

# Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz

## Signum mali ominis oder innocent bystander?

Thomas Brack

Klinik für Innere Medizin, Kantonsspital, Glarus

PS 3-10 cmH<sub>2</sub>O

### Quintessenz

- Cheyne-Stokes-Atmung bei Herzinsuffizienz ist ein Signum mali ominis, da die periodische Atmung die Herzinsuffizienz verschlechtert und die Mortalität erhöht.
- Cheyne-Stokes-Atmung bei Tag und Nacht ist häufig bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz.
- Die Cheyne-Stokes-Atmung kann und soll behandelt werden.
- Beatmung verbessert die Herzinsuffizienz, die Tagesmüdigkeit und die Lebensqualität.
- Zurzeit scheint die adaptive Servo-Ventilation die wirksamste Beatmungsform zur Therapie der Cheyne-Stokes-Atmung zu sein.

Schlaf-assoziierte Atemstörungen treten bei über der Hälfte der Patienten mit Herzinsuffizienz auf. Diese Atemstörungen verschlechtern einerseits zusätzlich die Herzinsuffizienz und sind andererseits mit einer erhöhten Mortalität vergesellschaftet. Cheyne-Stokes-Atmung (CSR) ist eine Atemstörung, die bei mindestens 20% der herzinsuffizienten Patienten im Schlaf, aber auch im Wachzustand auftritt. Dabei atmen die Patienten periodisch: Es kommt abwechselnd zu regelmässigen Perioden von sehr tiefer, rascher Atmung (Hyperpnoe) und Atempausen (Apnoe). Dieses Atemmuster mit an- und abschwelliger Atmung im Wechsel mit Atempausen tritt auch nach Schlaganfall, bei pulmonaler Hypertonie, bei schwerer Niereninsuffizienz und bei Aufenthalt in Höhen über 2000 m vermehrt auf.

Seit der schottische Arzt John Cheyne im Jahr 1818 erstmals diese periodische Atmung bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern und durchgemachtem Schlaganfall beschrieb, gilt die Cheyne-Stokes-Atmung als Signum mali ominis, als Zeichen der zunehmend schweren Krankheit und des nahenden Todes. In den vergangenen 200 Jahren konnte diese klinische Erfahrung auch wissenschaftlich untermauert werden, so dass CSR heute als unabhängiger Faktor für eine sich verschlechternde linksventrikuläre Funktion angesehen wird. Zusätzlich führt CSR zu einer Abnahme der Schlaf- und Lebensqualität und verkürzt das Leben von Herzpatienten.

Die Behandlung der CSR bei Herzinsuffizienz wird deswegen wichtig, weil gezeigt wurde, dass sich damit Schlaf- und Lebensqualität sowie linksventrikuläre Funktion verbessern lassen. Die aktuelle Studienlage erlaubt noch keine sicheren Hinweise für eine verminderte Mor-

talität dank CSR-Therapie, obwohl mehrere Studien zeigen, dass CSR bei Herzinsuffizienz mit einer zwei- bis dreifach erhöhten Sterblichkeit vergesellschaftet ist. Die Behandlung der CSR besteht primär in der optimalen pharmakologischen Therapie der Herzinsuffizienz. Wenn trotz ausgebauter medikamentöser Behandlung die CSR anhält, hilft eine nicht-invasive Beatmung und/oder bei ausgewählten Patienten eine kardiale Resynchronisation mit biventrikulärem Schrittmacher.

### Diagnose

Die CSR wird mit Hilfe einer Schlafstudie (z.B. einer respiratorischen Polygraphie) diagnostiziert (Abb. 1  [1]). Beim Auftreten von mehr als 15 periodischen Atemzyklen pro Stunde, das heisst einem Apnoe-Hypopnoe-Index >15/h, wird die Diagnose der CSR gestellt. Periodische Atmung tritt aber nicht nur im Schlaf, sondern auch im Wachzustand auf, so dass wir bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz während ca. 10% der Zeit tagsüber eine periodische Atmung fanden [2]. Wenn herzinsuffiziente Patienten sogar beim Belastungstest periodisch atmen, ist CSR ein besonders schwerwiegendes Signum mali ominis.

### Pathophysiologie

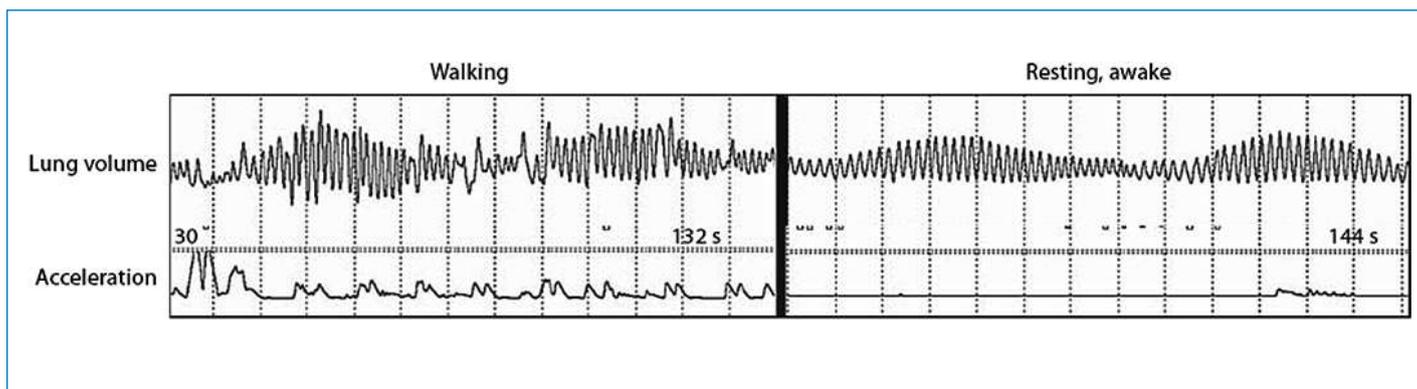
Als Ursprung der periodischen Atmung bei Herzinsuffizienz wird der erhöhte pulmonalvenöse Druck angesehen, der Folge des Linksherzversagens ist und zu einer Lungenstauung führt (Abb. 2  [3]). Die Stauung stimuliert die Dehnungsrezeptoren im Lungengewebe, die ihrerseits über vagale Afferenzen die peripheren Chemozeptoren für CO<sub>2</sub> stimulieren, so dass die Patienten zu hyperventilieren beginnen. Vorwiegend im Schlaf, wenn kortikale Stimuli auf die Atemsteuerung wegfallen, sinkt der arterielle Partialdruck des CO<sub>2</sub> (paCO<sub>2</sub>) unter die Apnoeschwelle, und es tritt ein zentraler Atemstillstand ein. Während der Atempause fällt die Sauerstoffsättigung ab, und der paCO<sub>2</sub> steigt an, bis die Apnoeschwelle überschritten ist, dann beginnt als Folge der erhöhten Chemosensitivität und der Hypoxämie eine Hyperpnoe, mit der das paCO<sub>2</sub> wieder unter die Apnoeschwelle fällt und damit die periodische Atmung mit ständigem Wechsel von Apnoe und Hyperpnoe weiter unterhalten wird.

Dieses ständige Auf und Ab der Atmung geht mit einer Stimulation des Sympathikus einher, daher beginnen verschiedene physiologische Regelkreise wie Blutdruck, Herzfrequenz, Pupillengrösse und Hirndurchblutung



Thomas Brack

Der Autor hat keine finanzielle Unterstützung und keine anderen Interessenkonflikte im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.



**Abbildung 1**

Aufzeichnungen während ca. 2 Minuten gehen (links) und ruhen (rechts) bei einem Patienten mit Herzinsuffizienz und Cheyne-Stokes-Atmung. Die gezeigten Ausschnitte sind Teile einer 24-Stunden-Aufzeichnung mit einer leichten portablen Monitorweste (LifeShirt®, Vivosystems, USA) bei einem ambulanten Patienten. Das Atemzugvolumen (Lung volume) wurde mit einem Induktionsplethysmographen aufgezeichnet. Der Bewegungsmesser (Acceleration) zeigt im linken Teil der Abbildung Ausschläge, da der Patient geht, im rechten Teil der Abbildung bewegt er sich nicht. (Abbildung aus [1], mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

ebenfalls zu oszillieren. Der Wechsel von Apnoe zu Hyperpnoe geht auch mit einer elektroencephalographisch feststellbaren, meist unbewussten Aufwachreaktion einher, wodurch die normale Schlafarchitektur gestört wird. Teilweise wird die CSR von den Patienten als paroxysmale nächtliche Dyspnoe wahrgenommen.

Trotz der gestörten Schlafarchitektur leiden Patienten mit CSR weniger unter Tagesmüdigkeit als Patienten mit einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom, allerdings sind die Patienten mit periodischer Atmung wegen ihrer schweren Herzinsuffizienz meist stark in ihrer Aktivität eingeschränkt, so dass die Müdigkeit sie in ihren ohnehin limitierten Alltagstätigkeiten weniger spürbar einschränkt. Es wurde gezeigt, dass Patienten mit CSR durchschnittlich eine Stunde länger im Bett bleiben und bei einem Wachheitstest (OSLER) bereits nach 17 Minuten einschlafen, verglichen mit 40 Minuten Einschlaf latenz bei herzinsuffizienten Patienten ohne Atemstörung; hingegen bestand zwischen den Gruppen kein Unterschied bei der subjektiv empfundenen Tagesmüdigkeit (Epworth Sleepiness Score) [4].

Als Folge der dauernden sympathischen Überstimulation finden sich im Morgenurin der Patienten mit CSR erhöhte Spiegel von Noradrenalin. Der Verdacht liegt nahe, dass dieser nächtliche Stress und der Sauerstoffmangel als Folge der Atempausen dem schwachen Herzen zusätzlich schaden. Eine weitere Abnahme der Pumpfunktion und vermehrte Rhythmusstörungen können Folgen der periodischen Atmung sein.

Neben der Hypokapnie begünstigen fortgeschrittenes Alter, männliches Geschlecht und Vorhofflimmern die Entstehung der periodischen Atmung. Die Erkenntnis wächst, dass schlafassoziierte Atemstörungen nicht strikt in zentrale und obstruktive Apnoesyndrome eingeteilt werden können, sondern wahrscheinlich teilweise denselben Entstehungsmechanismus haben und kontinuierlich ineinander übergehen können, so dass häufig der erste Atemzug der Hyperpnoe bei CSR eine obstruktive Komponente aufweist und die zu Beginn der Nacht vorwiegend obstruktiven Apnoen gegen Morgen in CSR übergehen können.

## Therapie

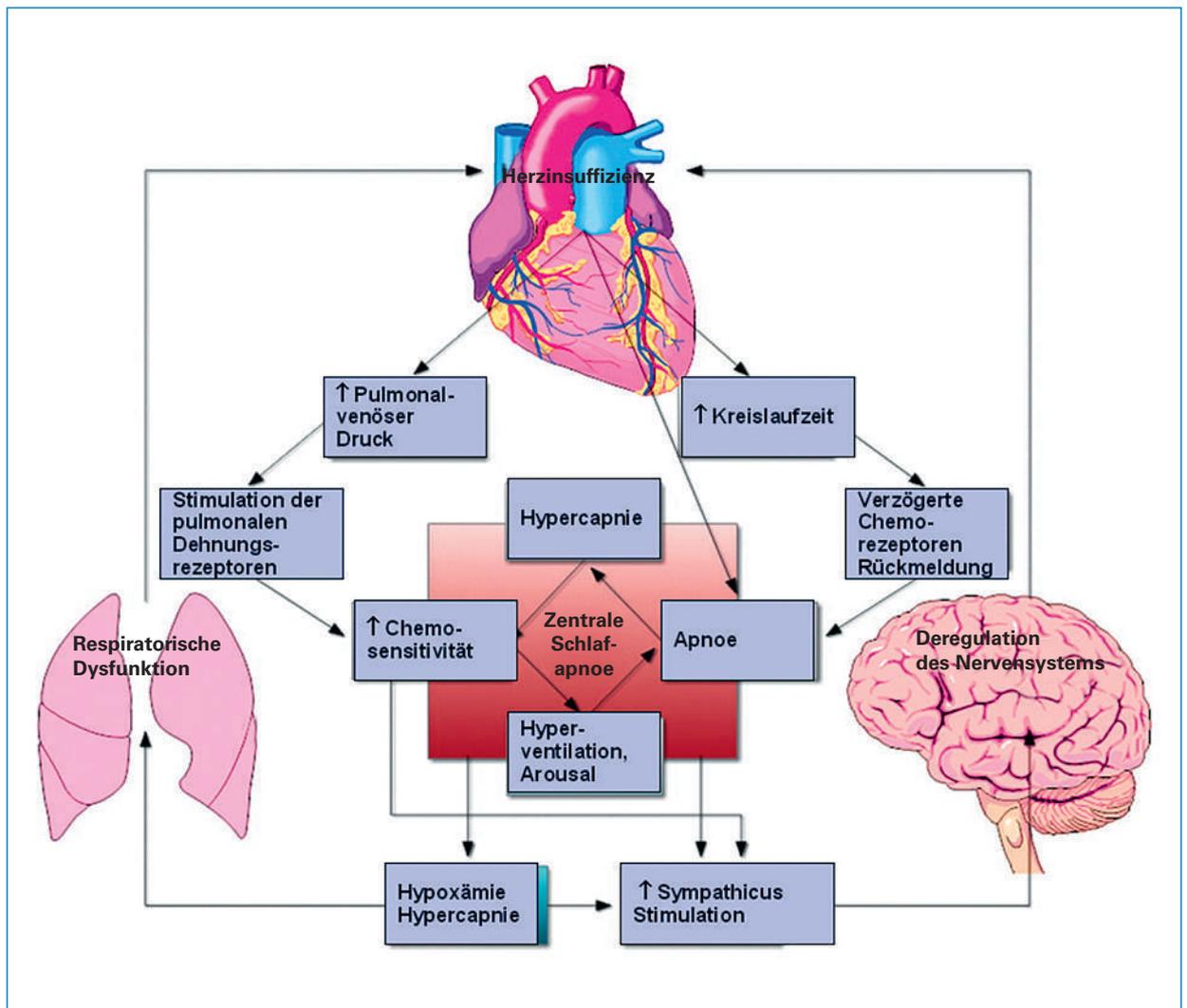
Da die CSR durch sympathische Überstimulation und intermittierenden Sauerstoffmangel den Teufelskreis der ständig zunehmenden Herzinsuffizienz mit unterhält, zielt die Therapie auf eine Unterdrückung der periodischen Atmung. Erstes Ziel der Therapie ist nicht die Atemsteuerung an sich, sondern das schwache Herz als Ursache der oszillierenden Atmung. Der Ausbau der medikamentösen Behandlung der Herzinsuffizienz, insbesondere die Nachlastsenkung mit ACE-Hemmern und die vorsichtige Gabe von Betablockern (Carvedilol) zur Dämpfung der sympathischen Überstimulation, führt zu einer Abnahme der CSR.

### Azetazolamid

Der Carboanhydrasehemmer Azetazolamid führt über eine metabolische Azidose zur Steigerung des Atemtriebs und hemmt die periodische Atmung, indem der Unterschied zwischen arteriellem  $p\text{CO}_2$  und Apnoeschwelle vergrößert wird. Azetazolamid verminderte die periodischen Atemzyklen und die subjektive Tagesmüdigkeit in einer kurzen randomisierten Studie mit 12 Patienten um 38%. Da viele herzinsuffiziente Patienten bereits an einer prärenalen Niereninsuffizienz mit metabolischer Azidose leiden und Langzeitstudien für dieses Medikament fehlen, kann Azetazolamid zurzeit nur zur Behandlung der CSR bei gesunden Berggängern während eines Höhengaufenthalts empfohlen werden [5].

### Sauerstoff

Inhalation von zusätzlichem Sauerstoff führt über eine Dämpfung der peripheren Sauerstoffrezeptoren zu einer Abnahme des sauerstoffabhängigen Atemtriebs, weshalb die Hyperpnoe der CSR und damit die periodische Atmung gedämpft wird. Nächtliche Sauerstoffgaben vermindern die periodische Atmung bis zur Hälfte, führen zu einer Abnahme der nächtlichen Noradrenalin-ausscheidung (einem Merkmal des erhöhten Sympathikotonus) sowie zu einer Steigerung der Sauerstoffaufnahme während des Arbeitsversuchs am Tag als



**Abbildung 2**

Pathophysiologie der Cheyne-Stokes-Atmung bei Patienten mit Herzinsuffizienz. Die Linksherzinsuffizienz führt zu einem Lungenödem, wodurch die pulmonalen Dehnungsrezeptoren und damit auch der Atemantrieb stimuliert werden. Durch die intermittierende Hyperventilation fällt das  $\text{paCO}_2$  unter die Apnoeschwelle, während der folgenden Apnoe steigt das  $\text{paCO}_2$ , und das  $\text{paO}_2$  fällt, bis die Apnoeschwelle wieder überschritten wird. Mit Beginn der folgenden Hyperpnoe tritt eine Aufwachreaktion auf, der Sympathikotonus steigt, und Katecholamine werden freigesetzt. Die Katecholamine und die intermittierende sympathikotone Stimulation verursachen einen Anstieg von Herzfrequenz und Blutdruck, womit das schwache Herz zusätzlich überlastet und die Herzinsuffizienz verschlimmert wird. (Abbildung modifiziert nach [3], mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

Ausdruck einer verbesserten körperlichen Leistungsfähigkeit. Sauerstoff wird aber nicht generell zur Therapie der CSR empfohlen, da bei kombinierten zentralen und obstruktiven Apnoen die obstruktive Komponente unter Sauerstoff zunimmt und Sauerstoff durch die Bildung von freien Radikalen zu kardiovaskulären Nebenwirkungen führen kann. Ausserdem unterdrückt die nicht-invasive Beatmung die CSR deutlich besser als Sauerstoff, so dass nur für beatmungsintolerante Patienten Sauerstoff alternativ zur Anwendung kommt.

#### Kardiale Resynchronisationstherapie

Die Resynchronisationstherapie des Herzens mit biventrikulären Schrittmachern bei schwerer Herzinsuffizienz mit Schenkelblock führte in mehreren Studien zu einer Reduktion der periodischen Atmung um mehr als die Hälfte und damit auch zu einer deutlichen Verbesse-

rung der Lebens- und Schlafqualität. Die Resynchronisationstherapie verbessert die Pumpfunktion des Herzens, so dass die Implantation eines biventrikulären Schrittmachers für Patienten mit intraventrikulären Reizleitungsstörungen und schwerer Herzinsuffizienz eine gute, aber teure Option ist.

#### Nicht-invasive Beatmung

Die Behandlung mit kontinuierlichem positivem Atemwegsdruck (CPAP) über eine Maske kann die periodische Atmung bei Herzinsuffizienz vermindern, die Pumpfunktion des Herzens verbessern und die nächtliche Noradrenalinausscheidung verringern. Durch einen erhöhten intrathorakalen Druck senkt CPAP den transmuralen Druck und damit die Nachlast des Herzens. Der höhere intrathorakale Druck führt auch zu einer Abnahme des venösen Rückflusses und somit zu einer

Vorlastsenkung, was sich bei Patienten mit hohen linksventrikulären Füllungsdrücken positiv auf die Pumpfunktion auswirkt.

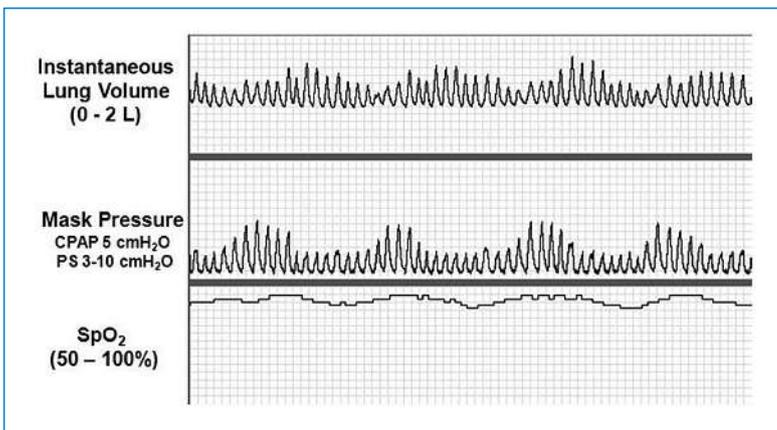
In einer multizentrischen Studie (CANPAP) aus Kanada wurden 128 CSR-Patienten mit CPAP und 130 Patienten ohne CPAP behandelt [6]. Es zeigte sich, dass die CPAP-Therapie die periodische Atmung, die nächtliche Sauerstoffsättigung und die linksventrikuläre Auswurfsfraktion verbesserte, die nächtliche Noradrenalinausscheidung senkte und die Gehdistanz im 6-Minuten-Gehtest verlängerte. Trotzdem zeigte die mit CPAP behandelte Gruppe während der ersten Monate eine erhöhte Mortalität, nach 18 Monaten war die Sterberate der beiden Gruppen ausgeglichen. Die anfänglich höhere Mortalität in der CPAP-Gruppe, die unerwartet tiefe Sterblichkeit der Kontrollgruppe und die niedrige Rekrutierungsrate führten zu einem vorzeitigen Abbruch der Studie. Aufgrund dieser Ergebnisse kann CPAP nicht als Standardtherapie der CSR empfohlen werden, möglicher-

weise ist die CPAP-Therapie nur für eine Untergruppe von Patienten ohne Vorhofflimmern und mit hohen linksventrikulären Füllungsdrücken geeignet (pulmonal-kapillärer Verschlussdruck >12 cm H<sub>2</sub>O).

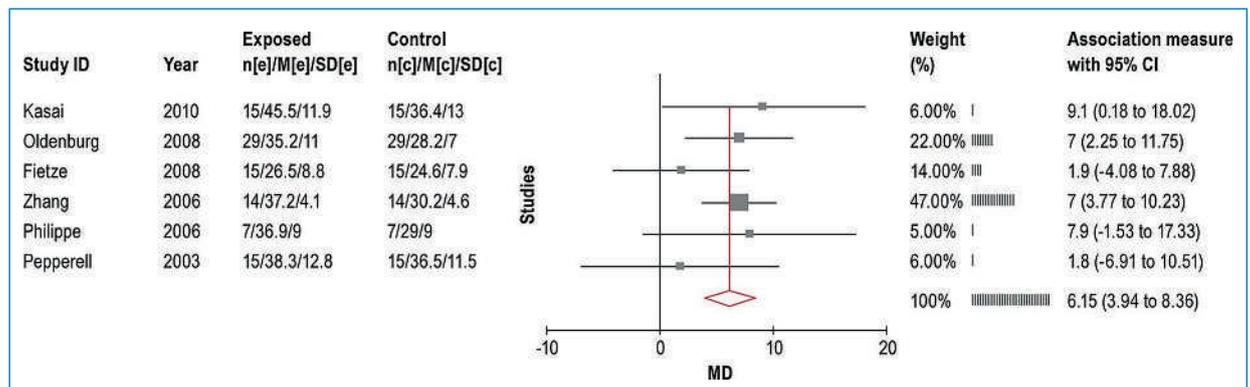
Neben CPAP wurde auch die druckunterstützte Beatmung als Therapie der CSR untersucht. Im Gegensatz zur CPAP-Therapie, während der sowohl in- als auch expiratorisch der gleiche Atemwegsdruck angewendet wird, hilft die druckunterstützte Beatmung dem Patienten aktiv bei der Einatmung, während der Ausatmung wird wie bei CPAP ein positiver Druck aufrechterhalten. Die druckunterstützte Beatmung als Therapie der periodischen Atmung wird entweder als konstante oder als variable Druckunterstützung eingesetzt:

- Die konstante Unterstützung (bilevel positive airway pressure, BiPAP) liefert bei jedem Atemzug, aber auch während einer Apnoe, denselben inspiratorischen Druck, entweder mit der Atemfrequenz des Patienten oder während der Apnoe mit der eingestellten Backup-Frequenz.
- Die variable Druckunterstützung (adaptive servoventilation, ASV) liefert anhand von raffinierten Algorithmen während der Hyperpnoe eine minimale und während der Apnoe eine maximale Druckunterstützung, so dass die Atemunterstützung antizyklisch zur CSR erfolgt (Abb. 3 .

BiPAP war in kleinen Studien etwas erfolgreicher bei der Unterdrückung der periodischen Atmung als CPAP, aber ASV war bezüglich der Unterdrückung der CSR am wirksamsten und verbesserte die linksventrikuläre Funktion (LVEF) um ca. 6% (Abb. 4  [7]. Da die Patienten mit periodischer Atmung wie erwähnt oft wenig unter ihrer Tagesmüdigkeit leiden, ist die Therapiecompliance der nicht-invasiven Beatmung ein grosses Problem, weil deren Wirkung für die Patienten oft wenig eindrücklich ist. Da ASV in allerdings kleinen Studien nicht nur wirkungsvoller die periodische Atmung unterdrückte, sondern die Therapiecompliance nach 6 Monaten bei der mit ASV beatmeten Gruppe auch fast zwei Stunden pro Nacht besser war als bei der CPAP-Gruppe [8], ist ASV-Beatmung zurzeit die wirkungsvollste, aber auch teuerste nicht-invasive Beatmungsform für Patienten mit CSR.



**Abbildung 3** Wirkungsmechanismus der adaptiven Servo-Ventilation (ASV). Aufzeichnung des Lungenvolumens mittels Induktionsplethysmographie und des Maskendrucks während ASV-Beatmung bei einem herzinsuffizienten Patienten mit Cheyne-Stokes-Atmung. In dieser Form der antizyklischen Beatmung wird die Druckunterstützung (PS) während der Hypopnoe und der Apnoe verstärkt, während der Hyperpnoe erfolgt nur eine minimale Druckunterstützung.



**Abbildung 4** Metaanalyse der Studiendaten zur Verbesserung der linksventrikulären Funktion (LVEF) mittels ASV-Beatmung. Durchschnittlich verbessert ASV die LVEF um ca. 6%. (Abbildung aus [7], mit freundlicher Genehmigung des Verlags)

## Schlussfolgerung

CSR tritt häufig bei Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz auf und verschlechtert die Herzinsuffizienz zusätzlich durch eine ständige sympathische Überstimulation, durch Schlafstörungen und durch Sauerstoffmangel. Weil die Behandlung der periodischen Atmung die kardiale Pumpleistung und die Lebensqualität der Patienten verbessern kann, lohnt es sich, die CSR mittels Schlafstudie aktiv zu suchen. Obwohl noch unklar ist, ob die Behandlung der CSR die kardiale Mortalität zu senken vermag, kann die nicht-invasive Beatmung helfen, die Symptome der Herzinsuffizienz zu lindern. Adaptive Servo-Ventilation (ASV) ist die wirkungsvollste und am besten tolerierte nicht-invasive Beatmungsform zur Unterdrückung der CSR bei herzinsuffizienten Patienten.

---

### Verdankung

Ich danke Frau Dr. med. Christine Eich, Lungenpraxis Morgental, Zürich, ganz herzlich für ihre Prüfung des Manuskripts auf dessen Praxistauglichkeit und ihre wertvollen Anregungen.

---

### Korrespondenz:

PD Dr. med. Thomas Brack  
 Chefarzt  
 Klinik für Innere Medizin  
 Kantonsspital  
 CH-8750 Glarus  
[thomas.brack\[at\]ksgl.ch](mailto:thomas.brack[at]ksgl.ch)

---

### Literatur

- 1 Brack T, Thuer I, Clarenbach CF, Senn O, Noll G, Russi EW, et al. Daytime Cheyne-Stokes respiration in ambulatory patients with severe congestive heart failure is associated with increased mortality. *Chest*. 2007;132(5):1463–71.
- 2 Brack T, Randerath W, Bloch KE. Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure: prevalence, causes, consequences and treatments. *Respiration*. 2012;83(2):165–76.
- 3 Jaffe LM, Kjekshus J, Gottlieb SS. Importance and management of chronic sleep apnoea in cardiology. *Eur Heart J* 2012. e-pub ahead of print, 16 March 2012, DOI:10.1093/eurheart/ehs46.
- 4 Hastings PC, Vazir A, O'Driscoll DM, Morrell MJ, Simonds AK. Symptom burden of sleep-disordered breathing in mild-to-moderate congestive heart failure patients. *Eur Respir J*. 2006;27(4):748–55.
- 5 Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(2):234–7.
- 6 Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2025–33.
- 7 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-analysis. *Sleep*. 2012;35(1):17–40.
- 8 Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servo-ventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*. 2006;92(3):337–42.