



# Zentrale Atemereignisse unter CPAP-/APAP-Therapie



Herausforderungen und therapeutische Lösungen

## Zentrale Atemereignisse unter CPAP-/APAP-Therapie

### Herausforderungen und therapeutische Lösungen

Zentrale Atemereignisse unter CPAP-/APAP-Therapie treten bei einem relevanten Prozentsatz von OSA-Patienten auf. Sie stellen ein Risiko schlechter Therapieadhärenz oder bestehender Komorbiditäten dar. Neue wissenschaftliche Erkenntnisse legen nahe, dass die dabei auftretenden zentralen Apnoen häufig verschlossen sind.

Bei einer APAP-Therapie mit FOT (Forced Oscillatory Technique) erfolgt in diesen Fällen ein Druckanstieg, der druckbedingte Leckage und Nebenwirkungen verstärkt, sowie Schlafqualität und CPAP-Adhärenz beeinträchtigen kann.

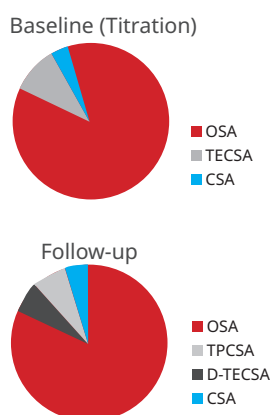
prisma-Geräte der neuesten Generation bieten eine einstellbare Grenze für Druckanstiege aufgrund geschlossener Apnoen an (Pmax oA). Damit kann die Therapie individuell optimiert werden, je nach Vorliegen von obstruktiven oder geschlossen zentralen Apnoen.

In der Therapiekontrolle kann das Vorliegen von geschlossenen Apnoen oberhalb der eingestellten Schwelle über den ausgewiesenen hDr AI erkannt werden, um gezielt zu intervenieren.

## Definition und Häufigkeit

### Definition:

- Treten zentrale Atemereignisse unter CPAP-Therapie ( $zAI > 5 / h$ ) nach überwiegend obstruktiven Ereignissen in der Diagnosenacht ( $> 50\%$ ) auf, wird dies als **TECSA** (Treatment emergent central sleep apnea) bezeichnet (Morgenthaler, Kagrmanov, Hanak, & Decker, 2006; Nigam, Riaz, Chang, & Camacho, 2018).
- Bleibt der erhöhte zentrale AHI unter Therapie auch nach einer Gewöhnungszeit an die Überdrucktherapie von mehreren Wochen bestehen, wird dies als **TPCSA** (Treatment persistent central sleep apnea) bezeichnet.
- Tritt der erhöhte zentrale AHI nicht sofort, sondern erst nach Wochen oder Monaten unter Therapie auf, spricht man von **D-TECSA** (Delayed treatment emergent central sleep apnea).
- Hinzu kommen Patienten mit bereits bei Diagnose prädominant zentraler Schlafapnoe (**CSA**).



Paper	n	% TECSA	Follow-up Periode	% TPCSA	% D-TECSA
Cassel 2011	675	12,4	3 Monate	3.2	3.7
Javaheri 2009	1286	6.5	1 Monate	1.5	Nicht bewertet
Liu 2017	133.006	2.8	3 Monate	0.7	6.9
Morgenthaler 2006	223	15	Nicht bewertet	Nicht bewertet	Nicht bewertet
Endo 2006	1312	5	Nicht bewertet	Nicht bewertet	Nicht bewertet
Kuzniar 2008	200	6.5	28 Wochen	3	Nicht bewertet
Neu 2017	263	9.1	Nicht bewertet		Nicht bewertet

Abbildung 1: Häufigkeit von zentralen Apnoen ( $zAI > 5 / h$ ) bei OSA-Patienten unter CPAP-Therapie

### Häufigkeit:

- Die Häufigkeit des Auftretens von TxCSA variiert je nach Studie. Es wurden Abhängigkeiten von Geschlecht, Alter, Leckage, Opioid-Einnahme und Komorbiditäten berichtet, ein Zusammenhang mit der Höhe des CPAP-Drucks konnte bislang nicht bestätigt werden.
- Die Häufigkeit von CSA wird im Wesentlichen durch die Zuweisungsstruktur und damit die Komorbiditäten unter den Patienten eines Schlaflabors beeinflusst [Rowley 2017]. Für CSA wird ein Therapieversuch mit CPAP/APAP empfohlen, für Non-Responder eine ASV-Therapie solange keine HFrEF mit einer LVEF < 45% vorliegt (Dellweg, Kerl, Hoehn, Wenzel, & Koehler, 2013; Heider et al., 2018; Morgenthaler et al., 2014; Randerath et al., 2017).
- Zentrale Atemereignisse unter CPAP-Therapie treten häufig gebündelt in Einschlafphasen, NREM-Phasen oder gegen Morgen auf.

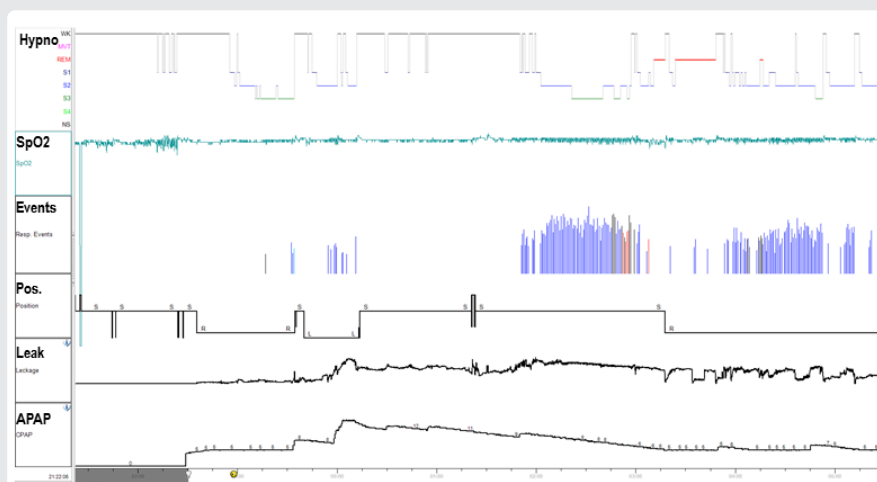


Abbildung 2: Auftreten von zentralen Ereignissen bei einem TECSA-Patienten in der ersten Therapienacht unter APAP.

## Klinische Relevanz

- Persistente TECSA stellt ein Risiko für niedrige CPAP-Compliance oder einen Therapie-Abbruch dar (Liu et al., 2017; Mulgrew et al., 2010). Dadurch wird die Wirksamkeit der Therapie reduziert. Sollte dieses Risiko eintreten, so empfiehlt sich eine Umstellung auf die ASV-Therapie zur Steigerung der Adhärenz (Pépin et al., 2018).
- Bei Patienten mit TECSA verbessert sich die Symptomatik (Schläfrigkeit) unter CPAP weniger stark (Cassel et al., 2011).
- Außerdem tritt TECSA häufiger bei bestehenden Komorbiditäten auf, welche den Loop Gain der Atmungsregulation beeinflussen (Sands et al., 2011), z. B. kardiopulmonale Erkrankungen (Hong, Yoon, Cho, Won, & Shin, 2017). Bei einer Therapiekontrolle oder im Telemonitoring sollte einem erhöhten zentralen AHI also Beachtung geschenkt werden.

## Herausforderungen für die Erkennung zentraler Apnoen durch PAP-Geräte

- Moderne PAP-Geräte können anhand der FOT-Technologie den Widerstand der oberen Atemwege messen und dadurch offene und geschlossene Apnoen unterscheiden. In automatischen Therapiemodi wird im Allgemeinen der Schienungsdruck nur bei Vorliegen einer geschlossenen Apnoe erhöht.
- Pathophysiologische Studien ergaben jedoch, dass zentrale Apnoen häufig ebenfalls verschlossen sind, also zeitgleich zum nachlassenden Atemantrieb auch die oberen Atemwege verschlossen bleiben (Morrell, Badr, Harms, & Dempsey, 1995), (Badr, F, B, & J, 1995), (Badr, 1996), (Jobin et al., 2012). Aus Atemantrieb und Verschluss der Atemwege ergeben sich 4 Quadranten:

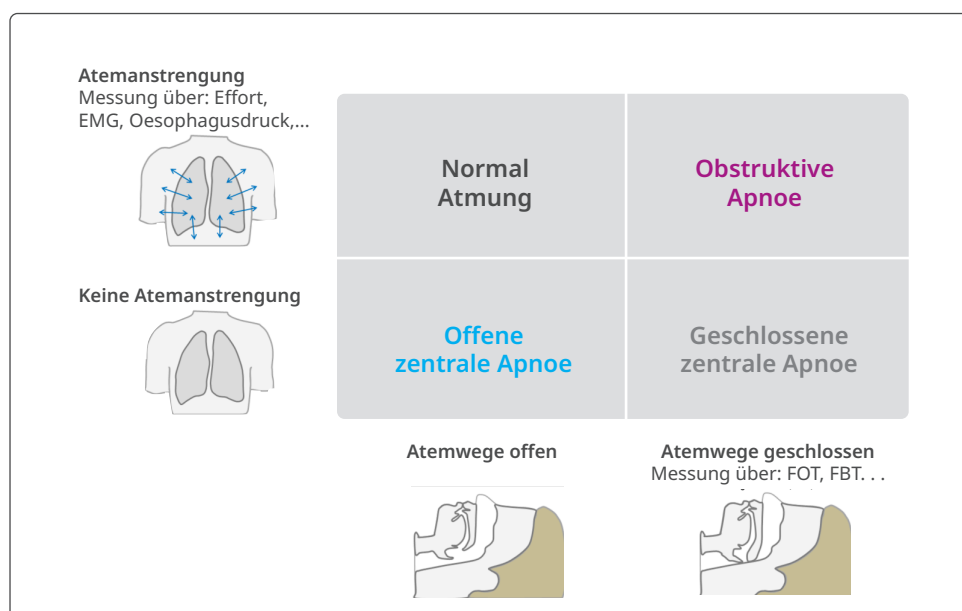


Abbildung 3: Apnoe-Klassifikation abhängig von Atemanstrengung und Verschluss der oberen Atemwege

- Die Häufigkeit geschlossener zentraler Apnoen variiert inter-individuell stark und liegt zwischen 0 und 100% aller zentralen Apnoen. Im Mittel wird eine Häufigkeit von 30-50% berichtet (Morrell et al., 1995), (Jobin et al., 2012). Dabei sind die genauen Ursachen für das Auftreten sowohl geschlossener als auch offener zentraler Apnoen noch nicht abschließend geklärt. Es wird vermutet, dass geschlossene zentrale Apnoen entstehen, wenn der Loop Gain der oberen Atemwege (UALG) größer oder gleich dem Loop Gain des Atemantriebs ist. (Bosi et al., 2018).
- Eine genaue individuelle Differenzierung eines Ereignisses innerhalb der 4 Quadranten kann nur mittels P(S)G in Kombination mit dem eingespeisten FOT-Wert während der Therapiekontrolle erfolgen.
- Das Auftreten kardiogener Oszillationen in der Atemmaske während Apnoen wurde zwar als sehr spezifisches, aber wenig sensitives Merkmal für fehlenden Atemantrieb identifiziert (Ayappa, Norman, & Rapoport, 1999) und korreliert nicht mit dem Verschluss der oberen Atemwege während Apnoen (Morrell et al., 1995).

## Wechselwirkungen mit dem Therapiedruck

- Verschiedene physiologische Effekte können dazu führen, dass bei steigenden Therapiedrücken die Häufigkeit zentraler Atemereignisse individuell entweder steigt oder fällt (Salloum et al., 2010), (Orr, Malhotra, & Sands, 2017).
- Daten aus einer Löwenstein Medical Technology APAP-Studie (Publikation in Arbeit) mit n=55 Patienten, darunter 6 mit TECSA, zeigen keine Abhängigkeit der relativen Häufigkeit zentraler Apnoen vom APAP-Druck.
- Die Daten zeigen jedoch, dass geschlossene zentrale Apnoen durch Anhebung des APAP-Drucks nicht geöffnet werden können. Bei den Verschlüssen der oberen Atemwege scheint es sich nicht um passive Obstruktionen, sondern aktive Konstriktionen zu handeln. Obstruktive Apnoen hingegen lassen bei steigenden Therapiedrücken rasch nach und treten bei einer wirksam funktionierenden APAP-Regelung deutlich seltener auf als offene wie auch geschlossene zentrale Apnoen.

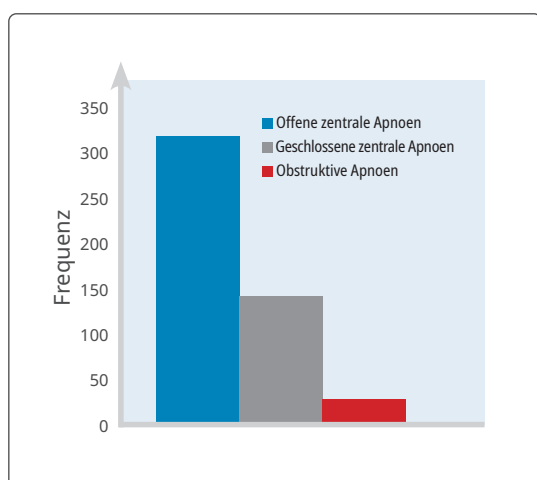


Abbildung 4a: Häufigkeit der Apnoe-Typen bei einer wirksam funktionierenden APAP-Therapie; Differenzierung zentral / obstruktiv gemäß PSG-Scoring; Differenzierung offen / geschlossen gemäß FOT-Technologie.

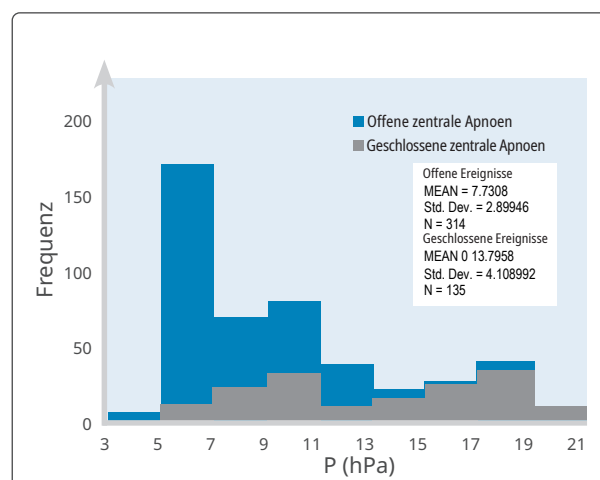


Abbildung 4b: Verteilung offener und geschlossener Apnoen über den Therapiedruck.

- Je höher der Therapiedruck, desto wahrscheinlicher liegt bei mittels FOT erkanntem Verschluss demnach eine geschlossen zentrale Apnoe statt einer obstruktiven Apnoe vor.
- Reagiert das Therapiegerät jeweils mit einem Druckanstieg, so wird in Phasen mit gebündelt auftretenden geschlossen zentralen Atemereignissen rasch die obere Druckgrenze Pmax erreicht.
- Überschießende Druckanstiege können Leckagen und Nebenwirkungen der PAP-Therapie verstärken und die Therapie-Adhärenz beeinträchtigen. Für ein gutes Therapieergebnis sollten sie vermieden werden.
- Eine generelle Einschränkung von Pmax kann jedoch in anderen Phasen der Nacht wie Rückenlage oder REM-Schlaf, sowie bei einer Zunahme des Druckbedarfes des Patienten zu einem erhöhten residuellen obstruktiven AHI oder zu residuellen Flusslimitationen führen.

## Lösung: Einstellbare Druckgrenze (Pmax oA) für geschlossene Apnoen

Die prisma-Geräte der neuesten Generation bieten eine gezielte Lösung zur Verbesserung des Therapieergebnisses bei verbleibenden Apnoen unter APAP-Therapie:

Über den Einstellparameter Pmax oA lässt sich individuell festlegen, bis zu welcher Grenze der Druck bei geschlossenen Apnoen angehoben werden soll.

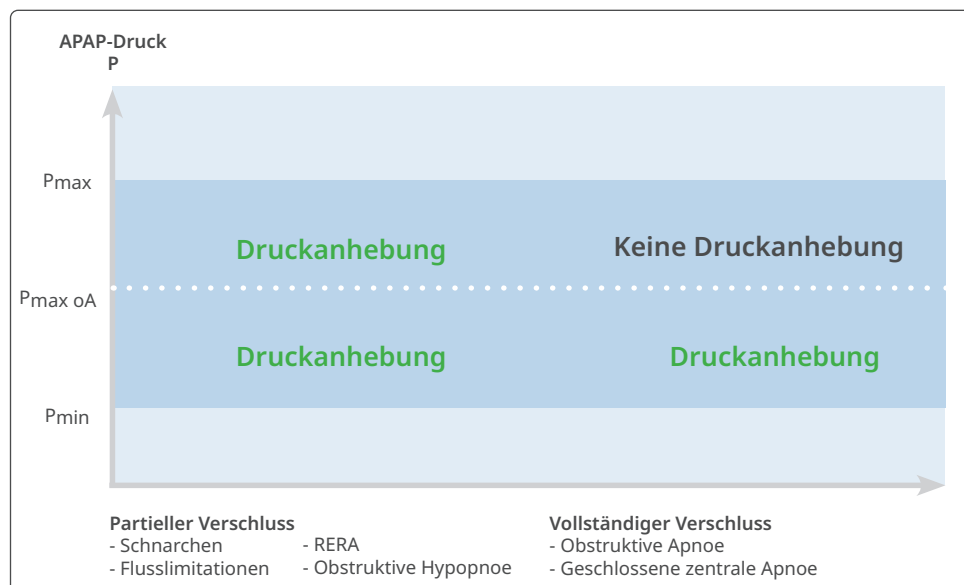


Abbildung 5: APAP-Regulation abhängig von den 3 einstellbaren Grenzen Pmin, Pmax oA, Pmax

- Die Werkseinstellung des Pmax oA von 13 hPa bzw. Pmin + 7hPa deckt den therapeutischen Bedarf der meisten Patienten sehr gut ab. Obstruktive Apnoen treten bei diesem Druck nur noch sehr selten auf. Sollten die Druckanstiege durch geschlossen zentrale Ereignisse bedingt sein, so bleibt der Druck hier moderat.
- Treten oH, Flusslimitationen und Schnarchen auf, so kann der volle Bereich bis zum individuell eingestellten Pmax ausgeschöpft werden.
- Treten tatsächlich obstruktive Apnoen bei hohen Drücken auf, so kann Pmax oA durch eine Anhebung von Pmin auf über 6 hPa erhöht werden. In Phasen ohne obstruktive Ereignisse erfolgt weiterhin eine Druckentlastung bis Pmin.

## Monitoring mit prismaTS und prisma CLOUD

Geschlossene Apnoen oberhalb der Schwelle Pmax oA werden im APAP-Modus als „Apnoen unter hohem Druck“ bzw. „hDr A“ markiert. Bei einem erhöhten hDr AI empfiehlt sich immer, mittels P(S)G zu überprüfen:

- Ob es sich tatsächlich um obstruktive Apnoen handelt  
→ Pmax oA (über Pmin) erhöhen bzw. Umstellung auf Bilevel S
- Ob es sich um geschlossen zentrale Apnoen handelt  
→ ggfs Umstieg auf AcSV oder Therapie eventueller Komorbiditäten zur Verbesserung des Outcomes.

## Fazit

Das Erkennen zentral verschlossener Apnoen und eine adäquate Druckregelung insbesondere im hohen Druckbereich stellen eine große Herausforderung einer effektiven PAP-Geräte-Therapie dar. Die Geräte der prisma-Serie bieten in diesen Fällen mit einer einstellbaren, nach oben begrenzten Druckreaktion auf geschlossene Apnoen eine wirkungsvolle Lösung für eine effektive Therapie und eine hohe Compliance.

## References

- Ayappa, I., Norman, R. G., & Rapoport, D. M. (1999). Cardiogenic oscillations on the airflow signal during continuous positive airway pressure as a marker of central apnea. *Chest*, 116(3), 660–666. <https://doi.org/10.1378/chest.116.3.660>
- Badr, M. S. (1996). Effect of ventilatory drive on upper airway patency in humans during NREM sleep. *Respiration Physiology*, 103(1), 1–10. [https://doi.org/10.1016/0034-5687\(95\)00079-8](https://doi.org/10.1016/0034-5687(95)00079-8)
- Badr, M. S., F, T., B, S. J., & J, D. (1995). Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J. APPL. PHYSIOL.*, 78(5), 1806–1815.
- Bosi, M., de Vito, A., Kotecha, B., Viglietta, L., Braghiroli, A., Steier, J., Poletti, V. (2018). Phenotyping the pathophysiology of obstructive sleep apnea using polygraphy/polysomnography: A review of the literature. *Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung*, 1–14. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1613-3>
- Cassel, W., Canisius, S., Becker, H. F., Leistner, S., Ploch, T., Jerrentrup, A., Heitmann, J. (2011). A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *The European Respiratory Journal : Official Journal of the European Society for Clinical Respiratory Physiology*, 38(2), 329–337. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162009>
- Dellweg, D., Kerl, J., Hoehn, E., Wenzel, M., & Koehler, D. (2013). Randomized Controlled Trial of Noninvasive Positive Pressure Ventilation (NPPV) Versus Servoventilation in Patients with CPAP-Induced Central Sleep Apnea (Complex Sleep Apnea). *Sleep*, 36(8), 1163–1171. <https://doi.org/10.5665/sleep.2878>
- Heider, K., Arzt, M., Lerzer, C., Kolb, L., Pfeifer, M., Maier, L. S., V, M. M. (2018). Adaptive servo-ventilation and sleep quality in treatment emergent central sleep apnea and central sleep apnea in patients with heart disease and preserved ejection fraction. *Clinical Research in Cardiology : Official Journal of the German Cardiac Society*, 107(5), 421–429. <https://doi.org/10.1007/s00392-018-1203-9>
- Hong, I. -H., Yoon, D., Cho, Y., Won, T. -B., & Shin, H. -W. (2017). Clinical use of central sleep apnea index on commencement of automatic positive airway pressure to predict the presence of cardiopulmonary disease associated with unstable ventilatory control. *Sleep Medicine*, 40, e133.
- Jobin, V., Rigau, J., Beauregard, J., Farre, R., Montserrat, J. M., Bradley, T. D., & Kimoff, R. J. (2012). Evaluation of upper airway patency during Cheyne-Stokes breathing in heart failure patients. *The European Respiratory Journal*, 40(6), 1523–1530. <https://doi.org/10.1183/09031936.00060311>
- Liu, D., Armitstead, J., Benjafield A., Shao S., Malhotra A., Cistulli P.A., Woehrle H. (2017). Trajectories of Emergent Central Sleep Apnea During CPAP Therapy. *Chest*, 152(4), 751–760. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.06.010>
- Morgenthaler, T. I., Kagrananov, V., Hanak, V., & Decker, P. A. (2006). Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep*, 29(9), 1203–1209.
- Morgenthaler, T. I., Kuzniar, T. J., Wolfe, L. F., Willes, L., McLain, W. C., & Goldberg, R. (2014). The complex sleep apnea resolution study: a prospective randomized controlled trial of continuous positive airway pressure versus adaptive servoventilation therapy. *Sleep*, 37(5), 927–934. <https://doi.org/10.5665/sleep.3662>
- Morrell, M. J., Badr, M. S., Harms, C. A., & Dempsey, J. A. (1995). The assessment of upper airway patency during apnea using cardiogenic oscillations in the airflow signal. *Sleep*, 18(8), 651–658.
- Mulgrew, A. T., Lawati, N. A., Ayas, N. T., Fox, N., Hamilton, P., Cortes, L., & Ryan, C. F. (2010). Residual sleep apnea on polysomnography after 3 months of CPAP therapy: clinical implications, predictors and patterns. *Sleep Medicine*, 11(2), 119–125. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.05.017>
- Nigam, G., Riaz, M., Chang, E. T., & Camacho, M. (2018). Natural history of treatment-emergent central sleep apnea on positive airway pressure: A systematic review. *Annals of Thoracic Medicine*, 13(2), 86–91. [https://doi.org/10.4103/atm.ATM\\_321\\_17](https://doi.org/10.4103/atm.ATM_321_17)



Orr, J. E., Malhotra, A., & Sands, S. A. (2017). Pathogenesis of central and complex sleep apnoea. *Respirology (Carlton, Vic.)*, 22(1), 43–52. <https://doi.org/10.1111/resp.12927>

Pépin, J.-L. D., Woehrle, H., Liu, D., Shao, S., Armitstead, J. P., Cistulli, P. A., Malhotra, A. (2018). Adherence to Positive Airway Therapy After Switching From CPAP to ASV: A Big Data Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 14(1), 57–63. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6880>

Randerath, W., Verbraecken, J., Andreas, S., Arzt, M., Bloch, K. E., Brack, T., Levy, P. (2017). Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *The European Respiratory Journal*, 49(1). <https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016>

Salloum, A., Rowley, J. A., Mateika, J. H., Chowdhuri, S., Omran, Q., & Badr, M. S. (2010). Increased propensity for central apnea in patients with obstructive sleep apnea effect of nasal continuous positive airway pressure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 181(2), 189–193. <https://doi.org/10.1164/rccm.200810-1658OC>

Sands, S. A., Edwards, B. A., Kee, K., Turton, A., Skuza, E. M., Roebuck, T., Berger, P. J. (2011). Loop gain as a means to predict a positive airway pressure suppression of Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 184(9), 1067–1075. <https://doi.org/10.1164/rccm.201103-0577OC>

© Urheberrechtlich geschützt. Vervielfältigung jeder Art nur mit ausdrücklicher Genehmigung durch Löwenstein Medical.  
Alle Angaben aus drucktechnischen Gründen ohne Gewähr.



  
Löwenstein Medical Technology  
Kronsaalweg 40  
22525 Hamburg, Deutschland

**Vertrieb + Service**  
Löwenstein Medical  
Arzbacher Straße 80  
56130 Bad Ems, Deutschland  
T. +49 2603 9600-0  
F. +49 2603 9600-50  
[info@loewensteinmedical.com](mailto:info@loewensteinmedical.com)  
[loewensteinmedical.com](http://loewensteinmedical.com)

