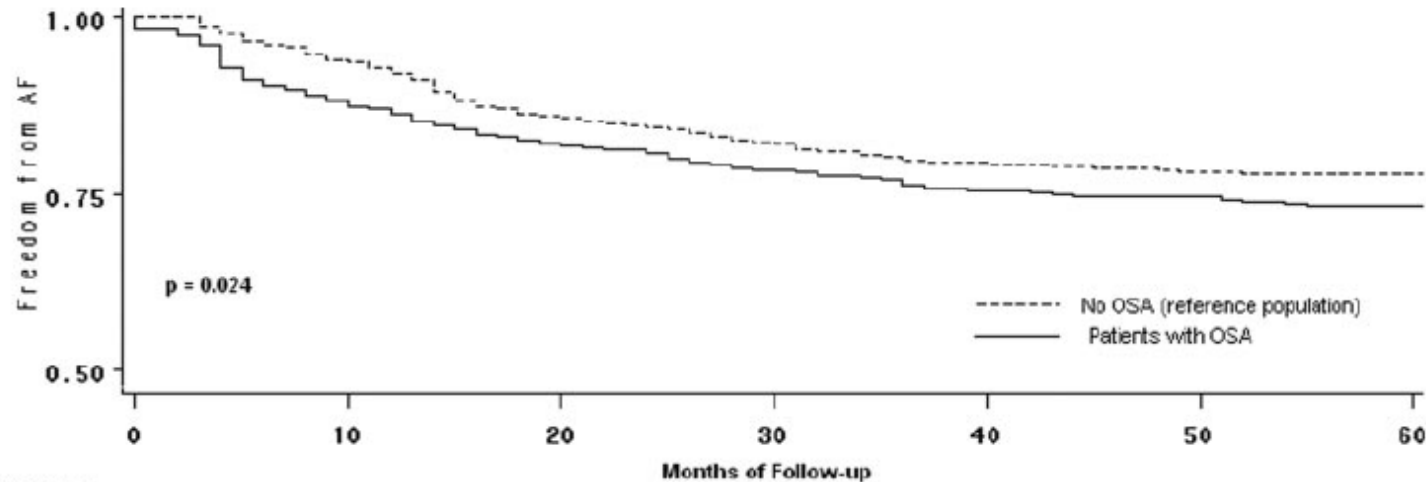
L'Apnea del sonno aumenta il rischio di ricomparsa di FA a seguito di ablazione con catetere

Multivariate Analysis of Predictors of Recurrence of AF After Catheter Ablation

Variables	OR	95% CI	P
Age	1.02	0.99–1.05	0.10
Female	1.23	0.65–2.37	0.51
BMI	0.99	0.95–1.04	0.73
Chronic atrial fibrillation	1.66	0.93–2.99	0.09
Duration of atrial fibrillation	1.03	0.99–1.09	0.20
OSA	3.04	1.11–8.32	0.03
Left atrial size	1.04	1.00–1.09	0.08
Left ventricular ejection fraction	0.97	0.94–1.00	0.06
Hypertension	0.89	0.51–1.56	0.67

CI = confidence interval; OR = odds ratio.

Sleep Apnea Affects AF Treatment



- L'OSA è associata in maniera indipendente alle recidive di FA dopo ablazione.

Patel D, et al. Safety and efficacy of pulmonary vein antral isolation in patients with obstructive sleep apnea: the impact of continuous positive airway pressure. *Circ Arrhythm Electrophysiol* 2010;3:445–51.

CPAP and AF treatment

- I pazienti con apnea ostruttiva del sonno possono presentare un aumento del rischio dal 25% al 31% di recidiva di FA dopo ablazione rispetto ai pazienti che non avevano OSA
- L'uso di CPAP è associato a una significativa riduzione delle recidive di FA
- L'uso di CPAP riduce le recidive di FA indipendentemente dal trattamento con sola terapia farmacologica o con l'ablazione

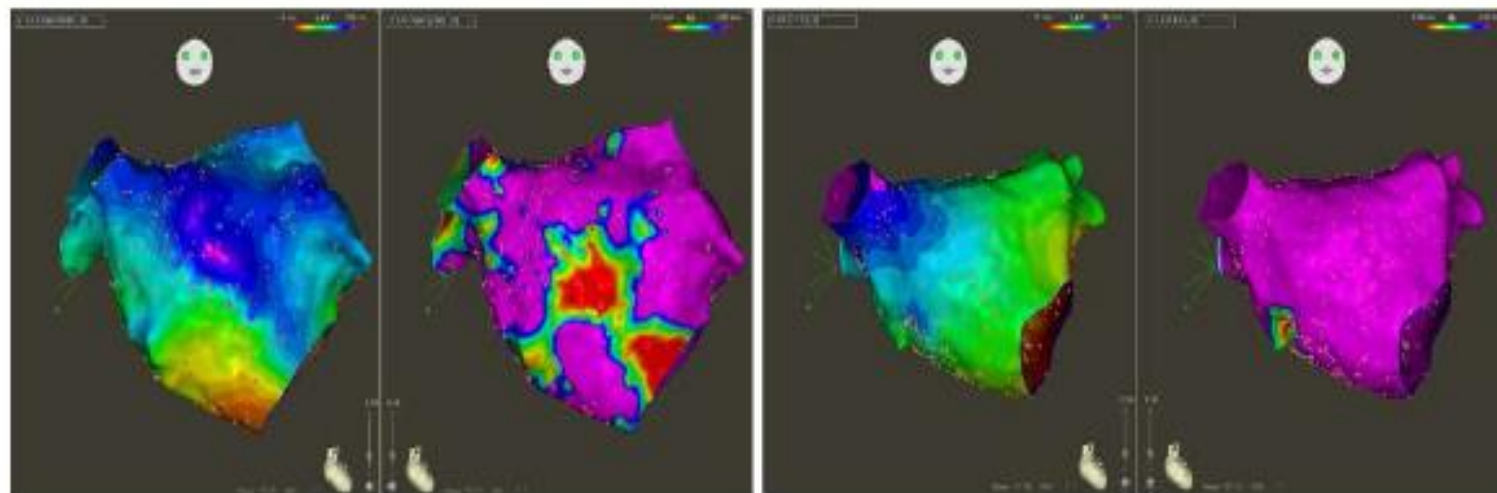
Atrial Substrate and Triggers of Paroxysmal Atrial Fibrillation in Patients With Obstructive Sleep Apnea

Elad Anter , Luigi Di Biase , Fernando M. Contreras-Valdes , Carola Gianni , Sanghamitra Mohanty , Cory M. Tschabrunn , Juan F. Viles-Gonzalez , Eran Leshem ,

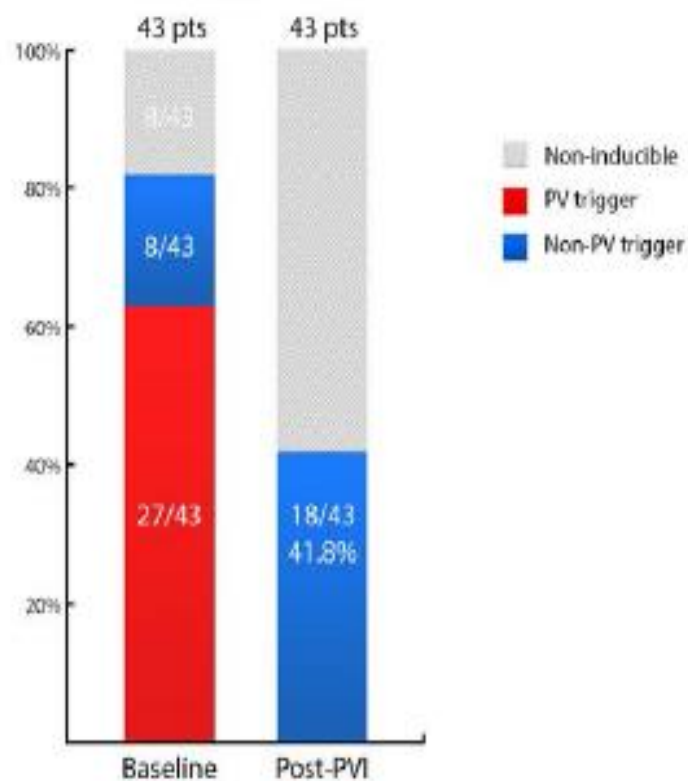
Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology. 2017;10:e005407

L'apnea ostruttiva del sonno (OSA) si associa a rimodellamento atriale, a fibrillazione atriale e ad un aumentata incidenza di recidive dopo ablazione con isolamento delle vene polmonari (PVI).

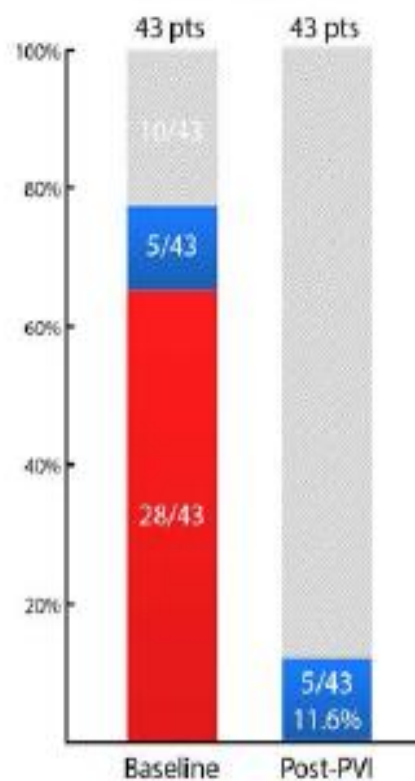
Questo studio ha voluto caratterizzare il substrato atriale anatomico e funzionale di pazienti con PAF e OSA.



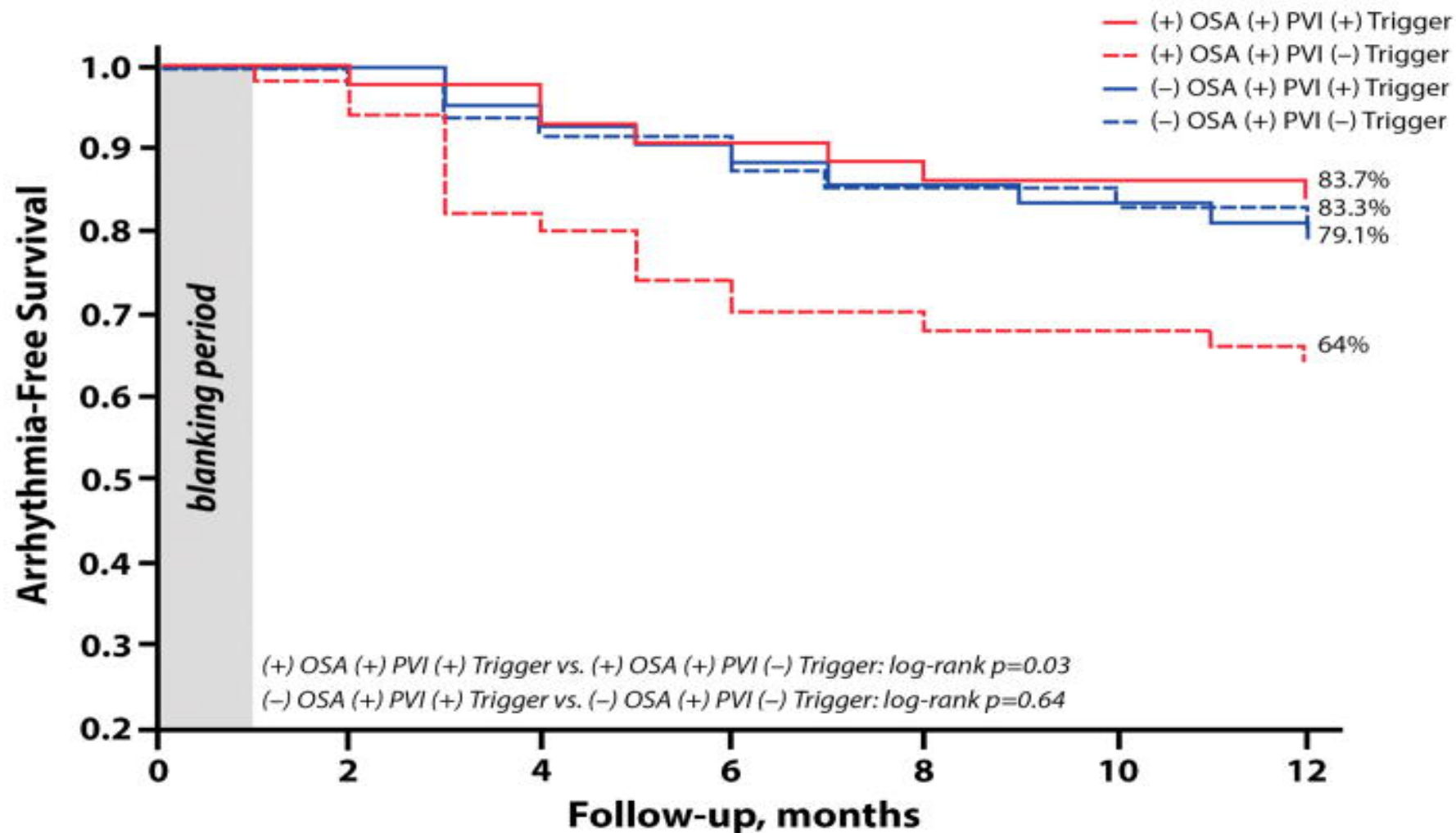
OSA



Non-OSA



Clinical outcome



Conclusioni dello studio

- 1) la PAF nei pazienti con OSA è spesso associata ad aree irregolari di bassa tensione bipolare e conduzione lenta, che colpiscono principalmente il setto anteriore sinistro;**
- 2) queste zone sono una fonte comune di trigger extra-PV con circuiti localizzati di AF;**
- 3) l'ablazione dei trigger extra-PV di AF è associata a un miglioramento degli esiti clinici nei pazienti con PAF e OSA**

Conclusions 1

- Esiste una forte associazione tra FA e OSA e si stima che il 50% dei pazienti con FA abbia OSA
- L'associazione tra AF e OSA può essere correlata a fattori di rischio comuni con una relazione patofisiologica che si perpetua reciprocamente tra queste condizioni.
- L'OSA promuove la FA tramite rimodellamento atriale elettrico e strutturale.

Conclusions 2

- La terapia con CPAP può ridurre la ricorrenza di FA prevenendo o invertendo i cambiamenti strutturali indotti da OSA
- L'ablazione della FA in pazienti con OSA può richiedere una strategia di ablazione che enfatizzi trigger diversi delle vene polmonari.
- In futuro, si potrebbe prevedere un approccio multidisciplinare con uno screening per OSA di tutti i pazienti con AF (studio ORBIT) (in atto classe IIB A)