

Schlafbezogene Atmungsstörungen

VNR: 27606020234370002

Prof. Dr. med. Richard Schulz, Prof. Dr. med. Tim O. Hirche, Prof. Dr. med. Boris A. Stuck

Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) gehören zu den häufigsten Schlafstörungen. Vor allem die obstruktive Schlafapnoe (OSA) besitzt quasi den Charakter einer Volkskrankheit. Die Prävalenz der OSA steigt in den entwickelten Ländern stetig weiter an – bedingt durch die zunehmende Häufigkeit der Adipositas, die Überalterung der Bevölkerung und den verbreiteten Einsatz diagnostischer Methoden wie der Polygraphie. Daten zur Prävalenz der OSA liegen mittlerweile auch für Deutschland (Mecklenburg-Vorpommern) vor [1]. Demnach leiden ca. 40 % der deutschen Bevölkerung an einer OSA mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) > 5/h. Ein OSA-Syndrom, d. h. eine OSA mit gleichzeitig vorhandener Tagesschläfrigkeit, findet sich bei ca. 5 %. Die Erkrankung ist häufiger bei Männern und älteren Menschen (> 60 Jahre). SBAS besitzen eine große klinische Bedeutung. Insbesondere die OSA kann mit ei-

ner ausgeprägten Tagesmüdigkeit oder -schläfrigkeit verbunden sein, was u. a. eine erhöhte Unfallgefahr bewirkt. Weiterhin sind Einschränkungen der kognitiven Funktion möglich. Schließlich können kardiovaskuläre Folgeerkrankungen auftreten wie zum Beispiel eine arterielle Hypertonie bei der OSA oder eine pulmonale Hypertonie bei der schlafbezogenen Hypoventilation.

Klassifikation von SBAS

Die SBAS werden nach der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD-3) in vier große Gruppen unterteilt [2]:

- obstruktive Schlafapnoe (OSA)
- zentrale Schlafapnoe (ZSA)
- schlafbezogene Hypoxämie
- schlafbezogene Hypoventilation

Die OSA wird durch den repetitiven Kollaps der oberen Atemwege im Schlaf verursacht. Gehäuft tritt dies im Tief- und REM (rapid eye movement)-Schlaf auf, da

in diesen Schlafphasen der Muskeltonus am niedrigsten ist. Während den Atempausen besteht eine erhöhte Atemanstrengung, die betroffenen Patienten atmen gleichsam gegen den verschlossenen Pharynx an. Die Apnoen werden durch sog. Arousals, das heißt zentralnervöse Weckreaktionen, terminiert. Die Wiedereröffnung des Pharynx wird in der Regel von lautem, unregelmäßigen Schnarchen begleitet.

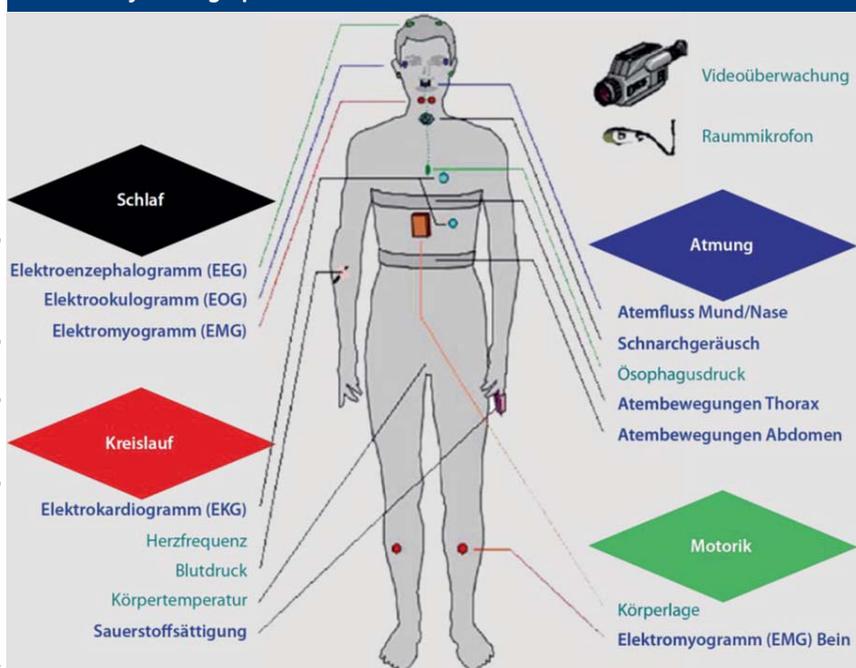
Bei zentralen Apnoen fehlt hingegen die Atemanstrengung aufgrund einer Störung der Atemregulation. Bei der schlafbezogenen Hypoxämie und Hypoventilation finden sich keine Atempausen, sondern länger anhaltende Verminderungen der Atemaktivität mit Betonung im REM-Schlaf.

Unmittelbare Folgen der SBAS sind eine Störung der normalen Schlafarchitektur (Fragmentation des Schlafes durch Arousals, Reduktion von Tief- und REM-Schlaf) sowie nächtliche Enttächtigungen. Letztere treten bei der Schlafapnoe typischerweise intermittierend auf, man spricht auch von zyklischer Hypoxie. Dies ist zugleich die wesentliche pathophysiologische Grundlage der kardiovaskulären Folgeerkrankungen der OSA, es kommt zum Beispiel zu einer Sympathikusaktivierung mit Anstieg des Blutdrucks. Bei der schlafbezogenen Hypoxämie und Hypoventilation halten die Enttächtigungen länger an, das heißt es tritt minutenlang keine Normalisierung der O₂-Sättigung ein. Im Falle der schlafbezogenen Hypoventilation, nicht aber der schlafbezogenen Hypoxämie, werden diese Desaturationen von spiegelbildlichen Anstiegen des pCO₂, das heißt einer Hyperkapnie, begleitet.

Diagnostik bei Verdacht auf SBAS

Die Diagnostik von SBAS folgt nach der kürzlich teilaktualisierten S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin einer Art Stufenplan und

Abb. 1: Polysomnographie



Quelle: Schulz R. Schlafbezogene Atmungsstörungen. Pneumologie 2012; 9:147–158

Monitoring der Atmung und des Schlafes unter Überwachungsbedingungen.

wird zudem durch die „BUB-Richtlinien“ der kassenärztlichen Bundesvereinigung vorgegeben [3, 4].

Typische Symptome von SBAS sind nächtliche Atempausen, Schnarchen und Tagesmüdigkeit oder -schläfrigkeit. Oftmals ist dies den betroffenen Patienten aber selbst nicht bewusst bzw. sie negieren es, sodass fremdanamnestic Angaben eine nicht zu unterschätzende Bedeutung zukommt. Weiterhin treten gehäuft insomnische Beschwerden, Nykturie, Nachtschweiß oder Erwachen mit Dyspnoe auf. Andererseits gibt es durchaus asymptomatische oder „minimal symptomatische“ OSA-Patienten. Zur Erfassung der klinischen Symptomatik können Fragebögen verwendet werden, zum Beispiel dient die Epworth Sleepiness Scale zur Beurteilung der subjektiven Tagesschläfrigkeit. Die körperliche Untersuchung richtet sich nach dem klinischen Beschwerdebild und den bestehenden Komorbiditäten und beinhaltet u. a. eine klinische Untersuchung des oberen Atemweges, zum Beispiel zur Erfassung einer Tonsillenhyperplasie oder skelettaler Fehlbildungen.

Es schließt sich dann die apparative Diagnostik mittels Polygraphie (PG) und Polysomnographie (PSG) an. Bei der PG wird ein portables Messgerät angelegt, das den nasalen Atemfluss, die Atemexkursionen von Thorax und Abdomen, Schnarchen und die Sauerstoffsättigung misst und auch die Körperlage bestimmt. Ist auf Basis dieser meistens ambulant durchgeführten Untersuchung keine Therapieentscheidung möglich oder besteht trotz unauffälliger Polygraphie weiterhin der Verdacht auf eine SBAS, wird eine PSG im Schlaflabor empfohlen [5, Abb. 1]. Hier wird unter Überwachungsbedingungen auch der Schlaf selbst gemessen, wozu Elektroencephalogramm, Elektrookulogramm und Elektromyogramm dienen. Bei Verdacht auf eine schlafbezogene Hypoventilation erfolgt eine Kapnometrie, das heißt eine meist transkutan vorgenommene Messung der $p\text{CO}_2$ -Werte. Die Lungenfunktionsprüfung inklusive Blutgasanalyse deckt zugrunde liegende Ventilationsstörungen auf.

Nächtliche Atempausen werden in Apnoen und Hypopnoen differenziert. Beide haben per definitionem eine Dauer von > 10 Sekunden und entsprechen unter-

Tab. 1: Diagnostische Kriterien von SBAS nach dem Manual der „American Academy of Sleep Medicine“

Apnoe	Verminderung des Atemflusses um $\geq 90\%$, Dauer ≥ 10 sec.
Hypopnoe	Verminderung des Atemflusses um $\geq 30\%$, Dauer ≥ 10 sec. und SpO_2 -Abfall um $\geq 3\%$ oder Arousal
obstruktive Apnoe/ Hypopnoe	Atemanstrengung während der Atempause erhalten
zentrale Apnoe/ Hypopnoe	keine Atemanstrengung während der Atempause
Cheyne-Stokes-Atmung	≥ 3 konsekutive zentrale Apnoen/Hypopnoen, typisches Crescendo/Decrescendo-Muster der Hyperventilationsphasen, Zyklusdauer ≥ 40 sec.
Schlafbezogene Hypoxämie	$\text{SpO}_2 < 88\%$ über ≥ 5 min. und Fehlen einer schlafbezogenen Hypoventilation
Schlafbezogene Hypoventilation	$p\text{CO}_2 > 55$ mmHg über ≥ 10 min. oder $p\text{CO}_2$ -Anstieg von ≥ 10 mmHg im Vergleich zum Wachzustand auf > 50 mmHg über ≥ 10 min.
Quelle: https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual	

schiedlich starken Limitationen des Atemflusses (komplett bei der Apnoe, inkomplett bei der Hypopnoe). Der AHI beschreibt die Summe der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit, als pathologisch wird ein Wert von $> 5/\text{h}$ angesehen. Bei der schlafbezogenen Hypoxämie und Hypoventilation wird ein gewisses Ausmaß von Blutgasveränderungen überschritten, welches über die physiologischen Abfälle des $p\text{O}_2$ bzw. Anstiege des $p\text{CO}_2$ im Schlaf hinausgeht.

Die heute gemäß dem Manual der American Academy of Sleep Medicine gültigen diagnostischen Kriterien von SBAS sind in Tab. 1 zusammengefasst [6].

Obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Kategorisierung

Traditionell wird der Schweregrad der OSA anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) festgelegt (leichtgradig: 5–15/h, mittelgradig: 15–30/h, schwer: $> 30/\text{h}$). Andere polysomnographische Parameter finden aber auch zunehmend Beachtung wie das Ausmaß der nächtlichen Hypoxie (sog. Hypoxie-Last) oder die Abhängigkeit der nächtlichen Atempausen von Körperlage und Schlafstadium. So werden Sub-Entitäten der OSA wie die Rückenlage- oder REM-Schlaf-abhängige OSA definiert, was zum Beispiel auch unter klini-

schon und therapeutischen Aspekten von Bedeutung ist (siehe unten).

Darüber hinaus sollten in der Abschätzung der Schwere des Krankheitsbildes (also nicht nur der Atmungsstörung) auch klinische Aspekte wie das Ausmaß der Tagessymptomatik und bestehende Komorbiditäten Berücksichtigung finden. Dies kann zum Beispiel durch Zuordnung der Patienten zu bestimmten Phänotypen erfolgen, welche durch Clusteranalysen erkannt wurden. Hier haben sich drei Gruppen herauskristallisiert: Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit, mit insomnischen Beschwerden und „minimal symptomatische“ Patienten [7]. Auch dies hat klinische und therapeutische Konsequenzen (siehe unten).

Schließlich kann die OSA nach dem vorherrschenden pathophysiologischen Mechanismus kategorisiert werden. Am häufigsten ist in diesem Zusammenhang sicherlich die Adipositas mit daraus resultierender Einengung der oberen Atemwege.

Gleiches kann auch durch vergrößerte Tonsillen oder Kieferfehlstellungen verursacht sein. Schließlich spielen nicht-anatomische Faktoren wie eine Schwäche der den Pharynx dilatierenden Muskeln (M. genioglossus) oder der sogen. „fluid shift“ eine Rolle [8]. Letzterer ist vor allem bei der Entstehung der OSA bei hydro-

pisch dekompenzierten Patienten mit Herz- oder Niereninsuffizienz bedeutsam. In der schlafenden bzw. liegenden Position verschiebt sich Flüssigkeit von der unteren in die obere Körperhälfte, das heißt von den Beinen in den Pharynx. Hierdurch wird dann ein pharyngealer Kollaps begünstigt, das heißt es kommt zu obstruktiven Apnoen/Hypopnoen.

Unfallrisiko

Das Unfallrisiko von Patienten mit unbehandelter OSA ist deutlich erhöht. Dies hat natürlich besondere Bedeutung, wenn beruflich bedingt Steuer-/Überwachungstätigkeiten ausgeübt werden müssen (Busfahrer, Zugführer usw.). Es ist gesetzlich bisher nicht vorgeschrieben, solche Risikogruppen auf das Vorliegen einer OSA hin zu untersuchen. Ist eine OSA bekannt und verweigert der Patient die Therapie, sollte von ärztlicher Seite von einer weiteren Fahrtätigkeit abgeraten werden. Empfohlen wird eine Aufklärung über das erhöhte Unfallrisiko und eine schriftliche Fixierung des Sachverhaltes inkl. Unterschrift des Patienten, eine ärztliche Meldepflicht bei der Führerscheinbehörde oder Polizei besteht jedoch nicht.

Kardiovaskuläres Risiko

Das kardiovaskuläre (CV)-Risiko ist bei der OSA unabhängig von anderen Faktoren wie zum Beispiel Übergewicht, Diabetes mellitus und Rauchen erhöht [9]. Dies betrifft vor allem die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie mit fehlender RR-Ab-senkung in der Nacht („non-dipping“), morgendlich erhöhten Blutdruckwerten

und Therapierefraktärität gegenüber Antihypertensiva. Davon betroffen sind vor allem Patienten mit schwerer OSA (AHI > 30/h und/oder ausgeprägte Ent-sättigungen) und solche mit REM-Abhängigkeit der Atempausen [10].

Der klinische Phänotyp spielt in diesem Kontext ebenfalls eine Rolle. Insbesondere Patienten mit exzessiver Tagesschläfrigkeit haben ein erhöhtes CV-Risiko [11]. Alter und Geschlecht sind für die Entstehung der kardiovaskulären Folgeerkrankungen der OSA weniger bedeutsam. So wurde festgestellt, dass auch ältere Menschen und Frauen hiervon betroffen sind und nicht nur „klassische“ Schlaflabor-Patienten mit OSA, das heißt Männer im mittleren Lebensalter [12, 13].

Neben der arteriellen Hypertonie sind weitere mit der OSA assoziierte CV-Erkrankungen Herzrhythmusstörungen (zum Beispiel Vorhofflimmern), Herzinsuffizienz, Myokardinfarkt, Schlaganfall, Aneurysmen der Aorta, die erektile Dysfunktion und die Lungenembolie [14–20].

Metabolisches Risiko

Patienten mit OSA leiden überdurchschnittlich häufig an einem metabolischen Syndrom, das heißt dem Zusammentreffen von Adipositas, Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie. Zwischen der OSA und den einzelnen Komponenten des metabolischen Syndroms bestehen wechselseitige Beziehungen [21]. So ist die Adipositas der Hauptrisikofaktor der OSA, andererseits ist die OSA die häufigste Ursache der sekundären arteriellen Hypertonie. Weiterhin nimmt man an, dass

die OSA über eine Erhöhung der Insulinresistenz eine diabetische Stoffwechsellage begünstigen bzw. aggravieren kann. Eine negative Beeinflussung des Lipidstoffwechsels durch die OSA wird ebenfalls schon längere Zeit diskutiert.

Krebsrisiko

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass Inzidenz und Mortalität von Krebserkrankungen mit zunehmendem Schweregrad der OSA ansteigen [22, 23]. Eine Analyse von mehr als 5 Mio. US-Kranken-versicherten ergab, dass insbesondere die hazard ratios für das Nierenzell- und Pan-kreas-Karzinom als auch für das maligne Melanom erhöht sind [24]. Für das maligne Melanom konnte sogar gezeigt werden, dass dessen Aggressivität mit dem Schweregrad der OSA korreliert [25].

Es existieren bereits Hypothesen, über welche zellulären Stoffwechselwege die OSA-assoziierte Hypoxie kanzerogen wirken könnte, es ist aber angesichts der aktuellen Datenlage noch nicht gerechtfertigt, die OSA als gesicherten kausalen Faktor für Krebserkrankungen anzusehen.

CPAP-Therapie

Der Goldstandard der Therapie der OSA ist seit nunmehr fast 40 Jahren die „positive airway pressure“ (PAP)-Therapie, das heißt eine pneumatische Schienung der oberen Atemwege durch eine nächtliche Überdruckbeatmung, in der Regel als „continuous positive airway pressure“ (CPAP)-Therapie [26, Abb. 2].

Die PAP-Therapie ist in erster Linie bei symptomatischer und/oder schwerer OSA (AHI > 30/h) indiziert. Sie erfolgt über eine Nasen- oder Vollgesichtsmaske und wird standardmäßig im Schlaflabor unter Überwachungsbedingungen individuell eintitriert. Durch die CPAP-Therapie werden das Schnarchen, die nächtlichen Atempausen und die Hypoxie im Schlaf weitgehend eliminiert. Durch eine Besserung der Schlafarchitektur wird zudem ein Rückgang der Tagessymptomatik erreicht.

Auch das Herz-Kreislauf-System wird durch die CPAP-Therapie günstig beeinflusst, zum Beispiel wird die Endothelfunktion verbessert und der 24 Stunden-Blutdruck gesenkt [27, 28]. Es gibt bisher nur eine randomisiert-kontrollierte Stu-

Abb. 2: CPAP-Therapie der obstruktiven Schlafapnoe



Pneumatische Schienung des Pharynx durch eine über eine Maske applizierte Überdruckbeatmung („continuous positive airway pressure“).

die, die untersuchte, ob es unter CPAP zu einer Reduktion harter kardiovaskulärer Endpunkte wie Tod an Herzinfarkt oder Schlaganfall kommt. Diese sogenannte SAVE-Studie kam zu einem negativen Ergebnis, jedoch wurde die CPAP-Therapie von den untersuchten Patienten im Durchschnitt nur etwas mehr als drei Stunden pro Nacht genutzt, auch wurden keine Patienten mit exzessiver Tages-schläfrigkeit eingeschlossen [29]. Insofern bleibt die genannte Frage noch offen.

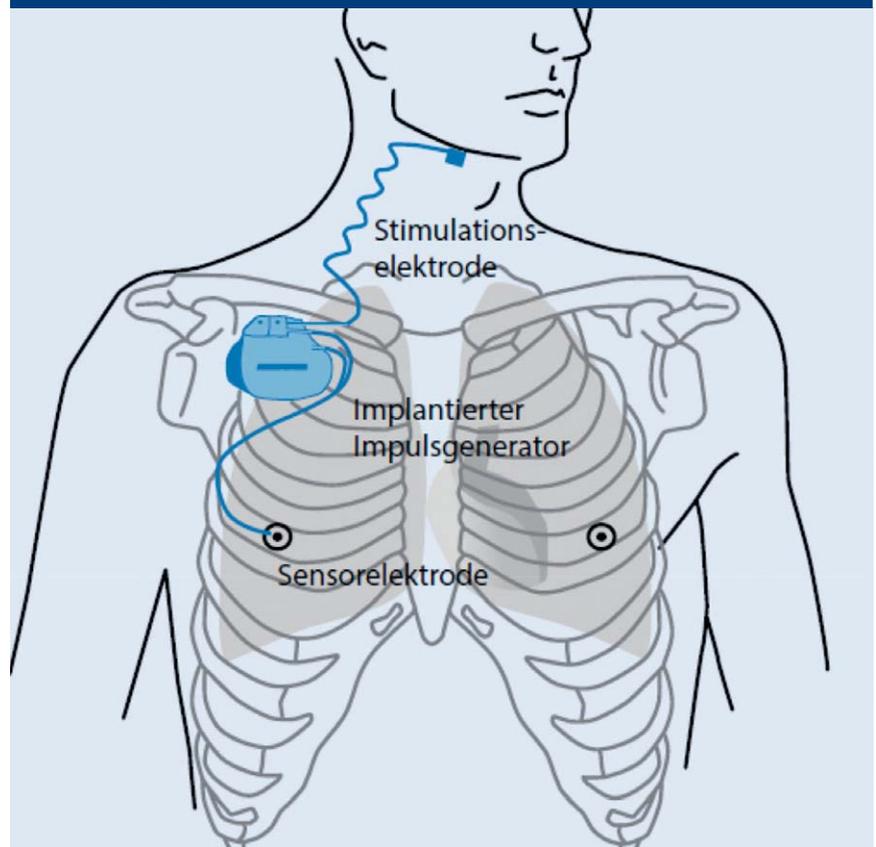
Die Nebenwirkungen der CPAP-Therapie wie Druckstellen, Leckagen und trockene Schleimhäute können den Therapieerfolg gefährden, durch Maskenoptimierung und Einsatz eines Befeuchters können sie aber zumindest abgemildert werden. Die Therapieadhärenz beträgt im Langzeitverlauf letztendlich 60–70 %, das heißt aber auch, dass ca. ein Drittel der Patienten eine alternative Therapie benötigt.

Therapie der OSA „jenseits“ von CPAP

Generell reduzieren die alternativen Therapien der OSA die nächtlichen Atmungsstörungen weniger effektiv als die CPAP-Therapie. Dieser Nachteil kann aber unter Umständen durch eine im Vergleich zur CPAP-Therapie bessere Compliance aufgewogen werden. Die besten Erfolge werden damit bei Patienten mit milder bis moderater OSA und Normalgewicht oder nur geringem Übergewicht erreicht.

Ein wichtiger Baustein in der Therapie sind Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) [30]. Nach aktueller Leitlinie werden diese bei geeigneten Patienten mit leichter und moderater OSA als gleichwertig zur CPAP-Therapie angesehen, während sie bei schwerer OSA in den meisten Fällen nur bei CPAP-Intoleranz eingesetzt werden. Die UPS werden in der Regel individuell angepasst, Voraussetzungen sind u. a. das Vorhandensein eines ausreichenden Zahnstatus, eine ausreichende Möglichkeit zur Unterkieferprotrusion und das Fehlen von Erkrankungen im Bereich des Kiefergelenkes. Durch Vorverlagerung des Unterkiefers wird der Oropharynx erweitert, was einen Rückgang von Apnoen und Schnarchen bewirkt. Unerwünschte Nebenwirkungen können Beschwerden im Bereich des Kiefergelenkes sein.

Abb. 3: Hypoglossus-Stimulation bei obstruktiver Schlafapnoe



Atmungsgetriggerte Stimulation des N. hypoglossus (und damit des den Pharynx dilatierenden M. genioglossus) über einen Schrittmacher.

Zu achten ist natürlich auch auf Gewichtsreduktion sowie Alkohol- und Sedativakarenz. Bei lageabhängiger OSA können verschiedene passive Hilfsmittel getragen werden, die als „tennis-ball-technique“ bezeichnet werden und meist aus tragbaren Westen bestehen, bei denen auf dem Rücken ein Halbzylinder oder ähnliches eingebracht ist, der ein Liegen auf dem Rücken verhindert.

Darüber hinaus existieren auch aktive Hilfsmittel zur Rückenlageverhinderung, die über die Auslösung eines Vibrationsalarms eine Verhinderung der Rückenlage bewirken sollen. Einzelne Systeme sind inzwischen ausreichend validiert und werden entsprechend auch nach Leitlinie empfohlen. Ist ein „fluid shift“ von wesentlicher Bedeutung bei der Entstehung der OSA, können entwässernde Maßnahmen evtl. eine Besserung bewirken. So weiß man zum Beispiel, dass bei niereninsuffizienten Patienten mit einer OSA eine intensivere und/oder zeitversetzte

(= nächtliche) Dialyse den AHI senken kann [31].

Als weitere therapeutische Alternative stehen eine Reihe operativer Verfahren zur Verfügung, die vor dem Hintergrund der Schwere der SBAS, der individuellen Anatomie und möglicher bestehender Begleiterkrankungen oder Kontraindikationen eingesetzt werden können. In der aktuellen Leitlinie wird hier insbesondere die Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (TE-UPPP), das maxillomandibuläre Advancement und die Stimulation des N. hypoglossus empfohlen.

Operative Verfahren kommen insbesondere bei einer Intoleranz gegenüber der CPAP-Therapie in Betracht, bei der Stimulationstherapie des N. hypoglossus ist sie Voraussetzung hierfür. Für die drei genannten Verfahren liegen zunehmend randomisierte klinische Studien vor, zahlreiche weitere chirurgische Verfahren werden je nach klinischem Befund zum

Einsatz gebracht, sind jedoch häufig nicht in dieser Weise evaluiert.

Für die TE-UPPP konnte auch mittels randomisierter Studien sowie einer systematischen Übersichtsarbeit eine Wirksamkeit in Bezug auf die Reduktion der respiratorischen Ereignisse und der Tagesschläfrigkeit nachgewiesen werden. Das Verfahren ist besonders wirksam bei Patienten mit einer Tonsillenhyperplasie bzw. oropharyngealen Obstruktion [32].

Bei geeigneten Patienten ist darüber hinaus die Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer (maxillomandibuläres Advancement) in hohem Maße effektiv. Hiermit lässt sich eine relevante Erweiterung des „posterior airway space“ erzielen.

Diese Behandlung ist bei Patienten mit skelettalen Dysmorphien, einer Retrognathie oder einer Dysgnathie besonders geeignet, jedoch nicht auf dieses Kollektiv

beschränkt. Neben der nicht unerheblichen Invasivität müssen die daraus resultierenden kosmetischen Veränderungen bei der Indikationsstellung Berücksichtigung finden.

Die Hypoglossus-Stimulation (englisch: hypoglossal nerve stimulation, HGNS) bietet einen weiteren Ansatz zur Therapie der OSA [33, Abb. 3]. Man versteht hierunter die Stimulation des N. hypoglossus (und damit des M. genioglossus) über eine Schrittmacherelektrode, die in der Regel am distalen Nervenende platziert wird. Das bisher am besten evaluierte System führt die Stimulation unilateral und atemungsgetriggert durch. Zur Erkennung der Atmung wird eine zweite Elektrode in einem Interkostalraum platziert. Das Schrittmacher-Aggregat wird ähnlich wie bei Herzschrittmachern unter der Clavicula implantiert. Die HGNS ist zugelassen für

Patienten mit einem AHI von 15–65/h und einem body mass index (BMI) < 35 kg/m². Sie sollte nur bei Unverträglichkeit von CPAP erwogen werden. Bei der atemungsgetriggerten Stimulation muss präoperativ durch eine medikamentös induzierte „Schlafendoskopie“ sichergestellt werden, dass der Kollaps der oberen Atemwege auf dem Niveau des Oropharynx und in antero-posteriorer Richtung stattfindet. Mittlerweile gibt es Studien, die positive Langzeiteffekte der HGNS belegen.

Eine Pharmakotherapie der OSA steht zur Zeit nicht zur Verfügung. Die früher teilweise praktizierte Einnahme von Theo-

phyllin ist als obsolet anzusehen. Eine neue Entwicklung stellen Medikamente dar, die den Tonus des M. genioglossus erhöhen. In einer randomisierten, Placebo-kontrollierten Studie mit einer kleinen Zahl von OSA-Patienten (n=20) wurde die Kombination des selektiven Noradrenalin-Reuptake-Inhibitors Atomoxetin und des Anticholinergikums Oxybutinin untersucht. Der AHI konnte hierdurch bereits nach einer Nacht bei fast allen Patienten signifikant reduziert werden, u. a. sind aber der Langzeiteffekt auf den AHI und die Wirkung auf die Schlafarchitektur noch unklar [34].

Müdigkeit trotz CPAP

Besteht unter der CPAP-Therapie noch Tagesmüdigkeit oder -schläfrigkeit, kann dies an einer mangelnden Therapieadhärenz oder einer insuffizienten Einstellung für das CPAP-Gerätes liegen. Eine unzureichende Schlafhygiene und begleitende psychiatrische, neurologische oder internistische Erkrankungen können ebenfalls hierfür verantwortlich sein. Oftmals ist in solchen Situationen eine Reevaluation der Therapie im Schlaflabor notwendig, evtl. muss eine Umstellung auf alternative PAP-Modi wie zum Beispiel Bilevel-PAP (BiPAP) oder adaptive Servoventilation (ASV) erfolgen. Persistiert immer noch eine Tagesschläfrigkeit, können gegebenenfalls analeptisch wirksame Medikamente versucht werden. Früher kam in diesem Kontext Modafinil zum Einsatz, das aber für diese Indikation nicht mehr zugelassen ist. Neuerdings wird stattdessen Solriamfetol verwendet [35, siehe auch Artikel von G. Mayer in dieser Ausgabe].

Zentrale Schlafapnoe (ZSA)

Subtypen

Die ZSA kann ohne erkennbare Ursache auftreten (sogenannte primäre bzw. idiopathische ZSA). Anatomische Läsionen des Atemzentrums in Medulla oblongata und Pons zum Beispiel durch Infarkte, Blutungen oder Tumoren können eine ZSA hervorrufen. Die periodische Höhenatmung ist eine weitere Form der ZSA, welche durch schnellen Aufstieg in große Höhen verursacht wird. Iatrogen induziert ist die ZSA bei Einnahme von atemdepressiv

Abkürzungen im Text

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASV	adaptive Servoventilation
BiPAP	bilevel positive airway pressure
BMI	body mass index
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CPAP	continuous positive airway pressure
CSR	Cheyne Stokes respiration
CV	kardiovaskulär
HGNS	hypoglossal nerve stimulation
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
NIV	non-invasive ventilation
OHS	obesity hypoventilation syndrome
OSA	obstruktive Schlafapnoe
PAP	positive airway pressure
pCO ₂	Kohlendioxid-Partialdruck
PG	Polygraphie
pO ₂	Sauerstoff-Partialdruck
PSG	Polysomnographie
REM	rapid eye movement
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
TE-UPPP	Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschienen
ZSA	zentrale Schlafapnoe

wirkenden Opiaten und auch diejenige, die während der CPAP-Titration bei OSA beobachtet werden kann (früherer Begriff: komplexe Schlafapnoe; englisch: treatment-emergent central sleep apnea).

Der häufigste Subtyp der ZSA ist schließlich die Cheyne-Stokes-Atmung (englisch: Cheyne-Stokes respiration, CSR) bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Bevorzugt ist der Leichtschlaf betroffen, charakteristisch ist ein monotoner Wechsel von zentralen Apnoen/Hypopnoen und spindelförmigen, Crescendo/Decrescendo-artigen Hyperventilationsphasen.

Pathophysiologisch steht eine pulmonale Stauung infolge der Herzinsuffizienz, das heißt ein fluid shift in die Lunge, im Vordergrund, wodurch es reflektorisch zu einer Hyperventilation kommt. Dies bewirkt ein Absinken des $p\text{CO}_2$ unter die Apnoeschwelle. Risikofaktoren der CSR sind ähnlich wie bei der OSA männliches Geschlecht und höheres Alter, weiterhin das Vorliegen einer Hypokapnie und von Vorhofflimmern [36]. Die Mortalität von Herzinsuffizienz-Patienten mit CSR ist gegenüber solchen ohne SBAS erhöht, vermutlich bedingt durch maligne Herzrhythmusstörungen, die durch die nächtlichen Atempausen mit konsekutiver Hypoxie und Sympathikusaktivierung hervorgerufen werden [37].

Therapie der CSR

Die Indikation zur Therapie der CSR ist weniger klar etabliert als bei der OSA. Hinzu kommt, dass die verfügbaren Behandlungsmöglichkeiten oft nur begrenzt effektiv sind und unter Umständen sogar negative Effekte auftreten können.

In jedem Falle sollte zunächst versucht werden, die medikamentöse Therapie der Herzinsuffizienz zu optimieren. Das potenziell wirksame Theophyllin kommt wegen seiner proarrhythmischen Effekte kaum zum Einsatz. Die Gabe von Sauerstoff kann durch eine Suppression des hypoxischen Atemantriebs einen Anstieg des $p\text{CO}_2$ und damit eine Besserung der CSR bewirken. Effektiver sind die verschiedenen Formen der PAP-Therapie, angefangen von CPAP über BiPAP bis hin zur ASV.

Bei der ASV handelt es sich um eine „intelligente“, automatisch arbeitende Bilevel-

Multiple Choice-Fragen

Die Multiple Choice-Fragen zu den beiden Artikeln „Schlafbezogene Atemstörungen“ von Prof. Dr. med. Richard Schulz et al. und „Hypersomnie und Insomnie“ von Dipl.-Psych. Markus B. Specht et al. finden Sie im Mitglieder-Portal der Landesärztekammer Hessen (<https://portal.laekh.de>) sowie in der Online-pdf des Hessischen Ärzteblattes (www.laekh.de). Die Teilnahme zur Erlangung von Fortbildungspunkten ist ausschließlich online über das Mitglieder-Portal vom 25. Septem-

ber 2020 bis 24. September 2021 möglich.

Jede Fortbildung ist mit zwei Punkten zertifiziert. Mit Absenden des Fragebogens bestätigen Sie, dass Sie diese CME-Module nicht bereits an anderer Stelle absolviert haben. Diese Artikel haben ein Peer-Review-Verfahren durchlaufen. Nach Angaben der Autoren sind die Inhalte des Artikels produkt- und/oder dienstleistungsneutral, es bestehen keine Interessenkonflikte, siehe dazu auch den Kasten auf der nächsten Seite.

Therapie mit einem zum Atemmuster der CSR antizyklisch modulierten Inspirationsdruck. Diese Therapie sollte jedoch nur noch bei Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) $\geq 45\%$ angewendet werden.

So war in der sogenannten SERVE-HF-Studie die Mortalität von Patienten mit Herzinsuffizienz und einer LVEF $< 45\%$, die an einer zumindest moderaten Schlafapnoe mit prädominanter CSR litten, unter ASV erhöht [38]. Insofern wird gefordert, dass vor jeder Einleitung einer ASV-Therapie eine Echokardiographie zur Bestimmung der LVEF durchgeführt wird.

Ein neues, bisher kaum verbreitetes Verfahren zur Therapie der CSR ist schließlich die transvenöse Phrenikusstimulation [39]. Die Atmung wird hierbei über eine in der V. azygos implantierte Elektrode detektiert, die Stimulation des N. phrenicus erfolgt über eine zweite Elektrode, welche in der V. pericardiophrenica zum Liegen kommt. Der Schrittmacher selbst ist wie bei der HGNS subkutan präpektoral lokalisiert.

Schlafbezogene Hypoxämie und Hypoventilation

Subtypen

Sowohl bei der schlafbezogenen Hypoxämie als auch bei der schlafbezogenen Hypoventilation liegt eine Ventilationsstörung vor, die zu einer Überlastung der Atempumpe mit konsekutiver Erschöpfung der Atemmuskulatur führt. Diese manifestiert sich primär im Schlaf, kann

später aber auch schon am Tage evident sein. Ursachen sind zum Beispiel die COPD (chronic obstructive pulmonary disease), Thoraxdeformitäten und neuromuskuläre Erkrankungen wie Muskeldystrophien oder die amyotrophe Lateralsklerose.

Abgegrenzt von diesen Erkrankungen wird das sogenannte Adipositas-Hypoventilationssyndrom (englisch: obesity hypoventilation syndrome, OHS). Per definitionem liegt hierbei ein BMI $> 30 \text{ kg/m}^2$ sowie eine Tageshyperkapnie mit einem $p\text{CO}_2 > 45 \text{ mmHg}$ vor. Häufig besteht zusätzlich eine OSA. Kompliziert wird der Erkrankungsverlauf zudem oft von einer hypoxisch getriggerten pulmonalen Hypertonie.

Patienten mit schlafbezogener Hypoventilation können ähnlich wie solche mit Schlafapnoe an Tagesmüdigkeit oder -schläfrigkeit leiden, wobei die Ursache hierfür die Hyperkapnie ist. Durch die CO_2 -Akkumulation kommt es auch gehäuft zu vasomotorischem Kopfschmerz oder Schwindel.

Therapie

Die Therapie der Grunderkrankung stellt natürlich die Basis der Therapie der schlafbezogenen Hypoxämie und Hypoventilation dar, also zum Beispiel die inhalative Medikation der COPD oder der Versuch einer Gewichtsabnahme beim OHS.

Die schlafbezogene Hypoxämie kann durch O_2 -Gabe behandelt werden. Es ist hierbei jedoch zu beachten, dass sich durch Suppression des hypoxischen Atemantriebs eine Hyperkapnie entwickeln

Interessenkonflikte

Prof. Dr. med. Richard Schulz: keine.
Prof. Dr. med. Tim O. Hirche: keine.
Prof. Dr. med. Boris A. Stuck hat finanzielle Unterstützung für Forschungsarbeiten, Berater- und Referentenhonoreare von folgenden Firmen erhalten: Sutter Medizintechnik, Fisher & Paykel Healthcare, Neuwirth Medical Products, Philips Healthcare, Itamar Medical, Inspire Medical, Atos Medical, SnooZeal Ltd., G. Pohl-Boskamp GmbH&Co.KG und R. Cegla GmbH & Co.KG. Er hat darüber hinaus finanzielle Unterstützung (Sponsoring) für Veranstaltungen der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde Marburg erhalten von: ALK Abello, Andreas Fahl Medizintechnik, Löwenstein Medical, Medtronic GmbH, Karl Storz GmbH, Carl Zeiss Medic, Cochlear Deutschland, MedEl, Advanced Bionics, Phonak, Spiggle & Theis Medizintechnik, bess medizintechnik und Shire. Er ist als Berater für die Firma Itamar Medical tätig.

kann. Hiervon betroffen sind vor allem COPD-Patienten.

Im Zentrum der Therapie der schlafbezogenen Hypoventilation steht die sogenannte nichtinvasive Heimbeatmung (englisch: non-invasive ventilation, NIV), die meistens in einem assistiert/kontrollierten BiPAP-Modus durchgeführt wird. Dies führt zu einer Entlastung der Atempumpe und im Idealfall zu einer Normalisierung der Blutgase. Die klinische Symptomatik bessert sich hierunter ebenfalls und es wird letztendlich die Überlebenszeit verlängert. Letzteres gilt auch für Patienten mit COPD, wobei hier die Anwendung einer sogenannten „high intensity“ NIV-Therapie mit hohen Inspirationsdrücken

und back-up Atemfrequenzen sowie ggf. rein kontrolliertem Beatmungsmodus entscheidend ist [40]. Neben einer NIV-Therapie müssen die betroffenen Patienten oftmals auch mit einer Langzeitsauerstofftherapie versorgt werden. Zu bemerken ist, dass ein relevanter Anteil der Patienten mit schlafbezogener Hypoventilation die verordnete Therapie nicht konsequent genug durchführt. So wird das NIV-Gerät nur tagsüber bzw. nur während eines Teils der Nacht genutzt oder die O₂-Gabe erfolgt wesentlich kürzer als empfohlen (mindestens 16 Stunden täglich). Dies hat zur Folge, dass sich die positiven Effekte der NIV- und O₂-Therapie nicht in vollem Umfang entfalten können. Insofern kommt der engmaschigen Betreuung der betroffenen Patienten mit dem Ziel einer fortwährenden Optimierung der NIV-Therapie eine besondere Bedeutung zu.

Fazit und Ausblick

SBAS sind häufige und klinisch bedeutsame Erkrankungen. Sie können zu Tagesmüdigkeit oder sogar Tagesschläfrigkeit führen, was mit kognitiver Dysfunktion und erhöhter Unfallgefahr verbunden ist. Die Überlebensrate von Patienten mit SBAS ist reduziert, vor allem durch eine Erhöhung des CV-Risikos. Die Therapie von SBAS kann nicht nur zu einer Besserung der klinischen Symptomatik führen, sondern auch günstige Effekte auf das „survival“ der betroffenen Patienten haben, wobei dies noch nicht für alle Formen der SBAS auf gleich hohem Evidenzniveau gezeigt werden konnte.

In Zukunft wird es darauf ankommen, mehr Patienten mit SBAS in einem frühen Krankheitsstadium zu identifizieren, bevor es zu möglicherweise irreversiblen Folgeschäden am zentralnervösen und kardiovaskulären System kommt. Neben einer verstärkten Aufklärung der Allge-

meinbevölkerung ist ein Weg dahin sicherlich die intensiviertere Zusammenarbeit zwischen Allgemein- und Schlafmedizinern.

Ein weiteres Ziel ist es, die für Patienten mit SBAS oftmals „unbequeme“ PAP- bzw. NIV-Therapie weiter zu optimieren und alternative Behandlungsmöglichkeiten zu entwickeln. Dies beinhaltet perspektivisch auch die Anwendung einer personalisierten, auf den Patienten individuell zugeschnittenen Therapie, die sich zum Beispiel an dem im Einzelfall vorherrschenden pathophysiologischen Mechanismus der SBAS orientiert.

Offen ist noch, wie Patienten mit milder Ausprägung der SBAS, weitgehend fehlender klinischer Symptomatik sowie hohem Alter am besten behandelt werden sollten. Bei einigen dieser Patienten kann wahrscheinlich auf eine PAP-Therapie verzichtet werden und eine Verlaufsbeobachtung erfolgen, vor allem falls keine koexistenten CV-Erkrankungen vorliegen. Dies muss aber noch durch Studien auf höherem Evidenzniveau geklärt werden.

Prof. Dr. med. Richard Schulz, MHBA

E-Mail: Richard.Schulz@helios-gesundheit.de

Prof. Dr. med. Tim O. Hirche

beide: Lungenzentrum Wiesbaden,
Helios Dr. Horst Schmidt Kliniken,
Akademisches Lehrkrankenhaus der
Johannes Gutenberg Universität Mainz,
Medizinische Klinik V/Pneumologie,
Wiesbaden

Prof. Dr. med. Boris A. Stuck

Klinik für Hals-, Nasen-
und Ohrenheilkunde,
Universitätsklinikum Gießen und
Marburg GmbH, Standort Marburg,
Philipps-Universität Marburg

Multiple Choice-Fragen:

Schlafbezogene Atmungsstörungen

VNR: 2760602020234370002 (nur eine Antwort ist richtig)

Prof. Dr. med. Richard Schulz, Prof. Dr. med. Tim O. Hirche, Prof. Dr. med. Boris A. Stuck

1. Die Häufigkeit des OSA-Syndroms beträgt in Deutschland:

- 1) ca. 40 %
- 2) ca. 30 %
- 3) ca. 20 %
- 4) ca. 10 %
- 5) ca. 5 %

2. Die obstruktive Apnoe ist definiert als:

- 1) Verminderung des Atemflusses um $\geq 90\%$ von mindestens 10 sec. Dauer bei erhaltener Atemanstrengung.
- 2) Verminderung des Atemflusses um $\geq 90\%$ von mindestens 5 sec. Dauer bei erhaltener Atemanstrengung.
- 3) Verminderung des Atemflusses um $\geq 90\%$ von mindestens 10 sec. Dauer bei fehlender Atemanstrengung.
- 4) nächtlicher $pCO_2 > 55$ mmHg über mindestens 10 min.
- 5) Apnoe-Hypopnoe-Index von $> 15/h$.

3. Die Kategorisierung der OSA kann erfolgen anhand:

- a. des Apnoe-Hypopnoe-Index.
 - b. der klinischen Symptomatik.
 - c. der Lageabhängigkeit der Atempausen.
 - d. der Ansprache auf die CPAP-Therapie.
 - e. der Abhängigkeit vom REM-Schlaf.
- 1) a, b und c richtig
 - 2) a, b und e richtig
 - 3) b, c und d richtig
 - 4) alle richtig
 - 5) a, b, c und e richtig

4. Welche Aussage zum kardiovaskulären Risiko bei OSA trifft zu?

- 1) Es ist bei Patienten mit REM-abhängiger OSA reduziert.
- 2) Die OSA-assoziierte Hypertonie ist durch ein „non-dipping“ während der Nacht charakterisiert.
- 3) Es ist durch randomisiert-kontrollierte Studien gesichert, dass die CPAP-Therapie tödliche Herzinfarkte bei OSA-Patienten verhindert.

rapie tödliche Herzinfarkte bei OSA-Patienten verhindert.

- 4) Vorhofflimmern kann nicht durch eine OSA induziert werden.
- 5) Fast alle Patienten mit einer OSA leiden an einem Cor pulmonale.

5. Für die Therapie der OSA gilt

- 1) Goldstandard ist die adaptive Servoventilation.
- 2) Unter CPAP treten fast nie Nebenwirkungen auf.
- 3) Vor Einleitung einer CPAP-Therapie sollte Theophyllin versucht werden.
- 4) Die Hypoglossusstimulation ist eine Option bei CPAP-Intoleranz.
- 5) Unterkieferprotrusionsschienen bewirken eine Erweiterung des Nasopharynx.

6. Eine zentrale Schlafapnoe kann entstehen

- a. beim Aufstieg auf den Mount Everest.
 - b. durch Einnahme von Polamidon bei ehemals i. v. Drogenabhängigen.
 - c. bei dekompensierter Herzinsuffizienz.
 - d. bei Tonsillenhypertrophie.
 - e. bei Retrognathie.
- 1) a und d richtig
 - 2) b und e richtig
 - 3) a, b und c richtig
 - 4) alle richtig
 - 5) nur c richtig

7. Welche Aussage trifft für die Cheyne-Stokes-Atmung zu?

- 1) Sie betrifft primär jüngere Frauen.
- 2) Sie tritt bevorzugt im REM-Schlaf auf.
- 3) Sie wird am besten mit Theophyllin behandelt.
- 4) Sie kann therapeutisch auf nasale O₂-Gabe ansprechen.
- 5) Sie hat prognostisch keine Bedeutung.

8. Welche Aussage trifft für die schlafbezogene Hypoventilation zu?

- 1) Sie tritt bevorzugt im REM-Schlaf auf.
- 2) Die Überlebensrate von COPD-Patienten mit schlafbezogener Hypoventilation wird durch eine Heimbeatmung nicht verbessert.
- 3) Das Adipositas-Hypoventilations-Syndrom ist über die pCO_2 -Werte in der Nacht definiert.
- 4) Nur sehr wenige Patienten benötigen zusätzlich zur Heimbeatmung eine Sauerstofflangzeittherapie.
- 5) Zur Messung der pCO_2 -Werte in der Nacht wird die Pulsoximetrie eingesetzt.

9. Für die Diagnostik bei Verdacht auf SBAS gilt:

- 1) Auch im Hinblick auf Kostenaspekte sollte auf eine Schlaflaboruntersuchung in der Regel verzichtet werden.
- 2) Bei der Anamnese spielen Angaben von Bettpartnern eine wichtige Rolle.
- 3) Die Polygraphie beinhaltet eine Pulsoximetrie und eine Kapnometrie.
- 4) In Deutschland ist eine polygraphische Untersuchung bei allen Busfahrern gesetzlich vorgeschrieben.
- 5) Die Epworth Sleepiness Scale dient zur Erfassung der Tagesmüdigkeit.

10. Folgende Symptome können bei OSA auftreten:

- a. insomnische Beschwerden
 - b. keine Beschwerden
 - c. Nykturie
 - d. Nachtschweiß
 - e. nächtliche Dyspnoe
- 1) alle richtig
 - 2) a, c, d und e richtig.
 - 3) c, d und e richtig.
 - 4) nur c und e richtig.
 - 5) nur c und d richtig.

Literatur zum Artikel:

Schlafbezogene Atmungsstörungen

von Prof. Dr. med. Richard Schulz, Prof. Dr. med. Tim O. Hirche, Prof. Dr. med. Boris A. Stuck

- [1] Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019 Oct;28(5):e12770. doi: 10.1111/jsr.12770. Epub 2018 Oct 1.
- [2] Stuck BA, Weeß HG. Die neue „International Classification of Sleep Disorders“ – Eine kritische Würdigung der diagnostischen Kriterien für schlafbezogene Atmungsstörungen. *Somnologie* 2015; 19, 126–132.
- [3] <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/ll/063-001.html>
- [4] <https://www.kbv.de/html/2648.php>
- [5] Specht MB, Hirche TO, Schulz R. Geschichte, Ableitung und Auswertung der Polysomnographie. *Somnologie* 2019; 23, 209–227.
- [6] Rodenbeck A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. Überblick über die update-Version 2.0. *Somnologie* 2013; 17: 122–30.
- [7] Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdottir E, Arnardottir ES, Pack AI, Benediktsdottir B, Gislason T. The different clinical faces of obstructive sleep apnoea: a cluster analysis. *Eur Respir J.* 2014 Dec;44(6):1600–7. doi: 10.1183/09031936.00032314. Epub 2014 Sep 3.
- [8] White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013 Mar 1;591(5):1179–93. doi: 10.1113/jphysiol.2012.245159. Epub 2012 Dec 10.
- [9] Schulz R, Eisele HJ, Weissmann N, Seeger W. Obstruktive Schlaf-Apnoe: ein wichtiger kardiovaskulärer Risikofaktor. *Deutsches Ärzteblatt* 2006; 103:775–781.
- [10] Aurora RN, Crainiceanu C, Gottlieb DJ, Kim JS, Punjabi NM. Obstructive Sleep Apnea during REM Sleep and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2018 Mar 1;197(5):653–660. doi: 10.1164/rccm.201706-1112OC.
- [11] Mazzotti DR, Keenan BT, Lim DC, Gottlieb DJ, Kim J, Pack AI. Symptom Subtypes of Obstructive Sleep Apnea Predict Incidence of Cardiovascular Outcomes. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Aug 15;200(4):493–506. doi: 10.1164/rccm.201808-1509OC.
- [12] Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, Malouf JF, Ammash NM, Friedman PA, Somers VK. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2004 Jul 27;110(4):364–7. doi: 10.1161/01.CIR.0000136587.68725.8E. Epub 2004 Jul 12.
- [13] Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010 Jul 27;122(4):352–60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801. Epub 2010 Jul 12.
- [14] Hla KM, Young T, Hagen EW, Stein JH, Finn LA, Nieto FJ, Peppard PE. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep.* 2015 May 1;38(5):677–84. doi: 10.5665/sleep.4654.
- [15] Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 1;172(11):1447–51. doi: 10.1164/rccm.200505-702OC. Epub 2005 Sep 1.
- [16] Gaisl T, Bratton DJ, Kohler M. The impact of obstructive sleep apnoea on the aorta. *Eur Respir J.* 2015 Aug;46(2):532–44. doi: 10.1183/09031936.00029315. Epub 2015 Jun 25.
- [17] Budweiser S, Enderlein S, Jörres RA, Hitzl AP, Wieland WF, Pfeifer M, Arzt M. Sleep apnea is an independent correlate of erectile and sexual dysfunction. *J Sex Med.* 2009 Nov;6(11):3147–57. doi:10.1111/j.1743-6109.2009.01372.x. Epub 2009 Jun 29. *J Sex Med.* 2009. PMID: 19570042
- [18] Arzt M, Luigart R, Schum C, Lüthje L, Stein A, Koper I, Hecker C, Dumitrascu R, Schulz R; „Circulation and Sleep“ working group of the German Society of Sleep Research and Sleep Medicine (DGSM). Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism. *Eur Respir J.* 2012 Oct;40(4):919–24. doi: 10.1183/09031936.00176711. Epub 2012 Feb 23.
- [19] Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive

- sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981 Apr 18;1(8225):862–5. doi: 10.1016/s0140–6736(81)92140–1.
- [20] Ip MS, Tse HF, Lam B, Tsang KW, Lam WK. Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Feb 1;169(3):348–53. doi: 10.1164/rccm.200306–767OC. Epub 2003 Oct
- [21] Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, Peter JH. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):68–73. doi: 10.1161/01.cir.0000042706.47107.7a.
- [22] McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS; SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016 Sep 8;375(10):919–31. doi: 10.1056/NEJMoa1606599. Epub 2016 Aug 28.
- [23] Serra-Torres S, Bellot-Arcís C, Montiel-Company JM, Marco-Algarra J, Almerich-Silla JM. Effectiveness of mandibular advancement appliances in treating obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016 Feb;126(2):507–14. doi: 10.1002/lary.25505. Epub 2015 Jul 30.
- [24] Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N Engl J Med*. 2001 Jan 11;344(2):102–7. doi: 10.1056/NEJM200101113440204.
- [25] Stuck BA, Ravesloot MJL, Eschenhagen T, de Vet HCW, Sommer JU. Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea – A systematic review. *Sleep Med* 2018; 50: 152–165. doi: 10.1016/j.sleep.2018.05.004. Epub 2018 May 12.
- [33] Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):139–49. doi: 10.1056/NEJMoa1308659.
- [34] Taranto-Montemurro L, Messineo L, Sands SA, Azarbarzin A, Marques M, Edwards BA, Eckert DJ, White DP, Wellman A. The Combination of Atomoxetine and Oxybutynin Greatly Reduces Obstructive Sleep Apnea Severity. A Randomized, Placebo-controlled, Double-Blind Crossover Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 May 15;199(10):1267–1276. doi: 10.1164/rccm.201808–1493OC.
- [35] Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, Wang H, Lu Y, Black J, Malhotra A, Strohl KP; TONES 3 Study Investigators. Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Jun 1;199(11):1421–1431. doi: 10.1164/rccm.201806–1100OC.
- [36] Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999; 160(4): 1101–6. doi: 10.1164/ajrccm.160.4.9903020.
- [37] Hanly PJ, Zuberi-Khokhar NS. Increased mortality associated with Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153(1): 272–6. doi: 10.1164/ajrccm.153.1.8542128.
- [38] Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, Levy P, Simonds AK, Somers VK, Zannad F, Teschler H. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med*. 2015; 373(12): 1095–105. doi: 10.1056/NEJMoa1506459. Epub 2015 Sep 1.
- [39] Ponikowski P, Javaheri S, Michalkiewicz D, Bart BA, Czarnecka D, Jastrzebski M, Kusiak A, Augostini R, Jagielski D, Witkowski T, Khayat RN, Oldenburg O, Gutleben KJ, Bitter T, Karim R, Iber C, Hasan A, Hibler K, Germany R, Abraham WT. Transvenous phrenic nerve stimulation for the treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Eur Heart J*. 2012; 33(7): 889–94. doi: 10.1093/eurheartj/ehr298. Epub 2011 Aug 19.
- [40] Köhnlein T, Windisch W, Köhler D, Drabik A, Geiseler J, Hartl S, Karg O, Laier-Groeneveld G, Nava S, Schönhofer B, Schucher B, Wegscheider K, Criée CP, Welte T. Non-invasive positive pressure ventilation for the treatment of severe stable chronic obstructive pulmonary disease: a prospective, multicentre, randomised, controlled clinical trial. *Lancet Respir Med*. 2014 Sep;2(9): 698–705. doi: 10.1016/S2213–2600(14)70153–5. Epub 2014 Jul 24.