

Aus der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. Malte Kelm

Die perkutane Mitralklappenintervention mittels MitraClip
Verfahren reduziert die respiratorischen Ereignisse bei zentraler
und obstruktiver Schlafapnoe bei Patienten mit Herzinsuffizienz

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

vorgelegt von
Simon Peter Klose

2021

Als Inauguraldissertation gedruckt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität
Düsseldorf

gez.:

Dekan: Prof. Dr. med. Nikolaj Klöcker

Erstgutachter: PD Dr. med. Ralf Westenfeld

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Payam Akhyari

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Spiesshoefer, J., Spieker, M., Klose, S., Keymel, S., Boentert, M., Krüger, S., Horn, P., Kelm, M., Westenfeld, R., (2019), Reduction of sleep-disordered breathing following effective percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Sleep and Breathing*, (Volume 23)

Seite: 815- 824

Weitere Publikation:

Spieker, M., Hellhammer, K., Wiora, J., Klose, S., Zeus, T., Jung, C., Saeed, D., Horn, P., Kelm, M., Westenfeld, R., (2019), Prognostic value of impaired hepato-renal function assessed by the MELD-XI Score in patients undergoing percutaneous mitral valve repair. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, (Volume 93)

Seite: 699- 706

Zusammenfassung

Schlafbezogene Atemstörungen (SDB), zu denen die obstruktive (OSA) und die zentrale Schlafapnoe (CSA) gehören, sind eine häufige Komorbidität bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Der genaue Zusammenhang zwischen einer eingeschränkten kardialen Funktion und den SDBs ist bisher noch nicht vollständig verstanden.

Diese Studie untersucht, inwieweit die SDBs mit Ausprägung der Herzinsuffizienz bei Patienten mit klinisch relevanter Mitralklappeninsuffizienz zusammenhängen und wie sich eine perkutane Klappenintervention auf die SDBs auswirkt.

Wir haben prospektiv 20 Patienten mit symptomatischer Mitralklappeninsuffizienz untersucht (80 ± 6 Jahre, linksventrikuläre Ejektionsfraktion $38 \pm 9\%$, NT-proBNP 2452 (1455-5271) pg/ml), die eine perkutane Klappenintervention mittels MitraClip Verfahren erhielten. Kardiorespiratorische Polygraphien wurden im Zeitraum von fünf Tagen vor und fünf Tage nach der Intervention durchgeführt. Neben dem etablierten Marker der SDB, dem Apnoe-Hypopnoe-Index bestimmten wir manuell die Dauer der respiratorischen Eventlängen, dazu gehörend die Apnoelänge, die darauffolgende Ventilationsphase, die aus beiden vorgenannten Phasen bestehende Zykluslänge, sowie die Kreislaufverzögerungszeit. Vor Intervention wiesen alle Patienten zumindest eine leichte SDB mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index $>5/h$ auf. Neun der zwanzig Patienten wiesen eine prädominante CSA auf und elf Patienten eine prädominante OSA. Für beide Subtypen zeigten sich Korrelationen zwischen den Eventlängen der SDB und der kardialen Funktion vor Intervention: Bei Patienten mit CSA verlängerte sich die Apnoe- ($r=-0,08$; $p=0,03$) und Ventilationslänge ($r=-0,08$; $p=0,04$) bei reduziertem *cardiac index*. Bei Patienten mit einer OSA korrelierten die Zykluslänge mit einer eingeschränkten linksventrikulären Ejektionsfraktion ($r=-0,6$; $p=0,04$) und mit dem rechtsventrikulären end-diastolischen Diameter ($r=0,7$; $p=0,03$). Zudem verlängerten sich die Ventilationslänge bei abnehmender linksventrikulärer Ejektionsfraktion ($r=-0,6$; $p=0,05$). Die MitraClip Implantation führte echokardiographisch zu einer Reduktion der Mitralklappeninsuffizienz, sowie zu einer Reduktion des periinterventionell gemessenen linksatrialen Druck (16 ± 7 vs. 12 ± 5 mmHg; $p=0,006$). Es fand sich ein Wechsel des Subtyps bei vier der neun Patienten mit CSA hin zu einer prädominanten OSA nach Intervention. Auch die Eventlängen der SDB veränderten sich nach erfolgreicher perkutaner Klappenintervention: die Kreislaufverzögerungszeit verkürzte sich in beiden Subtypen (CSA: 38 ± 14 vs. 36 ± 11 s; $p=0,002$ und OSA 34 ± 9 vs. 30 ± 9 s; $p=0,0172$), sowie die Ventilationslänge in den CSA Patienten (42 ± 15 vs. 37 ± 13 s; $p=0,05$).

Eine verlängerte Zirkulationszeit sowie die pulmonale Stauung (aggraviert durch eine Mitralklappeninsuffizienz), werden als zentrale Faktoren in der Entstehung und Aufrechterhaltung der SDBs angesehen. Diese Studie konnte zeigen, dass eine Verbesserung der kardialen Funktion möglicherweise in den Circulus vitiosus der CSA eingreifen kann und zu einer Verbesserung der OSA führen könnte.

Bei Patienten mit klinisch relevanter Mitralklappeninsuffizienz korrelieren die Eventlängen der SDBs mit Parametern der links- und rechtsventrikulären Funktion. Nach Reduktion der Insuffizienz durch die MitraClip Implantation zeigte sich eine Verkürzung der gemessenen Eventlängen. Dies war in nahezu der Hälfte der Patienten mit initial vorhandener CSA mit einem Subtyp-Wechsel hin zur OSA vergesellschaftet.

Summary

Sleep disordered breathing (SDB), comprises central and obstructive sleep apnoea (CSA and OSA), is highly prevalent in patients with heart failure. The relationship between heart failure and SDBs is, so far, not completely understood.

The aim of this study was to assess, how far the event lengths of SDBs relate to signs of heart failure in patients with clinically relevant mitral regurgitation and whether percutaneous mitral valve repair may affect SDB vice versa.

Twenty consecutive patients with symptomatic mitral regurgitation (age 80 ± 6 years, left ventricular ejection fraction $38 \pm 9\%$, NT-proBNP 2452 (1455-5271) pg/ml) were prospectively enrolled and underwent percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. Five days prior to and after MitraClip implantation cardiorespiratory polygraphic recording was conducted. Beyond the routinely established indicator, the apnoea-hypopnea index, we manually analysed apnoea event lengths comprising of apnoea length, length of the ensuing ventilation, the cycle length (sum of apnoea and ventilation length), as well as circulatory delay. Before percutaneous mitral valve repair, all patients showed at least mild SDB (apnoea-hypopnea index $>5/h$) and nine of 20 patients presented with predominantly CSA. The other eleven patients showed predominantly OSA. No correlations were found between signs of heart failure and SDBs by using the apnoea-hypopnea index. Further analysing event lengths, we detected correlations in both, CSA and OSA: In patients with CSA, the length of apnoea ($r=-0.08$; $p=0.03$) and ventilation ($r=-0.08$; $p=0.04$) increased with worsening cardiac index. Likewise, in patients with OSA, cycle length correlated with reduced left ventricular ejection fraction ($r=-0.6$; $p=0.04$) and right ventricular end-diastolic diameter ($r=0.7$; $p=0.03$) and ventilation length increased with deterioration of the left ventricular ejection fraction ($r=-0.6$; $p=0.05$). As expected, percutaneous mitral valve repair led to distinct reduction of mitral regurgitation severity (80% vs. 10% severe mitral regurgitation, $p<0.001$) and reduction in mean left atrial pressure (16 ± 7 vs. 12 ± 5 mmHg; $p=0.006$). These hemodynamic changes were accompanied by changes in SDB: the subtype of SDB switched in four of nine patients from CSA to OSA. Likewise, the event lengths of SDB were affected in both forms of SDB with a reduction in circulatory delay (CSA: 38 ± 14 vs. 36 ± 11 sec.; $p=0.002$ and OSA 34 ± 9 vs. 30 ± 9 sec.; $p=0.0172$) and a corresponding shortening in ventilation length in CSA patients (42 ± 15 vs. 37 ± 13 sec.; $p=0.05$).

A prolonged circulation time and pulmonary congestion, caused by the mitral regurgitation, are thought to play a key role in development and perpetuation of SDBs. Our findings suggest that the improvement of cardiac function may be able to interfere with the vicious circle of CSA finally OSA.

In patients with clinically relevant mitral regurgitation, OSA and CSA according to event lengths of SDB, relate to left and right ventricular function with inverse changes as mitral regurgitation improves by successful percutaneous mitral valve repair. In nearly half the patients, who showed predominantly CSA at baseline, CSA dissolved after percutaneous mitral valve repair.

Abkürzungsverzeichnis

AASM	<i>American Academy for Sleep Medicine</i>	KHK	Koronare Herzkrankheit
ACE	<i>Angiotensin- Converting- Enzym</i>	KI	Konfidenzintervall
AL	Apnoelänge	KV	Kardiovaskulär
AHI	Apnoe- Hypopnoe- Index	LA	linkes Atrium
ASV	Adaptive Servoventilation	LAD	linksatrialer Druck
BMI	<i>Body Mass Index</i>	LVAD	Linksventrikuläres Unterstützungssystem
BNP	<i>B-type natriuretic peptide</i>	LVEF	Linksventrikuläre Ejektionsfraktion
BIPAP	<i>Bilevel Positive Airway Pressure</i>	LVEDD	linksventrikulärer enddiastolischer Durchmesser
CABG	Koronararterienbypass	MI	Mitralklappeninsuffizienz
CD	Kreislaufverzögerungszeit	MLWHFQ	<i>Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire</i>
CL	Zykluslänge	NT-proBNP	<i>N-terminal pro-B-type natriuretic peptide</i>
CPAP	<i>Continuous positive airway pressure</i>	NYHA	<i>New York Heart Association</i>
CRP	C-reaktives Protein	OSA	Obstruktive Schlafapnoe
CSA	Zentrale Schlafapnoe	PAD	Pulmonararterieller Druck
CSB	Cheyne- Stokes- Atmung	PAWP	Lungenkapillar-Verschlussdruck
DCM	Dilatative Kardiomyopathie	PVMR	Perkutane Mitralklappen Intervention
EKG	Elektrokardiogramm	PVR	Pulmonarer Gefäßwiderstandsindex
EROA	Effektive Regurgitationsfläche	pCO₂	Kohlenstoffdioxidpartialdruck
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>	pO₂	Sauerstoffpartialdruck
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>	RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
GFR	Glomeruläre Filtrationsrate	RAD	Rechtsatrialer Druck
FEV1	Forcierte Expiratorische Einsekundenkapazität	RVEDD	Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Diameter
HCN	<i>hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated cation channel</i>	RVLM	Rostroventrolaterale Medulla
HI	Herzinsuffizienz	SDB	Schlafbezogene Atemstörung
HFpEF	<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>	SVR	Systemischer Gefäßwiderstandsindex
HFmEF	<i>heart failure with mid-range ejection fraction</i>	TAPSE	systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus
HFrEF	<i>heart failure with reduced ejection fraction</i>	TEE	Transösophageale Echokardiografie
ICAM-1	<i>Intracellular adhesion molecule-1</i>	TTE	Transthorakale Echokardiografie
ICM	Ischämische Kardiomyopathie	TTPV	<i>Time-to-peak-ventilation</i>
ICSD	<i>international classification of sleep disorders</i>	VL	Ventilationslänge
J-Rezeptor	juxtakapillärer Rezeptor	VC	Vitalkapazität

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	1
1.1	Obstruktive Schlafapnoe	1
1.2	Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes Atmung	6
1.3	Chronische Herzinsuffizienz	8
1.4	Mitralklappeninsuffizienz	12
1.5	Zusammenspiel Schlafapnoe und Herzinsuffizienz	20
1.6	Ziele der Arbeit	31
2.	Material und Methoden	33
2.1	Patientenkollektiv	33
2.2	Interventionelles Verfahren der Mitralklappenrekonstruktion	33
2.3	Kardiorespiratorische Polygraphie	35
2.4	Statistik	38
2.5	Fragebögen	38
2.6	Weitere Untersuchungen	39
3.	Ergebnisse	40
3.1	Klinische und demografische Daten	40
3.2	Assoziation zwischen kardialer Funktion und SDB vor Intervention	42
3.3	Respiratorische und kardiale Parameter vor und nach MitraClip Implantation	44
3.4	Veränderung der SDB nach MitraClip Implantation	48
4.	Diskussion (einschließlich Schlussfolgerung)	50
4.1	Assoziation zwischen HI und SDB	50
4.2	SDB nach MitraClip Implantation	53
4.3	Schlussfolgerung	58
5.	Literatur und Quellenverzeichnis	59
6.	Anhang	83

1. Einleitung

1.1 Obstruktive Schlafapnoe

Laut der dritten Fassung der *international classification of sleep disorders* (ICSD-3) gehört die obstruktive Schlafapnoe (OSA) beim Adulten zu den obstruktiven Schlafapnoesyndromen und ist somit als eine schlafbezogene Atemstörung (SDB) definiert (1). Von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom spricht man bei vorliegender klinischer Symptomatik, wie beispielsweise einer Tagesschläfrigkeit, wohingegen die OSA über den Apnoe- Hypopnoe- Index (AHI) definiert ist (2).

Zur Diagnosestellung einer OSA muss entsprechend der Empfehlungen der ICSD-3 ein $AHI \geq 15$ oder ≥ 5 mit entweder entsprechender klinischer Symptomatik oder relevanten Komorbiditäten vorliegen und eine andere Erklärung für die Atemstörung, wie z.B. das Vorliegen einer Schlafstörung, andere medizinischen Erkrankungen oder die Einnahme von Medikamenten muss ausgeschlossen sein (1). Der AHI ergibt sich aus den Apnoen und Hypopnoen pro Stunde und ist ein gängiger Marker zur Klassifikation der Schwere der Erkrankung (2). Das führende klinische Symptom der OSA ist die Tagesschläfrigkeit, die von genereller Leistungsminderung bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen im Tagesverlauf einhergehen kann (2). Das alleinige Vorliegen einer Tagesschläfrigkeit ist jedoch nicht spezifisch für das Vorliegen einer OSA, sondern kann durch viele Erkrankungen oder Umstände bedingt sein und ist somit als diagnostischer Hinweis anzusehen (2). Typischerweise werden fremdanamnestisch starkes Schnarchen, sowie kurzzeitige Atemstillstände in der Nacht berichtet (1)(2). Zur Evaluation der Tagesschläfrigkeit gibt es neben der allgemeinen Anamnese auch spezielle Fragebögen wie die *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), bei dem auf einer Likert Skala die

Wahrscheinlichkeit angegeben wird, in acht definierten Situationen im Tagesverlauf einzunicken (3)(4). Die maximal erreichbaren Punkte sind 24 und bei einem Wert von ≥ 11 spricht man von einer klinisch relevanten Tagesschläfrigkeit (5)(6).

Die Angabe der Prävalenz für das Auftreten von OSA schwankt in verschiedenen Studien. Eine systematische Literaturübersicht aus dem Jahr 2017 zeigt eine weite Spanne mit der Angabe für einen $AHI \geq 5$ in der Allgemeinbevölkerung von 9- 38%, mit höherer Prävalenz für Männer (7). Für einen $AHI \geq 15$ wird eine Prävalenz von 6- 17% angegeben, bis hin zu 49% im fortgeschrittenen Alter (7). In der Wisconsin Studie wurde eine Kohorte von 1522 Personen im Alter von 30- 60 Jahren auf das Vorliegen einer OSA untersucht: 9% der Frauen und 24% der Männer wiesen einen $AHI \geq 5$ auf, sowie 9% der Männer und 4% der Frauen einen $AHI \geq 15$ (8). Bei 4% der Männer und 2% der Frauen lag zusätzlich zu dem $AHI \geq 5$ noch eine Tagesschläfrigkeit vor (8). Zu einer vergleichbar hohen Prävalenz der OSA kamen Studien aus Spanien, den USA und Australien (9)(10)(3)(11). Eine Studie aus dem Jahr 2019 untersuchte das globale Ausmaß der OSA und errechnete, dass bei ungefähr 936 Millionen Menschen (95% KI: 903- 970 Millionen) eine leichte bis schwere OSA vorliegt und ungefähr 425 Millionen Menschen (95% KI: 399- 450 Millionen) eine mittelschwere bis schwere OSA aufweisen (12). Die höchsten Fallzahlen zeigten sich in China, USA, Brasilien und Indien (12).

Die Pathophysiologie der OSA ist gekennzeichnet durch wiederholten Verschluss der oberen Atemwege, hauptsächlich im Bereich des Oro- und Velopharynx, hervorgerufen durch das Kollabieren der Schlundmuskulatur (13)(14). Dadurch kommt es bei erhaltener oder gesteigerter Atemanstrengung zu einer verminderten Ventilation, gefolgt von einer Sauerstoffentsättigung des Hämoglobins, was zu einer Weckreaktion (Arousal) führen kann (13)(14). Als Ursachen für den Kollaps der oberen Atemwege werden verschiedene

Phänomene diskutiert (15). Adipositas, gemessen am *body mass index* (BMI) wurde in mehreren Studien als ein Hauptrisikofaktor identifiziert und im Detail konnte gezeigt werden, dass pro Einheit BMI Anstieges das *Odds Ratio* für das Entwickeln einer OSA bei 1,14 liegt (3). Ein Halsumfang von über 40 cm zeigte sich als noch besserer Prädiktor für das Vorliegen einer OSA (16). Weitere Hauptrisikofaktoren sind das männliche Geschlecht sowie das zunehmende Alter (8)(9).

Die sich wiederholenden Zyklen obstruktiver Apnoen haben eine Reihe von hämodynamischen, vegetativen und neurohumoralen schädlichen kardiovaskulären Effekte (17). So führt die vergebliche Atemanstrengung bei Verschluss der oberen Atemwege zu einem abrupten Abfall des intrathorakalen Druckes und damit zu einer Steigerung des transmuralen Druck und somit zu einer gesteigerten Nachlast (18). Auch steigert der negative intrathorakale Druck den venösen Rückstrom und damit die rechtsventrikuläre Füllung, was letztendlich zu einer erschwerten linksventrikulären Füllung durch die Verschiebung des Septums führt (19). Die verminderte linksventrikuläre Vorlast und die gesteigerte Nachlast führen beide zu einer Reduktion des Schlagvolumens (20).

Bei Vorliegen einer OSA kommt es über verschiedene pathophysiologische Wege zu einer verstärkten Sympathikus Aktivierung, wobei die intermittierende Hypoxie sicher die kennzeichnende Eigenschaft der OSA darstellt, hinzu kommen die schwankenden intrathorakalen Drücke und die wiederkehrenden Weckreaktionen des Körpers in Folge der Obstruktion, die die sympathische Aktivität weiter steigern (21)(17)(22)(23). Lundblad et. al konnte zeigen, dass in den Hirnstammarealen der dorsolateralen Pons, der rostroventrolateralen Medulla (RVLM) sowie der medullären Raphekerne sowohl funktionelle (Signalintensität medulläre Raphekerne: $-0,21 \pm 0,08$ vs. $0,15 \pm 0,06$; $p=$

der Apnoe und zum anderen durch den erhöhten Blutdruck, welcher sich sekundär durch die rezidivierenden Arousals, Hypoxien und einer erhöhten sympathischen Aktivität entwickelt zu einer gesteigerten Nachlast. Die im Rahmen einer physiologischen Atmung stattfindende Unterdrückung der sympathischen Aktivität durch pulmonale Dehnungsrezeptoren führt durch das Wegfallen während der Apnoe zu einer weiteren Entfesselung der sympathischen Aktivität und damit zu einer gesteigerten Herzfrequenz. Eine gesteigerte Nachlast, sowie eine erhöhte Frequenz führt zu einem gesteigerten myokardialen Sauerstoffbedarf und kann damit für eine akute Ischämie, Arrhythmien und langfristig zu einer Hypertrophie des Myokards prädisponieren. Ein dadurch erniedrigtes Schlagvolumen kann so zu einer weiteren Steigerung der sympathischen Aktivität führen. BP: Blutdruck; LV: Linksventrikulär; HR: Herzfrequenz; SNA: Aktivität des sympathischen Nervensystems; Pit: negativer intrathorakaler Druck.

Die durch die Apnoe induzierte Hypoxie und die darauffolgende Re-Oxygenierung bewirken vermehrten oxidativem Stress mit der Produktion von reaktiver Sauerstoffspezies, welche die Bioverfügbarkeit von Stickstoffmonoxid herabsenkt und die Produktion von Entzündungsmediatoren über die Aktivierung bestimmter Transkriptionsfaktoren steigert (29)(30). Patienten mit OSA zeigen erhöhte Spiegel an C-reaktivem Protein (CRP) und gesteigertem oxidativem Stress in Form von vermehrter reaktiver Sauerstoffspezies in neutrophilen Granulozyten im Unterschied zu einer vergleichbaren Kontrollgruppe (31)(32). Auch der Spiegel von Pentraxin-3 im Blut, der als spezifischer Marker für vaskuläre Entzündung angesehen wird, war bei mittel- bis schwergradiger OSA deutlich erhöht im Vergleich zu Probanden ohne OSA (33). Bei OSA Patienten mit zusätzlicher koronaren Herzkrankheit (KHK) zeigten sich erhöhte Werte von löslichen Adhäsionsmolekülen wie dem *intracellular adhesion molecule-1* (ICAM-1) (34). So wirken die sich wiederholenden Zyklen von Hypoxie und darauffolgender Re-Oxygenierung bei OSA Patienten auf verschiedenen Wegen auf die Schlüsselemente der endothelialer Dysfunktion negativ aus (35)(17).

Das Ziel einer Therapie der OSA ist der ungestörte Schlaf, der durch einen AHI von ≤ 15 Events/Stunde und die Abwesenheit von Symptomen (z.B. Tagesschläfrigkeit) gekennzeichnet ist, sowie die Reduktion der schädlichen kardiovaskulären Effekte (17). Die am häufigsten angewandte Therapieoption, vor allem für die mittleren bis schweren Formen, ist die Überdruckbeatmung mittels Atemmaske in der Nacht, mit sogenanntem *continuous positive airway pressure* (CPAP), durch deren Druck die Atemwege offengehalten werden (2)(15). Die CPAP Therapie reduziert effektiv die respiratorischen Events und Hypoxien in der Nacht und damit einhergehend die Entzündungsmediatoren im Blut (36). Sowohl die sympathische Muskelaktivität als auch die funktionell und anatomischen Veränderungen des Hirnstamms waren nach einer Therapie mit CPAP über 6 Monate reversibel (26)(37). Außerdem konnte gezeigt werden, dass eine effektive Therapie mittels CPAP sowohl die Tagesschläfrigkeit vermindert, die Lebensqualität steigert als auch den Blutdruck senkt (4)(38). Zudem zeigten sich eine Reihe der obengenannten negativen Effekte auf die endotheliale Dysfunktion reversibel unter CPAP Therapie (29)(33).

1.2 Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes Atmung

Die zentrale Schlafapnoe (CSA) mit Cheyne-Stokes-Atmung (CSB) gehört gemäß der ICSD-3 zu der nicht- hyperkapnischen Form der zentralen Schlafapnoesyndrome (2). Diese Syndrome sind gekennzeichnet durch zentrale Apnoen oder Hypopnoen, denen eine Beeinträchtigung der Atmungsregulation und/oder der Weiterleitung der Signale auf das muskuläre System zugrunde liegt, sodass trotz offener Atemwege kein oder nur verminderter Atemfluss mit darauffolgender Sauerstoff Entsättigung im Blut stattfindet (2). Über die gesamte Dauer des verminderten oder nicht vorhandenem Atemflusses fehlt

die inspiratorische Atemanstrengung und auch Zeichen der paradoxen Atmung (entgegengesetzte Bewegung des Abdomens und Thorax zur intrathorakalen Drucksteigerung) wie sie bei den obstruktiven Atemstörungen vorkommen (39). Die CSA mit CSB ist gekennzeichnet durch das charakteristische crescendo- decrescendo Atemmuster zwischen den zentralen Apnoen- und/ oder Hypopnoen (40). Für die genaue Definitionen zur Bewertung als zentrales Ereignis und als CSB siehe Kapitel 2.3 Kardiorespiratorische Polygraphie.

Zur Diagnose einer CSA mit CSB müssen gemäß der ICSD-3 neben einer auffälligen Polysomnographie mit einem Befund von ≥ 5 zentraler Apnoen/Hypopnoen pro Stunde und einem insgesamt zentralen Anteil der respiratorischen Ereignisse von mehr als 50%, auch entweder eine Herzinsuffizienz, Vorhofflattern/-flimmern oder eine neurologische Erkrankung als Grunderkrankung vorliegen (2)(39). Des Weiteren darf die Erkrankung nicht durch eine andere Schlafstörung oder durch eingenommene Medikamente (z.B. Opioide) erklärt werden können (2). Die Unterscheidung zwischen zentralen und obstruktiven Apnoen/ Hypopnoen muss mittels Induktionsplethysmographie des Abdomens und Thorax oder entsprechendem Verfahren sichergestellt sein und die Messung des Atemflusses anhand eines nasalen Staudrucksensors erfolgen (2)(39). Klinisch geben die Patienten eher unspezifische Symptome wie Ein-/ Durchschlafstörung, häufiges nächtliches Erwachen, Tagesschläfrigkeit und Schnarchen an (2). Ebenfalls können auch spezifische Symptome wie das Aufwachen mit Dyspnoe oder beobachtete Atempausen, welche dennoch im Einzelfall von bestehenden Grunderkrankungen schwer zu unterscheiden sind, auftreten (2). Insbesondere bei chronischen HI Patienten lässt sich eine CSA häufig nicht alleine anhand einer vorliegenden Tagesschläfrigkeit vermuten, da dieses Symptom auch bei der HI selbst häufig vorkommt (41).

Am häufigsten kommt die CSA mit CSB bei Patienten mit HI vor, dazu mehr im Kapitel 1.5 Zusammenspiel Schlafapnoe und Herzinsuffizienz (2). Des Weiteren findet man CSA mit CSB bei Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz und bei Patienten mit ischämischen Schlaganfall, besonders in der Frühphase nach dem Infarkt (42)(43).

Daneben gibt es die idiopathische oder auch primäre CSA, deren Ätiologie und Pathophysiologie bisher noch ungeklärt ist (44). Die Diagnose ist letztendlich eine Ausschlussdiagnose, die erst nach gründlicher Untersuchung auf andere bekannte Ursachen für eine CSA, gestellt werden kann (44). Bei diesem Krankheitsbild findet man nicht das charakteristische CSB crescendo- decrescendo Atemmuster und die zentralen Schlafapnoen treten häufig isoliert oder aber mehrere aufeinanderfolgend auf (44). Die nächtlichen Atemstillstände führen zu Weckreaktion und zu dem Gefühl von Luftnot, was eine Schlaffragmentierung mit Reduktion der Schlafqualität zur Folge hat und so zu starker Müdigkeit bis hin zur Tagesschläfrigkeit führt (45). Es handelt sich bei der idiopathischen CSA um eine seltene Erkrankung, die am häufigsten bei Personen mittleren Alters auftreten, vermutet wird ein höheres Auftreten bei Männern (2). Zur Therapie liegen bisher nur klinische Fallbeschreibungen vor und bisher keine Studien, die den Nutzen dieser Verfahren belegt (2). So besteht weitgehende Unklarheit über die Epidemiologie und optimale Therapie dieses Krankheitsbildes (2).

1.3 Chronische Herzinsuffizienz

Die chronische HI ist definiert als Unfähigkeit des Herzens den Körper mit ausreichend Blut und damit Sauerstoff zu versorgen und so den Stoffwechsel in Ruhe- und/ oder Belastung adäquat aufrechtzuerhalten (46). In einer erweiterten Definition nach Jackson ist die HI eine Multisystemerkrankung mit kardialer, muskuloskelettaler und renaler

Funktionseinschränkung, sowie einem stimulierten Sympathikotonus und komplexen neurohumoralen Veränderungen (47).

Klinisch definiert sich die HI durch typische Symptome, wie Dyspnoe oder Leistungsminderung, sowie durch für eine HI spezifische Zeichen wie z.B. einem erhöhten jugularvenösen Druck und eher unspezifischen Zeichen wie peripherer Flüssigkeitsansammlung im Gewebe (48)(49).

Die HI ist eine der häufigsten internistischen Erkrankung, deren Inzidenz und Prävalenz mit fortschreitendem Alter deutlich zunimmt (50). So wird die Prävalenz in der Gesamtbevölkerung auf bis zu 2% geschätzt und in der Population ≥ 65 Jahren auf über 10% (51).

Man kann eine chronische HI unterteilen in entweder Links- oder Rechtsherzinsuffizienz oder wenn beide Herzhälften betroffen sind, spricht man von einer globalen HI (46). Weiter unterteilt man die HI nach Genese der funktionellen Störung in eine HI mit reduzierter linksventrikulärer Ejektionsfraktion (HF_rEF) bei einer linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) von $< 40\%$, oder in eine HI mit erhaltener linksventrikulären Ejektionsfraktion (HF_pEF) bei einer LVEF von $\geq 50\%$ und zur Diagnosestellung zwingend erhöhten B-Typ Natriuretischen Peptide (BNP $> 35\text{pg/ml}$ und NT-proBNP $> 125\text{pg/ml}$), sowie mindestens einer echokardiografisch gesicherten strukturellen (linksventrikuläre Hypertrophie und/oder eine linksatriale Dilatation) oder funktionellen Störungen (diastolische Dysfunktion) des linken Ventrikels (48). Ist die LVEF leicht- bis mittelgradig eingeschränkt (40- 50%) und sind die weiteren Kriterien wie bei einer HF_pEF erfüllt, spricht von einer HI mit mittlerer Einschränkung der LVEF (HF_{mr}EF) (48).

Die häufigsten Ursachen für eine chronische HI sind in der westlichen Welt mit insgesamt 70- 90% die koronare Herzkrankheit (KHK) und die arterielle Hypertonie, sowie die Kombination aus beiden (49). Weitere Ursachen sind die Nicht- ischämische Kardiomyopathie (z.B. eine dilatative Kardiomyopathie infektiöser Genese), Arrhythmien, erworbene oder angeborene Klappenerkrankungen oder andere Strukturdefekte des Herzens, sowie weitere seltenere Ursachen (49).

Pathophysiologisch beginnt eine chronische HI grundsätzlich mit einer Schädigung des Myokards aufgrund von Druck- bzw. Volumenbelastung oder einem Gewebeverlust bei ischämisch bedingter HI (46). Dies führt zu einer Verminderung der linksventrikulären Funktion, was Mechanismen in Gang setzt wie z.B. die Stimulation des sympatho-adrenergen System oder des Renin- Angiotensin- Aldosteron- Systems (RAAS), die kurzfristig über eine Verbesserung des Herz- Minutenvolumens gegenregulieren, aber langfristig schädlich auf das Myokard wirken und damit zu einer Verschlimmerung bzw. einer Manifestation der HI führen und somit Therapieansätze darstellen (52)(50).

Die gängigste Einteilung der Stadien der chronischen HI erfolgt entsprechend der Empfehlungen der *New York Heart Association* (NYHA) anhand der körperlichen Leistungsfähigkeit, so bedeutet NYHA Stadium I eine Herzerkrankung ohne körperliche Limitation/Dyspnoe und ein NYHA Stadium IV Beschwerden/Dyspnoe selbst in Ruhe und zwischen den beiden genannten Stadien kann entsprechend abgestuft werden (46).

Besteht der begründete klinische Verdacht auf eine HI und hat die weitere Basisdiagnostik (Labor und 12- Kanal- Elektrokardiogramm (EKG)) keine andere Ursache ergeben, so ist die Echokardiografie das erste Mittel der Wahl zum Nachweis einer kardialen Funktionsstörung und kann direkt zwischen systolischer und diastolischer HI unterscheiden und Auskunft über die Schwere der HI geben, sowie Erkenntnisse

liefern über Ursache der HI (z.B. Klappenvitien) und damit wegweisend für die weitere Diagnostik und Therapie sein (46)(49).

Eine Vielzahl von Grunderkrankungen können zu einer chronischen HI führen und einige dieser ursächlichen Erkrankungen sind reversibel oder behandelbar (53). Daher sollte die zugrundeliegende Erkrankung identifiziert und exakt diagnostiziert und bei Möglichkeit kausal, ggf. auch invasiv (z.B. kardiale Resynchronisation oder Klappenrekonstruktion/Klappenersatz) therapiert werden (53)(54). Die Therapie relevanter Risiko- und Prognosefaktoren in Form von medikamentöser und nicht-medikamentöser (körperliche Aktivität, Lebensstiländerung) Maßnahmen stellen weitere Säulen in der Behandlung dar (46). Zu den wichtigsten prognostisch relevanten Faktoren gehören kardiovaskuläre Begleiterkrankungen, chronische Niereninsuffizienz, Diabetes mellitus, maligne Erkrankungen, Depression, Atemwegserkrankung, Anämie, sowie Lebensstilfaktoren wie Rauchen (48). Medikamentös bilden Substanzen der *Angiotensin-Converting-Enzym* (ACE) Inhibitoren und der Beta-Rezeptorenblocker das Grundelement zur Behandlung der HFrEF (48)(55). Bestehen weiterhin Symptome und ist die LVEF $\leq 35\%$ wird ein Aldosteron-Rezeptor-Antagonist empfohlen (48). Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber ACE-Inhibitoren oder Aldosteron-Rezeptor-Antagonisten werden diese durch Angiotensin-Rezeptor-Blocker, auch Sartane genannt, ersetzt (48). Eine neue Verbindung, bestehend aus Valsartan und Sacubitril, einem Neprilysin-Inhibitor, hat Vorteile gegenüber einem ACE-Inhibitor (Enalapril) bezüglich einer verminderten kardialen Mortalität und einem reduzierten Risiko für Hospitalisierung aufgrund der HI, gezeigt und wird nun bei weiterhin symptomatischen HFrEF Patienten als Ersatz für eine Therapie mit ACE-Inhibitoren mit einer I-Empfehlung befürwortet (56)(48). Liegt die Herzfrequenz ≥ 70 Schläge/Minute bei bestehendem Sinusrhythmus und einer Hospitalisierung aufgrund der HI, so wird der

Einsatz von Ivabradin, einem Schrittmacherkanal- Inhibitor (HCN4 aus der HCN-Kanal-Gruppe) empfohlen (IIa-Empfehlung) (48). Für HI Patienten, die eine QRS-Zeit ≥ 130 ms im Sinusrhythmus aufweisen, wird die Evaluation für den Einbau eines biventrikulären Schrittmacher-Systems für die kardiale Resynchronisationstherapie empfohlen (48). Diuretika werden zusätzlich zu den obengenannten Medikamenten bei bestehenden Symptomen oder Zeichen einer Stauung empfohlen und sollen dem klinischen Status des Patienten entsprechend moduliert werden und können bei asymptomatischen und euvoläm bzw. hypovolämen Patienten auch pausiert werden (48). Zur medikamentösen Therapie der HFpEF gibt es derzeit keine spezifischen empfohlenen Substanzen und so beschränkt sich die Empfehlung auf die medikamentöse Behandlung der Risikofaktoren und relevanten Komorbiditäten (46). Bei weiterhin bestehender Symptomatik gilt es weitere Therapieoptionen wie der Einbau eines mechanischem Herzunterstützungssystems oder die Herztransplantation bei ansonsten guter extrakardialer Prognose in Erwägung zu ziehen (48).

1.4 Mitralklappeninsuffizienz

Die Mitralklappeninsuffizienz (MI) stellt die zweithäufigste Klappenerkrankung bei hospitalisierten Patienten dar, sowie die häufigste Klappenpathologie in der Allgemeinbevölkerung (57)(58). Die Prävalenz steigt mit zunehmendem Alter stark an, dahingehend, dass über 10% der >75-Jährigen eine klinisch relevante MI aufweisen (58)(59).

Die MI wird anhand der Pathogenese in eine primäre (degenerative) Form, bei der die Klappenanteile (Segel, Chordae, Papillarmuskeln) selbst Ursache für die Insuffizienz sind, und in eine sekundäre (funktionelle) Form, bei der die Insuffizienz Folge einer

Erkrankung des linken Ventrikels ist, unterteilt (60)(59). Die primäre Form ist die häufigere Form der MI bei einer älter werdenden Bevölkerung in den Industriestaaten (57). Die Genese der primären MI kann vielfältig sein: In diesem Sinne kann ein Mitralklappenprolaps bei einer Sehnenfadenruptur, ein ischämisches Ereignis mit Ruptur eines Papillarmuskels, aber auch eine Bindegewebserkrankung wie dem Marfan-Syndrom oder eine infektiöse Endokarditis mit Zerstörung der Segel zu einer primären Insuffizienz führen (60)(61).

Bei der sekundären, funktionellen MI ist die Klappe in ihrer Struktur erhalten. Die Insuffizienz entsteht aufgrund einer geometrischen Veränderung des linken Ventrikels durch eine zugrunde liegende Dilatative Kardiomyopathie oder eine KHK (60)(61). Auch eine Vergrößerung des linken Vorhofs, z.B. ausgelöst durch Vorhofflimmern, kann zu einer Dilatation des Mitralklappenannulus führen (sog. *atrial functional mitral regurgitation*) (62). Die sekundäre Insuffizienz ist letztlich die Folge einer Imbalance zwischen dem Halteapparat und der Schließkraft der Klappe bei häufig eingeschränkter systolischer Funktion des linken Ventrikel (60)(63). Auch bestehen bei älteren Patienten zu der funktionellen MI auch häufig noch degenerative Veränderungen an der Klappe, sodass eine Kombination aus primärer und sekundärer Genese vorliegt (64)(65). Alle Formen führen zu einem Rückfluss des Blutes aus dem linken Ventrikel in den linken Vorhof während der Systole, hervorgerufen durch den Druckgradienten zwischen dem linken Ventrikel und linkem Vorhof (64). Dabei wird das Regurgitationsvolumen bestimmt durch die Regurgitationsgröße der Insuffizienz, dem Druckgradienten über der Klappe und der Dauer der Systole (64).

Die chronische MI führt zu einer linksventrikulären Volumenüberladung mit in Gangsetzung von Umbauprozessen hin zu einer exzentrischen Hypertrophie des linken

Ventrikels (66). Die zunehmende Compliance des linken Vorhofs kann das Regurgitationsvolumen ohne einen linksatrialen Druckerhöhung und einem Rückstau in den Lungenkreislauf zu Beginn der Erkrankung kompensieren (60). Dieser hämodynamische Zustand kann meist für einige Zeit kompensiert werden und sich klinisch asymptomatisch darstellen (67).

Die exzentrische Hypertrophie des linken Ventrikel führt zu einer systolischen und diastolischen Belastung für das Myokard bei hohem Radius-Wanddicken-Verhältnis (60). Im Verlauf setzen sich weitere neurohumorale Mechanismen in Gang (z.B. RAAS) und die Sympathikusaktivität in Form einer erhöhten Norepinephrin Ausschüttung steigt (46)(68)(69). Dazu führt die chronische Volumenüberlastung zu einem Verlust an Myofibrillen, was in einer verminderten Kontraktilität und einer fehlenden konzentrischen Hypertrophie des Myokards mündet (70)(69). Bei dieser dauerhaft erhöhten Belastung des Myokards und den oben genannten Umbauprozessen kann es letztlich zu einer Erschöpfung der beschriebenen Kompensationsmechanismen kommen, so dass das erhöhte Volumenangebot nicht mehr kompensiert werden kann und damit die Nachlast steigt, das Blut sich in den linken Vorhof und den Lungenkreislauf zurückstaut mit der Folge einer Erhöhung des pulmonalen Druckes (46)(60). Dieser Mechanismus kann letztlich in einer chronischen HI münden (60)(46).

Die ersten Symptome einer chronischen MI sind häufig eine reduzierte körperliche Belastbarkeit und Dyspnoe (60). Ferner entwickeln die Patienten, wenn nicht schon bestehend, im Verlauf atriale Tachykardien (Vorhofflimmern/-flattern), welche durch die dauernde Volumenbelastung des linken Vorhofs bei einer chronischen MI entstehen können (71)(60). Die MI stellt einen dynamischen Zustand dar, deren Prognose abhängig

vom Alter, den kardialen Komorbiditäten und vor allem der linksventrikulären Pumpfunktion des Patienten stark variieren kann (71).

Die transthorakale Echokardiografie (TTE) ist die grundlegende Untersuchung zur Bestätigung einer MI, Beurteilung der Genese, in der Graduierung des Schweregrads und Abschätzung der Prognose der Erkrankung (59)(61)(72). In der Beurteilung der Insuffizienz werden verschiedene quantitative Kriterien, wie das Regurgitationsvolumen und die effektive Regurgitationsfläche (EROA) mit qualitativen Beurteilungen wie z.B. der optischen Darstellung der Klappenmorphologie mit potentiell *Flail Leaflet* oder einem Koadaptionsdefekt und der Beurteilung des Regurgitationsflusses zur Unterscheidung zwischen zentralem oder exzentrischem Jet über der Klappe in der Doppleruntersuchung kombiniert (73)(59)(72). Da das Regurgitationsvolumen sich je nach hämodynamischen Zustand variabel präsentieren kann, ist es wichtig Faktoren wie Vor- und Nachlast, Blutdruck und Herzfrequenz in der Beurteilung zu berücksichtigen (72). Weitere semiquantitative Kriterien der TTE sind die *Vena Contracta* Weite oder der pulmonal-venöse Flussumkehr in der Systole oder die Geschwindigkeit des Bluteinfluss (E-Welle), die weitere Bausteine in der Beurteilung der Schwere der MI darstellen (59)(72). Da sich die Insuffizienz je nach hämodynamischer Situation variabel präsentieren kann, kommt der Echokardiografie unter Belastung (z.B. Fahrradfahren oder *Handgrip* Belastung) eine wichtige Rolle zu um z.B. eine in Ruhe mittelgradige Insuffizienz auf ihre hämodynamische Relevanz hin zu überprüfen (72). So konnte gezeigt werden, dass bei >30% der Patienten mit primärer oder sekundärer MI eine dynamische Komponente vorliegt (74)(75). Bei Patienten mit ischämischer Genese der MI und einer linksventrikulären Dysfunktion konnte gezeigt werden, dass eine deutliche Zunahme der MI unter Belastung (z.B. EROA >13 mm) mit einer signifikant höheren Mortalität und einer Verschlechterung der HI assoziiert ist (76)(72). In einer Studie mit

159 Patienten mit sekundärer MI zeigte sich zusätzlich, dass das Auftreten einer belastungsinduzierten pulmonalen Hypertension prognostisch ungünstig ist und mit einer signifikant höheren Inzidenz an kardialen Ereignissen über einen Zeitraum von 4 Jahren ($40 \pm 7\%$ vs. $20 \pm 5\%$; $p < 0,0001$) und einer über 5-fach höheren kardialen Mortalität vergesellschaftet ist und somit zur weiteren Risikoeinschätzung der Patienten dienen kann (77). Zur echokardiografischen Beurteilung der sekundären MI ist die Bestimmung der linksventrikulären Volumina und der Geometrie des linken Ventrikels (z.B. Sphärizität) essentiell (59)(72). Die Bestimmung linksventrikulärer Volumina oder Diameter (z.B. enddiastolischer Diameter des linken Ventrikels im Verhältnis zur Körperoberfläche) haben darüber hinaus zusammen mit der Quantifizierung der Funktionseinschränkung (z.B. LVEF) eine prognostische Relevanz und sind wesentliche Kriterien im Entscheidungsprozess für Interventionen an der insuffizienten Klappe (59)(78)(61). Die transösophageale Echokardiografie (TEE) sollte zusätzlich durchgeführt werden bei inkongruenten Befunden der TTE zur klinischen Symptomatik, sowie zur genaueren qualitativen Beschreibung der Insuffizienz und Klappenmorphologie und damit letztlich zur Abschätzung der Machbarkeit einer chirurgischen oder perkutanen Intervention (60)(79)(72).

Bei Patienten mit einer symptomatischen, primären MI, stellt die operative Intervention den Goldstandard dar (80)(61). Die chirurgische Rekonstruktion der Klappe ist dem Klappenersatz vorzuziehen, da diese im Vergleich zum Klappenersatz eine niedrigere perioperative Mortalität, bessere Überlebenschancen, eine verbesserte postoperative linksventrikuläre Funktion und eine niedrigere Langzeitmorbidity aufweist (61). Neben der Symptomlast sind die wichtigsten Prädiktoren für das postoperative Outcome (30 Tage Mortalität und Langzeit Mortalität) das Alter des Patienten, das Vorliegen von

Vorhofflimmern, die präoperative linksventrikuläre Funktion, sowie das Vorliegen einer pulmonalen Hypertension und die technische Reparierbarkeit der Klappe (81)(61).

Relevante Komorbiditäten, so z.B. eine vorliegende HI mit eingeschränkter linksventrikulärer Funktion erhöhen das Operationsrisiko maßgeblich und stellen häufig eine Kontraindikation zur chirurgischen Intervention dar (82)(83). So zeigte sich, dass bis zu 50% der symptomatischen hospitalisierten Patienten mit hochgradiger MI einer chirurgischen Intervention nicht zugeführt werden konnten (84). Diese Patienten wiesen häufig eine sekundäre MI auf als Folge einer vorbestehenden systolischen Funktionsstörungen des linken Ventrikels mit einhergehender schlechter Prognose (84)(83).

Die perkutane Mitralklappenintervention stellt eine Therapieoption für Patienten mit HI und überwiegend sekundärer MI dar und wird von den Leitlinien der Europäischen Gesellschaft für Kardiologie (ESC) aktuell mit einer IIb-Empfehlung versehen (85)(83)(86). Die Indikation zur perkutanen Klappenintervention bei primärer MI kommt bei Patienten in Betracht, bei denen eine chirurgische Versorgung mit einem hohen Operationsrisiko vergesellschaftet ist (86). Ein hohes Operationsrisiko liegt vor bei einer hochgradig eingeschränkten LVEF ($\leq 30\text{-}35\%$), relevanten Komorbiditäten oder bei fortgeschrittenem Alter und kann zum Beispiel mit dem sogenannten „EuroSCORE“ oder „*The Society of Thoracic Surgeons*“- Score abgeschätzt werden (86). Das am häufigsten angewandte perkutane Klappenintervention ist das MitraClip Verfahren (Abbott Vascular, Ca, USA), welches (Stand ESC Kongress 2017) weltweit in mehr als 50.000 Patienten und (Stand März 2019) nach Angaben des Herstellers mittlerweile in über 80.000 Patienten angewendet wurde (78). Hierbei werden Katheter-interventionell die zwei Segel der insuffizienten Mitralklappe mittels Clip zusammengefügt (82). Die

Indikation zur MitraClip Implantation wird individuell in einem interdisziplinären Herzteam gestellt (87)(86). Hierfür wird neben den oben aufgeführten patientenseitigen Kriterien auch die morphologische Klappenanatomie berücksichtigt, anhand derer der Erfolg einer MitraClip Implantation abgeschätzt werden kann (87)(86). Es konnte gezeigt werden, dass das MitraClip Verfahren bei Patienten mit reduzierter linksventrikulärer Funktion die funktioneller MI verringert, was zu einer signifikanten Reduktion des linksventrikulären Volumens und einer Reduktion von HI Symptomen führt (88)(83). Auch konnte bei Patienten mit schwer eingeschränkter LVEF und funktioneller MI eine Verbesserung der klinischen Symptomatik (Reduktion des NYHA Stadiums) ein Jahr nach MitraClip Intervention gezeigt werden (89). Eine randomisiert kontrollierte Studie aus den Vereinigten Staaten und Kanada untersuchte über einen Zeitraum von 24 Monaten die klinische Effektivität und Sicherheit des MitraClip Verfahren bei symptomatischen HI Patienten mit mittlerer bis schwerer sekundärer MI (90). Insgesamt wurden 614 Patienten eingeschlossen, von denen rund die Hälfte als Kontrollgruppe die bestmögliche Pharmakotherapie erhielten und die andere Hälfte zusätzlich zur medikamentösen Therapie die Intervention mittels MitraClip Verfahren (90). Das MitraClip Verfahren zeigte sich als sicheres Verfahren mit einer Quote von 96,6% Abwesenheit von Geräte assoziierten Komplikationen im Zeitraum von 12 Monaten bei einer vordefinierten Sicherheitsgrenze von 88,0% ($p < 0.001$ im Vergleich zum vordefinierten Sicherheitsziel) (90). Für den primären klinischen Wirksamkeitsendpunkt, Hospitalisierung aufgrund der HI, zeigte sich in der Kontrollgruppe im Zeitraum von 24 Monaten eine Quote von 67,9% pro Patientenjahr im Vergleich zur Interventionsgruppe mit 35,8% ein signifikantes Ergebnis (Hazard Ratio: 0,53; 95% Konfidenz Intervall (KI): 0,40 zu 0,70; $p < 0,001$) siehe Abb. 2 (90). Auch der Tod jedweder Ursache trat in der Interventionsgruppe im Zeitraum von 24 Monaten mit 29,1% seltener auf als in der

Kontrollgruppe mit 46,1% (Hazard Ratio: 0,62; 95% KI: 0,46 zu 0,82; $p < 0,001$) (90). Aufgrund der hohen periprozeduralen Sicherheit und der Möglichkeit den MitraClip intraprozedural zu bergen, kann das MitraClip Verfahren auch als „Ultima ratio“ bei hochsymptomatischen Patienten (rezidivierende kardiale Dekompensationen, persistierende Dyspnoe), die medikamentös nicht zu stabilisieren sind und keine alternative chirurgische Option haben, Anwendung finden (86).

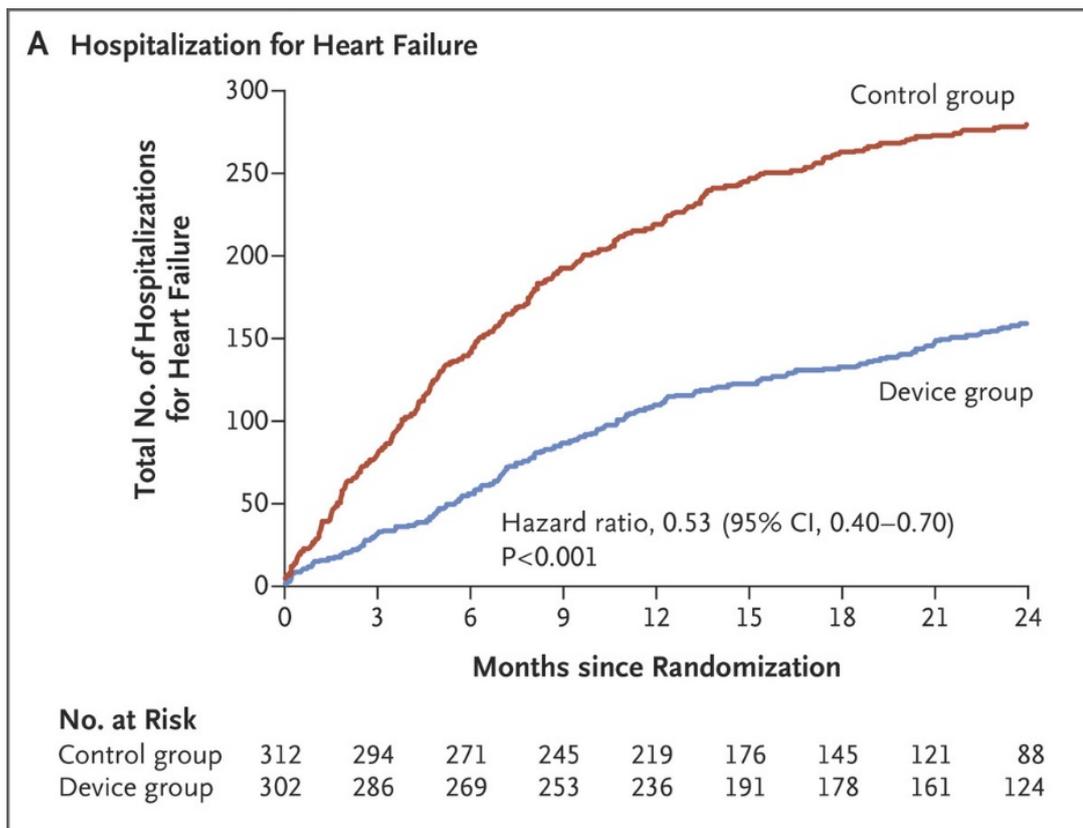


Abb. 2: Primäre Effektivität des perkutanen MitraClip Verfahren (90). Insgesamt 614 Patienten (302 in der Interventions- und 312 in der Kontrollgruppe) wurden in die Studie eingeschlossen. Die Grafik zeigt die kumulative Inzidenz der Hospitalisierung aufgrund der HI in der Gruppe, die eine perkutane MitraClip Intervention erhielten (Interventionsgruppe) und der Gruppe, die leitliniengerechte medikamentöse Therapie erhielten (Kontrollgruppe) über einen Zeitraum von 24 Monaten nach Randomisierung. Es traten insgesamt 160 Hospitalisierung in der Interventionsgruppe (in 92 Patienten) auf und 283 Hospitalisierung in der Kontrollgruppe (in 151 Patienten). Reproduced with permission from (GW Stone et al. N Engl J Med 2018; 379:2307-2318.), Copyright Massachusetts Medical Society.

1.5 Zusammenspiel Schlafapnoe und Herzinsuffizienz

Die Prävalenz der OSA liegt mit 12- 26% bei Patienten mit HI höher als in der Allgemeinbevölkerung wenn ein AHI ≥ 15 als Grenzwert betrachtet wird (91)(92).

Die im Kapitel 1.1 Obstruktive Schlafapnoe aufgeführten begünstigenden Effekte der endothelialen Dysfunktion manifestierten sich auch in einer groß angelegten prospektiven Longitudinalstudie zur Entwicklung von KHK und HI (93). Die OSA erwies sich dabei als signifikanter Prädiktor für koronarkardiale Ereignisse bei Männern ≤ 70 Jahren mit einem bereinigtem Hazard Ratio von 1,10 pro 10 Einheiten AHI Anstieg (93). Männer mit einem AHI ≥ 30 entwickelten mit 58% höherer Wahrscheinlichkeit eine HI als die Probanden mit einem AHI < 5 (93). Liegt bei einem Patienten bereits eine KHK vor so kann die OSA mit ihren Effekten wie z.B. der Hypoxie, dem negativen intrathorakalen Druck, sowie der arteriellen Hypertonie zu einer Verschlimmerung des Sauerstoffmissverhältnis von Angebot und Nachfrage im Myokard führen und damit eine linksventrikuläre Dysfunktion und eine HI begünstigen, sowie die Myokardregeneration nach einem ischämischen Ereignis beeinträchtigen (94).

Der durch eine OSA stark erhöhte Sympathikotonus kann am Myokard zu einer Myozytennekrose und -apoptose führen, sowie die adrenergen Beta-Rezeptoren herunterregulieren und desensitivieren, sowie arrhythmogen wirken (95)(96)(97). Ein weiterer vermittelnder Faktor für Arrhythmien der OSA ist der negative tracheale Druck während der Apnoephasen, welcher im Tiermodell (Schweine) die atriale Refraktärzeit deutlich verkürzt hat und durch eine gesteigerte Aktivierung des Nervus Vagus die Anfälligkeit für Vorhofflattern erhöhte (98). Weitere Beobachtungsstudien konnten nicht nur eine deutliche Assoziation zwischen OSA und Vorhofflattern feststellen, sondern

auch einen verminderten Therapieerfolg einer antiarrhythmischen pharmakologischen oder katheterinterventionellen Therapie bei bestehender OSA (99).

Die Therapie der Wahl bei OSA Patienten mit und ohne HI stellt die CPAP Therapie dar, auch wenn der Effekt auf die Mortalität wissenschaftlich noch nicht abschließend geklärt ist (30). Positive Effekte der CPAP Therapie zeigten sich in einem longitudinalen Studiendesign mit 449 OSA Patienten ohne HI (364 Patienten mit CPAP Therapie vs. 85 ohne CPAP Therapie) mit der CPAP Therapie als unabhängiger protektiver Faktor (Hazard Ratio: 0,36; 95% KI: 0,21- 0,62; $p < 0,001$) für das Auftreten kardiovaskulärer Ereignisse, sowie mit einer absoluten Risikoreduktion der CPAP Therapie von 28,5% für das ereignisfreie Überleben in 10 Jahren (100). Die bisher größte randomisierte kontrollierte Studie (n=2717) zum Nachweis protektiver Effekte einer CPAP Therapie bei OSA Patienten konnte dieses Ergebnis nicht bestätigen und zeigte keinen signifikanten Unterschied (Hazard Ratio mit CPAP: 1,10; 95% KI: 0,91- 1,32; $p = 0,34$) für kardiovaskuläre Ereignisse als primären Endpunkt (101). In der Studie konnte lediglich eine reduzierte Tagesschläfrigkeit, vermindertes Schnarchen und eine verbesserte gesundheitsbezogene Lebensqualität und Stimmung durch die CPAP Therapie als signifikant beobachtet werden (101). Mögliche Ursachen für die überraschenden neutralen Ergebnisse dieser groß angelegten multizentrischen Studie sind eine geringe durchschnittliche Tragezeit des CPAP Gerätes von lediglich 3,3 Stunden pro Nacht, dem methodischen Ausschluss von Patienten, die an starker Tagesschläfrigkeit (ESS >15), wiederkehrender Hypoxämie in der Nacht (Sauerstoffsättigung <80% in >10% der Aufzeichnungszeit), sowie bei Vorliegen einer CSB und damit Patienten mit einer potentiell schweren OSA (101). Auch der mittlere Beobachtungszeitraum von durchschnittlich 3,7 Jahren kann eine mögliche Ursache für den ausbleibenden Effekt einer CPAP Therapie auf die primären Endpunkte sein (101). In zwei kleineren Studien

(n=24 und n=55) mit HI Patienten und Vorliegen einer OSA zeigte die CPAP Therapie eine Verbesserung der LVEF ($25,0 \pm 2,8\%$ zu $33,8 \pm 2,4\%$; $p < 0,001$), eine Reduktion des end-systolischen linksventrikulären Durchmesser ($54,5 \pm 1,8\text{mm}$ zu $51,7 \pm 1,2\text{mm}$; $p = 0,009$), sowie eine Reduktion des durchschnittlichen systolischen Blutdruck am Tag ($126 \pm 6\text{mmHg}$ zu $116 \pm 5\text{mmHg}$; $p = 0,02$) nach einmonatiger CPAP Therapie, sowie einer verminderten Aktivität des sympathischen Nervensystems, gemessen an der Reduktion der nächtlichen Norepinephrine Ausscheidung im Urin ($\Delta -9,9 \pm 3,6\text{nmol/mmol Kreatinin}$ zu $\Delta 1,6 \pm 3,7\text{nmol/mmol Kreatinin}$; $p = 0,036$) nach 3 Monaten CPAP Therapie im Vergleich zur Kontrollgruppe (102)(103). In einer weiteren Studie zum Effekt der CPAP Therapie auf die Mortalität und kardiovaskuläre Ereignisse wurden bei 88 Patienten mit HI und einer mittelgradigen bis schweren OSA ein deutlich erhöhtes Risiko für Tod oder Hospitalisierung in der Kontrollgruppe ohne CPAP Therapie (Hazard Ratio: 2,03; 95% KI: 1,07- 3,68; $p = 0,030$), sowie in der CPAP Gruppe mit der geringeren Compliance (durchschnittlichen Tragezeit: 3,5h) (Hazard Ratio: 4,02; 95% KI: 1,33- 12,2; $p = 0,014$) über einen Beobachtungszeitraum von $25,3 \pm 15,3$ Monaten festgestellt (104).

Die klassischen klinischen Eigenschaften von OSA Patienten mit Übergewicht und starker Tagesschläfrigkeit, sind bei HI Patienten deutlich seltener anzutreffen als bei OSA Patienten ohne HI (30)(105). Der erhöhte Sympathikotonus bei einer vorliegenden HI wird als eine Erklärung für die fehlende Tagesschläfrigkeit vermutet (106). In der Pathogenese der OSA wird bei HI Patienten die nuchale und pharyngeale Flüssigkeitsansammlung als ein weiterer Faktor vermutet, die vor allem durch eine Flüssigkeitsverschiebung aus der unteren Extremität in den oberen Körperanteil durch die waagerechte Schlafposition in der Nacht verstärkt wird (107). So konnten in einer Studie von Yumino et al. signifikante Korrelationen zwischen der Flüssigkeitsverschiebung aus der unteren Extremität in der Nacht und der Zunahme des Nackenumfangs und einer

damit einhergehenden Zunahme der OSA gezeigt werden (108). CPAP verbesserte die OSA in Zusammenschau mit einer Verhinderung der Zunahme des Nackenumfanges (108). Diese Studie zeigte auch eine signifikante Korrelation zwischen der Flüssigkeitsverschiebung und der Schwere der zentralen Schlafapnoe, so dass das Phänomen der Flüssigkeitsverschiebung aus der unteren Extremität ein Aspekt ist, der Erklärung für die Pathogenese der OSA und der CSA bietet (108).

Für die CSA mit CSB Atmung konnte gezeigt werden, dass die Bestimmung respiratorischer Ereignislängen ein geeigneteres Verfahren zur Bestimmung der Schwere der CSA als der AHI darstellt und dass die zentralen respiratorischen Ereignislängen mit der kardialen Funktion korrelieren, der AHI hingegen nicht (109)(110)(111). Auch für die OSA konnte dieser Zusammenhang zwischen steigenden respiratorischen Ereignislängen bei sich verschlechternder kardialen Funktion bei HI Patienten gefunden werden (112)(113). Auch korrelierten bei HI Patienten der Grad der pulmonalen Stauung (gemessen am Lungenkapillar-Verschlussdruck (PAWP)) mit den respiratorischen Ereignislängen der OSA (112).

Die zwei größten Studien zur Epidemiologie der CSA mit CSB bei HI Patienten ergaben eine Prävalenz von 33% und 40% (114)(115). Patienten mit HI mit eingeschränkter systolischer Funktion weisen zu 21- 37% eine moderate bis schwere CSA mit CSB (AHI $\geq 15/h$) auf (92)(91). Bei stark reduzierter linksventrikulärer systolischer Funktion steigt auch die Prävalenz der CSA an (2). Risikofaktoren in diesem Kollektiv für das Vorliegen einer CSA mit CSB sind das männliche Geschlecht, ein Alter >60 Jahren, das Vorliegen von Vorhofflimmern sowie einem arteriellen $pCO_2 < 38$ mmHg gemessen am Tag im wachen Zustand (114)(115). Die Prävalenz bei HI Patienten mit erhaltener systolischer Funktion werden mit ca. 18- 30% ähnlich hoch beschrieben (116)(117)(118)(119). Eine

Zunahme der Prävalenz bei zunehmender diastolischer Dysfunktion ist ebenfalls beschrieben (2)(119).

Anders als bei der OSA entsteht die CSA mit CSB in Folge einer HI (120). Die noch ungeklärte Frage ist jedoch: Stellt die CSA lediglich ein Abbild einer schwer beeinträchtigten kardialen Funktion mit erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken dar mit möglicherweise sogar kompensatorischen Effekten oder hat die CSA eigene unabhängige pathologische Effekte auf das versagende Herz (120).

Das Vorliegen einer CSA stellt einen prognostisch ungünstigen Faktor im Rahmen einer HI dar (120). So ergaben multivariate Analysen die CSA als einen unabhängigen Risikofaktor für Tod und Herztransplantation bei HI Patienten (121)(122). Als pathologische Effekte der CSA, die diesen Zusammenhang vermitteln, wird eine deutliche neurohumorale Aktivierung, ein Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, sowie die Möglichkeit auf eine CSA induzierte letale Arrhythmie beschrieben, die ähnlich der OSA durch Hypoxie und Weckreaktionen hervorgerufen werden (123)(124)(125)(126)(120). Ein weiterer möglicher Mechanismus ist die direkte Aktivierung kardiovaskulärer sympathischer Neurone im Hirnstamm sowohl verursacht durch die Hypoxie als auch durch die periodische Atmung selbst (127)(128). So zeigte sich bei HI Patienten mit CSA zu vergleichbaren HI Patienten ohne CSA deutlich höhere Norepinephrin Konzentrationen im Serum und Urin sowohl im Schlaf als auch im wachen Zustand, welche sich durch die nächtliche Anwendung einer nasalen CPAP Therapie reduzieren lies (125). Eine weitere Untersuchung bestätigte die erhöhten Norepinephrin Spiegel bei HI Patienten mit CSA im Vergleich zu HI Patienten mit OSA oder normaler Atmung, konnte jedoch keinen Zusammenhang zwischen der Schwere der CSA und den erhöhten Norepinephrin Spiegel feststellen, sondern lediglich eine Korrelation zwischen

dem erhöhten mittleren pulmonalarteriellen Druck und den erhöhten Katecholamin Spiegel (129). Für die Schwere der CSA wurde in dieser Studie der AHI herangezogen (129). Auch positive Effekte der CSA mit CSB sind beschrieben. So wird die CSA auch als ein Kompensationsmechanismus der schweren HI beschrieben, bei der durch die zyklische Hyperventilation das endexpiratorische Lungenvolumen, ähnlich wie bei der CPAP Therapie, erhöht wird (130)(131). Tiefe Atemzüge periodischer Atmung führen, zumindest bei gesunden Individuen, zu einer verstärkten vagalen Reaktion und damit möglicherweise auch bei den HI Patienten mit CSA zu einer Reduktion der sowieso gesteigerten Sympathikus-Aktivierung im Rahmen der HI (132)(131). Auch führt die Hyperventilation zu einer respiratorischen Alkalose, die zumindest tierexperimentell einen schützenden Effekt auf Herzmuskelzellen unter Hypoxie zeigt und die folgende Hypokapnie zu einer verbesserten myokardialen Sauerstoffextraktion (133)(131). Eine unterstützende Wirkung der kardialen systolischen Funktion durch die intrathorakalen Druckschwankungen während der Hyperventilationsphasen sind beschrieben und so konnte ein erhöhtes Schlagvolumen in den Phasen der Hyperventilation im Vergleich zu den Apnoephase gesehen werden (131)(134). Mathematisch untersucht zeigt sich die intermittierende Atemarbeit mit Hyperventilation und anschließender Erholungsphase (Apnoe) als effizienter als die kontinuierliche Atemarbeit und beugt damit möglicherweise einer Erschöpfung der Atemmuskulatur bei HI Patienten vor (135)(131). Es ist daher weiterhin Gegenstand der Forschung ob die CSA mit CSB eigene schädliche Effekte auf das versagende Herz zeigt (siehe Abb. 3) oder doch eher ein Kompensationsmechanismus darstellt.

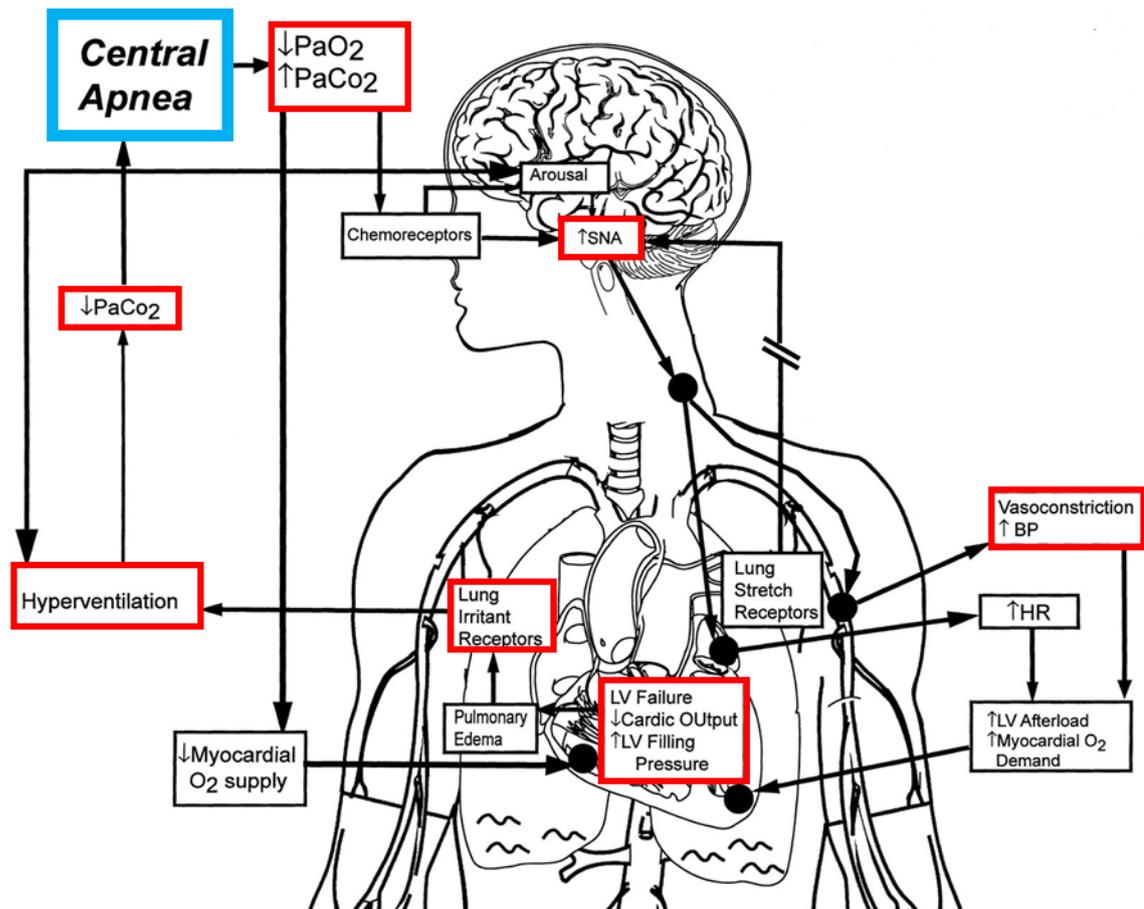


Abb. 3: Pathophysiologische Aspekte der zentralen Schlafapnoe bei HI (modifiziert nach (120)).

Die im Rahmen der HI erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken führen zu einem Blutstau in den Lungen. Dies führt über die Aktivierung vagaler Lungenrezeptoren zu einer Hyperventilationsneigung mit der Folge einer Hypokapnie. Eine in der Nacht noch verstärkte Hyperventilation kann so zu einem pCO_2 führen, der unterhalb der Grenze des Atemantriebes liegt und es dann zu einer zentralen Apnoe kommt mit anschließender Hypoxie, einem Arousal und einem erneuten Anstieg des pCO_2 . Eine erneute Hyperventilation ist die Folge. Auch die zentralen Apnoen führen über die Hypoxien und Arousals zu einer gesteigerten sympathischen Nervenaktivität und damit zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz mit der Folge eines höheren myokardialen Sauerstoffbedarf bei gleichzeitig rezidivierend auftretenden Hypoxien. BP: Blutdruck; LV: Linksventrikulär; HR: Herzfrequenz; SNA: Aktivität des sympathischen Nervensystems.

Die Dauer der Ventilationsphase, die auf eine zentrale Apnoe folgt, ist invers proportional zum Herzzeitvolumen und spiegelt damit vermutlich die verzögerte Weiterleitung der Blutgasveränderungen zwischen Lungen und peripheren Chemorezeptoren bei Patienten

mit CSA wieder (109). Die verlängerte Zirkulationszeit bei HI formt das charakteristische Cheyne- Stokes Atemmuster (120). Unter HI Patienten mit oder ohne CSA wurden keine signifikanten Unterschiede in der Lungen-zu-Peripherie-Zeit festgestellt und keine bezüglich des Herzzeitvolumens (109)(136). Folglich ist die verlängerte Zirkulationszeit nicht der entscheidende Faktor zur Entstehung der CSA, wohl aber ein maßgebender Faktor für die Dauer der Hyperventilationsphase zwischen den Apnoen sowie auf die Dauer der gesamten Periodik (120).

Bei einigen HI Patienten bestehen eine OSA und eine CSA nebeneinander mit einem graduellen Wechsel von prädominant obstruktiv zu Beginn der Nacht zu prädominant zentral mit Fortschreiten der Nacht (137)(138). Dies zeigt sich in Verbindung mit einer nächtlichen Verschlechterung der kardialen Funktion bei simultaner Verlängerung der Zirkulationszeit (137). Daher kann bei HI Patienten Veränderungen der kardialen Funktion den vorliegenden Typus einer Schlafapnoe beeinflussen, bei Verschlechterung in Richtung der CSA (137). Diese Erkenntnisse legen die Vermutung nahe, dass die repetitiven Anstiege der Nachlast, verursacht durch die obstruktive Schlafapnoe, in Kombination mit dem verstärkten venösen Rückstrom in Schlafposition zu einer nächtlichen Verschlechterung der linksventrikulären systolischen Funktion führen und zu einem Anstieg des linksventrikulären Füllungsdruck, was zu einer Hyperventilation und Hypokapnie führt (139)(140)(20)(141). So kann es bei Patienten mit systolischer HI sein, dass sie im Verlauf ihrer Erkrankung zu einem Zeitpunkt eine prädominante OSA aufweisen und zu einem anderen Zeitpunkt eine prädominante CSA abhängig vom aktuellen zugrundeliegendem Grad der kardialen Dysfunktion (120). Auch besteht die Möglichkeit, dass eine über lange Zeit bestehende OSA bei HI Patienten für eine CSA prädisponiert und damit großen Einfluss auf die Prognose hat (120).

Bei den meisten HI Patienten mit CSA und CSB liegt eine chronische Hyperventilation vor (142)(139). Diese ist bedingt durch die Stimulation vagaler Rezeptoren (sog. J-Rezeptoren) in der Lunge, die durch eine pulmonalvenöse Stauung und dem damit erhöhtem intrathorakalem Druck, klinisch gemessen am PAWP, hervorgerufen wird (142)(139). Die Hyperventilation führt zu einem dauerhaft erniedrigtem arteriellen $p\text{CO}_2$ (120). Eine in der Nacht noch verstärkte Hyperventilation führt zu einem $p\text{CO}_2$, der unterhalb der Grenze des Atemantriebes liegt und so kommt es zu einer zentralen Apnoe mit anschließender Hypoxie und einem Anstieg des $p\text{CO}_2$ (143). Die Apnoe bleibt bestehen bis der arterielle $p\text{CO}_2$ wieder die Atemantriebsgrenze übersteigt und die Atmung wieder aufgenommen wird (143). Es konnte gezeigt werden, dass eine Anhebung des arteriellen $p\text{CO}_2$ durch die Inhalation von CO_2 angereicherter Atemluft zentrale Apnoen und Hypopnoen beseitigt (144). Die gesteigerte periphere und zentrale Chemosensitivität bei HI Patienten führt zu überschießenden Reaktionen auf Veränderung der Blutgase mit der Folge einer Instabilität der Atmungsregulation und einer Hyperventilationsneigung, was eine Erklärung für die andauernde Periodik der CSA mit CSB darstellt (145)(146). Eine weitere Untersuchung zum Einfluss der gesteigerten Chemosensitivität auf die CSA ergab die hyperkapnische Ventilationsantwort in der multivariaten Analyse als einen unabhängigen Prädiktor für das Vorliegen einer CSB und stellt damit eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der CSA mit CSB bei HI Patienten dar (147). Im Unterschied zur OSA sind die Arousal während der Hypoxie bei der CSA nicht notwendig für die Wiederaufnahme der Atmung und doch folgen sie regelmäßig dem Wiederbeginn der Atmung und verursachen so eine noch verstärkte Hyperventilation (120). Die Hypoxie, die Arousals sowie die Oszillationen der Atmung führen zu einer Blutdruck und Herzfrequenz Steigerung, sowie zu einer Steigerung der Sympathikus Aktivität (120)(147). Auch zeigte sich eine schwere CSA mit CSB ($\text{AHI} \geq 30/\text{h}$) in HI

Patienten mit einer signifikanten Assoziation zu erhöhten *high-sensitivity* CRP Werten, einem Marker für systemische Entzündung und für das kardiovaskuläre Risiko (148).

Da die CSA mit CSB bis zu einem gewissen Ausmaß eine Manifestation der HI darstellt, ist in erster Linie die intensivierete medikamentöse Therapie der Grunderkrankung entscheidend, so beispielsweise die forcierte Diurese mittels ACE-Hemmer zur Reduzierung der Füllungsdrücke oder die Unterdrückung der gesteigerten Sympathikus Aktivierung durch Beta-Rezeptor-Blocker (142). Besteht die CSA mit CSB trotz intensivierter medikamentöser Therapie weiterhin oder gibt es valvuläre Komponenten der HI, kommen weitere Interventionen in Frage (120). So konnte in Fallberichten gezeigt werden, dass die operative Verbesserung einer MI (Klappenrekonstruktion oder -Ersatz) und/ oder des Vorhofflimmerns (Maze-Operation) zu einer Reduktion bis hin zum Verschwinden der CSA führen kann (149)(150)(151). Ursächlich wird eine verkürzte Zirkulationszeit durch die verbesserte Hämodynamik vermutet, die nach Reduktion der MI vorherrscht und damit zu mehr Stabilität in der Atmungsregulation führt (120)(149). Man geht davon aus, dass die Reduktion des pulmonalen Rückstaus durch die reduzierte MI zu einer geringeren Aktivierung der vagalen Rezeptoren in der Lunge führt und damit zu einer geringeren Hyperventilationsneigung, welche eine entscheidende Rolle in der Pathogenese der CSA mit CSB darstellt (149)(142)(139).

Eine nächtliche Sauerstoffgabe führt zu einer Normalisierung der Sauerstoffsättigung und kann die zentralen Atmungsereignisse um 37- 85% reduzieren sowie nächtliche Norepinephrin Spiegel senken (152)(2)(153)(154). Jedoch konnte die Sauerstoffgabe keine Verbesserung der kardialen Funktion und keine Effekte auf die Symptomlast über einen Zeitraum von einem Monat aufweisen (154).

Verschiedene Verfahren der nicht invasiven Überdruckunterstützung, dazu gehörend CPAP, Bilevel Positive Airway Pressure (BIPAP) und die Adaptive Servoventilation (ASV), konnten in randomisierten Studien die CSA bei HI Patienten verbessern (155)(156). Die Druckunterstützung mit CPAP zeigte eine variable Reduktion der zentralen Ereignisse um etwa 50% mit einer gleichzeitigen Verbesserung der LVEF und einer Steigerung der allgemeinen Lebensqualität (155)(157). Die Druckunterstützung mit BIPAP bei HI Patienten konnte keine Vorteile in der Unterdrückung der zentralen Atmungsereignisse gegenüber der CPAP Therapie aufweisen (158)(152). Die Druckunterstützung mit ASV zeigte sich in einer Metaanalyse gegenüber Kontrollbedingungen (Applikation von CPAP, BIPAP, Sauerstoff, subtherapeutisch ASV oder keine Therapie) als effektiver in Bezug auf die Unterdrückung der zentralen Apnoen und Hypopnoen (AHI Reduktion: -14,64/h; 95% KI: -21,03 - -8,25/h) und überlegener in der Verbesserung der LVEF (Unterschied im gewichteten Mittelwert: 0,40; 95% KI: 0,08- 0,71), sowie der körperlichen Belastbarkeit (gemessen am 6-Minuten Gehstest) (159). Auch bei vorliegender Kombination aus obstruktiven und zentralen Atmungsereignisse zeigte sich die ASV Therapie als effektiv (160). Umso überraschender waren die Ergebnisse der SERVE HF Studie, eine große randomisierte Studie zur Langzeitauswirkung der ASV-Therapie bei Patienten mit CSA und schwerer chronischer systolischer HI (LVEF <45% und überwiegend NYHA- Klasse III), die ein um 28% erhöhtes generelles Mortalitätsrisiko und ein um 34% erhöhtes kardiovaskuläres Mortalitätsrisiko in der ASV- Gruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe gezeigt hat (161). Daraufhin wurde die ASV Therapie bei Patienten mit reduzierter LVEF ($\leq 45\%$) und symptomatischer HI (NYHA II- IV) und CSA als kontraindiziert betrachtet und bei Indikation zur Atemunterstützung soll eine CPAP Therapie erwogen werden (2). Eine weitere prospektive Studie zur Langzeitauswirkung der ASV Therapie mit 550 HI

Patienten (NYHA \geq II und LVEF \leq 45%) und einem medianen Follow-up Zeitraum von 6,6 Jahren ergab keinen signifikanten Effekt der ASV Therapie auf das Überleben der Patienten (Hazard Ratio: 0,95; 95% KI: 0,68- 1,24) im Vergleich zur Kontrollgruppe (162). Eine mögliche pathophysiologische Erklärung für die in der SERVE HF Studie gesehenen negativen Effekte der ASV Therapie findet sich in der von Matthew Naughton formulierten Hypothese, dass die CSA mit CSB ein kompensatorischer Mechanismus der HI ist und diesen Mechanismus mit der ASV Therapie zu unterdrücken, sei damit schädlich für den Patienten (131). Die Auswirkung der ASV Therapie auf das versagende Herz bei Patienten mit CSA ist nach aktueller Studienlage noch nicht abschließend geklärt und bedarf weiterer Erkenntnisse.

1.6 Ziele der Arbeit

Der Zusammenhang zwischen kardialer Hämodynamik im Beisein einer chronischen MI und den SDBs ist bisher nicht vollständig verstanden und soll in dieser Arbeit weitergehend untersucht werden. Hierzu gehen wir der Frage nach wie prävalent die zentrale und die obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit chronischer, symptomatischer MI ist. Ein möglicher Zusammenhang zwischen kardialer Hämodynamik und den Schlafapnoen, insbesondere der Zykluslängen möchten wir in diesem Rahmen untersuchen. Außerdem möchten wir in dieser Arbeit diskutieren inwieweit die Zykluslängen als Surrogatmarker der Schwere der SDBs dem AHI überlegen sind.

Ein besseres Verständnis der Pathophysiologie der SDBs erhoffen wir uns von der Untersuchung der Hämodynamik vor und nach Mitralklappenintervention in Korrelation zu den Zykluslängen der CSA, aber auch der OSA. Inwieweit sich die Reduktion der MI und damit Verbesserung der kardialen Hämodynamik durch die interventionelle Therapie

mittels MitraClip und damit die reduzierte pulmonalen Stauung auf die SDBs auswirkt, ist eine bisher noch ungeklärte Frage, der wir in dieser Arbeit ebenfalls nachgehen werden.

2. Material und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Die Studie wurde in den Jahren 2017 und 2018 an der Klinik für Kardiologie, Pneumologie und Angiologie an der Universitätsklinik Düsseldorf durchgeführt. Die Zielgruppe der Studie waren Patienten mit Indikation zu einer MitraClip Implantation bei hochgradiger MI. Ausschlusskriterien waren eine fehlende Einwilligungserklärung, die fehlende Bereitschaft und Fähigkeit an der Studie teilzunehmen, die Behandlung einer vorbestehenden SDB mittels CPAP Gerät, sowie das Vorliegen einer Schwangerschaft. Alle Probanden gaben ihre schriftliche Einwilligungserklärung zur Studie. Die Studie wurde von der Ethikkommission der Universitätsklinik Düsseldorf genehmigt (Studennummer 5868R).

2.2 Interventionelles Verfahren der Mitralklappenrekonstruktion

Die Indikation zur interventionellen Mitralklappenrekonstruktion wurde unabhängig von der Studie in einer interdisziplinären kardiologischen-kardiochirurgischen Herzteam Konferenz an der Universitätsklinik Düsseldorf gestellt. In dieser Konferenz, die einmal pro Woche stattfindet, bespricht das Herzteam, bestehend aus Kardiologen, Kardiochirurgen und Anästhesisten Patienten mit behandlungsbedürftiger MI anhand der vorliegenden Untersuchungsbefunde (Herzkatheteruntersuchung, TTE, TEE usw.) und gibt eine individuelle Therapieempfehlung ab, welche dann in Rücksprache mit dem Patienten, seinen Angehörigen und ggf. dem Hausarzt diskutiert und eine entsprechende Therapie festgelegt wird. Die Probanden unserer Studie erhielten eine Intervention mit dem MitraClip® NT System (Abbott Vascular, Santa Clara, California).

Das interventionelle Verfahren mittels MitraClip NT System wird entweder unter Analgo-Sedierung oder in Intubationsnarkose und unter TEE Steuerung und Fluoroskopie im Herzkatheterlabor durchgeführt. Der Zugang in das venöse System erfolgt von transfemorale. Der eingebrachte Führungsdraht wird bis in den rechten Vorhof vorgeschoben und an dem Draht entlang anschließend der Führungskatheter. Nach erfolgreicher Septumpunktion unter TEE- Navigation wird über das Kathetersystem unfractioniertes Heparin appliziert um eine adäquate systemische Antikoagulation zu erreichen. Nach Dilatation der Septumpunktionsstelle wird das *Clip Delivery System* am Führungskatheter entlang bis in den linken Vorhof vorgeschoben, wo der Clip mithilfe der TEE- Bildgebung an der Mitralklappe axial ausgerichtet und über dem Maximum des Insuffizienz-Jets zentriert wird. Nun werden die Arme des Clips aufgeklappt und der Clip durch die Mitralklappe hindurch in den linken Ventrikel vorgeschoben. Der Clip wird nun wieder soweit zurückgezogen bis der Clip beide Klappensegel erfasst und durch Schließen der Arme die zwei Segel zusammenfügt. Der Therapieerfolg wird unter ständiger TEE- Kontrolle überprüft. Bei unzufriedenstellendem Ergebnis kann der Clip wieder gelöst und ein weiteres Manöver durchgeführt werden. Ist die Reduktion der MI adäquat erfolgt, wird der Clip freigegeben. Die Katheter werden geborgen. Bei Bedarf ist die Implantation mehrerer Clips möglich (163). Eine weitere Option zur periprozeduralen Überprüfung des Therapieerfolgs neben der TEE stellt die kontinuierliche Druckmessung im linken Atrium (LA) dar. Bei diesem Verfahren verbleibt ein Katheter während der Prozedur im linken Vorhof und zeichnet den LA Druck kontinuierlich auf, so kann nach erfolgter Positionierung des Clips an den Klappensegeln der Effekt auf die Hämodynamik am Abfall des LA Drucks direkt gemessen und der Clip unter Umständen neu positioniert werden (164).

2.3 Kardiorespiratorische Polygraphie

Die eingeschlossenen Probanden wurden in zwei Nächten mittels Polygraphiegeräten (MiniScreen plus von Löwenstein medical) untersucht. Die erste Messung zu Beginn der stationären Aufnahme vor Mitralklappen-Intervention und die zweite Messung frühestens zwei Nächte nach stattgehabter Intervention. Die Messungen liefen von 22 Uhr bis 6 Uhr auf den kardiologischen Stationen der Universitätsklinik Düsseldorf. Eine Aufzeichnungszeit von mindestens 4 Stunden pro Messung war erforderlich. Ein zeitweiser Verlust einer der Kanäle wurde toleriert mit Ausnahme des Nasensensors. Das Polygraphiegerät erfasste den Atemfluss durch Druckdifferenzmessung mittels Nasenbrille, die thorakale- und abdominale Atemanstrengung durch ebenfalls Druckdifferenzmessung der integrierten Gummimanschetten an Thorax- und Abdomengurt, die Sauerstoffsättigung mittels Fingerpulsoxymetrie, sowie die Lage des Patienten mittels Beschleunigungssensoren und die Intensität des Lichts im Patientenzimmer mittels photometrischer Messung.

Die Polygraphie Messungen wurden in der dazugehörigen Software (MiniScreen Viewer von Löwenstein medical) analysiert und den aktualisierten Definitionen der *American Academy for Sleep Medicine* (AASM) aus dem Jahr 2012 folgend, ausgewertet (39): Dabei wird eine Apnoe als solche bewertet, wenn der Atemfluss (nasaler Sensor) einen Abfall von über 90% im Verhältnis zum vorangegangenen Atemfluss aufweist und dieser 90% Abfall über mindestens 10 Sekunden anhält. Weitergehend unterscheidet man eine Apnoe als obstruktiv, zentral oder gemischt anhand der Atemanstrengung während der Apnoephase, gemessen an der Thorax- und Abdomenatemexkursion. Zur Klassifizierung als obstruktive Apnoe bedarf es einer erhaltenen oder gesteigerten Atemanstrengung. Hingegen ist bei einer zentralen Apnoe keine Atemanstrengung detektierbar. Gemischte

Apnoen weisen zu Beginn der Apnoe keine Atembewegungen auf, jedoch im zweiten Teil der Apnoe Phase sind diese wieder vorhanden. Hypopnoen sind definiert als Abfall des Atemflusses von mindestens 30% im Vergleich zum vorangegangenen Ausgangswert und dieser verringerte Atemfluss besteht für mindestens 10 Sekunden, gefolgt von einem Sauerstoffabfall von mindestens 3%. Hypopnoen wurden in der vorliegenden Studie nicht weiter differenziert. Arousals konnten aufgrund der Gegebenheiten der kardiorespiratorischen Polygraphie nicht erfasst werden. Der AHI, der sich zusammensetzt aus der Anzahl der respiratorischen Ereignisse, also Hypopnoen und Apnoen pro Stunde, wurde als gängig verwendeter Marker für das Vorliegen und Ausprägung einer SDB erfasst. Zur Definition der CSB bedarf es mindestens drei aufeinanderfolgender Episoden zentraler Apnoe verbunden mit dem typischen crescendo-decrescendo Muster mit einer Zykluslänge (Apnoe + darauffolgende Ventilationsphase) von mindestens 40 Sekunden oder mindestens fünf bis sechs Atemzügen in der respiratorischen Phase. Mindestens fünf dieser charakteristischen Zyklen müssen pro Stunde vorkommen und das in mindestens zwei Stunden Aufzeichnungszeit zur Klassifizierung als CSB (39). Jede Messung wurde vollständig manuell überprüft und bewertet. Bei Unsicherheiten zur Bewertung respiratorischer Ereignisse wurden erfahrene Kollegen aus dem Schlaflabor der Universitätsklinik Münster hinzugezogen.

Eine der Kernfragen dieser Studie ist, ob sich die Zykluslängen der respiratorischen Ereignisse durch die verbesserte Hämodynamik nach Mitralklappenintervention verändern. Zur Beantwortung dieser Frage wurden die Probanden anhand ihres vorwiegenden Apnoetypus in der ersten Messung entweder als obstruktiv oder als zentral definiert. Für die entsprechende Apnoeform wurden die Zyklen beider Messungen genauer betrachtet und die Apnoedauer (AL), die darauffolgende Ventilationsphase (VL) und die sich daraus ergebenden gesamte Zykluslänge (CL) manuell ausgemessen. So auch

die Zeit von Wiederaufnahme der Ventilation bis zur größten Amplitude des Atemflusses (TTPV) und die Kreislaufverzögerungszeit (CD), welche sich von Wiederaufnahme der Ventilation mit dem ersten Atemzug bis zum folgenden Tiefstwert der Sauerstoffsättigung erstreckt (siehe Abb. 4). Dafür wurden in den Zeiträumen von 10- 12 Uhr, von 12- 2 Uhr, von 2- 4 Uhr und von 4- 6 Uhr jeweils bis zu sechs Zyklen untersucht, so dass pro Nacht bis zu 24 Werten jeweils für die oben aufgeführten Bereiche der Zyklen gemessen wurde. (111)(112).

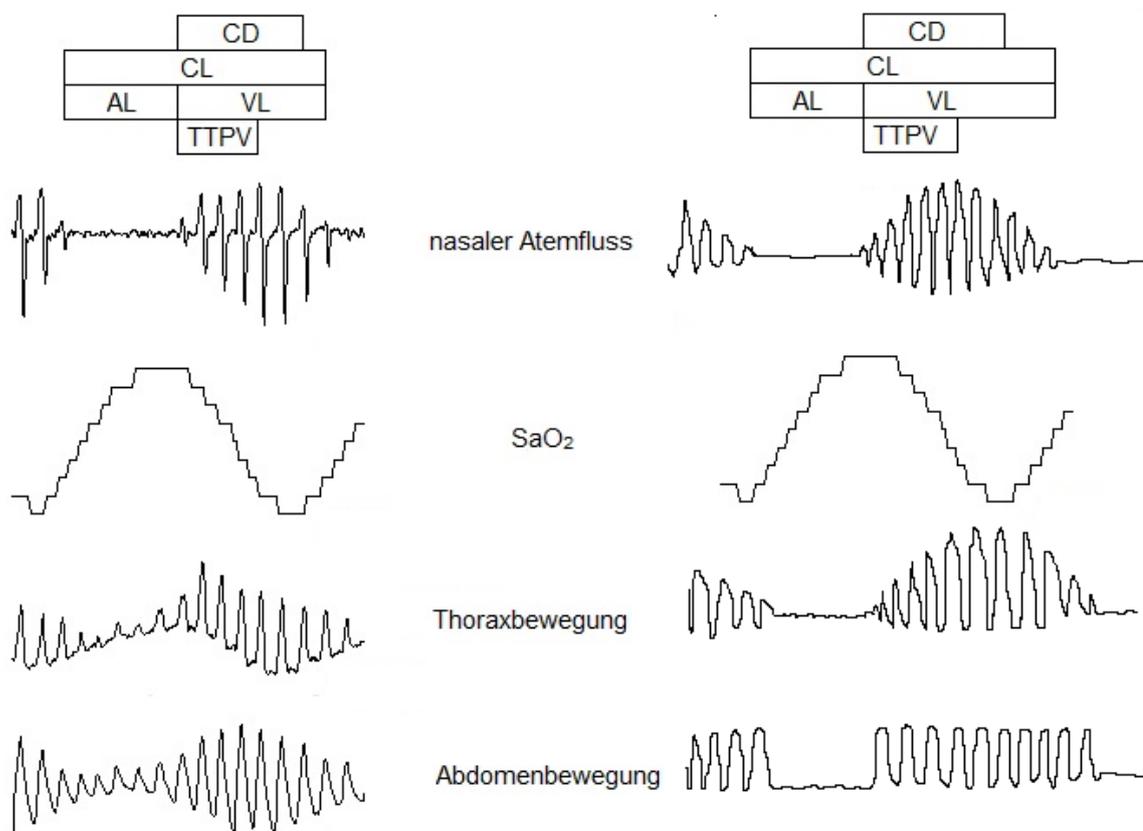


Abb. 4: Schematische Darstellung der Zykluslängen bei obstruktiven (links) und bei zentralen Ereignissen (rechts) (modifiziert nach (165)). Zykluslänge, CL; Apnoelänge, AL; Ventilationslänge, VL; Zeit von Wiederaufnahme der Atmung bis zur maximalen Amplitude (Time-to-Peak Ventilation), TTPV; Kreislaufverzögerungszeit, CD.

2.4 Statistik

Die Datenanalyse wurde mit der Sigma Plot Software durchgeführt (Version 13.0, Systat Software Ltd).

Die Ergebnisse sind angegeben in Mittelwerten \pm Standardabweichung für stetige Variablen oder in Prozent für absolute Variablen. Vor der Auswertung wurden die Daten auf eine Normalverteilung mittels Kolmogorov-Smirnov Test überprüft. Die Unterschiede zwischen den zwei Gruppen wurde anhand eines Zweistichproben t- Testen auf Signifikanz untersucht. Der Pearson Korrelationskoeffizient wurde zur Korrelationsanalyse verwendet. Ein Wert für $p < 0,05$ wurde als statistisch signifikant erachtet.

Für die graphischen Illustration wurde GraphPad Prism 5 (GraphPad Software, San Diego, California) und Microsoft PowerPoint verwendet.

2.5 Fragebögen

Bei Aufnahme füllten alle Patienten den ESS zur Tagesschläfrigkeit, sowie den *Minnesota Living with Heart Failure* Fragebogen zur Lebensqualität bei chronischer HI aus (166)(167)(168). Der Minnesota Fragebogen bezieht sich auf körperliche, sozialökonomische und emotionale Aspekte, in denen ein Patient mit HI Beeinträchtigung verspüren kann. Der Patient kann auf einer Likert Skala von 0- 5 abstufen. Bei 21 Fragen ergibt sich ein maximal erreichbarer Punktwert von 105. Entsprechend einer Untersuchung aus dem Jahr 2009 nehmen wir an, dass ein Punktwert von unter 24 einer guten Lebensqualität entspricht; zwischen 24- und 45 einer mäßigen und über 45 einer stark beeinträchtigten Lebensqualität (169). Der ESS besteht aus 8

Situationen, für welche die Wahrscheinlichkeit angegeben wird, einzunicken. Für jede Situation kann die Wahrscheinlichkeit von 0- 3 abgestuft werden. Maximal erreichbar sind 24 Punkte und bei einem Wert von über und genau 10 Punkten wird von einer schweren Tagesschläfrigkeit ausgegangen (170).

2.6 Weitere Untersuchungen

Unabhängig von der Studie wurden bei allen Patienten vor Intervention eine TTE Untersuchung, eine Blutentnahme, eine Lungenfunktionsprüfung sowie eine Links- und Rechtsherzkatheteruntersuchung durchgeführt. Vor Entlassung eine weitere TTE Untersuchung, sowie eine Blutentnahme. Die dadurch gewonnenen Daten wurden für die Studie miterfasst.

3. Ergebnisse

23 Patienten mit klinisch relevanter MI und mit einer im interdisziplinären Herzteam gestellten Indikation zur perkutanen Mitralklappenrekonstruktion mittels MitraClip Verfahren gaben nach ausführlicher Aufklärung ihr schriftliches Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Bei zwei Patienten waren die Polygraphie Messungen nicht verwertbar und ein Patient entschied aus der Studie auszusteigen. Bei 20 Patienten konnten vor und nach Intervention vollständige kardiorespiratorische Polygraphie Messungen erhoben werden.

3.1 Klinische und demografische Daten

Die demografischen und klinischen Daten der vollständig eingeschlossenen Patienten sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Das mittlere Alter betrug 80 ± 6 Jahre. 85% der Patienten wiesen eine NYHA Klassifikation III oder IV auf. Die LVEF lag bei $38 \pm 9\%$ und der NT-proBNP Marker war bei 2452 (1455-5271) pg/ml vor Intervention. Dreizehn Patienten (65%) wiesen eine funktionelle MI auf und sieben Patienten (35%) eine degenerative MI.

	MI Patienten (n=20)		MI Patienten (n=20)
Klinische Charakteristika		Echokardiographische Daten	
Alter [Jahre]	80 ± 6	LA Fläche [cm ²]	27 ± 5
Weiblich [%]	30	LVEDD [mm]	52 ± 9
BMI [kg/m ²]	27 ± 3	LVEF [%]	38 ± 9
NYHA Klasse II [%]	15	MI Schweregrad in Ruhe	
NYHA Klasse III [%]	80	-mittelgradig [%]	20
NYHA Klasse IV [%]	5	-hochgradig [%]	80
LVEF [%]	38 ± 9		
MLWHFQ		EROA [mm ²]	30 ± 15
-gut [%]	30	PISA [mm]	7,2 ± 1,4
-moderat [%]	35	RV [ml]	46 ± 22
-schlecht [%]	35		
ESS >10 [%]	25	RVEDD [mm]	37 ± 6
Systolischer Blutdruck [mmHg]	139 ± 27	TAPSE [mm]	18 ± 6
		TAPSE ≤ 14 mm [%]	25
Diastolischer Blutdruck [mmHg]	69 ± 11	TI Schweregrad in Ruhe	
		-leichtgradig [%]	50
		-mittelgradig [%]	30
		-hochgradig [%]	20
Sinus Rhythmus [%]	30	Labor Daten	
Schrittmacher/ ICD [%]	40	NT-proBNP (pg/ml)	2452 (1455-5271)
VC [% geschätzt]	82 ± 25	Hämoglobin (mg/dl)	13 ± 2
FEV1/VC [k.E.]	77 ± 14		
Logistischer EuroSCORE I [%]	30 ± 17	Serum Kreatinin (mg/dl)	1,3 ± 0,4
Kardiologische Vorgeschichte		eGFR (mL/min/1,73 m ²)	53 ± 18
CABG [%]	30	HsCRP (mg/dl)	1 ± 2
Chirurgischer Klappeneingriff [%]	15		
KV Risikofaktoren			
Bluthochdruck [%]	85		
Diabetes [%]	40		
Rauchen			
-Aktuell [%]	10		
-Ehemalig [%]	20		

Tabelle 1: Demografische und klinische Parameter vor Intervention (modifiziert nach (165)). Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung oder in %, soweit nicht anders angegeben. PVMR: Perkutane Mitralklappen Intervention. BMI: Body Mass Index; NYHA: New York Heart Association; MLWHFQ: Minnesota Living with Heart Failure Questionnaire; ESS: Epworth Sleepiness Scale, KV: Kardiovaskulär; LA: Linkes Atrium; LVEDD: linksventrikulärer enddiastolischer

Durchmesser; LVEF: Linksventrikuläre Ejektionsfraktion; MI: Mitralklappeninsuffizienz; RVEDD: Rechtsventrikulärer Enddiastolischer Durchmesser; TAPSE: systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus; VC: Vitalkapazität; FEV1: Forcierte Expiratorische Einsekundenkapazität; ICM: Ischämische Kardiomyopathie; DCM: Dilatative Kardiomyopathie; CABG: Koronararterienbypass; NT-proBNP: N-terminales pro-brain natriuretic peptide; eGFR: geschätzte Glomeruläre Filtrationsrate; hsCRP: hoch-sensitives C-reaktives Protein.

3.2 Assoziation zwischen kardialer Funktion und SDB vor Intervention

In der initialen Messung vor Intervention wiesen alle Patienten per Definition eine SDB (AHI >5/h) auf. Die Mehrzahl (55%) der Patienten zeigten eine prädominante OSA (>50% der Apnoen sind obstruktiv). Die anderen neun Patienten wiesen eine prädominante CSA mit mehr zentralen als obstruktiven Apnoen auf.

In der initialen Polygraphie wurden Korrelationen zwischen kardialer Funktion und respiratorischen Eventlängen sowohl bei der CSA als auch bei der OSA beobachtet:

Patienten mit prädominanter CSA zeigten längere Apnoe- ($r=-0,08$; $p=0,03$; Abb. 5a) und Ventilationsphasen ($r=-0,08$; $p=0,04$; Abb. 5b) bei sich verschlechterndem *cardiac index* und vice versa. Bei prädominanter OSA gab es diese Korrelation zum *cardiac index* nicht (AL: $r=0,578$; $p=0,0625$; VL: $r=0,137$; $p=0,687$).

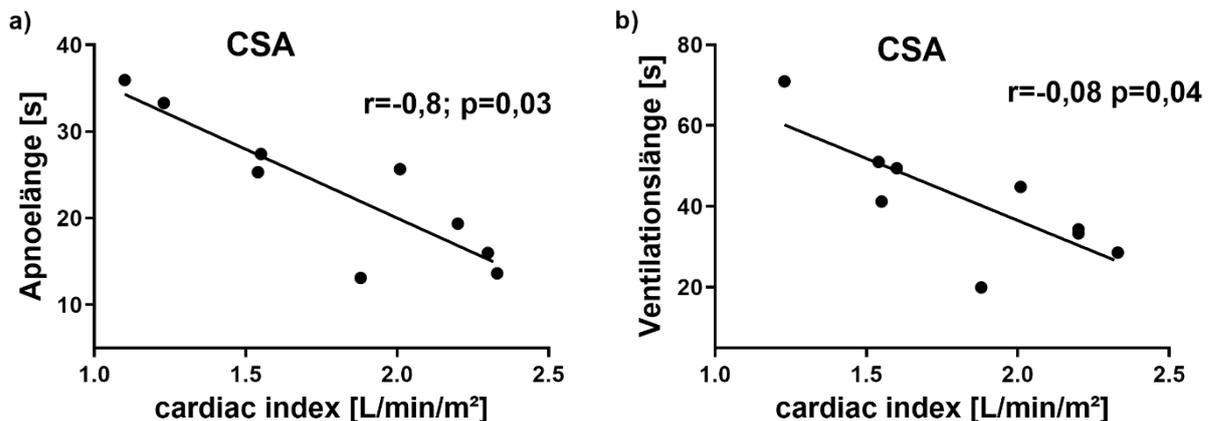


Abb. 5: Korrelation zwischen den respiratorischen Eventlängen der CSA und dem *cardiac index* (modifiziert nach (165)). Korrelation zwischen der Apnoelänge und *cardiac index* (a) und zwischen Ventilationslänge und *cardiac index* in neun CSA Patienten (b). Jeder Datenpunkt repräsentiert den Durchschnittswert von bis zu 24 einzelnen, sorgfältig ausgewählten und manuell gemessenen respiratorischen Eventlängen im Verlauf der Nacht.

Robuste Korrelationen gab es bei OSA Patienten zwischen der Zunahme der Zykluslänge und der eingeschränkten LVEF ($r=-0,6$; $p=0,04$; Abb. 6a), sowie zwischen der Zykluslänge und Zeichen der rechtsventrikulären Volumenüberladung (erhöhter Rechtsventrikulärer end-diastolischer Diameter (RVEDD)) ($r=0,7$; $p=0,03$; Abb. 6b). Eine positive Korrelation war auch zwischen der verlängerten Kreislaufverzögerungszeit und der rechtsventrikulären Funktion (systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus (TAPSE)) ($r=0,7$; $p=0,02$; Abb. 6c) zu finden. Des Weiteren zeigte sich ein inverser Zusammenhang zwischen Ventilationslänge und reduzierter LVEF ($r=-0,6$; $p=0,05$). Korrelationen zwischen echokardiografischen Messpunkten der HI und den respiratorischen Eventlängen war bei CSA Patienten nicht zu finden.

Unter Verwendung des traditionellen Markers AHI konnten wir keine Korrelation zur kardialen Funktion weder bei der CSA (AHI zu *cardiac index*: $r=0,153$; $p=0,694$; AHI zu LVEF: $r=0,299$; $p=0,435$) noch bei der OSA (AHI zu *cardiac index*: $r=-0,415$; $p=0,204$; AHI zu LVEF: $r=-0,0717$; $p=0,834$) feststellen.

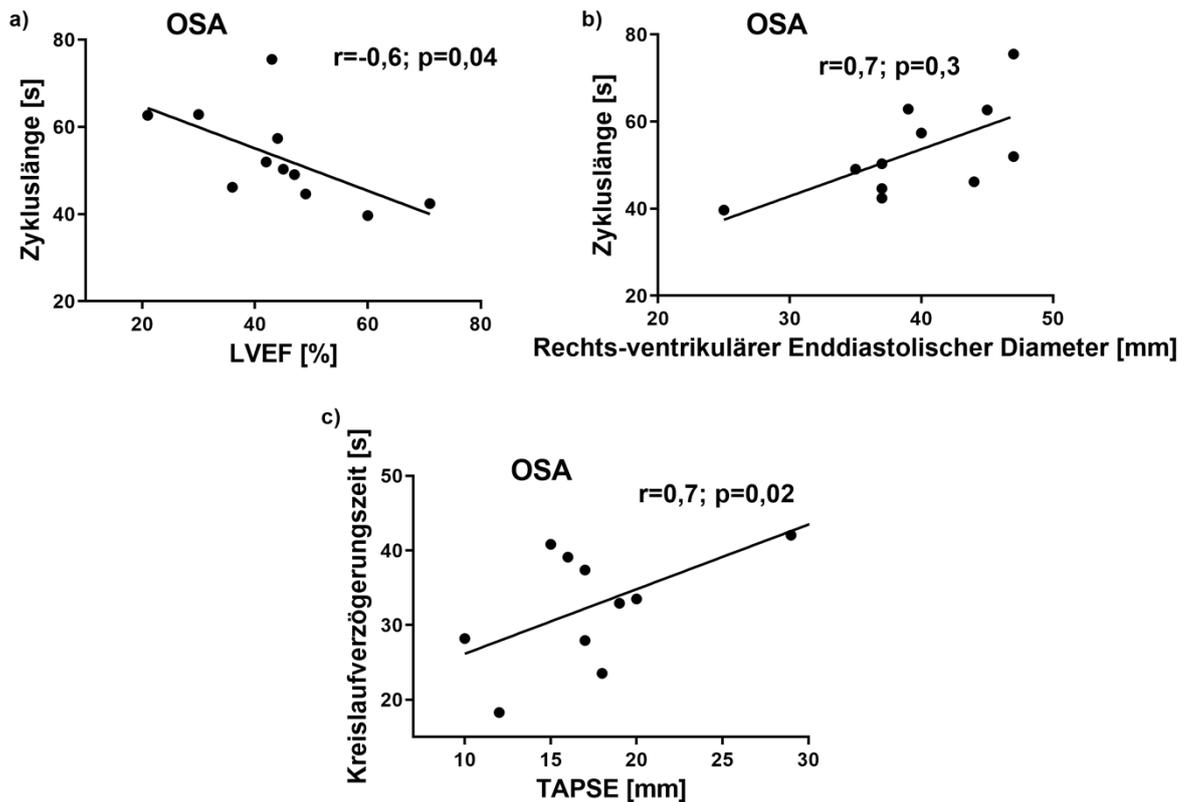


Abb. 6: Korrelation zwischen den respiratorischen Eventlängen der OSA und echokardiografischen Markern (modifiziert nach (165)). Korrelation zwischen der Zykluslänge und LVEF (Linksventrikulärer Ejektionsfraktion) (a) und zwischen der Zykluslänge und dem Rechtsventrikulärem end-diastolischem Diameter als Zeichen rechtsventrikulärer Volumenbelastung (b), sowie zwischen der TAPSE (systolische Auslenkung des Trikuspidalklappenannulus) und der Kreislaufverzögerungszeit (c) in elf OSA Patienten. Jeder Datenpunkt repräsentiert den Durchschnittswert von bis zu 24 einzelnen, sorgfältig ausgewählten und manuell gemessenen respiratorischen Eventlängen im Verlauf der Nacht.

3.3 Respiratorische und kardiale Parameter vor und nach MitraClip

Implantation

Die Veränderungen der Zykluslängen nach Verbesserung der kardialen Funktion durch die MitraClip Intervention sind repräsentativ in Abb. 7 anhand eines Patientenfall grafisch zusammengefasst.

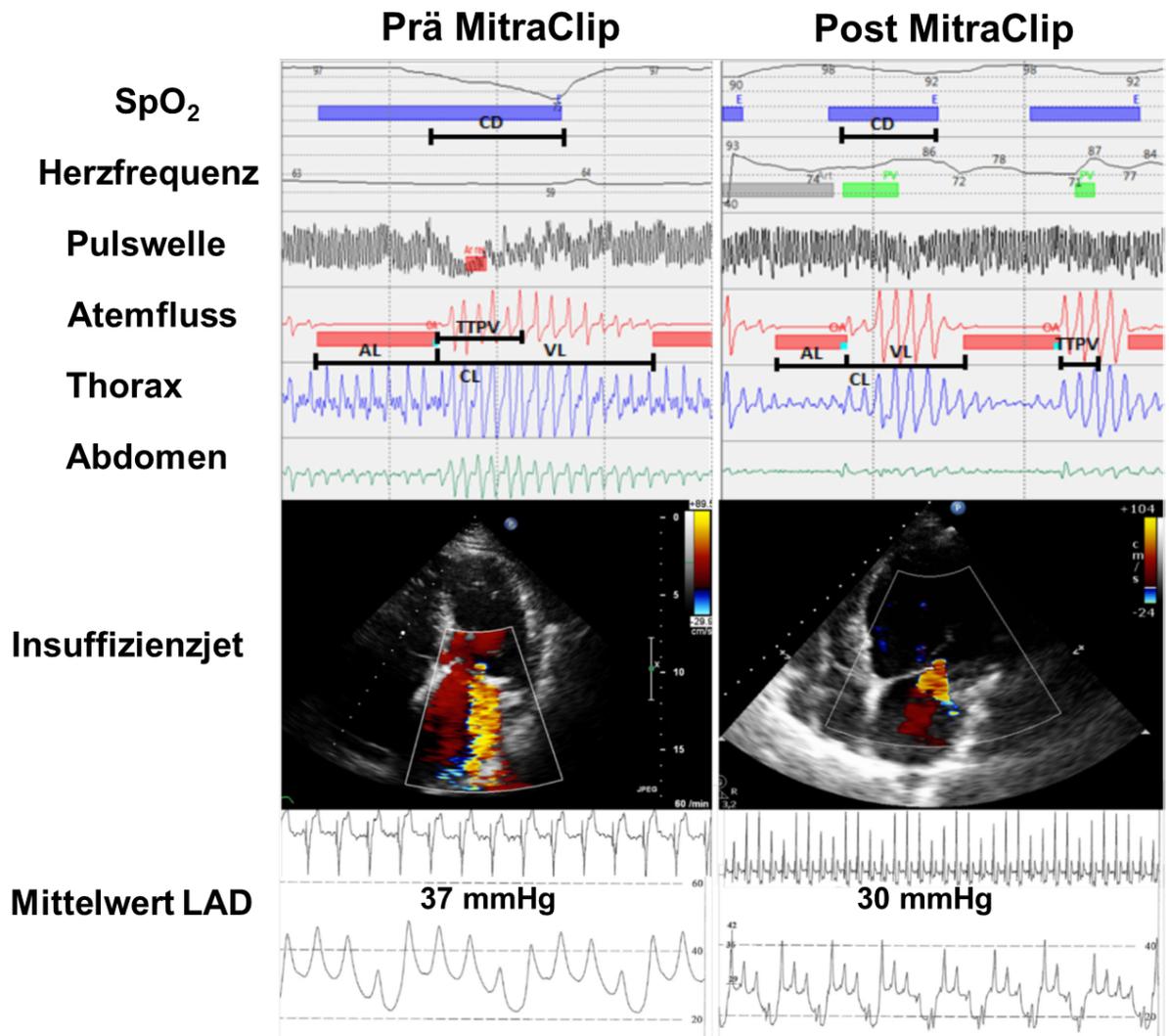


Abb. 7: Exemplarische Daten eines Patienten mit hochgradiger MI, erhöhtem linksatrialen Druck, langen Zykluslängen einer OSA vor Intervention (links) und einer nur noch leichtgradigen MI mit reduziertem LA Druck und verkürzter Zykluslänge der OSA nach erfolgreicher MitraClip Implantation (rechts) (modifiziert nach (165)). Die Grafik zeigt von oben nach unten: die periphere Sauerstoffsättigung (SpO₂), Herzfrequenz, Pulswelle, nasaler Atemfluss, Atemexkursion des Thorax, Atemexkursion des Abdomens, echokardiografische Darstellung des Insuffizienzjet über der Mitralklappe und den invasiv gemessenen linksatrialen Druck. CD: Kreislaufverzögerungszeit; CL: Zykluslänge; AL: Apnoelänge; VL: Ventilationslänge; TTPV: *time-to-peak-ventilation*; LA: Linker Vorhof.

In Tabelle 2 sind die echokardiografischen, die hämodynamischen und die respiratorischen Parameter vor und nach MitraClip Implantation aufgeführt. Die erfolgreiche Reduktion der Klappeninsuffizienz durch die Intervention (80% hochgradige

MI vor Intervention vs. 10% hochgradige MI nach Intervention; $p < 0.001$) führte zu einer Reduktion des echokardiografisch gemessenem systolischen pulmonalarteriellem Druck (49 ± 16 vs. 44 ± 9 mmHg; $p = 0,04$) und zu einer Reduktion des periinterventionell gemessenen linksatrialen Druck (16 ± 6 vs. 12 ± 5 mmHg; $p = 0,006$).

	Prä MitraClip	Post MitraClip	p-Wert
Echokardiographische Parameter			
MI Schweregrad in Ruhe			<0,001
leichtgradig [%]	0	15	
mittelgradig [%]	20	75	
hochgradig [%]	80	10	
Transmitraler Druckgradient [mmHg]	1,7 ± 0,8	3,4 ± 2	0,002
Transmitraler Druckgradient >5 mmHg [%]	0	15	
Systolischer PA Druck [mmHg]	49 ± 16	44 ± 9	0,04
Hämodynamische Daten			
Cardiac index [l/min/m ²]	1,9 ± 0,4	k.A.	
RA Druck im Mittel [mmHg]	10 ± 6	k.A.	
RVEDD [mmHg]	12 ± 11	k.A.	
PA Druck im Mittel [mmHg]	37 ± 11	k.A.	
PVR [dyn*s/cm ⁵]	284 ± 170	k.A.	
SVR [dyn*s/cm ⁵]	2012 ± 463	k.A.	
AO [sOC %]	92 ± 13	k.A.	
PA [sO ₂ %]	59 ± 8	k.A.	
LA Druck im Mittel [mmHg]*	16 ± 6	12 ± 5	0,006
Respiratorische Daten allgemein			
SDB [%]	100	100	0,99
Prädominant OSA [%]	55	75	0,08
Prädominant CSA [%]	45	25	0,08
AHI [Events/h]	35 ± 21	37 ± 21	0,48
AI [Events/h]	22 ± 21	19 ± 16	0,38
oAI [Events/h]	8 ± 8	10 ± 10	0,31
zAI [Events/h]	12 ± 15	8 ± 9	0,83
HI [Events/h]	13 ± 6	18 ± 11	0,06
Mittlere Sättigung [sO ₂ %]	93 ± 3	92 ± 3	0,10
Tiefste Sättigung [sO ₂ %]	76 ± 8	75 ± 9	0,73
Detailanalyse respiratorischer Ereignisse			
 Obstruktive Ereignislängen**			
Zykluslänge [s]	53 ± 11	50 ± 9	0,39
Apnoelänge [s]	19 ± 4	18 ± 5	0,64
Ventilationslänge [s]	34 ± 8	32 ± 10	0,58
Time-to-Peak Ventilation [s]	12 ± 2	12 ± 3	0,77
Kreislaufverzögerungszeit [s]	34 ± 9	28 ± 6	0,02
 Zentrale Ereignislängen**			
Zykluslänge [s]	65 ± 20	59 ± 17	0,08
Apnoelänge [s]	23 ± 8	23 ± 8	0,56
Ventilationslänge [s]	42 ± 15	37 ± 13	0,05
Time-to-Peak Ventilation [s]	12 ± 2	12 ± 3	0,77
Kreislaufverzögerungszeit [s]	38 ± 14	33 ± 15	0,002

Tabelle 2: Echokardiografische, hämodynamische und respiratorische Daten (modifiziert nach (165)). Die Daten sind angegeben als Mittelwerte ± Standardabweichung oder in %, soweit nicht anders

angegeben; p- Wert $\leq 0,05$ wird als statistisch signifikant erachtet; MI: Mitralklappeninsuffizienz; RA: Rechsatrial; RVEDD: Rechtsventrikulärer end-diastolischer Druck; PA: Pulmonal Arterie; PVR: Pulmonarer Gefäßwiderstandsindex; SVR: Systemischer Gefäßwiderstandsindex; AO sO₂‰: Aortale Sauerstoffsättigung; PA sO₂‰: Pulmonalarterielle Sauerstoffsättigung; LA: Linksatrial (*LA Druck Werte waren verfügbar in zehn Patienten); SDB; Schlafbezogene Atemstörung; CSA: Zentrale Schlafapnoe; OSA: Obstruktive Schlafapnoe; AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index; AI: Apnoe Index; oAI: Obstruktiver Apnoe Index; zAI: Zentraler Apnoe Index; HI: Hypopnoe Index; sO₂: Sauerstoffsättigung. **Die respiratorischen Eventlängen wurden anhand von bis zu 24 sorgfältig ausgewählten und manuell gemessenen respiratorischen Events für den jeweiligen prädominanten Subtyp im Verlauf der Nacht gemessen (Details dazu im Methodenteil).

3.4 Veränderung der SDB nach MitraClip Implantation

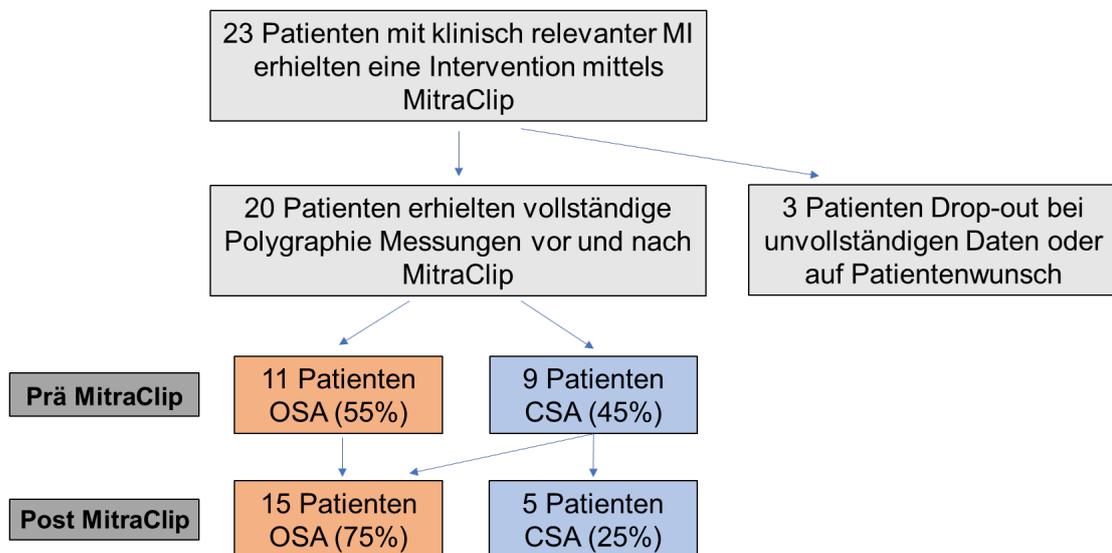


Abb. 8: Patientenfluss und Subtypen der SDB vor und nach MitraClip Implantation.

Die erfolgreiche Reduktion der Klappeninsuffizienz mit den oben genannten hämodynamischen Veränderungen nach Intervention führten in vier Patienten, die initial eine prädominante CSA aufwiesen zu einem Subtyp Wechsel hin zu prädominanter OSA wie in Abb. 8 aufgeführt.

Nach Intervention konnten wir eine Verkürzung der respiratorischen Ereignislängen bei beiden Subtypen feststellen. So verkürzte sich bei Patienten mit prädominanter OSA (34 ± 9 vs. 28 ± 6 s; $p=0,02$; Abb.9a) und bei Patienten mit prädominanter CSA (38 ± 14 vs. 33 ± 15 s.; $p=0,002$; Abb. 9b) die Kreislaufverzögerungszeit. Bei Patienten mit CSA zeigte sich auch die Ventilationslänge verkürzt nach Intervention (42 ± 15 vs. 37 ± 13 s; $p=0,05$). Wir konnten keine Unterschiede zwischen Patienten mit primärer oder sekundärer MI bei den respiratorischen Eventlängen feststellen.

Auch waren keine signifikanten Veränderungen bezüglich der Schwere der SDB festzustellen bei Verwendung des AHI (dem Standard-Marker für SDBs).

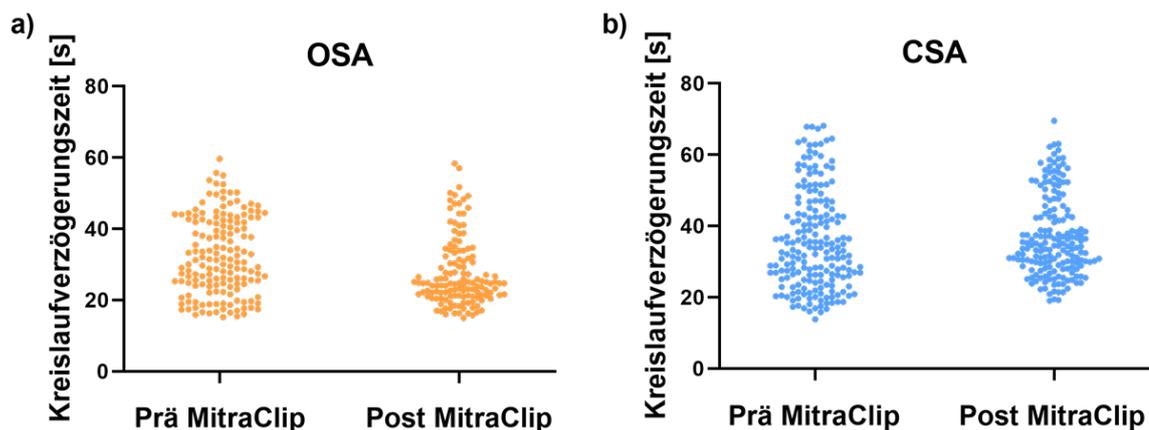


Abb. 9: Kreislaufverzögerungszeit vor und nach MitraClip Implantation. Kreislaufverzögerungszeit in 11 Patienten mit prädominanter OSA (a) und 9 Patienten mit initial prädominanter CSA (b) vor und nach MitraClip. Jeder Datenpunkt repräsentiert einen der bis zu 24 respiratorischen Eventlängen pro Nacht.

4. Diskussion (einschließlich Schlussfolgerung)

In der vorliegenden Arbeit untersuchten wir den Zusammenhang zwischen der kardialen Hämodynamik bei HI Patienten mit symptomatischer, chronischer MI und den SDB und konnten hier eine hohe Prävalenz der CSA, als Marker der Schwere der HI feststellen. Des Weiteren konnten wir erstmals Korrelationen zwischen der respiratorischen Zykluslängen der zentralen, als auch der obstruktiven Schlafapnoe zu hämodynamischen und echokardiografischen Kenngrößen der links- und rechtsventrikulären Funktion bei HI Patienten mit MI beobachten. Im Gegensatz dazu konnten wir keine Assoziation zwischen der kardialen Funktion und dem AHI, als klassischen Parameter der Schwere der SDB, darstellen.

Welche Auswirkungen die akute Reduktion der MI durch die interventionelle Mitralklappenversorgung (MitraClip) und konsekutiv die Verbesserung der kardialen Hämodynamik auf die SDB hat, war bisher unklar. Wir konnten zum einen zeigen, dass in nahezu der Hälfte der Patienten mit initialer prädominanter CSA es zu einem Subtyp Wechsel hin zur OSA nach Intervention kam. Des Weiteren zeigte sich eine Verkürzung der respiratorischen Zykluslängen beider Subtypen nach erfolgreicher MitraClip Implantation korrespondierend mit Reduktion der Klappeninsuffizienz, was weitergehend auf ein enges Zusammenspiel zwischen der kardialen Hämodynamik und der CSA, als auch der OSA hinweist.

4.1 Assoziation zwischen HI und SDB

Die Verbindung zwischen der Schwere der HI und den respiratorischen Zykluslängen der OSA und CSA ist bereits mehrfach in Studien untersucht worden.

Wedewardt et al. untersuchte die Zykluslänge der CSA in Bezug auf eine zunehmende linksventrikuläre systolische Funktionseinschränkung und unterteilte dafür die Patienten in fünf Gruppen nach der LVEF (111). Die Zykluslängen zwischen den Gruppen verlängerten sich signifikant bei abnehmender LVEF, aber eine Korrelation zwischen dem AHI und der systolischen linksventrikulären Dysfunktion konnte nicht festgestellt werden (111). Beide Aspekte zeigen sich übereinstimmend zu unseren Ergebnissen. Auch Hall et al. zeigte eine Assoziation zwischen der reduzierten linksventrikulären Funktion und der zunehmenden Zyklus- und Ventilationslänge bei CSA mit CSB im Vergleich zu Patienten mit primären CSA ohne kardiale Einschränkung und er zeigte eine inverse Korrelation des Herzzeitvolumens zur *lung-to-ear* Zirkulationszeit, welche wiederum ein valider Marker der Kreislaufverzögerungszeit und damit der Zykluslängen darstellt (109). Auch die AASM stellt in ihrer aktuellen Leitlinie (2012) die Bedeutung der Zykluslängen bei CSA mit CSB als Marker für die Schwere der CSA dar und deren Korrelation zur zunehmenden linksventrikulären Funktionseinschränkung (39).

Dass die CSA mit CSB ein prognostisch ungünstiger Faktor bei HI Patienten darstellt, ist unumstritten. Die interessante Frage ist jedoch, ob die CSA lediglich ein Abbild der schwer beeinträchtigten kardialen Funktion mit stark erhöhten linksventrikulären Füllungsdrücken darstellt mit möglicherweise sogar kompensatorischer Funktion oder ob die CSA eigenständige und unabhängige pathologische Effekte auf das Myokard ausübt (120). Denn die genaue Pathophysiologie der CSA bei HI Patienten ist in ihrer Komplexität weiterhin Gegenstand aktueller Forschung und noch nicht abschließend geklärt. Vermutet wird, dass die pulmonale Stauung, die in der waagrechten Schlafposition bei HI Patienten deutlich zunimmt, zu einem gesteigerten zentralen Atemantrieb führt (108)(120). Der gesteigerte Atemantrieb führt letztlich in einen Circulus Vitiosus mit fortlaufenden Zyklen der Hyperventilation und den

darauffolgenden zentralen Schlafapnoen, hervorgerufen durch die Unterschreitung der Atemantriebsgrenze des CO₂ und einer anschließenden erneuten Hyperventilation, prädisponiert durch ein instabiles Feedbacksystem mit gesteigerter peripherer und zentraler Chemosensitivität bei chronischer Hyperventilation in HI Patienten (44)(120). Die juxtakapillären Rezeptoren (sog. J- Rezeptoren) detektieren die pulmonale Stauung, klinisch gemessen am PAWP, und fördern so den zentralen Atemantrieb (171)(120). Die verlängerte Kreislaufverzögerungszeit bei HI Patienten ist eine mögliche Erklärung für die Korrelation der respiratorischen Zykluslängen zur Schwere der HI. Denn die zunehmende linksventrikuläre Funktionseinschränkung führt zu einer verlangsamten Blutzirkulation und dadurch zu verzögerten Reaktionen im sowieso bereits instabilen respiratorischen Feedbacksystem (109)(120).

Im Vergleich zur CSA ist die Verbindung der OSA zur HI bei weitem noch nicht so intensiv untersucht und verstanden (172). Ryan et al. untersuchte im Jahr 2005 retrospektiv die Unterschiede der respiratorischen Eventlängen bei OSA Patienten mit (n=22) und ohne (n=18) HI und konnte zeigen, dass Patienten mit zusätzlicher HI signifikant längere Hyperventilationsphasen, sowie eine verlängerte Kreislaufzeit (*lung-to-ear-circulation-time*) hatten (113). Ryan et al. beschreibt eine signifikante Korrelation zwischen der verlängerten Kreislaufzeit, welche die periodische Eigenschaften der OSA in Ähnlichkeit einer CSB beeinflusst und den verlängerten Hyperventilationsphasen ($r=0,67$; $p<0,001$) (113). Auch Efken et al. kam in ihrer Studie im Jahr 2013 zu dem Ergebnis der verlängerten respiratorischen Ereignislängen der OSA bei gleichzeitig vorliegender HI (112). In dieser Studie zeigten sich auch positive und robuste Korrelationen zwischen einigen respiratorischen Ereignislängen. So verlängerten sich z.B. die Zykluslänge ($r=0,53$; $p=0,006$) und die Ventilationslänge ($r=0,55$; $p=0,004$) bei steigendem Grad der pulmonalen Stauung bei HI gemessen am PAWP (112). Unsere

Ergebnisse der Korrelation zwischen der linksventrikulären Funktion und der Zykluslänge unterstreichen in Zusammenschau der obengenannten Ergebnisse die These, dass eine verlängerte Kreislaufzeit zu einer verzögerten Detektion der Blutgase führt und damit zu längeren Zykluslängen der OSA. Die positive Korrelation zwischen der rechtsventrikulären Volumenüberladung und der Kreislaufverzögerungszeit, die wir zeigen konnten, ist übereinstimmend mit den Ergebnissen von Efken et al. und weist auf Mechanismen innerhalb der Lunge hin, die die verlängerten respiratorischen Ereignislängen bedingen, aber bisher noch nicht verstanden sind (112). Wir konnten, wie auch Ryan et al. und Efken et al., keine Korrelation zwischen der Kreislaufzeit und der Apnoelänge, sowie zwischen der pulmonalen Stauung und der Apnoelänge feststellen, was die These unterstützt, dass die Apnoephasen der OSA auf komplexen regulatorischen Mechanismen beruhen, die die Stabilität des oberen Atemtrakts bestimmen (113)(112). Auch die Theorie der Flüssigkeitsverschiebung in der Nacht aus der unteren Extremität in die obere, und damit ein direkter Einfluss der Schwere der HI auf die Stabilität des oberen respiratorischen Traktes erklärt die Apnoephasen der OSA bei HI Patienten allein stehend nicht ausreichend (173).

4.2 SDB nach MitraClip Implantation

Die Intervention mittels MitraClip führte zu einer suffizienten Reduktion der MI, sowie einer Abnahme des pulmonalen Rückstaus (Reduktion des linksatrialen Drucks sowie Reduktion des systolischen pulmonalarteriellen Druck) und führte in vier von neun Patienten mit CSA zu einem Wechsel des prädominanten Subtyps der SDB hin zu einer prädominanten OSA. Unsere Studie ist damit die Erste, die diesen Subtyp Wechsel bei fast jedem zweiten CSA Patienten nach einer perkutanen Klappenintervention zeigen

konnte und dies bereits wenige Tage nach Intervention. Dieses Ergebnis reiht sich ein in Studienergebnissen, die zeigen konnten, dass eine verbesserte kardiale Funktion zu weniger Phasen der CSA führen und dadurch eine koexistierende OSA demaskiert werden kann. Fox et al. untersuchte bei 138 Patienten mit Vorhofflimmern und -flattern die Veränderung der schlafbezogenen Atemstörung nach erfolgreicher Kardioversion und zeigte einen Rückgang des AHI in der ersten Nacht nach Kardioversion im Vergleich zum Tag vor der Kardioversion (174). Dies lag hauptsächlich am Rückgang der zentralen Schlafapnoe Phasen, denn von den 53 Patienten die vor Intervention eine CSA aufwiesen, waren es in der Nacht nach Intervention nur noch 23 Patienten ($p < 0,001$), was in Übereinstimmung zu unseren Ergebnissen ist (174). Basic et al. konnte zeigen, dass die medikamentöse Rekompensation von Patienten mit akuter dekompensierter HI zu einer Reduktion der CSA führt (175). So verkürzte sich die Zeit der 77 Probanden, die in CSB verbracht wurde von $65,5 \pm 28,4$ zu $63,7 \pm 17,8$ min ($p < 0,01$) und der AHI verkürzte sich nach Rekompensation von 54 ± 17 zu 48 ± 9 /h ($p = 0,06$), jedoch nicht signifikant (175). Ein Fallbericht aus dem Jahr 2017 zeigt eindrücklich die Verbesserung der SDB mit vollständiger Auflösung der CSB bei erfolgreicher medikamentöser Therapie mit Sacubitril/ Valsartan eines 71-jährigen Patienten mit HI (176). So erbrachte die Therapie über 6 Monate sowohl eine Besserung der linksventrikulären Funktion (Steigerung der LVEF von 30% auf 35%; Abnahme des NT-proBNP Spiegels von 3.246 auf 1.720 pg/ml; NYHA III zu II) als auch eine Verbesserung der SDB (AHI von 41 auf 19/h; Zeit mit Sauerstoffsättigung $< 90\%$ von 8 auf 1%) (176). Ein weiterer Fallbericht beschreibt den Verlauf eines 59-jährigen Patienten mit dilatativer Kardiomyopathie und schwer eingeschränkter linksventrikulärer Funktion (NYHA III, LVEF 20%, *cardiac index* $1,6$ l/min/m²), der vor und nach Herztransplantation auf SDB untersucht wurde (177). Der Patient wies vor Transplantation eine schwere CSA mit CSB und einem AHI von 42/h

auf (177). Innerhalb weniger Tage nach der Operation wies dieser Patient eine normale linksventrikuläre Funktion auf (LVEF 70%, NYHA I, *cardiac index* 3l/min/m²) und eine Polysomnographie wurde zwei Wochen nach der Operation durchgeführt und ergab nunmehr eine moderate CSA ohne vorliegende Cheyne- Stokes Atemmuster mit einem AHI von 29/h (177). Drei Monate nach Transplantation wies der Patient lediglich noch eine milde CSA ohne CSB mit einem AHI von 10/h und einem AI von 1/h bei guter linksventrikulärer Funktion auf (177). Auch nach Implantation eines linksventrikulären Unterstützungssystem (LVAD) konnte in einem Fallbericht 10 Monate nach der Operation keine CSA mehr festgestellt werden (AHI vor Intervention 34,4/h, 10 Monate nach Intervention 3,6/h) (178). Die Fälle unterstreichen die These, dass die CSA ein Abbild der kardialen Funktionseinschränkung darstellt und eine Verbesserung der kardialen Hämodynamik mit einer erneuten respiratorischen Stabilität einhergehen kann (177)(111)(175). In einer weiteren Untersuchung von drei HI Patienten, die eine LVAD Implantation erhielten, zeigte sich keine Verbesserung der CSA trotz Verbesserung der kardialen Hämodynamik (179). Jedoch wurden diese Patienten sehr zeitnah nach der Operation erneut auf SDB untersucht, so wurde ein Patient 8 Tage nach, ein weiterer Patient 29 Tage nach und ein anderer Patient 70 Tage nach der LVAD Implantation mittels Polysomnographie untersucht und sich bereits in oben genannten Untersuchungen zeigte, dass die CSA nach größeren Operationen erst sukzessive über Monate hinweg bessern oder sogar verschwinden kann (179)(177)(178).

Das in unserer Studie bei vier Patienten mit CSA bereits wenige Tage nach perkutaner Intervention der Mitralklappe keine prädominante CSA mehr aufwiesen, ist in Einklang mit der Studie von Fox et al. in der bereits in der Nacht nach erfolgreicher Kardioversion mehr als die Hälfte der CSA Patienten keine CSA mehr aufwiesen (174). Der prognostische Einfluss des Vorhandenseins der CSA mit CSB und deren absoluten Dauer

in der Nacht wird in der aktuellen Leitlinie der AASM hervorgehoben mit Verweis auf die Studie von Amir et al., die zeigte, dass eine lange Zeit in CSB in der Nacht sowohl mit erhöhten Serum NT-proBNP Spiegeln, als auch mit einer gesteigerten 6- Monats-Mortalität einhergeht (39)(180). Im Umkehrschluss ist das prognostisch günstig für die vier Patienten unserer Studie, die nach erfolgreicher MitraClip Intervention keinen prädominanten CSA mit CSB Subtyp mehr aufwiesen und damit deutlich weniger Zeit in CSB verbrachten. Dass eine mögliche Verbesserung der CSA nach Herztransplantation und LVAD Implantation erst nach mehreren Wochen und Monaten auftritt trotz guter linksventrikulärer Funktion, könnte weiter auf die destabilisierende Wirkung eines erhöhten Sympathikotonus mit erhöhten Katecholamin Spiegeln auf das respiratorische System hinweisen, die nach großen invasiven Operationen noch deutlich länger erhöht sein dürften, als z.B. nach einer Kardioversion oder wie in unserem Fall einer MitraClip Implantation (125)(178)(177)(174).

Dass die Reduktion der MI durch die MitraClip Implantation und damit die Reduktion der pulmonalen Stauung, gemessen am linksatrialen Druck (16 ± 6 vs. 12 ± 5 mmHg; $p=0,006$) mit einer Verkürzung, wenn auch nicht signifikant, der Zykluslänge (65 ± 20 vs. 59 ± 17 s; $p=0,08$), sowie der Ventilationsphase (42 ± 15 vs. 37 ± 13 s; $p=0,05$), für die CSA einhergeht, weist weiter auf den starken Einfluss der pulmonalen Stauung auf den zentralen respiratorischen Atemantrieb hin. In der Literatur zeigen sich die Apnoelängen der CSA weniger abhängig von der Schwere der linksventrikulären Funktionseinschränkung sowie der pulmonalen Stauung als die Ventilationslängen und zeigen sich so auch in unserer Studie vor und nach Intervention konstant (23 ± 8 vs. 23 ± 8 s; $p=0,56$) (111)(109)(127). Die Verkürzung der Kreislaufverzögerungszeit (38 ± 14 vs. 33 ± 15 s; $p=0,002$) nach MitraClip Intervention ist wahrscheinlich die direkte Konsequenz eines verbesserten hämodynamischen Status aufgrund einer deutlich reduzierter MI mit

gesteigertem Herz-Zeit-Volumen und einer dadurch schnelleren Detektion der Gasdrücke. Die schnellere Detektion der Partialdrücke ist vermutlich auch einer der Gründe für die verkürzten Ventilationsphasen und Zykluslängen nach Verbesserung der kardialen Funktion. Diese Korrelation zwischen verlängerter Kreislaufzeit (*lung-to-ear-time*) bei reduziertem Herz-Zeit-Volumen und der Zykluslängen, sowie auch der Hyperventilationsphasen stellte auch Hall et al. in ihrer Studie fest (109). Auch die Studie von Hall et al. konnte keine Korrelation zwischen der Kreislaufverzögerungszeit und der Apnoephasen feststellen (109).

Eine weitere Neuheit unserer Studie ist die Untersuchung der respiratorischen Ereignislängen der OSA vor und nach interventioneller Therapie der MI mittels MitraClip mit dem Ergebnis einer Verkürzung der Kreislaufverzögerungszeit (34 ± 9 vs. 28 ± 6 s; $p=0,02$). Diese verkürzte Kreislaufverzögerungszeit stellte sich in unserer Studie ohne relevante Veränderungen der Ventilations- (34 ± 8 vs. 32 ± 10 s; $p=0,58$) und Apnoephasen (19 ± 4 vs. 18 ± 5 s; $p=0,64$) nach Intervention dar. Efken et al. zeigte in ihrer Studie längere respiratorische Zyklen (Zykluslänge: $46,0 \pm 10,0$ vs. $37,8 \pm 10,6$ s; $p=0,024$; Ventilationsphase: $25,4 \pm 6,3$ vs. $21,3 \pm 7,1$ s; $p=0,044$; Kreislaufverzögerungszeit: $28,5 \pm 7,5$ vs. $22,6 \pm 3,7$ s; $p=0,005$) bei OSA Patienten mit HI (NYHA II- III, LVEF $\leq 40\%$) im Vergleich zu OSA Patienten ohne HI (LVEF $\geq 50\%$, NT-proBNP < 400 pg/ml) auf, sowie positive Korrelationen zwischen der pulmonalen Stauung (gemessen am PAWP) und den Ventilationsphasen ($r=0,55$; $p=0,004$), sowie der Zykluslänge ($r=0,53$; $p=0,006$) (112). Die unterschiedlichen Ergebnissen dieser Querschnittsdaten zu unseren Daten könnten dadurch bedingt sein, dass die Apnoe- und Ventilationsphasen der OSA durch komplexe und langfristige Mechanismen bedingt sind, die die Stabilität des oberen respiratorischen Traktes bedingen und so zum Beispiel die Flüssigkeitsverschiebung in die obere Körperhälfte in der Nacht erst nach einiger Zeit nach Reduktion der MI reduziert ist und

so der Zeitraum zwischen der verbesserten kardialen Funktion und den potentiellen Veränderungen der Zykluslängen in unserem longitudinalem Design zu kurz waren (173).

4.3 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd unterstreicht diese Arbeit das enge Zusammenspiel zwischen der kardialen Hämodynamik bei chronischer MI und den SDBs, insbesondere der respiratorischen Zykluslängen der CSA, als auch der OSA. Eine Reduktion der pulmonalen Stauung durch Reduktion der MI durch die erfolgreiche Klappenintervention ist mit einem Wechsel des prädominanten Subtyps von CSA hin zur OSA in nahezu der Hälfte der Patienten sowie mit einer Verkürzung der respiratorischen Zykluslängen in beiden Subtypen vergesellschaftet. Damit lässt sich für die Patientenversorgung festhalten, dass bei Vorliegen von SDBs die kardiale Hämodynamik und gegebenenfalls begleitende Klappenvitien stets mit beurteilt werden sollten und vice versa bei Vorliegen von HI Symptomen eine Untersuchung auf SDBs sinnvoll erscheint, da diese Krankheitsbilder sich gegenseitig bedingen und sich die möglichen Therapieoptionen relevant ändern können.

5. Literatur und Quellenverzeichnis

1. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest* [Internet]. 2014;146(5):1387–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>
2. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf / Schlafstörungen – Kapitel „ Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen “. 2017;0(063):0–93.
3. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: a Population-based Perspective. *Expert Rev Respir Med* [Internet]. 2008 Jun 1 [cited 2018 Feb 28];2(3):349–64. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19690624>
4. Giles T, Lasserson T, Smith B, White J, Wright J, Cates C. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. In: Giles T, editor. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2006 [cited 2018 Apr 19]. p. CD001106. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16437429>
5. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* [Internet]. 1991 Dec [cited 2018 Oct 24];14(6):540–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1798888>
6. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2011 Oct 15 [cited 2018 Oct 24];7(5):467–72. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22003341>
7. Senaratna C V., Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev* [Internet]. 2017 Aug 1 [cited 2018 Jan 31];34:70–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079216300648>
8. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing

- and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* [Internet]. 2008 Aug [cited 2018 Feb 28];31(8):1071–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18714778>
9. DURÁN J, ESNAOLA S, RUBIO R, IZTUETA Á. Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Mar [cited 2018 Feb 28];163(3):685–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11254524>
 10. BIXLER EO, VGONTZAS AN, LIN H-M, TEN HAVE T, REIN J, VELA-BUENO A, et al. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Women. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Mar [cited 2018 Feb 28];163(3):608–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11254512>
 11. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 May [cited 2018 Feb 28];151(5):1459–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7735600>
 12. Benjafield A V., Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug 1;7(8):687–98.
 13. White DP. Sleep-related breathing disorders: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 1995;50(7):797–804.
 14. Parish JM, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2004 Aug 1 [cited 2018 Jan 31];79(8):1036–46. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0025619611625792?via%3Dihub>
 15. Lévy P, Kohler M, McNicholas WT, Barbé F, McEvoy RD, Somers VK, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome. *Nat Rev Dis Prim* [Internet]. 2015 Jun 25 [cited 2018 Apr 19];1:15015. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27188535>

16. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax* [Internet]. 1992 Feb [cited 2018 Mar 5];47(2):101–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1549815>
17. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671–8.
18. Floras JS. Hemodynamic Effects of Simulated Obstructive Apneas in Humans With and Without Heart Failure *. 2015;1827–35.
19. Brinker JA, Weiss JL, Lappé DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, et al. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* [Internet]. 1980 Mar [cited 2018 Sep 21];61(3):626–33. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7353253>
20. Tolle FA, Judy W V., Yu PL, Markand ON. Reduced stroke volume related to pleural pressure in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* [Internet]. 1983 Dec [cited 2018 Sep 11];55(6):1718–24. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6662762>
21. Ryan S. Mechanisms of cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis* [Internet]. 2018 Dec [cited 2020 Mar 19];10(S34):S4201–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30687536>
22. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* [Internet]. 1989 Nov [cited 2018 Sep 21];67(5):2101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2513316>
23. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* [Internet]. 1995 Oct [cited 2018 Sep 21];96(4):1897–904. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7560081>
24. Lundblad LC, Fatouleh RH, Hammam E, McKenzie DK, Macefield VG, Henderson LA. Brainstem changes associated with increased muscle sympathetic drive in obstructive sleep apnoea. *Neuroimage* [Internet]. 2014 Dec 1 [cited 2020 Mar 24];103:258–66. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25255048>

25. Dampney RAL. Functional organization of central pathways regulating the cardiovascular system. Vol. 74, *Physiological Reviews*. American Physiological Society; 1994. p. 323–64.
26. Henderson LA, Fatouleh RH, Lundblad LC, McKenzie DK, Macefield VG. Effects of 12 months continuous positive airway pressure on sympathetic activity related brainstem function and structure in obstructive sleep apnea. *Front Neurosci* [Internet]. 2016 Mar 10 [cited 2020 Mar 19];10(MAR):90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27013952>
27. Fatouleh RH, Hammam E, Lundblad LC, Macey PM, McKenzie DK, Henderson LA, et al. Functional and structural changes in the brain associated with the increase in muscle sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *NeuroImage Clin*. 2014;6:275–83.
28. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* [Internet]. 2000 May 11 [cited 2018 Sep 21];342(19):1378–84. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10805822>
29. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* [Internet]. 2009 May 1 [cited 2018 Sep 28];33(5):1195–205. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19407053>
30. Kasai T. Sleep apnea and heart failure. *J Cardiol* [Internet]. 2012;60(2):78–85. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2012.05.013>
31. Shamsuzzaman ASM, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, et al. Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* [Internet]. 2002 May 28 [cited 2018 Jan 31];105(21):2462–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12034649>
32. SCHULZ R, MAHMOUDI S, HATTAR K, SIBELIUS U, OLSCHESKI H, MAYER K, et al. Enhanced Release of Superoxide from Polymorphonuclear Neutrophils in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Aug [cited 2018 Sep 21];162(2):566–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10934088>
33. Kasai T, Inoue K, Kumagai T, Kato M, Kawana F, Sagara M, et al. Plasma Pentraxin3 and Arterial

- Stiffness in Men With Obstructive Sleep Apnea. *Am J Hypertens* [Internet]. 2011 Apr 1 [cited 2018 Sep 28];24(4):401–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21193850>
34. El-Solh AA, Mador MJ, Sikka P, Dhillon RS, Amsterdam D, Grant BJB. Adhesion molecules in patients with coronary artery disease and moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Chest* [Internet]. 2002 May [cited 2018 Sep 27];121(5):1541–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12006441>
 35. Madjid M, Willerson JT. Inflammatory markers in coronary heart disease. *Br Med Bull* [Internet]. 2011 Dec 1 [cited 2018 Sep 21];100(1):23–38. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22010105>
 36. Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating ICAM-1, IL-8, and MCP-1. *J Appl Physiol* [Internet]. 2003 Jan [cited 2018 Jan 31];94(1):179–84. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/jappphysiol.00177.2002>
 37. Fatouleh R, McKenzie DK, Macefield VG. Respiratory modulation of muscle sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Exp Physiol* [Internet]. 2014 Oct 1 [cited 2020 Mar 19];99(10):1288–98. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1113/expphysiol.2013.077511>
 38. Hu X, Fan J, Chen S, Yin Y, Zrenner B. The Role of Continuous Positive Airway Pressure in Blood Pressure Control for Patients With Obstructive Sleep Apnea and Hypertension : A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. 2015;215–22.
 39. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J Clin Sleep Med* [Internet]. 2012 Oct 15 [cited 2017 Aug 31]; Available from: <http://www.aasmnet.org/jcsm/ViewAbstract.aspx?pid=28684>
 40. Goldberger JJ, Cain ME, Hohnloser SH, Kadish AH, Knight BP, Lauer MS, et al. American Heart Association/American College of Cardiology Foundation/Heart Rhythm Society Scientific Statement on Noninvasive Risk Stratification Techniques for Identifying Patients at Risk for Sudden Cardiac Death: A Scientific Statement From the American Heart Association Council on

- Clinical Cardiology Committee on Electrocardiography and Arrhythmias and Council on Epidemiology and Prevention. *Circulation* [Internet]. 2008 Sep 30 [cited 2018 May 14];118(14):1497–518. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18725495>
41. Broström A, Strömberg A, Dahlström U, Fridlund B. Sleep difficulties, daytime sleepiness, and health-related quality of life in patients with chronic heart failure. *J Cardiovasc Nurs* [Internet]. [cited 2018 Oct 24];19(4):234–42. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15326979>
 42. Kuhlmann U, Becker HF, Birkhahn M, Peter JH, von Wichert P, Schütterle S, et al. Sleep-apnea in patients with end-stage renal disease and objective results. *Clin Nephrol* [Internet]. 2000 Jun [cited 2018 Jun 6];53(6):460–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10879666>
 43. Siccoli MM, Valko PO, Hermann DM, Bassetti CL. Central periodic breathing during sleep in 74 patients with acute ischemic stroke – Neurogenic and cardiogenic factors. *J Neurol* [Internet]. 2008 Nov 13 [cited 2018 Jun 7];255(11):1687–92. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19009334>
 44. Muza RT. Central sleep apnoea-a clinical review. *J Thorac Dis* [Internet]. 2015 May [cited 2018 Jun 12];7(5):930–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101651>
 45. Bradley TD, McNicholas WT, Rutherford R, Popkin J, Zamel N, Phillipson EA. Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome. *Am Rev Respir Dis* [Internet]. 1986 Aug [cited 2018 Oct 10];134(2):217–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3740646>
 46. Gilfrich HJ. Chronische herzinsuffizienz. *Klinikerzt*. 2017;33(3):51.
 47. Jackson G, Gibbs CR, Davies MK, Lip GY. ABC of heart failure. *Pathophysiology*. *BMJ* [Internet]. 2000 Jan 15 [cited 2018 Jun 29];320(7228):167–70. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10634740>
 48. Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, Cleland JGF, Coats AJS, et al. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *Eur Heart J* [Internet].

- 2016 Jul 14 [cited 2018 Jul 3];37(27):2129–200. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article-lookup/doi/10.1093/eurheartj/ehw128>
49. Nr DL. DEGAM Leitlinie Nr. 9. 2006.
 50. Hoppe UC, Böhm M, Dietz R, Hanrath P, Kroemer HK, Osterspey A, et al. Leitlinien zur Therapie der chronischen Herzinsuffizienz. *Z Kardiol* [Internet]. 2005;94(8):488–509. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-005-0268-4>
 51. Eriksson H, Wilhelmsen L, Caidahl K, Svardsudd K. Epidemiology and prognosis of heart failure. *Z Kardiol*. 1991;80 Suppl 8:1–6.
 52. Ehrental K. Hausärztliche Leitlinie Chronische Herzinsuffizienz Inhaltsverzeichnis. 2009;0–36.
 53. Large S. Surgery for heart failure. *Heart* [Internet]. 2007 Mar [cited 2018 Jul 3];93(3):392–402. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17322524>
 54. Ertl G, Angermann CE. Therapie der chronischen Linksherzinsuffizienz. *Internist (Berl)* [Internet]. 2007 Jan [cited 2018 Jul 3];48(1):59–68. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00108-006-1752-2>
 55. Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, Butler J, Casey DE, Drazner MH, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: A report of the American college of cardiology foundation/american heart association task force on practice guidelines. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2013;62(16):e147–239. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.019>
 56. McMurray JJV, Packer M, Desai AS, Gong J, Lefkowitz MP, Rizkala AR, et al. Angiotensin–Neprilysin Inhibition versus Enalapril in Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2014 Sep 11 [cited 2018 Oct 25];371(11):993–1004. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1409077>
 57. Iung B, Baron G, Butchart EG, Delahaye F, Gohlke-Bärwolf C, Levang OW, et al. A prospective survey of patients with valvular heart disease in Europe: The Euro Heart Survey on Valvular Heart Disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2003 Jul [cited 2018 Oct 19];24(13):1231–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12831818>

58. Nkomo VT, Gardin JM, Skelton TN, Gottdiener JS, Scott CG, Enriquez-Sarano M. Burden of valvular heart diseases: a population-based study. *Lancet* (London, England) [Internet]. 2006 Sep 16 [cited 2018 Oct 19];368(9540):1005–11. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16980116>
59. Iung B, Kappetein P. Introduction and general comments [Internet]. Baumgartner H, editor. Vol. 1. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Nov 10]. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-764>
60. Rosenhek R, De Bonis M. Mitral regurgitation [Internet]. Baumgartner H, editor. Vol. 1. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Nov 6]. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906-chapter-767>
61. Vahanian A, Alfieri O, Andreotti F, Antunes MJ, Barón-Esquivias G, Baumgartner H, et al. Guidelines on the management of valvular heart disease (version 2012). *Eur Heart J* [Internet]. 2012 Oct 1 [cited 2018 Nov 12];33(19):2451–96. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/33/19/2451/483360>
62. Gertz ZM, Raina A, Saghy L, Zado ES, Callans DJ, Marchlinski FE, et al. Evidence of atrial functional mitral regurgitation due to atrial fibrillation: Reversal with arrhythmia control. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Sep 27;58(14):1474–81.
63. He S, Fontaine AA, Schwammenthal E, Yoganathan AP, Levine RA. Integrated mechanism for functional mitral regurgitation: leaflet restriction versus coapting force: in vitro studies. *Circulation* [Internet]. 1997 Sep 16 [cited 2018 Oct 22];96(6):1826–34. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9323068>
64. Camm AJ, Lüscher TF, Maurer G, Serruys PW, editors. *ESC CardioMed* [Internet]. Vol. 1. Oxford University Press; 2018 [cited 2018 Oct 19]. Available from: <http://www.oxfordmedicine.com/view/10.1093/med/9780198784906.001.0001/med-9780198784906>

65. Chaput M, Handschumacher MD, Tournoux F, Hua L, Guerrero JL, Vlahakes GJ, et al. Mitral leaflet adaptation to ventricular remodeling occurrence and adequacy in patients with functional mitral regurgitation. *Circulation*. 2008 Aug 19;118(8):845–52.
66. Matsuo T, Carabello BA, Nagatomo Y, Koide M, Hamawaki M, Zile MR, et al. Mechanisms of cardiac hypertrophy in canine volume overload. *Am J Physiol* [Internet]. 1998 Jul [cited 2018 Nov 7];275(1 Pt 2):H65-74. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9688897>
67. Rosenhek R, Rader F, Klaar U, Gabriel H, Krejc M, Kalbeck D, et al. Outcome of Watchful Waiting in Asymptomatic Severe Mitral Regurgitation. *Circulation* [Internet]. 2006 May 9 [cited 2018 Nov 7];113(18):2238–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16651470>
68. Mehta RH, Supiano MA, Oral H, Grossman PM, Petruscha JA, Montgomery DG, et al. Relation of systemic sympathetic nervous system activation to echocardiographic left ventricular size and performance and its implications in patients with mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2000;
69. Mehta RH, Supiano MA, Grossman PM, Oral H, Montgomery DG, Briesmiester KA, et al. Changes in systemic sympathetic nervous system activity after mitral valve surgery and their relationship to changes in left ventricular size and systolic performance in patients with mitral regurgitation. *Am Heart J* [Internet]. 2004 Apr [cited 2018 Nov 7];147(4):729–35. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15077091>
70. Urabe Y, Mann DL, Kent RL, Nakano K, Tomanek RJ, Carabello BA, et al. Cellular and ventricular contractile dysfunction in experimental canine mitral regurgitation. *Circ Res* [Internet]. 1992 Jan [cited 2018 Nov 7];70(1):131–47. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1727683>
71. Nickenig G, Schillinger W, Mitralklappenin- DB Der. Konsensus der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie – Herz- und Kreislaufforschung – und der Deutschen Gesellschaft für Thorax- , Herz- und Gefäßchirurgie zur Behandlung der Mitralklappeninsuffizienz. 2013;
72. Spieker M, Kelm M, Westenfeld R. Moderne Diagnostik der Mitral- und Trikuspidalklappe – was ist wirklich notwendig? Modern Diagnostic of Mitral and Tricuspid Valve Diseases – What Is Necessary? *Allgemeine Prinzipien der Diagnostik*. 2017;0106:1–7.

73. Lancellotti P, Tribouilloy C, Hagendorff A, Popescu BA, Edvardsen T, Pierard LA, et al. Recommendations for the echocardiographic assessment of native valvular regurgitation: an executive summary from the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2013 Jul 1 [cited 2018 Nov 10];14(7):611–44. Available from: <https://academic.oup.com/ehjci/advance-article-abstract/doi/10.1093/ehjci/jet105>
74. Magne J, Lancellotti P, Piérard LA. Exercise-induced changes in degenerative mitral regurgitation. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Jul 20;56(4):300–9.
75. Bertrand PB, Schwammenthal E, Levine RA, Vandervoort PM. Exercise Dynamics in Secondary Mitral Regurgitation: Pathophysiology and Therapeutic Implications. Vol. 135, *Circulation*. Lippincott Williams and Wilkins; 2017. p. 297–314.
76. Lancellotti P, Gérard PL, Piérard LA. Long-term outcome of patients with heart failure and dynamic functional mitral regurgitation. *Eur Heart J* [Internet]. 2005 Aug 1 [cited 2018 Jul 4];26(15):1528–32. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/26/15/1528/2888024/Longterm-outcome-of-patients-with-heart-failure>
77. Lancellotti P, Magne J, Dulgheru R, Ancion A, Martinez C, Piérard LA. Clinical significance of exercise pulmonary hypertension in secondary mitral regurgitation. *Am J Cardiol*. 2015 May 15;115(10):1454–61.
78. Lavall D, Hagendorff A, Schirmer SH, Böhm M, Borger MA, Laufs U. Mitral valve interventions in heart failure. *ESC Hear Fail* [Internet]. 2018 Aug [cited 2018 Nov 12];5(4):552–61. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29676043>
79. Lancellotti P, Moura L, Pierard LA, Agricola E, Popescu BA, Tribouilloy C, et al. European Association of Echocardiography recommendations for the assessment of valvular regurgitation. Part 2: mitral and tricuspid regurgitation (native valve disease). *Eur J Echocardiogr* [Internet]. 2010 May 1 [cited 2018 Nov 10];11(4):307–32. Available from: <https://academic.oup.com/ehjci/advance-article-abstract/doi/10.1093/ejechocard/jeq031>
80. De Bonis M, Maisano F, Canna G La, Alfieri O. Treatment and management of mitral regurgitation.

- Nat Rev Cardiol [Internet]. 2012 Mar 22 [cited 2018 Nov 12];9(3):133–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22105677>
81. El Sabbagh A, Reddy YNV, Nishimura RA. Mitral Valve Regurgitation in the Contemporary Era: Insights Into Diagnosis, Management, and Future Directions. *JACC Cardiovasc Imaging* [Internet]. 2018 Apr 1 [cited 2018 Nov 12];11(4):628–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1936878X18301086?via%3Dihub>
 82. Boekstegers P, Hausleiter J, Baldus S, von Bardeleben RS, Beucher H, Butter C, et al. Percutaneous interventional mitral regurgitation treatment using the Mitra-Clip system. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2014 Feb 11 [cited 2018 Nov 12];103(2):85–96. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24022331>
 83. Luedde M, Spehlmann ME, Frey N. Progress in heart failure treatment in Germany. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Aug 2 [cited 2018 Nov 12];107(S2):105–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29968196>
 84. Mirabel M, Iung B, Baron G, Messika-Zeitoun D, Detaint D, Vanoverschelde J-L, et al. What are the characteristics of patients with severe, symptomatic, mitral regurgitation who are denied surgery? *Eur Heart J* [Internet]. 2007 Jun 1 [cited 2018 Nov 12];28(11):1358–65. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17350971>
 85. Baumgartner H, Falk V, Bax JJ, De Bonis M, Hamm C, Holm PJ, et al. 2017 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J* [Internet]. 2017 Aug 26 [cited 2018 Jan 29];38(36):2739–91. Available from: <http://academic.oup.com/eurheartj/article/doi/10.1093/eurheartj/ehx391/4095039/2017-ESCEACTS-Guidelines-for-the-management-of>
 86. Baldus S, Kuck KH, Rudolph V, Nef H, Eggebrecht H, Boekstegers P, et al. Interventional therapy for AV valve disease—focus on mitral valve regurgitation: Position paper of the German Cardiac Society. Vol. 12, *Kardiologe*. Springer Verlag; 2018. p. 128–44.
 87. Whisenant B, Grayburn PA, Rinaldi M, Kapadia SR, Rajagopal V. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. 2018;1–12.

88. Franzen O, van der Heyden J, Baldus S, Schlüter M, Schillinger W, Butter C, et al. MitraClip® therapy in patients with end-stage systolic heart failure. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Nov 12];13(5):569–76. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21471146>
89. Geis NA, Puls M, Lubos E, Zuern CS, Franke J, Schueler R, et al. Safety and efficacy of MitraClip™ therapy in patients with severely impaired left ventricular ejection fraction: results from the German transcatheter mitral valve interventions (TRAMI) registry. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2018 Mar [cited 2018 Nov 12];20(3):598–608. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28834079>
90. Stone GW, Lindenfeld J, Abraham WT, Kar S, Lim DS, Mishell JM, et al. Transcatheter Mitral-Valve Repair in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2018 Dec 13 [cited 2019 Sep 18];379(24):2307–18. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1806640>
91. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. *J Card Fail* [Internet]. 2009 May [cited 2018 Jun 6];15(4):279–85. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19398074>
92. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: A prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol* [Internet]. 2006 Jan 4 [cited 2018 Jun 6];106(1):21–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16321661>
93. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* [Internet]. 2010 Jul 27 [cited 2018 Sep 28];122(4):352–60. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20625114>
94. Nakashima H, Katayama T, Takagi C, Amenomori K, Ishizaki M, Honda Y, et al. Obstructive sleep apnoea inhibits the recovery of left ventricular function in patients with acute myocardial infarction. *Eur Heart J* [Internet]. 2006 Oct 1 [cited 2018 Sep 28];27(19):2317–22. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16956914>
95. Daly PA, Sole MJ. Myocardial catecholamines and the pathophysiology of heart failure.

- Circulation [Internet]. 1990 Aug [cited 2018 Sep 28];82(2 Suppl):I35-43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2197023>
96. Floras JS. Clinical aspects of sympathetic activation and parasympathetic withdrawal in heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1993 Oct [cited 2018 Sep 28];22(4 Suppl A):72A-84A. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8376699>
 97. Kaye DM, Lambert GW, Lefkovits J, Morris M, Jennings G, Esler MD. Neurochemical evidence of cardiac sympathetic activation and increased central nervous system norepinephrine turnover in severe congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 1994 Mar 1 [cited 2018 Sep 28];23(3):570–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/0735109794907382?via%3Dihub>
 98. Linz D, Schotten U, Neuberger H-R, Böhm M, Wirth K. Negative tracheal pressure during obstructive respiratory events promotes atrial fibrillation by vagal activation. *Heart Rhythm* [Internet]. 2011 Sep [cited 2018 Nov 5];8(9):1436–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21457790>
 99. Linz D, McEvoy RD, Cowie MR, Somers VK, Nattel S, Lévy P, et al. Associations of Obstructive Sleep Apnea With Atrial Fibrillation and Continuous Positive Airway Pressure Treatment. *JAMA Cardiol* [Internet]. 2018 Jun 1 [cited 2018 Nov 5];3(6):532. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29541763>
 100. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous positive airway pressure treatment of mild to moderate obstructive sleep apnea reduces cardiovascular risk. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007;176(12):1274–80.
 101. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med* [Internet]. 2016 Sep 8 [cited 2018 Nov 5];375(10):919–31. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1606599>
 102. Kaneko Y, Floras JS, Usui K, Plante J, Tkacova R, Kubo T, et al. Cardiovascular Effects of Continuous Positive Airway Pressure in Patients with Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea.

- N Engl J Med [Internet]. 2003 Mar 27 [cited 2018 Oct 3];348(13):1233–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12660387>
103. Mansfield DR, Gollogly NC, Kaye DM, Richardson M, Bergin P, Naughton MT. Controlled Trial of Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2004 Feb 1 [cited 2018 Oct 3];169(3):361–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/14597482>
 104. Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, et al. Prognosis of Patients With Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea Treated With Continuous Positive Airway Pressure. *Chest* [Internet]. 2008 Mar [cited 2018 Oct 3];133(3):690–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18198253>
 105. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, et al. Sleepiness and Sleep in Patients With Both Systolic Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *Arch Intern Med* [Internet]. 2006 Sep 18 [cited 2018 Oct 1];166(16):1716. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16983049>
 106. Taranto Montemurro L, Floras JS, Millar PJ, Kasai T, Gabriel JM, Spaak J, et al. Inverse Relationship of Subjective Daytime Sleepiness to Sympathetic Activity in Patients With Heart Failure and Obstructive Sleep Apnea. *Chest* [Internet]. 2012 Nov [cited 2018 Oct 1];142(5):1222–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23303285>
 107. Shepard JW, Pevernagie DA, Stanson AW, Daniels BK, Sheedy PF. Effects of changes in central venous pressure on upper airway size in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 Jan [cited 2018 Oct 1];153(1):250–4. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8542124>
 108. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal Rostral Fluid Shift: A Unifying Concept for the Pathogenesis of Obstructive and Central Sleep Apnea in Men With Heart Failure. *Circulation* [Internet]. 2010 Apr 13 [cited 2018 Oct 1];121(14):1598–605. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20351237>
 109. Hall MJ, Xie A, Rutherford R, Ando S, Floras JS, Bradley TD. Cycle length of periodic breathing

- in patients with and without heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1996 Aug [cited 2018 Jan 29];154(2):376–81. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8756809>
110. Solin P, Roebuck T, Swieca J, Walters EH, Naughton MT. Effects of cardiac dysfunction on non-hypercapnic central sleep apnea. *Chest* [Internet]. 1998 Jan [cited 2018 Oct 8];113(1):104–10. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9440576>
 111. Wedewardt J, Bitter T, Prinz C, Faber L, Horstkotte D, Oldenburg O. Cheyne-Stokes respiration in heart failure: Cycle length is dependent on left ventricular ejection fraction. *Sleep Med* [Internet]. 2010;11(2):137–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.09.004>
 112. Efken C, Bitter T, Prib N, Horstkotte D, Oldenburg O. Obstructive sleep apnoea: longer respiratory event lengths in patients with heart failure. *Eur Respir J* [Internet]. 2013 [cited 2017 Oct 26];41(6). Available from: <http://erj.ersjournals.com/content/41/6/1340.figures-only>
 113. Ryan CM, Bradley TD. Periodicity of obstructive sleep apnea in patients with and without heart failure. *Chest* [Internet]. 2005;127(2):536–42. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.2.536>
 114. 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* [Internet]. 1999 Oct [cited 2018 Jun 6];160(4):1101–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10508793>
 115. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* [Internet]. 1998 Jun 2 [cited 2018 Jun 6];97(21):2154–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9626176>
 116. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* [Internet]. 1997 Jun [cited 2018 Jun 6];111(6):1488–93. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9187161>
 117. Herrscher TE, Akre H, Øverland B, Sandvik L, Westheim AS. High Prevalence of Sleep Apnea in

- Heart Failure Outpatients: Even in Patients With Preserved Systolic Function. *J Card Fail* [Internet]. 2011 May [cited 2018 Jun 6];17(5):420–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21549300>
118. Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep Disordered Breathing in Heart Failure Patients with Reduced versus Preserved Ejection Fraction. *Heart Lung Circ* [Internet]. 2013 Feb [cited 2018 Jun 6];22(2):104–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23107286>
 119. Bitter T, Faber L, Hering D, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Sleep-disordered breathing in heart failure with normal left ventricular ejection fraction. *Eur J Heart Fail* [Internet]. 2009 Jun [cited 2018 Jun 6];11(6):602–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19468022>
 120. T. Douglas Bradley, MD; John S. Floras, MD DpI. Part II : Central Sleep Apnea. 2015;1822–6.
 121. Lanfranchi PA, Braghiroli A, Bosimini E, Mazzuero G, Colombo R, Donner CF, et al. Prognostic value of nocturnal Cheyne-Stokes respiration in chronic heart failure. *Circulation* [Internet]. 1999 Mar 23 [cited 2018 Sep 13];99(11):1435–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10086966>
 122. Javaheri S, Shukla R, Zeigler H, Wexler L. Central Sleep Apnea, Right Ventricular Dysfunction, and Low Diastolic Blood Pressure Are Predictors of Mortality in Systolic Heart Failure. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2007 May 22 [cited 2018 Jun 7];49(20):2028–34. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0735109707008376?via%3Dihub>
 123. TRINDER J, MERSON R, ROSENBERG JI, FITZGERALD F, KLEIMAN J, DOUGLAS BRADLEY T. Pathophysiological Interactions of Ventilation, Arousals, and Blood Pressure Oscillations during Cheyne–Stokes Respiration in Patients with Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Sep [cited 2018 Jun 12];162(3):808–13. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10988087>
 124. Franklin KA, Sandström E, Johansson G, Bålfors EM. Hemodynamics, cerebral circulation, and oxygen saturation in Cheyne-Stokes respiration. *J Appl Physiol* [Internet]. 1997 Oct [cited 2018 Jun 12];83(4):1184–91. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9338427>

125. 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* [Internet]. 1995 Aug [cited 2018 Sep 13];152(2):473–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7633695>
126. Javaheri S, Corbett WS. Association of low PaCO₂ with central sleep apnea and ventricular arrhythmias in ambulatory patients with stable heart failure. *Ann Intern Med* [Internet]. 1998 Feb 1 [cited 2018 Sep 13];128(3):204–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9454528>
127. 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* [Internet]. 1999 Apr [cited 2018 Jun 12];159(4):1147–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10194159>
128. Guyenet PG, Koshiya N, Huangfu D, Verberne AJ, Riley TA. Central respiratory control of A5 and A6 pontine noradrenergic neurons. *Am J Physiol Integr Comp Physiol* [Internet]. 1993 Jun [cited 2018 Sep 13];264(6):R1035–44. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8322954>
129. Mansfield D, Kaye DM, Brunner H, Rocca L, Solin P, Esler MD, et al. Raised Sympathetic Nerve Activity in Heart Failure and Central Sleep Apnea Is Due to Heart Failure Severity. 2003;1396–401.
130. Brack T, Jubran A, Laghi F, Tobin MJ. Fluctuations in end-expiratory lung volume during Cheyne-Stokes respiration. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 15;171(12):1408–13.
131. Naughton MT. Cheyne e Stokes respiration : friend or foe ? 2012;357–61.
132. Seals DR, Suwarno NO, Dempsey JA. Influence of lung volume on sympathetic nerve discharge in normal humans. *Circ Res* [Internet]. 1990 Jul [cited 2020 Jul 6];67(1):130–41. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/01.RES.67.1.130>
133. Wexels JC, Mjos OD. Effects of carbon dioxide and pH on myocardial function in dogs with acute left ventricular failure. *Crit Care Med*. 1987;15(12):1116–20.

134. Maze SS, Kotler MN, Parry WR. Doppler evaluation of changing cardiac dynamics during Cheyne-Stokes respiration. *Chest*. 1989;95(3):525–9.
135. Levine M, Cleave JP, Dodds C. Can periodic breathing have advantages for oxygenation? *J Theor Biol*. 1995;172(4):355–68.
136. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* [Internet]. 1999 Mar 30 [cited 2018 Jun 21];99(12):1574–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096933>
137. Tkacova R, Niroumand M, Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Overnight shift from obstructive to central apneas in patients with heart failure: role of PCO₂ and circulatory delay. *Circulation* [Internet]. 2001 Jan 16 [cited 2018 Sep 11];103(2):238–43. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11208683>
138. Contal O, Pépin JL, Borel JC, Espa F, Perrig S, Lückner L-M, et al. Underlying Mechanisms for Coexisting Central and Obstructive Sleep Apnea: Nocturnal PaCO₂ and Poor Sleep Quality Are Key Issues. *Respiration* [Internet]. 2015 [cited 2018 Sep 11];89(5):416–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25824858>
139. Lorenzi-Filho G, Azevedo ER, Parker JD, Bradley TD. Relationship of carbon dioxide tension in arterial blood to pulmonary wedge pressure in heart failure. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Jan 1 [cited 2018 Jun 10];19(1):37–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11843325>
140. Tilkian AG, Guilleminault C, Schroeder JS, Lehrman KL, Simmons FB, Dement WC. Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep. *Ann Intern Med* [Internet]. 1976 Dec [cited 2018 Sep 11];85(6):714–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/999107>
141. Gibbs JS, Cunningham D, Shapiro LM, Park A, Poole-Wilson PA, Fox KM. Diurnal variation of pulmonary artery pressure in chronic heart failure. *Br Heart J* [Internet]. 1989 Jul [cited 2018 Sep 11];62(1):30–5. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2757872>
142. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary

- capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* [Internet]. 1999 Mar 30 [cited 2018 Jun 10];99(12):1574–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096933>
143. 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* [Internet]. 1993 Aug [cited 2018 Jun 11];148(2):330–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8342895>
144. LORENZI-FILHO G, RANKIN F, BIES I, BRADLEY TD. Effects of Inhaled Carbon Dioxide and Oxygen on Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 May 14 [cited 2018 Jun 10];159(5):1490–8. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.159.5.9810040>
145. SOLIN P, ROEBUCK T, JOHNS DP, HAYDN WALTERS E, NAUGHTON MT. Peripheral and Central Ventilatory Responses in Central Sleep Apnea with and without Congestive Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2000 Dec 14 [cited 2018 Jun 10];162(6):2194–200. Available from: <http://www.atsjournals.org/doi/abs/10.1164/ajrccm.162.6.2002024>
146. Javaheri S. A Mechanism of Central Sleep Apnea in Patients with Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 1999 Sep 23 [cited 2018 Jun 10];341(13):949–54. Available from: <http://www.nejm.org/doi/abs/10.1056/NEJM199909233411304>
147. Giannoni A, Emdin M, Poletti R, Bramanti F, Prontera C, Piepoli M, et al. Clinical significance of chemosensitivity in chronic heart failure: Influence on neurohormonal derangement, Cheyne-Stokes respiration and arrhythmias. *Clin Sci* [Internet]. 2008 Apr [cited 2020 Jul 10];114(7–8):489–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17961123/>
148. Schmalgemeier H, Bitter T, Fischbach T, Horstkotte D, Oldenburg O. C-Reactive Protein Is Elevated in Heart Failure Patients with Central Sleep Apnea and Cheyne-Stokes Respiration. *Respiration* [Internet]. 2014 [cited 2018 Nov 6];87(2):113–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23988380>
149. Takahashi M, Sc B, Kasai T, Ph D, Dohi T, Maeno K. Conversion from Predominant Central Sleep Apnea to Obstructive Sleep Apnea Following Valvuloplasty in a Patient with Mitral Regurgitation.

(class I):3–5.

150. Yasuma F, Hayashi H, Noda S, Tsuzuki M, Tanaka M, Okada T. A Case of Mitral Regurgitation Whose Nocturnal Periodic Breathing was Improved after Mitral Valve Replacement. *Jpn Heart J*. 1995;36(2):267–72.
151. Rubin AE, Gottlieb SH, Gold AR, Schwartz AR, Smith PL. Elimination of central sleep apnoea by mitral valvuloplasty: The role of feedback delay in periodic breathing. *Thorax* [Internet]. 2004 Feb [cited 2020 Jul 14];59(2):174–6. Available from: www.thoraxjnl.com
152. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel Positive Airway Pressure Worsens Central Apneas During Sleep. *Chest* [Internet]. 2005 Oct [cited 2018 Jun 26];128(4):2141–50. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16236867>
153. LORENZI-FILHO G, RANKIN F, BIES I, BRADLEY TD. Effects of Inhaled Carbon Dioxide and Oxygen on Cheyne-Stokes Respiration in Patients with Heart Failure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1999 May [cited 2018 Jun 21];159(5):1490–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10228116>
154. Staniforth AD, Kinnear WJ, Starling R, Hetmanski DJ, Cowley AJ. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Heart J* [Internet]. 1998 Jun [cited 2018 Sep 20];19(6):922–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9651717>
155. Naughton MT, Liu PP, Bernard DC, Goldstein RS, Bradley TD. Treatment of congestive heart failure and Cheyne-Stokes respiration during sleep by continuous positive airway pressure. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 1995 Jan [cited 2018 Jun 25];151(1):92–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7812579>
156. TESCHLER H, DÖHRING J, WANG Y-M, BERTHON-JONES M. Adaptive Pressure Support Servo-Ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2001 Aug 15 [cited 2018 Sep 20];164(4):614–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11520725>
157. Aurora RN, Chowdhuri S, Ramar K, Bista SR, Casey KR, Lamm CI, et al. The treatment of central

- sleep apnea syndromes in adults: practice parameters with an evidence-based literature review and meta-analyses. *Sleep* [Internet]. 2012 Jan 1 [cited 2018 Jun 12];35(1):17–40. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22215916>
158. Köhnlein T, Welte T, Tan LB, Elliott MW. Assisted ventilation for heart failure patients with Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J* [Internet]. 2002 Oct 1 [cited 2018 Jun 26];20(4):934–41. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12412686>
159. Sharma BK, Bakker JP, Mcsharry DG. Adaptive Servoventilation for Treatment of Sleep-Disordered Breathing in Heart Failure A Systematic Review and Meta-analysis. 2015;(November 2012):1211–21.
160. Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Efficacy of Adaptive Servoventilation in Treatment of Complex and Central Sleep Apnea Syndromes. *Chest* [Internet]. 2007 Dec [cited 2018 Jun 26];132(6):1839–46. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18079219>
161. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d’Ortho M-P, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med* [Internet]. 2015 Sep 17 [cited 2018 Jun 26];373(12):1095–105. Available from: <http://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1506459>
162. Oldenburg O, Wellmann B, Bitter T, Fox H, Buchholz A, Freiwald E, et al. Adaptive servoventilation to treat central sleep apnea in heart failure with reduced ejection fraction: the Bad Oeynhausen prospective ASV registry. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2018 Aug 1 [cited 2020 Jul 10];107(8):719–28. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29654439/>
163. Feldman T, Kar S, Rinaldi M, Fail P, Hermiller J, Smalling R, et al. Percutaneous Mitral Repair With the MitraClip System. Safety and Midterm Durability in the Initial EVEREST (Endovascular Valve Edge-to-Edge REpair Study) Cohort. *J Am Coll Cardiol* [Internet]. 2009;54(8):686–94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2009.03.077>
164. Eleid MF, Sanon S, Reeder GS, Suri RM, Rihal CS. Continuous Left Atrial Pressure Monitoring During MitraClip: Assessing the Immediate Hemodynamic Response. *JACC Cardiovasc Interv* [Internet]. 2015 Jun 1 [cited 2018 Jan 15];8(7):e117–9. Available from:

<http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S193687981500480X?via%3Dihub>

165. Spiesshoefer J, Spieker M, Klose S, Keymel S, Boentert M, Krüger S, et al. Reduction of sleep-disordered breathing following effective percutaneous mitral valve repair with the MitraClip system. *Sleep Breath* [Internet]. 2019 Sep 1 [cited 2021 Feb 26];23(3):815–24. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30523557/>
166. Dündar Y, Saylam G, Tatar EÇ, Özdek A, Korkmaz H, Fırat H, et al. Does AHI Value Enough for Evaluating the Obstructive Sleep Apnea Severity? *Indian J Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2015 Mar 19 [cited 2018 Jan 12];67(S1):16–20. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25621248>
167. Rector TS, Kubo SH, Cohn JN. Validity of the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire as a measure of therapeutic response to enalapril or placebo. *Am J Cardiol* [Internet]. 1993 May 1 [cited 2018 Nov 14];71(12):1106–7. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8475878>
168. Rector TS, Cohn JN. Assessment of patient outcome with the Minnesota Living with Heart Failure questionnaire: reliability and validity during a randomized, double-blind, placebo-controlled trial of pimobendan. Pimobendan Multicenter Research Group. *Am Heart J* [Internet]. 1992 Oct [cited 2018 Nov 14];124(4):1017–25. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1529875>
169. Behloul H, Feldman DE, Ducharme A, Frenette M, Giannetti N, Grondin F, et al. Identifying relative cut-off scores with neural networks for interpretation of the minnesota living with heart failure questionnaire. In: 2009 Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society [Internet]. IEEE; 2009 [cited 2018 Jan 12]. p. 6242–6. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19965089>
170. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, et al. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J* [Internet]. 2014 Jul 1 [cited 2018 Jan 12];8(3):292–6. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/crj.12070>
171. Solin P, Bergin P, Richardson M, Kaye DM, Walters EH, Naughton MT. Influence of pulmonary

- capillary wedge pressure on central apnea in heart failure. *Circulation* [Internet]. 1999 Mar 30 [cited 2018 Nov 17];99(12):1574–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10096933>
172. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation* [Internet]. 2012 Sep 18 [cited 2019 Oct 16];126(12):1495–510. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/10.1161/CIRCULATIONAHA.111.070813>
 173. Kasai T, Motwani SS, Yumino D, Mak S, Newton GE, Bradley TD. Differing Relationship of Nocturnal Fluid Shifts to Sleep Apnea in Men and Women With Heart Failure. 2012;467–74.
 174. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Cardioversion of atrial fibrillation or atrial flutter into sinus rhythm reduces nocturnal central respiratory events and unmasks obstructive sleep apnoea. *Clin Res Cardiol* [Internet]. 2016 May 9 [cited 2019 Oct 19];105(5):451–9. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s00392-015-0940-2>
 175. Basic K, Fox H, Spießhöfer J, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Improvements of central respiratory events, CheyneStokes respiration and oxygenation in patients hospitalized for acute decompensated heart failure. *Sleep Med* [Internet]. 2016 Nov 1 [cited 2017 Oct 12];27–28:15–9. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S138994571630209X?via%3Dihub>
 176. Fox H, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Resolution of Cheyne-Stokes Respiration after Treatment of Heart Failure with Sacubitril/Valsartan: A First Case Report. *Cardiology* [Internet]. 2017 [cited 2019 Oct 19];137(2):96–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28178694>
 177. Fox H, Puehler T, Schulz U, Bitter T, Horstkotte D, Oldenburg O. Delayed Recovery From Cheyne-Stokes Respiration in Heart Failure After Successful Cardiac Transplantation: A Case Report. *Transplant Proc* [Internet]. 2014;46(7):2462–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.transproceed.2014.06.063>
 178. Vazir A, Hastings PC, Morrell MJ, Pepper J, Henein MY, Westaby S. Resolution of central sleep apnoea following implantation of a left ventricular assist device. *Int J Cardiol* [Internet]. 2008;138(3):317–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2008.06.072>

179. Padeletti M, Henriquez A, Mancini DM, Basner RC. Persistence of Cheyne – Stokes Breathing After Left Ventricular Assist Device Implantation in Patients With Acutely Decompensated End-stage Heart Failure. 2007;742–4.
180. Amir O, Reisfeld D, Sberro H, Paz H, Mintz S, Lewis BS. Implications of Cheyne-Stokes Breathing in Advanced Systolic Heart Failure. Clin Cardiol [Internet]. 2010 Mar [cited 2018 Nov 17];33(3):E8–12. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20155854>

6. Anhang

Code: _____

Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum:

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde *niemals* einnicken
- 1 = *geringe* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③ ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

MINNESOTA FRAGEBOGEN ZUR LEBENSQUALITÄT BEI HERZINSUFFIZIENZ

Mit den folgenden Fragen beantworten Sie, wie die Herzschwäche Ihr Leben während der letzten 4 Wochen beeinflusst hat. Schätzen und markieren sie nach jeder Frage die entsprechende Zahl 1 bis 5, wie sehr Ihr Leben davon betroffen war.

Markieren Sie 0, wenn die Frage für Sie nicht zutrifft.

Name:

Datum:

Hat Ihre Herzschwäche sie durch folgende Merkmale in den letzten 4 Wochen im Alltagsleben eingeschränkt?

(0 für Nein, 1 für trifft ein wenig zu, bis 5 trifft ganz zu)

- | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| 1. Hatten Sie Knöchel- oder Beinschwellungen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 2. Mussten Sie sich während des Tages zum Ausruhen hinsetzen- oder legen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 3. Fällt Ihnen das Treppensteigen schwer? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 4. Belastet Sie Haus- oder Gartenarbeit? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 5. Haben Sie Schwierigkeiten, wenn Sie Ihre Wohnung verlassen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 6. Können Sie in der Nacht nicht gut schlafen? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 7. Macht Ihnen die Familien- und Freundschaftspflege Schwierigkeiten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 8. Bereitet Ihnen der Erwerb des Lebensunterhaltes körperliche Probleme? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 9. Mussten Sie in der Freizeit und bei den Hobbies verzichten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 10. Ist Ihre Sexualität eingeschränkt? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 11. Mussten Sie auf Ihre Lieblingsspeisen verzichten? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 12. Sind Sie oft kurzatmig? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 13. Waren Sie oft müde, träge und antriebslos? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 14. Waren Sie stationär in Krankenhausbehandlung? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 15. Mussten Sie Geld für medizinische Hilfe ausgeben? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 16. Verspüren Sie unerwünschte Nebenwirkungen der Behandlung? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 17. Empfinden Sie sich als Belastung für Ihre Familie und Freunde? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 18. Erleben Sie einen Selbstkontrollverlust? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 19. Sorgen Sie sich? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 20. Haben Sie Konzentrations- und Merkdefizite? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |
| 21. Fühlen Sie sich depressiv? | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 | 5 |

Ergebnis 6-minute-walk-test:

Danksagung

Ein großes Dankeschön geht an meine beiden Co-Betreuer Maximilian Spieker und Jens Spiesshöfer für die enge und freundschaftliche Betreuung von Anfang bis Ende.

Danken möchte ich zudem Frau Cettolin, deren technische Unterstützung mir das Leben deutlich erleichterte, sowie Herr Perez, der mich in der Analyse der Daten beratend begleitet hat.

Ein Dank geht an meine Eltern, denen Bildung stets ein hohes Anliegen war und die mich über die Jahre hinweg auf den verschiedensten Wegen unterstützt haben. Ein Dank geht auch raus an meinen großen Bruder, der mir die akademische Perspektive aufzeigte und für mich da war, wann immer ich ihn brauchte.

Zu guter Letzt möchte ich meiner Frau, Nora danken, die mir den Kontext für meine Promotion gehalten hat und mich ermächtigt hat, das Projekt mit Spaß zu meistern.