

## » Herzinsuffizienz und zentrale Atemregulationsstörungen

### Cheyne-Stokes Atmung im Schlaf bei fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz

**Zusammenfassung:** Etwa die Hälfte aller Patienten mit fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz weisen zentrale Atemregulationsstörungen im Schlaf, meist in Form des Cheyne-Stokes Atemmusters, auf. Dabei handelt es sich um wiederholte Zyklen mit Apnoe, kontinuierlich ansteigendem Atemzugvolumen bis zur Hyperventilation, dann decrescendoartige Abnahme der Atemtiefe bis zum Atemstillstand. Zentrale Atemregulationsstörungen gelten als unabhängiger, negativer Prognosefaktor für Patienten mit Linksherzinsuffizienz. Während der Apnoen kann es zu kritischen Abfällen der Sauerstoffsättigung im Blut und im Gewebe kommen. Das Wiedereinsetzen der Ventilation ist meist mit Arousals assoziiert, die zur langanhaltenden Aktivierung des Sympathikus führen können. Erhöhte Katecholaminkonzentrationen und die damit verbundene, dauerhaft erhöhte Herzarbeit sind mit einer progredienten Verschlechterung der Herzleistung assoziiert. Möglicherweise verursachen Katecholamine eine Steigerung der Kohlendioxid-Wahrnehmung im rückgekoppelten System der Atmungsregulation. Die gesteigerte CO<sub>2</sub> Wahrnehmung führt zur latenten Hyperventilation und zum schnellen Erreichen der Apnoeschwelle. Als weitere Faktoren für die Entstehung der Cheyne-Stokes Atmung werden eine verlängerte Kreislaufzeit und verminderte Bestände an Kohlendioxid im Körper diskutiert. Die bestevaluierte Therapie ist nCPAP Beatmung, die jedoch von vielen Patienten mit zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom schlecht toleriert wird. Zukünftige Behandlungsstrategien könnten die nichtinvasive Beatmung mit alternativen Beatmungsmustern und die pharmakologische Beeinflussung der Kohlendioxidrezeption umfassen.

**Cardiac Insufficiency and Disturbed Central Respiratory Regulation: Cheyne-Stokes Respiration During Sleep in Advanced Left Heart Insufficiency:** Central sleep apnoea, especially Cheyne-Stokes respiration, is found in 45 to 66% of patients with congestive heart failure (CHF) in functional classes NYHA II to IV. Cheyne-Stokes breathing cycles are characterised by central apnoeas, followed by a crescendo – like increase of tidal volume into hyperventilation and a subsequent decline of tidal volume, ending in another central apnoea. Cheyne-Stokes respiration has been shown to be a poor prognostic factor for patients with CHF. Apnoeas and hypopnoeas cause marked oxygen desaturation and rises of carbon dioxide concentrations in the blood. The resumption of breathing is frequently associated with arousals, which might cause daytime

T. Köhnlein<sup>1</sup>, T. Klante<sup>2</sup>, M. W. Elliott<sup>1</sup>, T. Welte<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Department of Respiratory Medicine, St. James's University Hospital, Leeds, England und

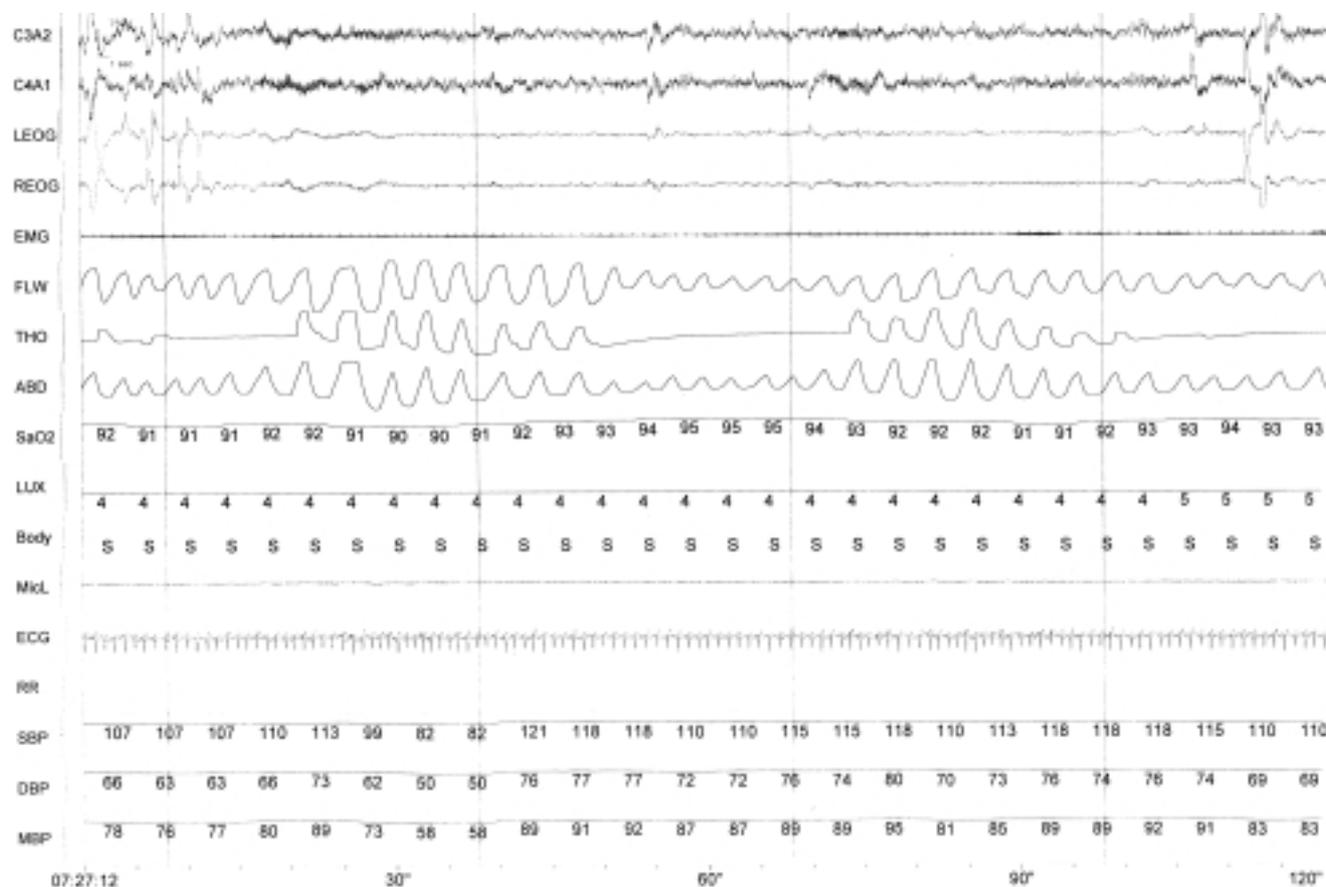
<sup>2</sup> Bereich Pneumologie und Internistische Intensivmedizin der Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg, Zentrum Innere Medizin (Direktor: Prof. Dr. H. Klein)

symptoms like fatigue and sleepiness as well as persistent activation of the sympathetic nervous system. Elevated concentrations of catecholamines increase cardiac work, adversely affecting cardiac function. Serum catecholamines are known to augment the chemoreceptor susceptibility for carbon dioxide. This might be one reason for the permanent mild hyperventilation found in these patients during wakefulness. Increased chemoreceptor responsiveness destabilises the feedback control of breathing, and hyperventilation below the apnoeic threshold grows more likely. Other contributing factors for the development of Cheyne-Stokes respiration include alterations in the control of breathing during sleep and the increased circulation time between the lung and chemoreceptors in CHF patients. The feedback regulation of breathing might be less dampened since carbon dioxide levels are reduced in these patients. Treatment includes nCPAP, but in many cases this is poorly tolerated in patients with central sleep apnoea. Future approaches to Cheyne-Stokes respiration might focus on improving ventilatory pattern and pharmacological manipulation of carbon dioxide receptor susceptibility.

### Einführung

Patienten mit fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz weisen häufig ein Symptom auf, dem bislang nur unzureichend Aufmerksamkeit geschenkt wurde: Es handelt sich um zentrale Atemregulationsstörungen im Schlaf. Die größeren Studien zur Koinzidenz zwischen Linksherzinsuffizienz und zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom beziffern die Häufigkeit zentraler Atemregulationsstörungen im Schlaf auf 45 bis 66%. Eingeschlossen wurden jeweils Patienten mit einer linksventrikulären Ejektionsfraktion von maximal 40% in den NYHA-Klassen II bis IV, die unter optimaler medikamentöser Therapie standen [1–3].

Der Schweregrad der zentralen Schlafapnoe (meist in Form der Cheyne-Stokes Atmung, vgl. unten) nimmt offensichtlich mit dem Ausmaß des linksventrikulären Funktionsverlustes zu. Patienten bis zum NYHA Stadium III weisen zentrale Atemregulationsstörungen hauptsächlich im oberflächlichen Schlaf (Non-REM Stadien 1 und 2) und vereinzelt im Traumschlaf auf. Mit fortschreitender Linksherzinsuffizienz (NYHA IV) können zentrale Apnoen in den genannten Schlafstadien und zusätzlich in den Wachphasen beobachtet werden. Die Tiefschlafstadien Non-REM 3 und 4 scheinen am wenigsten von instabiler Atmung betroffen zu sein [4].



**Abb. 1** Ausschnitt aus einer diagnostischen Polysomnographie einer 59-jährigen Patientin. In dem 120 Sekunden umfassenden Ausschnitt ist in den EEG-Kanälen (C3A2, C4A1) ein hochfrequentes Muster mit niedriger Amplitude (Alpha-Rhythmus), typisch für Traumschlaf, zu beobachten. In den Okulogrammen (LEOG, REOG) sind v. a. im linken Teil des Ausschnitts schnelle Bulbusbewegungen dokumentiert. Die Atemkanäle (FLW, THO, ABD) zeigen Cheyne-Stokes Atmung mit langsam ansteigender- und abfallender Atemtiefe und dazwischenliegenden Hypopnoen. Parallel zur zunehmenden Atemtiefe können Arousals beobachtet werden: Im EEG kommt es zu einer spontanen Frequenzzunahme, die mit einer Zunahme des Muskeltonus der mimischen Muskulatur (EMG), der Herzfrequenz im EKG (ECG) und mit einem Anstieg des arteriellen Blutdruckes (SBP, DBP, MBP) einhergeht. Die arterielle Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) wurde am Zeigefinger der linken Hand gemessen und reagiert erst mit der Verzögerung der Kreislaufzeit zwischen Alveolen und linker Hand. Im Mikrofon-Kanal (MicL) wurden keine pathologischen Geräusche aufgezeichnet.

Die Prognose der Patienten mit Linksherzinsuffizienz verschlechtert sich deutlich, wenn als zusätzliches Symptom eine zentrale Atemregulationsstörung auftritt. Ventrikuläre Extrasystolie, ventrikuläre Tachykardie und plötzlicher Herztod sind wesentlich gehäuft beim gemeinsamen Vorliegen von Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes Atmung [5–7].

Cheyne-Stokes Atmung im Schlaf hat neben der prognostischen Bedeutung auch eine schlechtere Schlafqualität zur Folge, die sich in vermehrter Tagesmüdigkeit und zusätzlich eingeschränkter körperlicher Leistungsfähigkeit ausdrückt [8].

### Begriffsdefinitionen

Der Begriff zentrales Schlaf-Apnoe-Syndrom umfasst den vollständigen Stillstand der Atemtätigkeit über mindestens 10 Sekunden. Im Gegensatz zum obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom kommt es in den meisten Fällen nicht zum vollständigen Erschlaffen der Pharynxmuskulatur und zum kompletten Verschluss der oberen Atemwege. Beim zentralen

Schlaf-Apnoe-Syndrom bedingt ein vorübergehendes, vollständiges Sistieren der Steuersignale von Seiten des Atemzentrums im Hirnstamm an die Atemmuskulatur den Stillstand der Ventilation [9]. Neben zentralen Apnoen werden zentrale Hypopnoen als pathologische Ventilationsform beobachtet. Hypopnoen liegen vor, wenn die Atemtiefe ( $V_t$ ) um mehr als 50% gegenüber der durchschnittlichen Atemtiefe im Wachzustand herabgesetzt ist, ohne dass jedoch ein vollständiger Atemstillstand vorliegt. Störungen der Ventilation im Schlaf werden mit Hilfe des Apnoe-Hypopnoe Index (AHI, synonym: Respiratory Disturbance Index, RDI) quantifiziert. Der AHI beschreibt die Zahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Ein AHI von über 15 Ereignissen pro Stunde Schlaf wird als pathologisch angesehen [10].

### Cheyne-Stokes-Atmung

Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom können die Apnoen und Hypopnoen charakteristischerweise in ein Muster aus an- und absteigender

Atemtiefe eingebettet sein. Zyklen mit langsam ansteigender Atemtiefe bis hin zur Hyperventilation, gefolgt von konstant abnehmender Atemtiefe und anschließender Hypopnoe oder Apnoe werden als Cheyne-Stokes Atmung bezeichnet (Abb. 1) [11,12]. In der internationalen Literatur wird teilweise zwischen „Periodischer Atmung“ und „Cheyne-Stokes Atmung“ unterschieden. Der Begriff „Periodische Atmung“ steht für einen regelmäßigen, crescendo-decrescendoartigen Verlauf der Atemtiefe ohne dazwischen liegende Hypopnoen oder Apnoen. Beim Cheyne-Stokes Atemmuster müssen definitionsgemäß die ventilatorischen Perioden von Atempausen unterbrochen sein. Genauere Definitionen beider Begriffe, beispielsweise zur Länge und Häufigkeit der Zyklen, oder zur Änderung der Atemamplitude, existieren nicht. Einzige beschreibende Größe ist der AHI.

Cheyne-Stokes Atemzyklen können bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz über viele Stunden beobachtet werden, häufig bestehen sie über mehr als die Hälfte der gesamten Schlafzeit [13].

Cheyne-Stokes Atmung wird auch bei Gesunden vereinzelt während des Übergangs vom Wachzustand in den Schlaf und bei vermindertem inspiratorischem Sauerstoffpartialdruck, z. B. beim Aufenthalt in großen geographischen Höhen, beobachtet [14,15]. Patienten mit idiopathischem zentralen Schlaf-Apnoe-Syndrom zeigen häufig eine nächtliche Cheyne-Stokes Atmung. Gleiches gilt für Erkrankungen des Zentralen Nervensystems, beispielsweise ischämische Insulte, Blutungen, Entzündungen und Tumore [16].

### Pathophysiologische Konsequenzen der Cheyne-Stokes Atmung

Die verringerte Ventilation während der Apnoen und Hypopnoen kann mit drastischen, langanhaltenden Verlusten der arteriellen Sauerstoffsättigung im Blut und des Sauerstoffgehaltes im Gewebe einher gehen. Im Herzmuskel, dessen Perfusion bei fortgeschrittener koronarer Herzkrankheit oder dilatativer Kardiomyopathie marginal sein kann, können Sauerstoffentsättigungen das Risiko von (malignen) Rhythmusstörungen bedrohlich erhöhen [17]. Ausgeprägte Hypoxämie und Hyperkapnie sind ausserdem potente Stimuli für langanhaltende Aktivierung des sympathischen Nervensystems [18] (vgl. unten).

Das Wiedereinsetzen der Ventilation geht fast immer mit einem plötzlichen Wechsel des EEG Musters zu einem hochfrequenten Alpha-Rhythmus einher. Dieser Frequenzwechsel wird als zentrale Weckreaktion (Arousal) bezeichnet und als Abwehrreaktion des Zentralen Nervensystems auf den sinkenden Sauerstoffgehalt bzw. die steigende Kohlendioxidspannung im Blut verstanden [19]. Gleichzeitig kommt es nahezu immer zu motorischen Reaktionen im Hypopharynx und in der mimischen Muskulatur. Die Kombination aus plötzlichem Alpha-Rhythmus und motorischer Reaktion wird als Movement-Arousal bezeichnet [20].

Arousals können ab einer Häufigkeit von mehr als 10 pro Stunde Schlaf zu beträchtlichen Einbußen der Schlafqualität und in der Folge zu ausgeprägter Tagesmüdigkeit führen [21]. Über die gesamte Schlafzeit betrachtet haben Patienten mit zentralem Schlaf-Apnoe Syndrom einen deutlich verminder-

ten Anteil an Tiefschlaf (Schlafstadien III, IV) und REM, die den erholsamen Teil des Schlafes darstellen [22].

Detaillierte Analysen des EEG-Musters mit Hilfe von neuronaler Netzwerktechnik konnten innerhalb der Cheyne-Stokes Zyklen zwei Abschnitte mit unterschiedlicher Schlaftiefe unterscheiden [23]: Parallel zum Wiedereinsetzen der Ventilation sind nahezu immer Arousals vorhanden, die dann von oberflächlichem Schlafmuster gefolgt werden. Diese Leichtschlafphasen halten meistens solange an, bis die Atemtiefe ihr Maximum erreicht hat. Sowie die Ventilation wieder flacher wird, fällt die EEG-Frequenz als Zeichen für den Übergang in tieferen Schlaf. Dieser Abfall der EEG-Frequenz setzt sich bis in eine folgende Apnoe hinein fort. Während der Apnoen können vereinzelt auch Delta-Wellen als Zeichen für Tiefschlaf beobachtet werden. Offensichtlich herrscht bei insgesamt vermindertem Tiefschlafanteil ein hohes Bestreben des Organismus, innerhalb kurzer Zeit in tiefere Schlafstadien zu wechseln [24].

### Arousals und Sympathikusaktivierung

Die heute verfügbare Messtechnik, namentlich die computergestützte Analyse des Schlaf-EEGs in Sekunden-Intervallen und die nichtinvasive Messung des Blutdruckes mit einer Auflösung „von Schlag zu Schlag“, erlauben eine engmaschige Beobachtung simultan ablaufender physiologischer Vorgänge während Cheyne-Stokes Zyklen: Die gesteigerte zentralnervöse Aktivität während der Arousalreaktionen beschränkt sich nicht nur auf die Zunahme der kortikalen Hirnströme, die im oberflächlichen EEG abgeleitet werden, sondern geht parallel mit einer Aktivierung der autonomen Zentren im Hirnstamm einher: In einer aktuellen Untersuchung von Davies und Stradling wurde gezeigt, dass Arousals zeitlich mit einem signifikanten Anstieg des arteriellen Blutdruckes und der Herzfrequenz gekoppelt sind [23].

Die Parallelität zwischen Arousals im EEG und Aktivierung des autonomen Nervensystem wurde sowohl bei Patienten mit obstruktivem- als auch mit zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom beschrieben. Mittels Mikroneurographie wurde aus oberflächlich verlaufenden, gemischten Nerven, die sogenannte sympathetic burst frequency abgeleitet [25]. Der synchrone Verlauf zwischen EEG-Frequenzzunahme (Arousal), burst frequency, Blutdruckanstieg und Herzfrequenzanstieg legt eine Aktivierung zentraler, vegetativer Zentren mit anschließender Stimulation des sympathischen Nervensystems nahe [26,27]. Diese Annahme wird durch die Daten aus mehreren Studien unterstützt, die über 24-Stunden das Katecholaminprofil im Urin untersuchten. Die Katecholamine und ihre Abbauprodukte im Sammelurin stellen das Integral der Sympathikusaktivität über einen bestimmten Zeitraum dar. Unbehandelte Patienten mit obstruktivem- oder zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom, das nicht mit einer Herzerkrankung assoziiert ist, weisen gegenüber Normalprobanden signifikant erhöhte Konzentrationen an Noradrenalin und Epinephrin auf [28].

Ein weiteres Indiz für einen chronisch erhöhten Katecholamintonus ist die gehäufte Koinzidenz zwischen Schlaf-Apnoe-Syndromen und arterieller Hypertonie [29,30]. Bei den meisten Patienten mit Schlaf-Apnoe-Syndromen fehlt typischerweise die nächtliche Blutdruck-Senke [31].

Die gesteigerte neurohumorale Aktivität ist auch ein charakteristisches Zeichen bei Patienten mit Linksherzinsuffizienz, mit oder ohne nächtlicher Atemregulationsstörung. Im Serum von Patienten mit fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz konnte in zahlreichen Studien eine höhere Konzentration von Noradrenalin und Adrenalin gegenüber Normalprobanden gefunden werden [32]. Die Zunahme der sympathischen Aktivität stellt wahrscheinlich einen akuten Kompensationsmechanismus zur Aufrechterhaltung des Herzzeitvolumens und der peripheren Perfusion dar [33]. Andererseits trägt eine langanhaltende Sympathikusaktivierung zur Verschlechterung der Herzfunktion bei: Katecholamine können die Hypertrophie der Myozyten beschleunigen und haben im Tierversuch zur Nekrose von Herzmuskelzellen geführt. Darüber hinaus kommt es zur Downregulation von beta-1 Adrenorezeptoren und zur Degeneration der sympathischen Nervenendigungen am Myokard [34].

Aus epidemiologischer Sicht gelten langanhaltende, erhöhte Norepinephrinspiegel als unabhängiger, negativer Faktor für die Prognose von Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz [35,36].

### Hypothese zur Entstehung der Cheyne-Stokes Atmung

Die Regulation der menschlichen Atmung ist ein rückgekoppeltes System. Seine Zielgrößen sind beim Gesunden eine konstante Kohlendioxid- und ausreichende Sauerstoffspannung im Blut. Messpunkte für die Kohlendioxidspannung ( $\text{PaCO}_2$ ) sind Rezeptoren im Hirnstamm, im Glomus caroticus und im Aortenbogen. Wahrscheinlich reagieren die Rezeptoren im Glomus caroticus am schnellsten auf Änderungen des  $\text{PaCO}_2$  [37]. Die zentralen Rezeptoren liegen überwiegend an der ventralen Seite der Medulla oblongata und werden erst durch Änderungen des Liquor pH aktiviert. Die Sauerstoffspannung wird nach heutigem Wissensstand im Glomus caroticus und im Hirnstamm ermittelt. Beim Gesunden sind ein erhöhter pH-Wert (bzw. erhöhter  $\text{PaCO}_2$ ) und eine Hypoxämie die stärksten Stimuli zur Steigerung der Ventilation. Des weiteren wirken auf das Atemzentrum Afferenzen aus den Ergorezeptoren der Atmungsmuskulatur und Steuersignale von höheren Zentren des Gehirns (zirkadiane Rhythmen, Schlaf-Wach-Rhythmus, Schlaftiefe, willentlicher Einfluss) ein [38].

Das Cheyne-Stokes Atemmuster ist ein Ausdruck von Schwingungen in der rückgekoppelten Regulation der Atmung. Rückgekoppelte Systeme neigen zu Instabilität, wenn externe Störgrößen die Gegenregulationsmöglichkeiten und die Dämpfung des Systems überfordern. Die Dämpfung eines Regelkreises nimmt unter anderem dann ab, wenn die Empfindlichkeit des Messfühlers, im Falle der Atmung primär die  $\text{CO}_2$  Wahrnehmung, zunimmt [39,40].

Die  $\text{CO}_2$  Wahrnehmung und Weiterleitung ins Atemzentrum ist ein Prozess, der die  $\text{CO}_2$  Rezeptoren und Funktionseinheiten im Atemzentrum einschließt, die möglicherweise modulierenden Einfluss auf die afferenten Signale aus den  $\text{CO}_2$ -Rezeptoren besitzen.

Aktuelle Vorstellungen zur Pathophysiologie der Cheyne-Stokes Atmung gehen davon aus, dass eine gesteigerte Empfindlichkeit für  $\text{CO}_2$  zur Entstehung dieses Atemmusters

erforderlich ist [4,41]. Die gesteigerte Empfindlichkeit könnte entweder auf der Ebene der  $\text{CO}_2$  Rezeptoren oder im Bereich des Atemzentrums vorliegen. Die Empfindlichkeit für  $\text{CO}_2$  ist nicht konstant erhöht, denn die Entstehung einer Cheyne-Stokes-Atemphase ist abhängig vom Schlaf-Wach-Rhythmus, vom Schlafstadium und wahrscheinlich auch vom vorausgehenden Atemmuster [42].

Die Empfindlichkeit der menschlichen  $\text{CO}_2$  Wahrnehmung ist nichtinvasiv, mit einfachen Mitteln messbar. Durch die sog. „ $\text{CO}_2$ -Rückatmung“ lässt man mit Hilfe von abgeschlossenen Atemluftbehältern die  $\text{CO}_2$  Konzentration in der Einatemluft des Probanden langsam ansteigen und beobachtet die Zunahme des Atemminutenvolumens. Die Zunahme des Atemminutenvolumens ist ein Ausdruck für die Empfindlichkeit der  $\text{CO}_2$  Wahrnehmung [43].

Klinische Studien haben gezeigt, dass die Atemantwort bei Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung tatsächlich erhöht ist. Darüber hinaus konnte ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der im Wachzustand gemessenen Atemantwort und dem Ausmaß der Cheyne-Stokes Atmung im Schlaf nachgewiesen werden [44].

Ein weiteres Indiz für eine erhöhte  $\text{CO}_2$  Empfindlichkeit bei Cheyne-Stokes Patienten, bei denen eine pulmonale Erkrankung oder eine linksventrikuläre Einflusstauung ausgeschlossen wurde, ist die bereits tagsüber bestehende Hyperventilation: Gegenüber Normalprobanden weisen Patienten mit nächtlicher Cheyne-Stokes Atmung einen signifikant verminderten Kohlendioxid-Partialdruck im Blut auf [45]. Die gleichen Beobachtungen existieren auch für Patienten mit idiopathischem zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom ohne Zeichen für Herzinsuffizienz [46].

Das verfügbare Wissen über Mechanismen, die die zentrale  $\text{CO}_2$ -Wahrnehmung modulieren können, ist lückenhaft. Chua und Mitarbeiter [47] stellten die Hypothese auf, dass neurohumorale Einflüsse zu einer vergrößerten Empfindlichkeit der  $\text{CO}_2$  Rezeptoren führen könnten. Es gibt darüber hinaus mehrere Untersuchungen, in denen eine enge Korrelation zwischen  $\text{CO}_2$ -Empfindlichkeit und der Serum-Katecholamin-konzentration nachgewiesen wurde [48,49].

Bis heute existieren keine Beweise für einen kausalen Zusammenhang zwischen gesteigerter  $\text{CO}_2$ -Wahrnehmung und Cheyne-Stokes Atmung. Da aber bei diesen Patienten eine chronische Sympathikusaktivierung vorliegt, die durch zahlreiche Arousals noch verstärkt werden könnte, erscheinen diese Patienten für eine Instabilität der Atemregulation prädestiniert, wenn die oben genannten Hypothesen zutreffen.

Die übermäßige  $\text{CO}_2$ -Empfindlichkeit bei Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung resultiert in immer wiederkehrende Hyperventilation unter die Apnoeschwelle. In einer aktuellen Studie wurde experimentell bei Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung eine geringfügige Steigerung des arteriellen  $\text{CO}_2$  Partialdruckes hervorgerufen. Die Erhöhung der  $\text{CO}_2$ -Konzentration in der Einatemluft auf 4% über eine Nacht resultierte in einem Anstieg des  $\text{PaCO}_2$  um durchschnittlich 1,6 mmHg. Daraufhin kam es bei allen zehn untersuchten Patienten mit fortgeschrittener Herzinsuffizienz zur fast vollständigen Nor-

malisierung der Atmung. Wahrscheinlich verhindert die Steigerung des PaCO<sub>2</sub> ein schnelles Erreichen der Apnoeschwelle bei vereinzelt, tiefen Atemzügen, die häufig bei herzinsuffizienten Patienten mit linksventrikulärer Einflusstauung vorkommen [50,51].

Cheyne-Stokes Atmung entsteht nahezu immer in den oberflächlichen Schlafstadien I und II und im Stadium REM. Offensichtlich bestehen zentralnervöse Verbindungen, die in Abhängigkeit von der Schlaftiefe auf das Atemzentrum bzw. auf die CO<sub>2</sub>-Wahrnehmung einwirken [52].

In der Vergangenheit wurden zahlreiche weitere Ursachen für die Entstehung von periodischer Atmung diskutiert. Vor allem die verlängerte Kreislaufzeit, die durch die verminderte Pumpleistung des Herzens entsteht, wurde als pathophysiologisch bedeutsam erachtet [53]. Durch verminderte Flussgeschwindigkeit werden Blutgasänderungen erst mit zeitlicher Verzögerung an den Chemorezeptoren erkannt. Dadurch entsteht eine Beeinträchtigung der rückgekoppelten Atemregulation, die in periodischer Atmung resultieren könnte. Die verlängerte Kreislaufzeit kann nicht die alleinige Ursache sein, denn trotz ständig erniedrigter Flussgeschwindigkeit besteht die Cheyne-Stokes Atmung nur temporär, und bei ca. 40% der Patienten mit Herzinsuffizienz besteht kein pathologisch verändertes Atemmuster [54].

Die pulmonale Stauung bei Linksherzinsuffizienz könnte das Lungenvolumen verkleinern. Dadurch könnten die Sauerstoff- und vor allem die CO<sub>2</sub> Bestände im Körper vermindert sein und infolgedessen Schwankungen innerhalb der Blutgase weniger gedämpft werden [55]. Die Verminderung der Cheyne-Stokes Atmung bei einigen Patienten durch Gabe von Sauerstoff unterstützt diese Vermutungen, jedoch könnten die Effekte des Sauerstoff auf die CO<sub>2</sub> Rezeptoren und auf die Atemregulation die beobachteten Verbesserungen hervorruhen [56].

Weitere Beobachtungen bei Patienten mit zentralen Atemregulationsstörungen beinhalten Korrelationen zwischen dem Durchmesser des linken Vorhofs und dem Ausmaß Cheyne-Stokes'scher Atmung [26] oder eine Korrelation der kardialen Pumpfunktion mit der Länge der Cheyne-Stokes Zyklen [57]. Die pathophysiologische Relevanz dieser Beobachtung ist allerdings bislang nicht abschließend zu beurteilen.

## Therapie

### Pharmakologische Ansätze

Die oben dargestellten Konzepte zur Pathophysiologie der Cheyne-Stokes Atmung verlangen zunächst die optimale medikamentöse Therapie der zugrundeliegenden kardialen Erkrankung. Diese orientiert sich gegenwärtig nach den Richtlinien der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie-, Herz- und Kreislaufforschung [58]. Vor allem beta-Blocker und Digitalis scheinen den erhöhten Sympathikotonus zu beeinflussen [59].

Sedativa senken den Atemantrieb und führen zu einer Reduzierung der Cheyne-Stokes Atmung. In einer Studie konnte eine Verminderung der Apnoen, der Sauerstoffabfälle und der Arousals bei Patienten mit zentralem Schlaf-Apnoe-Syndrom

gezeigt werden [60]. Allerdings verursachen viele Sedativa eine Verminderung der Tiefschlaf- und Traumschlafphasen und werden deshalb nicht zur Therapie der Cheyne-Stokes Atmung empfohlen.

Niedrigpotente Opiate, z.B. Dihydrocodein, vermindern die Empfindlichkeit der Chemosensoren. Es gibt nur Einzelfallberichte zum Einsatz von Opiaten bei Patienten mit Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes Atmung. Ponikowski und Mitarb. [61] konnten eine signifikante Verminderung der CO<sub>2</sub> Wahrnehmung und eine Verminderung der periodischen Atmung in einem Kollektiv von 8 Patienten dokumentieren.

In den letzten Jahren wurde mehrfach Theophyllin zur Verbesserung des nächtlichen Atemantriebs bei Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung diskutiert. In einer Studie mit einer kleinen Anzahl von Patienten [62] und in Einzelfallberichten [63] konnte Theophyllin die Cheyne-Stokes Atmung reduzieren. Aufgrund der nicht hinreichend gesicherten Effekte von Theophyllin und seiner kardialen Nebenwirkungen ist der Einsatz bei Cheyne-Stokes Atmung derzeit nicht zu empfehlen.

### Sauerstoff

Zur Therapie der Sauerstoffentsättigungen während der periodischen Atmung wurde von zahlreichen Autoren die Gabe von Sauerstoff über Nasensonde während des Schlafes untersucht (vgl. oben). Die Ergebnisse dieser Versuche sind äußerst unterschiedlich: Während einige Autoren eine Abnahme der nächtlichen Cheyne-Stokes um maximal die Hälfte dokumentieren konnten [64–66], zeigen andere Studien unter Verabreichung von hohen inspiratorischen Sauerstoffkonzentrationen (5 l/min) einen fast vollständigen Rückgang von Apnoen, Hypopnoen und Arousals [67]. Andreas und Mitarb. [68] konnten zeigen, dass durch nächtliche Gabe von Sauerstoff die mittels Ergometrie gemessene Belastbarkeit (maximale Sauerstoffaufnahme) der Patienten signifikant gesteigert werden kann.

Viele Patienten mit Herzinsuffizienz weisen gleichzeitig pulmonale Erkrankungen, vor allem chronisch obstruktive Bronchitis, auf, die hochkonzentrierte Sauerstoffgaben nicht erlauben. Aus den uneinheitlichen Ergebnissen der vorliegenden Studien ist zu schlussfolgern, dass alleinige Sauerstoffgabe keine adäquate Therapie der Cheyne-Stokes Atmung darstellt.

### Nichtinvasive Beatmung

Nichtinvasive Beatmungsverfahren gelten heute als Standardtherapie bei Schlaf-Apnoe-Syndromen. Die Arbeitsgruppe um Bradley hat in den letzten Jahren zahlreiche Studien zur nCPAP-Therapie des zentralen Schlaf-Apnoe-Syndroms und der Cheyne-Stokes Atmung publiziert. In den untersuchten Patientenkollektiven konnte mit langfristiger nCPAP Behandlung im Druckbereich von 10 cm Wassersäule eine signifikante Verminderung der Apnoen, Hypopnoen, Arousals und ein signifikanter Anstieg der peripheren Sauerstoffsättigung und des PaCO<sub>2</sub> gefunden werden [56,69]. Darüber hinaus scheint nCPAP die (links)ventrikulären transmuralen Drücke und die linksventrikuläre Nachlast zu senken [70].

Bereits kurzzeitige Anwendung von nCPAP über 30 Minuten führte zur Verminderung der Kammervolumina bei Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie [71]. Ein Ausdruck für den langfristigen Erfolg der nichtinvasiven Beatmung könnte der Nachweis einer signifikanten Verminderung der Katecholaminkonzentration im Serum und der Katecholaminausscheidung im Urin sein [72].

Offensichtlich beruhen die therapeutischen Erfolge von nCPAP auf einer Verminderung der Cheyne-Stokes Atmung. Eine vor kurzem publizierte, randomisierte Studie, die herzinsuffiziente Patienten mit oder ohne zentraler Atemregulationsstörung einschloss, konnte nur für Patienten mit Cheyne-Stokes Atmung eine Verbesserung der linksventrikulären Ejektionsfraktion und eine Senkung der Mortalität nachweisen [73].

Da nCPAP im Druckbereich von 10 mbar von Patienten mit Herzinsuffizienz, die häufig keine ausgeprägte Tagesmüdigkeit aufweisen, nur schlecht toleriert wird, ist die Compliance der betroffenen Patienten im Durchschnitt nicht befriedigend.

Alternative Beatmungsmuster wurden in der Vergangenheit nur selten untersucht. Willson und Mitarb. [74] versuchten in einer nicht kontrollierten Studie bei 11 Patienten mit bekannter Cheyne-Stokes Atmung im Schlaf mittels volumenkontrollierter Beatmung ein regelmäßiges Atemmuster herzustellen. Durch Hyperventilation knapp unter die am Tage gemessenen Kohlendioxid-Partialdruck-Werte wurde versucht, den eigenen Atemtrieb der Patienten zu vermindern und das Ventilationsmuster des Beatmungsgerätes durchzusetzen. Diese Methode führte bei der Mehrheit der Patienten zu einer Verbesserung der Schlafarchitektur, des Apnoe-Hypopnoe Index und des Arousal-Index. Allerdings war die Compliance der Patienten über den Beobachtungszeitraum von 3 Monaten mangelhaft.

## Fazit

Cheyne-Stokes Atmung ist ein häufiges Symptom bei Patienten mit fortgeschrittener Linksherzinsuffizienz. Cheyne-Stokes Atmung im Schlaf und insbesondere auch am Tage ist mit einer deutlich schlechteren Überlebenswahrscheinlichkeit assoziiert.

Die Pathophysiologie dieser Atemregulationsstörung ist heute erst in Ansätzen verstanden. Weitere Untersuchungen zu ihrer Entwicklung sind notwendig, insbesondere auch zur Aufklärung der Rolle von Katecholaminen in der Entstehung und Aufrechterhaltung von periodischer Atmung.

Die häufigsten Therapieverfahren, deren Ziel eine Verminderung der nächtlichen Apnoen und Hypopnoen und Verbesserung der Sauerstoffsättigung ist, orientieren sich an den Maßnahmen bei obstruktivem Schlaf-Apnoe-Syndrom. Die pathogenetischen Wurzeln des zentralen und des obstruktiven Schlaf-Apnoe-Syndrom scheinen aber nur wenige Gemeinsamkeiten zu besitzen. Deshalb sind weitere Untersuchungen zur Therapie der zentralen Atemregulationsstörungen notwendig [75]. Zum einen erscheint die Modulation der Chemorezeption durch Pharmaka, zum anderen die symptomatische Behandlung mittels weiterentwickelter, besser tolerierbarer, nichtinvasiver Beatmungsmethoden (CPAP mit Autotitration, BiPAP) erfolgversprechend [76]. Inwiefern er-

folgreiche Behandlung der nächtlichen Cheyne-Stokes Atmung die hohe Mortalitätsrate bzw. die Transplantationsrate bei Linksherzinsuffizienz beeinflusst, bleibt in zukünftigen Studien in größeren Kollektiven zu beantworten [77].

## Abkürzungen

NYHA: New York Heart Association,  
REM: rapid eye movement,  
nCPAP: nasal Continuous Positive Airway Pressure,  
BiPAP: Bilevel Positive Airway Pressure

## Danksagung:

Die Autoren danken Herrn PD Dr. med. Bernd Schönhofer, Krankenhaus Kloster Grafschaft, Zentrum für Pneumologie, Schmollenberg-Grafschaft, für die kritische Durchsicht des Manuskriptes.

## Literatur

- Javaheri S. Central sleep apnea-hypopnea syndrome in heart failure: Prevalence, impact, and treatment. *Sleep* 1996; 19 (Suppl 10): 229–231
- Köhnlein T, Hoffman B, Klein H, Welte T. Cheyne-Stokes respiration during sleep in patients with low cardiac output due to chronic coronary artery disease or dilated cardiomyopathy. *Eur Resp J* 1998; 12, Suppl 28: 124
- Rasche K, Hoffrath HP, Marek W, Reier W, v Dryander St. Nächtliche Sauerstoffsättigung bei Patienten mit koronarer Herzkrankheit – Abhängigkeit vom Grad der linksventrikulären Funktionsstörung. *Pneumologie* 1991; 45: 261–264
- Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes Respiration in Patients With Congestive heart Failure. Relationship to Arterial PaCO<sub>2</sub>. *Chest* 1993; 104 (4): 1079–1084
- 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: 272–276
- Andreas S, Hagenah G, Möller C, Werner GS, Kreuzer H. Cheyne-Stokes Respiration and Prognosis in Congestive Heart Failure. *Am J Cardiol* 1996; 78: 1260–1264
- Reiter MJ, Reiffel JA. Importance of beta blockade in the therapy of serious ventricular arrhythmias. *Am J Cardiol* 1998; 20 (824A): 91–191
- Hanly P, Zuberi-Khokhar N. Daytime sleepiness in patients with congestive heart failure and Cheyne-Stokes Respiration. *Chest* 1995; 107 (4): 952–958
- Czeisler CA, Richardson GS, Martin JB. Disorders of Sleep and Circadian Rhythms. In: Isselbacher et al (Hrsg): *Harrison's Principles of Internal Medicine*. New York: McGraw-Hill, 1995: 162
- American Thoracic Society. Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 559–568
- Cheyne J. A case of apoplexy in which the fleshy part of the heart is turned to fat. *Dublin Hospital Report* 1918; 2: 216–223
- Stokes W. *The Disease of the Heart and the Aorta*. Dublin: Hodges and Smith, 1854: 323–326
- Millar TW, Hanly P, Kryger MH. Short technical note: Quantification of periodic breathing: Preliminary studies. *Sleep* 1992; 15 (4): 364–370
- West JB, Peters RM, Aksnes G, Maret KH, Milledge JS, Schoene RB. Nocturnal periodic breathing at altitudes of 6.300 and 8.050 m. *J Appl Physiol* 1986; 61: 280–287

- 15 Mackey MC, Glass L. Oscillation and chaos in physiological control systems. *Science* 1977; 197 (4300): 287–289
- 16 Brown H, Plum F. The neurologic basis of Cheyne-Stokes Respiration. *Am J Med* 1961; 30: 849–860
- 17 Koehler U, Dübler H, Glaremin T, Junkermann H, Lübbers C, Ploch T, Peter JH, v. Wichert P. Nocturnal myocardial ischemia and cardiac arrhythmia in patients with sleep apnea with and without coronary heart disease. *Klin Wschr* 1991; 69: 474–482
- 18 Morgan BJ, Crabtree DC, Palta M, Skatrud MB. Combined hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol* 1995; 79 (1): 205–213
- 19 Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD. Interaction of Hyperventilation and Arousal in the Pathogenesis of Idiopathic Central Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 489–495
- 20 Bonnet M, Carley D, Carskadon M, Easton P, Guilleminault C, Harper R, Hayes B, Hirshkowitz M, Periklis K, Keenan S, Pressman M, Roehrs T, Smith J, Walsh J, Weber S, Westbrook P. EEG arousals: Scoring rules and examples. A preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992; 15: 173–184
- 21 Buckle P, Millar T, Kryger MH. The Effect of Short-term Nasal CPAP on Cheyne-Stokes Respiration in Congestive Heart Failure. *Chest* 1992; 102 (1): 31–35
- 22 Quaranta AJ, D'Alonzo GE, Krachman SL. Cheyne-Stokes Respiration During Sleep in Congestive Heart Failure. *Chest* 1997; 111 (2): 467–473
- 23 Davies RJO, Bennet LS, Barbour C, Tarassenko L, Stradling JR. Second by second patterns in cortical electroencephalograph and systolic blood pressure during Cheyne-Stokes. *Eur Resp J* 1999; 14 (4): 940–945
- 24 Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med* 1993; 328: 303–307
- 25 Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve response to static exercise in humans. *Circulation Research* 1985; 57: 461–469
- 26 Lorenzi-Filho G, Dajani HR, Leung RST, Floras JS, Bradley TD. Entrainment of Blood Pressure and Heart Rate Oscillations by Periodic Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1147–1154
- 27 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic Neural mechanisms in Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Invest* 1995; 96: 1897–1904
- 28 Dimsdale JE, Coy T, Ancoli-Israel S, Mills P, Clausen J, Ziegler MG. Sympathetic nervous system alterations in sleep apnea: The relative importance of respiratory disturbance, hypoxia, and sleep quality. *Chest* 1997; 111: 639–642
- 29 Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population based study of sleep-disordered breathing as risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997; 157: 1746–1772
- 30 Marrone O, Riccobono L, Salvaggio A, Mirabella A, Bonanno A, Bonsignore MR. Catecholamines and Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest* 1993; 103 (3): 722–727
- 31 Noda A, Okada T, Hayashi H, Yasuma F, Yokota M. 24-hour ambulatory blood pressure variability in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 1993; 103: 1343–1347
- 32 Swedberg K, Eneroth P, Kjekshus J. Hormones Regulating Cardiovascular Function in Patients with Severe Congestive Heart Failure and their Relation to Mortality. *Circulation* 1990; 82: 1730–1736
- 33 Floras JS. Clinical Aspects of Sympathetic and Parasympathetic Withdrawal in Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1993; 22 (Suppl. A): 72A–84A
- 34 Bristow MR, Ginsburg R, Minobe W, Cubicciotti RS, Segeman WS, Lurie K, Billingham ME, Harrison DC, Stinson EB. Decreased catecholamine sensitivity and beta adrenergic receptor density in failing human hearts. *N Engl J Med* 1982; 307: 205–211
- 35 Cohn JN, Levine TB, Olivari MT, Garberg V, Laura D, Francis GS, Simin AB, Rector T. Plasma Norepinephrine as a guide to prognosis in patients with congestive heart failure. *N Engl J Med* 1984; 311: 819–823
- 36 Kaye DM, Lefkowitz J, Jennings GL, Bergin P, Broughton A, Esler MD. Adverse Consequences of High Sympathetic Nervous Activity in the Failing Human Heart. *J Am Coll Cardiol* 1995; 26: 1257–1263
- 37 Chua TP, Coats JS. The reproducibility and comparability of tests of the peripheral chemoreflex: comparing the transient hypoxic ventilatory drive test and the single-breath carbon dioxide response test in healthy subjects. *Eur J Clin Inv* 1995; 25: 887–892
- 38 Cherniack NS, Longobardo G. Periodic Breathing During Sleep. In: Saunders NA, Sullivan CE: *Sleep and Breathing*. New York: Dekker, 1994: 157–190
- 39 Cherniack NS. Apnea and Periodic Breathing During Sleep. *N Engl J Med* 1999; 341: 985–987
- 40 Khoo MCK, Gottschalk A, Pack A. Sleep induced periodic breathing and apnea: A theoretical study. *J Appl Physiol* 1991; 70: 2014–2024
- 41 Javaheri S. A mechanisms of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949–954
- 42 Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of Hyperventilation in the Pathogenesis of Central Sleep Apneas in Patients with Congestive Heart Failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 330–338
- 43 Read DJC. A clinical method for assessing the ventilatory response to carbon dioxide. *Australas Ann Med* 1967; 16: 20–32
- 44 Andreas S, v Breska B, Kopp E, Figulla HR, Kreuzer H. Periodic respiration in patients with heart failure. *Clin Investig* 1993; 71: 281–285
- 45 Naughton M, Bradley TD. Sleep apnea in congestive heart failure. *Clin Chest Med* 1998; 19 (1): 99–113
- 46 Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with Acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 496–502
- 47 Chua TP, Clark AL, Amadi AA, Coats AJS. Relation Between Chemoreflex Sensitivity and the Ventilatory Response to Exercise in Chronic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 650–657
- 48 Weil JV, Byrne-Quinn E, Sodal IE, Kline JS, McCullough RE, Filley GF. Augmentation of chemoreflex sensitivity during mild exercise in normal man. *J Appl Physiol* 1972; 33: 813–819
- 49 Cunningham DJC, Hey EN, Patrick JM, Lloyd BB. The effect of Noradrenaline infusion on the relation between pulmonary ventilation and the alveolar PO<sub>2</sub> and PCO<sub>2</sub> in man. *Ann NY Acad Sci* 1963; 109: 756–771
- 50 Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies J, Bradley TD. Effects of Inhaled Carbon Dioxide and Oxygen on Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1490–1498
- 51 Steens RD, Millar TW, Su X, Biberdorf D, Buckle P, Ahmed M, Kryger MH. Effect of inhaled 3% CO<sub>2</sub> on Cheyne-Stokes respiration in congestive heart failure. *Sleep* 1994; 17 (1): 61–68
- 52 Eldridge FL, Milhorn DE, Kiley JP, Waldrop TG. Stimulation by central command of locomotion, respiration and circulation during exercise. *Respir Physiol* 1985; 59: 313–337
- 53 Pryor WW. Cheyne-Stokes respiration in patients with cardiac enlargement and prolonged circulation time. *Circulation* 1951; 4: 233–238

- <sup>54</sup> Cherniack NS, Longobardo GS. Abnormalities in respiratory rhythm. In: Fishman AP, Cherniack NS, Widdicombe JG, Geiger SR: *Handbook of Physiology. The Respiratory System*. Bethesda, 1986: 729–749
- <sup>55</sup> Khoo MC, Kronauer RE, Strohl KP, Slutsky AS. Factors inducing periodic breathing in humans: A general model. *J Appl Physiol* 1982; 53: 644–659
- <sup>56</sup> Naughton MT, Benard DC, Rutherford R, Bradley TD. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Central Sleep Apnea and Nocturnal  $P_{CO_2}$  in Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 1598–1604
- <sup>57</sup> Hall JM, Xie A, Rutherford R, Ando SI, Floras JS, Bradley TD. Cycle Length of Periodic Breathing in Patients with and without Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 376–381
- <sup>58</sup> Hoppe UC, Erdmann E. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* 1998; 87 (8): 645–658
- <sup>59</sup> Lin JL, Chan CC, Du CC, Lin IN, Lai CW, Lin KT, Wu CP, Tseng YZ, Lien WP. Long-term beta-blocker therapy improves autonomic nervous regulation in advanced congestive heart failure. A longitudinal heart rate variability study. *Am Heart J* 1999; 137: 658–665
- <sup>60</sup> Bonnet MH, Dexter JR, Arand DL. The effect of triazolam on arousal and respiration in central sleep apnea patients. *Sleep* 1990; 13: 31–41
- <sup>61</sup> Ponikowski P, Anker SD, Chua TP, Francis D, Banasiak W, Poole-Wilson PA, Coats AJS, Piepoli M. Breathing Patterns During Wakefulness in Patients With Chronic Heart Failure Oscillatory. Clinical Implications and Role of Augmented Peripheral Chemorensitivity. *Circulation* 1999; 100: 2418–2424
- <sup>62</sup> Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Liming JD, Lindower P, Roselle GA. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335 (8): 562–567
- <sup>63</sup> Pesek CA, Cooley R, Narkiewicz K, Dyken M, Weintraub NL, Somers VK. Theophylline therapy for near-fatal Cheyne-Stokes respiration. A case report. *Ann Intern Med* 1999; 130 (5): 427–430
- <sup>64</sup> Köhnlein T, Golpon H, Hoffmann B, Klein H, Welte T. Beatmungsverfahren bei Cheyne-Stokes-Atmung. *Pneumologie* 1998; 52: 648
- <sup>65</sup> Hanly PJ, Millar TW, Steljes DG, Baert R, Fraix MA, Kryger MH. The Effect of Oxygen on Respiration and Sleep in Patients with Congestive Heart Failure. *Ann Int Med* 1989; 111: 777–782
- <sup>66</sup> Thalhofer S, Gronemeyer S, Dorow P. Einfluss einer Sauerstofflangzeittherapie auf die Schlafarchitektur bei Patienten mit schwerer dilatativer Kardiomyopathie und Cheyne-Stokes-Atmung. *Pneumologie* 1997; 51: 740–743
- <sup>67</sup> Franklin KA, Eriksson P, Sahlin C, Lundgren R. Reversal of Central Sleep Apnea With Oxygen. *Chest* 1997; 111 (1): 163–169
- <sup>68</sup> Andreas S, Clemens C, Sandholzer H, Figulla HR, Kreuzer H. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27 (6): 1486–1490
- <sup>69</sup> Javaheri S. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Sleep Apnea and Ventricular Irritability in Patients With Heart Failure. *Circulation* 2000; 101: 392–397
- <sup>70</sup> Naughton MT, Rahman MA, Hara K, Floras JS, Bradley TD. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Intrathoracic and Left Ventricular Transmural Pressure in Patients With Congestive Heart Failure. *Circulation* 1995; 91: 1725–1731
- <sup>71</sup> Metha S, Liu PP, Fitzgerald FS, Allidina YK, Bradley TD. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Volumes in Patients with Ischemic and Dilated Cardiomyopathy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 128–134
- <sup>72</sup> Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Rutherford R, Rankin F, Bradley TD. Effects of Nasal CPAP on Sympathetic Activity in Patients with Heart Failure and Central Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152: 473–479
- <sup>73</sup> Sin SS, Logan AG, Fitzgerald FS, Liu PP, Bradley TD. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Outcomes in Heart Failure Patients With and Without Cheyne-Stokes Respiration. *Circulation* 2000; 102: 61–66
- <sup>74</sup> Willson GN, Wilcox I, Piper AJ, Flynn WE, Grunstein RR, Sullivan CE. Treatment of central sleep apnea in congestive heart failure with nasal ventilation. *Thorax* 1998; 53 (Suppl 3): S41–S46
- <sup>75</sup> Javaheri S. Treatment of central sleep apnoea in heart failure. *Sleep* 2000; 23 (Suppl 4): S224–S227
- <sup>76</sup> Welte T. Noninvasive ventilation in acute respiratory insufficiency. *Pneumologie* 2000; 54 (1): 5–9
- <sup>77</sup> Andreas S. Central sleep apnea and chronic heart failure. *Sleep* 2000; 23 (Suppl 4): S220–S223

PD Dr. med. T. Welte

Bereich Pneumologie und Internistische Intensivmedizin  
Otto-von-Guericke-Universität Magdeburg  
Leipziger Straße 44  
39120 Magdeburg

E-mail: tobias.welte@medizin.uni-magdeburg.de