

**Aus dem Herzzentrum der Universität zu Köln
Klinik und Poliklinik für Innere Medizin III
Direktor: Universitätsprofessor Dr. med. St. Baldus**

Evaluation von Patienten mit kardiovaskulärem Risikoprofil und ASV- Therapie

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
der Medizinischen Fakultät
der Universität zu Köln

vorgelegt von
Katja Schumann
Geburtsort Meerbusch

promoviert am
26. August 2022

Dekan: Universitätsprofessor Dr. med. G. R. Fink

1. Gutachter: Professor Dr. med. W. Randerath

2. Gutachter: Professor Dr. med. C. Zobel

Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Dissertationsschrift ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe; die aus fremden Quellen direkt oder indirekt übernommenen Gedanken sind als solche kenntlich gemacht.

Bei der Auswertung des Materials habe ich Unterstützungsleistungen von folgender Person erhalten:

Dr. rer. nat. Marcel Treml, Mitarbeiter des wissenschaftlichen Instituts.

Weitere Personen waren an der geistigen Herstellung der vorliegenden Arbeit nicht beteiligt. Insbesondere habe ich nicht die Hilfe einer Promotionsberaterin/eines Promotionsberaters in Anspruch genommen. Dritte haben von mir weder unmittelbar noch mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeiten erhalten, die in Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertationsschrift stehen.

Die Dissertationsschrift wurde von mir bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Ich erkläre hiermit, dass ich die Ordnung zur Sicherung guter wissenschaftlicher Praxis und zum Umgang mit wissenschaftlichem Fehlverhalten (Amtliche Mitteilung der Universität zu Köln AM 24/2011) der Universität zu Köln gelesen habe und verpflichte mich hiermit, die dort genannten Vorgaben bei allen wissenschaftlichen Tätigkeiten zu beachten und umzusetzen.

Die in dieser Arbeit zugrundeliegenden Daten sind nach entsprechender Anleitung durch Herrn Prof. Dr. Winfried Randerath von mir selbst und Dr. rer. nat. Marcel Treml im Schlaflabor der Klinik für Pneumologie, Allergologie, Zentrum für Schlaf- und Beatmungsmedizin in Solingen gesammelt und ausgewertet worden.

Köln, den 31.08.2021

Unterschrift:

Katja Schumann

Danksagung

Mein besonderer Dank geht an Winfried Randerath für die Unterstützung, Betreuung und Förderung bei diesem Projekt.

Ich danke meinem Mann David und meinen Kindern Mila und Lara für ihre Geduld, Unterstützung, Motivation und Rücksichtnahme.

Außerdem danke ich meinen Eltern Margit und Christian Geisler für ihre Unterstützung und Förderung.

Sie haben maßgeblichen Anteil an meinem beruflichen und persönlichen Werdegang.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	5
1 Zusammenfassung.....	6
2 Einleitung	7
2.1 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom	7
2.1.1 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Epidemiologie	7
2.1.2 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Symptomatik.....	7
2.1.3 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Pathophysiologie	8
2.1.4 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Kardiovaskuläre Konsequenzen	9
2.1.5 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: American Academy of Sleep Medicine- (AASM) Definition.....	10
2.1.6 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Phänotypen	10
2.1.7 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Therapie	11
2.2 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom	13
2.2.1 Zentralen Schlafapnoe- Syndroms: Epidemiologie	13
2.2.2 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Symptomatik.....	14
2.2.3 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: American Academy of Sleep Medicine- (AASM) Definition.....	15
2.2.4 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Pathophysiologie	18
2.2.5 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Therapie	19
2.2.6 Positive Airway Pressure (PAP)	21
2.3 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom und Herzinsuffizienz	24
2.4 PAP bei systolischer Herzinsuffizienz.....	24
2.5 SERVE- HF	26
2.5.1 Validität von SERVE- HF.....	27
2.6 Fragestellung	29
3 Diskussion.....	30
3.1 Hauptergebnisse	30
3.2 Prävalenz SERVE- HF Kriterien	31
3.3 Mortalität und kardiovaskuläres Risiko	31
3.4 Ereignisdifferenzierung.....	34
3.5 Schlussfolgerung.....	35
3.6 Limitationen.....	35
4 Literaturverzeichnis	37
5 Anhang.....	46
5.1 Publikation der Arbeit in ERS Open Research.....	47

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic positive airway pressure
ASV	Adaptive Servoventilation
BMI	Body-Mass-Index
BPAP	Bilevel positive airway pressure
CO ₂	Kohlendioxid
CPAP	Continuous positive airway pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSR	Ceyne- Stokes- Respiration
HF	Herzinsuffizienz
HFpEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion
HFrEF	Herzinsuffizienz mit eingeschränkter linksventrikulärer Ejektionsfraktion
ICSD	International classification of sleep disorders
LVF	Linksventrikuläre Funktion
LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NREM	Non-Rapid-Eye-Movement Schlaf
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PaCO ₂	Kohlenstoffdioxid- Partialdruck
PaO ₂	Sauerstoff- Partialdruck
PB	Periodische Atmung
Pcrit	Kritischer Verschlussdruck
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid-Eye-Movement Schlaf
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
TE-CSA	Treatment-emergent central sleep apnea (therapieassoziierte zentrale Schlafapnoe)
UKPS	Unterkieferprotusionsschiene

1 Zusammenfassung

Die Adaptive Servoventilation (ASV) galt lange als Goldstandard zur Behandlung des zentralen Schlafapnoesyndroms (CSA). Sie hat sich effektiv gezeigt zur Behandlung von schlafbezogenen Atemstörungen, Verbesserung der Lebensqualität und der kardialen Surrogatparameter. Seit der Veröffentlichung der SERVE- HF Studie wurde die Nutzung der ASV- Therapie stark eingeschränkt.

Das Ziel unserer Studie ist die klinische Relevanz der SERVE- HF Studie zu überprüfen. Es soll geklärt werden, wie viele Patienten in einer echten ASV-Kohorte die strikten Einschlusskriterien von SERVE- HF erfüllen. Außerdem soll abgeschätzt werden, welches individuelle Risiko für die Patienten besteht, die eine ASV- Therapie nutzen.

Insgesamt wurden 293 Patienten eingeschlossen, die zwischen 1998 und 2015 eine ASV- Therapie erhielten. Die Mehrheit unseres Patientenkollektivs, die mit ASV therapiert wurde, hatte mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (87%). Eine Herzinsuffizienz bestand bei 118 (40,3%) der Patienten und 47 (16,0%) hatten dabei eine Ejektionsfraktion (EF) < 45%. Bei 28 (9,6%) dieser Patienten lag eine prädominante CSA vor. Bei 20 (6,8%) Patienten lag eine mittelgradig eingeschränkte linksventrikuläre Pumpfunktion (LVEF) vor (LVEF 30-45%) und bei 8 Patienten (2,7%) war die Pumpfunktion hochgradig eingeschränkt (LVEF < 30%). 3 Patienten, die das Risikoprofil der SERVE- HF- Studie aufwiesen, sind verstorben. Alle verstorbenen Patienten hatten eine LVEF < 30%. Es liegt kein Anhalt für eine erhöhte Mortalität unserer Studiengruppe vor und nur ein geringer Teil der Patienten erfüllte die strikten Einschlusskriterien von SERVE- HF.

2 Einleitung

2.1 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom

2.1.1 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Epidemiologie

Das obstruktive Schlafapnoe- Syndrom (OSAS) ist die häufigste schlafbezogene Atmungsstörung und betrifft vor allem Menschen im mittleren bis höheres Lebensalter. In der Wisconsin Sleep Cohort wiesen 2-4% der Erwachsenen im Alter von 30- 60 Jahren eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) auf. Dabei waren 58% der Patienten übergewichtig [1]. Heute leiden in den USA 13% der Männer und 6% der Frauen an einer OSA [2]. Die Prävalenz ist in den letzten 20 Jahren um 14- 55% gestiegen [2]. Patienten mit Herz- Kreislauferkrankungen haben eine zwei bis dreifach höhere Prävalenz [2]. In der HypnoLaus- Studie konnte gezeigt werden, dass Männer etwa doppelt so häufig betroffen sind wie Frauen. Eine Zunahme der Prävalenz wird mit zunehmendem Alter beobachtet [3]. Zu den Risikofaktoren zählen die Adipositas, das männliche Geschlecht, ein höheres Lebensalter, der postmenopausale Status, sowie Veränderungen des Oropharynx und des Gesichtsschädels. Weitere Risikofaktoren stellen das Rauchen, der Alkoholkonsum, die Schwangerschaft und Erkrankungen wie das polyzystische Ovarialsyndrom oder die Akromegalie dar [4, 5].

2.1.2 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Symptomatik

Die OSA wird durch repetitive Verlegung der oberen Atemwege charakterisiert, was zu wiederkehrenden Desaturationen und einer deutlichen Schlafragmentierung führt. Daraus ergibt sich eine erhöhte Tagesschläfrigkeit, die sich häufig in Form von Sekundenschlaf und Monotonieintoleranz manifestiert. Dies kann zum Auftreten von Persönlichkeitsveränderungen, Depressionen, verminderter kognitiver Leistungsfähigkeit und Lebensqualität führen. Weitere klassische Leitsymptome sind morgendliche Kopfschmerzen, fremdbeobachtete Atemaussetzer, Schnarchen, nächtliches Erwachen mit Dyspnoe und nächtliche Palpitationen [6].

Die Tagesschläfrigkeit wird von den Patienten sehr unterschiedlich wahrgenommen. So zeigte sich, dass keine Korrelation zwischen der Schwere der OSA und der Tagesschläfrigkeit besteht, was dazu führt, dass die OSA bei Fehlen einer Tagesschläfrigkeit nicht ausgeschlossen werden kann. 25% der Patienten weisen eine erhöhte Tagesschläfrigkeit auf,

25% der Patienten berichten von insomnischen Beschwerden, 25% weisen beide der genannten Beschwerden auf und weitere 25% haben keine dieser Symptome. Patienten mit erhöhter Tagesschläfrigkeit haben ein drei- bis siebenfach erhöhtes Unfallrisiko und insgesamt eine schlechte Prognose [4,7].

2.1.3 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Pathophysiologie

Die OSA ist durch eine wiederholte partielle oder vollständige Verlegung der oberen Atemwege während des Schlafs gekennzeichnet. Daraus resultiert ein verminderter (Hypopnoe) oder vollständig unterbrochener (Apnoe) Atemfluss, so dass es wiederholt zu Desaturationen kommt. Unterbrochen wird die Apnoe durch Kontraktion der dilatorischen Rachenmuskulatur, die zum Öffnen des Pharynx führt und häufig mit Weckreaktionen (Arousals) assoziiert ist. Für eine obere Atemwegsobstruktion prädisponieren unter anderem eine Makroglossie, vergrößerte Rachenmandeln oder Adenoide, ein vergrößerter Halsumfang und ein tief liegender weicher Gaumen [1]. Zudem kommt es durch eine Adipositas zu einer Einlagerung von Fett im Bereich des oberen Atemwegs mit konsekutiver Einengung des Lumens. Patienten mit einer OSA zeigten in Computertomographie - Aufnahmen engere obere Atemwege als Patienten ohne OSA und wiesen verändertes Weichteilgewebe im Rachen auf [8]. In der Studie von Fogel et al. konnte gezeigt werden, dass OSA- Patienten am Tag einen erhöhten Muskeltonus des Musculus genioglossus aufweisen, der für das Offenhalten der oberen Atemwege verantwortlich ist. Während die Patienten wach sind, führt der erhöhte Muskeltonus zur Durchgängigkeit des Pharynx. Beim Übergang in den Schlaf kommt es auch beim Gesunden zum Verlust des Muskeltonus und somit potenziell zu einer Instabilität der Atmung [9]. Erschlafft bei engen pharyngealen Strukturen der Musculus genioglossus, kommt es zur teilweisen oder kompletten Unterbrechung des Atemflusses. Dem „Rapid- Eye-Movement- Schlaf“ (REM- Schlaf) kommt eine besondere Bedeutung zu. Es ist das Schlafstadium mit dem niedrigsten Muskeltonus. Dies führt dazu, dass die gegenregulatorische Tonuserhöhung des M. genioglossus als Antwort auf eine Hyperkapnie oder Druckschwankungen in diesem Schlafstadium ausbleibt [10]. Aus diesem Grund kommen die schwersten obstruktiven Ereignisse auch häufig im REM- Schlaf vor.

Während einer obstruktiven Hypopnoe oder Apnoe muss der Patient eine erhöhte Atemarbeit aufbringen, um den Atemwegwiderstand der verengten pharyngealen Strukturen zu

überwinden. Dies führt zu der so genannten paradoxen Atmung, die durch gegenläufige Exkursionen von Thorax und Abdomen infolge erhöhter Atmungsanstrengungen gegen verschlossene Atemwege gekennzeichnet ist. Typische Merkmale der OSA in der Polysomnographie umfassen die Gegenläufigkeit der thorakalen und abdominellen Exkursionen, Schnarchen und ein abgeflachtes Flow- Signal, das so genannte Flattening [11].

Um die Kollapsibilität der oberen Atemwege zu quantifizieren, gilt als Goldstandard die Messung des Pharyngeal critical closing pressure (Pcrit). Der kritische Verschlussdruck (Pcrit) ist der intraluminale Druck, unterhalb dessen die oberen Atemwege kollabieren und der Atemfluss unterbrochen wird. Es handelt sich also um den Druck, der von extern appliziert werden muss, um eine Unterbrechung des Atemflusses zu erzeugen. Dieser Druck kann je nach funktioneller und anatomischer Situation negativ oder positiv sein. Beim Gesunden liegt er etwa bei -15cm Wassersäule. Beim OSAS- Patienten hingegen liegt der kritische Verschlussdruck deutlich höher. Je nach Schweregrad der Erkrankung bei -1,6 bis +2,4 cm Wassersäule [12].

2.1.4 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Kardiovaskuläre Konsequenzen

Die OSA geht mit einer Vielzahl an kardiovaskulären und metabolischen Erkrankungen einher. Physiologisch sinken während des Schlafes der Sympathikotonus, der Blutdruck und die Herzfrequenz. Bei Patienten mit einer OSA kommt es infolge wiederholter Arousals zur Unterbrechung des Schlafes, so dass es keine physiologische Schlafarchitektur mehr gibt [13].

Die Atemanstrengung gegen verschlossene obere Atemwege hat starke intrathorakale Druckschwankungen zur Folge. Diese sind mit Arousals assoziiert, so dass es zu einer Schlaffragmentierung kommt mit einer gesteigerten Sympathikusaktivierung, oxidativem Stress, vaskulärer Inflammation und einer endothelialen Dysfunktion. Aufgrund dieser Pathomechanismen geht die OSA mit einem erhöhten Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen und einer erhöhten Mortalität einher [14]. Häufig leiden die Patienten an einer schwer einstellbaren arteriellen Hypertonie. Etwa 50% der therapierefraktären arteriellen Hypertonien sind durch eine nicht therapierte OSA bedingt [15]. Außerdem weisen OSA-Patienten eine erhöhte Insulinresistenz auf [16].

2.1.5 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: American Academy of Sleep Medicine- (AASM) Definition

Um die Kriterien einer Apnoe zu erfüllen, muss eine Verminderung des Atemflusses um mindestens 90% des Basisniveaus vorliegen, über eine Dauer von mindestens 10 Sekunden. Für eine Hypopnoe muss eine Minderung des Flowsignals für mindestens 10 Sekunden um 30% vorhanden sein und von einer Desaturation von mindestens 3% oder einem Arousal begleitet sein.

Zur Diagnosestellung OSA muss bei einem AHI zwischen 5 und 14,9/h mindestens eines der folgenden Symptome vorliegen. Starke Schläfrigkeit, teils mit unerwünschten Schlafphasen während des Tages, nichterholsamer Nachtschlaf, nächtliches Erwachen mit Erstickungsangst oder fremdbeobachtete nächtliche Atempausen oder lautes Schnarchen. Alternativ dazu gilt laut AASM die Diagnose als gesichert, wenn mehr als 15 vorwiegend obstruktive respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf vorliegen.

Das obstruktive Schlafapnoe Syndrom wird in drei Schweregrade eingeteilt, die sich an der Anzahl der respiratorischen Ereignisse orientiert. Apnoen und Hypopnoen werden zu einem Apnoe/Hypopnoe- Index (AHI) zusammen gefasst, der die Anzahl der respiratorischen Ereignisse pro Schlafstunde angibt. Laut AASM liegt bei einem AHI von 5-14,9/h eine leichtgradige OSA vor, bei 15-29,9/h eine mittelgradige und bei einem AHI von mehr als 30/h eine schwergradige OSA vor [17].

2.1.6 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Phänotypen

Nach der beschriebenen AASM- Definition wird der Schweregrad einer OSA nach dem AHI eingeteilt. Da es sich aber bei der OSA um ein sehr heterogenes Krankheitsbild handelt, bei dem das Maß der Endorganschädigung, die Schwere der Symptomatik und das Therapieansprechen sehr unterschiedlich sind, geriet die alleinige Einteilung basierend auf dem AHI zunehmend in Kritik. Bei Patienten mit einem AHI >15/h bestünde laut AASM- Definition eine Therapieindikation. In der Gesamtbevölkerung ist die Prävalenz eines AHI >15/h mit 23,4% bei Frauen und 49,7% bei Männer sehr hoch. Hinzu kommt, dass es erst bei

einem AHI > 20/h zu Komorbiditäten, wie dem metabolischen Syndrom, Diabetes mellitus und arterieller Hypertonie kommt [3]. In neueren Studien wurde gezeigt, dass es keine Korrelation zwischen dem AHI und der Ausprägung der Symptomatik gibt [18]. Zu dem konnte in randomisierten Studien gezeigt werden, dass bisher kein Therapievorteil für die CPAP-Therapie bei nicht- schläfrigen Patienten im Vergleich zur konventionellen Therapie der kardiovaskulären Grunderkrankungen nachgewiesen werden konnte [19]. Aus diesen Gründen wurde eine Einteilung gesucht, die prognoserelevante Faktoren besser zusammenfasst. Es wurde daher die Einteilung nach Phänotypen vorgeschlagen, in der Symptomatik und Endorganschäden berücksichtigt werden. So soll das individuelle Risiko der Erkrankung, aber auch der therapeutische Nutzen besser abgeschätzt werden können [20].

2.1.7 Obstruktives Schlafapnoe- Syndrom: Therapie

2.1.7.1 Anpassung des Lebensstils

Bestimmte Lebensgewohnheiten können die OSA verstärken. Daher sollte an erster Stelle eine ausführliche Patientenschulung erfolgen. In leichten bis mittelschweren Fällen der OSA kann bei einer Anpassung des Lebensstils eine deutliche Reduktion der obstruktiven respiratorischen Ereignisse erzielt werden. Bei übergewichtigen Patienten sollte das Erreichen und Halten des Normalgewichtes angestrebt werden. Eine deutliche Reduktion des Gewichtes führt häufig zur Besserung der OSA. Außerdem sollten Raucher eine Rauchentwöhnung durchführen. Dazu gibt es keine eindeutige Studienlage, es wird aber dennoch von einem positiven Effekt auf die OSA ausgegangen. Auch Alkoholkonsum kann sowohl die Dauer, als auch die Anzahl der OSA verstärken. Daher sollten OSA- Patienten vier Stunden vor dem Schlafengehen keinen Alkohol mehr konsumieren [21]. Da diese Maßnahmen oft nicht ausreichen, werden andere Therapieoptionen benötigt [22].

2.1.7.2 Positive Airway Pressure- Therapie (PAP- Therapie)

Goldstandard ist die Positivdruckatmung (positive airway pressure= PAP). Durch das Aufrechterhalten eines intraluminalen Positivdrucks wird die Obstruktion der oberen Atemwege überwunden. Im Gegensatz zu anderen Therapieoptionen, sind PAP- Verfahren unabhängig von der genauen Lokalisation der Obstruktion effektiv [23].

Es gibt verschiedene PAP- Einstellungen, die gewählt werden können. Die einfachste und kostengünstigste Therapie ist die der kontinuierliche Positivdruckatmung (Continuous positive airway pressure, CPAP), bei der durch die Erhöhung des intraluminalen Drucks, der oberhalb des Umgebungsdruckes liegt, obere Atemwegsobstruktionen verhindert werden. Dieser Druck bleibt im Verlauf einer Therapienacht immer gleich. Bei der automatischen CPAP- Therapie (automatic positive airway pressure, APAP) verändert ein Gerätealgorithmus den applizierten Druck automatisch, abhängig vom Grad der aktuell vorliegenden Obstruktion. Im Verlauf der Nacht variiert das Positivdruckniveau also, abhängig von der Obstruktion. Beim BPAP (Bilevel positive airway pressure) gibt es zwei unterschiedliche Druckniveaus, ein niedriges während der Expiration und ein höheres während der Inspiration. Durch die Druckdifferenz wird das Atemzugvolumen erhöht [24, 25]. Die BPAP- Therapie ist für seltene Fälle vorbehalten. Sie kommt dann zum Einsatz, wenn trotz sehr hoher Drücke (> 15mbar) bei CPAP- oder APAP- Therapie keine zufriedenstellende Suppression der obstruktiven Ereignisse erreicht wird oder ein Hypoventilationssyndrom vorliegt [25].

2.1.7.3 Alternativen der PAP- Therapie

Eine andere Therapieoption stellt die Unterkieferprotusionsschiene (UKPS) dar. Durch die Schiene kommt es zu einer Vorverlagerung des Unterkiefers (Protrusion), die die oberen Atemwege erweitert. In der Studie von Vanderveken et al. wurden bei 51 Patienten verblindet die Therapieadhärenz und Effektivität der UKPS untersucht. Dabei zeigte sich eine Reduktion des AHI um 50%, sowie eine durchschnittliche Nutzungsdauer von 6,6 Stunden/ Nacht [26]. Da eine Messung zur Nutzung sehr aufwendig ist, gibt es wenige Daten zur Compliance. In der Studie von Banhiran et al. konnte gezeigt werden, dass die UKPS den AHI nicht im gleichen Maße senken, wie eine CPAP- Therapie. Allerdings scheint die Compliance bei der UKPS höher als bei CPAP- Geräten zu sein, so dass bei milder bis moderater OSA eine UKPS

als gleichwertig angesehen wird. Zum Einsatz kommt die UKPS daher heutzutage vor allem bei Patienten mit einem Body-Mass-Index (BMI) $< 30 \text{ m}^2$, einer leicht- bis mittelschweren OSA und lageabhängiger Schlafapnoe [27]. Werden diese Kriterien nicht erfüllt, kann die UKPS dennoch eingesetzt werden, ist dann in der Regel einer CPAP-Therapie aber unterlegen [28].

Eine weitere Alternative zur PAP-Therapie ist die sogenannte Hypoglossus-Stimulation. Dabei handelt es sich um einen Neurostimulator, der über die Stimulation des N. hypoglossus zu einer Kontraktion des M. genioglossus führt. Diese Kontraktion führt zu einer Vorverlagerung der Zunge und damit zu einer Zunahme des Pharynxdiameters. Ein implantierter Drucksensor am Thorax nimmt die Atemexkursion der Inspiration und Expiration wahr und synchronisiert die Impulsabgabe mit der Atmung. Vor Implantation des Neurostimulators muss eine gründliche Selektion der Patienten stattfinden, um den gewünschten Therapieerfolg zu sichern [29]. Explizit muss ein konzentrischer Kollaps des oberen Atemweges schlafendoskopisch ausgeschlossen werden. In einer prospektiven Studie von Woodson et al. wurden 126 Patienten eingeschlossen, um das 3-Jahres-Outcome von OSA-Patienten mit Hypoglossus-Stimulation zu beobachten. Eingeschlossen wurden Patienten mit einem AHI von 20-50/Stunde, einem BMI $< 30 \text{ kg/m}^2$ und ineffektiv dilatierenden oberen Atemwegsmuskulatur. Dabei zeigte sich eine gute Compliance und eine Reduktion des AHI von 28,2/h auf 8,7/h nach 12 Monaten auf 6,2/h nach 36 Monaten [30].

2.2 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom

2.2.1 Zentralen Schlafapnoe- Syndroms: Epidemiologie

Die Zentrale Schlafapnoe (CSA) ist deutlich seltener als die OSA. Etwa 5-10% der Patienten in Schlaflaboren haben eine CSA [31]. Frauen sind deutlich seltener betroffen als Männer. Die CSA ist mit einer Reihe an neurologischen und internistischen Erkrankungen assoziiert. Dazu zählen Läsionen des Hirnstamms, degenerative, vaskuläre, demyelinisierende oder traumatische Ereignisse. Zudem tritt die CSA bei renalen und kardialen Erkrankungen, vor allem bei der Herzinsuffizienz (HF) mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (LVF) auf. Typischerweise zeigt sich in diesen Fällen eine CSA mit periodischer Atmung [32]. In Höhen oberhalb von 1600 Metern tritt auch bei Gesunden eine CSA auf. Durch eine Hypoxie bedingte Hyperventilation kommt es zu einem Abfall des Kohlendioxids, so dass eine respiratorische

Alkalose entsteht. Durch den niedrigen PaCO₂ kommt es zur CSA [33]. Auch unter Opiaten oder Psychopharmaka kann eine CSA auftreten, sowie bei Säuglingen mit geringem Geburtsgewicht [32].

Besonders häufig tritt die CSA bei Patienten mit Herzinsuffizienz auf. Sie ist assoziiert mit einer eingeschränkten systolischen, aber auch einer eingeschränkten diastolischen linksventrikulären Funktion [34]. Durch die gestiegene Lebenserwartung war die Herzinsuffizienz bereits 2015 die häufigste Ursache für stationäre Behandlungen, mit 444.632 Fällen jährlich. Laut statistischen Bundesamts ist die Herzinsuffizienz die dritthäufigste Todesursache, mit 47.414 Todesfällen jährlich [35]. Unter Berücksichtigung, dass 40% der Patienten mit einer Herzinsuffizienz eine CSA aufweisen, zeigt sich, dass auch die CSA einen großen Stellenwert einnimmt [36]. Dabei scheint die CSA ein negativer Prädiktor für eine erhöhte Mortalität zu sein. Ob die CSA ursächlich zu dieser erhöhten Mortalität beiträgt oder nur Marker der Schwere der Herzinsuffizienz ist, ist bislang noch nicht abschließend geklärt. Fest steht, dass die Schwere der CSA mit der Ausprägung der Herzinsuffizienz korreliert [37].

2.2.2 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Symptomatik

Das klinische Bild zeigt sich bei der CSA sehr variabel, da es mit vielen unterschiedlichen prädisponierenden Faktoren einhergeht. Einige Patienten berichten über eine verminderte Leistungsfähigkeit sowie Konzentrationsschwierigkeiten, die häufig fälschlicherweise anderen Grunderkrankungen zugeschrieben werden. Die unregelmäßige Atmung wird häufig fremdanamnestisch nicht wahrgenommen. Während der Hyperventilation kann es durch hohe Strömungsgeschwindigkeiten jedoch zu vermehrten Atmungsgeräuschen kommen. Wegen der hohen Prävalenz des Schnarchens bei Erwachsenen kann es zusammen mit der CSA auftreten. Schnarchen schließt eine CSA somit nicht aus, ist aber dennoch, im Gegensatz zur OSA, nicht typisch. Es können aber auch Symptome wie plötzliches und gehäuftes Aufwachen, teils mit Erstickungsangst oder ein unruhiger Schlaf bestehen. Oft zeigt sich die CSA aber symptomarm [38].

2.2.3 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: American Academy of Sleep Medicine- (AASM) Definition

Das zentrale Schlafapnoe- Syndrom zeichnet sich durch ein intermittierendes Ausbleiben der zentralnervösen Aktivierung der Atemmuskulatur aus, die zu einem Atemstillstand führt. Laut Definition der American Academy of Sleep Medicine (AASM) muss über einen Zeitraum von mindestens 10 Sekunden zur Erfüllung der Kriterien einer Apnoe das Atemflusssignal um mindesten 90% des Ausgangswertes fallen. Dabei fehlt bei der CSA im Gegensatz zur OSA jegliche Atemanstrengung. Eine Hypopnoe ist definiert als Reduktion des Flowsignals um mindestens 30% des Ausgangswertes über mindestens 10 Sekunden begleitet von einer Entsättigung um mindestens 3% oder einem Arousal. Schnarchen, eine paradoxe Atmung oder Flattening sind Charakteristika einer obstruktiven Hypopnoe und sollten abgegrenzt sein. Zur Erfüllung der Diagnosekriterien müssen mindestens fünf zentrale Apnoen oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf vorliegen. Eine Sonderstellung nimmt mit ihrem pathognomonischen Atemmuster die periodische Atmung ein. Sie zeichnet sich durch ein klassisches zyklisches Crescendo- Decrescendo Muster aus. Diese muss mit den geforderten fünf zentralen respiratorischen Ereignissen assoziiert sein. Ein Zyklus muss aus mindestens drei konsekutiven zentralen Apnoen/ Hypopnoen bestehen, die durch das typische periodische Muster voneinander abgrenzbar sind, sowie eine Zyklusdauer von nicht weniger als 40 Sekunden haben. Typischerweise tritt die periodische Atmung im Non- REM Schlaf auf [39].

2.2.3.1 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Phänotypen-Einteilung nach ICSD- 3

In der International Classification of sleep disorders (ICSD-3) wird die CSA in drei Gruppen eingeteilt, basierend auf dem Atemmuster und der Grunderkrankung: 1. Primäre CSA, 2. CSA mit und ohne CSR, 3. Treatment emergent CSA (TE- CSA). Für alle dieser Gruppen werden folgende Kriterien zusätzlich von der ICSD gefordert: ein $AHI > 5/h$, das Vorkommen von überwiegend zentralen Ereignissen und das Vorliegen von mindestens einem der Symptome: Schläfrigkeit, Insomnie, Erwachen mit Kurzatmigkeit, fremdbeobachtete Atemaussetzer und Schnarchen [39].

1) Bei der primären CSA handelt es sich um ein sehr seltenes Krankheitsbild, bei der die Ursache unbekannt ist. Sowohl zu Häufigkeit, Symptomen, als auch zu Auswirkungen können

nur wenig Aussagen gemacht werden, da systematische Untersuchungen fehlen. Die obengenannten Kriterien müssen zur Diagnosestellung erfüllt werden. Internistische und neurologische Grunderkrankungen sowie Hypoventilationssyndrome und Medikamenteneinfluss müssen zuvor ausgeschlossen werden. Häufig liegt bei der primären CSA eine erhöhte Chemosensitivität vor. Auf einen Anstieg des CO₂- Partialdrucks folgt eine übersteigerte Atemantwort. Es kommt zu einer Hyperventilation, gefolgt von einer Hypokapnie. Fällt der CO₂-Partialdruck unter die Apnoeschwelle kommt es schließlich zur zentralen Apnoe. Eine Therapieindikation besteht nur bei symptomatischen Patienten. Es gibt sehr unterschiedliche Therapieansätze. In einigen Fällen konnte der Einsatz von Zolpidem und Acetazolamid das Auftreten von Arousals und zentralen Ereignissen reduzieren. Aus dem Bereich der PAP- Verfahren zeigt sich die CPAP- Therapie in etwa 50% der Fälle effektiv. Die BPAP- Therapie mit Hintergrundfrequenz stellt eine gute Therapieoption dar mit suffizienter Suppression der zentralen Apnoen dar [40].

2) Die zweite Gruppe fasst verschiedene Formen der CSA mit und ohne periodische Atmung zusammen. Die Einteilung erfolgt in Abhängigkeit der Ursache. Sie entsteht durch Medikamenteneinnahme, Höhengaufenthalte oder im Zusammenhang mit Komorbiditäten. Auch hier müssen die zuvor genannten Kriterien erfüllt sein, mit Ausnahme der CSA mit periodischer Atmung, da diese oft symptomarm verläuft. Die CSA bei Höhengaufenthalt tritt ab einer Höhe von mehr als 1600 Metern auf und wird auch als High Altitude Central Sleep Apnea (HACSA) bezeichnet. Ursächlich für dieses Phänomen ist der niedrige Sauerstoffpartialdruck bei zunehmender Höhe. Dies führt zu einer Hypoxämie, gefolgt von einer kompensatorischen Hyperventilation. Dies hat eine respiratorische Alkalose mit erniedrigtem pCO₂ unterhalb der Apnoeschwelle zur Folge. Verhindert werden kann die HACSA durch einen langsamen Aufstieg nicht, allerdings begünstigt ein schneller Aufstieg das Auftreten der HACSA. Der Einsatz von Acetazolamid und Dexamethason hat sich in wenigen Studien wirksam gezeigt [41].

Die medikamenten- assoziierte CSA stellt eine sehr heterogene Gruppe der sekundären CSA dar. Die verschiedenen Medikamente nehmen einen sehr unterschiedlichen Einfluss auf die CSA. Eine Form der medikamenten- assoziierten CSA wird durch Opiate verursacht. Neben den zentralen respiratorischen Ereignissen treten unter Opiateinfluss auch obstruktive Apnoen, Hypoventilation mit Hyperkapnie und Hypoxämie auf. Bei Opiateinnahme tritt die sogenannte ataktische Atmung auf, die ein stark wechselndes Muster von Atemamplitude und Frequenz darstellt. Über zentrale Neuronen im Hirnstamm und der Medulla oblongata hemmen

Opiate den Atmeartrieb. Zusätzlich reduzieren hohe Opiatdosen die Aktivität von pharyngealen und laryngealen sowie der thorako- abdominellen Atemmuskulatur, was zu einem erniedrigten Atemminutenvolumen, einem erhöhten Atemwegwiderstand und einer erniedrigten thorakalen Compliance führt. Zusätzlich hemmen Opiate die hypoxische Atemantwort [42]. Trotz stark steigendem Einsatz von Opiaten ist eine Einschätzung der Prävalenz von opiat- induzierter CSA sehr schwierig, da sie nicht systematisch erfasst wurden. Um diese Form der sekundären CSA zu therapieren, sollte zunächst versucht werden, die Opiatdosis zu reduzieren oder abzusetzen. Gelingt dies nicht, können PAP- Therapien zum Einsatz kommen, die ein eher heterogenes Bild zeigen bezüglich des Therapieerfolgs. Dabei scheint eine suffiziente Einstellung am ehesten mit einem ASV- Gerät möglich zu sein [43].

Ein weiteres Medikament, das das Auftreten von CSA begünstigt, ist Natriumoxybat, das zur Therapie der Narkolepsie eingesetzt wird. Pharmaka wie Triazolam, Acetazolamid und Zolpidem hingegen wirken dem CSA entgegen durch Veränderung des pH im Liquor cerebrospinalis, der Sensitivität der Chemorezeptoren und der Konsolidierung des Schlafs [44].

Eine wichtige Subgruppe der sekundären CSA stellt die der CSA im Zusammenhang mit kardiovaskulären Erkrankungen dar. Diese werden in einem separaten Teil behandelt.

3) Die dritte Gruppe ist die Treatment- emergent CSA (CSA- TE). Sie tritt insbesondere zu Beginn einer Therapie der OSA mit einer Positivdruckatmung auf. Das gilt sowohl für die Therapie mit CPAP, APAP als auch für BPAP ohne Hintergrundfrequenz. Zur Diagnosesicherung muss eine klare Analyse der PSG vor Therapieeinleitung vorliegen, andere Ursachen oder Erkrankungen müssen ausgeschlossen werden und der Verlauf der CSA muss genau beobachtet werden. Vor der Einleitung der PAP- Therapie bestehende zentrale Ereignisse fallen somit nicht unter eine CSA- TE. Auch eine CSA, die unter PAP- Therapie neu auftritt und nach einiger Zeit der Therapienutzung wieder verschwinden, sind komplexen pathophysiologischen Vorgängen geschuldet und zählen nicht zu der klassischen CSA-TE. Nach Ausschluss von Fehldiagnosen ergibt sich eine Prävalenz der CSA- TE von 5-10% [45].

2.2.4 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Pathophysiologie

Durch Ausbleiben der zentralnervösen Aktivierung der Atmungsmuskulatur während des Schlafes kommt es zum Aussetzen der Atmung. Ursächlich dafür ist zum einen die Atmungsregulation und das damit eng verknüpfte Herz- Kreislauf- System. Die Regulation der Atmung erfolgt durch ein komplexes System aus Chemorezeptoren an verschiedenen Orten im Körper. Aus zentralen und peripheren Chemorezeptoren des Hirnstamms und des Glomus caroticus gelangen Informationen zu Partialdrücken von Sauerstoff, Kohlendioxid und pH zum Atemzentrum. Die Folge ist dann eine Steigerung oder Inhibition des Atemantriebs. In der Medulla oblongata und der Pons ist das Atemzentrum lokalisiert, welches für den Atmungsrhythmus zuständig ist. Von dort gehen Efferenzen an das Diaphragma und andere Atmungsmuskeln, wobei sich typische neuronale Entladungsmuster während der Inspiration und der Expiration zeigen. Bei der periodischen Atmung kommt es initial zu einer Hyperventilation durch einen gesteigerten Atemantrieb. Dies führt zu einer Hypokapnie, bis es zum Unterschreiten der Apnoeschwelle kommt. Reflektorisch wird der Atemantrieb inhibiert, um eine Normokapnie zu erreichen. Daraus resultiert eine Hypo- oder Apnoe, wodurch der PaCO₂ wieder steigt und somit der Atemantrieb wieder gesteigert wird. So entsteht das klassische Muster aus sich abwechselnder Hypo- und Hyperventilation. Durch wiederholte Arousals entsteht eine deutliche Schlafragmentierung [46]. Lange wurde angenommen, dass Arousals eine entscheidende Rolle haben bei der Beendigung von respiratorischen Ereignissen. Die Arbeiten von Younes zeigten jedoch, dass kein kausaler Zusammenhang zwischen Arousals und der Beendigung eines respiratorischen Ereignisses besteht, sondern viel mehr von einer Koexistenz gesprochen werden muss. Die Position der Arousals kann sehr unterschiedlich sein und ein respiratorisches Ereignis kann auch ganz ohne Arousals enden [47].

Verstärkt wird die zuvor beschriebene Pathophysiologie durch eine Herzinsuffizienz. Zum einen liegt durch ihre kardiale Grunderkrankung ein vermindertes Herzzeitvolumen vor, so dass Informationen über Partialdrücke verzögert von den Chemorezeptoren an das Atemzentrum geleitet werden. Außerdem liegt bei Patienten mit einer CSA eine gesteigerte Sensibilität der Chemorezeptoren vor. So kommt es zu einer überschießenden Atemantwort auf Veränderungen der Partialdrücke von Kohlendioxid und Sauerstoff. Gelangt zusätzlich die Information über Partialdrücke verzögert zum Hirnstamm erfolgt die Gegenregulation ebenfalls verzögert [48].

2.2.4.1 Loop gain

Der Begriff Loop gain kommt aus dem Ingenieurwesen. Das Modell des Loop gains im schlafmedizinischen Kontext, beschreibt die gegenregulatorische Reaktion des Atemzentrums auf ein respiratorisches Ereignis. Werden in den zentralen Chemorezeptoren hohe Kohlenstoffdioxid- Werte gemessen, führt das zu einem verstärkten Atemantrieb mit einer Erhöhung des Atemminutenvolumens. Werden im umgekehrten Fall niedrige Kohlendioxidwerte ermittelt, wird der Atemantrieb gemindert und das Atemminutenvolumen sinkt [49]. In Abhängigkeit des Ausmaßes der Gegenregulation ist der Loop gain entweder hoch oder niedrig.

Laut Wellmann et al. wird die Empfindlichkeit und Reagibilität der Atemregulation von drei Komponenten bestimmt. Eines ist das sogenannte Plant gain. Dieses wird von der Lunge, dem Blut und dem Gewebe gebildet, die die Menge des vorhandenen Kohlendioxids und die Kapazität bestimmen, das vorhandene Kohlendioxid abzuatmen. Einflussgrößen sind z.B. das Lungenvolumen oder die Thoraxanatomie. Die zweite Komponente ist das sogenannte Feedback gain. Dieses beschreibt die Empfindlichkeit der Chemorezeptoren auf Veränderungen der Blutgase und die Weiterleitung an das Atemzentrum. Einfluss darauf nimmt vor allem die Kreislaufzeit, da sie entscheidend dafür ist, wie schnell Veränderungen der Blutgase weitergeleitet werden. Die dritte Komponente stellt das Controller gain dar. Es steht für das Atemzentrum im Hirnstamm, der die Gegenregulation auf die Informationen aus den Chemorezeptoren, bestimmt. Personen mit einem hohen Loop gain neigen durch sehr starke gegenregulatorische Bemühungen eher dazu, eine periodische Atmung zu entwickeln [50].

2.2.5 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom: Therapie

2.2.5.1 Sauerstoff

Die Gabe von Sauerstoff ist eine einfache und kostengünstige Behandlungsoption, um Hypoxämien zu vermindern und die myokardiale Funktion zu verbessern. Die Idee bei der Sauerstoffgabe ist es, durch Vermeidung von Hypoxämien auch eine überschießende Reaktion der peripheren Chemorezeptoren auf einen niedrigen paO_2 zu verhindern. So soll es

durch Sauerstoffgabe zu seltenerem Auftreten von periodischer Atmung kommen und die CO₂ Sensitivität der Chemorezeptoren gesenkt werden [51]. Die Studienlage gibt ein inhomogenes Bild wieder. Zum einen heißt es, dass der AHI durch die Sauerstoffapplikation den AHI um 50% senkt. In der Studie von Sasayama et al wurden herzinsuffiziente Patienten mit Sauerstoff therapiert und mit Patienten verglichen, die Raumluft erhielten. Dabei zeigte sich, dass es seltener zu Entsättigungen kam und die kardiale Leistung verbessert wurde [52]. Gegensätzliche Ergebnisse zeigten sich in der Studie von Gold et al. Hier zeigte sich ein vermehrtes Vorkommen von obstruktiven Ereignissen, sowie keine Besserung der Klinik oder der somnologischen Parameter. Durch die Gabe von 2-4 Litern Sauerstoff pro Minute bei Patienten mit HFrEF (Heart failure with reduced ejection fraction) konnte die Anzahl zentraler respiratorischer Ereignisse gesenkt werden. Dabei kommt es zu einem konstanten Sauerstoffgehalt im Blut bei persistierender periodischer Atmung [53]. Durch die fehlenden Entsättigungen, erfüllen die respiratorischen Ereignisse nicht die Kriterien, um als Hypopnoen gewertet zu werden. So kommt es formal zu einer Besserung des AHI. In verschiedenen Studien konnte keine Besserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) festgestellt werden [54].

Diskutiert wird auch, ob die Gabe von Sauerstoff bei der CSA eine hypoxische Präkonditionierung und somit eine myokardiale Neovaskularisation verhindert. Dies ist bei der chronischen Hypoxämie in Form von sich ausbildenden Kollateralkreisläufen infolge hochgradiger Koronararterienstenosen gezeigt worden, für die intermittierende systemische Hypoxämie gibt es jedoch keine zuverlässigen Daten.

2.2.5.2 Respiratorische Stimulantien

Zu respiratorischen Stimulantien zählt der Phosphodiesterasehemmer Theophyllin und der Carbonanhydrasehemmer Acetazolamid. Beide führen über eine verminderte Rückresorption von Bicarbonat zu einer metabolischen Azidose. Dies wiederum führt zu einem gesteigertem Atemantrieb, um die metabolische Azidose respiratorisch zu kompensieren. Insbesondere Theophyllin steigert die Atemantwort auf eine Hypoxie. Der Einsatz, insbesondere bei kardial vorerkrankten Patienten ist durch eine geringe therapeutische Breite umstritten. Zu beiden Medikamenten gibt es wenige Langzeitstudien. Bei Herzinsuffizienz- Patienten senken sie die

Anzahl an respiratorischen Ereignissen. Dennoch gibt es keine Empfehlung zum Einsatz dieser Stimulantien, da Daten zur langfristigen Sicherheit fehlen [55, 56].

2.2.6 Positive Airway Pressure (PAP)

Bevor eine PAP- Therapie bei Patienten eingeleitet wird, sollte zunächst kritisch die Möglichkeit einer Optimierung der Behandlung von vorliegenden Grunderkrankungen erfolgen. Es gibt unterschiedliche Formen der Positivdruckatmung.

2.2.6.1 Continuous positive airway pressure (CPAP)

Die Continuous positive airway pressure (CPAP) führte in verschiedenen Studien bei Patienten mit CSA und CSR zu einer deutlichen Reduktion des AHI um bis zu 50% und einer verbesserten LVF sowie der klinischen Symptome [57, 58]. Zudem kommt es bei Herzinsuffizienz- Patienten zu einer geringeren Sympathikus Aktivierung und geringeren Spiegeln von Herzinsuffizienz- Biomarkern wie (NT-)Pro- BNP [59]. Dies spiegelt sich allerdings grundsätzlich nicht in einer Verbesserung des transplantatfreien Überlebens wider. In der CanPAP Studie konnte gezeigt werden, dass sich zwar die Anzahl der Hypopnoen und der Enttächtigungen, die linksventrikuläre Funktion (LVF), der Norepinephrin- Spiegel sowie die klinischen Symptome verbesserten, aber ein Überlebensvorteil konnte auch hier nicht gezeigt werden [60]. Bei einer Senkung des AHI auf unter 15/h, konnte bei Patienten mit HFrEF im Rahmen einer post-hoc- Analyse hingegen ein Anstieg der LVEF und ein verbessertes transplantationsfreies Überleben gezeigt werden. Bei Patienten mit HFrEF und einem MAD <60 mmHg können schwere Nebenwirkungen auftreten. Daher sollte vor Einleitung der CPAP- Therapie eine gründliche Selektion stattfinden [61]. Insbesondere Patienten mit schweren klinischen Beschwerden, wie Tagesschläfrigkeit und Auftreten von obstruktiven Ereignissen, können bei suffizienter Reduktion des AHI von der CPAP- Therapie profitieren [62].

Das sehr unterschiedliche Ansprechen auf CPAP bei CSA wurde von Sands et al. weitergehend untersucht. Dort zeigte sich bei tierexperimentellen Untersuchungen, dass ein hoher Loop gain mit einem schlechten Ansprechen auf CPAP assoziiert ist. Umgekehrt zeigte

sich bei einem niedrigen Loop gain ein besseres Ansprechen auf die CPAP- Therapie [63]. Trotz aller Erkenntnisse und Limitationen bleibt CPAP der erste Schritt zur CSA- Therapie [64].

2.2.6.2 Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP)

Die Bilevel Positive Airway Pressure (BPAP)- Therapie arbeitet grundsätzlich mit zwei Druckstufen. Einem niedrigeren EPAP während der Expiration und einem höheren IPAP für die Inspiration. Im BPAP- S Modus triggert der Patient entsprechend die Inspiration sowie die Expiration und erhält durch das Gerät die eingestellte Druckunterstützung. Fehlt dieser Trigger, wie es bei einem fehlendem Atemantrieb bei der CSA der Fall ist, wird durch das Gerät auch keine Druckunterstützung zur Inspiration generiert. Es kommt zu einer Apnoe. Daher wurde der BPAP- ST Modus eingeführt, der bei ausbleibendem Trigger eine Apnoeventilation durchführt, bis der Patient wieder selbst beginnt zu atmen. Kommt es im BPAP- S Modus zu einer Hyperventilation, so dass der Kohlendioxid- Partialdruck unterhalb der Apnoeschwelle sinkt, kann sich das Ausmaß einer respiratorischen Störung noch verschlimmern [64]. In der Studie von Noda et al. wurde gezeigt, dass BPAP ohne Hintergrundfrequenz keinen Vorteil gegenüber CPAP bietet [65]. Dennoch zeigte sich in der randomisierten Studie von Fietze, dass mit der BPAP- Therapie bei Patienten mit HFREF zu einem ähnlichen Anstieg der LVEF kam, wie unter der ASV- Therapie [66]. In einer randomisierten, kontrollierten Studie von Dellweg et al. zeigte sich, dass sowohl BPAP mit Hintergrundfrequenz, als auch ASV die zentralen und obstruktiven Ereignisse bei Patienten mit CSA- TE suffizient unterdrückten. Die ASV- Therapie zeigte sich der BPAP- Therapie jedoch langfristig überlegen [67].

2.2.6.3 Adaptive Servoventilation (ASV)

Die adaptive Servoventilation (ASV) ist eine Modifikation der BPAP- Therapie. Seit Anfang des 21. Jahrhunderts wurde die ASV als eine neue Form der nichtinvasiven Positivdruckatmung auf den Markt gebracht. Sie wurde zur Therapie von zentralen und komplexen Schlafapnoesyndromen eingeführt. Bei dieser Form der PAP- Therapie wird entweder das Atemminutenvolumen oder der Atemfluss kontinuierlich gemessen, um so die passenden Druckeinstellungen zu ermitteln. Das Gerät passt den IPAP entsprechend dem gewählten

Zielparameter an und kann so respiratorische Ereignisse verschiedener Ursachen effektiv unterdrücken. Dadurch dass sich die Druckunterstützung antizyklisch zum Atemmuster des Patienten verhält und durch das Vorhandensein einer Hintergrundfrequenz, werden CSA und CSR suffizient verhindert. Auch der EPAP wird automatisch angepasst, um sich an veränderte Bedingungen anzupassen und somit eine Obstruktion der oberen Atemwege zu verhindern. Die ASV- Therapie hat sich als sehr effektiv herausgestellt, muss aber auch von einem erfahrenen Anwender bedient werden, um die Einstellungen richtig an den Patienten anzupassen [68].

Beim Auftreten von periodischer Atmung werden die Beatmungsdrücke an das Atemmuster des Patienten angepasst. Das heißt, dass während einer Hyperventilation der inspiratorische Druck gesenkt wird, um ein kleineres Tidalvolumen zu erreichen. So soll ein Abfall des PaCO_2 verhindert werden. Umgekehrt kommt es in den Phasen der Hypoventilation oder während Apnoen zu einer vermehrten geräteseitigen Ventilation, um so einen Anstieg des CO_2 - Gehalts zu verhindern.

In der prospektiven multizentrischen randomisierten, kontrollierten Studie von Javaheri et al. aus dem Jahr 2011 wurden die ASV- Gerätetypen BiPAP autoSV gegen das neuere Modell BiPAP autoSV Advanced miteinander verglichen. Dabei supprimierte das neue ASV- Gerät die respiratorischen Ereignisse effektiver, als das Vorgängermodell. Das autoSV Advanced Modell hat einige Neuerungen. Es hat einen integrierten Pneumotachographen, der zu Therapiebeginn den Luftstrom für vier Minuten misst, so dass ein Zielwert festgelegt werden kann. Über diese Funktion wird dann der IPAP ermittelt. Wird kein ausreichender Atemfluss gemessen, gibt das Gerät eine Druckunterstützung hinzu, um einen ausreichenden Atemfluss zu erreichen. Der maximale IPAP liegt bei 30 mbar. Atmet der Patient also suffizient spontan und das Gerät misst einen ausreichenden Atemfluss, kann der IPAP bis auf das EPAP Niveau gesenkt werden. Das BiPAP autoSV Gerät hat einen minimalen IPAP von 3 mbar, was in der Phase einer Hyperventilation diese weiter verstärkt. Der EPAP ist im Bereich von 4- 25 mbar variabel. Auch dieser passt sich dem Patienten an. Tritt z.B. Schnarchen oder Hinweise für Obstruktion der oberen Atemwege auf, wird der EPAP automatisch angehoben. Es können aber auch feste EPAP- Werte gemäß der vorherigen CPAP- Titration eingestellt werden. Auch bezüglich der Hintergrundfrequenz hat das Advanced Modell eine Neuerung. Die Hintergrundfrequenz orientiert sich an der Ausgangsatemfrequenz des Patienten. Bei dem Vorgängermodell musste diese manuell eingestellt werden und veränderte sich nicht während der nächtlichen Nutzung [69].

Die ASV- Therapie unterdrückt das CSA effektiver als andere Therapien, wie Sauerstoff, CPAP oder BPAP. Bei Patienten mit HFrEF und hypokapnischer CSA konnte der CO₂ Gehalt konstant gehalten werden. Auch obstruktive Hypopnoen und Apnoen konnte durch eine Aufrechterhaltung des Expirationsdruckes suffizient unterdrückt werden [70].

2.3 Zentrales Schlafapnoe- Syndrom und Herzinsuffizienz

Kardiovaskuläre Erkrankungen stehen in einem engen Zusammenhang mit schlafbezogenen Atemstörungen. Im Gegensatz zur OSA ist die CSA aber nicht ursächlich für kardiale Erkrankungen, sondern eine Folgeerkrankung. Die Herzinsuffizienz mit erhaltener oder eingeschränkter LVF trägt zur Entstehung von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei [65].

HF- Patienten haben eine hohe Prävalenz von CSA, insbesondere einer CSA und periodischer Atmung. Patienten mit einer HF und CSA haben ein deutlich reduziertes transplantatfreies Überleben im Vergleich zu Patienten, die allein an einer Herzinsuffizienz erkrankt sind [71]. In verschiedenen Studien konnte eine erhöhte Mortalität bei Koexistenz von HF und CSR gezeigt werden. Als ursächlich für die erhöhte Mortalität wurde zum einen die Schwere der Atemstörung genannt, als auch die Zeit, in der die Sauerstoffsättigung niedriger als 90% war [72]. Auch das Auftreten von malignen Herzrhythmusstörungen wird als Ursache für eine erhöhte Mortalität benannt [73]. Patienten mit einer HF und CSR zeigen nicht immer die klassischen Symptome nächtlicher Atemstörungen. So können Leitsymptome wie Schläfrigkeit, Schnarchen und häufiges nächtliches Erwachen fehlen, so dass eine systematische Erfassung von respiratorischen Parametern, wie der Atemfluss und die Sauerstoffsättigung bei Risikopatienten, als sinnvoll betrachtet werden [74].

2.4 PAP bei systolischer Herzinsuffizienz

Der Einsatz von PAP- Verfahren bei Herzinsuffizienz sollte vor Therapiebeginn kritisch geprüft werden. Zuvor sollte sichergestellt werden, dass die Therapie der Herzinsuffizienz nicht weiter optimiert werden kann. Denn eine gesteigerte LVEF und eine Reduzierung des pulmonalkapillären Wedge- Druckes (PCWP) führen zu einer Besserung der CSA.

Der Einsatz der CPAP- Therapie bei periodischer Atmung (PB) wurde in vielen klinischen Studien untersucht. Die größte unter diesen war die CanPAP Studie (Canadian PAP for HF and CSA), eine multizentrische randomisiert kontrollierte Studie. Dabei wurde der Effekt einer neueingeleiteten CPAP- Therapie bei CSA durch HF an 258 Patienten untersucht. Dabei zeigte sich, dass CPAP bei 53% der Untersuchten suffizient den AHI senken konnte. 43% der Patienten hatten unter CPAP allerdings noch einen AHI $> 15/h$ und waren damit nicht suffizient therapiert. Durch die CPAP- Therapie konnte zwar eine verbesserte linksventrikuläre Funktion (LVF), eine verbesserte 6- Minuten Gehstrecke und der Sympathikusaktivität erreicht werden, dies spiegelte sich aber leider nicht in einer Verbesserung des transplantatfreien Überlebens wider. In der Arbeit von Arzt et al. wurde die Gruppe der Therapieversager (AHI $> 15/h$) mit den Patienten, die erfolgreich mit CPAP therapiert werden konnten (AHI $< 15/h$) hinsichtlich des transplantatfreien Überlebens verglichen. Bei suffizienter Therapieeinstellung (AHI $< 15/h$) wurde eine niedrigere Mortalität festgestellt [75]. Dabei scheint das Therapieansprechen abhängig vom loop gain (LG) zu sein. Bei einem LG von 1,10 liegt ein gutes Therapieansprechen auf CPAP vor. Der LG wiederum ist abhängig von vom Schlafstadium und der Schlafposition. So nimmt der LG von N1 nach N3 signifikant ab. In Rückenlage ist der loop gain zudem höher als in anderen Schlafpositionen [76].

Um auch die hohe Anzahl an Therapieversagern durch CPAP effektiv therapieren zu können, wurde die ASV- Therapie eingeführt. Lange galt sie als Goldstandard bei der CSA- CSR. Diese Form der Positivdruckatmung passt sich am besten an die sich ändernden Bedingungen an und hält den CO_2 - Spiegel am konstantesten. In verschiedenen Metaanalysen wurden die Langzeitergebnisse von ASV auf die Herzfunktion bei Patienten mit HFREF und CSA- CSR untersucht. Dabei konnte eine Besserung sowohl der LVEF, als auch der 6- Minuten- Gehstrecke und des Herzinsuffizienzmarkers pro- BNP unter ASV- Therapie gezeigt werden [77, 78, 79, 80, 81]. Im September 2015 zeigte die SERVE- HF Studie als erste randomisiert kontrollierte Studie überraschend ein konträres Ergebnis. Im sekundären Endpunkt konnte eine erhöhte Mortalität unter ASV- Therapie bei herzinsuffizienten Patienten gezeigt werden, so dass diese Therapieform obsolet erschien. Dies soll im Weiteren genauer diskutiert werden.

2.5 SERVE- HF

Im September 2015 publizierten Cowie et al. die internationale, multizentrische, randomisiert-kontrollierte Studie Adaptive Servoventilation for Central Sleep Apnoea in Systolic Heart Failure (SERVE- HF). Eingeschlossen wurden 1325 Patienten, die randomisiert entweder der Studiengruppe oder der Kontrollgruppe zugeteilt wurden. Die Kontrollgruppe erhielt lediglich eine leitliniengerechte Therapie der Herzinsuffizienz. Die Interventionsgruppe erhielt zusätzlich eine Therapie der CSA mit einem ASV- Gerät. Die Einschlusskriterien wurden als Alter > 22 Jahre, eine seit mehr als 12 Monaten bestehende Herzinsuffizienz mit einer EF < 45%, sowie einer NYHA Klassifikation von III oder IV, oder NYHA II mit mehr als einem Herzinsuffizienz- assoziiertem Krankenhausaufenthalt in den letzten 24 Monaten und einer leitliniengerechten Therapie der Herzinsuffizienz, festgelegt. Außerdem musste eine prädominante CSA mit einem AHI >15/h und ein zentraler AHI >10/h vorliegen, bei dem mehr als 50% der Apnoen zentraler Genese waren [82]. Die weiteren folgende Merkmale der Probanden wurden dokumentiert: Diabetes mellitus, ischämische und nicht- ischämische Herzinsuffizienz, initialer EKG- Rhythmus, Herzschrittmacher, verschiedene implantierte Defibrillatoren, Hämoglobin, Creatinin, die 6- Minuten- Gehstrecke, sowie die Medikation mit ACE- Hemmern, Betablocker, Aldosteronantagonisten, Diuretika, Herzglykoside und Antiarrhythmika [82].

Als Intervention wurde die Adjustierung der ASV- Therapie im stationären Setting unter Polysomnographie- oder Polygraphie- Kontrolle beschrieben. Als EPAP wurden mit 5 mbar gestartet und manuell angepasst, bis keine obstruktiven Ereignisse mehr auftraten. Als IPAP wurde mit einem Minimum von 3 mbar und höchstens 10 mbar begonnen. Auch dieser wurde angepasst, sodass keine zentralen Ereignisse mehr auftraten. Es sollte eine Fullface- Maske verwendet werden. Es wurde eine nächtliche Mindestnutzungszeit von 5h für 7 Tage der Woche bestimmt. Als adäquate Nutzungsdauer wurden 3h pro Nacht gewertet. Ziel war es, den AHI auf weniger als 10 respiratorische Ereignisse zu senken, innerhalb von 14 Tagen nach Beginn der ASV- Therapie.

Als primäre Endpunkte wurden Tod aus jeglichen Ursachen, eine lebensrettende kardiovaskuläre Intervention (Herztransplantation, Linksventrikulärer Assist Device, kardiopulmonale Reanimation nach Kreislaufstillstand oder Schockabgabe bei maligner Arrhythmie) oder ungeplante Krankenhauseinweisungen wegen Verschlechterung der Herzinsuffizienz festgelegt. Falls der primäre Endpunkt sich als neutral erweisen sollte, wurden

als erster sekundärer Endpunkt (Kriterien des primären Endpunktes, statt Mortalität aus jeglichem Grund wurde die Mortalität aufgrund von kardiovaskulären Ereignissen) und ein zweiter sekundärer Endpunkt (Kriterien des primären Endpunktes, Krankenhauseinweisungen aus jeglichem Grund ersetzen die herzinsuffizienzbedingten Krankenhauseinweisungen) festgelegt. Als zusätzliche Endpunkte wurde die Zeit bis zum Tod aus jeglichem Grund, die Zeit bis zum Tod durch kardiovaskuläre Ereignisse, Änderungen der NYHA- Klassifikation sowie der 6- Minuten- Gehstrecke bestimmt.

Ein Follow- up fand nach 2 Wochen, nach 3 und 12 Monaten, sowie alle 12 Monate bis Beendigung der Studie statt. Alle 6 und 12 Monate fand ein telefonischer Kontakt zu den Patienten statt. Die ASV- Gruppe erhielt zusätzlich an den Kontrollterminen eine PSG. Zusätzlich wurden die Daten der ASV- Geräte ausgelesen.

Die Studie ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen der ASV- und der Kontrollgruppe im primären Endpunkt. Allerdings war die Gesamtmortalität (24,4 vs. 29,3%), sowie die Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse (19,9 vs. 24,8%), in der ASV- Gruppe signifikant höher [82].

2.5.1 Validität von SERVE- HF

Bei der SERVE- HF Studie handelt es sich um eine internationale, multizentrische, randomisierte, fallbezogene Studie. Positiv hervor zu heben ist die hohe Fallzahl, ein internationales Patientenkollektiv aus europäischen und außereuropäischen Ländern und die Randomisierung der Patienten. Es gibt klar definierte Endpunkte, eine detaillierte Angabe von Ein- und Ausschlusskriterien und von den Autoren wird eine strukturelle Gleichheit der beiden Gruppen angegeben. Im primären Endpunkt zeigte sich kein Unterschied zwischen ASV- und Kontrollgruppe. Als Ergebnis einer post- hoc- Analyse zeigte sich als sekundärer Endpunkt eine erhöhte Gesamtmortalität, sowie eine erhöhte Mortalität durch kardiovaskuläre Ereignisse in der Interventionsgruppe. Die Autoren diskutieren in diesem Zusammenhang einen kompensatorischen Effekt der CSR bei HFrEF und kardiovaskuläre Schädigungen durch sehr hohe intrathorakale Drücke. Für diese Hypothese gibt es allerdings wenig wissenschaftliche Grundlagen [83].

Bei genauer Betrachtung fallen einige Mängel der Studie auf. So wurde von den Autoren als Einschlusskriterium eine mindestens mittelgradig eingeschränkte LVF angegeben. Sieht man sich die Daten näher an, fällt auf, dass in der Kontrollgruppe die LVF von 9- 71% und in der Studiengruppe von 10- 54% reichen. Somit erfüllen einige Studienteilnehmer die genannten Einschlusskriterien nicht, da sie eine HFpEF (Heart failure with preserved ejection fraction) haben. Ob bei diesen Patienten ebenfalls ein erhöhtes Mortalitätsrisiko vorliegt, wurde nicht weitergehend geprüft. Bei 126 Teilnehmern der Kontrollgruppe und 130 Patienten der Interventionsgruppe fehlten die sehr bedeutende Angaben zur LVF komplett. Als weitere Schwäche der Studie ist das Ausscheiden von Patienten zu betrachten. 87 Patienten der Kontrollgruppe schieden frühzeitig aus. Viele von ihnen erhielten dann eine ASV- Therapie. 85 Patienten der ASV- Kohorte schieden frühzeitig aus. 168 beendeten die ASV- Therapie vor Studienende und 21 Patienten der ASV- Gruppe erhielten nie ein Gerät. Hinsichtlich der Mortalität wäre es wichtig gewesen, wie viele Patienten tatsächlich auch eine Intervention erhalten haben. Auch die Nutzung des ASV- Geräts war gering. Nach 12 Monaten betrug die durchschnittliche Nutzungsdauer pro Nacht 3,4 Stunden, nach 48 Monaten nur noch 3,2 Stunden und bleibt damit weit hinter den Empfehlungen von einer Mindestnutzungsdauer von 4 Stunden pro Nacht, idealerweise aber 6 Stunden pro Nacht. Das Mortalitätsrisiko in Bezug auf die nächtliche Nutzungsdauer wurde nicht weiter untersucht.

Ein weiterer Kritikpunkt ist der Einsatz des ASV- Modells. In der SERVE- HF Studie wurden die ASV- Geräte der ersten Generation verwendet, die mittlerweile nicht mehr hergestellt werden [84]. Dieses Gerätemodell hat nur einen festgelegten EPAP, im Gegensatz zu den neueren Modellen, bei denen sich der EPAP sich den im nächtlichen Verlauf veränderten oberen Atemwegsobstruktionen anpasst. Sowohl in der Kontroll- als auch in der ASV- Gruppe waren 20% des AHI durch obstruktive Ereignisse verursacht. Somit lässt sich vermuten, dass keine adäquate Einstellung des EPAP vorlag. Gestützt wird diese Vermutung durch eine sehr breite Streuung des AHI. Insbesondere bei herzkranken Patienten kann es durch Flüssigkeitsverschiebungen zu starken Veränderungen der zugrundeliegenden Atmungsstörung mit einem höheren Anteil an obstruktiven Ereignissen während des nächtlichen Verlaufs kommen [85, 86]. Im nächtlichen Verlauf können durch diese Volumenverschiebungen vermehrt obstruktive Ereignisse auftreten, so dass eine dynamische Anpassung des endexpiratorischen Druckniveaus essenziell ist. Nach 3 Monaten lag der durchschnittliche AHI bei 71/h, nach 6 Monaten bei 51/h, nach 12 Monaten bei 46/h, nach 24 Monaten bei 61/h und bei der Kontrolle nach 48 Monaten bei 38/h. Somit ist von keiner adäquaten Therapieeinstellung auszugehen. Auch die Zeit, bei der die Sauerstoffsättigung

unter 90% lag durchschnittlich bei 18 Minuten und mehr, was ebenfalls auf eine inadäquate Therapieeinstellung zurückzuführen ist.

Nach einem Jahr erfolgte die Therapiekontrolle nur noch jährlich. So blieben schlecht eingestellte Patienten lange unerkannt. Den Daten kann man entnehmen, dass zu Therapiebeginn etwa 80% der schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) durch zentrale Atmungsstörungen verursacht wurden. Während des Therapieverlaufs sank dieser Anteil auf 40%, so dass 60% der SBAS obstruktiver Genesen waren. Mit einem nicht-variablen EPAP konnten obstruktive Ereignisse nicht suffizient therapiert werden. Javaheri et al. gehen davon aus, dass es zu sehr hohen Spitzendrücken gekommen sein könnte, als es durch das ASV-Gerät während obstruktiver Ereignisse zu einer Drucksteigerung kam, bis sich der verschlossene Atemweg öffnete. Die sehr hohen Spitzendrücke könnten mit einer Verschlechterung der hämodynamischen Situation verbunden sein [83].

Unter Kritik steht auch, dass das verwendete ASV-Gerät einen minimalen IPAP von 3 mbar hat, was in der Situation einer Hyperventilation diese noch weiter verschlimmert. Die neue Generation der ASV-Geräte kann den IPAP auf 0 mbar reduzieren.

Um den genauen Zusammenhang der Ergebnisse von SERVE- HF zu verstehen, müssen weitere Analysen der Ergebnisse erfolgen, sowie Ergebnisse neuer Studien abgewartet werden.

2.6 Fragestellung

Die Adaptive Servoventilation (ASV) hat sich effektiv gezeigt zur Behandlung von schlafbezogenen Atemstörungen, Verbesserung der Lebensqualität und der kardialen Surrogatparameter. Seit der Veröffentlichung der SERVE- HF Studie wurde die Nutzung der ASV-Therapie stark eingeschränkt.

Das Ziel unserer Studie ist die klinische Relevanz von SERVE- HF Studie zu überprüfen. Es sollte geklärt werden, wie viele Patienten in einer echten ASV-Kohorte die strikten Einschlusskriterien von SERVE- HF erfüllen. Es sollte abgeschätzt werden, welches individuelle Risiko diese Patienten haben, die eine ASV-Therapie nutzen.

3 Diskussion

3.1 Hauptergebnisse

In der SERVE- HF Studie wird der Einfluss von ASV mit der alleinigen Herzinsuffizienztherapie bezüglich kardialer Ereignisse und der Mortalität bei Patienten mit einer prädominanten CSA und einer HFrEF < 45% verglichen. Obwohl sich der primäre Endpunkt als neutral erwies, zeigte sich eine erhöhte Gesamtmortalität und eine höhere Zahl an kardiovaskulären Komplikationen in der Interventionsgruppe. Dies führte zu Sicherheitswarnungen durch Gesundheitsbehörden und Herstellern. Die SERVE- HF Einschlusskriterien wurden generell zur Kontraindikation für die Nutzung einer ASV- Therapie verallgemeinert. Obwohl die Einschlusskriterien klar formuliert wurden, entstand die Sorge bei vielen Ärzten eine ASV überhaupt noch anzuwenden, auch wenn Patienten die Risikokonstellation nicht erfüllten. So bezweckt die hier vorliegende Studie zum einen die Risikopatienten zu identifizieren, um für sie eine klinische Lösung zu finden. Zweitens sollte die klinische Relevanz von SERVE- HF in einer echten Patientenpopulation geklärt werden.

Aus der Analyse unserer Daten ergaben sich folgende Ergebnisse:

- 1) Die Mehrheit des Patientenkollektivs (87%) wies mindestens eine kardiovaskuläre Komorbidität auf und 40,3% litten an einer Herzinsuffizienz. Allerdings lag bei nur 9,6% der Untersuchten eine HFrEF < 45% in Kombination mit einer prädominanten CSA vor, so dass nur eine Minderheit die Einschlusskriterien der SERVE- HF Studie erfüllten.
- 2) Unter den 293 untersuchten Patienten gab es drei Todesfälle. Alle drei hatten eine hochgradig eingeschränkte LVEF (<30%). Es kam zu keiner erhöhten Mortalität im Zusammenhang von einer CSA unter ASV- Therapie.
- 3) Die Mehrheit der Patienten konnte die ASV- Therapie weaternutzen.
- 4) Die Schläfrigkeit, gemessen an der ESS konnte in der HF Gruppe signifikant gesenkt werden von 7,8 (4,5) vor Therapiebeginn auf 5,4 (3,7) ($p = < 0,001$).

3.2 Prävalenz SERVE- HF Kriterien

Zwischen 1998 und 2015 erhielten in unserer Klinik 293 Patienten eine ASV- Therapie. 255 dieses Patientenkollektivs litt zwar an mindestens einer kardiovaskulären Grunderkrankung, allerdings erfüllten nur 28 (9,6%) dieser Patientengruppe die ASV- Einschlusskriterien.

Ähnliche Ergebnisse liefern die Daten von Brill et al. Dort wurden Patientendaten von 126 Patienten retrospektiv ausgewertet, um Risikogruppen zu identifizieren und bei diesen die ASV- Therapie zu beenden. Unter den 126 erfüllten lediglich 13 (10,6 %) der Patienten die Einschlusskriterien von SERVE- HF. Bei 93% dieser Patienten wurde die ASV- Therapie beendet und die respiratorischen Ereignisse zeigten sich sofort wieder [87].

Auch die Untersuchung von Malfertheiner et al ergab, dass die Mehrheit der Patienten, die eine ASV- Therapie nutzten, nicht die Risikokonstellation von SERVE- HF aufwiesen und ihr ASV- Gerät weiter nutzen konnten. Es wurden 285 Patienten in zwei unterschiedlichen Kliniken untersucht, die entweder an eine kardiologische oder pneumologische Abteilung angeschlossen waren. Dabei zeigte sich eine Prävalenz der SERVE- HF Kriterien von 16% bei den Patienten aus der Kardiologie und von 9% bei der Kohorte aus der Pneumologie. Die Mehrheit dieser Patienten konnte die ASV- Therapie weiter nutzen [88].

Die OTRLASV Studie untersuchte in fünf Zentren prospektiv die ASV- Nutzung von 218 Patienten über ein Jahr. Hier erfüllten lediglich 11 (5%) Patienten die SERVE- HF Kriterien. Diese Patientengruppe wurde dann aus der Studie ausgeschlossen, wegen der Empfehlung, dass Patienten mit Vorliegen der SERVE- HF Kriterien keine ASV- Therapie erhalten sollen [89].

3.3 Mortalität und kardiovaskuläres Risiko

Die Mehrheit unseres Patientenkollektivs, die mit ASV therapiert wurde, hatte mindestens eine kardiovaskuläre Vorerkrankung (87%). Eine Herzinsuffizienz bestand bei 118 (40,3%) der Patienten und 47 (16,0%) hatten dabei eine $EF < 45\%$. Bei 28 (9,6%) dieser Patienten lag eine prädominante CSA vor. Bei 20 (6,8%) Patienten lag eine mittelgradig eingeschränkte Pumpfunktion vor (LVEF 30-45%) und bei 8 Patienten (2,7%) war die Pumpfunktion hochgradig eingeschränkt (LVEF < 30%). 3 Patienten, die das Risikoprofil der SERVE- HF Studie aufwiesen sind verstorben. Alle verstorbenen Patienten hatten eine LVEF < 30%. Die Therapiedauer lag zwischen 30- 58 Monaten. Bei Patienten, die an solch einer schweren

Herzinsuffizienz leiden, ist die Prognose sehr schlecht und es liegt kein Anhalt für eine erhöhte Mortalität in dieser Patientengruppe vor.

Weitere Untersuchungen der SERVE- HF- Daten ergaben, dass das erhöhte Mortalitätsrisiko Patienten mit einer noch schwerer eingeschränkter LVEF vorbehalten war. Die Daten von Eulenburg et al zeigten, dass das Mortalitätsrisiko durch kardiovaskuläre Ereignisse ohne vorherigen Krankenhausaufenthalt, Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF (<30%) vorbehalten war. Dies bedeutet für unsere Patientengruppe eine Reduktion von Risikopatienten auf 2,7%. Alle drei verstorbenen Patienten aus unserer Kohorte hatten eine LVEF <30%. Die verfügbaren Daten dieser Patienten zeigten eine Therapiedauer von 30- 58 Monaten. Basierend auf anderen großen prospektiven Studien wird das Mortalitätsrisiko bei diesen Patienten auf 25% nach 2,5 Jahren, auf 35-40% nach 4 Jahren und auf 55- 60% nach 5 Jahren geschätzt. Somit gibt es keinen Anhalt dafür, dass in unserer Patientengruppe eine erhöhte Mortalität vorliegt. Dies stützt die Daten von Eulenburg et al, dass das erhöhte Risiko limitiert ist für Patienten mit einer hochgradig eingeschränkten LVEF. Diese Informationen müssen allerdings wegen der kleinen Patientenzahl mit Vorsicht gewertet werden. Auch die Daten von Mansukhani et al zeigen bei einer Kohorte von 309 Patienten kein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Ereignisse oder vermehrte Medikamentenverschreibungen. Verglichen wurden Daten von zwei Jahren vor ASV- Nutzung im Vergleich mit zwei Jahren nach Therapiebeginn [90].

O'Connor et al. verglichen im CAT HF- Trial herzinsuffiziente Patienten unter ASV- Therapie im Vergleich zur alleinigen Herzinsuffizienztherapie bezüglich der 6- Minuten- Gehstrecke, Mortalität und Hospitalisierung wegen kardiovaskulärer Ereignisse. Dabei konnte kein Vorteil der Interventionsgruppe gezeigt werden. Trotz einer geringen Nutzungsdauer von durchschnittlich 2,7h/ Nacht, konnte der AHI unter ASV deutlich gesenkt werden. Ein positiver Effekt der ASV- Therapie bei einem Patientenkollektiv mit HFpEF wird von den Autoren vermutet. Eine erhöhte Mortalität unter den Patienten mit HFrEF und CSA zeigte sich auch hier nicht. Der Versuch musste allerdings nach Veröffentlichung der SERVE- HF Ergebnisse frühzeitig beendet werden [91].

Nach Veröffentlichung der SERVE- HF Daten wurden einige weitere Studien publiziert, die einen positiven Effekt der ASV- Therapie belegen. In der FACE Studie wurden prospektiv und multizentrisch Patienten mit HFrEF, HFmrEF und HFpEF unter ASV- Therapie untersucht. Als primärer Endpunkt wurden Tod aus jeglicher Ursache, Hospitalisierung oder Verschlechterung der HF, sowie eine Herztransplantation oder eine Implantation eines Ventrikulärer Assist

Device. Insgesamt wurden 361 HF- Patienten eingeschlossen. 65% dieser Patienten hatten eine HFrEF und 35% hatten eine HFpEF. 71% zeigten in der Polysomnographie eine prädominante CSA, 29% hatten eine CSA mit koexistierender OSA. 66% der Teilnehmer zeigten eine gute Compliance bei der Nutzung ihres ASV- Geräts. Insgesamt konnten die Daten weder einen schädlichen, aber auch keinen nützlichen Effekt der ASV- Therapie zeigen. In der Gruppe von Patienten mit HFpEF oder einer prädominanten OSA zeigte sich eine Verbesserung des Überlebens. Bei Teilnehmern, die eine HFrEF und eine prädominante CSA aufwiesen oder die einen ICD trugen, schien die ASV- Therapie zu einer Verkürzung des Überlebens zu führen [92].

Auch die Daten von Imamura et al. zeigen unter Fortsetzung der ASV- Therapie bei Patienten mit der NYHA III und IV in einem 2- Jahres- Follow- Up eine signifikante Abnahme der Mortalität, sowohl durch kardiale als auch nicht- kardialer Ursachen. Allerdings war die Fallzahl mit 85 Patienten eher gering [93].

In mehreren nicht- randomisierten und randomisierten Studien zeigte sich bei Patienten mit HFrEF und CSA mit CSR eine Verbesserung der LVEF sowie der 6- Minuten Gehstrecke unter ASV- Therapie [78]. Allerdings gibt es auch Studien, die im Vergleich zur Kontrollgruppe keinen Unterschied zwischen der ASV- Nutzung und der alleinigen Herzinsuffizienztherapie feststellen konnten [77, 79, 80, 81, 94]. In mehreren randomisierten Studien kam es zu einer Senkung der Surrogatparameter BNP und NT- proBNP [77, 79, 81, 94]. Insgesamt zeigt sich ASV überlegen im Vergleich zu BPAP, CPAP und zur Sauerstoffgabe [78].

Die Frage, welche die optimale Therapie für HF- Patienten mit einer OSA oder einer CSA ist, bleibt weitestgehend unbeantwortet. Lange galt die ASV- Therapie als Goldstandard für CSA, die für viele Patienten eine suffiziente Einstellung der SBAS darstellte. Durch die Restriktion der ASV- Therapie mussten viele Patienten mit anderen PAP- Verfahren eingestellt werden. Zum anderen ist durch die Warnung vor dem Einsatz von ASV bei einer HFrEF mit CSA die Durchführung weiterer Studien mit diesen Patienten besonders schwierig. Dabei sind es besonders die kardial schwer vorerkrankten Patienten, die von einer optimalen Therapieeinstellung ihrer HF besonders profitieren würden, um ihre bereits schlechte Prognose durch eine Therapieoptimierung verbessern zu können. Deshalb werden die Ergebnisse einer weiteren großen Studie, der ADVENT HF Studie dringlich erwartet. Dabei handelt es sich um eine multizentrische, multinationale, randomisierte Studie mit etwa 800 Teilnehmern. Eingeschlossen werden Patienten mit einer symptomatischen HF NYHA II- IV und einem AHI > 15/h. Unterschieden wird zwischen einer prädominanten OSA und ESS < 10

oder CSA. Verglichen wird die alleinige Therapie der HF mit der zusätzlichen Therapie mittels ASV. Engmaschige Kontrollen alle 3-6 Monate sollen bis zu 5 Jahre lang durchgeführt werden. Eingesetzt wird ein peak-flow triggered ASV-Gerät (pf-ASV). Als primärer Endpunkt wurden die Gesamtmortalität, Krankenhauseinweisungen wegen kardiovaskulären Ursachen, neu aufgetretenes Vorhofflimmer/ Vorhofflattern ohne Hospitalisierung und die Implantation eines Cardioverter-Defibrillators festgelegt. Ziel dieser Arbeit ist es darzustellen, ob sich eine Veränderung der Mortalität und Morbidität durch die ASV-Therapie bei Patienten mit HFrEF ergibt. Wesentliche Kritikpunkte von SERVE-HF waren die schlechte Therapieadhärenz, die Verwendung eines ASV-Geräts älterer Generation, unzureichendes Monitoring der Patienten, so dass schlecht eingestellte Therapien lange nicht auffielen, sowie teils sehr hohe inspiratorische und expiratorische Druckunterstützungen. Anders als bei SERVE-HF wird bei ADVENT HF eine neuere Generation der ASV-Geräte verwendet und es werden sowohl inspiratorisch als auch expiratorisch niedrigere Druckunterstützungen vorgegeben. Engmaschige Kontrollen alle 3-6 Monate der Patienten finden statt. Es werden bevorzugt nasale Masken verwendet und die Nutzungsdauer zeigt in den bisher ausgewerteten Daten eine um 1,1 h längere Nutzungsdauer als bei SERVE-HF. Sinkt der AHI nicht unter 15/h wird der Patient von der Interventionsgruppe ausgeschlossen [95].

Die ADVENT HF Studie ist die aktuell einzige durchgeführte Untersuchung, bei der Patienten HFrEF mit CSA oder OSA bezüglich Mortalität und Morbidität unter ASV-Therapie untersucht werden. So werden die Ergebnisse dringend erwartet, um einer großen Patientenzahl wieder eine sichere gute optimale Therapie zur Verfügung stellen zu können.

3.4 Ereignisdifferenzierung

Von großer Bedeutung hat sich die genaue Differenzierung von obstruktiven und zentralen Atemstörungen herausgestellt. In den meisten Studien zur ASV-Therapie wurden Patienten mit einer reinen CSA/periodischen Atmung untersucht. Bei vielen Patienten liegt aber eine Koexistenz von CSA und OSA vor, mit unterschiedlich großen Anteilen dieser beiden Phänotypen. Besonders bei Patienten mit nur geringer Differenz zwischen der Anzahl von obstruktiven und zentralen Ereignissen ist die Differenzierung der Hypopnoen besonders wichtig, da diese oft den Großteil der schlafbezogenen Atemstörungen ausmachen. Für die Analyse der Polysomnographien wurden die Empfehlungen der AASM befolgt. Entsprechend den AASM-Kriterien liegt eine Hypopnoe vor, wenn es zu einer Abflachung des Atemflusses

um 30 - 90% über eine Dauer von 10 Sekunden kommt und entweder eine Desaturation $\geq 3\%$ oder ein respiratorisches Arousal auftritt. Für ein obstruktives Ereignis sprechen das Auftreten eines Flattennings, Schnarchen und gegenläufige thorako- abdominelle Bewegungen bei der Atemanstrengung. Liegen diese Kriterien nicht vor, dann spricht dies für ein zentrales Ereignis.

3.5 Schlussfolgerung

Eine große Mehrheit unserer Stichprobe erfüllten nicht die strikten Einschlusskriterien von SERVE- HF oder nutzten aus anderen Gründen als eine prädominante CSA ein ASV- Gerät, so dass keine Therapieumstellung nötig war. In unserer Patientenkohorte wurde eine ASV- Therapie eingeleitet, wenn entweder eine reine CSA vorlag oder diese in Kombination mit obstruktiven Ereignissen, bei der eine Therapieeinstellung mit CPAP nicht suffizient war. Der Einsatz von ASV war also nicht ausschließlich Patienten mit einer prädominanten CSA in Kombination mit einer Herzinsuffizienz vorbehalten. Nur 9,6% der Patienten wiesen die Risikokonstellation der SERVE- HF Kriterien auf.

Insgesamt ereigneten sich in unserer Kohorte drei Todesfälle. Diese schweren Komplikationen waren Patienten mit einer schwersten Herzinsuffizienz vorbehalten und überschritten nicht die zu erwartende Anzahl.

Dennoch sollte der Einsatz von ASV- Therapien genau beobachtet und kontrolliert werden. Patienten müssen engmaschig untersucht werden, um schwere Komplikationen weiterhin sehr gering zu halten. Außerdem bedarf es weiteren Ergebnissen aus randomisiert kontrollierten Studien zur ASV- Therapie, vor allem im Zusammenhang mit einer HF.

3.6 Limitationen

Limitiert ist unsere Studie durch das retrospektive Studiendesign. Informationen über kardiovaskuläre Komorbiditäten erhielten wir von den Patienten, niedergelassenen Kollegen und aus unseren eigenen Daten. Um eine optimale Patientenversorgung sicherzustellen und aufgrund der Sicherheitswarnungen erfolgte eine Re- Evaluation der Patienten immer wenn möglich oder in unklaren Situationen. Die Beurteilung der Ejektionsfraktion in der Echokardiographie unterliegt einer gewissen Variabilität, abhängig vom Untersucher und der

Konstitution sowie Compliance des Patienten. So ist bei einem adipösen Patienten die genaue Messung der LVEF deutlich schwieriger als bei einem Patienten mit schlankem Ernährungszustand. Allerdings wäre eine Messung der LVEF mittels Kernspintomographie nicht praktikabel gewesen, da dieses Verfahren deutlich teurer, zeitintensiver und nur begrenzt verfügbar ist. So konnten wir unserem Patientenkollektiv mit der Echokardiographie eine sehr zuverlässige Untersuchung zukommen lassen, die trotz Variabilität, valide Ergebnisse liefert.

Eine weitere Limitation betrifft die Tatsache, dass es sich hier um eine retrospektive single-center Studie handelt, bei der keine Vergleichsgruppe gibt. Nach Herausgabe der Sicherheitswarnung zur Nutzung einer ASV- Therapie unter den zuvor genannten Kriterien, ist es jedoch schwierig, randomisierte Studien mit Risikogruppen durchzuführen. Durch Missachten der Sicherheitswarnung hätte man in diesem Fall den Patienten bewusst eine als schädlich deklarierte Therapie zukommen lassen. So war die retrospektive Auswertung und die genaue Re- Evaluation des aktuellen Gesundheitszustandes ohne Vergleichsgruppe, die schnellste und sicherste Methode, um zu klären, ob in unserer Patientenkohorte ebenfalls eine erhöhte Mortalität vorliegt.

Da keine Ösophagusdruckmessung durchgeführt wurde, ist die Differenzierung obstruktiver und zentraler Hypopnoen methodisch limitiert. Es wurden nur Ereignisse in der Datenanalyse berücksichtigt, die in der Polysomnographie die jeweiligen AASM-Kriterien erfüllten und ein nicht invasiver Algorithmus angewandt, der über eine gute Sensitivität und Spezifität verfügt.

4 Literaturverzeichnis

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
2. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-14.
3. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310-8
4. McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):154-60.
5. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39.
6. Deegan PC, Nolan P, Carey M, McNicholas WT. Effects of positive airway pressure on upper airway dilator muscle activity and ventilatory timing. *J Appl Physiol (1985)* 1996; 81(1): 470-479.
7. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, Singh P, Gami AS, Chahal CAA, Somers VK. Excessive Daytime Sleepiness Independently Predicts Increased Cardiovascular Risk After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc.* 2018 Jan 19;7(2).
8. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995 Nov;152(5 Pt 1):1673-89.
9. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, White DP: Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects: mechanism of muscle control. *Am J Respr Crit Care Med* 2001; 164: 2024- 2030.
10. Shea SA, Edwards JK, White DP. Effect of wake-sleep transitions and rapid eye movement sleep on pharyngeal muscle response to negative pressure in humans. *J Physiol.* 1999 Nov 1;520 Pt 3(Pt 3):897-908.
11. Randerath WJ, Treml M, Priegnitz C, Stieglitz S, Hagemeyer L, Morgenstern C. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep* 2013; 36(3): 363-368.

12. Gold AR, Marcus CL, Dipalo F, Gold MS. Upper airway collapsibility during sleep in upper airway resistance syndrome. *Chest* 2002; 121: 1531–40.
13. Somers V, Javaheri S. Cardiovascular effects of sleep-related breathing disorders. In: Kryger M, Roth T, Dement W, eds. *Principles and Practices of Sleep Medicine*. Elsevier, Philadelphia, PA, 2017; pp. 1243-1252.
14. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S, Malhotra A, Martinez-Garcia MA, Mehra R, Pack AI, Polotsky VY, Redline S, Somers VK. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017 Feb 21;69(7):841-858.
15. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011 Nov;58(5):811-7.
16. Drager LF, Polotsky VY, O'Donnell CP, Cravo SL, Lorenzi-Filho G, Machado BH. Translational approaches to understanding metabolic dysfunction and cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2015 Oct;309(7):H1101-11.
17. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders – Third Edition (ICSD-3)* Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
18. Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktssdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J* 2016; 47(1): 194-202.
19. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, Investigators S, Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* 2016; 375(10): 919-931.
20. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L, Hedner J, Kohler M, Martinez-Garcia MA, Mihaicuta S, Montserrat J, Pepin JL, Pevernagie D, Pizza F, Polo O, Riha R, Ryan S, Verbraecken J, McNicholas WT. Challenges and perspectives in obstructive sleep apnoea: Report by an ad hoc working group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory Society and the European Sleep Research Society. *Eur Respir J* 2018; 52(3).

21. Fietze I; Patientenratgeber der DGSM: Obstruktive Schlafapnoe, Therapiemöglichkeiten und individuelle Behandlungsstrategien; S.4-5.
22. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, Jalbert F, Paoli JR, Sanner B, Smith I, Stuck BA, Lacassagne L, Marklund M, Maurer JT, Pepin JL, Valipour A, Verse T, Fietze I; European Respiratory Society task force on non-CPAP therapies in sleep apnoea. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011 May;37(5):1000-28.
23. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981; 1(8225): 862-5.
24. Randerath WJ, Schraeder O, Galetke W, Feldmeyer F, Rühle KH. Autoadjusting CPAP therapy based on impedance efficacy, compliance and acceptance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Mar;163(3 Pt 1):652-7.
25. Randerath WJ, Galetke W, Rühle KH. Autoadjusting CPAP based on impedance versus bilevel pressure in difficult-to-treat sleep apnoea syndrome: a prospective randomized crossover study. *Med Sci Monit* 2003, 9(8): CR353- 8.
26. Olivier M Vanderveken. Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing; *Thorax*. 2013 Jan; 68(1): 91–96.
27. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, Marks GB, Cistulli PA. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Apr 15;187(8):879-87.
28. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009 Jun 15;5(3):263-76.
29. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):139-49.
30. Woodson BT, Soose RJ, Gillespie MB, Strohl KP, Maurer JT, de Vries N, Steward DL, Baskin JZ, Badr MS, Lin HS, Padhya TA, Mickelson S, Anderson WM, Vanderveken OM, Strollo PJ Jr; STAR Trial Investigators. Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: The STAR Trial. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016 Jan;154(1):181-

31. Rexford T, Muza. Central sleep apnoea- a clinical review. *J Thorac Dis.* 2015 May; 7(5): 930- 937.
32. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. *Somnologie* 2017; 20 (Suppl2)(2): 97-180.
33. Burgess KR, Ainslie PN. Central Sleep Apnea at High Altitude. *Adv Exp Med Biol.* 2016; 903:275-83.
34. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol.* 2006 Jan 4;106(1):21-8.
35. Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Pressemitteilung 01/2017.
36. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation.* 1998 Jun 2;97(21):2154-9.
37. Schulz R, Blau A, Börgel J, Duchna HW, Fietze I, Koper I, Prenzel R, Schädlich S, Schmitt J, Tasci S, Andreas S; working group Kreislauf und Schlaf of the German Sleep Society (DGSM). Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J.* 2007 Jun;29(6):1201-5.
38. Bradley TD, Phillipson EA. Central Sleep Apnea. 1992 *Clin Chest Med* 13; 493- 505
39. A. Rodenbeck. Manual der American Academy of Sleep Medicine, Überblick über die Updateversion 2.0, *Somnologie* 2013. 17: 122- 130.
40. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, Buyse B, De Backer W, Eckert DJ, Grote L, Hagmeyer L, Hedner J, Jennum P, La Rovere MT, Miltz C, McNicholas WT, Montserrat J, Naughton M, Pepin JL, Pevernagie D, Sanner B, Testelmans D, Tonia T, Vrijsen B, Wijkstra P, Levy P. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017 Jan 18;49(1):1600959.
41. Fischer R, Lang SM, Leitl M, Thiere M, Steiner U, Huber RM. Theophylline and acetazolamide reduce sleep-disordered breathing at high altitude. *Eur Respir J.* 2004 Jan;23(1):47-52.
42. Farney RJ, McDonald AM, Boyle KM, Snow GL, Nuttall RT, Coudreaut MF, Wander TJ, Walker JM. Sleep disordered breathing in patients receiving therapy with buprenorphine/naloxone. *Eur Respir J.* 2013 Aug;42(2):394-403.
43. Javaheri S, Harris N, Howard J, Chung E. Adaptive servoventilation for treatment of opioid-associated central sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014 Jun 15;10(6):637-43.

44. Andreas S, Reiter H, Lüthje L, Delekat A, Grunewald RW, Hasenfuss G, Somers VK. Differential effects of theophylline on sympathetic excitation, hemodynamics, and breathing in congestive heart failure. *Circulation*. 2004 Oct 12;110(15):2157-62.
45. Javaheri S, Smith J, Chung E. The prevalence and natural history of complex sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2009; 5(3): 205-211.
46. Schäfer T, Schläfke ME, Duchna HW, Penzel T. Zentrale Schlafapnoe-Pathophysiologie, Relevanz, Diagnostik und Therapie. *Somnologie* 12: 190- 204 (2008).
47. Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Mar 1;169(5):623-33.
48. Randerath WJ, Javaheri S. Adaptive Servoventilation in Central Sleep Apnea, *Sleep Med Clin* 9 (2014) 67-83.
49. Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care*. 2010 Sep;55(9):1168-78.
50. Wellman A, Malhotra A, Fogel RB, Edwards JK, Schory K, White DP. Respiratory system loop gain in normal men and women measured with proportional-assist ventilation. *J Appl Physiol* (1985). 2003 Jan;94(1):205-12.
51. Thalhofer S, Gronemeyer S, Dorow P. Auswirkung der Langzeitsauerstofftherapie auf die Schlafarchitektur der Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie und Cheyne-Stokes-Atmung. *Pneumologie* 1997; 51 Suppl 3:740-743.
52. Sasayama S, Izumi T, Seino Y, Ueshima K, Asanoi H; CHF-HOT Study Group. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and cheyne-stokes respiration. *Circ J*. 2006 Jan;70(1):1-7.
53. Gold AR, Bleecker ER, Smith PL. A shift from central and mixed sleep apnea to obstructive sleep apnea resulting from low-flow oxygen. *Am Rev Respir Dis*. 1985 Aug;132(2):220-3.
54. Arzt M, Schulz M, Wensel R, Montalvàn S, Blumberg FC, Riegger GA, Pfeifer M. Nocturnal continuous positive airway pressure improves ventilatory efficiency during exercise in patients with chronic heart failure. *Chest*. 2005 Mar;127(3):794-802.
55. Javaheri S, Sands SA, Edwards BA. Acetazolamide attenuates Hunter-Cheyne-Stokes breathing but augments the hypercapnic ventilatory response in patients with heart failure. *Ann Am Thorac Soc*. 2014 Jan;11(1):80-6

56. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med*. 1996 Aug 22;335(8):562-7.
57. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995 Jan;151(1):92-7.
58. Philippe C, Stoïca-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, Michel PL, Rouault S, d'Ortho MP. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*. 2006 Mar;92(3):337-42. doi: 10.1136/hrt.2005.060038. Epub 2005 Jun 17.
59. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M. Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Aug 15;164(4):614-9. doi: 10.1164/ajrccm.164.4.9908114. PMID: 11520725.
60. Ryan CM, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson KA, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly PJ, Smilovitch M, Arzt M, Bradley TD; CANPAP Investigators. Shift in sleep apnoea type in heart failure patients in the CANPAP trial. *Eur Respir J*. 2010 Mar;35(3):592-7.
61. Schroll S, Sériès F, Lewis K, Benjamin A, Escourrou P, Luigart R, Pfeifer M, Arzt M. Acute haemodynamic effects of continuous positive airway pressure in awake patients with heart failure. *Respirology*. 2014 Jan;19(1):47-52.
62. Oldenburg, O., Bartsch, S., Bitter, T. et al. Hypotensive effects of positive airway pressure ventilation in heart failure patients with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 16, 753–757 (2012)
63. Sands SA, Edwards BA, Kee K, Turton A, Skuza EM, Roebuck T, O'Driscoll DM, Hamilton GS, Naughton MT, Berger PJ. Loop gain as a means to predict a positive airway pressure suppression of Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011 Nov 1;184(9):1067-75.
64. Randerath W, Herkenrath S. Device Therapy for Sleep- Disordered Breathing in Patients with Cardiovascular Diseases and Heart Failure. *Sleep Med Clin* 12(2017) 243- 254.
65. Noda A, Izawa H, Asano H, Nakata S, Hirashiki A, Murase Y, Iino S, Nagata K, Murohara T, Koike Y, Yokota M. Beneficial effect of bilevel positive airway pressure on left ventricular function in ambulatory patients with idiopathic dilated cardiomyopathy and central sleep apnea-hypopnea: a preliminary study. *Chest*. 2007 Jun;131(6):1694-701.

66. Fietze I, Blau A, Glos M, Theres H, Baumann G, Penzel T. Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Sleep Med.* 2008 Aug;9(6):652-9. doi: 10.1016/j.sleep.2007.09.008.
67. Dellweg D, Kerl J, Hoehn E, Wenzel M, Koehler D. Randomized controlled trial of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) versus servoventilation in patients with CPAP-induced central sleep apnea (complex sleep apnea). *Sleep.* 2013 Aug 1;36(8):1163-71.
68. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest.* 2014 Aug;146(2):514-523.
69. Javaheri S, Goetting MG, Khayat R, Wylie PE, Goodwin JL, Parthasarathy S. The performance of two automatic servo-ventilation devices in the treatment of central sleep apnea. *Sleep.* 2011 Dec 1;34(12):1693-8.
70. Teschler H, Döhring J, Wang YM, Berthon-Jones M (2001) Adaptive pressure support servoventilation: a novel treatment for Cheyne- Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*164:614–619.
71. Brack T, Randerath W, Bloch KE. Cheyne- Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration* 2012; 83: 165–176.
72. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A, Bitter T, Fox H, Thiem U, Horstkotte D, Wegscheider K. Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J.* 2016 Jun 1;37(21):1695-703.
73. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail.* 2009 Jun;11(6):602-8.
74. Reuter H, Herkenrath S, Treml M, Halbach M, Steven D, Frank K, Castrogiovanni A, Kietzmann I, Baldus S, Randerath WJ. Sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular diseases cannot be detected by ESS, STOP-BANG, and Berlin questionnaires. *Clin Res Cardiol.* 2018 Nov;107(11):1071-1078.
75. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, Belenkie I, Pfeifer M, Fleetham J, Hanly P, Smilovitch M, Ryan C, Tomlinson G, Bradley TD; CANPAP Investigators. 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 Jun 26;115(25):3173-80.

76. Herkenrath S, Lacerda C, Castrogiovanni A, Tremel M, Kietzmann I, Richter K. Loop Gain in Heart Failure Patients with Periodic Breathing. *Eur Respir J.* 2017; 50: 3205.
77. Arzt M, Schroll S, Series F, Lewis K, Benjamin A, Escourrou P. Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J.* 2013 Nov; 42(5): 1244–54.
78. Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, Desai AS, Javaheri S, Malhotra A. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest.* 2012 Nov; 142(5): 1211–21.
79. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, Langford-Wiley BA, Crosthwaite N, Stradling JR, Davies RJ. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne-Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 Nov 1;168(9):1109-14.
80. Fietze I, Blau A, Glos M, Theres H, Baumann G, Penzel T. Bi-level positive pressure ventilation and adaptive servo ventilation in patients with heart failure and Cheyne- Stokes respiration. *Sleep Med.* 2008 Aug; 9(6): 652–9.
81. Kasai T, Usui Y, Yoshioka T, Yanagisawa N, Takata Y, Narui K, Yamaguchi T, Yamashina A, Momomura SI; JASV Investigators. Effect of flow-triggered adaptive servoventilation compared with continuous positive airway pressure in patients with chronic heart failure with coexisting obstructive sleep apnea and Cheyne- Stokes respiration. *Circ Heart Fail.* 2010 Jan;3(1):140-8.
82. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015 Sep 17;373(12):1095-105.
83. Javaheri S, Brown LK, Randerath W, Khayat R. SERVE-HF: More Questions Than Answers. *Chest.* 2016 Apr; 149(4): 900–4.
84. Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Positive airway pressure therapy with adaptive servoventilation: part 1: operational algorithms. *Chest* 2014; 146 (2): 514- 523.
85. Yumino D, Redolfi R, Ruttanaumpawan P, et al. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010; 121 (14): 1598- 1605.
86. Ryan CM, Floras JS, Logan AG et al; CANPAP Investigators. Shift in sleep apnea type in heart failure patients in CANPAP trial. *Eur Resp J.* 2010, 35 (3): 592- 597.
87. Brill AK, Pichler Hefti J, Geiser T, Ott SR. The SERVE-HF safety notice in clinical practice - experiences of a tertiary sleep center. *Sleep Med.* 2017 Sep; 37:201-207.

88. Malfertheiner MV, Lerzer C, Kolb L, Heider K, Zeman F, Gfüllner F, Maier LS, Pfeifer M, Arzt M. Whom are we treating with adaptive servo-ventilation? A clinical post hoc analysis. *Clin Res Cardiol.* 2017 Sep;106(9):702-710
89. Jaffuel D, Philippe C, Rabec C, Mallet JP, Georges M, Redolfi S, Palot A, Suehs CM, Nogue E, Molinari N, Bourdin A. What is the remaining status of adaptive servo-ventilation? The results of a real-life multicenter study (OTRLASV-study): Adaptive servo-ventilation in real-life conditions. *Respir Res.* 2019 Oct 29;20(1):235.
90. Mansukhani MP, Kolla BP, Naessens JM, Gay PC, Morgenthaler TI. Effects of Adaptive Servoventilation Therapy for Central Sleep Apnea on Health Care Utilization and Mortality: A Population-Based Study. *J Clin Sleep Med.* 2019 Jan 15;15(1):119-128.
91. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M, Punjabi NM, Tasissa G, Anstrom KJ, Benjafield AV, Woehle H, Blase AB, Lindenfeld J, Oldenburg O. Cardiovascular Outcomes With Minute Ventilation-Targeted Adaptive Servo-Ventilation Therapy in Heart Failure: The CAT-HF Trial. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Mar 28;69(12):1577-1587.
92. Tamisier R, Damy T, Davy JM, Verbraecken JA, Bailly S, Lavergne F, Palot A, Goutorbe F, Pépin JL, d'Ortho MP. Cohort profile: FACE, prospective follow-up of chronic heart failure patients with sleep-disordered breathing indicated for adaptive servo ventilation. *BMJ Open.* 2020 Jul 19;10(7).
93. Imamura T, Kinugawa K, Nitta D, Komuro I. Long-Term Adaptive Servo-Ventilator Treatment Prevents Cardiac Death and Improves Clinical Outcome. *Int Heart J.* 2016;57(1):47-52.
94. Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, Anduleit N, Treml M, Kehl V, Galetke W. Long-term auto-servoventilation or constant positive pressure in heart failure and coexisting central with obstructive sleep apnea. *Chest.* 2012 Aug;142(2):440-447.
95. Lyons OD, Floras JS, Logan AG, Beanlands R, Cantolla JD, Fitzpatrick M, Fleetham J, John Kimoff R, Leung RS, Lorenzi Filho G, Mayer P, Mielniczuk L, Morrison DL, Ryan CM, Series F, Tomlinson GA, Woo A, Arzt M, Parthasarathy S, Redolfi S, Kasai T, Parati G, Delgado DH, Bradley TD; ADVENT-HF Investigators. 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 Apr;19(4):579-587.

5 Anhang

5.1 Publikation der Arbeit in ERS Open Research

Reproduced with permission of the © ERS 2021: ERJ Open Research 2017 3: 00078-2017; DOI: 10.1183/23120541.00078-2017

Randerath W, Schumann K, Tremel M, Herkenrath S, Castrogiovanni A, Javaheri S, Khayat R. Adaptive servoventilation in clinical practice: beyond SERVE-HF? ERJ Open Res. 2017 Oct 23;3(4):00078-2017. doi: 10.1183/23120541.00078-2017. PMID: 29204433; PMCID: PMC5703354.

SLEEP

Adaptive servoventilation in clinical practice: beyond SERVE-HF?

Winfried Randerath^{1,5}, Katja Schumann^{1,5}, Marcel Tremel¹, Simon Herkenrath¹, Alessandra Castrogiovanni¹, Shahrokh Javaheri^{2,3} and Rami Khayat⁴

Affiliations: 1Institute of Pneumology at the University of Cologne, Bethanien Hospital, Clinic for Pneumology and Allergology, Centre of Sleep Medicine and Respiratory Care, Solingen, Germany. 2Bethesda North Hospital, Cincinnati, OH, USA. 3Pulmonary Diseases and Sleep, University of Cincinnati, Cincinnati, OH, USA. 4Division of Pulmonary Critical Care and Sleep, Ohio State University, Columbus, OH, USA. 5These authors contributed equally.

Correspondence: Winfried Randerath

Institute of Pneumology at the University of Cologne

Bethanien Hospital, Clinic for Pneumology and Allergology, Centre of Sleep Medicine and Respiratory Care

Aufderhöher Str. 169

42699 Solingen

Germany

Tel +49 212 63 6001

Fax +49 212 63 6005

E-mail: randerath@klinik-bethanien.de

ABSTRACT

Adaptive servoventilation (ASV) has proven effective at suppressing breathing disturbances during sleep, improving quality of life and cardiac surrogate parameters. Since the publication of the SERVE-HF-trial, ASV became restricted. The purpose of this study was to evaluate the clinical relevance of the SERVE-HF inclusion criteria in real life and estimate the portion of patients with these criteria with or without risk factors who are undergoing ASV treatment.

We performed a retrospective study of all patients who were treated with ASV in a university-affiliated sleep laboratory. We reviewed the history of cardiovascular diseases, echocardiographic measurements of left ventricular ejection fraction (LVEF) and polysomnography.

From 1998 to 2015, 293 patients received ASV, of which 255 (87.0%) had cardiovascular diseases and 118 (40.3%) had HF. Among those with HF, the LVEF was $\leq 45\%$ in 47 patients (16.0%). Only 12 patients (4.1%) had LVEF $< 30\%$. The SERVE-HF inclusion criteria were present in 28 (9.6%) ASV recipients. Of these patients, 3 died within 30–58 months of therapy, all with systolic HF and a LVEF $< 30\%$.

In this study, only a small minority of ASV patients fell in the risk group. The number of fatalities did not exceed the expected mortality in optimally treated systolic HF patients.

Introduction

Sleep disordered breathing (SDB) comprises a variety of pathophysiological and clinical phenotypes [1]. Obstructive sleep apnoea (OSA) is not only characterised by morphological changes of the upper airways, an increase in the critical closing pressure and failing of compensatory muscle function, but also by an increase in the central respiratory drive [2, 3].

Central breathing disturbances can be a consequence of various underlying diseases, mainly cardiovascular disorders, but also renal failure, chronic opioid use, or neurological diseases. Besides the classical subtypes (central sleep apnoea (CSA) and periodic breathing), many patients present with coexisting OSA and central SDB in different combinations. Non-hypercapnic or hypocapnic central breathing disturbances are associated with a shift between hyperventilation and hypoventilation, increased chemosensitivity and brainstem [4–6]. This results in instability of respiration, clinically characterised by a periodic breathing pattern, as in heart failure (HF), high altitude, or treatment-emerging sleep apnoea [1].

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the first therapeutic approach for most patients with obstruction of the upper airways and non-hypercapnic CSA [1]. However, it fails in many patients with pure or coexisting central SDB, especially in those with a high loop gain of ventilatory regulation [7]. Adaptive servoventilation (ASV) has been developed to address these complicated situations. It applies positive expiratory pressure to overcome upper airway obstruction, pressure support during inspiration to counterbalance periods of hypoventilation, and mandatory breaths to override central apnoeas [8, 9]. ASV has been used in various entities of central SDB and coexisting obstructive and central sleep apnoea [10–13]. It has proven superior to other treatment options in normalising respiration, improving sleep quality and quality of life, and left ventricular ejection fraction (LVEF) in chronic systolic HF patients [14–16].

COWIE et al. [17] studied the effect of ASV on survival in patients with severe systolic HF (HF with reduced ejection fraction: HFrEF) and predominant CSA. Although the study did not show a significant difference between ASV and conventional cardiac therapy in the primary composite cardiac outcome parameter, an exploratory analysis found that ASV was associated with increased death from any cause and death from cardiovascular diseases. Serious concerns were raised regarding the methodology, design and interpretation of the data [18]. Moreover, our experience supports a survival benefit in patients with HFrEF who pursued ASV treatment initiated after hospitalisation for acute cardiac decompensation [19] (KHAYAT et al., unpublished observations). However, ASV device manufacturers and some health authorities

recommend against the use of ASV in patients who fulfil the SERVE-HF inclusion criteria (i.e. predominant CSA and chronic systolic HF with substantially reduced LVEF $\leq 45\%$). This recommendation may be difficult to translate in clinical practice for several reasons.

- The predominance of one or another phenotype of SDB is often hard to determine clinically. This particularly applies to hypopnoeas, which are difficult to differentiate accurately (central versus obstructive), but represent the majority of the apnoea–hypopnea index (AHI) in most patients. In addition, the precise discrimination of obstructive and central events may require full polysomnography [20].
- Different authors use different percentages of the central AHI/total AHI ratio to define CSA versus OSA.
- Baseline echocardiograms for evaluation of the LVEF are not always available.

These practical problems may lead clinicians to unnecessarily withhold ASV from patients without actual risk factors. Therefore, the purpose of this study was to evaluate the clinical relevance of the SERVE-HF inclusion criteria to the practice of sleep medicine in a real-life population and to estimate the portion of patients with or without risk under treatment with ASV.

Material and methods

Patients and design

We reviewed our sleep centre's database to identify all the patients who received ASV between 1998 and 2015. These patients were contacted for participation in the study. Patients then provided demographic, sleep and functional data. In addition, full demographic, objective sleep, cardiovascular and vital data were obtained from medical records. In some cases, outside practitioners or institutions were contacted to obtain required data. We then determined a cohort of ASV recipients who fulfilled the inclusion criteria for SERVE-HF.

A stepwise algorithm was used in identifying the cohort (detailed in figure 1) including the following aspects.

1. Initiation of treatment with ASV
2. Presence or absence of cardiovascular diseases based on patients' history and information from general practitioners or cardiologists
3. Presence or absence of chronic heart failure
4. Presence or absence of LVEF $\leq 45\%$
5. Type of SDB and the predominance of central breathing disturbances

Devices

Nine ASV devices from three different manufacturers were used (SomnoVent CR, SomnoVent Auto ST, from Weinmann, Germany; BiPAP autoSV, BiPAP autoSV 2, BiPAP autoSV 2 (with auto-EPAP), BiPAP autoSV Advanced SO, from Philips Respironics, USA; AutoSet CS, AutoSet CS 2, AutoSet CS PaceWave, from ResMed, USA). Every manufacturer provided different generations of development devices with automatic expiratory positive airway pressure (auto-EPAP) and/or a pressure support that can be reduced to zero (Group II) and devices without any of these features (Group I) (table 1).

Polysomnography

All patients underwent in-hospital supervised polysomnography (PSG) for diagnosis and treatment initiation using SOMNOlab (Weinmann, Hamburg, Germany) or Alice 4 or 5 (Philips Respironics, Murrysville, PA, USA) as previously described [11, 20]. An apnoea was defined

as the cessation of respiratory flow for ≥ 10 s. Central apnoeas were scored if respiratory effort was absent. A hypopnoea was defined as a reduction in nasal pressure signal (flow) of $\geq 30\%$ for ≥ 10 s accompanied by an arousal and/ or a decrease in oxygen saturation of $\geq 3\%$. Hypopnoeas were differentiated based on flattening of airflow, paradoxical breathing, pattern of ventilation, position of arousal relative to SDB and sleep stage, as described previously [20].

Echocardiography

In-house echocardiograms were performed by certified cardiologists (Vivid S 6, GE Healthcare, USA). The LVEF was calculated using Simpson's and/or Teichholz's methods. For all in-house echocardiograms, LVEF was quantified. For a few patients in whom echocardiography was performed externally, we only had a qualitative description of the left ventricular functional status. In this case, we determined the mean value of the functional left ventricular status by using the internationally accepted classification from LANG et al. [21]. Here, a normal LVEF is defined as $\geq 55\%$, a slight reduction as 45–54%, a moderate reduction 30–44% and a severe reduction is $< 30\%$.

Statistical analysis

Data are given as absolute numbers, proportions or mean (standard deviation), unless stated otherwise. Statistical calculations were carried out with IBM SPSS Statistics (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 24.0, IBM, Armonk, NY). Comparisons of more than two groups were done by one-way ANOVA, and Tukey's post hoc tests, paired or unpaired t-tests were used to compare two groups, as appropriate.

Results

During the study period, ASV treatment was initiated in 293 patients. The mean age was 71.9 years (SD 10.6), the AHI was 46.4/h (20.5/h), the lowest oxygen saturation (SaO₂ min) was 78% (10.8%), and the body mass index 31.8 kg·m⁻² (5.5 kg·m⁻²). Out of the patients, 264 (90%) were male and 29 were female (10%) (table 1). The sleep medical diagnoses were CSA (57%), including periodic breathing (36%); OSA (26%); treatment-associated CSA (8%); coexisting obstructive and central sleep apnoea (4%); obesity hypoventilation syndrome (1%); and others (4%).

Of the 293 ASV patients, 255 (87.0%) suffered from at least one cardiovascular comorbidity, including 227 of 255 (89%) with arterial hypertension (table 2), and 118 (46%) of 255 of the patients suffered from systolic or diastolic HF as a consequence of, or in association with, arterial hypertension (87%), coronary artery disease (60%), arrhythmias (47%), aortic valve disease (25%) and dilated cardiomyopathy (15%).

Characteristics of the HF patients in the dataset

LVEF measurements were available in 79% of HF patients (n=118). HFrEF ≤45% was present in 47 of the HF patients (39.8% of the HF patients; 16.0% of the whole ASV population) (table 3). Predominant CSAm (more than 50% central AHI) was present in 28 patients with HFrEF ≤45%, while 18 patients had predominant OSA, and the type of SDB could not be determined in one patient (table 4).

The Epworth sleepiness scale (ESS) decreased from 7.8 (4.5) at baseline to 5.4 (3.7) with treatment (p<0.001, pairwise availability of data in 75 cases, time frame 27±26 months) in the HF population. Thirty of 94 patients (32%) had an ESS score ≥10 pre-treatment, compared to only 15 patients out of 91 (16%) with treatment. Information allowing for assessment of CSA predominance was available in 46 of those cases.

Of all the patients with HFrEF ≤45%, 28 (9.6%) presented with predominant CSA; 25 of these showed periodic breathing. The LVEF was between 30% and 45% in 20 (6.8% of whole population) patients, while it was <30% in 8 (2.7%). Patients with LVEF ≤45% and predominant OSA showed a significantly higher index of respiration-related arousals than those with predominant CSA.

All patients who fulfilled the inclusion criteria of HFrEF predominant CSA and those with unclear information were contacted directly or via the general practitioner. There were only 3

deaths in the 28 patients who fulfilled the inclusion criteria of SERVE-HF. These 3 patients had LVEF<30%.

Discussion

This analysis of a large unselected group of patients treated with ASV showed that only a minority of patients (9.6%) fulfilled the risk criteria as described in the SERVE-HF trial. The majority of patients either did not meet the high-risk criteria or were treated with ASV for indications other than predominant CSA and no change in therapy would have been needed. In this population, ASV was initiated when patients presented with pure CSA or in combination with obstructive disturbances if a treatment with CPAP had failed. Thus, the initiation of ASV was not limited to HF patients.

The SERVE-HF trial investigated the impact of ASV as compared to optimal cardiac care on mortality and serious cardiac events in patients with HFrEF $\leq 45\%$ and predominant CSA. Although the study failed to show a difference in the primary combined outcome parameter, the observed excess all-cause mortality and mortality due to cardiovascular events in the ASV group led to safety warnings from healthcare authorities and manufacturers. The SERVE-HF inclusion criteria were generalised as contraindications for the use of ASV. Although these exclusion criteria were precisely defined, clinicians became concerned regarding the use of ASV in general. The purpose of this study was 1) to identify individual patients at risk in order to find clinical solutions for them, and 2) to evaluate the clinical relevance of SERVE-HF in a real-life population.

Although a majority of the patients treated with ASV in our study had at least one cardiovascular disease (87.0%), only 40.3% presented with HF and only 16.0% with HFrEF $\leq 45\%$. More recent analyses of the SERVE-HF data confirmed that the mortality risk is limited to patients with even more severely impaired LVEF. In an adjusted analysis, EULENBURG et al. [22] showed that the risk of cardiovascular deaths without previous hospital admission was limited to those with an ejection fraction $< 30\%$. Taking these aspects into consideration, the number of patients at risk in our group would be reduced to 2.7%. All three fatalities occurred in the group of patients with LVEF $< 30\%$. Available data from these patients showed a treatment period of 30 to 58 months. Based on large, prospective studies, the mortality rate in these patients would be estimated as 25% after 2.5 years, 35–40% after 4 years and 55–60% after 5 years [23, 24]. Thus, there is no indication of an increased number of unexpected deaths. Although this information has to be approached with caution because of the small

number of events, it confirms the EULENBURG data limiting the risk – if any – to the patients with most severely reduced LVEF.

The discrimination of obstructive and central disturbances is of crucial importance. Most studies on ASV focus on patients with pure CSA/periodic breathing. However, many patients suffer from coexistence of OSA and CSA with different relative proportions of the phenotypes. In patients with marginal differences between obstructive and central disturbances, in particular, a precise differentiation of the hypopnoeas is of crucial relevance, because they often represent the vast majority of breathing disturbances. For this analysis, we followed the algorithm of hypopnoea differentiation as previously described [20], showing that there was a predominance of CSA in only just over half of the HF_{rEF} patients (28 out of 47).

Our study is limited by its retrospective design. Moreover, information on cardiovascular comorbidities is based on information provided by the patients and general practitioners and our own data files. However, according to the authoritative obligations and the need for optimal patient care, we re-evaluated the patients whenever possible in unclear situations. However, our findings are in line with data from another group [25].

In conclusion, the overwhelming majority of ASV patients are treated for central sleep apnoea and coexisting obstructive and central sleep apnoea without being at risk according to the SERVE-HF trial. Fatalities were limited to the most severe HF patients and did not exceed the estimated numbers.

References

- 1 Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, et al. Definition, discrimination, diagnosis, and treatment of central breathing disturbances during sleep. An ERS statement. *Eur Respir J* 2017; 49: 1600959.
- 2 Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, et al. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* (1985) 2011; 110: 1627–1637.
- 3 Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol* 2017; 69: 841–858.
- 4 Solin P, Roebuck T, Johns DP, et al. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2194–2200.
- 5 Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, et al. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* 2002; 19: 37–40.
- 6 Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949–954.
- 7 Sands SA, Edwards BA, Kee K, et al. Loop gain as a means to predict a positive airway pressure suppression of Cheyne–Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 184: 1067–1075.
- 8 Javaheri S, Brown L, Randerath W. Positive air way pressure therapy with adaptive servo-ventilation (part 1: operational algorithms). *Chest* 2014; 146: 514–523.
- 9 Javaheri S, Brown LK, Randerath WJ. Clinical applications of adaptive servoventilation devices: part 2. *Chest* 2014; 146: 858–868.
- 10 Javaheri S, Harris N, Howard J, et al. Adaptive servoventilation for treatment of opioid-associated central sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2014; 10: 637–643.
- 11 Randerath WJ, Nothofer G, Priegnitz C, et al. Long-term auto servo-ventilation or constant positive pressure in heart failure and co-existing central with obstructive sleep apnea. *Chest* 2012; 142: 440–447.
- 12 Ramar K, Ramar P, Morgenthaler TI. Adaptive servoventilation in patients with central or complex sleep apnea related to chronic opioid use and congestive heart failure. *J Clin Sleep Med* 2012; 8: 569–576.

- 13 Dellweg D, Kerl J, Hoehn E, et al. Randomized controlled trial of noninvasive positive pressure ventilation (NPPV) versus servoventilation in patients with CPAP-induced central sleep apnea (complex sleep apnea). *Sleep* 2013; 36: 1163–1171.
- 14 Sharma BK, Bakker JP, McSharry DG, et al. Adaptive servoventilation for treatment of sleep-disordered breathing in heart failure: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 2012; 142: 1211–1221.
- 15 Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR, et al. A randomized controlled trial of adaptive ventilation for Cheyne–Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109–1114.
- 16 Hetzenecker A, Roth T, Birner C, et al. Adaptive servo-ventilation therapy of central sleep apnoea and its effect on sleep quality. *Clin Res Cardiol* 2016; 105: 189–195.
- 17 Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, et al. Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 2015; 373: 1095–1105.
- 18 Javaheri S, Brown LK, Randerath W, et al. SERVE-HF: more questions than answers. *Chest* 2016; 149: 900–904.
- 19 Khayat R, Jarjoura D, Porter K, et al. Sleep disordered breathing and post-discharge mortality in patients with acute heart failure. *Eur Heart J* 2015; 36: 1463–1469.
- 20 Randerath WJ, Treml M, Priegnitz C, et al. Evaluation of a noninvasive algorithm for differentiation of obstructive and central hypopneas. *Sleep* 2013; 36: 363–368.
- 21 Lang RM, Bierig M, Devereux RB, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr* 2005; 18: 1440–1463.
- 22 Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H, et al. Mechanisms underlying increased mortality risk in patients with heart failure and reduced ejection fraction randomly assigned to adaptive servoventilation in the SERVE-HF study: results of a secondary multistate modelling analysis. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 873–881.
- 23 Moss AJ, Zareba W, Hall WJ, et al. Prophylactic implantation of a defibrillator in patients with myocardial infarction and reduced ejection fraction. *N Engl J Med* 2002; 346: 877–883.

- 24 Bardy GH, Lee KL, Mark DB, et al. Amiodarone or an implantable cardioverter-defibrillator for congestive heart failure. *N Engl J Med* 2005; 352: 225–237.
- 25 Brill AK, Pichler Hefti J, Geiser T, et al. The SERVE-HF safety notice in clinical practice – experiences of a tertiary sleep center. *Sleep Med* 2017; 37: 201–207.

Figures

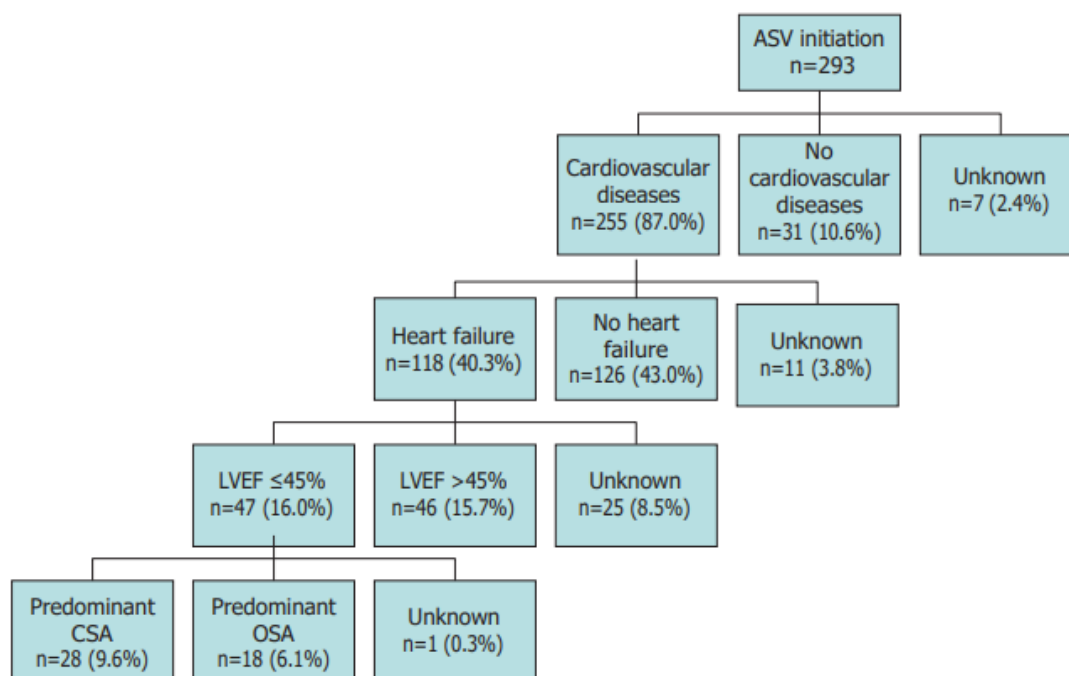


Figure 1

TABLE 1 Anthropometric data						
	Total (n=293)	No HF (n=126)	No risk criteria HF EF>45% (n=46)	HF OSA (n=38)	Risk group EF≤45%+CSA (n=28)	Risk undefined EF unknown+CSA (n=5)
Age years	71.9±10.6 (n=293)	71.3±11.1 (n=126)	73.0±6.6*** (n=46)	70.9±9.7*# (n=38)	72.6±10.3 (n=28)	74.2±9.3 (n=5)
Minimum SaO ₂ %	77.8±10.8 (n=256)	77.4±10.3 (n=102)	80.3±7.4 (n=44)	74.4±12.5 [#] (n=35)	79.9±12.2 (n=28)	71.8±13.8 (n=5)
AHI h ⁻¹	46.0±20.4 (n=259)	48.0±21.2 (n=103)	47.3±22.0 (n=44)	44.2±19.1 (n=37)	44.9±15.2 (n=28)	42.0±16.8 (n=5)
Height cm	173.7±7.9 (n=281)	173.4±8.2 (n=120)	173.2±8.2 (n=44)	173.2±7.5 (n=38)	175.1±8.4 (n=28)	172.7±5.0 (n=3)
Weight kg	96.0±18.0 (n=281)	94.0±17.3 (n=120)	97.2±20.0 (n=44)	100.5±20.2 [†] (n=38)	91.2±14.3 (n=28)	113.6±15.1 (n=3)
BMI kg·m ⁻²	31.8±5.5 (n=281)	31.2±5.1 (n=120)	32.4±5.8 (n=44)	33.4±5.8* ^{##} (n=38)	29.8±4.5 (n=28)	38.3±7.1* (n=3)
Males/females	264 (90%)/29 (10%)	111 (88%)/15 (12%)	42 (91%)/4 (9%)	35 (92%)/3 (8%)	27 (96%)/1 (4%)	4 (80%)/1 (20%)
Group I devices	164 (56%)	77 (61%)	26 (57%)	23 (61%)	10 (36%)	1 (20%)
Weinmann	65 (22%)	33 (26%)	10 (22%)	8 (21%)	4 (14%)	1 (20%)
Respironics	46 (16%)	17 (13%)	10 (22%)	11 (29%)	2 (7%)	0 (0%)
ResMed	53 (18%)	27 (21%)	6 (13%)	4 (11%)	4 (14%)	0 (0%)
Group II devices	117 (40%)	45 (36%)	18 (39%)	15 (39%)	15 (54%)	4 (80%)
Weinmann	3 (1%)	2 (2%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)
Respironics	108 (37%)	41 (33%)	16 (35%)	15 (39%)	15 (54%)	4 (80%)
ResMed	6 (2%)	2 (2%)	2 (4%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)

Table 1

TABLE 2 Cardiovascular diseases in 255 patients with at least one cardiovascular comorbidity

Arterial hypertension	227 (89%)
Heart failure	118 (46%)
Coronary heart disease	103 (40%)
Arrhythmia	84 (33%)
Coronary intervention	64 (25%)
Myocardial infarction	59 (23%)
Aortic valve disease	52 (20%)
Cardiac pacemaker/ICD	36 (14%)
Dilatative cardiomyopathy	18 (7%)

ICD: implantable cardiac defibrillator.

Table 2

TABLE 3 Left ventricular ejection fraction in the adaptive servoventilation population with heart failure

LVEF \leq 45%	47 (40%)
LVEF >45%	46 (39%)
Not specified	25 (21%)
Normal LV function (LVEF \geq 55%)	33 (28%)
Slightly reduced LV function (LVEF 45–54%)	14 (12%)
Moderately reduced LV function (LVEF 30–44%)	34 (29%)
Significantly reduced LV function (LVEF <30%)	12 (10%)
Not specified	25 (21%)

LVEF: left ventricular ejection fraction; LV: left ventricular.

Table 3

TABLE 4 Data from diagnostic polysomnography in patients with left ventricular ejection fraction $\leq 45\%$

	Total (n=47)	Predominant OSA (n=18)	Predominant CSA (n=28)	p-value ^a
TIB min	439.0±40.1 (n=44)	452.6±44.5 (n=16)	431.8±37.6 (n=27)	0.109
SPT min	407.0±57.6 (n=43)	434.7±45.4 (n=15)	392.2±59.8 (n=27)	0.022
TST min	305.3±88.3 (n=43)	333.0±88.4 (n=15)	289.3±87.5 (n=27)	0.130
Sleep efficiency ¹ %	70.5±18.1 (n=43)	74.3±17.7 (n=15)	68.2±18.5 (n=27)	0.307
WASO min	105.9±72.8 (n=43)	101.7±74.5 (n=15)	109.6±74.1 (n=27)	0.742
N1 % TST	28.6±17.8 (n=43)	34.8±21.0 (n=15)	25.7±15.2 (n=27)	0.113
N2 % TST	44.9±16.2 (n=43)	39.9±18.6 (n=15)	47.9±14.6 (n=27)	0.131
N3 % TST	13.6±12.7 (n=43)	10.6±12.7 (n=15)	14.2±11.7 (n=27)	0.363
R % TST	12.9±8.4 (n=43)	14.6±11.1 (n=15)	12.2±6.6 (n=27)	0.378
Minimum SaO ₂ in TST %	77.6±14.0 (n=43)	73.1±16.3 (n=15)	80.0±12.4 (n=27)	0.129
Mean SaO ₂ in TST %	92.2±3.4 (n=43)	91.9±2.8 (n=15)	92.3±3.7 (n=27)	0.686
SaO ₂ <90% in TST %	17.4±24.2 (n=44)	20.3±21.6 (n=16)	15.9±26.2 (n=27)	0.469
ODI h ⁻¹	40.9±19.4 (n=43)	41.8±21.4 (n=15)	41.0±18.7 (n=27)	0.894
Total AHI h ⁻¹	43.1±16.0 (n=47)	41.8±17.0 (n=18)	44.7±15.2 (n=28)	0.551
Central AHI h ⁻¹	24.8±16.6 (n=25)	8.8±5.5 (n=9)	33.6±13.5 (n=16)	0.000
Obstructive AHI h ⁻¹	15.9±17.1 (n=25)	31.8±18.5 (n=9)	6.9±7.3 (n=16)	0.000
Total AI h ⁻¹	23.0±18.0 (n=47)	22.6±20.2 (n=18)	24.0±16.6 (n=28)	0.794
Central AI h ⁻¹	12.9±14.2 (n=47)	4.4±4.5 (n=18)	18.8±15.5 (n=28)	0.000
Obstructive AI h ⁻¹	6.2±9.5 (n=47)	12.2±12.7 (n=18)	2.5±3.6 (n=28)	0.000
Mixed AI h ⁻¹	3.3±8.0 (n=47)	5.7±12.0 (n=18)	1.9±3.3 (n=28)	0.113
Total arousal index h ⁻¹	36.7±21.7 (n=40)	43.5±28.1 (n=15)	32.7±16.2 (n=25)	0.129
Respiratory arousal index h ⁻¹	22.6±18.7 (n=40)	30.7±25.6 (n=15)	17.8±11.1 (n=25)	0.035

Table 4

Figure Captures

Figure 1 Algorithm to define different patient groups. Percentages are of all patients with adaptiveservoventilation (ASV) initiation. LVEF: left ventricular ejection fraction; CSA: central sleep apnoea; OSA: obstructive sleep apnoea.

Table 1 Data are presented as mean±SD unless otherwise indicated. Anthropometric data of the different patient groups according to risk stratification are presented. Group I: devices with autoadjustment of expiratory positive airway pressure (EPAP) and/or a pressure support that can be adjusted to zero (Somnovent CR, BiPAP autoSV, BiPAP autoSV 2, AutoSet CS and AutoSet CS 2); Group II: devices without auto-adjustment of EPAP or a pressure support that can be adjusted to zero (SomnoVent Auto ST, BiPAP autoSV 2 (with auto-EPAP), BiPAP autoSV Advanced SO and AutoSet CS Pacewave). HF: heart failure; EF: ejection fraction; OSA: obstructive sleep apnoea; CSA: central sleep apnoea; SaO₂: arterial oxygen saturation; AHI: apnoea–hypopnoea index; BMI: body mass index. All p-values according to unpaired t-test. *: p<0.05 *versus* no HF; ***: p<0.001 *versus* no HF; #: p<0.05 *versus* HF EF>45%; p<0.01 *versus* HF EF>45%; : p<0.05 *versus* EF≤45%+CSA; ; p<0.01 *versus* EF≤45%+CSA.

Table 2 Cardiovascular Diseases in 255 patients with at least one cardiovascular comorbidity

Table 3 Left ventricular ejection fraction in adaptive servoventilation population with heart failure

Table 4 Data are presented as mean±SD unless otherwise stated. OSA: obstructive sleep apnoea; CSA: central sleep apnoea; TIB: time in bed; SPT: sleep period time; TST: total sleep time; WASO: wake after sleep onset; N1: non-REM sleep stage 1; N2: non-REM sleep stage 2; N3: non-REM sleep stage 3; R: REM sleep; SaO₂: arterial oxygen saturation; ODI: oxygen desaturation index; AHI: apnoea–hypopnoea index; AI: apnoea index. : according to t-test, LVEF≤45% predominant OSA *versus* LVEF≤45% predominant CSA; ; TST/TIB.