

Kardiologe 2021 · 15:429–461

<https://doi.org/10.1007/s12181-021-00506-4>

Angenommen: 12. August 2021

Online publiziert: 13. September 2021

© Deutsche Gesellschaft für Kardiologie - Herz- und Kreislaufforschung e.V. Published by Springer Medizin Verlag GmbH, ein Teil von Springer Nature - all rights reserved 2021



Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“, Update 2021

Henrik Fox^{1,2} · Michael Arzt³ · Martin W. Bergmann^{4,15} · Thomas Bitter⁵ ·

Dominik Linz⁶ · Olaf Oldenburg⁷ · Thomas Penzel⁸ · Andreas Rillig⁹ ·

Christoph Schöbel¹⁰ · Anil-Martin Sinha¹¹ · Philipp Sommer^{2,12} · Jens Spießhöfer¹³ ·

Stefan Stadler³ · Christian Erik Skobel¹⁴

¹ Klinik für Allgemeine und Interventionelle Kardiologie/Angiologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland; ² Zentrum für Herzinsuffizienz, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland;

³ Klinik und Poliklinik für Innere Medizin II, Universitätsklinikum Regensburg, Regensburg, Deutschland;

⁴ Cardiologicum Hamburg, Hamburg, Deutschland; ⁵ Klinik für Pneumologie & Beatmungsmedizin, Städtisches Klinikum Braunschweig, Braunschweig, Deutschland; ⁶ Kardiologie, Maastricht University Medical Centre and Cardiovascular Research Institute Maastricht, Maastricht, Niederlande; ⁷ Klinik für Kardiologie, Ludgerus-Kliniken Münster, Clemenshospital, Münster, Deutschland; ⁸ Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum, Zentrum für Kardiologie und Angiologie, Charité – Universitätsmedizin Berlin, Berlin, Deutschland; ⁹ Universitäres Herz- und Gefäßzentrum, UKE Hamburg, Hamburg, Deutschland;

¹⁰ Zentrum für Schlaf- und Telemedizin, Ruhrlandklinik, Westdeutsches Lungenzentrum am Universitätsklinikum Essen, Essen, Deutschland; ¹¹ Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, Klinikum Hof, Hof, Deutschland; ¹² Klinik für Elektrophysiologie/Rhythmologie, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Ruhr-Universität Bochum, Bad Oeynhausen, Deutschland; ¹³ Klinik für Pneumologie und Internistische Intensivmedizin, RWTH Universitätsklinikum Aachen, Aachen, Deutschland; ¹⁴ MVZ Ambulantes Aachener Zentrum für Pneumologie, Ärztehaus am Luisenhospital, Aachen, Deutschland; ¹⁵ Kommission für Klinische Kardiovaskuläre Medizin, Deutsche Gesellschaft für Kardiologie, Düsseldorf, Deutschland

Zusammenfassung

Es hat sich viel getan in der Welt der Schlafmedizin in der Kardiologie, weshalb eine vollwertige Überarbeitung des Positionspapiers „Schlafmedizin in der Kardiologie“ erforderlich wurde. In der aktuellen neuartigen Version finden sich nicht nur alle verfügbaren Studien, Literaturstellen und Updates zu Pathophysiologie, Diagnostik- und Therapieempfehlungen, sondern auch Ausblicke auf neue Entwicklungen und zukünftige Forschungserkenntnisse. Dieses überarbeitete Positionspapier gibt Empfehlungen für Diagnostik und Therapie von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen mit schlafassoziierten Atmungsstörungen und erteilt darüber hinaus einen fundierten Überblick über verfügbare Therapien und Evidenzen, gibt aber ebenso Ratschläge wie mit Komorbiditäten umzugehen ist. Insbesondere enthält dieses überarbeitete Positionspapier aktualisierte Stellungnahmen zu schlafassoziierten Atmungsstörungen bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung, Herzinsuffizienz, arterieller Hypertonie, aber auch für Patienten mit Vorhofflimmern. Darüber hinaus finden sich erstmals Empfehlungen zur Telemedizin als eigenes, neues Kapitel. Dieses Positionspapier bietet Kardiologen sowie Ärzten in der Behandlung von kardiovaskulären Patienten die Möglichkeit einer evidenzbasierten Behandlung der wachsend bedeutsamen und mit zunehmender Aufmerksamkeit behafteten Komorbidität schlafassoziiierter Atmungsstörungen. Und nicht zuletzt besteht mit diesem neuen Positionspapier eine enge Verknüpfung mit dem neuen Curriculum Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, weshalb dieses Positionspapier eine Orientierung für die erworbenen Fähigkeiten des Curriculums im Umgang von kardiovaskulären Patienten mit schlafassoziierten Atmungsstörungen darstellt.

Schlüsselwörter

Schlafbezogene Atmungsstörungen · Herzinsuffizienz · Arterielle Hypertonie · Koronare Herzerkrankung · Vorhofflimmern

Der Verlag veröffentlicht die Beiträge in der von den Autor*innen gewählten Genderform. Die Verwendung einer angemessenen gendergerechten Sprache, um Menschen in ihrer Vielfalt wertschätzend anzusprechen, wird begrüßt.



QR-Code scannen & Beitrag online lesen

1 Präambel

Das erste Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie, Herz- und Kreislaufforschung (DGK) stammt aus dem Jahr 2009. Wissenschaft und Forschung haben zwischenzeitlich wieder viele neue Erkenntnisse auf dem Gebiet des gesunden und gestörten Schlafes hervorgebracht, insbesondere in Bezug auf schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS). Die prognostische Bedeutung von SBAS ist zwischenzeitlich gut belegt, und

im Hinblick auf die Behandlung sind zahlreiche neue Erkenntnisse erschienen, die es galt, in diesem aktualisierten Positionspapier zu bewerten und einzuordnen. Dabei reift die Erkenntnis, dass die Physiologie und Pathophysiologie von SBAS weitaus komplexer zu sein scheint, als man bislang dachte, und neue Studien sowie große Register, randomisierte klinische Untersuchungen und Metaanalysen haben zwischenzeitlich fundierte Erkenntnisse über das Krankheitsbild von SBAS, den klinischen Stellenwert und auch Diagnose- und Therapieverfahren verfügbar gemacht.

Da sich dieses Positionspapier primär auf kardiovaskuläre Patienten mit SBAS beschränkt, kann kein Anspruch auf Vollständigkeit des gesamten Feldes und aller auf dem Gebiet der SBAS gewonnenen Erkenntnisse erhoben werden. Dieses Positionspapier ist eine Stellungnahme der DGK, die den gegenwärtigen Erkenntnisstand widerspiegelt und allen Ärzten und ihren Patienten eine Hilfestellung zur Entscheidungsfindung bieten soll. Es werden bisher publizierte, relevante Studien herangezogen, zwischenzeitlich gelöste Fragen beantwortet, aber auch bislang ungeklärte Fragen aufgezeigt. Das Positionspapier gibt Empfehlungen und Evidenzgrade, für welche Patienten ein diagnostisches und/oder therapeutisches Verfahren infrage kommt. Das Positionspapier ersetzt dabei keine ärztliche Evaluation eines jeden Patienten und die Anpassung von Diagnostik und Therapie im individuellen Fall und der spezifischen Situation.

Die Einteilung der Empfehlungs- und Evidenzgrade (► Tab. 1 und 2) erfolgt nach der internationalen Klassifikation der DGK [136].

besteht bei wesentlichen Begleiterkrankungen und hier insbesondere kardiovaskulären Grunderkrankungen. Auf welche Weise der Schlaf für die psychische und physische Erholung verantwortlich ist, lassen aktuelle Ergebnisse der Schlaforschung erkennen: Der weitgehende Bewusstseinsverlust im kompliziert regulierten Schlaf, spricht für bedeutende Funktionen des Schlafes [148]: Schlaf stellt die Energieversorgung des Gehirns sicher [191], aktiviert Gene, die für zelluläre Reparatur und Stoffwechselprozesse wichtig sind [108], spielt eine bedeutende Rolle bei der Gedächtniskonsolidierung [152] und dem Auf- und Abbau synaptischer Verbindungen im Gehirn [118]. Aber auch wichtige Regulationsprozesse des Fett- und Glukosestoffwechsels [120], des Immunsystems [68] und der langfristigen Blutdruckkonstanz [125] sind schlafabhängig.

Schlaf geht mit einer Absenkung des arteriellen Blutdrucks um mindestens 10 % gegenüber den mittleren Werten im Wachsein einher [184]. Diese Blutdruckabsenkung, „Dipping“ genannt, wird aktiv reguliert und beruht offensichtlich auf einer Rückstellung (Resetting) des Regelpunktes des Barorezeptorreflexes [160]. Schlafdeprivation erhöht den diastolischen Blutdruck trotz reduzierter nervaler Sympathikusaktivität, was als ein Resetting des Barorezeptorreflexes in entgegengesetzter Richtung interpretiert wird [125]. Auch die Herzfrequenz wird reduziert: Zunächst bewirken der Lagewechsel und das ruhige Liegen eine Absenkung gegenüber dem Wachsein. Mit dem Erreichen stabilen Schlafes sinkt die Herzfrequenz weiter [38], um im REM-Schlaf bei höherer Variabilität wieder anzusteigen.

Gestörter Schlaf und Schlafmangel sind in modernen Gesellschaften weit verbreitet [28], wirken sich ungünstig auf das kardiovaskuläre System aus und gehen mit einem erhöhten Risiko für arteriellen Hypertonus [63] und atherosklerotische Veränderungen der Gefäße [91] inklusive koronarer Herzkrankheit [73] und erhöhte Mortalität bei Patienten mit Herzinsuffizienz einher [174]. Besonders ausgeprägt sind die negativen Effekte auf das kardiovaskuläre System bei Störungen des Schlafes durch schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) [88]. Neben erhöhtem Sympa-

Abkürzungen

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASV	Adaptive Servoventilation
BiPAP	Bi-Level Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous positive airway pressure, Beatmung mittels kontinuierlich positivem Atemwegsdruck
CRT	Kardiale Resynchronisationstherapie
CSR	Cheyne-Stokes-Atmung
CTEPH	Chronisch thromboembolische pulmonale Hypertonie
DGK	Deutsche Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroenzephalographie
EMG	Elektromyographie
EOG	Elektrookulographie
EPAP	Expiratory positive airway pressure
ESC	European Society of Cardiology
ESH	European Society of Hypertension
HFrEF	Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion, heart failure with preserved left ventricular ejection fraction
HFrEF	Herzinsuffizienz mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion, heart failure with reduced left ventricular ejection fraction
ICD	Implantierbarer Kardioverter-Defibrillator
LV-EF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NIV	Nichtinvasive Ventilation
NREM	Non-rapid eye movement, Nicht-Traumschlaf-Schlafstadien N1–N3
OHS	Obesitas-Hypoventilationssyndrom
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PG	Polygraphie
PH	Pulmonale Hypertonie
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid eye movement, Traumschlaf mit schnellen Augenbewegungen
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
TIA	Transiente ischämische Attacke
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

2 Einleitung: Schlaf und kardiovaskuläre Funktion

Mit 6–8 h täglich widmet der Mensch etwa ein Drittel seiner Lebenszeit dem Schlafen. Kürzere und längere Schlafzeiten sowie gestörter Schlaf gehen mit gesundheitlichen Risiken und Leistungsbeeinträchtigungen einher [174]. Guter Schlaf ist erholsamer Schlaf, gekennzeichnet durch rasches Einschlafen, problemloses Durchschlafen und morgendliches Ausgeschlafensein [115]. Ein Zusammenhang von Morgenbefindlichkeit und nächtlicher Schlafqualität

Tab. 1 Empfehlungsgrade nach DGK [136]

I	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme effektiv, nützlich oder heilsam ist
II	Widersprüchliche Evidenz und/oder unterschiedliche Meinungen über den Nutzen/die Effektivität einer Therapieform oder einer diagnostischen Maßnahme
II a	Evidenzen/Meinungen favorisieren den Nutzen bzw. die Effektivität einer Maßnahme
II b	Nutzen/Effektivität einer Maßnahme ist weniger gut durch Evidenzen/Meinungen belegt
III	Evidenz und/oder allgemeine Übereinkunft, dass eine Therapieform oder eine diagnostische Maßnahme nicht effektiv, nicht möglich oder nicht heilsam und im Einzelfall schädlich ist

Tab. 2 Evidenzgrade nach DGK [136]

A	Daten aus mehreren ausreichend großen, randomisierten Studien oder Metaanalysen
B	Daten aus einer randomisierten Studie oder mehreren großen, nicht randomisierten Studien
C	Konsensusmeinung von Experten, basierend auf Studien und klinischer Erfahrung

thikotonus und hormoneller Aktivierung durch Kortikosteroide und Adrenalin im Rahmen der Schlafstörungen entsteht zusätzlich ein Teufelskreis aus Störung der appetitregulierenden Hormone wie Leptin und Ghrelin sowie der Glukosehomöostase mit den Folgen eines erhöhten Risikos für Diabetes mellitus und Adipositas [120].

3 Schlafbezogene Atmungsstörungen

3.1 Definition und Prävalenz

SBAS sind bislang definiert über die Anzahl der Apnoe- und Hypopnoeereignisse pro Stunde Schlaf (Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI]). Nach gängiger Graduierung besteht bei einem AHI von $\geq 5/h$ eine leichtgradige, bei $\geq 15/h$ eine mittelgradige und bei einem AHI $\geq 30/h$ eine schwergradige SBAS [177]. Insbesondere im Bereich Herzinsuffizienz erscheint die additive Bestimmung von Zykluslängen (Dauer der Apnoephase und Dauer der Ventilationsphase) und der nächtlichen Hypoxämielast von klinischer Bedeutung [187]. Bei Patienten mit Herz-Kreislauf-Erkrankungen finden sich im Wesentlichen 2 Subtypen der SBAS: auf der einen Seite die obstruktive Schlafapnoe (OSA), welche sich durch das Vorhandensein von inspiratorischen Flusslimitationen, Schnarchen und paradoxen Atemexkursionen von Thorax und Abdomen bis hin zu komplett frustranen Atmungsversuchen gegen verschlossene Atemwege auszeichnet. Als obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) bezeich-

net man in diesem Fall eine mit typischen Symptomen (Tagesschlafigkeit und Schnarchen) einhergehende OSA.

Auf der anderen Seite steht die zentrale Schlafapnoe (ZSA), meist mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster (CSR). Bei Letzterer finden sich mindestens 3 aufeinanderfolgende Zyklen mit typischen Crescendo-decrescendo-Muster der Atmungsamplitude, welche durch zentrale Hypopnoen bzw. Apnoen unterbrochen sind. Bei zentralen Apnoen fehlen Atmungsversuche komplett, bei zentralen Hypopnoen sind diese aufgrund eines mangelnden Atmungsantriebes vermindert [17]. Schnarchen und paradoxe Atmungsbewegungen von Thorax und Abdomen sind nicht charakteristisch für die ZSA bzw. CSR.

Als Sonderformen finden sich gemischtförmige SBAS, die zu Beginn der respiratorischen Störung eine zentrale Apnoe aufweisen, zu der sich am Ende noch frustrale Atmungsanstrengungen hinzugesellen; der Anfang also zentral, das Ende durch dann verschlossene Atemwege aber obstruktiv ist. Demaskiert sich bei Patienten mit OSA unter kontinuierlicher, positiver Überdruckbeatmung („continuous positive airway pressure“ [CPAP]) eine ZSA, so wird diese als therapiebedingte ZSA („complex sleep apnea“) definiert [177].

Die Prävalenz der SBAS ist abhängig von Patientenalter und -konstitution, Body Mass Index (BMI), Geschlecht, anatomischen Merkmalen im Bereich der oberen Atemwege sowie kardialer Grunderkrankung als auch nichtkardialen Begleiter-

krankungen. Während Erwachsene zu etwa 4–7 % an einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, also eine OSA mit typischer Tagesschlafigkeit und Einschlafneigung, leiden, liegt die Prävalenz der SBAS im kardiologischen Patientengut deutlich höher [16, 59]. Bei Patienten mit arterieller Hypertonie weisen etwa 20–60 % eine begleitende SBAS auf, bei therapieresistenter, arterieller Hypertonie sogar bis zu 71 % [35, 196]. Auch bei Patienten mit koronarer Herzerkrankung zeigt sich eine erhöhte Prävalenz von SBAS; im akuten Myokardinfarkt zeigen bis zu 69 % der Patienten mittel- bis schwergradige Formen [54]. Mehrere Studien zeigen ein gehäuftes Vorkommen von OSA, aber auch ZSA bei Patienten mit Vorhofflimmern. Diese liegt bei 30 bis 75 % bei persistierenden, paroxysmalen oder gemischten Vorhofflimmernkollektiven [23, 62]. Bei herzinsuffizienten Patienten finden sich ebenfalls mit einer Prävalenz von 46 % und mehr deutlich vermehrt SBAS, darunter auch ein überproportional hoher Anteil mit ZSA und therapiebedingter Schlafapnoe [9, 22, 131, 162]. Auch für weitere kardiale Erkrankungen wie Vorhofflimmern, die hypertrophe Kardiomyopathie, die pulmonale Hypertonie, Klappenerkrankungen und das Brugada-Syndrom konnte eine erhöhte Prävalenz von SBAS nachgewiesen werden [107, 141].

3.2 Diagnostik

Gemäß der Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin (DGSM) stehen zu Beginn einer Diagnostik die schlafmedizinische Anamnese und Untersuchung sowie verschiedene Fragebögen [115, 177]. Diese Fragebögen, die ungewolltes Einschlafen bei monotonen Situationen, Tagesschlafigkeit, beobachtete nächtliche Atemstillstände, Schnarchen, Probleme mit dem Ein- und Durchschlafen sowie frühmorgendliches Erwachen und weitere Punkte erfragen, sind nicht für Patienten mit kardiologischen Grunderkrankungen validiert (z.B. Epworth Sleepiness Scale, Berlin Questionnaire) [82]. Es ist zu berücksichtigen, dass eine symptombezogene Anamnese und der Gebrauch entsprechender Fragebögen allein nicht geeignet sind, um das Vorhandensein einer SBAS bei Patienten

mit kardiologischen Grunderkrankungen abzuschätzen [11], da die Prävalenz der evaluierten Symptome in diesem Patientenkollektiv relativ niedrig ist [149]. Das heißt, dass ein negativer Fragebogen oder die Abwesenheit von den oben genannten Symptomen nicht dazu führen sollte, von einer weiteren Diagnostik abzusehen.

Zusätzlich zu den oben genannten Fragebögen hat sich die Anamnese von typischen schlafbezogenen Beschwerden (nächtliche Dyspnoe, Nykturie, nächtliche pektanginöse Beschwerden etc.) bei Patienten mit schwierig zu behandelndem Vorhofflimmern oder Hypertonus bewährt, um die Vortestwahrscheinlichkeit für eine SBAS zu verbessern. Das bedeutet, dass z. B. das Vorhandensein eines therapierefraktären Hypertonus oder eines Vorhofflimmerns mit einer hohen SBAS-Vortestwahrscheinlichkeit assoziiert ist. Zusätzlich geben zahlreiche in der Kardiologie etablierte Diagnostiken, wie z.B. das Langzeit-EKG (z.B. nächtliches Vorhofflimmern) oder die 24-h-Blutdruckmessung (z.B. nächtliches Non-Dipping) wertvolle Hinweise auf das Vorliegen einer bislang unerkannten SBAS. Auch Impedanz- oder Herzfrequenzvariabilitätsbasierte Algorithmen, integriert in Langzeit-EKG-Systeme oder implantierbare Schrittmacher, können Hinweise zum Vorliegen einer SBAS oder zu longitudinalen Veränderungen von SBAS liefern. Einfache nächtliche Oxymetriemessungen mit neueren Algorithmen können angewandt werden, um die Vortestwahrscheinlichkeit weiter zu verbessern [102].

In Anbetracht der aktuellen Studienlage stellen Wearables zur Diagnostik von SBAS ein wachsendes Feld dar, sind aber noch nicht für die Darstellung von SBAS validiert und können deshalb zur Untersuchung bis dato nicht empfohlen werden (s. Abschn. 3.4.10; [177]).

Ist die Vortestwahrscheinlichkeit hoch, sollten weitergehende Untersuchungen eingeleitet werden. Gemäß den aktuellen DGSM-Richtlinien werden Untersuchungen zum Screening und Diagnostik von SBAS in verschiedene Untergruppen eingeteilt: Level I–IV [115, 177].

Die ambulante kardiorespiratorische Polygraphie (PG) (Level III) hat sich als Standarduntersuchung zur Evaluierung einer SBAS in der Kardiologie etabliert. Die

PG wird zur Beurteilung von Atemfluss, Atmungsbewegungen, Sauerstoffsättigung, Herz- oder Pulsfrequenz und Körperlage während des Schlafes genutzt. Diese Aufzeichnung wird im Hinblick auf Apnoe- und Hypopnoeereignisse, nächtliche Hypoventilationen, Schnarchen, Sauerstoffabfälle und eine Lageabhängigkeit der respiratorischen Ereignisse ausgewertet. Um die diagnostischen Engpässe zu überwinden, kommen heute neue 1- bis 3-Kanal-Messsysteme (Level IV) bzw. neue Verfahren, die weniger als 6 Kanäle benötigen, teilweise zum Einsatz. Grundsätzlich erlauben PG-Geräte eine einfache, preiswerte und dennoch gute Diagnose von SBAS, sind aber häufig für kardiovaskuläre Patienten nicht ausreichend evaluiert [144]. Die aktuellen evidenzbasierten Empfehlungen der American Thoracic Society, American College of Chest Physicians, American Association of Sleep Medicine und European Respiratory Society sehen vor, dass Geräte mit mindestens 4 Kanälen (Atemfluss, Atmungsanstrengung, Sauerstoffsättigung, Herz- oder Pulsfrequenz) für die Diagnosestellung ausreichend sind [92].

Ist das Ergebnis der PG eindeutig und positiv im Hinblick auf eine ausgeprägte Schlafapnoe, so kann der Patient gemäß der DGSM-Leitlinie einer SBAS-Therapieeinleitung in einem schlafmedizinischen Zentrum zugeführt werden [115, 177]. Ist das Ergebnis der PG nicht eindeutig oder passt das negative Ergebnis der PG nicht zu den Beschwerden und Symptomen am Tag, sollte die Untersuchung wiederholt werden. Bei Patienten mit und ohne kardiologische Begleiterkrankung wird eine hohe Nacht-zu-Nacht-Variabilität der SBAS beobachtet [100, 147]. Diese Variabilität verkompliziert zum einen die Diagnose von SBAS, insbesondere von moderater SBAS, wenn die Behandlungsbedürftigkeit nicht eindeutig ist. Die optimale Dauer einer SBAS-Diagnostik und die beste Art und Weise zum longitudinalen SBAS-Screening und Monitoring bleiben unklar. Zum anderen hat diese Nacht-zu-Nacht-Variabilität der SBAS einen Einfluss auf die Dynamik von z. B. Vorhofflimmern und anderen Bedingungen [101]. Ist ein PG-Resultat nicht eindeutig, muss eine weitergehende Diagnostik mittels überwachter kardiorespiratorischer Polysomnographie (PSG)

im Schlaflabor (Level I) oder in häuslicher Umgebung (Level II) erfolgen. Die überwachte PSG (Level I) stellt den Goldstandard der schlafmedizinischen Untersuchung dar. Sie wird zur diagnostischen Klärung und bei allen Zweifelsfällen herangezogen. Aufgrund des hohen Personalaufwandes und der damit verbundenen Kosten sowie aufgrund der langen Wartezeiten in Schlaflaboren sollte die Indikation zur PSG mit Bedacht gewählt werden. Bei dieser werden zusätzlich zu den oben genannten Ableitungen der PG auch EEG-, EMG- und EOG-Ableitungen aufgezeichnet und auf dieser Grundlage die Schlafstadien bestimmt. Weiterhin werden die Bewegungen der Gliedmaßen (EMG der Beine) aufgezeichnet und mittels Video auch Bewegungsstörungen während des Schlafens erfasst. Eine CO₂-Aufzeichnung kann nächtliche Hypoventilationen identifizieren.

Auch Wearables können Hinweise auf das Vorliegen einer Schlafapnoe aufzeigen, hierzu liegen aber bislang nur wenige und noch unzureichende Daten vor [177].

- Level I: Überwachte kardiorespiratorische Polysomnographie im Schlaflabor (Goldstandard)
- Level II: Kardiorespiratorische Polysomnographie in häuslicher Umgebung
- Level III: Kardiorespiratorische Polygraphie
- Level VI: Screening mittels einfacher diagnostischer 1- bis 3-Kanal-Messsysteme

Derzeit werden über die bestehenden schlafmedizinischen Zentren hinaus neue Strukturen entwickelt, die eine gestufte ökonomische Versorgung in der Breite ermöglichen sollen. So könnten z. B. Fachärzte, insbesondere Kardiologen, mit entsprechender Zusatzqualifikation (sog. BUB-Kurs/eigenes DGK-Curriculum), die Auswertungen einer Polygraphie dann selbst vornehmen. Viele kardiologische Kliniken sowie niedergelassene Kardiologen arbeiten bereits mit schlafmedizinischen Zentren zusammen, was weiter ausgebaut werden könnte [53].

Eine effektive Etablierung einer Schlafapnoediagnostik und -therapie in der Kardiologie ist nur im Rahmen einer interdisziplinären Zusammenarbeit zwischen Kardiologie und Schlafmedizin möglich.

Positionspapiere

Tab. 3 Schlafmedizinische Anamnese und Fragebögen zum Ausschluss von SBAS bei kardiologischen Patienten			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Schlafmedizinische Anamnese und Fragebögen zum Ausschluss von SBAS werden nicht empfohlen	III	B	[149]

Tab. 4 Diagnostik und Therapie von SBAS bei Patienten mit arterieller Hypertonie			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie sollte zur OSA-Diagnostik bei <ul style="list-style-type: none"> – typischen Symptomen eines OSA-Syndroms, – pathologischem 24-h-Blutdruckprofil („Non-Dipping“ oder „Rising“) oder – therapierefraktärer arterieller Hypertonie durchgeführt werden 	I	B	[143, 157]
CPAP-Therapie der symptomatischen OSA soll bei Patienten mit arterieller Hypertonie eingesetzt werden	I	A	[112, 116, 143]
CPAP-Therapie der schweren asymptomatischen OSA bei Patienten mit arterieller Hypertonie soll eingesetzt werden	IIa	B	[143]

Hierzu eignet sich ein integriertes Pflegemodell („integrated care model“) [46]. Im Rahmen eines standardisierten Work-ups kardiologischer Patienten erfolgen ein Symptomassessment und Anamnese, um die SBAS-Vorlestwahrscheinlichkeit eines jeden Patienten einzuschätzen (► Tab. 3). Ist die Vorlestwahrscheinlichkeit erhöht (z.B. Vorhandensein von Vorhofflimmern, therapierefraktärer Hypertonus etc.), wird dem Patienten dargelegt, warum ein Schlafapnoescreening zu diesem Zeitpunkt der Behandlung der kardiologischen Grunderkrankung notwendig ist („patient education“). Es folgt die Durchführung einer PG. Ist die PG positiv, wird mit dem Schlafmediziner die Einleitung einer SBAS-Behandlung besprochen. Zusätzlich werden die Relevanz und der Effekt einer Risikofaktoroptimierung und Lifestyle-Anpassung (Gewichtsreduktion, Sport, Alkoholkarenz etc.) diskutiert, und der Patient wird in die Behandlung involviert („patient involvement“ und „patient empowerment“). Die Entscheidung zur Behandlung der SBAS wird zusammen mit dem Patienten getroffen („shared decision making“). Nach Einleitung der Behandlung der SBAS ist der Effekt maßgeblich von der Adhärenz des Patienten abhängig. Im Rahmen jedes Folgebesuchs in der Ambulanz sollte das Thema Therapieadhärenz besprochen werden und im Falle von Patientenbeschwerden

reagiert werden. Koordiniert wird der gesamte Prozess durch einen Care-Koordinator (z.B. medizinische Fachkräfte oder Krankenschwester).

3.3 Schlafbezogene Atmungsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen

3.3.1 Arterielle und pulmonale Hypertonie

3.3.2 Schlafapnoe und arterielle Hypertonie
Epidemiologische Studien legen nahe, dass eine langjährig unbehandelte schwere OSA zur Entwicklung einer manifesten Hypertonie beitragen kann [96]. Internationale Leitlinien beschreiben die OSA als häufigste Ursache der sekundären Hypertonie [35]. Die Prävalenz von SBAS bei Patienten mit arterieller Hypertonie liegt bei 20–60 %, bei therapierefraktärer Hypertonie bis 71 % [188]. Die Rolle der zentralen Schlafapnoe ist hierbei bislang nur unzureichend untersucht [174].

Experimentelle und klinische Daten zeigen, dass eine OSA den nächtlichen Blutdruck akut erhöht, zu einem fehlenden nächtlichen Blutdruckabfall führen und die Blutdruckerhöhung v.a. in der ersten Tagesshälfte anhalten kann [96]. Im Hinblick auf das kardiovaskuläre Risiko stellt besonders der nächtliche Hypertonus/Non-

Dipping ein hohes Risiko dar (PAMELA-Studie) [165].

Diagnostik. Die klinische und anamnestische Abklärung hinsichtlich einer Schlafapnoe ist Bestandteil der empfohlenen Standarddiagnostik bei Abklärung einer arteriellen Hypertonie, da zu diesem Zeitpunkt immer mögliche sekundäre Ursachen, Faktoren, die die arterielle Hypertonie verschlimmern können, sowie weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren evaluiert werden (► Tab. 4; [188]). Die OSA stellt eine Indikation für die ambulante 24-h-Blutdruckmessung dar („ambulatory blood pressure monitoring“ [ABPM]) [188]. Bei Patienten mit klinischem Verdacht für eine OSA, pathologischem 24-h-Blutdruckprofil („Non-Dipping“ oder „Rising“) oder therapierefraktärer arterieller Hypertonie ist eine apparative Diagnostik zur Abklärung hinsichtlich einer Schlafapnoe mittels Polygraphie indiziert [177, 188].

Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei arterieller Hypertonie. Standardtherapie der OSA ist die nächtliche CPAP-Therapie. Bei nichtadipösen Patienten mit einer leicht- bis mittelgradigen OSA können auch Unterkieferprotrusionsschienen eingesetzt werden [177]. Lebensstiländerungen wie Bewegung und Gewichtsnahme werden empfohlen, aber es liegen bislang keine Langzeittaten zur Wirksamkeit vor [162, 183]. Die aktuellste Metaanalyse der randomisierten Studien, die die Effekte einer CPAP-Therapie und Unterkieferprotrusionsschiene auf den arteriellen Blutdruck untersuchte, schloss OSA-Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie ein [143]. Insgesamt führten sowohl die CPAP-Therapie als auch die Therapie mittels Unterkieferprotrusionsschiene zu einer ähnlichen moderaten Senkung des arteriellen Mitteldrucks. Die CPAP-Therapie senkt bei Patienten mit und ohne arterielle Hypertonie den systolischen und diastolischen Blutdruck stärker in der Nacht als am Tag ($-3,9/-2,6$ vs. $-1,8/1,8$ mm Hg) [143].

Die Senkung des systolischen Blutdrucks ist insbesondere günstig bei Patienten mit therapierefraktärem Bluthochdruck (CPAP-Effekt Senkung des systolischen Blutdrucks etwa 4 mm Hg) [143]. Zudem ist bei Patienten mit fehlender nächtlicher Blutdrucksenkung in der am-

Tab. 5 Diagnostik und Therapie von OSA/OHS bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie auf SBAS bei Patienten mit stabiler pulmonaler Hypertonie und Symptomen einer OSA soll durchgeführt werden	I	B	[74, 81]
CPAP/NIV-Therapie der OSA/OHS bei Patienten mit pulmonaler Hypertonie sollte eingesetzt werden	IIa	B	[5, 113, 167, 177, 190]

Tab. 6 Diagnostik und Therapie von OSA bei Patienten mit KHK

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie bei Patienten mit KHK und typischen Symptomen einer OSA sollte durchgeführt werden	IIa	B	[116, 143]
CPAP-Therapie der OSA im Rahmen eines kombinierten Risikofaktorenmanagements bei Patienten mit KHK kann erwogen werden	IIb	B	[116, 143]

bulanten 24-h-Blutdruckmessung (Non-Dipper) der CPAP-Therapieeffekt auf den mittleren 24-h-Blutdruck stärker als bei Patienten mit physiologischer Nachabsenkung (5,4 vs. -3,0 mm Hg) [157].

Weiterhin sind ein niedrigeres Lebensalter und eine schwere OSA mit schwerer Hypoxämie Faktoren für eine größere blutdrucksenkende Wirkung der CPAP-Therapie [143]. Bei Patienten mit schwerer OSA, arterieller Hypertonie und Tagesschläfrigkeit sind beachtliche Effekte zu erzielen (z.B. -10 mm Hg arterieller Mitteldruck) [13].

Die medikamentöse antihypertensive Therapie ist auch bei Patienten mit OSA hinsichtlich der Blutdrucksenkung effektiver als die alleinige CPAP-Therapie [137]. Eine begleitende CPAP-Therapie in dieser Patientengruppe zeigt jedoch hinsichtlich der Blutdrucksenkung synergistische Effekte [137] und führt meist zu einer Verbesserung von Tagesschläfrigkeit und anderen Symptomen der OSA [112].

3.3.3 Schlapapnoe und pulmonale Hypertonie

Schlapapnoe kann bei pulmonaler Hypertonie (PH) einerseits als Mitursache andererseits auch als Begleiterkrankung vorliegen (Tab. 5). Die Prävalenz liegt zwischen 12 und 34 %. Nach der Klassifikation der WHO [172] fällt die PH als Folge bei schlafbezogenen Atemstörungen unter die Klasse 3 (PH aufgrund einer Lungenerkrankung mit und ohne Hypoxämie). Pathophysiologisch liegt eine chronische nächtliche

Hypoxämie mit transienten Anstiegen des PA-Druckes, Entwicklung eines Cor pulmonale und nachfolgendem Ungleichgewicht zwischen endothelbasiert Vasokonstriktion und -dilatation mit Mediahypertrophie sowie einer Intimaobstruktion mit Assoziation von Endothelin-1, Serotonin, Angiopoetin-1 und NO vor.

Häufig findet man bei OSA nur eine leichte pulmonale Druckerhöhung, die keiner spezifischen Therapie der PH bedarf, sondern die Einleitung einer CPAP-Therapie erforderlich macht [167]. Bei Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) hingegen findet sich eine PH deutlich häufiger (42 %), die auch Einfluss auf die Lebensqualität hat. Dann ist die Einleitung einer CPAP-/NIV-Therapie indiziert [89].

Auch bei idiopathischer pulmonalarterieller Hypertonie (PAH) oder chronisch thrombembolischer PH (CTEPH) liegt ein hoher Anteil (bis 89 %) von nächtlicher Hypoxämie und Schlapapnoe vor. Als Risikofaktoren für OSA bei PH wurden männliches Geschlecht, Hypoxämie am Tag, erhöhter BMI, nächtlich erhöhtes pCO₂ sowie erniedrigte Vitalkapazität und FEV₁ durch Restriktion des Thorax [60] beschrieben, während bei zentraler Schlapapnoe bei PH höheres Alter und Hypokapnie am Tag gefunden wurden. Bei milder Ausprägung der PH bei OSA [168] zeigt sich unter nächtlicher Überdrucktherapie (CPAP) eine Senkung des pulmonalarteriellen Druckes [5].

Bei OSA und hohen pulmonalarteriellen Drücken scheint CPAP keinen relevanten

Effekt zu haben [110]. Bei Patienten mit OHS und schwerer obstruktiver Schlapapnoe konnte gezeigt werden [113], dass sowohl mit einer CPAP-Therapie als auch mit einer NIV-Therapie eine ähnlich effektive Senkung der pCO₂ und des echokardiographisch abgeschätzten pulmonalarteriellen Druckes erreicht werden kann [113, 179]. Es fehlen jedoch randomisierte Studien mit invasiver Diagnostik und längeren Follow-up.

Zur Therapie der ZSA bei pulmonaler Hypertonie liegen aktuell keine Daten vor.

3.3.4 Koronare Herzerkrankung und Myokardinfarkt

Die OSA und in geringerem Ausmaß auch die ZSA sind mit atherosklerotischen Erkrankungen assoziiert (Tab. 6). Die Prävalenz der OSA bei koronarer Herzkrankheit (KHK) ist 2- bis 3-fach höher als in vergleichbaren Populationen ohne kardiovaskuläre Erkrankung; umgekehrt findet man bei Patienten mit koronarangiographisch nachweisbarer KHK in bis zu 50 % eine OSA [33, 105]. Bisherige große randomisierte Studien konnten bei Patienten mit obstruktiver Schlapapnoe und vorliegender koronarer oder zerebrovaskulärer Erkrankung sowie auch nach akutem Koronarsyndrom keinen Vorteil einer CPAP-Therapie im Hinblick auf kardiovaskulären Tod, Myokardinfarkt, Schlaganfall oder Hospitalisierung aufzeigen [116, 142, 156]. Auch in Metaanalysen fand sich kein Hinweis darauf, dass CPAP bei Patienten mit OSA zur Prävention kardiovaskulärer Ereignisse und Todesfälle dienen könnte [43, 90].

Bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt und Schlapapnoe kommt es trotz erfolgreicher Revaskularisation zu einer geringeren Erholung der linksventrikulären Funktion und zu einer geringeren Reduktion der potenziellen Infarktgröße als bei Patienten ohne Schlapapnoe [34, 57].

3.3.5 Schlaganfall

Risiko. Die arterielle Hypertonie und das Vorhofflimmern gehören zu den wichtigsten Risikofaktoren für einen Schlaganfall, und v.a. das klinisch inapparente Vorhofflimmern ohne eine entsprechende Antikoagulation ist eine häufige Ursache kathodoembolisch-zerebraler Infarkte (Tab. 7).

Positionspapiere

Tab. 7 Diagnostik und Therapie von SBAS im chronischen Stadium nach Schlaganfall			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie sollte zur OSA Diagnostik bei – typischen Symptomen eines OSA-Syndroms, – pathologischem 24-h-Blutdruckprofil („Non-Dipping“ oder „Rising“) oder – therapierefraktärer arterieller Hypertonie durchgeführt werden	I	B	[143, 157]
CPAP-Therapie der symptomatischen OSA soll bei Patienten mit arterieller Hypertonie eingesetzt werden	I	A	[112, 116, 143]

Tab. 8 Diagnostik und Therapie bei SBAS bei Patienten mit Herzrhythmusstörungen			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie auf SBAS bei Patienten als Teil eines kombinierten Risikofaktorenmanagements bei Herzrhythmusstörungen (insbesondere Vorhofflimmern) sollte durchgeführt werden	I	B	[36, 75, 139, 140]
CPAP-Therapie der OSA kann berücksichtigt werden, um das Auftreten, die Progression sowie Rezidiv und Symptome von Herzrhythmusstörungen (insbesondere des Vorhofflimmerns) zu reduzieren	IIb	C	[36, 52, 75, 171]

Es leiden 30 % der Patienten mit transienter ischämischer Attacke (TIA) respektive Schlaganfall an einer schweren SBAS (AHI $\geq 30/h$) [166]. Nur bei 7 % der Patienten mit TIA oder Schlaganfall und einer schlafbezogenen Atmungsstörung liegt eine ZSA vor [29, 83], welche bei herzensunden Schlaganfallpatienten meist nach einigen Wochen wieder sistiert.

Epidemiologische Studien zeigen konsistent, dass die schwere unbehandelte OSA mit einer Verdopplung der Schlaganfallinzidenz einhergeht [10, 15]. Das OSA-assoziierte Schlaganfallrisiko ist bei Frauen und Männern ähnlich und ist weniger deutlich bei älteren Patienten nachzuweisen [15]. Somit stellen SBAS sowohl einen Risikofaktor als auch eine Folge eines Schlaganfalles dar und sind mit einer schlechteren Prognose und erhöhten Mortalität assoziiert [15].

Effekte der OSA-Therapie auf die Schlaganfallinzidenz. In Metaanalysen mit mehreren randomisierten Studien konnte bei OSA-Patienten mit milder Symptomatik nicht nachgewiesen werden, dass eine Positivdrucktherapie zu einer Reduktion der Schlaganfallinzidenz führt [15].

Positivdrucktherapie in der Frühphase nach Schlaganfall. Eine suffiziente Positivdrucktherapie einer OSA kann sich güns-

tig auf die Rekonvaleszenz nach erlittenem Schlaganfall auswirken, auch wenn in diesen Fällen oft eine schlechte Therapieadäquanz besteht [15]. In der Akutphase wird eine nächtliche Positivdrucktherapie kontrovers diskutiert [15].

3.3.6 Herzrhythmusstörungen

Bradykardien. SBAS sind mit einer erhöhten Prävalenz an nächtlichen bradykarden Rhythmusstörungen vergesellschaftet (► Tab. 8; [104]). Als bradykarde Störungen können höhergradige AV-Blöcke bis hin zu vorübergehenden Asystolien auftreten. Während diese Reizleitungsstörungen bei vielen Erkrankungen aufgrund struktureller Veränderungen auftreten, führen bei Patienten mit SBAS meistens repetitive Stimulation des autonomen Nervensystems zu funktionellen Veränderungen des Reizleitungssystems. Das Auftreten nächtlicher intermittierender AV-Blockierungen als auch Sinusbradykardien sollte an eine SBAS denken lassen. Eine Behandlung der SBAS kann häufig zu einer Reduktion von nächtlichen Pausen und AV-Blockierungen führen [72]. Jedoch bleibt eine bestehende Schrittmacherindikation davon unberührt.

Vorhofflimmern. In 60 bis zu 70 % aller Patienten mit Vorhofflimmern lässt sich eine relevante SBAS diagnostizieren [22, 62, 103]. Zusätzlich ist die Prävalenz

von Vorhofflimmern bei Patienten mit SBAS 5- bis 6-fach erhöht im Vergleich zu Patienten ohne SBAS [117]. Wird bei einem Patienten mit Vorhofflimmern eine SBAS diagnostiziert, mindert dies die Wahrscheinlichkeit des medikamentösen antiarrhythmischen Therapieerfolges (von 70 auf 39 %) [119] und erhöht die Rezidivrate nach effektiver Kardioversion (von 53 auf 82 %) und/oder Katheterablation (von 23–27 % auf 31–35 %) [98]. Observative, nicht randomisierte und zumeist retrospektive Studien zeigen, dass eine Therapie der SBAS, insbesondere OSA, mit einer niedrigeren Rezidivrate nach antiarrhythmischer Behandlung assoziiert sein kann [171]. Interessanterweise suggerieren Studien, dass bei OSA-Patienten eine CPAP-Therapie zur Behandlung des Vorhofflimmerns ebenso effektiv sein kann wie eine invasive, katheretegeführte Pulmonalvenenisolierung [52]. Daher werden in internationalen Leitlinien bei Patienten mit Vorhofflimmern im Rahmen einer kombinierten Erfassung von bestehenden Risikofaktoren ein Schlafapnoescreening (Empfehlungsgrad I, Evidenzgrad B) sowie eine Therapie der SBAS empfohlen (Empfehlungsgrad IIa, Evidenzgrad B) [36, 75].

Eine CPAP-Therapie der OSA kann auch berücksichtigt werden, um gezielt das Auftreten von Vorhofflimmern, die Progression von Vorhofflimmern und das Wiederauftreten von Vorhofflimmern sowie dessen Symptome zu reduzieren (Empfehlungsgrad IIb, Evidenzgrad C) [36, 75]. Die Ergebnisse größerer randomisierter Studien stehen jedoch aktuell aus. In einer kleinen randomisierten Studie wurde geprüft [37], ob die Behandlung einer OSA mittels CPAP-Therapie das Risiko eines Vorhofflimmerrezzidivs nach elektrischer Kardioversion senkt (CPAP $n = 12$ und Kontrollen $n = 13$). Hinsichtlich der Rezidivrate (25 %) und der Zeitdauer bis zum Rezidiv des Vorhofflimmerns (129 vs. 109 Tage) zeigte sich kein Unterschied in der CPAP- im Vergleich zur Kontrollgruppe [37]. Letztlich war die Studie von Caples und Kollegen [37] jedoch zu klein und zeigte zu viele Limitationen (z.B. Studieneinschluss und Therapie bis zu 30 Tage nach der elektrischen Kardioversion und Methode des Rhythmusmonitorings) auf, um einen möglichen Effekt einer CPAP-Therapie auf die Vorhofflimmern-

rezidivrate nach elektrischer Kardioversion sicher auszuschließen. In den nächsten Jahren sind die Ergebnisse von weiteren, größeren und auch besser angelegten randomisierten Studien zu erwarten [182], z.B. die „Sleep Disordered Breathing in Patients With Paroxysmal Atrial Fibrillation“-Studie (Effekt von CPAP-Therapie der OSA auf Vorhofflimmer-Burden bei Patienten mit paroxysmalem Vorhofflimmern; NCT02727192) und die „SLEEP-AF“-Studie (Effekt von CPAP-Therapie der OSA auf die Vorhofflimmerrrezidivrate nach Ablationstherapie; ACTRN12616000088448).

Wohingegen die Behandlung einer OSA zur Kontrolle des Vorhofflimmerns empfohlen wird, sind die Relevanz und Behandlungsbedürftigkeit einer ZSA/CSR bei Patienten mit Vorhofflimmern weniger eindeutig und aktuell nicht in internationalen Leitlinien zur Behandlung des Vorhofflimmerns diskutiert.

Maligne ventrikuläre Arrhythmien. OSA oder ZSA/CSR sind auch mit einem erhöhten Auftreten ventrikulärer Rhythmusstörungen vergesellschaftet [104]. Ferner ist die zirkadiane Verteilung von malignen Arrhythmien beeinflusst [200]. Speziell die OSA gilt als Risikofaktor für den plötzlichen Herztod, welcher bei diesen Patienten überhäufig zwischen Mitternacht und 6:00 Uhr morgens auftritt [61]. In kleineren Kollektiven konnte eine CPAP-Therapie maligne ventrikuläre Arrhythmien und adäquate ICD-Interventionen reduzieren [77].

3.3.7 Herzinsuffizienz und linksventrikuläre Ejektionsfraktion
Nach der Terminologie der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie werden bei der Herzinsuffizienz seit 2016 solche mit erhaltenem („preserved“) (HFpEF) von solchen mit reduzierter („reduced“) linksventrikulärer Ejektionsfaktion (HFrEF) bzw. einer nur leicht reduzierten („mid-range“) (HFmrEF) linksventrikulären Ejektionsfraktion unterschieden [21, 145]. Da jedoch andere internationale Fachgesellschaften (ACC, AHA) nur HFpEF und HFrEF unterscheiden und sich die vorliegenden schlafmedizinischen Studien auch nach dieser Einteilung richten, wird im Folgenden auch nur HFrEF und HFpEF unterschieden.

Screening auf und Diagnose von schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Herzinsuffizienz. Validierte Fragebögen zum Screening auf oder zur sicheren Diagnostik von OSA und ZSA fehlen für herzinsuffiziente Patienten. Oftmals verändern oder übertönen die Symptome der Herzinsuffizienz (z.B. Fatigue) die ansonsten typischen Symptome (z.B. Tageschläfrigkeit) einer OSA. Daher können ansonsten gebräuchliche Fragebögen bei Herzinsuffizienz nicht zuverlässig ausschließen oder beweisen, und man ist auf technisches Screening oder Diagnoseverfahren angewiesen [27].

Schlafbezogene Atmungsstörungen als Ursache von HFrEF. Sowohl die Quer- als auch die jüngst erschienene Längsschnittanalyse der Sleep-Heart-Health-Studie zeigen, dass die OSA v.a. bei Männern einen unabhängigen Risikofaktor für die Entstehung einer Herzinsuffizienz darstellt [69]. Pathophysiologisch kommt es bei der OSA zu frustranen Atemanstren- gungen gegen verschlossene Atemwege, die letztlich in einer Zunahme von linksventrikulärer Nachlast, Wandspannung, Sympathikusaktivität sowie einem gesteigerten Sauerstoffverbrauch bei gleichzeitigen Sauerstoffentsättigungen mit Hypoxämie resultieren und mit einer anhaltenden und progredienten subklinischen Myokardschädigung verbunden sein können [97, 153].

Für die ZSA und insbesondere die CSR ist eine Rolle als unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung von HFrEF nicht beschrieben. Vielmehr wird davon ausgegangen, dass die CSR in vielen Fällen als Ausdruck einer kardialen Dysfunktion zu sehen ist [9, 14, 55].

Prävalenz und prognostische Bedeutung schlafbezogener Atmungsstörungen bei HFrEF. Die Prävalenz mittel- bis schwergradiger schlafbezogener Atmungsstörungen ($AHI \geq 15/h$) liegt nach Registerdaten zwischen 46 und 51 % [9, 19]. Dabei ist die Prävalenz bei ischämischer Grunderkrankung sowie bei Männern höher als die bei Frauen [132]. Der Anteil einer OSA bzw. ZSA an schlafbezogenen Atmungsstörungen ist dabei wiederum abhängig vom Schweregrad der Herzinsuffizienz bzw. linksventriku-

lären Funktionsstörung. Mit stärkerer Ausprägung der Herzinsuffizienz nimmt die Prävalenz SBAS insgesamt und insbesondere die der ZSA deutlich zu [24, 187].

Insgesamt weist die aktuelle Datenlage darauf hin, dass die OSA bei HFrEF einen eigenständigen Risikofaktor für eine verschlechterte Prognose darstellt, ob dies jedoch auch für die ZSA per se der Fall ist, bleibt umstritten [79, 80]. In einer großen Kohortenstudie konnte jüngst gezeigt werden, dass es vermutlich nicht die ZSA per se, sondern die generell mit schlafbezogenen Atmungsstörungen verbundenen Sauerstoffsättigungen sind, die den robustesten Mortalitätsfaktor bei HFrEF darstellen [134]. Eine nächtliche Sauerstoffschuld („hypoxic burden“), definiert als Zeit einer peripheren Sauerstoffsättigung unter 90 % von 22 min und mehr war eindeutig und in verschiedenen Modellen nachhaltig mit einer erhöhten Mortalität bei HFrEF verbunden [129, 134].

Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei HFrEF. **OSA bei HFrEF:** Bei HFrEF kann eine CPAP-Therapie der OSA zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion, aber auch der Lebensqualität und Leistungsfähigkeit führen [56, 86, 109]. Prospektiv randomisierte Studien zu harten Endpunkten sind nicht vorhanden und außerhalb der ADVENT HF-Studie nicht zu erwarten, welche sowohl OSA und ZSA einschließt [106].

Eine automatische CPAP-Therapie (APAP) führt zu einer Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit in der Spiroergometrie, verbunden mit einer verbesserten Lebensqualität und LVEF [56].

Neben der CPAP-Therapie zur Behandlung der OSA kommen auch orale Applikationssysteme zur Anwendung. Bei herzinsuffizienten Patienten ist hier eine erste randomisierte Studie zur Wirksamkeit gestartet [114], Ergebnisse liegen noch nicht vor, daher kann noch keine allgemeine Therapieempfehlung abgegeben werden (► Tab. 9).

CSR bei HFrEF. Die CPAP-Therapie zur Behandlung der ZSA bei chronischer HFrEF konnte in der CANPAP-Studie trotz einer Verbesserung respiratorischer und kar-

Tab. 9 Diagnostik und Therapie von SBAS bei Patienten mit HFrEF			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie zur SBAS-Diagnostik sollte bei Patienten mit symptomatischer HFrEF erwogen werden	IIa	B	[27]
CPAP-Therapie der OSA bei HFrEF sollte erwogen werden	IIa	B	[56, 86, 109]
ASV-Therapie bei Patienten mit symptomatischer HFrEF und HFmrEF (LVEF ≤45 %) und prädominanter ZSA soll aufgrund erhöhter kardiovaskulärer und Gesamtmortalität nicht erfolgen	III	B	[40, 51]

dialer Funktionsparameter keinen Überlebensvorteil zeigen [31]. Diese Studie wurde kontrovers diskutiert [31]. In einer Post-hoc-Analyse dieser Studie wurden sog. CPAP-Responder, definiert als solche Patienten, bei denen der AHI mittels CPAP auf <15/h gesenkt werden konnte, mit Non-Respondern (AHI unter CPAP ≥15/h) oder der Kontrollgruppe verglichen, hier konnte ein Überlebensvorteil zugunsten der Responder aufgezeigt werden [6].

Speziell zur Therapie der Cheyne-Stokes-Atemung bei herzinsuffizienten Patienten wurde die adaptive Servoventilation (ASV) als spezielle nichtinvasive Beatmungstherapie entwickelt. Sie galt zunächst als Goldstandard der Beatmungstherapie der typischen CSR mit Hyperventilation und respiratorischer Instabilität [126], konnten hier doch schlafmedizinische und z.T. auch kardiovaskuläre Surrogatparameter in Registern oder auch kleineren randomisierten Studien signifikant verbessert werden [133]. Die Ergebnisse der bis dato größten randomisiert kontrollierten Mortalitätsstudie (SERVE-HF) zeigt hier jedoch ein ganz anderes Bild: Zwar verbesserten sich schlafmedizinische und pneumologische Surrogatparameter unter ASV, gleichzeitig nahmen jedoch sowohl die Gesamtsterblichkeit als auch die kardiovaskuläre Sterblichkeit signifikant zu [40, 51]. Daher ist eine ASV zur Therapie einer prädominant zentralen SBAS bei Patienten mit symptomatischer HFrEF (LVEF ≤45 %) kontraindiziert [127].

Die Therapie einer OSA bzw. einer ZSA mittels implantierbarer elektrischer Systeme (Stimulation des N. phrenicus bzw. des N. hypoglossus) konnte bei selektierten Patienten zwar eine Senkung der respiratorischen Ereignisse dokumentieren, zu kardiovaskulären Endpunkten liegen aber noch keine eigenen Studien vor [58]. Bis-

herige Ergebnisse sind Post-hoc-Analysen von Subgruppen (vgl. Abschn. 3.4.3), und die alleinige Betrachtung von Surrogatparametern erscheint nach den Ergebnissen der SERVE-HF-Studie nicht mehr adäquat [70, 71].

Alle vorangegangenen Ausführungen zur Therapie von SBAS bei HFrEF beziehen sich auf chronisch stabile und entsprechend den aktuellen Herzinsuffizienzleitlinien behandelte Patienten. Eine effektive und erfolgreiche medikamentöse oder elektrische Therapie der Herzinsuffizienz vermag zumindest einen positiven Effekt auf den Schweregrad der ZSA bei HFrEF haben [130]. So konnte gezeigt werden, dass es bei CRT-Respondern zu einem Rückgang des AHI bei ZSA kommen kann [130]. Daher sollten die Diagnostik und Therapie der SBAS derzeit bei chronisch stabilen und nach Leitlinien therapierten HFrEF-Patienten erfolgen [130, 132].

Akut dekompensierte HFpEF. Als erste randomisierte, kontrollierte Outcome-Studie zur Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit akuter kardialer Dekompensation sollte die CAT-HF-Studie [124] Mortalität und kardiale Funktion bei Patienten mit akut dekompensierter HFrEF und HFpEF untersuchen. Aufgrund der negativen Ergebnisse der oben genannten SERVE-HF-Studie wurde die Studie jedoch vorzeitig abgebrochen. In einer Subanalyse der Patienten mit akut dekompensierter HFpEF zeigte sich jedoch ein möglicher Überlebensvorteil der mit ASV-therapierten Patienten. Aufgrund der kleinen Fallzahl müssen hier jedoch weitere Studien folgen, bevor eine allgemeine Therapieempfehlung abgegeben werden kann.

Da validierte Fragebögen zur Erkenntnung bzw. Diskriminierung von SBAS bei

Patienten mit Herzinsuffizienz fehlen, wird ein einfaches apparatives Screening mit der Möglichkeit der Unterscheidung von obstruktiven und zentralen respiratorischen Ereignissen sowie der kontinuierlichen Pulsoxymetrie empfohlen.

Bei HFrEF besteht eine Therapieempfehlung hinsichtlich einer CPAP-Therapie, wobei die meisten Studien mit positivem Outcome einen fixen CPAP-Druck benutztten (► Tab. 9). Die adaptive Servoventilationstherapie zur Therapie der ZSA bzw. CSR bei HFrEF ist kontraindiziert. Inwieweit diese bei HFpEF und/oder in der Akutsituation bei akuter Dekompensation eine Rolle spielt, bleibt abzuwarten.

Die unilaterale Stimulation des N. phrenicus konnte in Post-hoc-Analysen in Untergruppen randomisierter Studien gute Therapieeffekte auf Surrogatparameter von Schlaf, Respiration und kardiale Funktion zeigen, hier ist allerdings eine adäquate Mortalitätsstudie notwendig, bevor eine Therapieempfehlung ausgesprochen werden kann. Bis dahin sollte der Einsatz wissenschaftlich begleitet werden. Analog gelten diese Ausführungen auch für die N.-hypoglossus-Stimulation zur Therapie der OSA.

Neben der Erkennung und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen sollte bei herzinsuffizienten Patienten wie auch bei anderen kardiologischen Erkrankungen ein zukünftiges Augenmerk vermehrt auf den Schlaf gerichtet werden. Dabei sollten die Schlafdauer, -qualität und -architektur sowie die davon abhängige sympathovagale Balance beachtet werden [154].

3.3.8 Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HFpEF)

Kleinere systematische Untersuchungen weisen eine Prävalenz der SBAS bei HFpEF von ca. 50 % auf [22]. Die größte bis dato publizierte Prävalenzstudie wies bei Patienten mit einer LVEF >40 % eine Prävalenz der mittel- bis schwergradigen SBAS von >40 % aus [9]. Auf der anderen Seite weisen in Kohortenstudien nur 5–18 % der Patienten eine diagnostizierte SBAS auf, was auf eine diagnostische Versorgungslücke schließen lässt [1, 50].

Die prognostische Bedeutung der SBAS bei Patienten mit HFpEF ist nicht mit letzter Sicherheit geklärt (► Tab. 10). Verschiede-

Positionspapiere

Tab. 10 Diagnostik und Therapie von SBAS bei Patienten mit HFpEF

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Polygraphie zur SBAS-Diagnostik bei Patienten mit symptomatischer HFpEF sollte erwogen werden	IIa	C	[27]
CPAP-Therapie der OSA bei HFpEF sollte erwogen werden	IIa	C	[21, 25, 44, 178]
ASV-Therapie der ZSA bei HFpEF kann erwogen werden	IIb	C	[124]

Tab. 11 Medikamentöse Therapie, orale Applikationen und Gewichtsreduktion bei SBAS

Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Protrusionsschienen bei Patienten mit leichtgradiger symptomatischer OSA sollten als Alternative zu CPAP erwogen werden	IIa	A	[114]
Gewichtsreduktion zur Behandlung der OSA sollte ergänzend erfolgen	IIa	B	[183]
Medikamentöse Therapie der ZSA wird nicht empfohlen	III	C	[4, 20, 65, 78, 164, 186]

ne Kohortenstudien weisen inkohärente Ergebnisse sowohl in Bezug auf die Inzidenz von HFpEF bei bestehender SBAS als auch auf die Prognose der HFpEF in Abhängigkeit einer additiv bestehenden SBAS hin [50, 178, 198].

Therapeutische Effekte einer nächtlichen Überdrucktherapie respektive einer nächtlichen nichtinvasiven Beatmung sind vorwiegend in kleineren Kohortenstudien untersucht worden. Eine Verbesserung von Surrogatparametern wie NYHA-Klasse, kardiopulmonale Leistungsfähigkeit oder echokardiographische Parameter der diastolischen LV-Funktion zeigte sich einheitlich [25, 44, 128, 178, 198, 199]. Eine Subgruppenanalyse der vorzeitig terminierten randomisiert kontrollierten „Cardiovascular Improvements with Minute Ventilation-targeted ASV Therapy in Heart Failure (CAT-HF)“-Studie illustrierte bei 24 Patienten mit HFpEF nach 6 Monaten einen signifikant positiven Effekt einer ASV-Therapie auf einen kombinierten Endpunkt (Tod, kardiovaskulär bedingte Hospitalisationen, prozentuale Veränderungen im 6-min-Gehtest, $p=0,036$) [124].

3.4 Therapieoptionen

3.4.1 Medikamentöse Therapie, orale Applikationen

3.4.2 Obstruktive schlafbezogene Atmungsstörung
Neben der kontinuierlichen nächtlichen Überdruckbeatmung steht heutzutage eine Vielzahl alternativer Behandlungsmethoden zur Verfügung (► Tab. 11). Hierzu gehören unter anderem diätetische Maßnahmen und körperliches Training [47], Unterkieferprotrusionsschienen [32, 114, 163, 169], Sedativa und Sauerstoff [48, 95], Diuretika [87, 150], Lagetherapie [175] oder auch die nasale High-Flow-Therapie [123]. Eine entsprechende Phänotypisierung der Patienten vorausgesetzt, ist unter den oben genannten Therapien eine signifikante Verbesserung der OSA im Sinne einer Reduktion des AHI möglich.

In Bezug auf kardiovaskuläre Parameter fehlen ausreichende Daten. Es zeigten sich Symptome der exzessiven Tagesschläfrigkeit verbessert [84]. Da größere randomisiert kontrollierte Studien bis dato nicht verfügbar sind [114], ist die Therapie als Alternativtherapie bei CPAP-Intoleranz bei leichter OSA zu erwägen. Hier sind dringend weitere Daten bei kardiovaskulären Patienten notwendig.

3.4.3 Zentrale schlafbezogene Atmungsstörung inklusive Cheyne-Stokes-Atmung

Die zentrale schlafbezogene Atmungsstörung findet sich in der Kardiologie insbesondere bei Patienten mit Herzinsuffizienz [104]. Hier besteht eine Abhängigkeit zwischen dem Schweregrad der Herzinsuffizienz und der Ausprägung der CSR [19, 131, 193]. Korrespondierend konnten Studien eine Besserung der CSR unter verschiedenen Modalitäten der Herzinsuffizienztherapie wie medikamentöser Behandlung der akuten und chronischen Herzinsuffizienz, kardialer Resynchronisationstherapie oder Behandlung von anderen Komorbiditäten nachweisen [14, 55, 94, 130, 161].

Spezifische Therapeutika zur Behandlung der CSR wurden überwiegend in kleinen randomisierten Studien untersucht. So konnten medikamentöse Stimulanzien des Atemantriebes wie Theophyllin die periodische Atmung, nicht aber die linksventrikuläre Pumpfunktion verbessern [78]. Allerdings erhöht Theophyllin das potenzielle Risiko für einen plötzlichen Herztod [18]. Ebenso konnte mittels des Carboanhydrasehemmers Azetazolamid eine Verbesserung der CSR erreicht werden, jedoch fehlen Langzeitresultate, und Azetazolamid stellt aufgrund des Nebenwirkungsprofils heutzutage nur ein Diuretikum der zweiten Wahl dar [4, 197]. Eine signifikante Besserung des AHI ist auch unter dynamischer Inhalation von CO_2 beschrieben, Langzeitergebnisse sowie Untersuchungen zu kardiovaskulären Effekten stehen auch hier aus [65, 186]. Weder mittels Glyceroltrinitrat noch durch Iloprost war eine Besserung der CSR zu verzeichnen [20]. Durch eine nächtliche Sauerstofftherapie konnte der AHI um 50 % reduziert werden [30, 158], begleitet von einer verbesserten kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit und reduzierten Katecholaminspiegeln [122, 170, 181]. Ein positiver Effekt auf die systolische LV-Pumpfunktion zeigte sich hingegen nicht [164].

Der P2Y₁₂-Rezeptorantagonist Ticagrelor ging in Fallserien bei Patienten mit KHK mit einem gehäuften simultanen Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung und Dyspnoe einher, sodass hier nach entsprechender Diagnostik eine Therapieumstellung erwogen werden sollte [66, 151].

Tab. 12 Behandlungsoptionen von SBAS mit Überdrucktherapie			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Als Standardtherapie der OSA wird die nächtliche CPAP-Therapie empfohlen (Statement)	I	A	[90, 93, 109]
CPAP lindert oder beseitigt bei Patienten mit symptomatischer OSA sowohl die subjektive als auch die objektiv erfasste Tagesschläfrigkeit und verbessert die Lebensqualität (Statement)	IIb	B	[90, 93, 109]
Die normo- oder hypokapnische ZSA mit oder ohne Cheyne-Stokes-Atemung wird am effektivsten mit adaptiver Servoventilation (ASV) therapiert (wenn keine HFREF vorliegt) (Statement)	I	A	[128, 133]
Bei normo- oder hypokapnischer ZSA mit oder ohne Cheyne-Stokes-Atemung kann bei ausgewählten Patienten auch eine CPAP oder Sauerstofftherapie effektiv sein (Statement)	IIb	B	[122, 181]
Die ASV-Therapie kann bei Patienten mit prädominanter ZSA ohne Herzinsuffizienz bzw. mit Herzinsuffizienz mit erhaltener linksventrikulärer Pumpfunktion (HFpEF) bei ausgewählten Patienten unter serieller Kontrolle der Herzfunktion und Therapieantwort effektiv und klinisch nützlich sein (Statement)	IIb	C	[198, 199]

Die Gewichtsreduktion als alleinige Therapie stellt eine wirksame, aber isoliert nicht ausreichende Behandlung der OSA dar [183].

3.4.4 Behandlung von SBAS mit Überdrucktherapie

Indikationsstellung für den Einsatz von Überdrucktherapien. Die Behandlungsbedürftigkeit einer SBAS ergibt sich aus deren Schweregrad und dem Typ der SBAS, der Schwere der Symptomatik sowie der Komorbiditäten (Primärprävention vs. Sekundärprävention bei z.B. koronarer Herzkrankheit oder schwer einstellbarem arteriellen Hypertonus vs. manifester Herzinsuffizienz) [115]. Unabhängig von Komorbiditäten wird eine CPAP-Therapie der symptomatischen OSA empfohlen [35].

3.4.5 Kontinuierliche Überdrucktherapie (CPAP)

Die Standardtherapie der symptomatischen OSA ist die nächtliche CPAP-Therapie (Tab. 12). Zur Einleitung aller Überdrucktherapien bei SBAS sind die individuelle Maskenanpassung und Drucktitration von entscheidender Bedeutung [115], ggf. kann aber auch ein automatisch titrierendes CPAP-Gerät (Auto-CPAP) eingesetzt werden und/oder eine polygraphische Kontrolle ausreichend sein [155]. Ziel der manuellen wie auch automati-

schen Drucktitration sind die Bestimmung und Einstellung des niedrigsten möglichen CPAP, der auch im REM-Schlaf und in Rückenlage zu einem AHI <5/h und einer Sauerstoffsättigung >90% führt.

Therapieeffekte. Hinsichtlich der Therapieeffekte von CPAP bei Patienten mit OSA werden verschiedene klinische Szenarien unterschieden. Im ersten Szenario lindert oder beseitigt CPAP bei Patienten mit OSA in der Regel sowohl die subjektive als auch die objektiv erfasste Tagesschläfrigkeit [49, 67] und verbessert die Lebensqualität [49, 155]. Eine Besserung der Tagesschläfrigkeit ist auch bei Patienten mit leichtgradiger obstruktiver Schlafapnoe und leichtgradigen Symptomen objektiv nachweisbar [41]. Diese positiven Effekte sind gerade bei Patienten ohne manifeste kardiovaskuläre Erkrankung, also in der Primärprävention, pathophysiologisch anzunehmen, auch wenn hier ein großes RCT mit (kardiovaskulären) Mortalitätsendpunkten fehlt. Das zweite Szenario ergibt sich aus Patienten mit OSA und bereits manifesten kardiovaskulären Erkrankungen, aber ohne manifeste HF [56]. Für diese Patientengruppe liegt gute Evidenz vor, dass einzelne kardiovaskuläre Erkrankungen wie z.B. die arterielle Hypertonie und bestimmte Arrhythmien durch die CPAP-Therapie positiv beeinflusst werden können. Auf der

anderen Seite lieferten RCT in der Frage der CPAP-Effekte auf (kardiovaskulären) Mortalitätsendpunkten in dieser Patientengruppe widersprüchliche Ergebnisse [116]. Daher sollte die Indikation zur CPAP-Therapie hier individuell gestellt werden. Ein drittes Szenario ergibt sich aus Patienten mit OSA und bereits manifester HF (ungeachtet der Entität). Diese Patienten zeigen in der Regel keine erhöhte Tagesschläfrigkeit, und es liegt bisher keine randomisierte kontrollierte Studie vor, die Überlebensvorteile einer CPAP-Therapie auf harte klinische Endpunkte wie die (kardiovaskuläre) Mortalität gezeigt hätte [145]. Entsprechend muss die Indikation zur CPAP-Therapie bei Patienten mit OSA und manifester HF individuell gestellt werden [145].

Therapiekontrolle und Langzeitbetreuung. Die Patienten sollen daher innerhalb der ersten 2 Therapiewochen die Möglichkeit haben, sich bei Problemen mit dem CPAP-Gerät an einen erfahrenen Ansprechpartner zu wenden. Eine ärztliche klinische Therapiekontrolle mit Auslesung der Gerätedaten sollte innerhalb der ersten 2 bis 6 Wochen und eine polygraphische und klinische Verlaufskontrolle innerhalb des 1. Jahres nach Therapieeinleitung erfolgen. Weitere Verlaufsuntersuchungen sollten jährlich und bei klinischer Notwendigkeit (z.B. starke Veränderungen des Körpergewichtes oder der Herzfunktion oder Wiederkehr der Symptomatik) erfolgen [115].

Nutzung der kontinuierlichen Überdrucktherapie. Die CPAP-Therapie wird von einem Großteil der Patienten gut toleriert und ausreichend genutzt [192]. Neben der Indikation (z.B. Schweregrad der SBAS) spielen die Qualität der Therapieeinleitung, eine gute Schlafqualität in der Nacht der Therapieeinleitung und das frühzeitige Beheben von Nebenwirkungen für die Therapietoleranz eine wichtige Rolle [159].

3.4.6 Bi-Level Positive Airway Pressure (BiPAP)

Bei schlafbezogenen Hypoventilations-syndromen kommen nichtinvasive Beatmungsverfahren (NIV) zum Einsatz, die eine inspiratorische Druckunterstützung (Bilevel-PAP) und eine Hintergrundfre-

Tab. 13 Implantierbare kardiale Devices bei kardiovaskulären Patienten mit SBAS			
Empfehlung	Empfehlungsgrad	Evidenzgrad	Literatur
Eine unilaterale transvenöse Stimulation des N. phrenicus sollte zur Behandlung einer ZSA erwogen werden	IIa	B	[39, 58, 129, 146]
Eine unilaterale Stimulation des N. hypoglossus sollte zur Behandlung einer OSA erwogen werden	IIa	B	[12, 176, 195]
Eine kardiale Resynchronisationstherapie sollte zur Behandlung einer ZSA erfolgen	IIa	B	[3, 64, 130]
Aktive Rhythmusimplantate mit internen Analysen zur SBAS-Diagnostik können Hinweise auf das Vorliegen von SBAS geben und den Verlauf einer Überdrucktherapie bei SBAS Patienten überwachen	IIa	B	[42, 45, 111]

quenz anbieten [189]. Zu den Hypoventilationssyndromen gehören u.a. das Obesitas-Hypoventilationssyndrom (OHS) oder die Hypoventilationssyndrome bei neuromuskulären und schweren pulmonalen Erkrankungen.

Die Einstellung auf eine NIV-Therapie erfolgt an einem geeigneten Zentrum, das das Monitoring von Herzfrequenz, Blutdruck und Oxymetrie sowie eine Blutgasanalyse und/oder die transkutane CO₂-Messung sowie die Messung der Tidalvolumina vorhalten kann [189]. Bei Patienten mit neuromuskulärer Grunderkrankung ergibt sich aufgrund der Heterogenität und Komplexität dieser Patientengruppe die Rationale einer interdisziplinären Zusammenarbeit. In diesem Rahmen sollte bei diesen Patienten auch die inspiratorische Atemmuskelfunktion als Grundlage einer möglichen schlafbezogenen Hypoventilation erfasst und pathophysiologisch eingeordnet werden. Klinisch praktikabel ist hier die Messung des inspiratorischen Mundverschlussdruckes (PI_{max}/MIP) sowie des Ausmaßes der restriktiven Ventilationsstörung in der Spirometrie als auch die forcierte Vitalkapazität (FVC). Diese Messungen sollten bei vielen neuromuskulären Grunderkrankung früh im Krankheitsverlauf durchgeführt werden, keinesfalls sollte bis zum Entwickeln einer Tageshyperekapnie (in der Blutgasanalyse) gewartet werden, da z.B. bei Patienten mit amyotropher Lateralsklerose Vorteile durch eine frühzeitige NIV-Therapieeinleitung gezeigt werden konnten [76].

Therapieeffekte. Das Therapieziel ist eine Verbesserung der Symptome der chronischen respiratorischen Insuffizienz und

eine Reduktion des p_aCO₂ auf normokapnische Werte.

Therapiekontrolle und Langzeitbetreuung. Eine erste Kontrolluntersuchung sollte 2 bis 6 Wochen nach NIV-Einleitung unter Einbeziehung subjektiver und objektiver Parameter erfolgen [189]. Danach regelmäßige Verlaufskontrollen, die neben der Erfassung der Symptome auch eine Erfassung des p_aCO₂ (und bei neuromuskulären Patienten des PI_{max} (maximaler statischer inspiratorischer Mundverschlussdruck) und der FVC) beinhalten sollten.

3.4.7 Adaptive Servoventilation (ASV)

Die bei kardiologischen Patienten (z.B. bei Patienten mit Herzinsuffizienz oder Vorhofflimmern) häufige normo- oder hypokapnische ZSA mit oder ohne CSR kann durch die sog. adaptive Servoventilation (ASV) behandelt werden [8, 180], sofern keine HFrEF vorliegt. Die Einstellung auf eine ASV-Therapie erfolgt an einem spezialisierten Zentrum mittels polygraphischen oder polysomnographischen Monitorings.

Therapieeffekte. Die ASV-Therapie ist der CPAP-Therapie und der Bilevel-PAP-Therapie hinsichtlich der Unterdrückung der Atemereignisse und der Normalisierung des p_aCO₂ überlegen [180]. ASV kann bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz zu einer Besserung der Herzfunktion führen [7, 25].

Die ASV-Therapie ist bei Patienten mit HFrEF und prädominant ZSA jedoch nach den Ergebnissen der SERVE-HF-Studie kontraindiziert [40, 145]. In dieser Patientenpopulation bleibt entsprechend nur die

CPAP oder probatorisch die Langzeitsauerstofftherapie als individuell im Gesamtkontext der Komorbiditäten und Symptomatik des Patienten zu indizierende Therapieform. Darüber hinaus gibt die SERVE-HF-Studie keine Antworten für HFrEF-Patienten mit prädominanter OSA, die im individuellen Fall einer CPAP-Therapie zugeführt werden können.

Therapiekontrolle und Langzeitbetreuung. Eine klinische Therapiekontrolle mit Auslesung der Gerätedaten sollte innerhalb der ersten 2 bis 6 Wochen und eine polygraphische oder polysomnographische und klinische Verlaufskontrolle mit Erhebung der kardialen Funktion in regelmäßigen Abständen erfolgen [115].

3.4.8 Implantierbare Devices

Bei Patienten mit SBAS und einem implantierbaren Device muss zwischen Systemen unterschieden werden, die SBAS diagnostizieren, und solchen, die den (Therapie-)Verlauf überwachen oder direkt bzw. indirekt therapieren können (► Tab. 13).

Zur ersten Gruppe gehören Herzschrattmacher und implantierbare Kardioverter-Defibrillatoren (ICD), die mit speziellen Algorithmen und Atemminutenvolumensensoren oder einer transthorakalen Impedanzmessung ausgestattet sind und Hinweise auf das Vorliegen einer SBAS geben [45]. Die von diesen Geräten gemessenen Indizes der SBAS korrelieren gut mit polysomnographisch ermittelten Indizes und sind prognostisch bedeutsam [121].

Auch für ICD-Patienten konnte eine hohe Validität des auf einer Thoraximpedanzmessung basierenden Device-bezogenen Apnoe-Scans im Vergleich zur Polysomnographie bestätigt werden [42].

Die Anwendung dieser aktiven Rhythmusimplantate scheint v.a. für die Überwachung einer Beatmungstherapie von Patienten mit SBAS und einer Herzschrittmacher- oder ICD-Indikation geeignet zu sein. Zur direkten Behandlung einer ZSA wurde für selektionierte Patienten die unilaterale transvenöse Stimulation des N. phrenicus entwickelt [58, 146]. Erste Daten zeigten, dass schlafmedizinische Indizes kurzfristig gesenkt, aber nicht normalisiert werden können [2].

Langzeitdaten belegen, dass sowohl eine signifikante und stabile Verbesserung der wesentlichen Schlafindizes als auch echokardiographischer Parameter und der Lebensqualität bei Patienten mit Herzinsuffizienz erzielt werden können [58]. Das hierbei verwendete Stimulationssystem war auch im Langzeiteinsatz sicher [39, 58, 129]. Zur direkten Behandlung einer OSA wurde die unilaterale Hypoglossusstimulation [135, 176] für ausgewählte Patienten entwickelt [12]. Sie zeichnete sich durch eine signifikante Verbesserung der Schlafindizes und der Schlafqualität als auch durch eine hohe Akzeptanz im Langzeitverlauf aus [195].

Erste Daten zeigen auch, dass eine Anwendung der Hypoglossusstimulation zusammen mit einem kardialen Herzrhythmusgerät möglich zu sein scheint, ohne dass störende Interferenzen auftreten [138].

Die kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) wird primär bei Patienten mit einer schweren Herzinsuffizienz und einer ausgeprägten interventrikulären Dyssynchronie eingesetzt und kann zu einer deutlichen Verbesserung des Schweregrades einer ZSA führen [64]. Dieser positive Effekt auf die ZSA ist v.a. auf die Reduktion des pulmonalarteriellen Druckes zurückzuführen [130]. Eine signifikante Verbesserung des OSA durch die kardiale Resynchronisationstherapie konnte hingegen nicht nachgewiesen werden [3].

3.4.9 Telemedizinische Ansätze

Die beschriebene, formalisierte Stufendiagnostik bei Verdacht auf Schlafapnoe hat sich im schlafmedizinischen Versorgungsalltag gut etabliert. Neuartige Methoden aus dem Bereich der Telemedizin bieten smarte Lösungen für aktuell noch unzureichend adressierte Probleme. Entsprechende Empfehlungen zur Etablierung telemedizinischer Ansätze in die schlafmedizinische Praxis wurden kürzlich von der American Academy of Sleep Medicine (AASM) veröffentlicht [173]. Durch Telediagnostik an Standorten ohne schlafmedizinische Versorgung kann das schlafmedizinische Versorgungsnetz ausgebaut werden. Gerade die zuletzt durch SARS-CoV-2-Pandemie mit Nachdruck etablierten Videosprechstunden können die Patienten frühzeitig einer geeigneten schlafmedizinischen Ex-

pertise zuführen. Ferner können schlafmedizinisch zertifizierte Fachärzte über Videosprechstunden die Vortestwahrscheinlichkeit bei Patienten mit Verdacht auf Schlafapnoe genauer bestimmen, um so die limitierten Polygraphiekapazitäten auf die bedürftigen Patienten aufzuteilen. Hilfe bei der Bestimmung der OSA-Vortestwahrscheinlichkeit bieten bereits Apps, die validierte Screeningmethoden den Nutzern digital zur Verfügung stellen. Ein solches Screeningtool ist z.B. der NoSAS-Score, der in mehreren Studien validiert wurde. Der NoSAS-Score identifiziert Personen mit einem Risiko einer klinisch signifikanten SDB mit einem Schwellenwert von 8 Punkten. Der STOP-BANG-Score, ein anderer validierter Screeningfragebogen zur Bestimmung der OSA-Wahrscheinlichkeit, ist ebenfalls online abrufbar. Andere Apps versuchen über im Smartphone integrierte Sensorik Atmungsstörungen im Schlaf zu detektieren. Sie nutzen dabei Mikrofone, Beschleunigungssensoren oder verwandeln das Smartphone in ein aktives Sonarsystem, das frequenzmodulierte Tonsignale aussendet und deren Reflexionen detektiert. So kann auf atmungsabhängige Bewegungen von Thorax und Abdomen rückgeschlossen werden, und damit können Schlafapnoeepisoden identifiziert werden. Um die Aussagekraft zu verbessern, können weitere Sensoren mit einer App auf dem Smartphone gekoppelt werden – Messstreifen oder Aktivitätsmatten, die unter die Matratze oder das Bettgestell gelegt werden, oder kontaktlose Radarmessgeräte, die Körperbewegungen im Schlaf vermessen und somit auf eine vorhandene Schlafapnoe rückschließen lassen können.

3.4.10 Wearables

Daneben bieten viele auf dem Markt befindliche Wearables wie Fitnesstracker die Möglichkeit einer Schlafvermessung. Hierfür werden meistens Aktivitäts-, also Beschleunigungssensoren genutzt. Über einen Algorithmus, dessen Programmiercode nicht öffentlich zugänglich ist, werden aus den Bewegungsmustern „Schlafphasen“ berechnet, und das aus der Analyse entstehende „Schlafprofil“ kann am nächsten Morgen in der begleitenden App auf dem Smartphone betrachtet werden. Einige der Anbieter aus dem

Lifestylebereich gehen privat-öffentliche wissenschaftliche Partnerschaften ein und teilen dabei die Rohdaten. Dennoch sind die meisten dieser Ansätze klinisch nicht gegen den diagnostischen Goldstandard, also die Polysomnographie, validiert. Eine entsprechende Validierung gegen etablierte klinische Diagnostik, die belegt, dass die benutzte Anwendung wirklich das misst, was sie verspricht, ist jedoch die Grundvoraussetzung zur Zertifizierung als Medizinprodukt – die Grundlage, um die Anwendung im Alltag zur klinischen Diagnostik einzusetzen. Erste Reviews über Validierungsstudien der genannten Wearables gegen die klinisch-etablierten Schlafmessungen zeigen deutlich eine Überschätzung der Gesamtschlafzeit auf Grundlage der Aktivitätsvermessung bei gleichzeitiger Unterschätzung der erholsamen Tief- (N3) und Traumschlaf- (REM) Phasen [85]. Andere Beispiele sind z.B. integrierte Pulsoxymeter in Smartwatches zur Diagnostik nächtlicher Sauerstoffentzügungen als Hinweis auf eine bisher unerkannte Schlafapnoe. Werden diese Sensoren in absehbarer Zukunft als Medizinprodukt zertifiziert, sollten behandelnde Ärzte durchaus auf pathologische Messwerte auch klinisch reagieren. Zum Beispiel könnte dann eine weitergehende Diagnostik initiiert werden.

Auch die etablierte schlafmedizinische Diagnostik profitiert von der Digitalisierung im Gesundheitswesen. So kann ein Cloud-basierter Informationsaustausch die Stufendiagnostik bei Verdacht auf Schlafapnoe optimieren. Somit besteht die Möglichkeit, eine schlafmedizinische Zweitmeinung bei fraglichen Polygraphie- oder Polysomnographieergebnissen unter Einsichtnahme in die Rohdaten einzuholen. Eine Cloud-basierte Diagnostik würde ferner helfen, schlafmedizinisches Fachwissen gerade im Bereich der schlafbezogenen Atmungsstörungen in die fachärztliche Breite zu bringen. So könnte die Stufendiagnostik effektiver umgesetzt und die richtigen Patienten könnten einer weitergehenden, kostenintensiveren Diagnostik zugeführt werden. Cloud-basierter Informationsaustausch ist auch von Bedeutung für die schlafmedizinische Forschung. Telemedizin hilft ferner, den Aspekt der P4-Medizin umzusetzen: präventiv, personalisiert, präzise und



Abb. 1 ▲ Stufenschema zum Umgang mit Patienten mit prädominant obstruktiver schlafassoziierten Atmungsstörung (OSA). Stufe 1: Identifikation der Patienten aufgrund der genannten Charakteristika und der zugehörigen Vortestwahrscheinlichkeit. Stufe 2: Diagnostisches Vorgehen in Abhängigkeit der vorausgegangenen identifizierten Vortestwahrscheinlichkeit. Stufe 3: Auswahl der Therapie gemäß aktuellen Empfehlungen

partizipativ. Das heißt, welcher Patient braucht wann, wie lange und v.a. welche Therapie? Das bedeutet auch, dass aufgeklärtere Patienten nicht nur mehr Eigenverantwortung übernehmen, sondern als „Partner“ auf Augenhöhe mit den behandelnden Ärzten über Diagnostik- und Therapieschritte diskutieren.

Neue kontaktarme Sensorik ermöglicht zudem auch eine längerfristige Schlafdiagnistik in der Häuslichkeit und damit die Untersuchung der Dynamik sowie der Krankheitslast von SBAS. Etablierte Schlaflaboruntersuchungen gestatten nur den Einblick in wenige Untersuchungsnächte – dabei scheint aber insbesondere bei kardiologischen Patienten die Nacht-zu-Nacht-Variabilität der Schlafapnoe bisher zu wenig Beachtung zu finden. So konnten Linz et al. zeigen, dass Patienten

mit paroxysmalem Vorhofflimmern eine deutliche Dynamik im Ausprägungsgrad der SBAS aufwiesen, die signifikant mit der Vorhofflimmerlast am Tage korrelierte [101]. Ferner konnte bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz eine individuelle „Schlafapnoe-Last“ mit dynamischen Veränderungen über Monate nachgewiesen werden. Ob und inwiefern dies Aufschluss über drohende Verschlechterungen der kardialen Grunderkrankung geben kann, ist noch spekulativ.

Besteht die Indikation für eine Therapie der Schlafapnoe, wird zumeist eine Atemwegsüberdruck(PAP)-Therapie in einem Schlaflabor unter polysomnographischer Überwachung eingeleitet. Über ein integriertes Telemedizinmodul können moderne PAP-Geräte täglich Therapiedaten (Nutzungszeit, Maskensitz, verblie-

bene Atmungsstörungen) an eine Cloud des Medizingeräteproviders senden. Das Telemonitoring ermöglicht, frühzeitig auf Veränderungen der Therapiedaten zu reagieren und durch eine telefonische Kontaktaufnahme zum Patienten Probleme zu lösen: erneute Aufklärung über die Bedeutung der Therapie, Optimierung der Therapieparameter, Hilfestellung bei Maskenproblemen, Kontaktierung des Medizingeräteproviders zur häuslichen Optimierung des Maskensitzes bzw. Wechsel des Maskentyps. Studien zeigen, dass durch eine telemedizinisch unterstützte Nachsorge unter Einbindung dieser Daten die Therapieabbruchraten reduziert und die PAP-Nutzungszeit gesteigert werden konnten. Auch signifikante Effekte auf Lebensqualität-beeinflussende Symptome wie Tagesschläfrigkeit konnten nachgewiesen werden. In randomisierten, klinischen Studien wurde gar die Nichtunterlegenheit einer häuslichen, telemedizinisch unterstützten PAP-Therapieeinleitung gegenüber der Einleitung im Schlaflabor gezeigt [194]. Ein solcher Patientenpfad wird in den aktuellen Leit- und Richtlinien nicht adressiert und müsste daher wissenschaftlich im klinischen Alltag untersucht werden. Ferner scheinen im Therapieverlauf auftretende zentrale Apnoen bei kardiologischen Patienten auf eine Progression der kardialen Grunderkrankung hinzudeuten: So ist bekannt, dass mit dem klinischen Schweregrad der chronischen Herzinsuffizienz der Anteil an zentralen Atmungsstörungen im Schlaf steigt [26]. Ein aktueller Case-Report beschreibt das Auftreten zentraler Apnoen in der telemedizinischen CPAP-Gerätetherapiekontrolle als Hinweis auf ein Vorhofflimmerrrezidiv [99].

Telemonitoring ist seitens verschiedener Provider technisch bereits verfügbar, wird aber aufgrund der Schnittstellenproblematik, fehlender Vergütung sowie fehlender Versorgungsstandards von den betreuenden Ärzten noch unzureichend genutzt. Eine aktuelle Analyse europäischer Schlaflabore zeigte sogar eine noch geringere Nutzung dieser Methoden während der SARS-CoV-2-Pandemie [185].

3.4.11 Versorgungsstrukturen

Die Versorgung von Patienten mit kardio- und/oder zerebrovaskulären Erkran-

Positionspapiere

kungen und schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) weist zahlreiche Besonderheiten auf, denen sowohl in der ambulanten als auch stationären Versorgungsstruktur Rechnung getragen werden muss, um eine optimale Versorgung der vielen betroffenen Patienten zu gewährleisten [177]. Dabei ist die hohe Prävalenz von mittel- und schwergradigen SBAS bei diesen Patienten zu beachten, die häufig nicht mit den sonst SBAS-typischen Symptomen einhergehen, deren ungünstige Prognose aber deutlich belegt ist. Für eben diese besonders herausfordernden Patienten ist ein klinischer Algorithmus, der den genannten Besonderheiten unserer Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen und auch der folgenden Spezifika einer schlafmedizinischen Versorgungsstruktur in Deutschland Rechnung trägt, erforderlich (Abb. 1):

- Viele Kardiologen wissen um die hohe Prävalenz von SBAS bei Patienten mit kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen und sind hinsichtlich des Risikos im Zusammenhang mit SBAS sensibilisiert [53].
- Es fehlen jedoch aktuell die Kapazität (Polygraphiegeräte, Polysomnographiemessplätze und Weiterbildungen) und Vergütungsstrukturen, um die Vielzahl der betroffenen und behandelungsbedürftigen Patienten mit SBAS in kardiologischen Praxen, Krankenhäusern und Rehabilitationseinrichtungen gemäß der Stufendiagnostik nach BUB-Richtlinie/DGK Curriculum zeitgerecht zu diagnostizieren und zu behandeln. Dies gilt im Besonderen für Risikopatienten mit schwerer OSA, die vor einem geplanten Eingriff diagnostiziert und therapiert werden sollen, um z.B. das peri- und/oder operative Risiko zu reduzieren.
- Dies gilt auch für die große Zahl von Patienten mit Vorhofflimmern, um deren Risiko eines Rezidivs nach Kardioversion oder Ablation zu senken.
- Dies gilt ebenso für die große Zahl von Patienten mit arterieller Hypertonie, bei denen die Blutdruckeinstellung durch Adressierung der SBAS verbessert werden kann.
- Telemonitoring kann in der Langzeitüberwachung einer PAP-Therapie eine Hilfestellung bieten.

- Es müssen geeignete Vergütungsstrukturen für kardiovaskuläre Patienten mit SBAS geschaffen werden.
- Das Curriculum Schlafmedizin der DGK soll hierzu eine Unterstützung im Umgang mit den vielen kardiovaskulären Patienten mit SBAS geben.

4 Zusammenfassung und Ausblick

Dergestörte Schlaf und insbesondere SBAS haben eine große Bedeutung für die Entstehung und das Fortschreiten zahlreicher kardiovaskulärer Erkrankungen. Insbesondere für den Bereich Hypertonie, Rhythmiologie und Herzinsuffizienz konnten erste Studien diese Bedeutung unterstreichen und legen eine verbesserte kardiovaskuläre Prognose durch eine adäquate Therapie nahe.

Zur Behandlung von SBAS bei Herzinsuffizienz sind zahlreiche randomisierte Studien initiiert worden, die in den kommenden Jahren Rückschlüsse auf die Therapieeffizienz hinsichtlich einer Lebensqualitätsverbesserung, einer verbesserten kardialen und kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit, aber auch in Bezug auf ein möglicherweise verbessertes Überleben erlauben. Nach Abschluss dieser Studien ist eine erneute Überarbeitung dieses Positionspapiers notwendig.

Die Durchführung prospektiver randomisierter Studien stößt allerdings, zumindest für die Behandlung der symptomatischen obstruktiven Schlapnoe, zunehmend auf ethische Bedenken. Hier sind die symptomatischen Therapieeffekte (verbesserte Vigilanz, geringeres Unfallrisiko etc.) so gut belegt, dass entsprechende Studien gegen eine untherapierte Vergleichsgruppe kaum noch genehmigt werden.

Dennoch sind als Ausblick für die Zukunft weitere, große Studien erforderlich insbesondere zur Untersuchung kardiovaskulärer Endpunkte im Zusammenhang mit SBAS, um eine mehr personalisierte Medizin und Abstimmung der Behandlung von SBAS im Rahmen eines kombinierten Risikofaktorenmanagements zu beschreiben zur Verbesserung von Lebensqualität und Prognose von Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen.

Fazit für die Praxis

- **Schlafassoziierte Atmungsstörungen stellen insbesondere bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen eine besonders häufige und dabei eine besonders häufig unterdiagnostizierte Komorbidität dar.**
- **In der Praxis ist die Diagnose oft schwierig, da Anamnese und Fragebögen unzureichend sind, denn schlafassoziierte Atmungsstörungen und kardiovaskuläre Erkrankungen haben viele Überschneidungen ihrer Symptome. Dies gilt insbesondere für Patienten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und für Patienten mit Vorhofflimmern.**
- **Dennoch stellen die Diagnostik und Therapie von schlafassoziierten Atmungsstörungen für Kardiologen eine Herausforderung dar, da Symptome gelindert und die Lebensqualität verbessert werden können.**
- **Obwohl noch viel Forschungsbedarf besteht, gibt es verfügbare evidenzbasierte Empfehlungen zum Umgang mit kardiovaskulären Patienten zu Diagnostik und Therapie von schlafassoziierten Atmungsstörungen, um die Symptomatik zu bessern aber vornehmlich die Lebensqualität zu erhöhen.**

Korrespondenzadresse



PD Dr. med. Henrik Fox

Zentrum für Herzinsuffizienz, Herz- und Diabeteszentrum NRW, Universitätsklinik, Ruhr-Universität Bochum
Georgstr. 11, 32545 Bad Oeynhausen,
Deutschland
herzinsuffizienz@hdz-nrw.de

Einhaltung ethischer Richtlinien

Interessenkonflikt. Den Interessenkonflikt der Autoren finden Sie online auf der DGK-Homepage unter <http://leitlinien.dgk.org/> bei der entsprechenden Publikation.

Für diesen Beitrag wurden von den Autoren keine Studien an Menschen oder Tieren durchgeführt. Für die aufgeführten Studien gelten die jeweils dort angegebenen ethischen Richtlinien.

Literatur

1. Abdullah A, Eigbire G, Salama A et al (2018) Relation of obstructive sleep apnea to risk of hospitalization in patients with heart failure and preserved ejection fraction from the national inpatient sample. *Am J Cardiol* 122:612–615
2. Abraham WT, Jagielski D, Oldenburg O et al (2015) Phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *JACC Heart Fail* 3:360–369
3. Anastopoulos DL, Chalkias A, Iakovidou N et al (2016) Effect of cardiac pacing on sleep-related breathing disorders: a systematic review. *Heart Fail Rev* 21:579–590
4. Apostolo A, Agostoni P, Contini M et al (2014) Acetazolamide and inhaled carbon dioxide reduce periodic breathing during exercise in patients with chronic heart failure. *J Card Fail* 20:278–288
5. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A et al (2006) Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure: a randomized, controlled cross-over study. *Eur Heart J* 27:1106–1113
6. Arzt M, Floras JS, Logan AG et al (2007) 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* 115:3173–3180
7. Arzt M, Schroll S, Series F et al (2013) Auto-servoventilation in heart failure with sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Eur Respir J* 42:1244–1254
8. Arzt M, Wensel R, Montalvan S et al (2008) Effects of dynamic bilevel positive airway pressure support on central sleep apnea in men with heart failure. *Chest* 134:61–66
9. Arzt M, Woehrle H, Oldenburg O et al (2016) Prevalence and predictors of sleep-disordered breathing in patients with stable chronic heart failure: the SchlaHF registry. *JACC Heart Fail* 4:116–125
10. Arzt M, Young T, Finn L et al (2005) Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 172:1447–1451
11. Arzt M, Young T, Finn L et al (2006) Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med* 166:1716–1722
12. Baptista PM, Costantino A, Moffa A et al (2020) Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: patient selection and new perspectives. *Nat Sci Sleep* 12:151–159
13. Barbe F, Mayorlas LR, Duran J et al (2001) Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness. a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 134:1015–1023
14. Basic K, Fox H, Spiesshofer J et al (2016) Improvements of central respiratory events, Cheyne-Stokes respiration and oxygenation in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Sleep Med* 27–28:15–19
15. Bassetti CLA, Randerath W, Vignatelli L et al (2020) EAN/ERS/ESO/ESRS statement on the impact of sleep disorders on risk and outcome of stroke. *Eur J Neurol* 27:1117–1136
16. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR et al (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med* 7:687–698
17. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ et al (2012) Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med* 8:597–619
18. Bittar G, Friedman HS (1991) The arrhythmogenicity of theophylline. A multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 99:1415–1420
19. Bitter T, Faber L, Hering D et al (2009) Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* 11:602–608
20. Bitter T, Fox H, Schmalgemeyer H et al (2016) Acute improvement of pulmonary hemodynamics does not alleviate Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure—a randomized, controlled, double-blind, crossover trial. *Sleep Breath* 20:795–804
21. Bitter T, Guteleben KJ, Nolker G et al (2013) Treatment of Cheyne-Stokes respiration reduces arrhythmic events in chronic heart failure. *J Cardiovasc Electrophysiol* 24:1132–1140
22. Bitter T, Langer C, Vogt J et al (2009) Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function. *Dtsch Arztebl Int* 106:164–170
23. Bitter T, Nolker G, Vogt J et al (2012) Predictors of recurrence in patients undergoing cryoballoon ablation for treatment of atrial fibrillation: the independent role of sleep-disordered breathing. *J Cardiovasc Electrophysiol* 23:18–25
24. Bitter T, Ozdemir B, Fox H et al (2018) Cycle length identifies obstructive sleep apnea and central sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction. *Sleep Breath* 22:1093–1100
25. Bitter T, Westerheide N, Faber L et al (2010) Adaptive servoventilation in diastolic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* 36:385–392
26. Bitter T, Westerheide N, Hossain MS et al (2011) Complex sleep apnoea in congestive heart failure. *Thorax* 66:402–407
27. Bitter T, Westerheide N, Hossain SM et al (2012) Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure—results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath* 16:781–791
28. Bonnet MH, Arand DL (2003) Clinical effects of sleep fragmentation versus sleep deprivation. *Sleep Med Rev* 7:297–310
29. Bonnin-Vilaplana M, Arboix A, Parra O et al (2012) Cheyne-stokes respiration in patients with first-ever lacunar stroke. *Sleep Disord* 2012:257890
30. Bordier P, Orazio S, Hofmann P et al (2015) Short- and long-term effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea in chronic heart failure. *Sleep Breath* 19:159–168
31. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ et al (2005) Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 353:2025–2033
32. Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C et al (2015) Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med* 3:869–878
33. Buchner S, Greimel T, Hetzenrecker A et al (2012) Natural course of sleep-disordered breathing after acute myocardial infarction. *Eur Respir J* 40:1173–1179
34. Buchner S, Satzl A, Debl K et al (2014) Impact of sleep-disordered breathing on myocardial salvage and infarct size in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* 35:192–199
35. Calhoun DA, Jones D, Textor S et al (2008) Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment. A scientific statement from the American heart association professional education committee of the council for high blood pressure research. *Hypertension* 51:1403–1419
36. Calkins H, Hindricks G, Cappato R et al (2018) 2017 HRS/EHRA/ECAS/APHRS/SOLAECE expert consensus statement on catheter and surgical ablation of atrial fibrillation: executive summary. *Europace* 20:157–208
37. Caples SM, Mansukhani MP, Friedman PA et al (2019) The impact of continuous positive airway pressure treatment on the recurrence of atrial fibrillation post cardioversion: a randomized controlled trial. *Int J Cardiol* 278:133–136
38. Carrington MJ, Barbieri R, Colrain IM et al (2005) Changes in cardiovascular function during the sleep onset period in young adults. *J Appl Physiol* 98:468–476
39. Costanzo MR, Ponikowski P, Javaheri S et al (2016) Transvenous neurostimulation for central sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Lancet* 388:974–982
40. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K et al (2015) Adaptive servo-ventilation for central sleep apnea in systolic heart failure. *N Engl J Med* 373:1095–1105
41. Craig SE, Kohler M, Nicoll D et al (2012) Continuous positive airway pressure improves sleepiness but not calculated vascular risk in patients with minimally symptomatic obstructive sleep apnoea: the MOSAIC randomised controlled trial. *Thorax* 67:1090–1096
42. D'Onofrio A, La Rovere MT, Emdin M et al (2018) Implantable cardioverter-defibrillator-computed respiratory disturbance index accurately identifies severe sleep apnea: the DASAP-HF study. *Heart Rhythm* 15:211–217
43. da Silva Paulitsch F, Zhang L (2019) Continuous positive airway pressure for adults with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med* 54:28–34
44. Daubert MA, Whellan DJ, Woehrle H et al (2018) Treatment of sleep-disordered breathing in heart failure impacts cardiac remodeling: insights from the CAT-HF trial. *Am Heart J* 201:40–48
45. Defaye P, de la Cruz I, Marti-Almor J et al (2014) A pacemaker transthoracic impedance sensor with an advanced algorithm to identify severe sleep apnea: the DREAM European study. *Heart Rhythm* 11:842–848
46. Desteghe L, Hendriks JML, McEvoy RD et al (2018) The why, when and how to test for obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Res Cardiol* 107:617–631
47. Edwards BA, Bristow C, O'Driscoll DM et al (2019) Assessing the impact of diet, exercise and the combination of the two as a treatment for OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respirology* 24:740–751
48. Edwards BA, Sands SA, Owens RL et al (2016) The combination of supplemental oxygen and a hypnotic markedly improves obstructive sleep apnea in patients with a mild to moderate upper airway collapsibility. *Sleep* 39:1973–1983
49. Engleman HM, Martin SE, Deary I et al (1994) Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 343:572–575
50. Ergatoudes C, Schaufelberger M, Andersson B et al (2019) Non-cardiac comorbidities and mortality in patients with heart failure with reduced vs. preserved ejection fraction: a study using the Swedish heart failure registry. *Clin Res Cardiol* 108:1025–1033

51. Eulenburg C, Wegscheider K, Woehrle H et al (2016) 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* 4:873–881
52. Fein AS, Shvilkin A, Shah D et al (2013) Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 62:300–305
53. Fietze I, Penzel T, Baumann G et al (2010) Versorgung von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe in kardiologischen Praxen und Kliniken. *Dtsch Med Wochenschr* 135:178–183
54. Floras JS (2014) Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 63:3–8
55. Fox H, Bitter T, Horstkotte D et al (2017) Resolution of Cheyne-Stokes respiration after treatment of heart failure with sacubitril/valsartan: a first case report. *Cardiology* 137:96–99
56. Fox H, Bitter T, Sauzot O et al (2021) Automatic positive airway pressure for obstructive sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction. *Clin Res Cardiol* 110:983–992
57. Fox H, Hetzenegger A, Stadler S et al (2020) Rationale and design of the randomised treatment of sleep apnoea early after myocardial infarction with adaptive servo-ventilation trial (TEAM-ASV I). *Trials* 21:129
58. Fox H, Oldenburg O, Javaheri S et al (2019) Long-term efficacy and safety of phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *Sleep* 42(11):zs158. <https://doi.org/10.1093/sleep/zs158>
59. Fox H, Purucker HC, Holzhacker I et al (2016) Prevalence of sleep-disordered breathing and patient characteristics in a coronary artery disease cohort undergoing cardiovascular rehabilitation. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 36:421–429
60. Friedman SE, Andrus BW (2012) Obesity and pulmonary hypertension: a review of pathophysiological mechanisms. *J Obes* 2012:505274
61. Gami AS, Olson EJ, Shen WK et al (2013) Obstructive sleep apnea and the risk of sudden cardiac death: a longitudinal study of 10,701 adults. *J Am Coll Cardiol* 62:610–616
62. Gami AS, Pressman G, Caples SM et al (2004) Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation* 110:364–367
63. Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B et al (2006) Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first national health and nutrition examination survey. *Hypertension* 47:833–839
64. Garrigue S, Pepin JL, Defaye P et al (2007) High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European multicenter polysomnographic study. *Circulation* 115:1703–1709
65. Giannoni A, Baruah R, Willson K et al (2010) Real-time dynamic carbon dioxide administration: a novel treatment strategy for stabilization of periodic breathing with potential application to central sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 56:1832–1837
66. Giannoni A, Emdin M, Passino C (2016) Cheyne-stokes respiration, chemoreflex, and ticagrelor-related dyspnea. *N Engl J Med* 375:1004–1006
67. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH et al (2006) Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1:CD1106
68. Gomez-Gonzalez B, Dominguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G et al (2012) Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Ann NY Acad Sci* 1261:97–106
69. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB et al (2010) Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 122:352–360
70. Gutleben KJ, Eitz T, Westlund R et al (2020) First interventional exchange of a left transvenous phrenic nerve stimulation lead from the novel remedie system. *J Cardiovasc Electrophysiol* 31:3056–3060
71. Gutleben KJ, Fox H, Sommer P et al (2020) Interventional techniques to increase implantation success of transvenous phrenic nerve stimulation for central sleep apnea treatment. *Sleep Breath* 24:905–912
72. Harbison J, O'Reilly P, McNicholas WT (2000) Cardiac rhythm disturbances in the obstructive sleep apnea syndrome: effects of nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 118:591–595
73. Heslop P, Smith GD, Metcalfe C et al (2002) Sleep duration and mortality: the effect of short or long sleep duration on cardiovascular and all-cause mortality in working men and women. *Sleep Med* 3:305–314
74. Hildenbrand FF, Bloch KE, Speich R et al (2012) Daytime measurements underestimate nocturnal oxygen desaturations in pulmonary arterial and chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration* 84:477–484
75. Hindricks G, Potpara T, Dagres N et al (2021) 2020 ESC guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European association for cardio-thoracic surgery (EACTS). *Eur Heart J* 42:373–498
76. Jacobs TL, Brown DL, Baek J et al (2016) Trial of early noninvasive ventilation for ALS: a pilot placebo-controlled study. *Neurology* 87:1878–1883
77. Javaheri S (2000) Effects of continuous positive airway pressure on sleep apnea and ventricular irritability in patients with heart failure. *Circulation* 101:392–397
78. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L et al (1996) Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 335:562–567
79. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H et al (2007) Central sleep apnea, right ventricular dysfunction, and low diastolic blood pressure are predictors of mortality in systolic heart failure. *J Am Coll Cardiol* 49:2028–2034
80. Jilek C, Krenn M, Sebah D et al (2011) Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *Eur J Heart Fail* 13:68–75
81. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G et al (2013) High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest* 143:47–55
82. Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14:540–545
83. Johnson KG, Johnson DC (2010) Frequency of sleep apnea in stroke and TIA patients: a meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 6:131–137
84. Jonas DE, Amick HR, Feltner C et al (2017) Screening for obstructive sleep apnea in adults: evidence report and systematic review for the US preventive services task force. *JAMA* 317:415–433
85. Kahawage P, Jumabhoy R, Hamill K et al (2020) Validity, potential clinical utility, and comparison of consumer and research-grade activity trackers in insomnia disorder I: in-lab validation against polysomnography. *J Sleep Res* 29:e12931
86. Kaneko Y, Floras JS, Usui K et al (2003) Cardiovascular effects of continuous positive airway pressure in patients with heart failure and obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 348:1233–1241
87. Kasai T, Bradley TD, Friedman O et al (2014) Effect of intensified diuretic therapy on overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnoea in patients with uncontrolled hypertension. *J Hypertens* 32:673–680
88. Kasai T, Floras JS, Bradley TD (2012) Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* 126:1495–1510
89. Kauppert CA, Dvorak I, Kollert F et al (2013) Pulmonary hypertension in obesity-hypoventilation syndrome. *Respir Med* 107:2061–2070
90. Khan SU, Duran CA, Rahman H et al (2018) A meta-analysis of continuous positive airway pressure therapy in prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 39:2291–2297
91. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ et al (2008) Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA* 300:2859–2866
92. Kuna ST, Badr MS, Kimoff RJ et al (2011) An official ATS/AASM/ACCP/ERS workshop report: research priorities in ambulatory management of adults with obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 8:1–16
93. Labarca G, Dreyse J, Drake L et al (2020) Efficacy of continuous positive airway pressure (CPAP) in the prevention of cardiovascular events in patients with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 52:101312
94. Lamba J, Simpson CS, Redfearn DP et al (2011) Cardiac resynchronization therapy for the treatment of sleep apnoea: a meta-analysis. *Europace* 13:1174–1179
95. Landry SA, Joosten SA, Sands SA et al (2017) Response to a combination of oxygen and a hypnotic as treatment for obstructive sleep apnoea is predicted by a patient's therapeutic CPAP requirement. *Respirology* 22:1219–1224
96. Levy P, Kohler M, McNicholas WT et al (2015) Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Primers* 1:15015
97. Levy P, Ryan S, Oldenburg O et al (2013) Sleep apnoea and the heart. *Eur Respir Rev* 22:333–352
98. Li L, Wang ZW, Li J et al (2014) Efficacy of catheter ablation of atrial fibrillation in patients with obstructive sleep apnoea with and without continuous positive airway pressure treatment: a meta-analysis of observational studies. *Europace* 16:1309–1314
99. Light M, Orr JE, Malhotra A et al (2018) Continuous positive airway pressure device detects atrial fibrillation induced central sleep apnoea. *Lancet* 392:160
100. Linz D, Baumert M, Catcheside P et al (2018) Assessment and interpretation of sleep disordered breathing severity in cardiology: clinical implications and perspectives. *Int J Cardiol* 271:281–288
101. Linz D, Brooks AG, Elliott AD et al (2019) Variability of sleep apnea severity and risk of atrial fibrillation: the VARIOSA-AF study. *JACC Clin Electrophysiol* 5:692–701
102. Linz D, Kadhim K, Brooks AG et al (2018) Diagnostic accuracy of overnight oximetry for the diagnosis of sleep-disordered breathing in atrial fibrillation patients. *Int J Cardiol* 272:155–161
103. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR et al (2018) Associations of obstructive sleep apnea with atrial fibrillation and continuous positive airway

- pressure treatment: a review. *JAMA Cardiol* 3:532–540
104. Linz D, Woehrle H, Bitter T et al (2015) The importance of sleep-disordered breathing in cardiovascular disease. *Clin Res Cardiol* 104:705–718
105. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A et al (2008) Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 133:793–804
106. Lyons OD, Floras JS, Logan AG et al (2017) 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* 19:579–587
107. Macedo PG, Brugada J, Leinveber P et al (2011) Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. *Am J Cardiol* 107:709–713
108. Mackiewicz M, Naidoo N, Zimmerman JE et al (2008) Molecular mechanisms of sleep and wakefulness. *Ann NY Acad Sci* 1129:335–349
109. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM et al (2004) Controlled trial of continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea and heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 169:361–366
110. Marrone O, Bonsignore MR (2002) Pulmonary haemodynamics in obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 6:175–193
111. Marti-Almor J, Marques P, Jesel L et al (2020) Incidence of sleep apnea and association with atrial fibrillation in an unselected pacemaker population: results of the observational RESPIRE study. *Heart Rhythm* 17:195–202
112. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F et al (2013) Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA* 310:2407–2415
113. Masa JF, Mokhlesi B, Benitez I et al (2019) Long-term clinical effectiveness of continuous positive airway pressure therapy versus non-invasive ventilation therapy in patients with obesity hypoventilation syndrome: a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet* 393:1721–1732
114. Matsumoto H, Kasai T, Suda S et al (2018) Randomized controlled trial of an oral appliance (SomnoDent) for sleep-disordered breathing and cardiac function in patients with heart failure. *Clin Cardiol* 41:1009–1012
115. Mayer G, Arzt M, Braumann B et al (2017) German S3 guideline nonrestorative sleep/sleep disorders, chapter "sleep-related breathing disorders in adults," short version: German sleep society (deutsche Gesellschaft für Schlaforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie* 21:290–301
116. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E et al (2016) CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 375:919–931
117. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E et al (2006) Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med* 173:910–916
118. Miller G (2009) Neuroscience. Sleeping to reset overstimulated synapses. *Science* 324:22
119. Monahan K, Brewster J, Wang L et al (2012) Relation of the severity of obstructive sleep apnea in response to anti-arrhythmic drugs in patients with atrial fibrillation or atrial flutter. *Am J Cardiol* 110:369–372
120. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K (2012) Sleep and metabolic function. *Pflügers Arch* 463:139–160
121. Moubarak G, Bouzeman A, de Geyer d'Orth T et al (2017) Variability in obstructive sleep apnea: analysis of pacemaker-detected respiratory disturbances. *Heart Rhythm* 14:359–364
122. Nakao YM, Ueshima K, Yasuno S et al (2016) Effects of nocturnal oxygen therapy in patients with chronic heart failure and central sleep apnea: CHF-HOT study. *Heart Vessels* 31:165–172
123. Nilius G, Wessendorf T, Maurer J et al (2010) Predictors for treating obstructive sleep apnea with an open nasal cannula system (transnasal insufflation). *Chest* 137:521–528
124. O'Connor CM, Whellan DJ, Fiuzat M et al (2017) Cardiovascular outcomes with minute ventilation-targeted adaptive servo-ventilation therapy in heart failure: the CAT-HF trial. *J Am Coll Cardiol* 69:1577–1587
125. Ogawa Y, Kanbayashi T, Saito Y et al (2003) Total sleep deprivation elevates blood pressure through arterial baroreflex resetting: a study with microneurographic technique. *Sleep* 26:986–989
126. Oldenburg O (2012) Cheyne-stokes respiration in chronic heart failure. Treatment with adaptive servoventilation therapy. *Circ J* 76:2305–2317
127. Oldenburg O, Arzt M, Borgel J et al (2017) Addendum to the position paper on "sleep medicine in the cardiology. Update 2014" updated statement of the German cardiac society and the German sleep society on adaptive servoventilation therapy of central sleep apnea in patients with heart failure and reduced left ventricular ejection fraction. *Kardiologe* 11:19–20
128. Oldenburg O, Bitter T, Wellmann B et al (2013) Trilevel adaptive servoventilation for the treatment of central and mixed sleep apnea in chronic heart failure patients. *Sleep Med* 14:422–427
129. Oldenburg O, Costanzo MR, Germany R et al (2021) Improving nocturnal hypoxic burden with transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnea. *J Cardiovasc Transl Res* 14:377–385
130. Oldenburg O, Faber L, Vogt J et al (2007) Influence of cardiac resynchronization therapy on different types of sleep disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 9:820–826
131. Oldenburg O, Lamp B, Faber L et al (2007) Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail* 9:251–257
132. Oldenburg O, Lamp B, Topfer V et al (2007) Prevalence of sleep-related breathing disorders in ischemic and non-ischemic heart failure. *Dtsch Med Wochenschr* 132:661–666
133. Oldenburg O, Wellmann B, Bitter T et al (2018) Adaptive servo-ventilation to treat central sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction: the Bad Oeynhausen prospective ASV registry. *Clin Res Cardiol* 107:719–728
134. Oldenburg O, Wellmann B, Buchholz A et al (2016) Nocturnal hypoxaemia is associated with increased mortality in stable heart failure patients. *Eur Heart J* 37:1695–1703
135. Oliven A (2011) Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Curr Opin Pulm Med* 17:419–424
136. Osterspey A (2006) Erstellung von Leitlinien in der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislauftforschung e.V. *Clin Res Cardiol* 95:692–695
137. Parati G, Pengo MF, Lombardi C (2019) Obstructive sleep apnea and hypertension: why treatment does not consistently improve blood pressure. *Curr Hypertens Rep* 21:30
138. Parikh V, Thaler E, Kato Metal (2018) Early feasibility of hypoglossal nerve upper airway stimulator in patients with cardiac implantable electronic devices and continuous positive airway pressure-intolerant severe obstructive sleep apnea. *Heart Rhythm* 15:1165–1170
139. Pathak RK, Middeldorp ME, Lau DH et al (2014) Aggressive risk factor reduction study for atrial fibrillation and implications for the outcome of ablation: the ARREST-AF cohort study. *J Am Coll Cardiol* 64:2222–2231
140. Pathak RK, Middeldorp ME, Meredith M et al (2015) Long-term effect of goal-directed weight management in an atrial fibrillation cohort: a long-term follow-up study (LEGACY). *J Am Coll Cardiol* 65:2159–2169
141. Pedrosa RP, Drager LF, Genta PR et al (2010) Obstructive sleep apnea is common and independently associated with atrial fibrillation in patients with hypertrophic cardiomyopathy. *Chest* 137:1078–1084
142. Peker Y, Glantz H, Eulenburger C et al (2016) Effect of positive airway pressure on cardiovascular outcomes in coronary artery disease patients with nonsleepy obstructive sleep apnea. The RICCADSa randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 194:613–620
143. Pengo MF, Soranna D, Giontella A et al (2020) Obstructive sleep apnea treatment and blood pressure: which phenotypes predict a response? A systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. <https://doi.org/10.1183/13993003.01945-2019>
144. Penzel T, Blatt A, Garcia C et al (2013) Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen mittels portabler Verfahren. *Pneumologie* 67:112–117
145. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD et al (2016) 2016 ESC guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: the task force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European society of cardiology (ESC) developed with the special contribution of the heart failure association (HFA) of the ESC. *Eur Heart J* 37:2129–2200
146. Potratz M, Sohns C, Dumitrescu D et al (2021) Phrenic nerve stimulation improves physical performance and hypoxemia in heart failure patients with central sleep apnea. *J Clin Med* 10(2):202. <https://doi.org/10.3390/jcm10020202>
147. Punjabi NM, Patil S, Crainiceanu C et al (2020) Variability and misclassification of sleep apnea severity based on multi-night testing. *Chest* 158:365–373
148. Rattenborg NC, Lesku JA, Martinez-Gonzalez D et al (2007) The non-trivial functions of sleep. *Sleep Med Rev* 11:405–409 (author reply 411–407)
149. Reuter H, Herkenrath S, Tremel M et al (2018) Sleep-disordered breathing in patients with cardiovascular diseases cannot be detected by ESS, STOP-BANG, and Berlin questionnaires. *Clin Res Cardiol* 107:1071–1078
150. Revol B, Jullian-Desayes I, Bailly S et al (2020) Who may benefit from diuretics in OSA?: a propensity score-match observational study. *Chest* 158:359–364
151. Revol B, Jullian-Desayes I, Tamisier R et al (2018) Ticagrelor and central sleep apnea. *J Am Coll Cardiol* 71:2378–2379
152. Ribeiro S (2012) Sleep and plasticity. *Pflügers Arch* 463:111–120
153. Roca GQ, Redline S, Punjabi N et al (2013) Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study. *Am J Respir Crit Care Med* 188:1460–1465
154. Roder F, Wellmann B, Bitter T et al (2020) Sleep duration and architecture during ASV for central sleep apnoea in systolic heart failure. *Respir Physiol Neurobiol* 271:103286

Abstract

155. Rosen CL, Auckley D, Benca R et al (2012) A multisite randomized trial of portable sleep studies and positive airway pressure autotitration versus laboratory-based polysomnography for the diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea: the HomePAP study. *Sleep* 35:757–767
156. Sanchez-De-La-Torre M, Sanchez-De-La-Torre A, Bertran S et al (2020) Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 8:359–367
157. Sapina-Beltran E, Torres G, Benitez I et al (2019) Differential blood pressure response to continuous positive airway pressure treatment according to the circadian pattern in hypertensive patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 54(1):1900098
158. Satake H, Sugimura K, Fukumoto Y et al (2016) Effect of respiratory therapy on the prognosis of chronic heart failure patients complicated with sleep-disordered breathing—a pilot efficacy trial. *Circ J* 80:130–138
159. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL et al (2011) A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev* 15:343–356
160. Sayk F, Becker C, Teckentrup C et al (2007) To dip or not to dip: on the physiology of blood pressure decrease during nocturnal sleep in healthy humans. *Hypertension* 49:1070–1076
161. Schoebel C, Fietze I, Penzel T (2019) Effects of optimized heart failure medication on central sleep apnea with Cheyne-Stokes respiration pattern in chronic heart failure with reduced left-ventricular ejection fraction. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc* 2019:5723–5726
162. Schulz R, Blau A, Borgel J et al (2007) Sleep apnoea in heart failure. *Eur Respir J* 29:1201–1205
163. Schwartz M, Acosta L, Hung YL et al (2018) Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath* 22:555–568
164. Schwarz El, Scherff F, Haile SR et al (2019) Effect of treatment of central sleep apnea/Cheyne-Stokes respiration on left ventricular ejection fraction in heart failure: a network meta-analysis. *J Clin Sleep Med* 15:1817–1825
165. Segal R, Facchetti R, Bombelli M et al (2005) Prognostic value of ambulatory and home blood pressures compared with office blood pressure in the general population: follow-up results from the Pressione Arteriosa Monitorate e Loro Associazioni (PAMELA) study. *Circulation* 111:1777–1783
166. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L et al (2019) Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: a meta-analysis. *Neurology* 92:e648–e654
167. Sharma S, Fox H, Aguilar F et al (2019) Auto positive airway pressure therapy reduces pulmonary pressures in adults admitted for acute heart failure with pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. The ASAP-HF pilot trial. *Sleep* 42(7):zs100. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsz100>
168. Sharma S, Stansbury R, Hackett B et al (2021) Sleep apnea and pulmonary hypertension: a riddle waiting to be solved. *Pharmacol Ther* 227:107935
169. Sharples LD, Clutterbuck-James AL, Glover MJ et al (2016) Meta-analysis of randomised controlled trials of oral mandibular advancement devices and continuous positive airway pressure for

Position paper “sleep medicine in cardiology”, update 2021

Various novelties have emerged since the last update of the position paper on sleep medicine in cardiology of the German Cardiac Society in 2014, which is why this revision became necessary. This new version not only includes all new studies available up to the date of printing, including references, updates on pathophysiology, diagnostics, and treatment recommendations but also constitutes outlooks towards novel developments and future scientific projects in this field. This revised position paper provides not only recommendations on diagnostics and treatment for cardiovascular patients with sleep-disordered breathing but also provides an overview of available treatment and evidence. In addition, it provides advice on interactions with comorbidities and in particular includes revised statements on sleep-disordered breathing in patients with coronary artery disease, heart failure, arterial hypertension and atrial fibrillation. Moreover, for the first time this position paper comprises recommendations for telemedicine as an individual novel chapter. This position paper supplies cardiologists as well as all physicians treating patients with cardiovascular diseases options for evidence-based medicine for treatment of the combination of cardiovascular disease in context with the growing attention towards the comorbidity of sleep-disordered breathing. If nothing else, this position paper implicates close interaction with the novel curriculum “sleep medicine” of the German Cardiac Society, facilitating orientation on the newly acquired capabilities through completion of the curriculum to fully handle the diagnostics and treatment of cardiovascular patients with sleep-disordered breathing.

Keywords

Sleep-disordered breathing · Heart failure · Arterial hypertension · Coronary artery disease · Atrial fibrillation

- obstructive sleep apnoea-hypopnoea. *Sleep Med Rev* 27:108–124
170. Shigemitsu M, Nishio K, Kusuyama T et al (2007) Nocturnal oxygen therapy prevents progress of congestive heart failure with central sleep apnea. *Int J Cardiol* 115:354–360
171. Shukla A, Aizer A, Holmes D et al (2015) Effect of obstructive sleep apnea treatment on atrial fibrillation recurrence: a meta-analysis. *JACC Clin Electrophysiol* 1:41–51
172. Simonneau G, Montani D, Celermajer DS et al (2019) Haemodynamic definitions and updated clinical classification of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 53(1):1801913. <https://doi.org/10.1183/13993003.01913-2018>
173. Singh J, Badr MS, Diebert W et al (2015) American academy of sleep medicine (AASM) position paper for the use of telemedicine for the diagnosis and treatment of sleep disorders. *J Clin Sleep Med* 11:1187–1198
174. Spiesshoefer J, Linz D, Skobel E et al (2019) Sleep—the yet underappreciated player in cardiovascular diseases: a clinical review from the German cardiac society working group on sleep disordered breathing. *Eur J Prev Cardiol* 28(2):189–200. <https://doi.org/10.1177/2047487319879526>
175. Sripathi PR, Aghoram R, Goel A et al (2019) Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010990.pub2>
176. Strollo PJ Jr., Soose RJ, Maurer JT et al (2014) Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370:139–149
177. Stuck BA, Arzt M, Fietze I et al (2020) Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 24:176–208
178. Suzuki S, Yoshihisa A, Sato Y et al (2018) Association between sleep-disordered breathing and arterial stiffness in heart failure patients with reduced or preserved ejection fraction. *ESC Heart Fail* 5:284–291
179. Szymczyk T, Sauzet O, Palusziewicz LJ et al (2020) Non-invasive assessment of central venous pressure in heart failure: a systematic prospective comparison of echocardiography and Swan-Ganz catheter. *Int J Cardiovasc Imaging* 36:1821–1829
180. Teschl H, Dohring J, Wang YM et al (2001) Adaptive pressure support servo-ventilation: a novel treatment for Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 164:614–619
181. Toyama T, Seki R, Kasama S et al (2009) Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 73:299–304
182. Traeraen GM, Aakeroy L, Hunt TE et al (2018) Treatment of sleep apnea in patients with paroxysmal atrial fibrillation: design and rationale of a randomized controlled trial. *Scand Cardiovasc J* 52:372–377
183. Tuomilehto H, Seppa J, Uusitupa M (2013) Obesity and obstructive sleep apnea—clinical significance of weight loss. *Sleep Med Rev* 17:321–329
184. Veerman DP, Imholz BP, Wieling W et al (1995) Circadian profile of systemic hemodynamics. *Hypertension* 26:55–59
185. Voulgaris A, Ferini-Strambi L, Steiropoulos P (2020) Sleep medicine and COVID-19. Has a new era begun? *Sleep Med* 73:170–176

Fachnachrichten

186. Wan ZH, Wen FJ, Hu K (2013) Dynamic CO₂ inhalation: a novel treatment for CSR-CSA associated with CHF. *Sleep Breath* 17:487–493
187. Wedewardt J, Bitter T, Prinz C et al (2010) Cheyne-Stokes respiration in heart failure: cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction. *Sleep Med* 11:137–142
188. Williams B, Mancia G, Spiering W et al (2018) 2018 ESC/ESH guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J* 39:3021–3104
189. Windisch H, Walterspacher S, Siemon K et al (2010) Guidelines for non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. *Pneumologie* 64:640–652
190. Windisch W, Geiseler J, Simon K et al (2018) German national guideline for treating chronic respiratory failure with invasive and non-invasive ventilation—revised edition 2017: part 2. *Respiration* 96:171–203
191. Wisor JP (2012) A metabolic-transcriptional network links sleep and cellular energetics in the brain. *Plügers Arch* 463:15–22
192. Woehrle H (2010) Therapieadhärenz bei CPAP-Patienten. *Somnologie* 2:135–139
193. Woehrle H, Oldenburg O, Arzt M et al (2014) Determining the prevalence and predictors of sleep disordered breathing in patients with chronic heart failure: rationale and design of the SCHLA-HF registry. *BMC Cardiovasc Disord* 14:46
194. Wongsirirang K, Fueangkamloon S (2013) Comparison of the clinical outcomes between unattended home APAP and polysomnography manual titration in obstructive sleep apnea patients. *J Med Assoc Thai* 96:1159–1163
195. Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ et al (2018) Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: 5-year outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg* 159:194–202
196. Worsnop CJ, Naughton MT, Barter CE et al (1998) The prevalence of obstructive sleep apnea in hypertensives. *Am J Respir Crit Care Med* 157:111–115
197. Yasuma F, Murohara T, Hayano J (2006) Long-term efficacy of acetazolamide on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 174:479 (author reply 479–480)
198. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamaki T et al (2013) Impact of adaptive servo-ventilation on cardiovascular function and prognosis in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction and sleep-disordered breathing. *Eur J Heart Fail* 15:543–550
199. Yoshihisa A, Suzuki S, Yamauchi H et al (2015) Beneficial effects of positive airway pressure therapy for sleep-disordered breathing in heart failure patients with preserved left ventricular ejection fraction. *Clin Cardiol* 38:413–421
200. Zeidan-Shwiri T, Aronson D, Atalla K et al (2011) Circadian pattern of life-threatening ventricular arrhythmia in patients with sleep-disordered breathing and implantable cardioverter-defibrillators. *Heart Rhythm* 8:657–662



Galenus-von-Pergamon-Preis 2021 - die Kandidaten

Leqvio® – erste siRNA zur Hypercholesterinämie-Behandlung

Inclisiran (Leqvio®) von Novartis ist die bisher einzige small interfering RNA zur Hypercholesterinämie-Behandlung. Dieser Kandidat für den diesjährigen Galenus-von-Pergamon-Preis induziert eine starke und anhaltende Senkung von LDL-Cholesterin und muss in der Dauertherapie nur einmal alle sechs Monate subkutan appliziert werden.

LDL-Cholesterin (LDL-C) ist der wichtigste Treiber von atherosklerotischen kardiovaskulären Erkrankungen (atherosclerotic cardiovascular disease, ASCVD), den häufigsten Todesursachen in Deutschland. Je tiefer die LDL-C-Spiegel gesenkt werden, desto ausgeprägter ist der günstige Effekt. Im Versorgungsalltag erreichen jedoch die meisten Risikopatienten trotz optimierter oraler Therapie nicht die in den Leitlinien empfohlenen LDL-C-Zielwerte.

Dauertherapie: Gabe alle sechs Monate

Inclisiran (Leqvio®) ist eine doppelsträngige kleine interferierende (small interfering) Ribonukleinsäure (siRNA). Sie hemmt die Bildung des Enzyms Proproteinkonvertase Subtilisin Kexin Typ 9 (PCSK9), das eine Schlüsselrolle im Cholesterinstoffwechsel spielt. Inclisiran wird nach einer initialen Dosis und einer weiteren Dosis nach drei Monaten dann in der Dauertherapie nur alle sechs Monate subkutan injiziert.

Inclisiran wird bei Erwachsenen mit primärer Hypercholesterinämie (heterozygot familiär und nicht familiär) oder gemischter Dyslipidämie zusätzlich zu diätetischer Therapie angewendet, in Kombination mit einem Statin oder einem Statin mit anderen lipidsenkenden Therapien bei Patienten, die mit der maximal tolerierten Statindosis die LDL-C-Ziele nicht erreichen, oder allein oder in Kombination mit anderen lipidsenkenden

Therapien bei Patienten mit Statinintoleranz oder mit Kontraindikation für ein Statin. Eine gepoolte Analyse der drei zulassungsrelevanten Studien ORION-9, -10 und -11 zeigte eine signifikante Senkung des LDL-C-Spiegels: Mit der siRNA erreichten nach 17 Monaten 68 % der Patienten einen LDL-C-Wert von 70 mg/dl und 52 % einen LDL-C-Wert von 50 mg/dl. Dabei war die LDL-C-Senkung konsistent über alle Subgruppen hinweg. Darüber hinaus wurde die Reduktion von PCSK9, Apolipoprotein B, Nicht-HDL-C und Lipoprotein(a) dokumentiert. Als einzige mit Inclisiran assoziierte unerwünschte Wirkungen traten leichte bis mäßige Reaktionen an der Injektionsstelle auf, die ohne Folgeschäden wieder abklangen.

Infos zum Preis

Mit dem Galenus-von-Pergamon-Preis Deutschland werden seit 1985 jedes Jahr herausragende Arzneimittel-Innovationen ausgezeichnet, die in Deutschland auf den Markt gebracht worden sind. Ziel des von der Springer Medizin Verlag GmbH gestifteten Preises ist es, die pharmakologische Forschung für innovative Arzneimittel zu fördern. Vergeben wird der Galenus-von-Pergamon-Preis in den Kategorien „Primary Care“, „Specialist Care“ und „Orphan Drugs“. Über die Zuerkennung entscheidet eine unabhängige Expertenjury. Die Verleihung findet am 21. Oktober 2021 im Rahmen eines Festaktes in Berlin statt. (kw)