

Diplomarbeit

**Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung –
eine Literaturrecherche am Beispiel einer
kardiochirurgischen Intensivpatientin**

eingereicht von

Raphael Steinbauer

zur Erlangung des akademischen Grades

**Doktor der gesamten Heilkunde
(Dr. med. univ.)**

an der

Medizinischen Universität Graz

ausgeführt an der

Universitätsklinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinische Abteilung für Herz-, Thorax-, Gefäßchirurgische
Anästhesiologie und Intensivmedizin

unter der Anleitung von

Dr. med. univ. Ines Lindenau

Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Vicenzi

Eidesstattliche Erklärung

Ich erkläre ehrenwörtlich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst habe, andere als die angegebenen Quellen nicht verwendet habe und die den benutzten Quellen wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen als solche kenntlich gemacht habe.

Feistritz am Wechsel, am 10.07.2021

Raphael Steinbauer eh.

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich zuallererst bei meinen Eltern bedanken: für die finanzielle Hilfe, die mir mein Studium erst ermöglicht hat, aber auch für jegliche Unterstützung in persönlichen Angelegenheiten.

Ein besonderer Dank geht an meine Betreuerin Frau Dr. med. univ. Ines Lindenau, die mich mit ihrer motivierenden und interessierten Art und Weise immer wieder zum Nachdenken angeregt hat und für Fragen und Anliegen immer ein offenes Ohr hatte. Ein herzliches Dankeschön gilt auch meinem Zweitbetreuer Herrn Ao. Univ.-Prof. Dr. med. univ. Martin Vicenzi für die Beurteilung dieser Arbeit.

Ebenfalls danke ich meiner Partnerin Jasmin, die mich in dieser Zeit mit viel Geduld unterstützt hat und ohne die das Schreiben dieser Arbeit wohl viel länger gedauert hätte.

Bei Frau Mag.^a Elisabeth Nix und Katrin Weninger möchte ich mich für das Gegenlesen des englischsprachigen Abstracts bedanken.

Zuletzt geht noch ein Dank an meine Korrekturleserinnen: meine Partnerin Jasmin, meine Schwester Anna und meine Mutter.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	1
Abbildungsverzeichnis.....	4
Tabellenverzeichnis.....	5
Zusammenfassung.....	6
Abstract.....	7
1 Einleitung.....	8
1.1 Herzinsuffizienz.....	9
1.1.1 Definition.....	9
1.1.2 Klassifikation.....	9
1.1.3 Epidemiologie	12
1.1.4 Ätiologie.....	13
1.1.5 Pathophysiologie	13
1.1.6 Diagnose	15
1.1.7 Therapie	18
1.2 Cheyne-Stokes-Atmung	24
1.2.1 Definition.....	24
1.2.2 Klassifikation.....	24
1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie.....	25
1.2.4 Diagnose und Therapie	28
1.3 Fallbericht.....	31
1.3.1 Vorgeschichte.....	31
1.3.2 Intensivaufenthalt.....	32
2 Methoden.....	34
3 Ergebnisse.....	35
3.1 Epidemiologie.....	35
3.2 Pathophysiologie	37

3.3	Therapie	39
3.3.1	Therapiekonzepte	39
3.3.2	Intensivmedizinische Therapeutika	46
3.3.3	Therapieempfehlungen der CSR in verschiedenen Leitlinien	46
4	Diskussion	49
4.1	Fallbericht.....	49
4.1.1	Positive Effekte angewandter Therapien	50
4.1.2	Weitere Therapiemöglichkeiten	51
4.2	Ausgewählte Studien.....	52
4.3	Kritik	53
4.4	Laufende/noch nicht publizierte Studien.....	55
4.5	Conclusio	56
	Literaturverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ACCF	American College of Cardiology Foundation
ACE	angiotensin converting enzyme, Angiotensin-konvertierendes Enzym
AHA	American Heart Association
AHF	acute heart failure, akute Herzinsuffizienz
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ANP	atriales natriuretisches Peptid
AOP	atrial overdrive pacing, Erhöhung der Vorhoffrequenz mittels Schrittmacher
ARB	angiotensin receptor blocker, AT ₁ -Rezeptorblocker
ARNI	Angiotensin-Rezeptor-Nepriylisin-Inhibitor
ASV	Adaptive Servoventilation
AT₁-Rezeptor	Angiotensin II-Rezeptor Typ 1
BNP	brain natriuretic peptide, B-natriuretisches Peptid
BPAP	bilevel positive airway pressure, zweistufiger positiver Atemwegsdruck
BUN	blood urea nitrogen, Blut-Harnstoff-Stickstoff
cAHI	central AHI, zentraler AHI
CG	controller gain, Reglerverstärkung
COPD	chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	continuous positive airway pressure, kontinuierlicher positiver Atemwegsdruck
CRP	C-reaktives Protein
CRT	cardiac resynchronization therapy, kardiale Resynchronisationstherapie
CSA	central sleep apnea, zentrale Schlafapnoe
CSR	Cheyne-Stokes respiration, Cheyne-Stokes-Atmung
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
ECMO	extracorporeal membrane oxygenation, extrakorporale Membranoxygenation

EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ERS	European Respiratory Society
ESC	European Society of Cardiology
ESS	Epworth Sleepiness Scale
HFJV	high frequency jet ventilation, Hochfrequenzjetbeatmung
HFmrEF	heart failure with mid-range ejection fraction, Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion
HFpEF	heart failure with preserved ejection fraction, Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion
HFrEF	heart failure with reduced ejection fraction, Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion
H-ISDN	Hydralazinisosorbiddinatrium
HZV	Herzzeitvolumen
ICD	implantable cardioverter defibrillator, implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, Third Edition
KHK	Koronare Herzkrankheit
LG	loop gain, Schleifenverstärkung
LVAD	left ventricular assist device, linksventrikuläres Unterstützungssystem
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NINS	Niereninsuffizienz
NT-proBNP	N-terminales proBNP
NYHA	New York Heart Association
pCO₂	Kohlendioxidpartialdruck
PCWP	pulmonary capillary wedge pressure, pulmonalkapillärer Verschlussdruck
PG	plant gain, Streckenverstärkung
pO₂	Sauerstoffpartialdruck
PSG	Polysomnographie
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System

RIVA	Ramus interventricularis anterior
T90	Zeit mit Sauerstoffsättigung unter 90 %
TPNS	transvenous phrenic nerve stimulation, transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus
TSH	Thyreoidea-stimulierendes Hormon
VHFA	Vorhofflimmerarrhythmie

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland 2006.....	12
Abbildung 2: Pathophysiologie und Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz	14
Abbildung 3: Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf Herzinsuffizienz lt. ESC-Leitlinie 2016.....	17
Abbildung 4: Algorithmus zur Therapie der HFrEF lt. ESC-Leitlinie 2016	20
Abbildung 5: Initiales Management bei akuter Herzinsuffizienz lt. ESC-Leitlinie 2016.	22
Abbildung 6: Management von AHF-Patient*innen anhand des klinischen Erscheinungsbildes lt. ESC-Leitlinie 2016.....	23
Abbildung 7: Typisches Crescendo-Decrescendo Muster der CSR mit einer Zykluszeit > 40 Sekunden.....	24
Abbildung 8: Schema der Atemregulation nach dem Konzept der Schleifenverstärkung	26
Abbildung 9: Auswirkungen von erhöhtem loop gain und kleiner CO ₂ -Reserve auf die Stabilität der Atmung	27
Abbildung 10: Polysomnographie einer gesunden Person.....	29
Abbildung 11: Blutgasanalyse der Beispielpatientin	33
Abbildung 12: CSR/CSA bei schlafenden HFrEF-Patient*innen.....	36
Abbildung 13: CSR/CSA bei wachen HFrEF-Patient*innen	36
Abbildung 14: Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und CSR.....	38
Abbildung 15: Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus mit dem remedē System	43

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Gegenüberstellung von NYHA- und ACCF/AHA-Klassifikation	11
Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach LVEF lt. ESC-Leitlinie 2016 ..	16
Tabelle 3: Auswirkungen ausgewählter Therapien auf Schlüsselparameter	45

Zusammenfassung

Einleitung: Die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) ist eine häufige Komorbidität der Herzinsuffizienz und verschlechtert die Prognose dieser. Die klinische Praxis und aktuelle Leitlinien spiegeln den Stellenwert dieser Erkrankungskonstellation allerdings nur unzureichend wider.

Methoden: In der vorliegenden Arbeit wurde eine Literaturrecherche in den Datenbanken PubMed und Google Scholar sowie in ausgewählten Journals der Fachbereiche Kardiologie und Schlafmedizin durchgeführt. Außerdem wurden aktuelle Leitlinien ebendieser Bereiche analysiert. Gesucht wurde nach aktuellen Erkenntnissen in den Bereichen Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnose und Therapie der Kombination aus Herzinsuffizienz und CSR.

Ergebnisse: Der pathophysiologische Zusammenhang von Herzinsuffizienz und CSR lässt sich durch das Konzept des *loop gain* und eine verminderte CO₂-Reserve erklären. Die negativen Effekte der CSR auf die Herzinsuffizienz entstehen im Wesentlichen durch eine erhöhte Aktivierung des sympathischen Nervensystems sowie gehäufte (nächtliche) Hypoxämien.

Einen Therapieansatz mit positivem Einfluss auf Herzinsuffizienz und CSR stellt die leitlinienbasierte Therapie ersterer dar. Überdruckverfahren wie CPAP und die adaptive Servoventilation (ASV) oder eine Sauerstoffgabe können diese Erkrankungskonstellation ebenfalls verbessern. Die transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus (TPNS) kann Apnoen entgegenwirken. Anderen Therapien wie der dynamischen Verabreichung von CO₂ fehlen zurzeit noch ausreichende Daten. Opiatbedarf ist mit einem schlechteren Outcome assoziiert. Clonidin kann die Krankheitssituation durch die Dämpfung des Sympathikotonus verbessern.

Diskussion: Bisher durchgeführte Studien haben einerseits Probleme in der Vergleichbarkeit, andererseits lassen sich die gewonnenen Erkenntnisse oft nur bedingt auf die Allgemeinheit übertragen. Die einzige Therapieform mit (möglicherweise) positivem Einfluss auf harte Endpunkte ist zurzeit CPAP. Andere Verfahren wie ASV, Sauerstoff, TPNS oder die dynamische Verabreichung von CO₂ benötigen weitere Studien, um klarere Aussagen treffen zu können. Die laufenden Studien ADVENT-HF, FACE und LOFT-HF sind daher mit Spannung zu erwarten.

Abstract

Introduction: Cheyne-Stokes respiration (CSR) is a common comorbidity in heart failure and worsens its prognosis. However, both clinical practice and current guidelines do not adequately reflect the importance of this diagnosis.

Methods: The databases PubMed and Google Scholar as well as selected journals in the fields of cardiology and sleep medicine were searched to examine current knowledge of epidemiology, pathophysiology, diagnosis and therapy concerning the combination of heart failure and CSR.

Results: The pathophysiological relationship between heart failure and CSR is best explained through the concept of *loop gain* in combination with a narrow CO₂ reserve. The adverse effects of CSR on the progression of heart failure stem from the overactivation of the sympathetic nervous system and frequent (nocturnal) hypoxemia.

Guideline-directed medical therapy of heart failure affects CSR positively. Positive pressure administered through CPAP or adaptive servo-ventilation (ASV) as well as oxygen administration or transvenous phrenic nerve stimulation (TPNS) improve the combination of heart failure and CSR. Other therapies like dynamic CO₂ inhalation lack adequate data at the moment. The administration of opioids is associated with a worse outcome. Clonidine can improve heart failure and CSR through lowering of the sympathetic tone.

Discussion: Available studies lack comparability and results can often not be generalized. The only form of therapy currently showing (possible) beneficial effects on hard endpoints is CPAP. Other therapies like ASV, oxygen, TPNS or dynamic CO₂ inhalation need further evidence to draw clear conclusions. The ongoing studies ADVENT-HF, FACE and LOFT-HF are therefore eagerly awaited.

1 Einleitung

Bis zu 40 % der Patient*innen mit Herzinsuffizienz leiden zusätzlich an zentraler Schlafapnoe (CSA), die sich klinisch durch Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) bemerkbar macht. Bei Patient*innen mit schwerer Herzinsuffizienz steigt dieser Prozentsatz noch weiter. Eine vorhandene CSR verschlechtert die Prognose einer Herzinsuffizienz deutlich und sollte deshalb im Therapieregime berücksichtigt werden. In der Praxis wird der CSR jedoch vergleichsweise wenig Beachtung geschenkt, auch in aktuellen Leitlinien ist sie nur unzureichend abgebildet, was zu einer suboptimalen Therapie betroffener Patient*innen führen kann.

In dieser Arbeit sollen zuerst die Grundlagen der beiden Erkrankungen erklärt werden, anschließend soll die Kombination von Herzinsuffizienz und CSR hinsichtlich Epidemiologie, pathophysiologischem Zusammenhang sowie aktuellen Diagnose- und Therapiemöglichkeiten beleuchtet werden. Die durchzuführende Literaturrecherche beinhaltet neben der Verwendung der Datenbanken PubMed und Google Scholar die Analyse aktueller Leitlinien europäischer, deutscher und US-amerikanischer Fachgesellschaften aus den Bereichen Kardiologie und Schlafmedizin. Nach Bewertung der aktuellen Evidenz sollen die so erlangten Erkenntnisse in der Diskussion auf eine kardiochirurgische Beispielpatientin übertragen werden. Abschließend wird ein Ausblick auf laufende Studien gegeben.

Die vorliegende Arbeit und die zugrundeliegende Recherche sollen schlussendlich folgende Forschungsfrage beantworten: Wie kann die Kombination aus Herzinsuffizienz und CSR aktuell evidenzbasiert therapiert werden?

1.1 Herzinsuffizienz

1.1.1 Definition

Die Herzinsuffizienz ist dadurch gekennzeichnet, dass die Leistung des Herzens nicht ausreicht, um die Körperperipherie ausreichend mit Blut (und somit Sauerstoff bzw. Nährstoffen) zu versorgen.¹

Die *European Society of Cardiology* (ESC) verweist in ihrer geltenden Leitlinie (2016) auf typische Symptome wie Atemnot, Knöchelödeme und Fatigue (Erschöpfung), die durch eine strukturelle oder funktionelle Einschränkung des Herzens mit daraus resultierendem reduzierten Herzminutenvolumen und/oder erhöhten intrakardialen Drücken entstehen. Zusätzlich können Zeichen wie erhöhter Jugularvenendruck, periphere Ödeme und pulmonale Rasselgeräusche auftreten.²

In der gemeinsamen Leitlinie (2013) der *American College of Cardiology Foundation* (ACCF) und der *American Heart Association* (AHA) wird die Herzinsuffizienz ähnlich – vor allem hinsichtlich der Leitsymptome Atemnot und Müdigkeit – definiert, jedoch wird hier auch auf die mögliche Einschränkung der Ventrikelfüllung Bezug genommen. Außerdem wird betont, dass Patient*innen oft nur über eine Leistungseinschränkung ohne Vorhandensein von Ödemen klagen.³

1.1.2 Klassifikation

Ejektionsfraktion

Eine der am häufigsten verwendeten Klassifikationen erfolgt nach der Ejektionsfraktion des linken Ventrikels. Die ESC bezeichnet eine Herzinsuffizienz mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $< 40\%$ als Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (HF_rEF, heart failure with reduced ejection fraction). Ist die LVEF $\geq 50\%$, wird dieses Stadium als Herzinsuffizienz mit erhaltener Ejektionsfraktion (HF_pEF, heart failure with preserved ejection fraction) definiert. Zwischen diesen beiden Bereichen (LVEF 40-49 %) befindet sich die Herzinsuffizienz mit mäßiggradig eingeschränkter Ejektionsfraktion (HF_{mr}EF, heart failure with mid-range ejection fraction).²

In der Leitlinie der ACCF/AHA finden sich geringfügig andere Grenzwerte. So wird die HFrEF mit einer LVEF ≤ 40 % definiert, die HFpEF gleich wie zuvor mit einer LVEF ≥ 50 %. Statt der Bezeichnung HFmrEF wird hier *HFpEF, borderline* (LVEF 41-49 %) verwendet.³

Die früher gängigen Bezeichnungen *systolische Herzinsuffizienz* (für die HFrEF) bzw. *diastolische Herzinsuffizienz* (für die HFpEF) bergen gewisse Ungenauigkeiten in sich, da Patient*innen mit HFrEF oft zusätzlich eine diastolische Funktionsstörung aufweisen und auch bei HFpEF eine Beeinträchtigung der Systole vorhanden sein kann.²

Symptomlast

Ein weiteres Differenzierungsmerkmal stellt die funktionelle Unterscheidung anhand eventuell vorhandener Symptome dar. Die im klinischen Alltag wohl gebräuchlichste Klassifikation ist die der *New York Heart Association* (NYHA). Darin spielt vor allem der Grad der Belastung, ab dem Symptome auftreten, eine Rolle. Demgegenüber steht die Klassifikation der ACCF/AHA. Diese inkludiert zusätzlich Personen, die lediglich ein Risiko für die Entstehung einer Herzinsuffizienz haben (Stadium A), daher ist sie breiter gefasst als die der NYHA.³

Auf mehreren Levels gibt es Überschneidungen zwischen den beiden Einteilungen. So kann etwa das ACCF/AHA-Stadium B dem NYHA-Stadium I, das ACCF/AHA-Stadium C sogar den NYHA-Stadien I-IV entsprechen.³ Eine genauere Übersicht bietet Tabelle 1.

Ein gravierender Unterschied zwischen diesen beiden Klassifikationen ist, dass bei der NYHA-Einteilung je nach Symptomlast auch eine Herabstufung auf ein niedrigeres Level erfolgen kann. Die ACCF/AHA-Klassifikation ist dagegen fortschreitend, da sie sich nicht auf das aktuelle Krankheitsgefühl der Patient*innen bezieht.³

ACCF/AHA Stages of HF (38)		NYHA Functional Classification (46)	
A	At high risk for HF but without structural heart disease or symptoms of HF	None	
B	Structural heart disease but without signs or symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
C	Structural heart disease with prior or current symptoms of HF	I	No limitation of physical activity. Ordinary physical activity does not cause symptoms of HF.
		II	Slight limitation of physical activity. Comfortable at rest, but ordinary physical activity results in symptoms of HF.
		III	Marked limitation of physical activity. Comfortable at rest, but less than ordinary activity causes symptoms of HF.
D	Refractory HF requiring specialized interventions	IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.
		IV	Unable to carry on any physical activity without symptoms of HF, or symptoms of HF at rest.

ACCF indicates American College of Cardiology Foundation; AHA, American Heart Association; HF, heart failure; and NYHA, New York Heart Association.

Tabelle 1: Gegenüberstellung von NYHA- und ACCF/AHA-Klassifikation.³

Reprinted from *Journal of the American College of Cardiology*, Vol. 62, No. 16, Yancy et al., 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines, e147-e239, 2013, with permission from Elsevier.

Akut - chronisch

Die Herzinsuffizienz kann weiters anhand der zeitlichen Komponente in eine akute Herzinsuffizienz (AHF, acute heart failure) oder eine chronische Form unterschieden werden. Die chronische Herzinsuffizienz entwickelt sich über einen längeren Zeitraum aufgrund diverser Ursachen (siehe 1.1.4).¹ Die akute Form kann sich als neu auftretende Erkrankung (de novo) oder als akute Verschlechterung bzw. Dekompensation einer chronischen Herzinsuffizienz (akut auf chronisch) präsentieren.²

Sonstige

Auch weitere Unterteilungen existieren, etwa nach der betroffenen Herzhälfte in Linksherz-, Rechtsherz- oder Globalinsuffizienz (wenn die Funktion beider Hälften beeinträchtigt ist). Ebenso sind die Bezeichnungen Vorwärtsversagen – d.h. die Unterversorgung des Körpers mit ausreichend Sauerstoff steht im Vordergrund – und Rückwärtsversagen – hier geht es vor allem um den Rückstau in den Lungen- und Körperkreislauf – in Gebrauch.¹

1.1.3 Epidemiologie

Die Herzinsuffizienz ist eine häufige Erkrankung, ihre Prävalenz wurde in verschiedenen europäischen Studien mit etwa 2 % (1,7-2,2 %) beziffert.⁴⁻⁶ Die Verteilung über die Altersgruppen zeigt jedoch gravierende Unterschiede. So wurde von Ohlmeier et al. in der Altersgruppe 50-59 Jahre eine Prävalenz von 0,9 % bei Frauen bzw. 1,7 % bei Männern gefunden, diese stieg in der Gruppe ab 90 Jahren auf 51,2 % bzw. 50,8 % (siehe Abbildung 1).⁵ Herzinsuffizienzpatient*innen teilen sich zu etwa gleichen Teilen auf HF_rEF und HF_pEF auf.^{3,7,8} In Österreich wurde im Jahr 2018 bei mehr als 24.000 Hospitalisierungen Herzinsuffizienz als Hauptdiagnose geführt.⁹

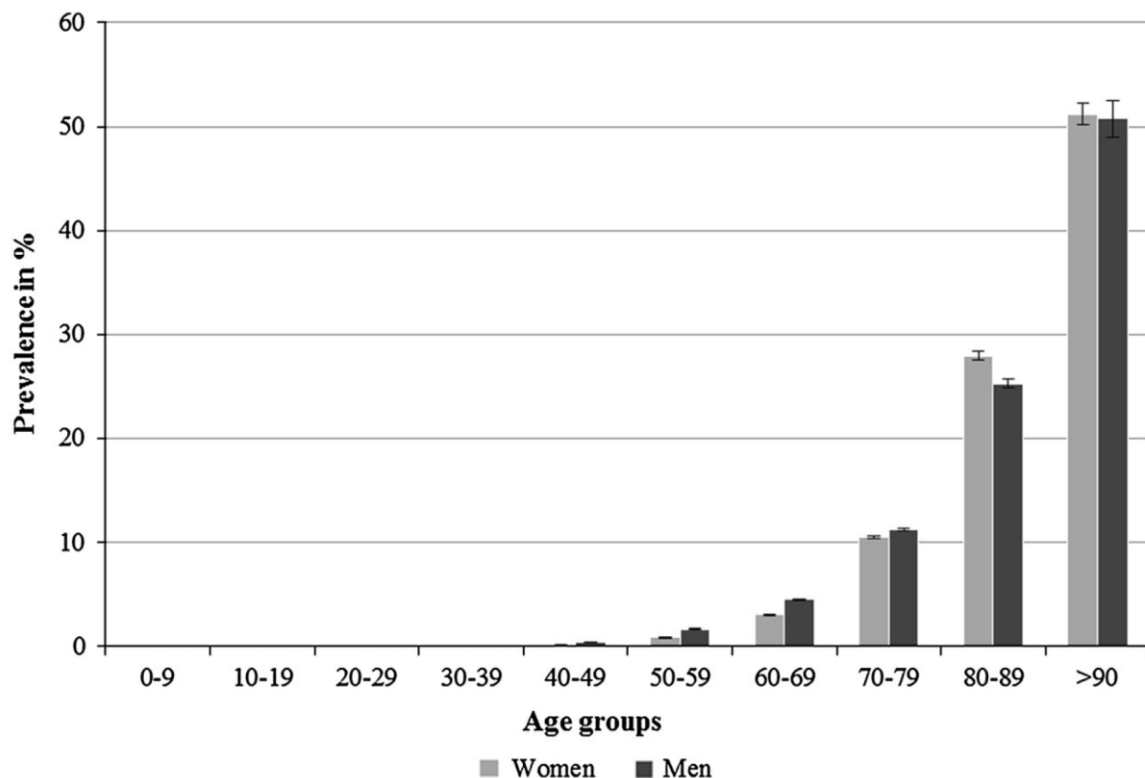


Abbildung 1: Prävalenz der Herzinsuffizienz in Deutschland 2006.⁵

Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature, *Clinical Research in Cardiology; Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons*, Ohlmeier et al., 2015

Die Inzidenz liegt bei 270-380 pro 100.000 Personen pro Jahr,^{5,6} Männer erkranken signifikant häufiger als Frauen.^{6,10}

Die Prognose nach Diagnose einer Herzinsuffizienz ist stark eingeschränkt. Besonders zeigt sich das bei Patient*innen, die die Erstdiagnose im Rahmen einer Hospitalisation erhielten. Bei dieser Gruppe liegt die 1-Jahres-Mortalität laut Ohlmeier et al. bei 23 %.⁵ Das 5-Jahres-Gesamtüberleben aller Patient*innen nach Diagnose einer Herzinsuffizienz wird mit 35-48 % angegeben.^{6,10}

1.1.4 Ätiologie

Obwohl die Ursachen für die Entstehung einer Herzinsuffizienz vielfältig sind, lassen sich einige Hauptauslöser ausmachen. So ist eine ischämische Schädigung des Herzens bei 45-60 % der Patient*innen die Hauptursache. Darauf folgt die dilatative Kardiomyopathie mit 17-36 %.^{11,12} Weitere Ursachen sind unter anderem arterielle Hypertonie, Herzklappenerkrankungen, metabolische Auslöser (u.a. Schilddrüsenerkrankungen, wachstumshormonbedingte Störungen) und Herzrhythmusstörungen.²

1.1.5 Pathophysiologie

Die eingeschränkte Leistung des Herzens schlägt sich in einem verminderten Herzzeitvolumen (HZV) nieder. Dieses berechnet sich aus dem Produkt von Schlagvolumen und Herzfrequenz, der Normalwert liegt hier bei 4,5 bis 7,0 l/min. Um die Werte vergleichbar zu machen, kann das HZV auf die Körperoberfläche bezogen werden. Der so berechnete Herzindex wird demnach in Liter pro Minute pro m² Körperoberfläche (l/min/m²) angegeben. Hier beträgt der Normwert 2,5 bis 4 l/min/m².¹

Durch das verminderte HZV werden im Körper einige Kompensationsmechanismen in Gang gesetzt. So werden das sympathische Nervensystem aktiviert und Katecholamine ausgeschüttet, was einerseits eine Vasokonstriktion – und somit eine Erhöhung der Nachlast –, andererseits durch die positiv inotrope Wirkung von Adrenalin an den β_1 -Rezeptoren auch eine erhöhte Kontraktilität des Myokards bewirkt.^{13,14}

Gleichzeitig wird durch die verminderte Durchblutung der Niere das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert, wodurch eine weitere Vasokonstriktion sowie eine Natrium- und Flüssigkeitsretention ausgelöst werden. Dadurch werden

sowohl Vor- als auch Nachlast weiter erhöht (siehe dazu auch Abbildung 2). Außerdem kommt es zu einer Verstärkung der Aktivierung des sympathischen Nervensystems.^{13,14} Die genannten Effekte beruhen vor allem auf der Wirkung von Angiotensin II und Aldosteron. Ersteres wird durch das Angiotensin-konvertierende Enzym (ACE, angiotensin converting enzyme) aus Angiotensin I gebildet und entfaltet seine Wirkung größtenteils über eine Bindung an den AT₁-Rezeptor (Angiotensin II-Rezeptor Typ 1). Es bewirkt jedoch auch am Myokard Veränderungen im Sinne einer Hypertrophie und einer zunehmenden Fibrose.¹⁵ Aldosteron hingegen wird durch die Wirkung von Angiotensin II am AT₁-Rezeptor freigesetzt und bewirkt über eine Bindung an den Mineralkortikoidrezeptor in den proximalen Tubuli der Niere eine Natrium- und Flüssigkeitsretention.¹⁶

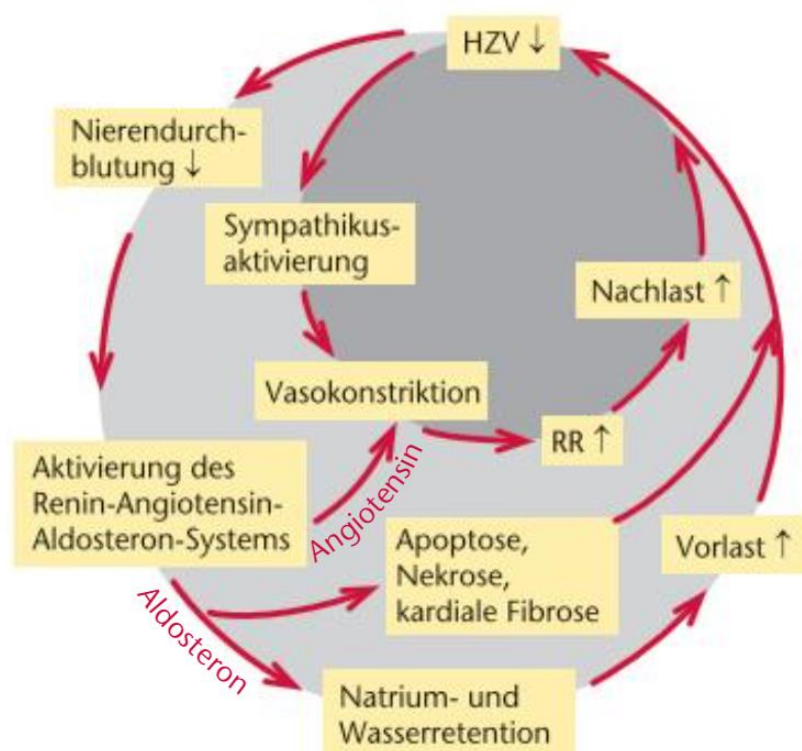


Abbildung 2: Pathophysiologie und Circulus vitiosus der Herzinsuffizienz.¹ RR = Blutdruck

Aus: Braun, Basislehrbuch Innere Medizin, 6. Auflage 2017 © Elsevier GmbH, Urban & Fischer, München. Mit freundlicher Genehmigung von Elsevier.

Die durch diese Retention erhöhte Vorlast führt zur Dehnung der linksventrikulären Sarkomere, was eine Steigerung der Kontraktilität gemäß dem Frank-Starling-

Mechanismus zur Folge hat. Dadurch kann das Schlagvolumen und somit auch das HZV erhöht werden. Ab einem gewissen Punkt kann die Kontraktilität aber auch durch eine weitere Dehnung der Sarkomere nicht mehr gesteigert werden.¹⁷

Als eine gewisse Gegenregulation werden durch die erhöhte Volumenlast atriales natriuretisches Peptid (ANP) und B-natriuretisches Peptid (BNP, brain natriuretic peptide) ausgeschüttet.¹⁴ Diese Hormone wirken vasodilatatorisch und führen zu einer erhöhten Diurese, was den Flüssigkeitshaushalt im Gleichgewicht halten soll.¹ Es kommt jedoch im Laufe der fortschreitenden Herzinsuffizienz zur Dekompensation dieser Mechanismen und damit zu einer überschießenden neurohumoralen und adrenergen Aktivierung, die zu einer Veränderung des Myokards im Sinne eines linksventrikulären Remodelings führen.¹⁴ Dieses ist durch zelluläre und molekulare Veränderungen gekennzeichnet: Dazu gehören unter anderem Hypertrophie und/oder Verlust von Myozyten, Veränderungen der Kontraktilität, eine β -adrenerge Desensitivierung sowie Umbauprozesse in der Extrazellulärmatrix.¹⁴

Weiters verändert sich die Geometrie des Ventrikels, er dilatiert und die Ventrikelwand wird dünner. Dadurch kann es zu einer Beeinträchtigung der Mitralklappenfunktion – im Sinne einer Insuffizienz – sowie zum Fortschreiten der Grunderkrankung kommen.¹⁴

All diese Mechanismen – und das somit verminderte HZV – führen schließlich zur typischen Klinik, wobei bei dieser vor allem die erhöhte Flüssigkeitsretention eine große Rolle spielt. Oft sind die Symptome eines*einer sich vorstellenden Patient*in jedoch unspezifisch und es bedarf weiterer Untersuchungen, um eine Herzinsuffizienz diagnostizieren zu können.²

1.1.6 Diagnose

Neben der Beurteilung der soeben beschriebenen klinischen Präsentation ist auch die Anamnese oft wegweisend für die Diagnose. So ist es unwahrscheinlich, dass Patient*innen ohne jegliche Risikofaktoren oder mögliche Auslöser – wie z.B. eine koronare Herzkrankheit (KHK) oder arterielle Hypertonie – an einer Herzinsuffizienz leiden.²

Zum Ausschluss einer Erkrankung können die natriuretischen Peptide bestimmt werden. Von klinischer Bedeutung ist hier vor allem das N-terminale proBNP (NT-proBNP). Liegt dieses unter dem oberen Normalwert von 125 pg/ml, kann eine Herzinsuffizienz mit hoher Wahrscheinlichkeit ausgeschlossen werden. Bei Verdacht auf AHF sollte jedoch ein oberer Grenzwert von 300 pg/ml verwendet werden.²

Ist das NT-proBNP erhöht, soll laut der aktuellen ESC-Leitlinie (2016) zur Sicherung der Diagnose eine Echokardiographie durchgeführt werden (siehe Abbildung 3).² Darin könnte die für eine HFrEF (zusätzlich zu Symptomen) notwendige Einschränkung der LVEF festgestellt werden. Die Diagnose einer HFpEF bzw. HFmrEF benötigt hingegen das Vorliegen mehrerer Parameter. So müssen ebenfalls Symptome einer Herzinsuffizienz vorliegen, die LVEF erhalten ($\geq 50\%$ bzw. 40-49%), natriuretische Peptide erhöht (z.B. NT-proBNP >125 pg/ml) und eine funktionelle oder strukturelle Veränderung des Herzens objektivierbar sein (siehe auch Tabelle 2).²

Type of HF	HFrEF	HFmrEF	HFpEF
CRITERIA	1	Symptoms \pm Signs ^a	Symptoms \pm Signs ^a
	2	LVEF $<40\%$	LVEF 40–49%
	3	–	1. Elevated levels of natriuretic peptides ^b ; 2. At least one additional criterion: a. relevant structural heart disease (LVH and/or LAE), b. diastolic dysfunction (for details see Section 4.3.2).

BNP = B-type natriuretic peptide; HF = heart failure; HFmrEF = heart failure with mid-range ejection fraction; HFpEF = heart failure with preserved ejection fraction; HFrEF = heart failure with reduced ejection fraction; LAE = left atrial enlargement; LVEF = left ventricular ejection fraction; LVH = left ventricular hypertrophy; NT-proBNP = N-terminal pro-B type natriuretic peptide.

^aSigns may not be present in the early stages of HF (especially in HFpEF) and in patients treated with diuretics.

^bBNP >35 pg/ml and/or NT-proBNP >125 pg/mL.

Tabelle 2: Klassifikation der Herzinsuffizienz nach LVEF lt. ESC-Leitlinie 2016.²

Republished with permission of John Wiley & Sons - Books, from 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Society of Cardiology, European journal of heart failure, Volume 18, Issue 8, p891-975, 2016; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

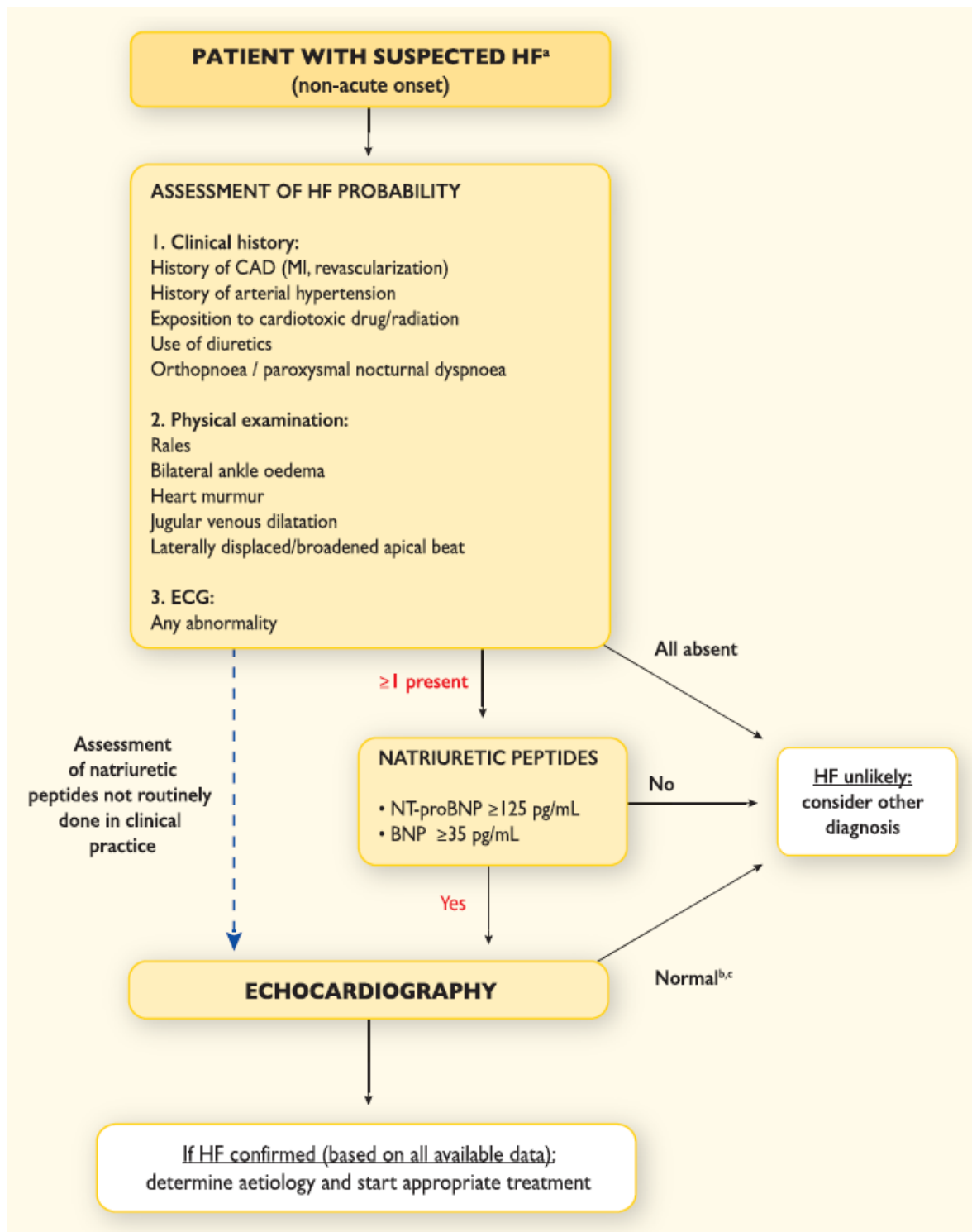


Abbildung 3: Diagnose-Algorithmus bei Verdacht auf Herzinsuffizienz lt. ESC-Leitlinie 2016.²

HF = heart failure (Herzinsuffizienz), CAD = coronary artery disease (KHK), MI = Myokardinfarkt

^aPatient mit typischen Symptomen der Herzinsuffizienz, ^bNormale Ventrikel-/Vorhofvolumina und -funktion, ^cErwäge andere Ursachen erhöhter natriuretischer Peptide

Republished with permission of John Wiley & Sons - Books, from 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Society of Cardiology, European journal of heart failure, Volume 18, Issue 8, p891-975, 2016; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Im Falle eines Verdachts auf eine AHF sollten (neben NT-proBNP) zusätzlich die kardialen Troponine, der Blut-Harnstoff-Stickstoff (BUN, blood urea nitrogen), Elektrolyte (Natrium, Kalium), Glukose, ein Blutbild, Leberfunktionsparameter und das Thyreoidea-stimulierendes Hormon (TSH) bestimmt werden. Zusätzlich sollten ein Elektrokardiogramm (EKG), ein Thoraxröntgen und eine Echokardiographie durchgeführt werden.²

Das EKG dient aufgrund des hohen negativ prädiktiven Wertes vor allem dem Ausschluss einer AHF, das Thoraxröntgen kann eine Lungenstauung detektieren.²

1.1.7 Therapie

HFpEF und HFmrEF/borderline HFpEF

Für die Entitäten HFpEF und HFmrEF bzw. borderline HFpEF gibt es nur wenige konkrete therapeutische Empfehlungen. Die Leitlinie der ESC (2016) schlägt eine symptomorientierte Diuretikatherapie vor. Weiters wird auf die Notwendigkeit des Screenings und des Managements kardiovaskulärer und nicht-kardiovaskulärer Komorbiditäten hingewiesen.²

HFrEF

In der Behandlung der HFrEF gibt es wesentlich klarere Richtlinien. Die aktuelle ESC-Leitlinie (2016) schlägt bei symptomatischen Patient*innen eine Therapie mit einem ACE-Hemmer und einem Beta-Blocker vor. Bei einer ACE-Hemmer-Unverträglichkeit soll stattdessen ein AT₁-Rezeptorblocker (ARB, angiotensin receptor blocker) verwendet werden.

Die genannten ACE-Hemmer wirken der übermäßigen Aktivierung des RAAS entgegen, indem sie die Umwandlung von Angiotensin I in Angiotensin II verhindern (siehe auch 1.1.5). Eine ARB-Therapie verhindert hingegen die Bindung von Angiotensin II an den AT₁-Rezeptor und die dadurch vermittelten Effekte.¹⁵ Bei Patient*innen mit HFrEF konnte eine Reduktion von Morbidität und Mortalität gezeigt werden.² Die empfohlene Beta-Blocker-Therapie zielt auf eine Reduktion der gesteigerten sympathischen Aktivität ab und wirkt auch der β -adrenergen Desensiti-

vierung entgegen. Dadurch bleibt dem Herzen mehr inotrope Reserve und die Herzfrequenz wird gesenkt.¹⁸ Beta-Blocker führen – wie ACE-Hemmer – zu einer Reduktion von Morbidität und Mortalität.²

Bei unzureichender Symptomkontrolle und LVEF < 35 % soll zusätzlich ein Aldosteronrezeptorantagonist verschrieben werden.² Durch diesen kann die durch Aldosteron ausgelöste Natrium- und Wasserretention blockiert werden.¹⁵ Auch hier konnte eine Reduktion der Mortalität beobachtet werden.²

Weitere Eskalationsstufen der Therapie bei wiederum fehlender Symptomkontrolle und LVEF < 35 % stellen das Einleiten eines Angiotensin-Rezeptor-Nepriylsin-Inhibitors (ARNI), die Initiierung einer kardialen Resynchronisationstherapie (CRT, cardiac resynchronization therapy) oder eine Therapie mit Ivabradin dar. Zur Einleitung eines ARNI muss die Verträglichkeit von ACE-Hemmern/ARB gegeben sein,² die CRT ermöglicht eine Synchronisation der Vorhof-, Ventrikel- und Septumkontraktion¹⁹ und ist bei Blockbildern (Links-, Rechtsschenkelblock) indiziert. Über eine Regulierung der Herzfrequenz kann außerdem das HZV zusätzlich beeinflusst werden. Um Ivabradin verabreichen zu können, muss ein Sinusrhythmus mit einer Frequenz von mehr als 70 Schlägen pro Minute vorliegen. Eine Kombination der zuletzt genannten Maßnahmen ist möglich.²

Als Ultima ratio können Digoxin (bzw. Digitoxin bei Niereninsuffizienz), Hydralazinisosorbiddinatrium (H-ISDN), ein linksventrikuläres Unterstützungssystem (LVAD, left ventricular assist device) oder eine Herztransplantation dienen. Ebenso kann die Implantation eines implantierbaren Kardioverter-Defibrillators (ICD, implantable cardioverter defibrillator) im Sinne einer Primär- bzw. Sekundärprophylaxe des plötzlichen Herztodes indiziert sein. Während des gesamten Therapieverlaufs können Diuretika zur symptomorientierten Therapie der Flüssigkeitsretention eingesetzt werden.² Eine Übersicht dieser Empfehlungen bietet Abbildung 4.

Die aktuelle ACCF/AHA-Leitlinie (2013)³ mit ihren Updates 2016²⁰ und 2017²¹ deckt sich in ihren Empfehlungen weitgehend mit denen der ESC-Leitlinie. Diese werden deshalb nicht gesondert ausgeführt.

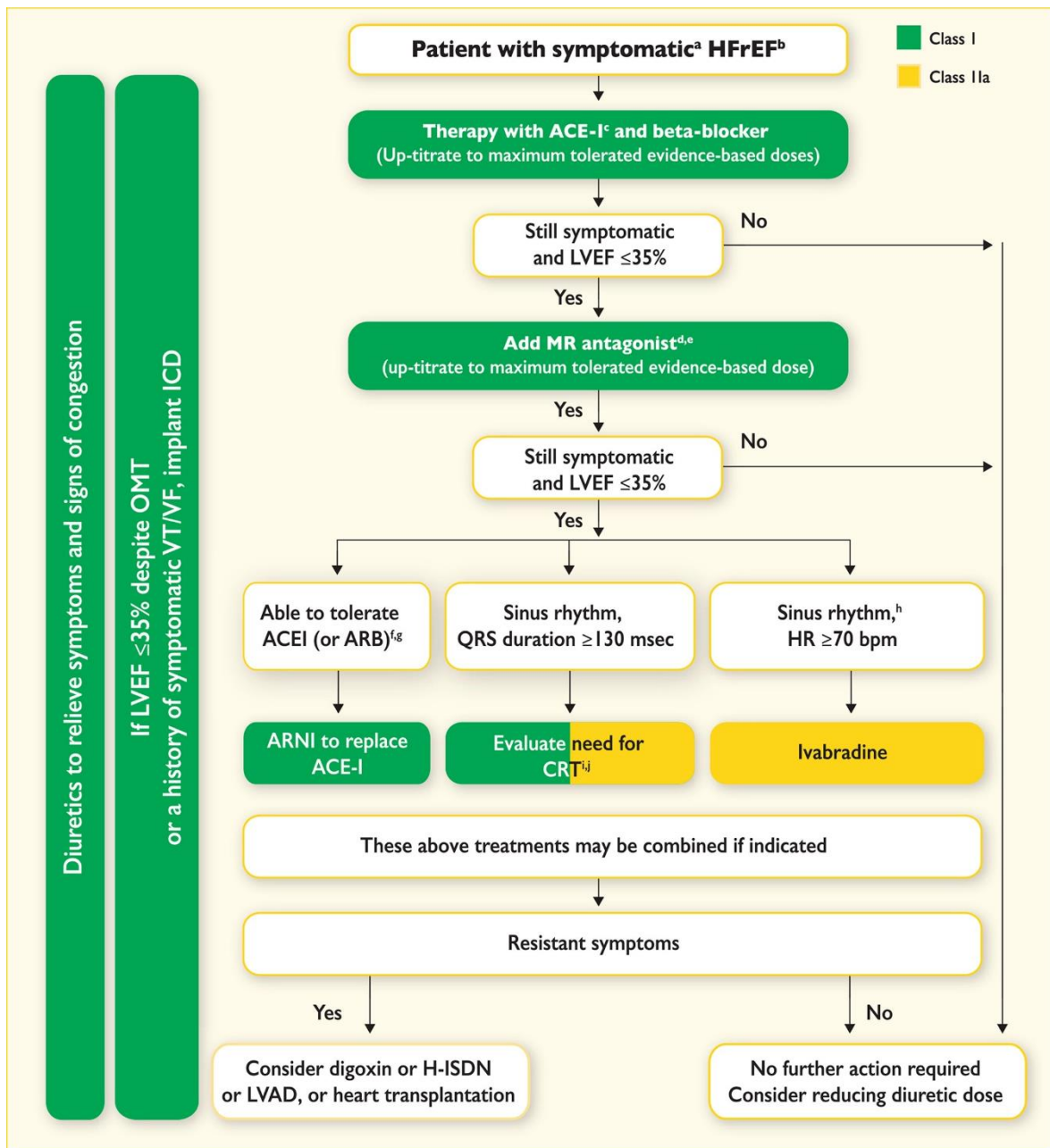


Abbildung 4: Algorithmus zur Therapie der HFREF lt. ESC-Leitlinie 2016.²

ACE-I = ACE inhibitors (ACE-Hemmer), MR antagonist = Mineralkortikoidrezeptorantagonist/Aldosteronrezeptorantagonist, HR = heart rate (Herzfrequenz), OMT = optimale medikamentöse Therapie, VT = ventrikuläre Tachykardie, VF = ventrikuläres Flimmern/Kammerflimmern

^aNYHA II-IV. ^bLVEF < 40 %. ^{c,d}Bei Intoleranz/Kontraindikation ARB verwenden. ^eBei Hospitalisierung innerhalb der letzten sechs Monate oder bei BNP > 250 pg/ml bzw. NT-proBNP > 500 pg/ml (Männer) oder > 750 pg/ml (Frauen). ^fBei BNP ≥ 150 pg/ml bzw. NT-proBNP ≥ 400 pg/ml oder (wenn in den letzten zwölf Monaten hospitalisiert) bei BNP ≥ 100 pg/ml bzw. NT-proBNP ≥ 400 pg/ml. ^gIn äquivalenter Dosis zu Enalapril 10 mg zweimal täglich. ^hBei Hospitalisierung in den letzten zwölf Monaten. ⁱCRT soll bei QRS-Dauer ≥ 130 ms ohne Linksschenkelblock (im Sinusrhythmus) oder bei einer Vorhofflimmerarrhythmie erwägt werden.

Republished with permission of John Wiley & Sons - Books, from 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Society of Cardiology, European journal of heart failure, Volume 18, Issue 8, p891-975, 2016; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

Akute Herzinsuffizienz

Die ESC empfiehlt bei Patient*innen mit suspizierter AHF einen kardiogenen Schock sowie eine respiratorische Insuffizienz auszuschließen. Liegt eine dieser Situationen vor, soll nach sofortiger Therapie (Kreislauf- bzw. Atemunterstützung) und Stabilisation der Transfer auf eine Intensivstation erfolgen (siehe Abbildung 5).²

Zur Identifikation akuter Auslöser kann das Akronym *CHAMP* herangezogen werden. Dieses steht für: akutes **C**oronarsyndrom, **H**ypertensiver Notfall, **A**rrhythmie, akute **M**echanische Ursache und **P**ulmonalembolie. Kann eines dieser Krankheitsbilder als Ursache ausgemacht werden, gilt es dieses sofort entsprechend zu behandeln. Danach kann die Basisdiagnostik zur Bestätigung der AHF erfolgen (siehe auch 1.1.6).²

Der*die Patient*in kann anschließend anhand der klinischen Untersuchung und der erhobenen Parameter als *wet* bzw. *dry* (Zeichen bzw. keine Zeichen der Flüssigkeitsretention) und weiter als *warm* bzw. *cold* (adäquate bzw. inadäquate periphere Perfusion) klassifiziert werden. Daraus ergeben sich vier mögliche klinische Erscheinungsbilder, die sich in den jeweiligen Therapieempfehlungen unterscheiden (siehe Abbildung 6). Zumeist stellen sich Patient*innen mit Flüssigkeitsretentionen vor und fallen demnach in die Kategorie *wet*. Im Falle einer *wet and warm*-Konstellation steht die diuretische und vasodilatatorische Therapie im Vordergrund. Dies trifft ebenso auf *wet and cold*-Patient*innen zu, vorausgesetzt, der systolische Blutdruck befindet sich über 90 mmHg.

Die komplizierteste Konstellation ist die eines*einer *wet and cold*-Patient*in mit Hypotonie. In diesem Fall kann die Erhöhung des HZV mithilfe eines inotrop wirkenden Medikaments (z.B. Levosimendan, Dobutamin) versucht werden. Weiters besteht die Möglichkeit einer Vasopressorengabe (bevorzugt Noradrenalin). Ein Schleifendiuretikum zur Beseitigung der Flüssigkeitsretentionen soll nach Wiederherstellung einer adäquaten Perfusion verabreicht werden. Sollte die Therapie zu keiner Verbesserung der Kreislaufsituation führen, kann eine mechanische Unterstützung – wie die extrakorporale Membranoxygenation (ECMO, extracorporeal membrane oxygenation) – notwendig werden.

Die Kategorie der *dry*-Patient*innen unterteilt sich in ausreichend kompensierte (*dry and warm*) und in solche mit Flüssigkeits- und eventuell Inotropikabedarf (*dry and cold*).²

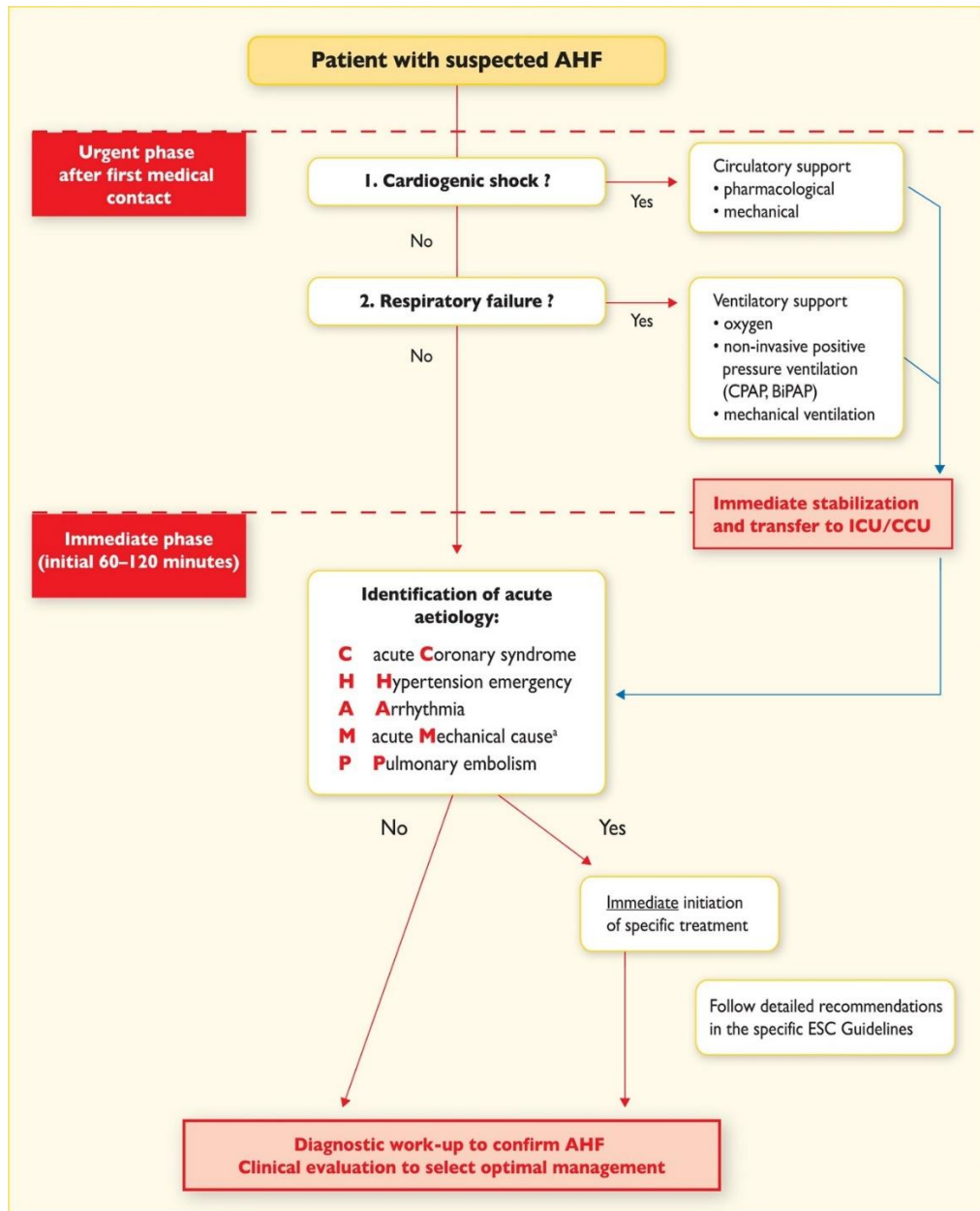


Abbildung 5: Initiales Management bei akuter Herzinsuffizienz lt. ESC-Leitlinie 2016.²

CPAP = continuous positive airway pressure, BiPAP = bilevel positive airway pressure, ICU = intensive care unit (Intensivstation), CCU = coronary care unit (Herzintensivstation)

*Myokardruptur, Thoraxtrauma, Herzoperation/-intervention, Klappenfehler bei Endokarditis, Aortendissektion oder Thrombose

Republished with permission of John Wiley & Sons - Books, from 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Society of Cardiology, European journal of heart failure, Volume 18, Issue 8, p891-975, 2016; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

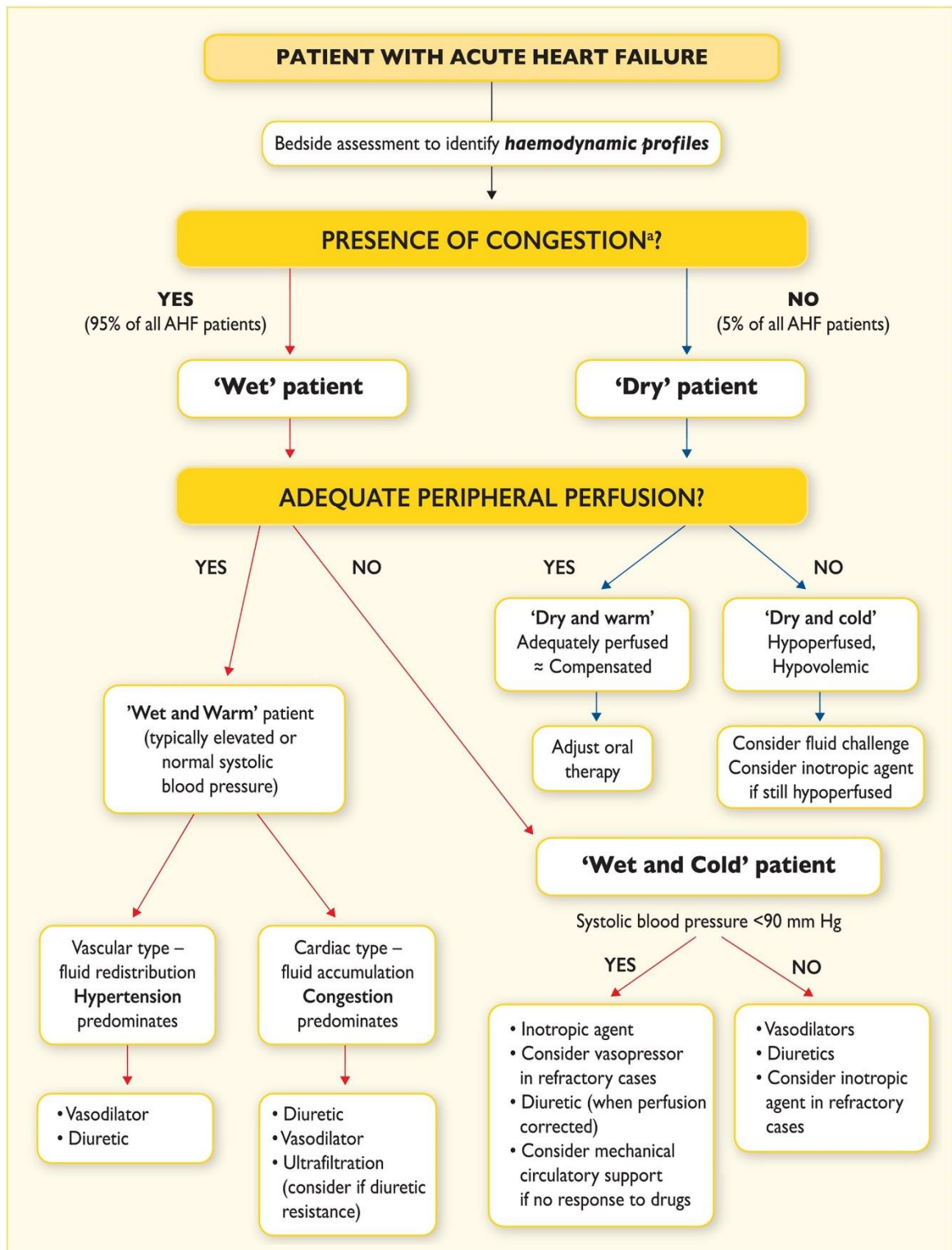


Abbildung 6: Management von AHF-Patient*innen anhand des klinischen Erscheinungsbildes lt. ESC-Leitlinie 2016.²

^aOrthopnoe, paroxysmale nächtliche Dyspnoe, Atemlosigkeit, beidseitige basale Rasselgeräusche, abnormale Blutdruckreaktion auf Valsalva-Manöver (alle linksseitig); Symptome einer intestinalen Stauung, Jugularvenenstauung, hepatojugulärer Reflux, Hepatomegalie, Aszites, periphere Ödeme (alle rechtsseitig)

Republished with permission of John Wiley & Sons - Books, from 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure, European Society of Cardiology, European journal of heart failure, Volume 18, Issue 8, p891-975, 2016; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

1.2 Cheyne-Stokes-Atmung

1.2.1 Definition

Die Cheyne-Stokes-Atmung (CSR, Cheyne-Stokes respiration) ist ein Atemmuster, das durch die Abfolge von Phasen der Hyperventilation und der (zentral bedingten) Apnoe bzw. Hypopnoe gekennzeichnet ist.²²⁻²⁴ Der Atemfluss folgt dabei einem Crescendo-Decrescendo-Muster (siehe Abbildung 7).^{23,24}

Die CSR kann sowohl im wachen Zustand als auch während des Schlafes im Sinne einer zentralen Schlafapnoe (CSA, central sleep apnea) auftreten.²² Die *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* verweist in der dritten Ausgabe der *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)* auf die Zykluslänge (Abstand einer Apnoe/Hypopnoe zur nächsten) von mehr als 40 Sekunden, die die Schlafapnoe mit CSR von anderen zentral bedingten Apnoen unterscheidet.²⁵

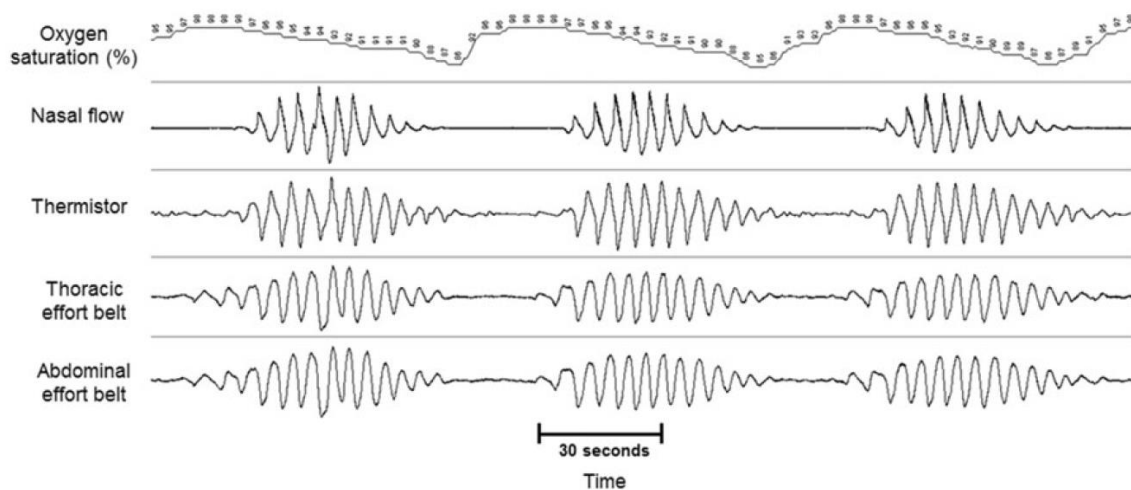


Abbildung 7: Typisches Crescendo-Decrescendo Muster der CSR mit einer Zykluszeit > 40 Sekunden.²⁶

Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature Switzerland AG, *Sleep and Breathing; Pathophysiology of central sleep apneas*, Hernandez et al., 2016

1.2.2 Klassifikation

Die gebräuchlichste Einteilung des Schweregrades erfolgt nach dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), damit wird die Anzahl der Apnoen bzw. Hypopnoen pro Stunde angegeben. Eine milde Ausprägung wird mit einem AHI von 5-15/h definiert, eine mittelgradige mit einem AHI von 15-30/h und eine schwere mit einem AHI von

> 30/h.²⁷ Als Apnoe wird das Fehlen eines Atemflusses – bzw. eine Reduktion dessen um $\geq 90\%$ – in einem Zeitraum von ≥ 10 Sekunden definiert. Eine Hypopnoe ist durch einen Abfall des Atemflusses um $\geq 30\%$ über ebenfalls ≥ 10 Sekunden definiert, jedoch muss zusätzlich ein Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 3\%$ oder eine Aufwachreaktion (Arousal) zu beobachten sein.²⁴

1.2.3 Ätiologie und Pathophysiologie

Die CSR ist eine Form der nicht-hyperkapnischen Apnoen, denen ein gesteigerter Atemantrieb bzw. eine erhöhte Chemosensitivität gemein sind.²⁷ Zumeist liegt der CSR eine Herzinsuffizienz (sowohl HFrEF als auch HFpEF) zugrunde. Sie kann aber auch nach einem Schlaganfall oder bei chronisch niereninsuffizienten Patient*innen auftreten.^{26,27}

Die Instabilität der Atmung bei CSR kann durch das Konzept der Schleifenverstärkung (LG, loop gain) erklärt werden. Durch einen Regler (controller, hier das Atemzentrum) und eine Strecke (plant, hier die Lunge) wird über eine negative Feedback-Schleife versucht, den Partialdruck des Kohlendioxids im Blut ($p\text{CO}_2$) zu regulieren. Der LG ist das Produkt von Reglerverstärkung (CG, controller gain) und Streckenverstärkung (PG, plant gain). CG entspricht im Kontext der Atemregulation einer Änderung des Atemantriebs durch das Atemzentrum als Reaktion auf einen Anstieg bzw. Abfall des $p\text{CO}_2$ oder des Sauerstoffpartialdruckes ($p\text{O}_2$). PG beschreibt hingegen die Änderung des $p\text{CO}_2$ durch die Modulation der Atmung. Wie schnell die Chemorezeptoren eine Änderung des $p\text{CO}_2$ bzw. des $p\text{O}_2$ nach veränderter Atmung registrieren können, hängt unter anderem von der Zeit ab, die das Blut benötigt, um von der Lunge zu diesen zu fließen. Daher ist auch die Zirkulationszeit ein wichtiger Parameter in diesem Kreislauf (siehe Abbildung 8).²⁸

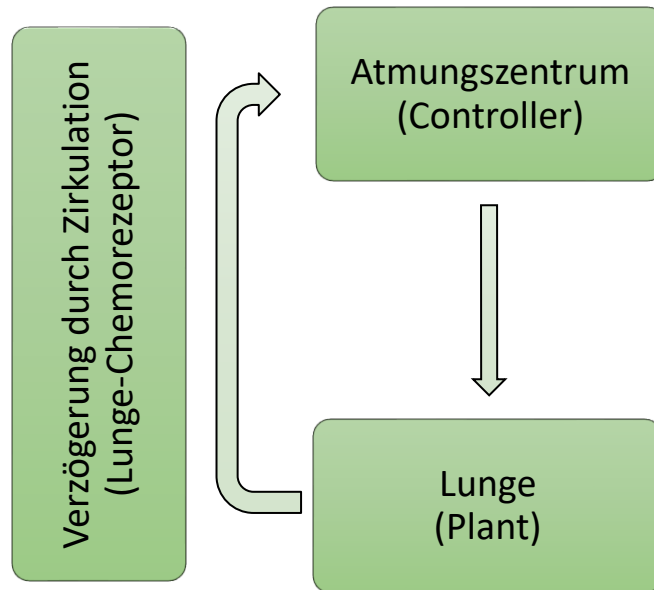


Abbildung 8: Schema der Atemregulation nach dem Konzept der Schleifenverstärkung. Eigene Darstellung nach Terziyski et al.²⁸

Ein $LG < 1$ kennzeichnet ein stabiles System, da die Magnitude der Antwort kleiner ist als die der Störgröße. Fällt die Reaktion des Systems gering aus, bedeutet das lediglich eine längere Zeit, bis sich ein Gleichgewicht einstellt. Ist der LG allerdings größer als 1, fällt die Antwort zu stark aus und das System dekompenziert.²⁸

CG wird während des Schlafes im Wesentlichen durch die Chemosensitivität des Atemzentrums bestimmt. Bei CSR ist diese erhöht, was bei Hyperkapnie zu einer überschießenden ventilatorischen Kompensation im Sinne einer Hyperventilation führt. Da dabei zu viel CO_2 abgeatmet wird, kommt es zur Hypokapnie bzw. sogar zum Absinken des pCO_2 unter die Apnoe-Schwelle. Diese Schwelle ist der (dynamische) Grenzwert des pCO_2 , unter dem der Atemantrieb pausiert.²⁶ Durch das Aussetzen der Atmung wird CO_2 nicht abgeatmet und kumuliert. Reagiert das Atemzentrum auf die nun erneut vorhandene Hyperkapnie wieder, fällt die Antwort durch den erhöhten CG zu stark aus und der Kreislauf beginnt von vorne. So kommt es zur typischen Periodik der CSR.²⁸

Einen weiteren pathophysiologischen Mechanismus stellt die Veränderung der CO_2 -Reserve dar. Diese bezeichnet die Differenz zwischen dem eupnoischen pCO_2 und der Apnoe-Schwelle. Ist die CO_2 -Reserve reduziert, können schon kleinere

Schwankungen zu Atemaussetzern führen, was zur Instabilität der Atmung bei CSR beiträgt.²⁶

Abbildung 9 stellt eine gesunde Person mit normalem LG und normaler CO₂-Reserve (a) einer Person mit CSR (b) gegenüber. Während die gesunde Person auf eine Störung der Atmung (z.B. Arousal) mit einer geringen Verstärkung der Ventilation (Tidalvolumen) und somit einem kurzen Absinken und erneuten Ansteigen des pCO₂ ohne weitere Auswirkung reagiert, ist bei der Person mit CSR die ventilatorische Reaktion so verstärkt, dass die geringe CO₂-Reserve nicht ausreicht und die Apnoe-Schwelle unterschritten wird. Es kommt zur Apnoe (siehe Tidalvolumen), das CO₂ kumuliert und eine erneute Überreaktion folgt.

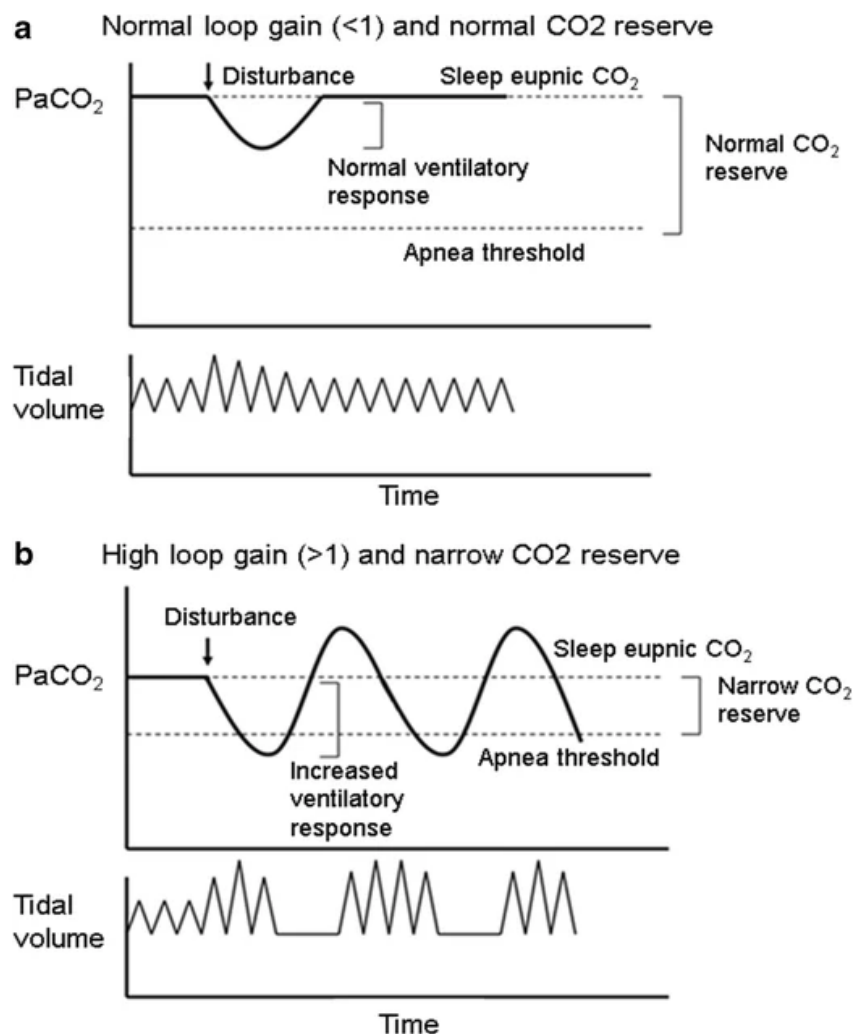


Abbildung 9: Auswirkungen von erhöhtem loop gain und kleiner CO₂-Reserve auf die Stabilität der Atmung.²⁶

Reprinted by permission from Springer Nature Customer Service Centre GmbH: Springer Nature Switzerland AG, *Sleep and Breathing; Pathophysiology of central sleep apneas*, Hernandez et al., 2016

1.2.4 Diagnose und Therapie

Eine CSR im Sinne einer Schlafapnoe kann laut ICSD-3 diagnostiziert werden, wenn aus den folgenden Kriterien entweder A oder B sowie die Kriterien C und D zutreffen²⁵:

- A. Zumindest eines der folgenden Symptome:
 - Schläfrigkeit; Ein-/Durchschlafstörungen, häufiges Aufwachen oder nicht erholsamer Schlaf; Erwachen mit Dyspnoe; Schnarchen; beobachtete Apnoen
- B. Vorhofflimmern/-flattern, Herzinsuffizienz oder eine neurologische Erkrankung
- C. Alle der folgenden polysomnographischen Zeichen:
 - > 5 zentrale Apnoen/Hypopnoen pro Stunde Schlaf
 - > 50 % aller Apnoen/Hypopnoen sind zentral bedingt
 - Das Atemflussmuster entspricht den CSR-Kriterien
- D. Eine andere Ursache erklärt die vorhandene Erkrankung nicht besser.

Die unter Punkt C genannten CSR-Kriterien treffen zu, wenn zumindest drei aufeinanderfolgende zentrale Apnoen/Hypopnoen mit dazwischenliegendem Crescendo-Decrescendo-Atemmuster und einer Zykluslänge > 40 Sekunden vorliegen sowie zumindest fünf zentrale Apnoen/Hypopnoen pro Stunde mit einem Crescendo-Decrescendo-Muster assoziiert sind.²⁴

Im Rahmen der ebenfalls unter Punkt C erwähnten Polysomnographie (PSG, siehe Abbildung 10) sollten laut der 2020 teilaktualisierten Leitlinie der *Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM)*²⁹ folgende Parameter überwacht werden:

- Schlaf: Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG)
- Atmung: Atemfluss, Atmungsanstrengung (Thorax und Abdomen), Sauerstoffsättigung, CO₂ (transkutan), Schnarchen
- Kardial: EKG
- Bewegung: EMG (tibial), Körperposition, Videoaufzeichnung

Die Unterscheidung zwischen obstruktiven und zentralen Ereignissen kann anhand der dokumentierten Bewegungen von Thorax und Abdomen getroffen werden. Sind während einer Apnoe keine dieser Exkursionen detektierbar – und ist somit auch keine Atemanstrengung vorhanden –, ist diese zentral bedingt. Bei einer zentralen Hypopnoe wären die Exkursionen parallel zum verminderten Atemfluss gedämpft.²⁷

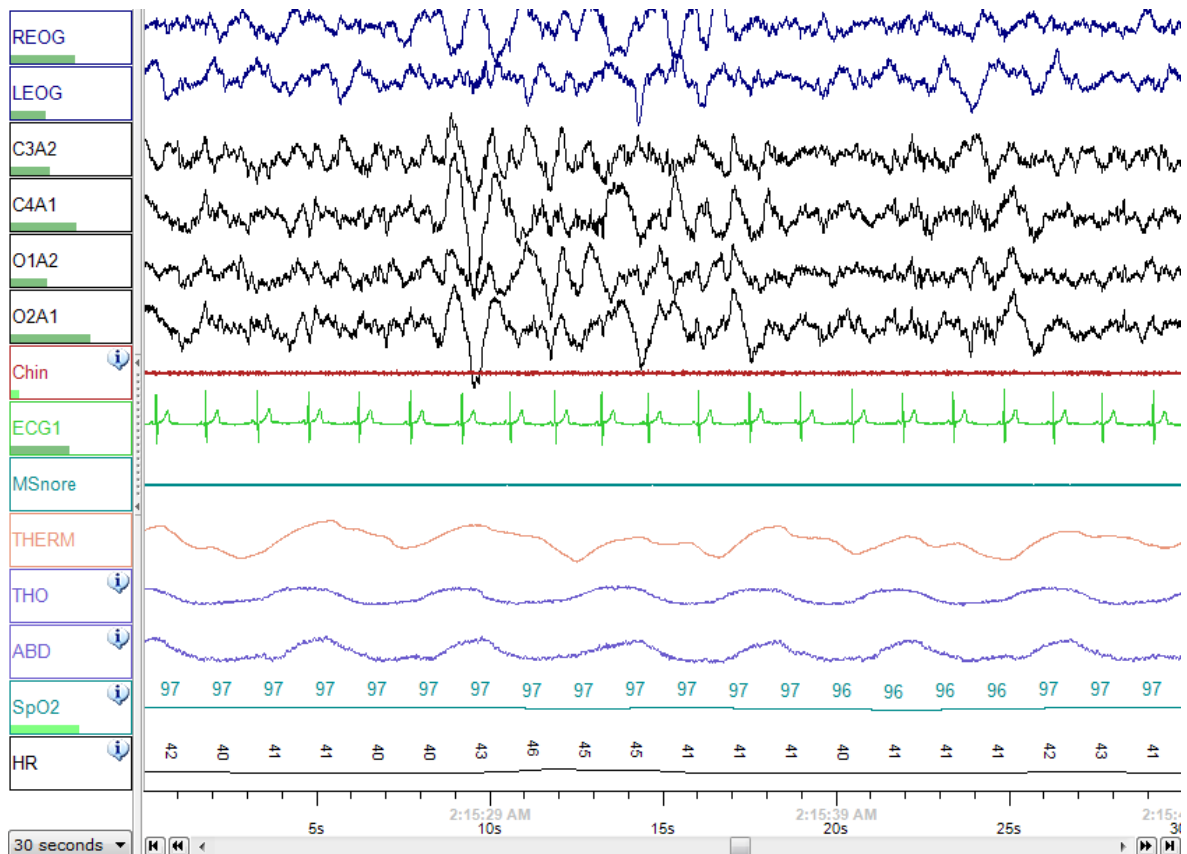


Abbildung 10: Polysomnographie einer gesunden Person. Die Ableitungen zeigen von oben beginnend: EOG (REOG/LEOG), EEG (C3A2 bis O2A1), Kinn-EMG (Chin), EKG (ECG1), Schnarchen (MSnore), Atemfluss (THERM), Atemanstrengung (THO/ABD), Sauerstoffsättigung (SpO2) und Herzfrequenz (HR). Nicht abgebildet sind Kanäle für Kohlendioxid, tibiales EMG und Körperposition.

Copyright: „Screenshot of a person in stage N3 sleep.“, NascarEd, CC BY-SA 3.0 (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/3.0>), via Wikimedia Commons, abrufbar unter https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Sleep_Stage_N3.png

Als Alternative zur kosten- und personalintensiven PSG kann auch eine Polygraphie durchgeführt werden, unter Umständen auch ambulant. Diese unterscheidet sich von der PSG durch die geringere Anzahl überwachter Parameter, allen voran fehlt die Schlafstadieneinteilung mittels EEG. Zum Ausschluss einer Schlafapnoe soll

diese Methode laut DGSM nicht herangezogen werden, sie eignet sich jedoch für Verlaufs- und Therapiekontrollen.²⁹

Weiter reduzierte Systeme – wie z.B. eine reine Pulsoxymetrie – können als Suchtest dienen, sollten jedoch nicht als alleinige diagnostische Maßnahmen zum Einsatz kommen.²⁹

Neuere Systeme, die mittels peripherer arterieller Tonometrie den Atemfluss und die Atemanstrengung aus dem Fingerpuls ableiten können, sollten bei hoher Vor-testwahrscheinlichkeit zur Diagnose und Schweregradbestimmung einer Schlafapnoe eingesetzt werden. Smartphone- und Smartwatchsysteme können aufgrund zu- meist fehlender Validierung nicht empfohlen werden.²⁹

Die verschiedenen Therapieoptionen der CSR werden – in den Kontext der Herzinsuffizienz gesetzt – im Kapitel 3.3 näher dargestellt.

1.3 Fallbericht

1.3.1 Vorgeschichte

Eine 72-jährige Patientin wird der herzchirurgischen Station des LKH-Univ. Klinikum Graz aufgrund einer Aortenklappeninsuffizienz Grad II-III und einer exzentrischen Mitralklappeninsuffizienz zur Operation zugewiesen. Aufgrund des Verdachts auf Endokarditis wurde bereits vom überweisenden Krankenhaus eine intravenöse Antibiose begonnen. Nach erfolgreichem Ersatz beider Klappen durch Bioprothesen und intraoperativer Kontrolle der Funktion mittels transösophagealer Echokardiographie wurde die Patientin hämodynamisch stabil auf die herz- und thoraxchirurgische Intensivstation verlegt.

Wegen stark erhöhter Troponinwerte und Wandbewegungsstörungen im Bereich der Vorderwand wurde eine Koronarangiographie durchgeführt, in der sich eine 75-prozentige Stenose des anterolateralen Astes des Ramus interventricularis anterior (RIVA) und somit eine KHK Grad I zeigte. Es wurde entschieden, diese konservativ zu behandeln.

Perioperativ wurde aufgrund eines akuten Nierenversagens eine Hämodiafiltration durchgeführt. Da die Patientin auf der Intensivstation stabil blieb, wurde sie auf die Normalstation verlegt. Drei Wochen nach der Operation musste sie jedoch aufgrund zunehmender Dekompensation der Herzinsuffizienz (Dyspnoe, Pleuraergüsse, Beinödeme) rückübernommen werden.

An Vorerkrankungen waren eine HFrEF, eine chronische Vorhofflimmerarrhythmie (VHFA) mit Zustand nach Kardioversion und Ablation, eine chronische Niereninsuffizienz (NINS), eine Hypothyreose, eine arterielle Hypertonie, eine chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD, chronic obstructive pulmonary disease) und eine mittelgradige pulmonale Hypertonie bekannt. Außerdem wurde im Vorjahr eine Operation des damals bestehenden Aortenaneurysmas mit supracoronarem Ascendensersatz durchgeführt.

Entsprechend diesen Vorerkrankungen erhielt die Patientin eine medikamentöse Therapie mit Bisoprolol, Digitoxin, Sacubitril/Valsartan (Entresto®), Spironolacton, Furosemid (alle fünf als Herzinsuffizienztherapie), Acenocumarol (Sintrom®, VHFA), Sevelamer (NINS), Acetylsalicylsäure (KHK), Levothyroxin (Hypothyreose), diverse

Betasymphomimetika, Kortikosteroide und Muskarinrezeptorantagonisten inhalativ (COPD).

1.3.2 Intensivaufenthalt

Noch am Tag der Wiederaufnahme wurde eine Echokardiographie durchgeführt, in diesem wurde eine hochgradig eingeschränkte LVEF von 25 % festgestellt. Die Klappenprothesen zeigten keine Auffälligkeiten, jedoch war eine leicht- bis mittelgradige Trikuspidalklappeninsuffizienz zu sehen. Die zuvor beschriebenen Wandbewegungsstörungen waren im Bereich des Septums nach wie vor schwer ausgeprägt.

Eine Indikation für eine CRT wurde bei schmalen QRS-Komplexen im EKG zu diesem Zeitpunkt nicht gesehen. Da die Patientin initial hypoton (systolischer Blutdruck < 90 mmHg) und hypoperfundiert (peripher kalt) war, wurde Levosimendan eingeleitet. Zur Behandlung der beschriebenen Dyspnoe und des vorhandenen Lungenödems wurde eine Therapie mit kontinuierlichem positiven Atemwegsdruck (CPAP, continuous positive airway pressure) begonnen, die von der Patientin allerdings nicht toleriert und deshalb wieder beendet wurde.

Aufgrund einer laborchemisch diagnostizierten Pankreatitis wurde nach Hinzuziehen eines Allgemeinchirurgen eine Therapie mit Octreotid (Sandostatin®) eingeleitet. Weiters auffallend war eine normochrome, normozytäre Anämie. Zur weiteren Differenzierung wurde ein Eisenstatus angefordert, in dem sich erniedrigte Transferrin- (1,4 g/l, Normwert 2,0-3,6) und Transferrinsättigungswerte (7 %, Normwert 16-45) sowie ein mäßig erhöhtes Ferritin (283 ng/ml, Normwert 9-140) zeigten. Daraufhin wurde eine intravenöse Therapie mit Eisencarboxymaltose (Ferinject®) eingeleitet.

Am ersten Tag nach Aufnahme war die Patientin – ohne Vasopressoren – hämodynamisch stabil, sowohl die Beinödeme als auch die Pleuraergüsse besserten sich (letztere nach Einlegen eines Drains, der ausreichend förderte). Durch die Gabe zweier Furosemidboli konnten die Diurese verbessert und eine Minusbilanz von rund einem Liter erreicht werden. Laborchemisch waren sowohl NT-proBNP (von > 30.000 auf 14.000 pg/ml) als auch Kreatinin (von 2 auf 1,5 mg/dl) rückläufig, die

Pankreaswerte sanken ebenfalls. Das C-reaktive Protein (CRP) war mit 77,6 mg/l erhöht, die Leukozyten und das Procalcitonin befanden sich jedoch im Normbereich. In Verlauf wurde eine Kontroll-Echokardiographie durchgeführt, in dieser zeigte sich die LVEF deutlich gebessert.

Im weiteren Verlauf fielen das durchwegs niedrige pCO₂ (21,8 mmHg) und das Atemmuster der Patientin auf. Ersteres war in der Blutgasanalyse von einem erhöhten pH (7,51) und einem erniedrigten Bikarbonat (17,5 mmol/l) bzw. Base Excess (-4,1 mmol/l) begleitet (siehe auch Abbildung 11) – somit lag eine respiratorische Alkalose mit teilweise metabolischer Kompensation vor. Das Atemmuster war von langen Atempausen mit nachfolgender Tachypnoe geprägt, laut der Patientin sei das ihr und ihrem Partner schon vor dem jetzigen Krankenhausaufenthalt aufgefallen. Sie habe das Gefühl gehabt, auf das Atmen zu vergessen. Es wurde keine spezifische Therapie eingeleitet, jedoch wurde darauf geachtet, keine sedierenden Medikamente zu verschreiben, um die respiratorische Situation nicht weiter zu destabilisieren.

Blutgase/Säure-Basenh., art			
pO ₂ , arteriell	108.0 ;PC/+	mm Hg	71.0-104.0
pH, arteriell	7.512 ;PC/+		7.370-7.450
pCO ₂ , arteriell	21.8 ;PC/-	mm Hg	32.0-43.0
HCO ₃ , aktuell, arteriell	17.5 ;PC/-	mmol/L	21.0-26.0
HCO ₃ , Standard, arteriell	21.1 ;PC/-	mmol/L	22.0-26.0
BE, tatsächlich, arteriell	-4.1 ;PC/-	mmol/L	- 2.0-3.0
BE, Standard, arteriell	-5.5 ;PC/-	mmol/L	- 2.0-3.0
O ₂ Sättigung, arteriell	99.1 ;PC/+	%	95.0-98.5

Abbildung 11: Blutgasanalyse der Beispielpatientin. Eigene Darstellung.

2 Methoden

Um den aktuellen Stand der Wissenschaft zum Themengebiet *Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung* abzubilden, wurde eine Literatursuche in den Datenbanken PubMed und Google Scholar, in aktuellen Leitlinien deutscher, europäischer und amerikanischer Fachgesellschaften und in angesehenen Journals der Fachgebiete Kardiologie/kardiovaskuläre Medizin und Pulmologie durchgeführt. Weiters wurden ausgewählte Lehrbücher sowie Referenzwerke der AASM – wie die ICSD-3 und das Diagnostikmanual – herangezogen.

Gesucht wurde nach Erkenntnissen aus den Themenbereichen Epidemiologie, Pathophysiologie, Diagnostik und Therapie, bezogen auf den Zusammenhang von Herzinsuffizienz und CSR. Um aktuelle Daten abbilden zu können, wurden vor allem Publikationen der letzten fünf Jahre (2016-2021) berücksichtigt, mit Ausnahme wegweisender Arbeiten (z.B. CANPAP³⁰, SERVE-HF³¹). Ausgenommen von dieser zeitlichen Einschränkung waren auch Leitlinien, sofern sie die jeweils aktuelle Version darstellten, und Fragestellungen, zu denen keine aktuellere Literatur verfügbar war. Weiters wurden nach dem Schneeballsystem die Literaturverzeichnisse analysierter Arbeiten zur weiteren Recherche herangezogen.

Die Suche beschränkte sich auf Literatur in den Sprachen Deutsch und Englisch.

3 Ergebnisse

3.1 Epidemiologie

Die Prävalenz von CSR bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz wird im Allgemeinen mit 21-40 % angegeben,^{30,32,33} Männer sind dabei deutlich häufiger betroffen als Frauen.²⁵

In einer Untersuchung von HFrEF-Patient*innen fanden Grimm et al. bei 27 % eine CSR während des Schlafes im Gegensatz zu 19 % im wachen Zustand. Von diesen 19 % wiesen 6 % einen AHI $\geq 15/h$ auf.³⁴ Borrelli et al. und Emdin et al. führten Analysen über 24 Stunden durch.^{35,36} Bei Ersteren zeigten sich im Vergleich von schlafenden zu wachen Patient*innen Prävalenzen von 66 % zu 57 % bzw. – bei einem AHI-Cutoff von $\geq 15/h$ – von 50 % zu 28 %.³⁶ Bei Emdin et al. lagen diese Werte bei 69 % zu 57 % bzw. bei 50 % zu 28 %.³⁵ Die Untersuchung von Gianonni et al. zeigte bei wachen Patient*innen eine Prävalenz von 48 %.²² In Abbildung 12 und Abbildung 13 sind die Werte der beschriebenen Studien – nach Schlaf und Wachheit getrennt – dargestellt.

Im Zusammenhang mit einer HFpEF konnten bei 34 % (Nacht) und 42 % (Tag) zentrale Apnoen gefunden werden, bzw. hatten 28 % und 23 % einen AHI $\geq 15/h$.³⁶

Suda et al. stellten in einer Untersuchung akut dekompensierter Herzinsuffizienzpatient*innen eine Prävalenz zentraler Apnoen von 66 % fest, 44 % hatten einen AHI $\geq 15/h$.³⁷ Basic et al. untersuchten ein ähnliches Patient*innenkollektiv, hier waren 77 % betroffen, 61 % mit einem AHI $\geq 15/h$.³⁸

Patient*innen mit Herzinsuffizienz und CSR haben eine höhere Mortalität bzw. ein höheres Risiko, eine Herztransplantation zu benötigen.³⁹ Das kardiovaskuläre Outcome verschlechtert sich noch mehr, wenn die CSR auch tagsüber^{35,40} bzw. in aufrechter Haltung^{22,40} persistiert. CSA und Herzinsuffizienz sind Prädiktoren für eine erhöhte pulmonale Komplikationsrate nach Herzoperationen, insbesondere Pneumonien und respiratorisches Versagen treten gehäuft auf.⁴¹

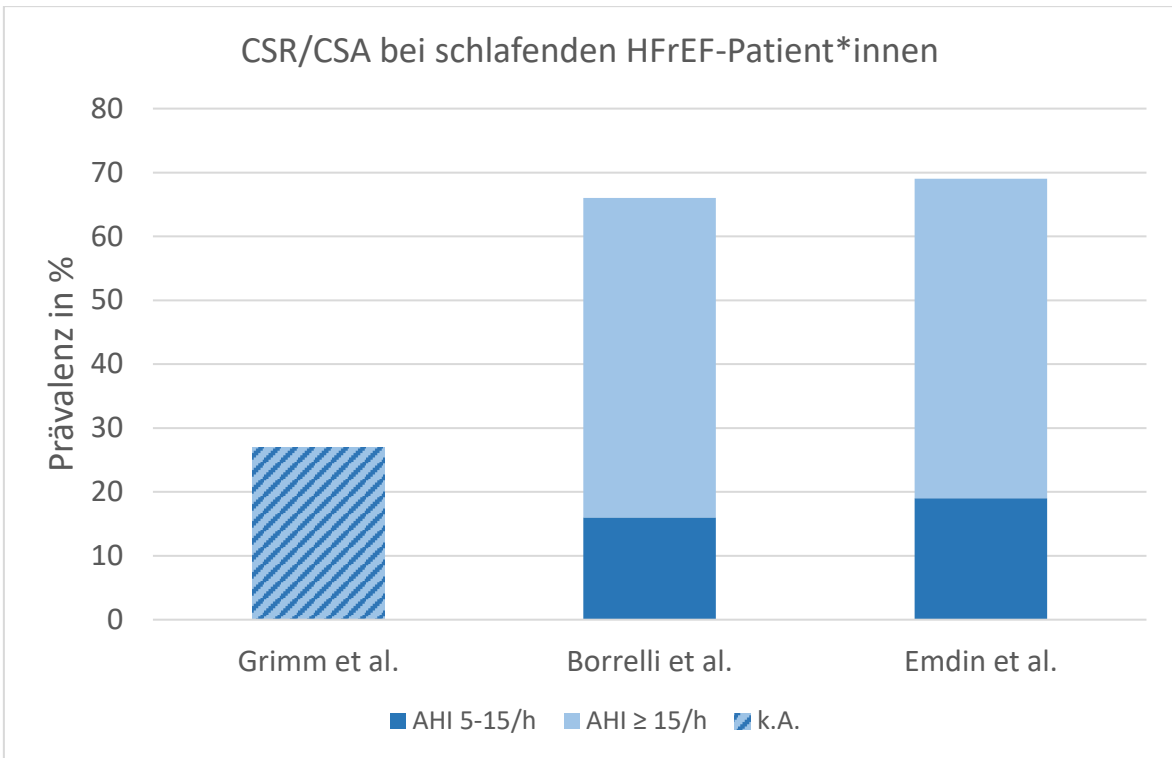


Abbildung 12: CSR/CSA bei schlafenden HFrEF-Patient*innen.³⁴⁻³⁶ Eigene Darstellung.

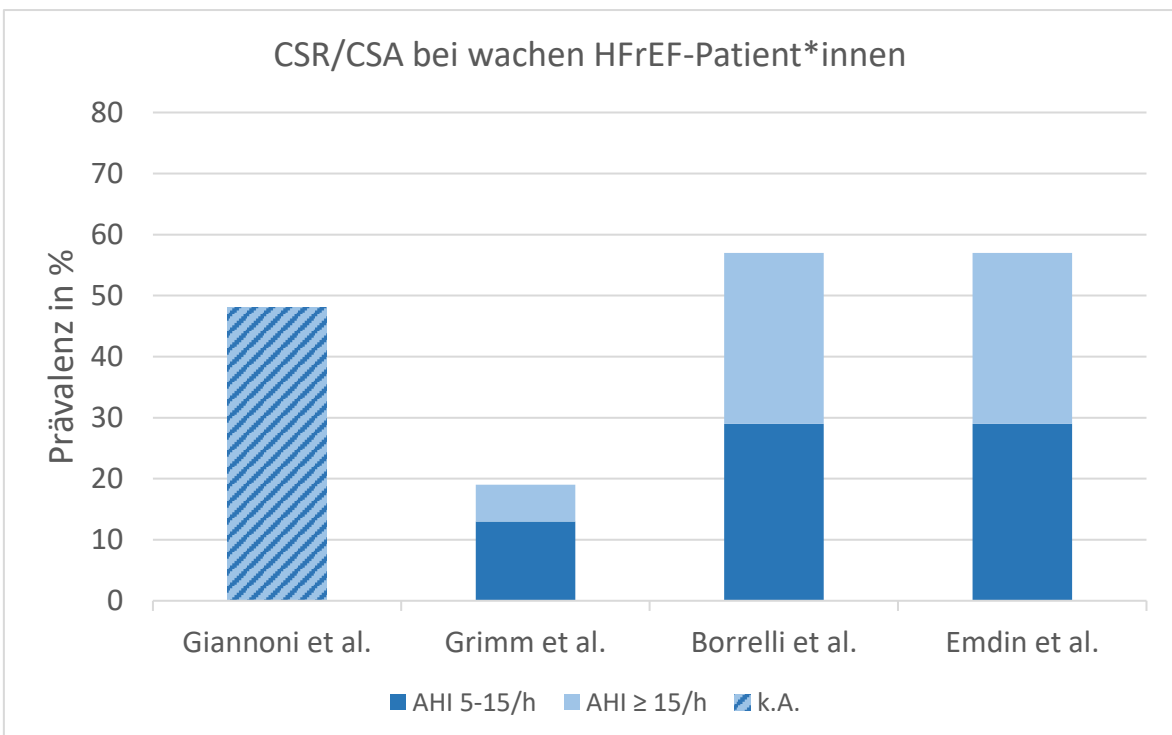


Abbildung 13: CSR/CSA bei wachen HFrEF-Patient*innen.^{22,34-36} Eigene Darstellung.

3.2 Pathophysiologie

Um den Einfluss der Herzinsuffizienz auf die CSR zu verstehen, kann erneut das Konzept des *loop gain* (LG, siehe auch 1.2.3) herangezogen werden. Die Chemosensitivität betroffener Patient*innen – und somit auch ihr *controller gain* (CG) – ist erhöht.^{42,43} Auch der *plant gain* (PG) ist gesteigert, erklärbar durch eine Reduktion der funktionellen Residualkapazität durch das stauungsbedingte interstitielle Lungenödem.²⁸ Dazu kommt noch die verlängerte Zirkulationszeit von Herzinsuffizienzpatient*innen, die dazu führt, dass eine Veränderung der Ventilation und somit des pCO₂ später als bei Herzgesunden von den Chemorezeptoren registriert werden kann und die Kompensation durch das Atemzentrum erst verzögert eintritt. Dadurch lässt sich die längere Zykluszeit bei CSR im Zusammenhang mit Herzinsuffizienz erklären.²⁶ Diese steigt mit sinkender LVEF sogar noch weiter an.⁴⁴ Die zentralen Chemorezeptoren sind hauptverantwortlich für die Modulation der Atmung in Reaktion auf eine Änderung des pCO₂ bzw. des pH, während periphere Rezeptoren (Aorta, Karotiden) schneller und eher auf Veränderungen des pO₂ reagieren.²⁶

Einen gewissen Einfluss üben auch die pulmonalen C-Fasern, die Erregungen juxtakapillärer Rezeptoren (J-Rezeptoren) weiterleiten, aus.⁴⁵ Diese langsam leitenden Nervenfasern werden durch eine Stauung der Lunge und den damit erhöhten pulmonalkapillären Verschlussdruck (PCWP, pulmonary capillary wedge pressure) stimuliert und führen zu einer Steigerung der Atemfrequenz.²⁸ In liegender Position – und somit auch während des Schlafes – verstärkt sich dieser Effekt durch die Redistribution von Flüssigkeit aus den Beinen in die Lunge.⁴⁶ Durch die Wirkung der C-Fasern wird die Hyperventilation im Rahmen der CSR weiter gesteigert und die Atmung wird instabiler.²⁶ Einen zusätzlichen Beitrag dazu liefert der Hering-Breuer-Reflex, der bei Dehnung der Lunge ebenfalls eine Steigerung der Atemfrequenz auslöst.⁴⁵ Die längerfristige Tachypnoe führt zu einem konstant geringeren pCO₂, wodurch auch die CO₂-Reserve schmaler wird.²⁶

Auf der anderen Seite bedingt die CSR ebenso eine Verschlechterung der Herzinsuffizienz. Durch den Wechsel zwischen Hyperpnoe und Apnoe kommt es (neben Veränderungen des pCO₂) zu ausgeprägten Schwankungen des pO₂. Die so entstehenden (nächtlichen) Hypoxämien sind mit einer höheren Mortalität vergesellschaftet.⁴⁷ Im Rahmen der Hyperventilation kommt es während des Schlafes

regelmäßig zu Arousals, die einen gesteigerten Sympathikotonus zur Folge haben.²⁸ Weiters kommt es sowohl durch Hypoxie als auch durch Hyperkapnie zu einer Konstriktion der pulmonalen Gefäße.⁴⁸ Im Rahmen einer Hypoxie stellt diese Vasokonstriktion bei gesunden Personen eine physiologische Reaktion auf ein gestörtes Ventilations-Perfusions-Verhältnis dar (Euler-Liljestrand-Reflex).⁴⁹ Bei chronisch Betroffenen (wie z.B. Herzinsuffizienten) wird jedoch die Entstehung einer pulmonalen Hypertonie begünstigt.⁴⁸ Eine – durch die CSR herbeigeführte – Hypokapnie führt weiters zu einer Konstriktion der Koronargefäße,⁵⁰ was vor allem bei einer ischämisch bedingten Herzinsuffizienz problematisch sein kann. Die erhöhte Mortalität von Patient*innen mit CSR und Herzinsuffizienz könnte mit einer Begünstigung von Arrhythmien durch erstere zusammenhängen.³⁹ Diese entstehen unter anderem durch vermehrte Arousals und die durch Hyperventilation verursachte Alkalose.⁵¹ Die folgende Darstellung (Abbildung 14) veranschaulicht die beschriebenen Zusammenhänge.

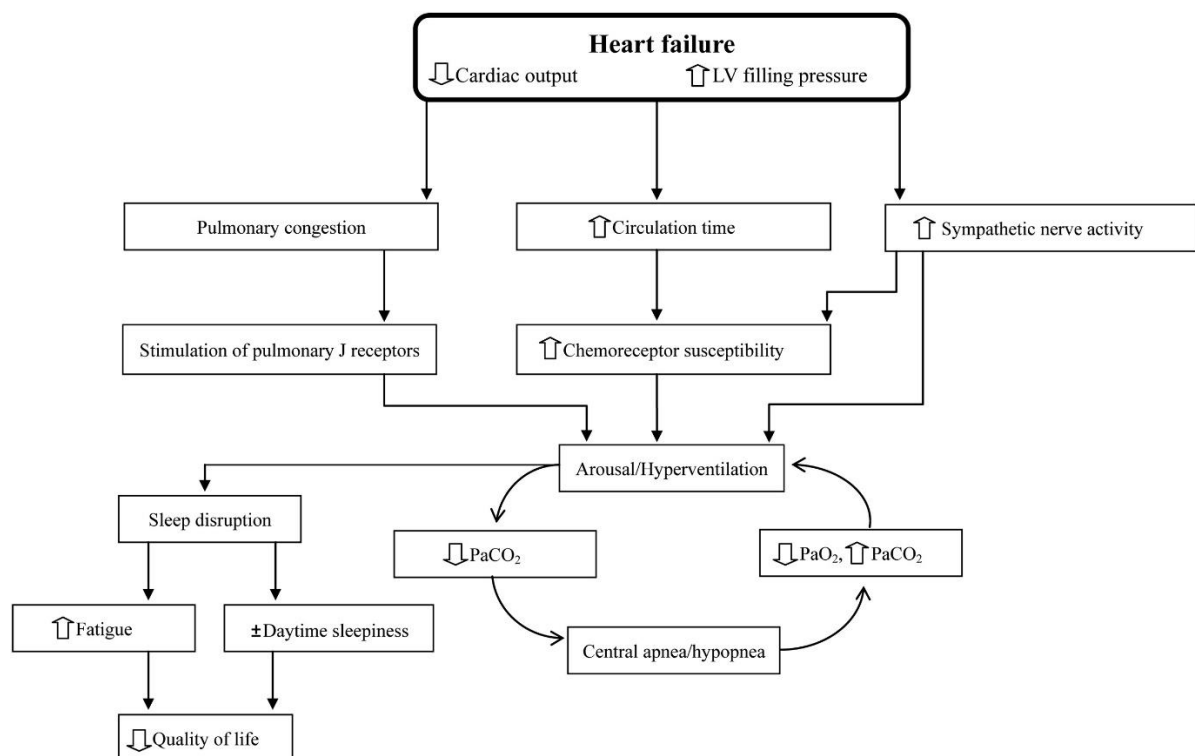


Abbildung 14: Pathophysiologischer Zusammenhang zwischen Herzinsuffizienz und CSR.⁵²

Reprinted from Heart & Lung: The Journal of Cardiopulmonary and Acute Care, Volume 45, Issue 3, Yang et al., The effect of adaptive servo ventilation (ASV) on objective and subjective outcomes in Cheyne-Stokes respiration (CSR) with central sleep apnea (CSA) in heart failure (HF): A systematic review, p199-211., 2016, with permission from Elsevier

3.3 Therapie

3.3.1 Therapiekonzepte

Herzinsuffizienz

Der erste Schritt in der Therapie der CSR besteht in der optimalen Behandlung der Herzinsuffizienz. Dies wird sowohl von kardiologischen als auch von schlafmedizinischen Fachgesellschaften empfohlen.^{2,3,23,27} Sowohl Beta-Blocker als auch ACE-Hemmer und Diuretika können positive Effekte auf eine CSR haben.^{53,54} Eine erste Studie, die den Einfluss von Sacubitril/Valsartan (Entresto®) untersuchte, kam zu dem Schluss, dass diese Therapie den AHI effektiv senken konnte.⁵⁵ Aber auch invasivere Verfahren wie CRT oder die Erhöhung der Vorhoffrequenz mittels Schrittmacher (AOP, atrial overdrive pacing) können hier Wirkung zeigen. Erstere Methode ist in der Lage die LVEF zu verbessern, den AHI zu senken und Symptome zu lindern⁵⁶. AOP kann ebenfalls zentrale Apnoen vermindern,⁵⁶ wobei bei Lühje et al. der Effekt, der bei Addition zur CRT auftritt, trotz Signifikanz nur gering ausfiel.⁵⁷ Im Zusammenhang mit einer Implantation eines LVAD merken Akkanti et al. an, dass es bislang keine systematischen Untersuchungen der Auswirkungen dieser Therapie gebe. Von sechs eigenen Patient*innen mit CSA konnte diese – nach LVAD-Implantation – aber bei fünf behoben werden.⁵⁸ Agostoni et al. konnten zeigen, dass eine Erhöhung der Pumpgeschwindigkeit – und somit eine Erhöhung des HZV – bei bereits implantiertem LVAD den AHI und den Anteil des Schlafes mit CSR reduzieren kann.⁵⁹ Eine Herztransplantation kann eine zuvor vorhandene CSR ebenso verbessern.⁶⁰ In einer Studie von Abe et al. zeigte sich, dass eine Wiederherstellung der Herzklappenfunktion sowohl den AHI als auch den pulmonalarteriellen Druck verbessern kann.⁶¹

CPAP

Bei einer Therapie mit CPAP wird über eine Maske (Mund und/oder Nase) ein kontinuierlicher Druck verabreicht, der das Kollabieren der Alveolen in der Expiration verhindern und die Atemwege offen halten soll.⁶² CPAP hat diverse positive Effekte auf die Kombination von Herzinsuffizienz und CSR. So konnte in mehreren Studien eine Verbesserung der LVEF gezeigt werden.^{33,63-67} CPAP kann die Pathophyso-

logie der Herzinsuffizienz positiv beeinflussen, indem der Sympathikotonus und die Katecholaminspiegel (v.a. Adrenalin und Noradrenalin) gesenkt werden.⁶⁴⁻⁶⁶ Gleichzeitig wird dem Auftreten eines plötzlichen Herztodes durch eine Verminderung ventrikulärer Arrhythmien entgegengewirkt.⁶⁴ Der gesteigerte intrathorakale Druck wirkt sich außerdem durch eine Senkung von Vor- und Nachlast sowie – im Falle einer pulmonalen Stauung – eine Verminderung der alveolär angesammelten Flüssigkeit positiv auf die kardiale und respiratorische Situation aus.^{68,69} Auf funktioneller Ebene zeigen sich eine Verbesserung der NYHA-Klasse und der Lebensqualität, ein Rückgang von Fatigue und Dyspnoe,⁶⁷ sowie eine gesteigerte körperliche Belastbarkeit, quantifiziert durch einen 6-Minuten-Gehtest.^{65,66} Bezogen auf die CSR senkt CPAP den AHI^{66,67} und führt zu einem Anstieg des pCO₂,⁶⁸ wodurch die CO₂-Reserve vergrößert und einem Absinken des pCO₂ unter die Apnoe-Schwelle entgegengewirkt werden kann. Die CANPAP-Studie wies Patient*innen mit optimaler medikamentöser Therapie zusätzlich einer CPAP-Therapie zu, konnte aber – im Vergleich zur Kontrollgruppe – keinen Vorteil der CPAP-Therapie bezüglich Hospitalisierungen oder transplantatfreies Überleben feststellen.³⁰ Eine post-hoc-Analyse der Patient*innen, bei denen der AHI adäquat (< 15/h) gesenkt werden konnte, zeigte bei diesen jedoch ein längeres transplantatfreies Überleben sowie eine Verbesserung der LVEF.⁶³

BPAP

Der zweistufige positive Atemwegsdruck (BPAP, bilevel positive airway pressure) unterscheidet sich von CPAP insofern, als zwei Druckniveaus verwendet werden. Der niedrigere Ausatemdruck soll dabei die Expiration erleichtern.⁷⁰ BPAP weist die gleichen druckbedingten Vorteile wie CPAP auf – also Senkung von Vor- und Nachlast sowie Verminderung der alveolären Flüssigkeit.⁶⁹ Javaheri et al. empfehlen jedoch, diese Therapiemodalität bei jeglicher Art der CSA nicht zu verwenden, da die gesteigerte Ventilation zu einer Aggravierung führen könnte.⁶⁴

ASV

Bei der adaptiven Servoventilation (ASV) wird das erforderliche Druckniveau durch das Gerät kontinuierlich angepasst. Dadurch wird in Apnoephasen mehr Unterstützung angeboten, in Phasen der Hyperventilation entsprechend weniger.⁷⁰ Auch ASV hat ähnliche Vorteile wie CPAP. In mehreren Studien und Meta-Analysen konnte eine signifikante Reduktion des AHI beobachtet werden.^{65-67,71} Schwarz et al. stellten in ihrer Analyse eine Verbesserung der LVEF fest, wobei jene von Voigt et al. diese Ergebnisse nicht bestätigen konnte.^{33,67} Sowohl Pearse et al. als auch D'Elia et al. berichten über eine Verbesserung der diastolischen Funktion sowie eine signifikante Verminderung des BNP-Spiegels durch eine ASV-Therapie.^{66,72} Ebenso können die Abfälle der Sauerstoffsättigung reduziert werden.⁶⁵ In der Meta-Analyse von Voigt et al. zeigte sich in Hinblick auf NYHA-Klasse und Lebensqualität keine signifikante Verbesserung,⁶⁷ während Farrell et al. solche Veränderungen feststellen konnten.⁷¹ In der SERVE-HF-Studie wurden Patient*innen mit einer LVEF ≤ 45 % und CSA, die eine optimale medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz erhielten, zusätzlich mit ASV therapiert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe hatten diese Patient*innen eine signifikant höhere Gesamt- und kardiovaskuläre Mortalität.³¹ Eine nachträgliche Analyse der Patient*innen, die auch tatsächlich mit ASV behandelt wurden (on-treatment-Analyse), bestätigte diese negativen Auswirkungen. Aufgrund vieler zwischen den Therapiegruppen wechselnder Patient*innen wurde in dieser Studie außerdem eine Analyse der Intervalle durchgeführt, in denen Patient*innen die ihnen zugewiesene Therapie auch tatsächlich angewendet hatten (as-treated-as-randomised) – mit dem gleichen Ergebnis.⁷³

Sauerstoff

Die nächtliche Verabreichung von Sauerstoff bewirkt eine Senkung des AHI sowie eine Verbesserung der Oxygenierung und der NYHA-Klasse.⁶⁵⁻⁶⁷ Während Nakao et al. einen positiven Effekt auf die LVEF feststellen konnten, war dies in der Analyse von Schwarz et al. nicht zu beobachten.^{33,74} Eine Sauerstofftherapie kann auch zusätzlich zu Überdruckverfahren notwendig sein, wenn weiter nächtliche Hypoxien auftreten. Je länger Patient*innen nämlich nachts hypoxisch sind – gemessen an der Zeit mit einer Sauerstoffsättigung unter 90 % (T90) –, desto höher ist deren

Mortalität.⁴⁷ Shetty et al. führten eine Studie durch, um unabhängige Prädiktoren für nächtlich benötigten Sauerstoff zu finden. Es stellte sich heraus, dass sich bei Vorhandensein von weniger als zwei der gefundenen Faktoren – Alter > 50 Jahre, BMI > 35 kg/m², COPD, lageabhängige Entsättigung > 5 % – ein negativ prädiktiver Wert für nächtlichen Sauerstoffbedarf von 92 % ergibt. Die lageabhängige Entsättigung beschreibt hier die Differenz zwischen der Sauerstoffsättigung im Sitzen und im Liegen.⁷⁵

Phrenicusstimulation

Im Gegensatz zu den Überdruckverfahren CPAP und ASV besteht auch die Möglichkeit, durch eine Stimulation des Nervus phrenicus das Zwerchfell zur Kontraktion zu bringen und die Atmung durch den somit erzeugten Unterdruck zu ermöglichen. Dieser Therapieansatz soll die physiologische Atmung imitieren und durch Verhinderung von Apnoen eine folgende Hyperventilation und somit die Entstehung der periodischen Atmung bei CSR verhindern.⁷⁶ Zu diesem Zweck wurde ein System entwickelt, das transvenös eingebracht werden kann und eine unilaterale Stimulation des Zwerchfells durchführt (remedē[®] System, siehe Abbildung 15).⁷⁷ Dieses Verfahren wird als transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus (TPNS, transvenous phrenic nerve stimulation) bezeichnet. Eine post-hoc-Analyse des *Respicardia, Inc. Pivotal Trial of the remedē System* durch Constanzo et al., die sich auf die herzinsuffizienten Patient*innen beschränkte, ergab, dass nach sechs bzw. zwölf Monaten Therapie signifikante Verbesserungen des AHI, der Oxygenierung und der Lebensqualität sowie eine Reduktion von Arousals erreicht werden konnten. Bei Patient*innen mit einer LVEF ≤ 45 % konnte eine signifikante Steigerung der LVEF festgestellt werden.⁷⁸ Schwartz et al. stellten weiters fest, dass positive Effekte unabhängig von einer vorangegangenen Überdrucktherapie (CPAP, ASV, BPAP) waren.⁷⁹ Bei Patient*innen – mit und ohne Herzinsuffizienz –, die mit TPNS behandelt wurden, blieben diese Effekte auch nach drei Jahren bestehen, während sich kein Anlass zu Sicherheitsbedenken ergab.⁸⁰

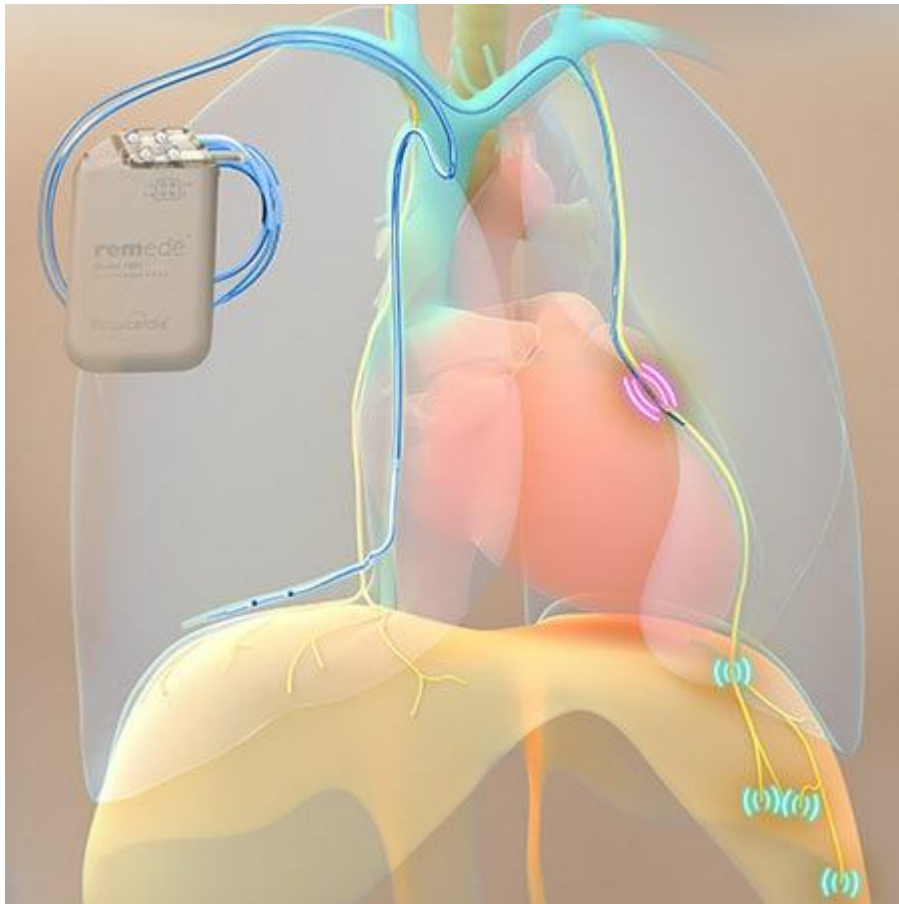


Abbildung 15: Transvenöse Stimulation des Nervus phrenicus mit dem remedē System.⁸¹

Mit freundlicher Genehmigung von ZOLL Medical Corporation.

CO₂

Schon seit Längerem gab es die Idee, Patient*innen CO₂ zu verabreichen, um die CO₂-Reserve zu vergrößern und somit der Entstehung von CSR entgegenzuwirken. In mehreren Studien konnte zwar der AHI signifikant reduziert werden, jedoch kam es durch die künstlich herbeigeführte Hyperkapnie zu einer Steigerung der sympathischen Aktivität und erhöhter Atemarbeit.⁸² Es wurde auch versucht, durch eine vermehrte Totraumventilation das endtidale CO₂ zu steigern. Obwohl dabei keine akuten kardiovaskulären Probleme zu beobachten waren,⁸³ war auch hier erhöhte Atemarbeit auf Seiten der Patient*innen nötig.⁸² Gianonni et al. konnten schließlich durch dynamische Verabreichung von CO₂ zum Zeitpunkt der stärksten Ventilation CSR bzw. periodische Atmung effektiv unterdrücken. Das endtidale CO₂ und die Ventilation wurden damit im Gegensatz zur konstanten Gabe nicht beeinflusst. Als Surrogatmarker für erhöhte sympathische Aktivität wurden Herzfrequenz, Blutdruck

und Ektopien herangezogen. Keiner dieser Parameter wurde durch die dynamische Gabe von CO₂ negativ beeinflusst.⁸⁴

Acetazolamid

Die Verabreichung von Acetazolamid – einem Carboanhydrasehemmer – führte bei Javaheri zu einer Reduktion von AHI und T90. Weiters wurden das subjektive Schlafempfinden und Symptome wie Tagesmüdigkeit verbessert. Die (objektive) Schlafstruktur unterschied sich im Vergleich zur Placebo-Kontrolle nicht signifikant. Acetazolamid führte zu einer morgendlichen metabolischen Azidose und senkte den pCO₂.⁸⁵ Die Wirkung von Acetazolamid beruht auf einer Stimulation der Respiration durch ebendiese Azidose sowie einer Senkung der Apnoe-Schwelle und damit einer Vergrößerung des Abstandes des aktuellen pCO₂ zu dieser Schwelle.⁸⁶

Theophyllin

Theophyllin wirkt wie Acetazolamid respiratorisch stimulierend und senkt AHI und T90 signifikant.²³ Hu et al. konnten eine ebenfalls signifikante Reduktion der Arousals pro Stunde feststellen.⁸⁷ Theophyllin führt sowohl bei Gesunden als auch bei Herzinsuffizienten zu einer Erhöhung bzw. bei letzteren zu mehr als einer Verdopplung des Reninspiegels. Die erhöhte sympathische Aktivität, die bei Gesunden nachgewiesen werden konnte, zeigt sich bei Herzinsuffizienten jedoch nicht.⁸⁸ Theophyllin kann neben gastrointestinalen Beschwerden und zentralnervöser Erregung zu Arrhythmien führen.²³

Sonstige

Oates et al. erwähnen in ihrem Review die Möglichkeit einer Ablation bzw. Dener-
vierung des Glomus caroticum, um die darüber vermittelte sympathische Aktivie-
rung zu verhindern.⁶⁵ Niewiński et al. berichten von einem Herzinsuffizienzpatien-
ten, der einer unilateralen Entfernung des Glomus caroticum unterzogen wurde.
Dadurch konnten dessen periphere Chemosensitivität und der AHI reduziert wer-
den.⁸⁹ Eine von Marcus et al. durchgeführte Untersuchung an einem Herzinsuffi-

zienz-Hasenmodell zeigte, dass eine Ablation eine Senkung des AHI sowie eine Verbesserung der kardialen Funktion im Sinne einer Reduktion von Arrhythmien und einer Normalisierung der LVEF bewirken kann. Außerdem wurden sowohl der Sympathikotonus als auch die sympathische Reaktion auf Hypoxien gedämpft.⁹⁰ Im Herzinsuffizienz-Rattenmodell konnte durch Ablation des Glomus caroticum das 16-Wochen-Überleben von 45 % auf 85 % verbessert werden.⁹¹

Hu et al. verglichen je eine Untersuchungsnacht mit Hochfrequenzjetbeatmung (HFJV, high frequency jet ventilation), Sauerstoff, CPAP, BPAP und ohne Therapie. Eine Behandlung mit HFJV zeigte dabei ähnliche Effekte wie die anderen Therapieformen und konnte im Vergleich zur Nacht ohne Behandlung den AHI und Arousals vermindern. Die Patient*innen der Studie wurden danach nach ihrer Präferenz befragt, wobei alle HFJV den Überdruckverfahren CPAP und BPAP vorzogen.⁹²

Während der Benefit der Positionierung in Seitenlage bei OSA allgemein bekannt ist, hat diese unterstützende Maßnahme bei CSR derzeit noch einen geringen Stellenwert. Szollosi et al. und Pinna et al. konnten eine Reduzierung des AHI feststellen.^{93,94} Joho et al. fanden zusätzlich eine Senkung des BNP-Spiegels durch die Lageänderung. Bei Patient*innen mit weiter fortgeschrittener Grunderkrankung ging die positionsabhängige Verbesserung jedoch verloren.⁹⁵

Zusammenfassend stellt Tabelle 3 die Auswirkungen ausgewählter Therapieformen auf Schlüsselparameter der Herzinsuffizienz bzw. der CSR dar.

Therapie	AHI	LVEF	O ₂	NYHA	QoL	Outcome
CPAP	grün	grün	weiß	grün	grün	schraffiert
ASV	grün	grün	grün	grün	grün	rot
O ₂	grün	grün	grün	grün	grau	weiß
TPNS	grün	grün	grün	weiß	grün	weiß
CO ₂	grün	weiß	weiß	weiß	weiß	weiß
Acetazolamid	grün	grau	grün	weiß	weiß	weiß
Theophyllin	grün	grau	weiß	weiß	weiß	weiß

Tabelle 3: Auswirkungen ausgewählter Therapien auf Schlüsselparameter. Eigene Darstellung.

Legende: grün = positiver Einfluss, rot = negativer Einfluss, grau = neutral, weiß = keine Daten, schraffierte Felder = widersprüchliche Daten, QoL = quality of life (Lebensqualität)

3.3.2 Intensivmedizinische Therapeutika

Opiate

In einer retrospektiven Analyse eines AHF-Registers konnten Peacock et al. eine Assoziation zwischen der Verabreichung von Morphin und einer erhöhten Inzidenz unerwünschter Ereignisse – unter anderem mehr Intensivaufenthalte, einen gesteigerten Bedarf an mechanischer Ventilation und eine erhöhte Mortalität – feststellen.⁹⁶ Niroula et al. zeigten bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Schlafapnoe einen Zusammenhang zwischen der Gabe von Opiaten und einer erhöhten Wahrscheinlichkeit der Therapieeskalation.⁹⁷

Clonidin

Clonidin ist – bei intravenöser Gabe – bereits bei Dosen von 1 µg/kg in der Lage, die Aktivität des sympathischen Nervensystems – vor allem kardial und renal – zu senken.⁹⁸ Sankri-Tarbichi et al. konnten bei nächtlicher oraler Verabreichung von rund 2 µg/kg Clonidin einen Rückgang der Chemosensitivität, eine Senkung der Apnoe-Schwelle und somit eine Vergrößerung der CO₂-Reserve feststellen.⁹⁹ Neben einer Verbesserung der Leistungsfähigkeit und der NYHA-Klasse herzinsuffizienter Patient*innen kann deren Symptomlast verringert werden.¹⁰⁰ Im Herzinsuffizienz-Rattenmodell konnte außerdem die Mortalität gesenkt werden.¹⁰¹

3.3.3 Therapieempfehlungen der CSR in verschiedenen Leitlinien

Die aktuelle ESC-Leitlinie zur Herzinsuffizienz widmet den schlafbezogenen Atmungsstörungen ein eigenes Kapitel. Dort wird erwähnt, dass eine CPAP-Therapie bei zentraler Schlafapnoe zwar den AHI reduzieren sowie die LVEF und das Ergebnis im 6-Minuten-Gehtest verbessern kann, jedoch keinen Einfluss auf Prognose oder Anzahl der Hospitalisierungen hat. Die Möglichkeit einer Stimulation des Nervus phrenicus wird erwähnt, jedoch noch nicht bewertet. Die einzige Empfehlung, die aus der Leitlinie hervorgeht, ist, dass Patient*innen mit HFrEF und vorwiegend zentraler Schlafapnoe keine ASV-Therapie erhalten sollten. Diese Aussage basiert auf den Ergebnissen der SERVE-HF-Studie.²

In der aktuellen ACCF/AHA-Leitlinie wird Schlafapnoe als ein Grund für reduzierte Lebensqualität angeführt. Weiters wird auf die oftmals fehlende Symptomatik – vor allem in Hinsicht auf Tagesmüdigkeit – betroffener Patient*innen hingewiesen. Eine CPAP-Therapie könne sowohl LVEF als auch Funktionsniveau von Patient*innen mit Herzinsuffizienz und Schlafapnoe verbessern.³ Im 2017 veröffentlichten Update dieser Leitlinie wurde die Empfehlung zur Durchführung einer entsprechenden Schlafdiagnostik hinzugefügt, wenn ein Verdacht auf Schlafapnoe bestehen sollte. Außerdem kam aufgrund der neuen Datenlage die Kontraindikation der ASV bei HFrEF-Patient*innen mit CSA dazu.²¹

Die AASM weist in ihrer 2011 erschienen Leitlinie zur Therapie der zentralen Schlafapnoe darauf hin, dass bei Patient*innen mit Herzinsuffizienz die Therapie dieser eine zentrale Rolle spielt. Unabhängig davon kann eine adäquate CPAP-Therapie (d.h. mit ausreichender Reduktion des AHI) zu einer höheren Überlebensrate führen. Ebenso können LVEF erhöht und AHI reduziert werden. Daher wird die Therapie mit CPAP mit dem Ziel der Normalisierung des AHI empfohlen. Sowohl die Anwendung einer ASV-Therapie als auch die nächtliche Gabe von Sauerstoff wirkt sich positiv auf LVEF und AHI aus und steht somit als Therapieoption offen.²³ Die Therapie mit ASV wurde jedoch in einem Update zur Leitlinie – aufgrund der Ergebnisse der SERVE-HF-Studie – auf Patient*innen mit einer LVEF > 45 % bzw. mit milder CSA bei Herzinsuffizienz eingeschränkt.¹⁰² Bei unzureichender Kontrolle des AHI mit CPAP, ASV oder Sauerstofftherapie kann die Anwendung eines BPAP erwogen werden. Ebenso stellen Acetazolamid oder Theophyllin mögliche Optionen dar. Eingriffe wie CRT, AOP oder eine Herztransplantation können Verbesserungen bringen, sollten aber einer strengen Indikationsstellung unterliegen.²³

Eine Task Force der *European Respiratory Society* (ERS) weist in einem 2016 veröffentlichten Statement darauf hin, dass Therapien, die den PCWP senken oder die LVEF erhöhen, eine CSA verbessern können. Als Beispiele werden eine Mitralklappenrekonstruktion, CRT, LVAD und eine Herztransplantation genannt. Die Autor*innen weisen darauf hin, dass eine optimale Therapie einer HFrEF eine vorhandene CSA verbessern kann. HFrEF-Patient*innen können mit CPAP behandelt werden, falls dieser die CSA adäquat unterdrückt und Symptome gelindert werden. ASV sei – auf die Normalisierung des AHI bezogen – effektiver als CPAP und nächtlicher Sauerstoff. Diese Therapie sollte jedoch bei einer LVEF ≤ 45 % nicht verwendet

werden. BPAP, Acetazolamid und Theophyllin werden von den Autor*innen nur verwendet, wenn andere Therapien versagen.³⁹

Die DGSM weist in ihrer 2017 erschienenen und 2020 überprüften Leitlinie ebenfalls auf die Wichtigkeit der leitliniengerechten Herzinsuffizienztherapie hin. Bei Patient*innen mit einer LVEF > 45 % sollte eine Therapie der CSA mit CPAP oder ASV erfolgen, bei Versagen dieser Therapien ist auch eine Sauerstofftherapie möglich. Patient*innen mit einer LVEF ≤ 45 % sollten keine ASV-Therapie erhalten, es kann aber bei symptomatischer mittel- bis schwergradiger CSA eine CPAP-Therapie erwogen werden. BPAP, Acetazolamid oder Theophyllin sollten nicht, Sauerstoff und Nervus phrenicus-Stimulation nur im Rahmen prospektiver Studien eingesetzt werden.²⁷

4 Diskussion

4.1 Fallbericht

Die beschriebene Patientin wies offensichtlich eine periodische Atmung in Kombination mit einer akuten Dekompensation der chronischen HFrEF auf. Für die Diagnose einer CSR (siehe 1.2.4) wären die Kriterien A (im Sinne beobachteter Apnoen) und B (kardiovaskuläre Erkrankung) erfüllt. Da es keine Hinweise auf eine andere Ursache dieses Atemmusters – wie etwa die Verabreichung von Opiaten – gibt, kann auch das Kriterium D als zutreffend angesehen werden. Für eine definitive Diagnose und die Abgrenzung von anderen Apnoetypen fehlt jedoch eine PSG. Ob die CSR in diesem Fall durch die Herzinsuffizienz, durch die Niereninsuffizienz oder durch beide Erkrankungen verursacht wird, lässt sich nicht klar sagen.

Ein weiterer Befund, der die Verdachtsdiagnose CSR erhärtet, ist die in der Blutgasanalyse festgestellte – teilweise metabolisch kompensierte – respiratorische Alkalose. Einerseits bewirkt die durch pulmonale Stauung und/oder erhöhte Chemosensitivität bedingte Hyperventilation einen erniedrigten $p\text{CO}_2$ und somit die erwähnte Alkalose, andererseits birgt dieser Zustand eine erhöhte Gefahr für das Auftreten von zentralen Apnoen durch eine Verringerung der CO_2 -Reserve.

Das initiale Management der dekompensierten Herzinsuffizienz erfolgte nach dem in Abbildung 5 vorgestellten Algorithmus. Da die Patientin die Kriterien für einen kardiogenen Schock (systolischer Blutdruck < 90 mmHg und Zeichen der Hypoperfusion) erfüllte, war die pharmakologische Kreislaufunterstützung mittels Inotropikum (Levosimendan) angezeigt. Um akut bedrohliche Ursachen der Dekompensation abzuklären, wurde nach dem CHAMP-Schema (siehe 1.1.7) vorgegangen, wobei insbesondere eine akute mechanische Ursache – im Sinne eines Versagens der Klappenprothesen – auszuschließen war. Dies geschah durch die sofortige Durchführung einer Echokardiographie, die einen unauffälligen Klappenapparat zeigte. Da die Patientin aufgrund der vorliegenden Stauungszeichen und der Hypoperfusion als *wet and cold* (siehe Abbildung 6) eingestuft werden konnte, wurde die weitere Therapieplanung entsprechend angepasst.

Die Patientin litt neben der Herzinsuffizienz auch an einer pulmonalen Hypertonie, die wie erstere durch die CSR negativ beeinflusst werden kann. Gianonni et al.

stellten in ihrer Untersuchung fest, dass Patient*innen mit CSR erhöhte systolische pulmonalarterielle Drücke sowie eine erhöhte Chemosensitivität und höhere Katecholaminspiegel aufweisen.⁴⁸

4.1.1 Positive Effekte angewandter Therapien

Einige der Therapien, die die Beispielpatientin erhalten hat, können einen positiven Einfluss auf die Schwere der CSR haben - so etwa der Herzklappenersatz und die damit wiederhergestellte Funktion dieser.⁶¹ In der Studie von Abe et al.⁶¹ wurden die Ergebnisse jedoch nicht nach Art der Klappenerkrankung oder nach Art des Eingriffes unterschieden, wodurch nicht genau festgestellt werden kann, ob der konkrete Eingriff denselben Einfluss hatte. Weiters erhielt die Patientin ein Diuretikum (Furosemid), wodurch das Hyperventilationspotential durch eine Verringerung der pulmonalen Stauung geschmälert werden kann. Den gleichen Effekt kann die bereits im ersten Teil des Intensivaufenthaltes durchgeführte Hämofiltration haben. Inami et al. konnten den durchschnittlichen AHI durch zusätzlichen Flüssigkeitsentzug im Rahmen einer Ultrafiltration um fast 50 % senken.¹⁰³ Auch die Verabreichung von Levosimendan kann einen positiven Einfluss haben. Faisal et al. fanden in ihrem Review einen positiven Einfluss auf den Herzindex und die venöse Sauerstoffsättigung sowie eine verringerte stationäre bzw. intensivmedizinische Behandlungsdauer. Ebenso kann Levosimendan die renale Perfusion und Funktion verbessern¹⁰⁴ sowie die pulmonalen Gefäße erweitern.¹⁰⁵ Wie bereits erwähnt kann sich die Basistherapie der Herzinsuffizienz ebenfalls positiv auf eine vorhandene CSR auswirken, wobei angemerkt werden muss, dass sich die Prävalenz der CSR bei Herzinsuffizienten seit der Einführung von ACE-Hemmern und Beta-Blockern nicht wesentlich verändert hat.²⁵

Begleitende Therapien – wie die korrekte Einstellung der Hypothyreose und die erfolgte Behandlung der Anämie – können helfen die Symptomlast (v.a. Fatigue) zu lindern. Bei letzterer ist anzumerken, dass die gegebene Laborkonstellation eher für eine Anämie im Rahmen der chronischen Erkrankung spricht. Die ESC-Leitlinie zur Behandlung der Herzinsuffizienz empfiehlt jedoch auch bei einem Ferritin von 100-299 ng/ml und einer Transferrinsättigung < 20 % eine intravenöse Eisensub-

stitution, da diese in der Lage ist Symptome, Lebensqualität und Leistungsfähigkeit zu verbessern.²

Die geplante (aber von der Patientin nicht tolerierte) CPAP-Therapie wäre geeignet gewesen, um hämodynamische und respiratorische Parameter zu verbessern. Ein weiterer Therapieversuch mit einer Nasenmaske oder einem Helm hätte somit erwogen werden können.

4.1.2 Weitere Therapiemöglichkeiten

Herzinsuffizienz

Zu evaluieren wäre die Indikation zur Implantation eines ICD. Laut ESC-Leitlinie ist diese bei symptomatischer Herzinsuffizienz und einer LVEF $\leq 35\%$ trotz optimaler medikamentöser Therapie über zumindest drei Monate empfohlen. Weiters muss der Insuffizienz eine ischämische oder dilatative Kardiomyopathie zugrunde liegen und eine Lebenserwartung von deutlich mehr als einem Jahr bestehen.² Da bei der vorliegenden Patientin alle diese Kriterien zutreffen, ist die Implantation eines ICD indiziert.

Eine CRT wäre in diesem Fall kontraindiziert, da die QRS-Dauer weniger als 130 ms beträgt.²

CSR

Andere Verfahren der Überdrucktherapie wären bei der vorgestellten Patientin nicht zielführend gewesen. BPAP würde zwar das Ausatmen erleichtern und so möglicherweise zu einer besseren Toleranz führen, jedoch würde der zusätzliche inspiratorische Druck die Ventilation erhöhen und das System möglicherweise weiter destabilisieren. ASV ist bei dieser Patientin aufgrund der eingeschränkten LVEF ($\leq 45\%$) kontraindiziert.

Die Anwendung von TPNS wäre nach definitiver Diagnosestellung und in Absprache mit der Patientin durchaus eine Möglichkeit, um unter anderem die Lebensqualität zu verbessern. Um die Notwendigkeit einer nächtlichen Sauerstoffverabreichung abschätzen zu können, können die von Shetty et al.⁷⁵ beschriebenen Prädik-

toren (siehe 3.3.1) herangezogen werden. Da bei dieser Patientin zumindest zwei der Faktoren (Alter und COPD) zutreffen, kann ein nächtlicher Sauerstoffbedarf nicht ausgeschlossen werden und weitere diagnostische Schritte – z.B. eine nächtliche Pulsoxymetrie – wären notwendig.

Die dynamische Verabreichung von CO₂ stellt eine vielversprechende Alternative dar, jedoch fehlen hierzu noch weitere Studien, um Sicherheit und Benefit dieser Therapieform besser bewerten zu können.

Acetazolamid und Theophyllin stellen Optionen dar, vor allem letzteres sollte aber aufgrund der Gefahr für Arrhythmien erst nach Ausschöpfen oben genannter Therapien erwogen werden.

4.2 Ausgewählte Studien

CANPAP ist die bisher einzige größere Studie, die eine Verbesserung bezüglich eines harten Endpunktes (transplantatfreies Überleben) zeigen konnte, wenn auch nur in der post-hoc-Analyse der Patient*innen mit erfolgreich supprimierter CSR.⁶³ Andere Studien haben entweder Surrogatparameter – wie den AHI – gemessen oder konnten keine Unterschiede in der Mortalität zwischen Interventions- und Kontrollgruppe feststellen.

Die SERVE-HF-Studie hatte mehrere Probleme. So befanden sich in der Kontrollgruppe Patient*innen mit einer LVEF von bis zu 71 %, obwohl eine LVEF ≤ 45 % als Einschlusskriterium galt. Bei vielen Studienteilnehmer*innen (126 in der Kontroll-, 130 in der ASV-Gruppe) fehlte dieser Parameter sogar.³¹ Da sich die weitreichende Konsequenz dieser Studie – im Sinne einer Kontraindikation von ASV bei einer LVEF ≤ 45 % – auf ebendiesen bezieht, ist die Aussagekraft diesbezüglich fraglich. Javaheri et al. berichteten jedoch, dass die Autor*innen der SERVE-HF-Studie auf Nachfrage versicherten, dass die LVEF aller untersuchten Patient*innen im angegebenen Bereich lag. Außerdem wiesen Javaheri et al. darauf hin, dass die verwendeten Geräte aus der ersten Generation stammen und nicht mehr hergestellt werden. Dadurch konnte die CSR unter Umständen nicht optimal therapiert werden. Es könnte durch inadäquat hohe Ventilation bzw. hohen intrathorakalen Druck sogar zu vermehrter Mortalität gekommen sein.¹⁰⁶

Die Ergebnisse von SERVE-HF beeinflussten auch andere laufende Studien. So wurde die CAT-HF-Studie, die die Auswirkung von ASV auf akut dekompensierte Herzinsuffizienzpatient*innen mit CSA und/oder OSA untersuchte, vorzeitig abgebrochen. Die so deutlich weniger aussagekräftige Analyse des primären Endpunktes – zusammengesetzt aus Mortalität, Hospitalisierungen und Änderungen im 6-Minuten-Gehtest – zeigte nach sechs Monaten keine Unterschiede zwischen Patient*innen mit bzw. ohne ASV-Therapie. Auffallend ist, dass die Auswahl der Patient*innen zwar auf solche mit Atemnot bei leichter Anstrengung bzw. in Ruhe beschränkt war – also NYHA-Klasse III bzw. IV – und auch eine beträchtliche Anzahl an Patient*innen aufgrund fehlender Symptome ausgeschlossen wurde. In der Beschreibung der Patient*innencharakteristika zu Beginn der Studie werden aber rund 29 % der Studienteilnehmer*innen mit der NYHA-Klasse I oder II ausgewiesen.¹⁰⁷

4.3 Kritik

Grundsätzlich ist anzumerken, dass in der untersuchten Literatur und im Kontext der Herzinsuffizienz die Begriffe CSA und (nächtliche) CSR oft synonym verwendet werden, teilweise werden die Bezeichnungen *CSA mit CSR* oder *CSA-CSR* gebraucht. Nur selten wird angegeben, wie viel Prozent der Untersuchungszeit als CSR klassifiziert werden können. In der vorliegenden Arbeit wurde je nach zitierter Studie die dort verwendete Bezeichnung übernommen.

Die drei oben näher beschriebenen Studien (CANPAP, SERVE-HF, CAT-HF) haben – wie die meisten der analysierten Artikel – gemeinsam, dass der überwiegende Teil der Studienteilnehmer*innen männlich war. Während Männer bei CAT-HF einen Anteil von 74 % der Untersuchten darstellten,¹⁰⁷ waren es bei SERVE-HF bzw. CANPAP sogar 90 % bzw. 96 %.^{30,31} Obwohl diese häufiger betroffen sind, schränkt diese niedrige Anzahl an untersuchten Frauen die Bewertung der Therapieeffekte hinsichtlich eventueller Geschlechterunterschiede doch beträchtlich ein.

Ein gewisses Problem in der Vergleichbarkeit von Studien mit Herzinsuffizienzpatient*innen stellt die Tatsache dar, dass sich der Grenzwert, ab dem die LVEF als reduziert angesehen wird, je nach Studie unterscheiden kann. Somit werden teilweise unterschiedliche Patient*innengruppen eingeschlossen. Die am häufigsten zu findenden Grenzwerte sind 40, 45 oder 50 %. Obwohl die Organisationen ESC bzw.

ACCF/AHA in ihren jeweiligen Leitlinien versuchen, eine LVEF-Kategorie von 40 bis 50 % (HFmrEF bzw. HFpEF, borderline) zu schaffen,^{2,3} lässt sich die Relevanz bisheriger Studien für diese Patient*innengruppe nur schwer bewerten. Der Großteil der durchgeführten Studien untersuchte außerdem ausschließlich Patient*innen mit HFrEF, wodurch sich wiederum viele Erkenntnisse nicht ohne weiteres auf die Gruppe der HFpEF-Patient*innen übertragen lassen.

Ein zusätzliches Definitionsproblem stellt die Festlegung des AHI-Grenzwertes dar. So werden in manchen Studien auch milde (AHI 5-15/h), in anderen nur moderate und schwere (AHI \geq 15/h) Formen der Schlafapnoe eingeschlossen. Es gibt jedoch auch abweichende Werte, die SERVE-HF-Studie legte als Einschlusskriterium etwa einen AHI \geq 10/h fest.³¹

Die CSR selbst wird vor allem bei Herzinsuffizienzpatient*innen oft unterdiagnostiziert. Symptome wie Müdigkeit oder nächtliches Erwachen mit Dyspnoe sind bei beiden Krankheitsbildern häufig und werden eher der kardialen Grunderkrankung zugeordnet. Typische Fragebögen bzw. Scores wie STOP-BANG oder der *Berliner Fragebogen* liefern bei kardiovaskulär erkrankten Patient*innen – und speziell bei Hypertoniker*innen – viele falsch positive Ergebnisse und haben damit eine geringe Spezifität.¹⁰⁸ Im Falle von STOP-BANG fällt die Sensitivität bei Frauen deutlich schlechter aus, weshalb Bauters et al. geschlechtsspezifische Grenzwerte vorschlagen.¹⁰⁹ Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) ist weit verbreitet und misst die Tagesmüdigkeit befragter Patient*innen. Das Ergebnis bei Herzinsuffizienten mit bzw. ohne Schlafapnoe zeigt jedoch keinen signifikanten Unterschied.¹⁰⁸

Zur Bewertung (Scoring) der PSG-Ereignisse wird in der Regel die jeweils gültige Version des *AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events* verwendet. Da sich darin unter anderem die Definition von Hypopnoen über die Zeit verändert hat, kann es zu Problemen in der Vergleichbarkeit von neueren mit älteren Studien kommen. Mansukhani et al. kamen in ihrer Meta-Analyse zu dem Schluss, dass die 2012 publizierte Kriterien der AASM (Abfall der Sauerstoffsättigung um \geq 3 % und/oder Arousal) im Gegensatz zu jenen von 2007 (Abfall der Sauerstoffsättigung um \geq 4 %) eine höhere Prävalenz und Schwere diagnostizierter schlafbezogener Atemstörungen zur Folge hatten.¹¹⁰ Dieses Problem zeigt sich besonders bei der Verwendung von Polygraphie-Geräten. Da diese aufgrund der fehlenden EEG-

Ableitungen nicht in der Lage sind Arousals zu erkennen, muss zwangsläufig eine Definition verwendet werden, die diese nicht enthält. Die DGSM sah die beste Vergleichbarkeit zu einer PSG gegeben, wenn die (ältere) Definition von 2007 verwendet wurde.²⁹

Schlussendlich kann auch die Definition einer zentralen Schlafapnoe an sich problematisch sein, da diese in den allermeisten Fällen diagnostiziert wird, wenn mehr als 50 % der Apnoen/Hypopnoen zentral bedingt sind. Dadurch kann es vorkommen, dass Patient*innen zusätzlich eine beträchtliche Anzahl an obstruktiven Ereignissen aufweisen, sich diese aber in der Diagnose nicht niederschlagen. In diesem Zusammenhang scheint die von Arzt et al. verwendete Stratifizierung nach dem Verhältnis vom zentralen AHI (cAHI, central AHI) zum Gesamt-AHI – $cAHI/AHI$ – gelungen. Demnach wurden OSA als $cAHI/AHI < 20\%$ und CSA als $cAHI/AHI \geq 80\%$ definiert. Der Bereich zwischen diesen Grenzwerten wurde als koexistierende OSA und CSA bzw. OSA-CSA bezeichnet. In einer Analyse des SchlaHF-Registers (Herzinsuffizienzpatient*innen mit Schlafapnoe) fanden die Untersucher*innen diese Mischform bei 40 % der Patient*innen.¹¹¹ Aufgrund der unterschiedlichen Pathophysiologien dieser beiden Entitäten scheint diese Unterscheidung sinnvoll und könnte eine differenzierte Vorgehensweise nötig machen.

4.4 Laufende/noch nicht publizierte Studien

ADVENT-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01128816) untersucht Patient*innen mit HFrEF und Schlafapnoe (CSA/OSA) und den Effekt, den eine ASV-Therapie auf Morbidität bzw. Mortalität hat. Patient*innen werden dabei bis zu fünf Jahre lang beobachtet. Im Vergleich zu SERVE-HF werden neuere Geräte mit niedrigeren Minimaldrücken sowie der automatischen Titration des Expirationsdruckes zur Verhinderung obstruktiver Ereignisse verwendet.¹¹² Eine Zwischenanalyse nach einem Jahr Beobachtungszeitraum zeigte, dass Patient*innen der ADVENT-HF-Studie die ASV-Therapie länger pro Nacht anwendeten – 5,2 Stunden pro Nacht vs. 3,4 Stunden pro Nacht in der SERVE-HF-Studie.¹¹³ Nachdem SERVE-HF die Kontraindikation einer so vielversprechenden Therapieoption wie ASV für HFrEF-Patient*innen zur Folge hatte, sind die bevorstehenden Ergebnisse von ADVENT-HF besonders interessant – mit dem Potenzial bestehende Therapiealgorithmen wieder zu ändern.

Die FACE-Studie (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT01831128) ist eine prospektive Kohortenstudie, die Patient*innen mit Herzinsuffizienz und CSA beobachtet, die eine Indikation zur Einleitung von ASV haben. Es soll der Effekt von ASV auf Morbidität und Mortalität untersucht werden. Rekrutiert wurden ursprünglich HFrEF-, HFmrEF- und HFpEF-Patient*innen, seit Bekanntwerden der SERVE-HF-Ergebnisse wurde die weitere Aufnahme von HFrEF-Patient*innen jedoch gestoppt.¹¹⁴ Da die Daten zu harten Endpunkten bei Patient*innen mit einer ASV-Therapie noch dünn gesät sind, kann diese Studie helfen, diese Lücke zu füllen.

LOFT-HF (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03745898) hat das Ziel, die Langzeitauswirkungen von nächtlicher Sauerstofftherapie auf Morbidität und Mortalität von Patient*innen mit Herzinsuffizienz und CSA zu untersuchen.¹¹⁵ Da dieses Therapiekonzept eines der simpelsten darstellt, würde ein positiver Effekt die flächendeckende Versorgung betroffener Patient*innen erleichtern.

ENTRESTO-SAS (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02916160) ist eine prospektive Studie mit dem Ziel, die Auswirkungen einer dreimonatigen Sacubitril/Valsartan-Therapie (Entresto®) auf den AHI zu untersuchen.¹¹⁶ Die vermehrte Verschreibung dieses Präparats seit der Aufnahme in den ESC-Therapiealgorithmus für HFrEF und der erwartete dämpfende Effekt auf die sympathische Aktivierung (vor allem durch den ARB Valsartan) lassen auf positive Ergebnisse hoffen. In diesem Fall wären nachfolgende Studien mit harten Endpunkten wie Mortalität oder Hospitalisierungen zu erwarten.

4.5 Conclusio

Die Kombination aus Herzinsuffizienz und CSR stellt ein häufiges Phänomen mit vielen offenen Fragen dar. Obwohl ein gutes Verständnis der Pathophysiologie und der gegenseitigen Beeinflussung der beiden Erkrankungen vorliegt, konnte noch kein Therapieansatz gefunden werden, der das Überleben betroffener Patient*innen verlängert. Daher beschränken sich zurzeit die möglichen Therapien auf eine Verbesserung der Lebensqualität bzw. Therapieversuche mit CPAP. Laufende Studien wie ADVENT-HF, FACE oder LOFT-HF könnten die vorhandenen Wissenslücken füllen. Es gibt einige vielversprechende Therapieansätze, für die allerdings noch keine ausreichenden Daten vorliegen – so etwa die TPNS oder die dynamische

CO₂-Gabe. Ebenso könnten neue Erkenntnisse in der Therapie der Herzinsuffizienz – wie etwa der mögliche Einsatz von SGLT2-Hemmern – interessante Alternativen darstellen. Das Themengebiet *Herzinsuffizienz und CSR* bleibt durch die vielfältigen Therapieansätze und die dazu laufende Forschung definitiv auch in Zukunft spannend, insbesondere aufgrund der Aussicht, die Prognose herzinsuffizienter Patient*innen wesentlich zu verbessern.

Literaturverzeichnis

1. Marx N, Altiok E, Brandenburg V, Stierle U, Schwabe K, Giannitsis E, et al. Herz. In: Braun J, Müller-Wieland D, Renz-Polster H, Krautzig S, Hrsg. Basislehrbuch Innere Medizin. 6. Auflage. München: Elsevier; 2018. 80-91.
2. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JG, Coats AJ, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail.* 2016;18(8):891-975.
3. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(16):e147-239.
4. Bui AL, Horwich TB, Fonarow GC. Epidemiology and risk profile of heart failure. *Nat Rev Cardiol.* 2011;8(1):30-41.
5. Ohlmeier C, Mikolajczyk R, Frick J, Prutz F, Haverkamp W, Garbe E. Incidence, prevalence and 1-year all-cause mortality of heart failure in Germany: a study based on electronic healthcare data of more than six million persons. *Clin Res Cardiol.* 2015;104(8):688-96.
6. Zarrinkoub R, Wettermark B, Wandell P, Mejhert M, Szulkin R, Ljunggren G, et al. The epidemiology of heart failure, based on data for 2.1 million inhabitants in Sweden. *Eur J Heart Fail.* 2013;15(9):995-1002.
7. Dunlay SM, Roger VL, Redfield MM. Epidemiology of heart failure with preserved ejection fraction. *Nature Reviews Cardiology.* 2017;14(10):591-602.
8. Owan TE, Hodge DO, Herges RM, Jacobsen SJ, Roger VL, Redfield MM. Trends in prevalence and outcome of heart failure with preserved ejection fraction. *N Engl J Med.* 2006;355(3):251-9.
9. STATISTIK AUSTRIA (AT). Jahrbuch der Gesundheitsstatistik 2018. Wien (AT); 2020. abrufbar unter: https://www.statistik.at/web_de/services/publikationen/4/index.html?includePage=detailedView§ionName=Gesundheit&publd=637.
10. Bleumink GS, Knetsch AM, Sturkenboom MC, Straus SM, Hofman A, Deckers JW, et al. Quantifying the heart failure epidemic: prevalence, incidence rate, lifetime risk and prognosis of heart failure The Rotterdam Study. *Eur Heart J.* 2004;25(18):1614-9.
11. Baldasseroni S, Opasich C, Gorini M, Lucci D, Marchionni N, Marini M, et al. Left bundle-branch block is associated with increased 1-year sudden and total mortality rate in 5517 outpatients with congestive heart failure: a report from the Italian network on congestive heart failure. *Am Heart J.* 2002;143(3):398-405.
12. Wong CM, Hawkins NM, Jhund PS, MacDonald MR, Solomon SD, Granger CB, et al. Clinical characteristics and outcomes of young and very young adults with heart failure: The CHARM programme (Candesartan in Heart Failure Assessment of Reduction in Mortality and Morbidity). *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(20):1845-54.
13. Schneider H, Nienaber CA. Herzinsuffizienz. In: Arastéh K, Baenkler H-W, Bieber C, Brandt R, Chatterjee TT, Dill T, et al., Hrsg. Duale Reihe Innere Medizin. 4., überarbeitete Auflage. Stuttgart: Thieme; 2018. 99-114.
14. Anker SD, Vollert JO, Möckel M. Herzinsuffizienz: Pathophysiologie und Diagnostik. In: Suttorp N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin.* 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2020. 2191-8.

15. Sayer G, Bhat G. The renin-angiotensin-aldosterone system and heart failure. *Cardiol Clin*. 2014;32(1):21-32, vii.
16. Patel S, Rauf A, Khan H, Abu-Izneid T. Renin-angiotensin-aldosterone (RAAS): The ubiquitous system for homeostasis and pathologies. *Biomed Pharmacother*. 2017;94:317-25.
17. LaCombe P, Jose A, Lappin SL. Physiology, Starling Relationships. 2021 [cited 2021 May 28]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459390/>.
18. Joseph P, Swedberg K, Leong DP, Yusuf S. The Evolution of beta-Blockers in Coronary Artery Disease and Heart Failure (Part 1/5). *J Am Coll Cardiol*. 2019;74(5):672-82.
19. Owen JS, Khatib S, Morin DP. Cardiac resynchronization therapy. *Ochsner J*. 2009;9(4):248-56.
20. Writing Committee M, Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., et al. 2016 ACC/AHA/HFSA Focused Update on New Pharmacological Therapy for Heart Failure: An Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *Circulation*. 2016;134(13):e282-93.
21. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Jr., Colvin MM, et al. 2017 ACC/AHA/HFSA Focused Update of the 2013 ACCF/AHA Guideline for the Management of Heart Failure: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Failure Society of America. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70(6):776-803.
22. Giannoni A, Gentile F, Sciarrone P, Borrelli C, Pasero G, Mirizzi G, et al. Upright Cheyne-Stokes Respiration in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(23):2934-46.
23. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep*. 2012;35(1):17-40.
24. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
25. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
26. Hernandez AB, Patil SP. Pathophysiology of central sleep apneas. *Sleep Breath*. 2016;20(2):467-82.
27. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen - Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie*. 2017;20(2):97-180.
28. Terziyski K, Draganova A. Central Sleep Apnea with Cheyne-Stokes Breathing in Heart Failure - From Research to Clinical Practice and Beyond. *Adv Exp Med Biol*. 2018;1067:327-51.
29. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2020;24(3):176-208.
30. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2025-33.

31. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-105.
32. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O, Graml A, Suling A, Erdmann E, et al. Prevalence and Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Stable Chronic Heart Failure: The SchlaHF Registry. *JACC Heart Fail.* 2016;4(2):116-25.
33. Schwarz EI, Scherff F, Haile SR, Steier J, Kohler M. Effect of Treatment of Central Sleep Apnea/Cheyne-Stokes Respiration on Left Ventricular Ejection Fraction in Heart Failure: A Network Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med.* 2019;15(12):1817-25.
34. Grimm W, Kesper K, Cassel W, Timmesfeld N, Hildebrandt O, Koehler U. Cheyne-stokes respiration during wakefulness in patients with chronic heart failure. *Sleep Breath.* 2017;21(2):419-26.
35. Emdin M, Mirizzi G, Giannoni A, Poletti R, Iudice G, Bramanti F, et al. Prognostic Significance of Central Apneas Throughout a 24-Hour Period in Patients With Heart Failure. *J Am Coll Cardiol.* 2017;70(11):1351-64.
36. Borrelli C, Gentile F, Sciarrone P, Mirizzi G, Vergaro G, Ghionzoli N, et al. Central and Obstructive Apneas in Heart Failure With Reduced, Mid-Range and Preserved Ejection Fraction. *Front Cardiovasc Med.* 2019;6:125.
37. Suda S, Kasai T, Matsumoto H, Shiroshita N, Kato M, Kawana F, et al. Prevalence and Clinical Correlates of Sleep-Disordered Breathing in Patients Hospitalized With Acute Decompensated Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2018;34(6):784-90.
38. Basic K, Fox H, Spiesshofer J, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Improvements of central respiratory events, Cheyne-Stokes respiration and oxygenation in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Sleep Med.* 2016;27-28:15-9.
39. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1).
40. Brack T, Thuer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, et al. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest.* 2007;132(5):1463-71.
41. Tafelmeier M, Luft L, Zistler E, Floerchinger B, Camboni D, Creutzenberg M, et al. Central Sleep Apnea Predicts Pulmonary Complications After Cardiac Surgery. *Chest.* 2021;159(2):798-809.
42. Toledo C, Andrade DC, Lucero C, Schultz HD, Marcus N, Retamal M, et al. Contribution of peripheral and central chemoreceptors to sympatho-excitation in heart failure. *The Journal of Physiology.* 2017;595(1):43-51.
43. Narkiewicz K, Pesek CA, Borne PJHvd, Kato M, Somers VK. Enhanced Sympathetic and Ventilatory Responses to Central Chemoreflex Activation in Heart Failure. *Circulation.* 1999;100(3):262-7.
44. Wedewardt J, Bitter T, Prinz C, Faber L, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction. *Sleep Med.* 2010;11(2):137-42.
45. Kurtz A. Mechanosensorische Zuflüsse. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. *Physiologie. 9., vollständig überarbeitete Auflage: Georg Thieme Verlag; 2019.*
46. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013;591(5):1179-93.

47. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, et al. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J*. 2016;37(21):1695-703.
48. Giannoni A, Raglianti V, Mirizzi G, Taddei C, Del Franco A, Iudice G, et al. Influence of central apneas and chemoreflex activation on pulmonary artery pressure in chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2016;202:200-6.
49. Kurtz A. Einfluss des Sauerstoffdrucks auf die pulmonale Durchblutung. In: Pape H-C, Kurtz A, Silbernagl S, Hrsg. *Physiologie*. 9., vollständig überarbeitete Auflage: Georg Thieme Verlag; 2019.
50. Crystal GJ. Carbon Dioxide and the Heart: Physiology and Clinical Implications. *Anesth Analg*. 2015;121(3):610-23.
51. Javaheri S, Shukla R, Wexler L. Association of smoking, sleep apnea, and plasma alkalosis with nocturnal ventricular arrhythmias in men with systolic heart failure. *Chest*. 2012;141(6):1449-56.
52. Yang H, Sawyer AM. The effect of adaptive servo ventilation (ASV) on objective and subjective outcomes in Cheyne-Stokes respiration (CSR) with central sleep apnea (CSA) in heart failure (HF): A systematic review. *Heart Lung*. 2016;45(3):199-211.
53. Tamura A, Kawano Y, Naono S, Kotoku M, Kadota J. Relationship between beta-blocker treatment and the severity of central sleep apnea in chronic heart failure. *Chest*. 2007;131(1):130-5.
54. Olson LJ, Somers VK. Treating central sleep apnea in heart failure: outcomes revisited. *Circulation*. 2007;115(25):3140-2.
55. Passino C, Sciarrone P, Vergaro G, Borrelli C, Spiesshoefer J, Gentile F, et al. Sacubitril-valsartan treatment is associated with decrease in central apneas in patients with heart failure with reduced ejection fraction. *Int J Cardiol*. 2021;330:112-9.
56. Anastasopoulos DL, Chalkias A, Iakovidou N, Xanthos T. Effect of cardiac pacing on sleep-related breathing disorders: a systematic review. *Heart Fail Rev*. 2016;21(5):579-90.
57. Lüthje L, Renner B, Kessels R, Vollmann D, Raupach T, Gerritse B, et al. Cardiac resynchronization therapy and atrial overdrive pacing for the treatment of central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail*. 2009;11(3):273-80.
58. Akkanti B, Castriotta RJ, Sayana P, Nunez E, Rajapreyar I, Kumar S, et al. Ventricular assist devices and sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev*. 2017;35:51-61.
59. Agostoni P, Contini M, Vignati C, Del Torto A, De Vecchi Lajolo G, Salvioni E, et al. Acute Increase of Cardiac Output Reduces Central Sleep Apneas in Heart Failure Patients. *J Am Coll Cardiol*. 2015;66(22):2571-2.
60. Chowdhury A, Mathew R, Castriotta RJ. Sleep-disordered breathing in heart failure patients after ventricular assist device implantation and heart transplantation. *Panminerva Med*. 2017;59(3):221-9.
61. Abe H, Takahashi M, Yaegashi H, Eda S, Kitahara H, Tsunemoto H, et al. Valve repair improves central sleep apnea in heart failure patients with valvular heart diseases. *Circ J*. 2009;73(11):2148-53.
62. Müller-Redetzky H, Witzenrath M. Maschinelle Beatmung. In: Suttrop N, Möckel M, Siegmund B, Dietel M, Hrsg. *Harrisons Innere Medizin*. 20. Auflage. Berlin: ABW Wissenschaftsverlag GmbH; 2020. 2535-41.
63. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and

transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007;115(25):3173-80.

64. Javaheri S, Brown LK. Positive Airway Pressure Therapy for Hyperventilatory Central Sleep Apnea: Idiopathic, Heart Failure, Cerebrovascular Disease, and High Altitude. *Sleep Med Clin*. 2017;12(4):565-72.

65. Oates CP, Ananthram M, Gottlieb SS. Management of Sleep Disordered Breathing in Patients with Heart Failure. *Curr Heart Fail Rep*. 2018;15(3):123-30.

66. Pearse SG, Cowie MR. Sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(4):353-61.

67. Voigt J, Emani S, Gupta S, Germany R, Khayat R. Meta-Analysis Comparing Outcomes of Therapies for Patients With Central Sleep Apnea and Heart Failure With Reduced Ejection Fraction. *Am J Cardiol*. 2020;127:73-83.

68. Naughton MT. Ventilation in chronic congestive cardiac failure. In: Elliott MW, Nava S, Schönhofer B, editors. *Non-invasive ventilation and weaning: principles and practice*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2019. p. 341-52.

69. Archibald RS, Gray AJ. Acute heart failure syndrome. In: Elliott MW, Nava S, Schönhofer B, editors. *Non-invasive ventilation and weaning: principles and practice*. 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2019. p. 326-40.

70. Antonescu-Turcu A, Parthasarathy S. CPAP and bi-level PAP therapy: new and established roles. *Respir Care*. 2010;55(9):1216-29.

71. Farrell PC, Richards G. Recognition and treatment of sleep-disordered breathing: an important component of chronic disease management. *J Transl Med*. 2017;15(1):114.

72. D'Elia E, Ferrero P, Vittori C, Iacovoni A, Grosu A, Gori M, et al. Beneficial effects of adaptive servo-ventilation on natriuretic peptides and diastolic function in acute heart failure patients with preserved ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2019;23(1):287-91.

73. Woehrle H, Cowie MR, Eulenburg C, Suling A, Angermann C, d'Ortho MP, et al. Adaptive servo ventilation for central sleep apnoea in heart failure: SERVE-HF on-treatment analysis. *Eur Respir J*. 2017;50(2).

74. Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S, Sasayama S. Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart Vessels*. 2016;31(2):165-72.

75. Shetty S, Fernandes A, Patel S, Combs D, Grandner MA, Parthasarathy S. Unanticipated Nocturnal Oxygen Requirement during Positive Pressure Therapy for Sleep Apnea and Medical Comorbidities. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(1):73-9.

76. Costanzo MR. Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure-How to Screen, How to Treat. *Curr Heart Fail Rep*. 2020;17(5):277-87.

77. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S, Augostini R, Goldberg L, Holcomb R, et al. Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *The Lancet*. 2016;388(10048):974-82.

78. Costanzo MR, Ponikowski P, Coats A, Javaheri S, Augostini R, Goldberg LR, et al. Phrenic nerve stimulation to treat patients with central sleep apnoea and heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2018;20(12):1746-54.

79. Schwartz AR, Goldberg LR, McKane S, Morgenthaler TI. Transvenous phrenic nerve stimulation improves central sleep apnea, sleep quality, and quality of life regardless of prior positive airway pressure treatment. *Sleep Breath*. 2021.

80. Fox H, Oldenburg O, Javaheri S, Ponikowski P, Augustini R, Goldberg LR, et al. Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep*. 2019;42(11).
81. Respicardia Inc. remedē System [Internet]. Minnetonka (MN): Respicardia Inc.; 2021 [cited 2021 Jul 06]. Available from: <https://www.respicardia.com/remede-system/>.
82. Wan ZH, Wen FJ, Hu K. Dynamic CO₂ inhalation: a novel treatment for CSR-CSA associated with CHF. *Sleep Breath*. 2013;17(2):487-93.
83. Khayat RN, Xie A, Patel AK, Kaminski A, Skatrud JB. Cardiorespiratory effects of added dead space in patients with heart failure and central sleep apnea. *Chest*. 2003;123(5):1551-60.
84. Giannoni A, Baruah R, Willson K, Mebrate Y, Mayet J, Emdin M, et al. Real-time dynamic carbon dioxide administration: a novel treatment strategy for stabilization of periodic breathing with potential application to central sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2010;56(22):1832-7.
85. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):234-7.
86. Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Effect of ventilatory drive on carbon dioxide sensitivity below eupnea during sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1251-60.
87. Hu K, Li Q, Yang J, Hu S, Chen X. The effect of theophylline on sleep-disordered breathing in patients with stable chronic congestive heart failure. *Chin Med J (Engl)*. 2003;116(11):1711-6.
88. Andreas S, Reiter H, Luthje L, Delekat A, Grunewald RW, Hasenfuss G, et al. Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation*. 2004;110(15):2157-62.
89. Niewinski P, Janczak D, Rucinski A, Jazwiec P, Sobotka PA, Engelman ZJ, et al. Carotid body removal for treatment of chronic systolic heart failure. *Int J Cardiol*. 2013;168(3):2506-9.
90. Marcus NJ, Del Rio R, Schultz EP, Xia XH, Schultz HD. Carotid body denervation improves autonomic and cardiac function and attenuates disordered breathing in congestive heart failure. *J Physiol*. 2014;592(2):391-408.
91. Del Rio R, Marcus NJ, Schultz HD. Carotid chemoreceptor ablation improves survival in heart failure: rescuing autonomic control of cardiorespiratory function. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(25):2422-30.
92. Hu K, Li QQ, Yang J, Chen XQ, Hu SP, Wu XJ. The role of high-frequency jet ventilation in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2006;106(2):224-31.
93. Szollosi I, Roebuck T, Thompson B, Naughton MT. Lateral sleeping position reduces severity of central sleep apnea / Cheyne-Stokes respiration. *Sleep*. 2006;29(8):1045-51.
94. Pinna GD, Robbi E, La Rovere MT, Taurino AE, Bruschi C, Guazzotti G, et al. Differential impact of body position on the severity of disordered breathing in heart failure patients with obstructive vs. central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail*. 2015;17(12):1302-9.
95. Joho S, Oda Y, Hirai T, Inoue H. Impact of sleeping position on central sleep apnea/Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Sleep Med*. 2010;11(2):143-8.

96. Peacock WF, Hollander JE, Diercks DB, Lopatin M, Fonarow G, Emerman CL. Morphine and outcomes in acute decompensated heart failure: an ADHERE analysis. *Emerg Med J*. 2008;25(4):205-9.
97. Niroula A, Garvia V, Rives-Sanchez M, Quintos A, Decker M, Willes L, et al. Opiate Use and Escalation of Care in Hospitalized Adults with Acute Heart Failure and Sleep-disordered Breathing (OpiatesHF Study). *Ann Am Thorac Soc*. 2019;16(9):1165-70.
98. Aggarwal A, Esler MD, Morris MJ, Lambert G, Kaye DM. Regional sympathetic effects of low-dose clonidine in heart failure. *Hypertension*. 2003;41(3):553-7.
99. Sankri-Tarbichi AG, Grullon K, Badr MS. Effects of clonidine on breathing during sleep and susceptibility to central apnoea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2013;185(2):356-61.
100. Moorman AJ, Stratton JR, Levy WC. Clonidine therapy in patients with heart failure improves exercise efficiency, functional class and symptoms. *Int J Cardiol*. 2011;150(3):372-3.
101. Zhang Y, Cheng Z. Sympathetic inhibition with clonidine prolongs survival in experimental chronic heart failure. *Int J Cardiol*. 2000;73(2):157-62; discussion 63-4.
102. Aurora RN, Bista SR, Casey KR, Chowdhuri S, Kristo DA, Mallea JM, et al. Updated Adaptive Servo-Ventilation Recommendations for the 2012 AASM Guideline: "The Treatment of Central Sleep Apnea Syndromes in Adults: Practice Parameters with an Evidence-Based Literature Review and Meta-Analyses". *J Clin Sleep Med*. 2016;12(5):757-61.
103. Inami T, Lyons OD, Perger E, Yadollahi A, Floras JS, Chan CT, et al. Effect of Ultrafiltration on Sleep Apnea and Cardiac Function in End-Stage Renal Disease. *Am J Nephrol*. 2020;51(2):139-46.
104. Faisal SA, Apatov DA, Ramakrishna H, Weiner MM. Levosimendan in Cardiac Surgery: Evaluating the Evidence. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2019;33(4):1146-58.
105. Hansen MS, Andersen A, Nielsen-Kudsk JE. Levosimendan in pulmonary hypertension and right heart failure. *Pulmonary Circulation*. 2018;8(3):2045894018790905.
106. Javaheri S, Brown LK, Randerath W, Khayat R. SERVE-HF: More Questions Than Answers. *Chest*. 2016;149(4):900-4.
107. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, et al. Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(12):1577-87.
108. Reuter H, Herkenrath S, Tremml M, Halbach M, Steven D, Frank K, et al. Sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular diseases cannot be detected by ESS, STOP-BANG, and Berlin questionnaires. *Clin Res Cardiol*. 2018;107(11):1071-8.
109. Bauters FA, Loof S, Hertegonne KB, Chirinos JA, De Buyzere ML, Rietzschel ER. Sex-specific sleep apnea screening questionnaires: closing the performance gap in women. *Sleep Med*. 2020;67:91-8.
110. Mansukhani MP, Kolla BP, Wang Z, Morgenthaler TI. Effect of Varying Definitions of Hypopnea on the Diagnosis and Clinical Outcomes of Sleep-Disordered Breathing: A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(5):687-96.

111. Arzt M, Oldenburg O, Graml A, Erdmann E, Teschler H, Wegscheider K, et al. Phenotyping of Sleep-Disordered Breathing in Patients With Chronic Heart Failure With Reduced Ejection Fraction-the SchlaHF Registry. *J Am Heart Assoc.* 2017;6(12).
112. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, Beanlands R, Cantolla JD, Fitzpatrick M, et al. Design of the effect of adaptive servo-ventilation on survival and cardiovascular hospital admissions in patients with heart failure and sleep apnoea: the ADVENT-HF trial. *Eur J Heart Fail.* 2017;19(4):579-87.
113. Perger E, Lyons OD, Inami T, Smith S, Floras JS, Logan AG, et al. Predictors of 1-year compliance with adaptive servoventilation in patients with heart failure and sleep disordered breathing: preliminary data from the ADVENT-HF trial. *Eur Respir J.* 2019;53(2).
114. Tamisier R, Damy T, Davy JM, Verbraecken JA, Bailly S, Lavergne F, et al. Cohort profile: FACE, prospective follow-up of chronic heart failure patients with sleep-disordered breathing indicated for adaptive servo ventilation. *BMJ Open.* 2020;10(7):e038403.
115. Redline S. The impact of low flow nocturnal oxygen therapy on hospital admissions and mortality in patients with heart failure and central sleep apnea. 2018 Nov 19 [last updated 2021 Feb 11; cited 2021 May 26]. In: *ClinicalTrials.gov* [Internet]. Bethesda (MD): U.S. National Library of Medicine. 2000 - . Available from <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03745898> ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03745898.
116. Jaffuel D, Molinari N, Berdague P, Pathak A, Galinier M, Dupuis M, et al. Impact of sacubitril-valsartan combination in patients with chronic heart failure and sleep apnoea syndrome: the ENTRESTO-SAS study design. *ESC Heart Fail.* 2018;5(3):222-30.