

# apneu

magazine

## Centraal Slaap Apneu Syndroom

*Kliniek, pathofysiologie en therapie*

maart 2011

ApneuVereniging

editie voor professionals

# Inhoud

<b>Voorwoord / Introductie</b> .....	3
<b>Centraal slaap apneu (CSA) en het hart</b> .....	4
1 Inleiding	
2 Pathofysiologie	
3 Behandeling CSA bij hartfalen I: Medicamenteuze behandeling	
4 Behandeling CSA bij hartfalen II: Niet-medicamenteuze behandeling	
5 Klinische benadering CSA	
<b>CSA en neurologie</b> .....	20
6 Neurologische oorzaken van CSA	
7 CSA van neurologische origine bij volwassenen	
8 CSA bij kinderen met neurologische aandoeningen	
<b>CSA diversen</b> .....	26
9 Complexe slaapapneu	
10 Behandeling idiopathisch centraal slaap apneu - Rol van acetazolamide	
11 Behandeling idiopathisch centraal slaap apneu - Rol van CPAP	
<b>Samenvatting</b> .....	34

Position paper gebaseerd op de bijeenkomst op 18 december 2009 in het slaapcentrum SEIN, Zwolle-Groningen, uitgewerkt in 2010.

Eindredactie: dr. K.W. van Kralingen, dr. A.W. de Weerd, dr. P.J. Wijkstra

## *Lijst auteurs / participanten:*

J. Asin, longarts  
Amphia Ziekenhuis, Breda

Dr. S. Said, cardioloog  
ZGT, Hengelo

Dr. P. Vos, longarts  
Alysisgroep, Arnhem

M. Eijsvogel, longarts  
MST, Enschede

Dr. R. Schimsheimer, neuroloog  
MCH, Den Haag

Dr. A.W. de Weerd, neuroloog  
Sein, Zwolle

Dr. K.W. van Kralingen, longarts  
LUMC, Leiden

R. van Steenwijk, longarts  
AMC, Amsterdam

Dr. P.J. Wijkstra, longarts  
UMCG, Groningen

Prof. Dr. D. Pevernagie, longarts  
Kempnaheghe, Heeze

Prof. Dr. J. Verbraecken, longarts  
UZA, Antwerpen

# Voorwoord

Sinds 2004 houdt de ApneuVereniging zich bezig met het stelselmatig verzamelen, bundelen en verspreiden van kennis over diagnose en behandeling van apneu. We doen desnoods zelf onderzoek. Bekendste rapporten zijn het tevredenheidsonderzoek onder patiënten: *Topklinieken, diagnoseleveranciers en onbezoldigde behandelaars* (februari 2009) en het onderzoek onder slaapklinieken: *Slaapkliniek in Nederland, een specialisme in ontwikkeling* (maart 2010).

Tot nog toe hielden we ons ver van strikt medische onderwerpen. We kennen onze rol als patiëntenvereniging.

Maar in het geval van CSAS maken we graag een uitzondering. Te vaak staan mensen met de mond vol tanden indien gevraagd over dit onderwerp. Wij juichten dan ook toen we hoorden van het initiatief van een aantal specialisten om de koppen bij elkaar te steken om de beschikbare informatie te bundelen. Met enige trots presenteren we u het resultaat van hun activiteiten.

Piet-Heijn van Mechelen  
Voorzitter ApneuVereniging

## Introductie

In 2009 kwam de nieuwe multidisciplinaire CBO richtlijn obstructief slaap apneu syndroom uit. De relevante wetenschappelijke verenigingen hebben zich achter de tekst van de consensus geschaard en ook de ApneuVereniging. In deze OSAS-richtlijn wordt niet ingegaan op het centrale slaap apneu (syndroom) (CSA(S)). Deze vorm van apneu komt minder voor dan OSAS, maar voldoende om er de aandacht op te vestigen en ook hiervoor een consensus na te streven.

Als eerste stap werd op 18 december 2009 in SEIN Zwolle een bijeenkomst gehouden van medisch specialisten uit Nederland en Vlaams België, waarvan bekend is dat zij regelmatig patiënten met CSAS behandelen.

Het doel van de bijeenkomst was een up-to-date position statement te maken over de aanpak van het centrale slaap apneu syndroom. De doelgroep is professionals, die in de dagelijkse praktijk zich bezig houden met slaapapneu. De position paper zal verspreid worden onder de leden van de wetenschappelijke verenigingen, die zich met slaap bezig houden. Tijdens de bijeenkomst en in het voorliggende verslag hiervan is gekozen voor de niet-hypercapnische vorm van centraal slaap apneu. Toevoegen van de hypercapnische vorm zou een belangrijke overlap tot stand brengen met het veld van de thuisbeademing. De focus van de paper ligt op het CSAS zoals dit bij hartfalen voorkomt, omdat over deze vorm van CSAS het meeste gepubliceerd is. In de literatuur wordt deze vorm aangegeven met Cheyne-Stokes Respiration Central Sleep Apnea (CSR-CSA). Andere onderdelen van CSAS komen aan de orde in de onderdelen CSA en neurologie en in de groep CSA diversen.

## UP-TO-DATE POSITION STATEMENT

De opzet van de bijeenkomst was als volgt. Na uitnodiging schreef iedere deelnemer een mini-paper over de stand van zaken betreffende een bepaald deel van de aanpak van CSAS en maakte hierover een korte powerpoint presentatie. Voor zover mogelijk dienden statements *evidence based* te zijn. De presentatie en de minipaper vormden aanleiding tot een discussie per paper en aan het eind van de dag tot een generale discussie.

Ten behoeve van de leesbaarheid werd onder redactie van van Kralingen, de Weerd en Wijkstra de position paper - zoals deze voorligt - samengesteld. Omdat op veel punten nog discussie is en goede wetenschappelijke data ontbreken, is het van belang de hoofdstukken te lezen in samenhang met de in de discussie vermelde punten en aanbevelingen.

Bovendien werd in grote lijnen een gezamenlijke cohortstudie afgesproken om de voorstellen te toetsen. Deze studie zal na uitwerking van de voorstellen daartoe van start gaan. Tevens werd besproken hoe de in de gezamenlijke position paper bijeen gebrachte kennis verder te valideren en te verspreiden.

Dr. A.W. de Weerd  
*convener en rapporteur*

# Centraal slaap apneu (CSA) en het hart

## 1. Inleiding

KLAAS VAN KRALINGEN, LONGARTS, LUMC, LEIDEN

### Definities en indeling

In deze inleiding wordt ingegaan op begrippen en methodologie. Wanneer er sprake is van de aanwezigheid van centrale apneus in het poly(somno)gram spreekt men van centraal slaap apneu (CSA). Indien er ook sprake is van klachten wordt de term centraal slaap apneu syndroom gehanteerd (CSAS). Alhoewel in de literatuur niet altijd een scherp onderscheid tussen CSA en CSAS wordt gehanteerd, zal in deze paper - waar nodig - toch het verschil tussen beide begrippen worden vermeld. De noodzaak tot behandelen van CSA is immers afhankelijk van de aan- of afwezigheid van geassocieerde klachten.

Een keuze is gemaakt om de focus te leggen op CSA in het kader van hartfalen (HF). Deze vorm wordt in de literatuur aangeduid als CSR-CSA (Cheyne Stokes Respiration Central Sleep Apnea - in deze paper soms ook eenvoudig als CSA aangeduid). Over deze vorm van CSA zijn veel gegevens voorhanden. Tevens is het de meest voorkomende vorm.

Centrale slaap apneu (CSA) is gekenmerkt door het repetitief optreden van ademstops als gevolg van tijdelijk (> 10 sec) wegvallen van neurale activatie van de ademhalingspijpen. Poly(somno)grafie (P(S)G) toont afwezig-

heid (apneu) of significante vermindering (hypopneu) van oro-nasale luchtstroom en van thoraco-abdominale beweging. Conventionele P(S)G laat niet steeds toe eenduidig onderscheid te maken tussen CSA en obstructieve slaap apneu (OSA). Bovendien worden beide types vaak samen aangetroffen bij P(S)G onderzoek. Centrale apneus en hypopneus komen ook voor bij 'normale' personen en nemen toe met de leeftijd. De apneu-hypopneu-index (AHI) definieert het aantal respiratoire gebeurtenissen per tijdseenheid en wordt beschouwd als een maat voor de ernst van de respiratoire stoornis. De grens boven welke de AHI een 'pathologische' toestand aangeeft is niet goed vastgesteld voor CSA. Arbitrair wordt aangenomen dat er sprake is van CSA bij een AHI > 5/h en > 50% van de ademhalingsgebeurtenissen van het centrale type zijn<sup>(1)</sup>.

De AASM criteria van 2007 luiden als volgt t.a.v. CSR-CSA: Crescendo / Decrescendo patroon in minimal 3 cycli met variabele cyclus lengte (vaak rond 60 sec) in effort/flow. En CSA met een AHI > 5 of duur 10 minuten<sup>(2)</sup>.

De indeling van CSAS kan op verschillende wijzen geschieden. Voor onze position paper is een klinische indeling zoals weergegeven in tabel 1 het meest geschikt<sup>(3)</sup>.

Tabel 1. Indeling Centraal Slaap Apneu Syndroom naar pathofysiologie

<b>A. CENTRAAL SLAAP APNEU MET HYPERCAPNIE</b>
a. Adempompstoornissen bv neuromusculaire aandoeningen
b. Centrale Ademregulatiestoornissen; bijvoorbeeld Ondine's curse, congenitale hypoventilatie
c. Medicamenteus geïnduceerd; bijvoorbeeld bij opiaatgebruik, na een narcose
d. Gemengde vormen van a. en b.; bijvoorbeeld Obesitas Hypoventilatie Syndroom
<b>B. CENTRAAL SLAAP APNEU NON-HYPERCAPNISCH</b>
a. Idiopathisch CSAS (ICSAS)
b. CSA-Cheyne-Stokes bij hartfalen en stroke (CSR-CSA)
c. CSA grote hoogte
d. CSA ontstaan tijdens behandeling OSAS (complex slaapapneu)

Tabel 2. Prevalentie van slaap apneu syndroom bij patiënten met chronisch hartfalen

STUDIE	N	PATIËNTEN	PREVALENTIE
Chan (Chest 1997) <sup>(5)</sup>	20	Diastolic HF	55 % (AHI > 10)
Lanfranchi (Circulation 2003) <sup>(6)</sup>	47	CHF; LVEF ≤ 40 %	55 % (AHI > 15)
Ferrier (Chest 2005) <sup>(7)</sup>	53	CHF; LVEF < 45 %	68 % (AHI > 10)
Javaheri (Ann Inter Med 1995; Circulation 1998; Int J Cardiol 2006) <sup>(8,9,10)</sup>	100	CHF; LVEF < 45 %	49 % (AHI > 15)
Vazir (Eur J Heart Fail 2007) <sup>(11)</sup>	55	CHF; LVEF < 45 %	53 % (AHI ≥ 15)
Oldenburg (Eur J Heart Fail 2007) <sup>(12)</sup>	700	CHF; LVEF ≤ 40 %	51 % (AHI ≥ 15)

CHF = chronisch hartfalen ; AHI = Apneu-Hypopneu-Index

### Voorkomen slaapapneu in Nederland

Een van de bekendste studies naar prevalentie van OSAS is van Young <sup>(4)</sup>. OSAS zou voorkomen bij 4 % van de mannen boven de 30 jaar en 2 % van de vrouwen. Passen we deze cijfers toe op de Nederlandse situatie dan zouden er in 2009 circa 310.000 patiënten zijn. Anno 2010 worden er in Nederland zo'n 65.000 personen behandeld met CPAP. De prevalentie van CSA in Nederland is ons inziens onbekend. Geschat wordt dat ICSAS een paar procent van de prevalentie van SAS omvat. De ervaring leert dat de grote slaapcentra jaarlijks enkele van deze patiënten zien. CSR-CSA komt in de hartfalen populatie veel vaker voor (zie onder).

### CSA in hartfalenpatiënten (CSR CSA)

Chronisch hartfalen (CHF) is een klinisch syndroom met een hoge morbiditeit en mortaliteit, die ondanks optimale therapie een 5-jaars survival heeft van slechts 50 %. Het is een aandoening die een enorme impact heeft op de kwaliteit van leven en door de regelmatige opnames van patiënten ook grote consequenties heeft voor de gezondheidszorgbudgetten.

Bij chronisch hartfalen is de prevalentie veel hoger <sup>(5)</sup>. Indien een AHI van >15 wordt gehanteerd voor de diagnose wordt een gemiddelde prevalentie van rond de 50 % gevonden bij verschillende groepen van hartfalen patiënten (tabel 2).

### Kliniek bij CSA (alle vormen)

Indien CSA gevonden wordt tijdens polysomnografie is de vraag of er klachten zijn die de diagnose CSA syndroom rechtvaardigen. De klachten zijn gestoorde of niet verkwikkende slaap, moeheid, futloosheid, verminderde inspanningstolerantie en slaperigheid overdag. Snurken en geobserveerde ademstops staan in tegenstelling tot OSAS niet op de voorgrond. Het is van belang op te merken dat het karakter van het slaap apneu syndroom in het kader van hartfalen kan wisselen tussen obstructief en centraal afhankelijk van de ernst van het hartfalen.

Bij het stellen van de diagnose CSA zijn de volgende kanttekeningen te plaatsen:

- In tegenstelling tot OSAS zijn er geen robuuste literatuurgegevens omtrent de kwalitatieve en kwantitatieve aspecten van de klinische verschijnselen die gerelateerd zijn aan het CSAS.
- Veel patiënten zijn asymptomatisch of ondervinden geen aantoonbaar nadeel van CSA, m.a.w. hebben geen klachten op het vlak van initiatie, continuïteit of kwaliteit van de slaap, en functioneren normaal overdag.
- Tot de symptomen van CSAS behoren: gestoorde of onverkwikkende slaap, moeheid en slaperigheid overdag. Deze symptomen zijn echter niet specifiek en worden bij tal van andere aandoeningen aangetroffen. Bijvoorbeeld kan 'moeheid' bij patiënten met CSA en CHF een manifestatie zijn van CSA, van een (reactieve) stemmingsstoornis, of van het hartfalen zelf. De ICSID-2 stelt dat de diagnose CSAS enkel kan worden gesteld als de klachten niet beter kunnen worden verklaard door een andere slaapstoornis, medische of neurologische stoornis, hetzij medicatie- of druggebruik.
- De mate waarin de klinische verschijnselen aan CSA kunnen worden toegeschreven is enkel met zekerheid vast te stellen, wanneer de symptomen verbeteren onder adequate therapie en wanneer de verbetering niet toe te schrijven is aan een placebo-effect. Bij intolerantie voor de therapie of onvoldoende afname van de centrale AHI, kan in principe de diagnose 'CSAS' niet met zekerheid worden weerhouden.

### Diagnose

De diagnose CSAS berust op de combinatie van klinische verschijnselen en AHI > 5/uur. In principe wordt pas aan therapie gedacht wanneer de AHI > 15 is. Deze - in vergelijking met de criteria van de AASM - hoge AHI wordt verantwoord uit de studie van Bixler, die bij verder gezonde ouderen een AHI > 5 vond bij 25-50 % <sup>(13)</sup>.

Evenals bij OSAS kan van deze regel worden afgeweken, bijvoorbeeld bij noodzaak tot eerdere therapie i.v.m. comorbiditeit. Studies in deze zijn bij CSAS extra lastig, omdat het bij CSAS ten gevolge van hartfalen steeds de vraag is of de mortaliteit samenhangt met het hartfalen zelf of (mede) het gevolg is van het CSAS.

CSA's komen vaak voor in combinatie met OSA's. De patiënt heeft een CSA syndroom (CSAS) wanneer het aandeel CSA's > 50 % van het totale gemeten aantal en de patiënt hiermee samenhangende klachten heeft. Verder zullen we de ernst graderen conform wat voor OSAS is afgesproken: licht: AHI 5-15; matig: 15-30; ernstig: > 30.

De AASM stelt class I polysomnografie (PSG) als obligaat voor de diagnose. Evenals bij de CBO consensus OSAS is ook PSG class II acceptabel, d.w.z. een volledig PSG in de thuis situatie zonder supervisie door een laborant. Oesofagus drukmeting is de beste methode om (centrale) apneus vast te stellen. Inductiebanden om thorax en abdomen in combinatie met nasale flowmeting, bij voorkeur met nasale drukmeting, benaderen de resultaten van oesofagus drukmeting. Alle andere typen banden (piezo, rekstrook) zijn in dit kader inadequaat. Polygrafie met inductiebanden en meting van nasale flow, wordt bij een suggestieve anamnese bij een cardiale patiënt, door de werkgroep als acceptabel beschouwd. In alle andere gevallen is PSG aangewezen.

Screening van een populatie, bijvoorbeeld de (grote) populatie van patiënten met hartfalen, op CSA's wordt niet zinvol geacht. Er wordt pas onderzoek verricht wanneer er klachten zijn. De adder onder het gras is dat het

zeer de vraag is of cardiologen systematisch naar CSAS vragen in hun anamnese. Gebruik van vragenlijsten op de polikliniek hartfalen lijkt zinvol. Hoewel dergelijke vragenlijsten in omloop zijn (Enschede, Arnhem), is er geen gevalideerde lijst beschikbaar. In geval verder onderzoek wordt gedaan in Nederland zal dit gebeuren door middel van PSG, zoals hierboven omschreven.

### Gevolgen

CSR-CSA heeft tot gevolg verergering van hartfalen door blootstelling van het hart aan intermitterende hypoxie, toegenomen voor- en nabelasting, sympathische activatie en endotheeldysfunctie. Alhoewel cross-sectionele studies voldoende aanknopingspunten leveren voor bovengenoemde uitgangspunten, zijn lange termijn studies beperkt voorhanden. De meest geciteerde studie is van Sin uit 1999<sup>(14)</sup>. Deze studie laat zien dat CSR-CSA een onafhankelijke risicofactor is voor mortaliteit. Meer recente studies laten echter conflicterende resultaten zien<sup>(1,15)</sup>. Voor de meer incidentele vormen van CSA zoals de idiopatische vorm zijn gegevens betreffende de gevolgen niet voorhanden.



## Literatuur

1. Yumino D, Bradley TD Central sleep apnea and Cheyne Stokes Respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5; 226-236.
2. Iber C et al. For the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of Sleep and associated events. AASM 2007.
3. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea. *Chest* 2007; 131; 595-607
4. Young et al. Medline, volume 328: 1230-1235, april 1993.
5. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest*. 1997; 111(6): 1488-93.
6. Lanfranchi PA, Somers VK, Braghiroli A, Corra U, Eleuteri E, Giannuzzi P. Central sleep apnea in left ventricular dysfunction: prevalence and implications for arrhythmic risk. *Circulation*. 2003; 107(5): 727-32.
7. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, Neill A. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005; 128(4): 2116-22.
8. Javaheri S, Parker TJ, Wexler L, Michaels SE, Stanberry E, Nishiyama H, Roselle GA. Occult sleep-disordered breathing in stable congestive heart failure. *Ann Intern Med*. 1995; 122(7): 487-92.
9. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998; 97(21): 2154-9.
10. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006; 106(1): 21-8.
11. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, Cowie MR, Morrell MJ, Simonds AK. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(3): 243-50.
12. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail*. 2007; 9(3): 251-7.
13. Bixler EO et al. Effects of age on sleep apnea in men. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 157; 144-148.
14. Sin DD, et al. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160; 1101-1106.
15. Pepin JL, Chouri N, Tamisier R, Levy P. Cheyne Stokes respiration with central sleep apnoea in chronic heart failure: proposals for a diagnostic and therapeutic strategy. *Sleep Med Rev* 2006; 10; 33-47.

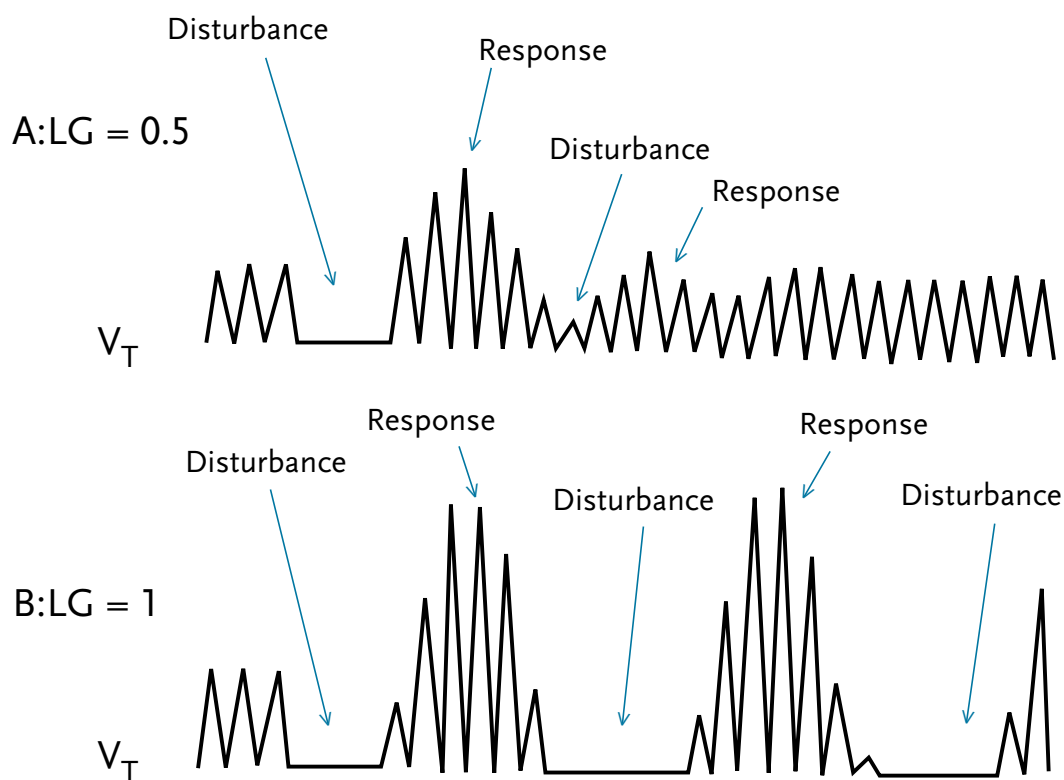


Tabel 1. Normale Slaap
A. HYPOVENTILATIE (STIJGING PACO <sub>2</sub> , DALING PAO <sub>2</sub> )
<ul style="list-style-type: none"> <li>• afname ademminuutvolume door wegvallen wakefulness drive</li> <li>• afname ventilatoire response</li> <li>• resetting ademcentrum</li> <li>• partiële uitval ademspieren tijdens REM</li> <li>• kleinere longvolumes</li> </ul>
B. TOENAME BOVENSTE LUCHTWEGWEERSTAND
<ul style="list-style-type: none"> <li>• nasale slijmvliescongestie</li> <li>• verlies tonische- en fasische activiteiten dilatoire spieren UA (upper airway)</li> </ul>
C. CHEMO- EN REFLEX GESTUURDE ADEMHALING DOOR WEGVALLEN WAAK PRIKKEL

### Pathofysiologie van CSR-CSA: een model

Bij CSA is er sprake van persisterende ventilatoire instabiliteit. Er is sprake van een verstoring van het normaliter nauwkeurig - rond de set point- geregelde systeem, leidend tot een oscillerende ademhaling met hyperventilatie en

apneus (Figuur 2). De stoornissen in het systeem vertalen zich in afwijkende karakteristieken, namelijk een toename in de z.g.n. loop gain en het optreden van een fase verschil<sup>(2)</sup>.



Figuur 2.

Tabel 2. Factoren ventilatoire instabiliteit

1. TOENAME CONTROLLER GAIN
• toename HCVR • toename HVR • sympaticus prikkeling
2. TOENAME PLANT GAIN
• metabole alkalose • afname longvolume, longstuwing • toename PaCO <sub>2</sub>
3. TOENAME FASE VERSCHIL DOOR TOENAME CIRCULATIETIJD
4. DIVERSEN: SLAAP ZELF EN AROUSALS
HCVR = hypercapnisch ventilatoir respons; HVR = hypoxisch ventilatoir respons

In tabel 2 worden de factoren weergegeven die van belang zijn voor de persisterende ventilatoire instabiliteit. Hierna volgt een beschrijving van de diverse factoren en de wetenschappelijke basis voor de totstandkoming van ventilatoire instabiliteit bij CSA in het kader van hartfalen.

### Onderbouwing

Patiënten met hartfalen en CSR-CSA hebben een lagere PaCO<sub>2</sub> zowel in waak als slaap in vergelijking met patiënten met hartfalen, maar zonder CSR-CSA<sup>(3,4)</sup>. Hypocapnia in patiënten met hartfalen is in verschillende studies een risicofactor voor het optreden van CSR-CSA<sup>(5)</sup>. Derhalve zijn de aanwijzingen voor de rol van hypocapnie in relatie tot de apneudrempel als bepalend pathofysiologisch moment het meest uitgesproken. Alle andere relevante factoren passen goed in een model waarin hypocapnie centraal staat. Het gegeven dat CO<sub>2</sub> toediening CSA doet afnemen ondersteunt de rol van hypocapnie.

### Relevante factoren

#### *Longoedeem /hyperventilatie >>> hypocapnia*

Pulmonale congestie (te meten als pulmonale capillaire wiggedruk, PCWP) leidt tot stimulatie van de pulmonale vagale afferente C vezels, leidend tot stimulatie van de centrale respiratoire drive<sup>(3,5-7)</sup>. De hypocapnie is omgekeerd gerelateerd aan de PCWP<sup>(15)</sup>. Medicamenteuze verlaging van de PCWP leidt tot stijging van de PaCO<sub>2</sub> en afname van de CSR-CSA<sup>(6,8)</sup>.

#### *Verhoogde chemosensitiviteit, perifeer en centraal*

Patiënten met hartfalen en CSR-CSA hebben een verhoogde perifere en centrale chemorespons in vergelijking met hartfalenpatiënten zonder CSR-CSA. Deze verhoogde chemosensitiviteit geeft aanleiding tot toename van hyperventilatie en hypocapnie. Het mechanisme van de verhoogde chemosensitiviteit is niet goed begrepen<sup>(5,9)</sup>.

#### *Slaapstadium en apneu drempel in NREM (metabolic control) sleep*

De rol van arousals. In NREM slaap treedt CSR-CSA het meest frequent op. In waak en REM slaap is de rol van metabole controle kleiner, in REM is door afname van de spiertonus de kans op hypocapnie kleiner, en is de arousability afgenomen<sup>(10)</sup>.

Normaliter stijgt de PaCO<sub>2</sub> in de slaap in geringe mate. Ook de apneudrempel stijgt in een normale situatie. Bij hartfalen blijft de hypocapnie, maar stijgt de apneudrempel resulterend in (een vergrote kans op) het ontstaan van centrale slaap apneu. Arousals met bijbehorende hyperventilatie dragen dan bij aan het optreden van CSA<sup>(10-13)</sup>.

Arousals bij OSAS zijn beschermend tegen continuering van de apneu. Bij CSA is de ventilatoire overshoot waarmee de arousal gepaard gaat juist een oorzaak van het ontstaan van apneus<sup>(14,15)</sup>.

#### *Circulatielijd*

Al decennia is bekend dat de circulatielijd (d.w.z. de tijd die bloed neemt om 1 circulatie ronde te doen of een deel daarvan bv long naar glomus caroticum) verlengd is bij hartfalen. De circulatielijd is goed te meten in Polygrafie of Polysomnografie als de Lung-to Ear Circulation Time (LECT) of the Lung-to Finger Circulation Time (LFCT)<sup>(16)</sup>. De LECT laat een goede correlatie zien met de ejectiefractie. In de nacht neemt de ejectiefractie af en dus de circulatielijd toe. Experimentele studies bij honden laten zien dat de circulatielijd sterk verlengd moet worden (> 1 min) voordat er CSA ontstaat<sup>(17)</sup>. De verlengde circulatielijd bepaalt de cyclusduur bij CSA met name door verlenging van de hyperpnea<sup>(16)</sup>. In modellen voor CSR-CSA blijkt de verlenging van de circulatielijd toch een rol te spelen.

Figuur 3. In het bovenste deel van de figuur is een registratie weergegeven van een patiënt met een idiopathisch centraal slaap apneu syndroom. De afstand van

B tot C is de Lung Ear Circulatie Tijd (LECT). In het onderste diagram van een patiënt met een CSR-CSA is BC duidelijk langer.

*Cerebrovasculaire reactivity op CO<sub>2</sub>*

Volgens Xie et al draagt de gemeten afgenomen respons van het cerebrovasculaire stelsel op hypocapnie bij tot de ventilatoire instabiliteit. Een normale respons op hypocapnie dempt schommelingen in de pH bij de centrale chemoreceptor<sup>(15)</sup>.

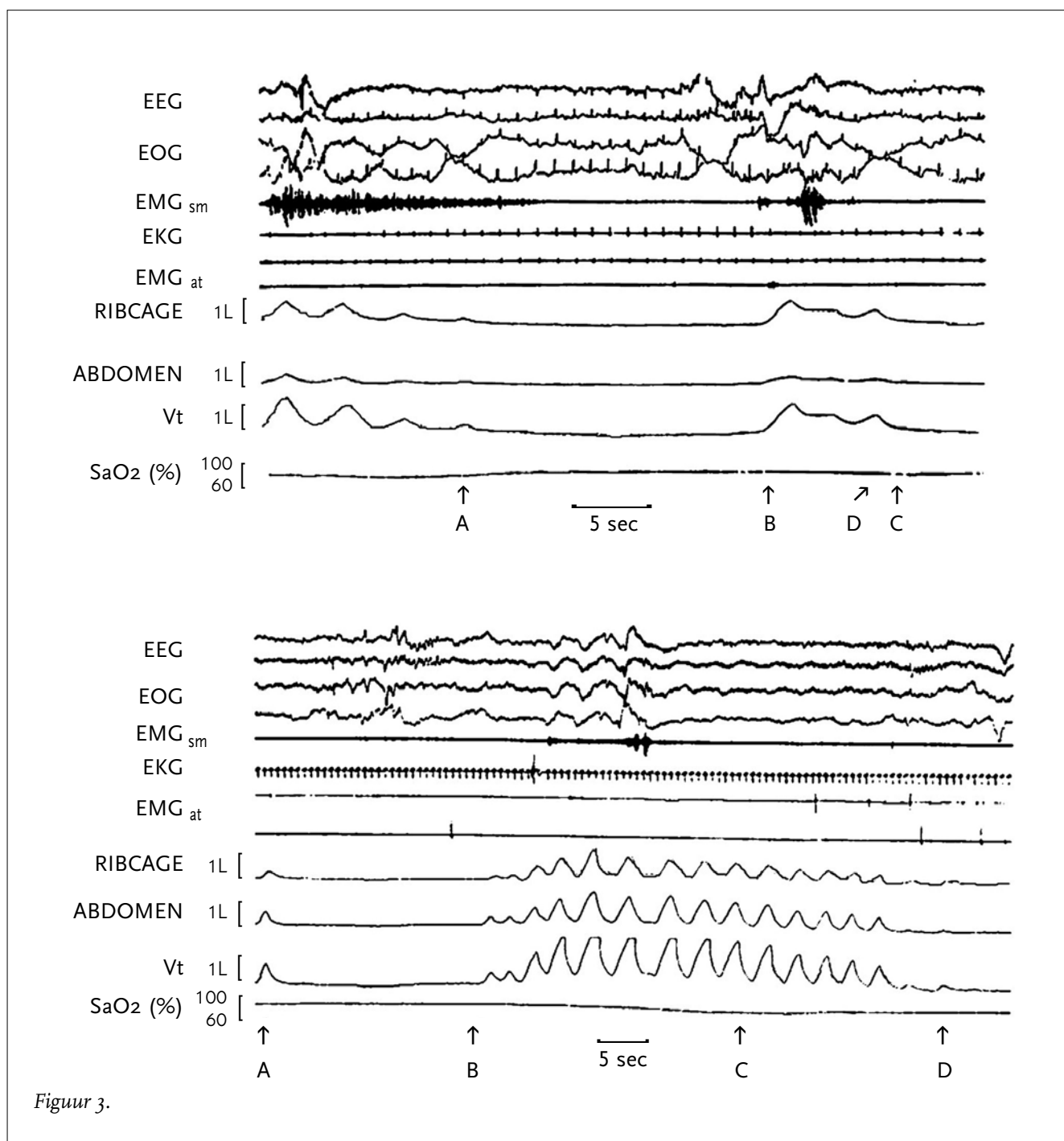
*Alkalosis*

Milionis et al beschreven een alkalose in 25% van de

patiënten met hartfalen. Metabole alkalose draagt bij aan de afname van het verschil tussen de apneudrempel en de PaCO<sub>2</sub>. Acetazolamide laat dit verschil toenemen<sup>(18)</sup>.

*Functionele Residuaal Capaciteit (FRC)*

Theoretisch draagt een afgenomen FRC met afgenomen O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> voorraad bij aan instabiliteit van de ademhaling. Bewijs voor dit mechanisme bij hartfalen patiënten met CRS-CSA is niet gevonden<sup>(4)</sup>. Het gegeven dat het optreden van CRS-CSA houdingsafhankelijk is kan toch een argument zijn voor de rol van het longvolume.



Figuur 3.

### Hypoxie

Hypoxie leidt tot CSA bv op grote hoogte. Hyperventilatie ten gevolge van stimulatie van de Glomus caroticum draagt bij aan hypocapnie en CSA. Alhoewel de meeste patiënten met hartfalen geen hypoxie vertonen, kan de hypoxie ten gevolge van de apneu bijdragen aan verdere instabiliteit van de ademhaling. Zuurstofsuppletie heeft een rol bij CSR-CSA.

### Upper Airway (UA)

Er zijn aanwijzingen voor UA obstructie bij CSA. Theoretisch draagt dit bij aan het ontstaan van CSA<sup>(19)</sup>.

### Samenvatting

De meest relevante factoren bijdragend aan het ontstaan van CSR-CSA bij HF zijn hypocapnie, toegenomen chemosensitiviteit, slaap stadium/arousals, hypoxie en alkalose. Voor deze factoren zijn meerdere consistente studies aanwezig; er zijn behalve voor chemosensitiviteit ook trials met therapeutische interventies voorhanden. Factoren waarvan het belang mogelijk minder nadrukkelijk is, zijn de circulatietijd, cerebrovasculaire reactiviteit, longvolume en bovenste luchtwegkarakteristieken.

### Literatuur

1. Yumino D, Bradley TD. Central Sleep Apnea and Cheyne Stokes Respiration. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5: 226-236
2. White D. Pathogenesis of obstructive and sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 172: 1363-1370.
3. Hanly P, Zuberi N, Gray R. Pathogenesis of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure: relationship to arterial PCO<sub>2</sub>. *Chest* 1993; 104: 1079-1084.
4. Naughton M, Benard D, Tam A, Rutherford R, Bradley TD. Role of hyperventilation in the pathogenesis of central sleep apneas in patients with congestive heart failure. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 330-338.
5. Javaheri S. A mechanism of central sleep apnea in patients with heart failure. *N Engl J Med* 1999; 341: 949-954.
6. 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* 1999; 99: 1574-1579.
7. Paintal AS. Vagal sensory receptors and their reflex effects. *Physiol Rev* 1973; 53: 159-227.
8. 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* 2002; 19: 37-40.
9. Solin P, Roebuck T, Johns DP, Walters EH, Naughton MT. Peripheral and central ventilatory responses in central sleep apnea with and without congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 2194-2200.
10. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Rahko PS, Dempsey JA. Apneahypopnea threshold for CO<sub>2</sub> in patients with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1245-1250.
11. Phillipson EA. Control of breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis* 1978; 118: 909-939.
12. Bradley TD, Phillipson EA. Central sleep apnea. *Clin Chest Med* 1992; 13: 493-505.
13. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, Neill A. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest* 2005; 128: 2116-2122.
14. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. Effects of inhaled carbon dioxide and oxygen on Cheyne-Stokes respiration in patients with heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1490-1498.
15. Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150: 489-495.
16. 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* 1996; 154: 376-381.
17. Crowell JW, Guyton AC, Moore JW. Basic oscillating mechanisms in Cheyne Stokes breathing. *Am J Physiol* 1956; 187: 395-398
18. Milionis HJ, Alexandrides GE, Liberopoulos EN, Bairaktari ET, Goudevenos J, Elisaf MS. Hypomagnesemia and concurrent acidbase and electrolyte abnormalities in patients with congestive heart failure. *Eur J Heart Fail* 2002; 4: 167-173.
19. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol* 1995; 78: 1806-1815.

### 3. Behandeling CSA bij hartfalen I: Medicamenteuze behandeling

PETRA VOS, LONGARTS, ALYSIS, ARNHEM;  
JOHAN VERBRAECKEN, LONGARTS, UZA, ANTWERPEN

#### Theofylline

Theofylline is een adenoside antagonist die de adenoside receptor blokkeert. Hierdoor stimuleert theofylline onder andere de centrale ventilatoire respons. Vanaf 1927 is theofylline in individuele patiënten met Cheyne Stokes ademhaling toegepast. Er is echter slechts één placebo gecontroleerde gerandomiseerde dubbelblinde studie gepubliceerd<sup>(1)</sup>. Dit was een cross over studie in 15 patiënten met stabiel hartfalen en centrale apneus tijdens de slaap. Zij kregen gedurende 5 dagen 2 x daags 3,3 mg/kg oraal. In deze studie verminderde het aantal centrale slaapapneus van 26 bij de start naar 6 per uur en met placebo bleef het aantal apneus per uur gelijk aan 26. In 2003 publiceerde Hu et al een studie met theofylline 4,3 mg/kg gedurende 5-7 dagen in 21 patiënten met hartfalen en centraal slaapapneu en 15 patiënten met hartfalen zonder slaapapneu. Hij vond een reductie van de centrale apneu-index van 32 naar 10<sup>(2)</sup>. Theofylline heeft als bijwerking dat ritmestoornissen vaker voorkomen<sup>(3)</sup> en zelfs acute hartdood is beschreven<sup>(4)</sup>.

#### Progesteron

Over de rol van progesteron bij de behandeling van CSA zijn geen studies verschenen.

#### Acetazolamide (ACET)

Tot heden werd slechts 1 dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met ACET uitgevoerd bij patiënten met CSR-CSA. Javaheri S et al (tabel 1)<sup>(5)</sup> toonde aan bij patiënten met stabiel chronisch hartfalen en CSR-CSA dat een lage dosis ACET voor het slapen gaan een verbetering

ring geeft van de CAI, gepaard met een symptomatische verbetering overdag. De reductie in AHI en CAI bedroeg 31% en 48%.

#### Zuurstofsuppletie

Het effect van zuurstof op CSA bij patiënten met hartfalen is al beschreven in individuele patiënten met hartfalen en CSA sinds 1908.

Het effect van zuurstofsuppletie is waarschijnlijk als volgt uit te leggen. Ten eerste zorgt zuurstofsuppletie voor een verhoging van PaCO<sub>2</sub> en daardoor wordt het verschil met de apneu drempel voor PaCO<sub>2</sub> groter. Ten tweede geeft zuurstofsuppletie een demping van de ventilatoire hypercapnische respons. Ten derde wordt de lichaamsvoorraad met zuurstof vergroot waardoor er een minder grote zuurstofdaling optreedt ten gevolge van een apneu. Door deze factoren wordt de ademhaling stabiel.

Nu meer dan honderd jaar later zijn er diverse studies verricht, echter meestal gedurende 1 nacht of 1 week en/of bij een gering aantal patiënten. Er zijn ook studies die de centrale apneu-index (CAI) enkel als secundaire parameter evalueerden (zie tabel 2).

De grootste studie met de langste follow-up is van Sasayama et al in ruim 50 patiënten met hartfalen. De resultaten van de eerste 12 weken werden in 2006 gepubliceerd en de resultaten na 52 weken in 2009. Het betreft een gerandomiseerde studie, waarin een groep patiënten die behandeld werd met zuurstof via neusslang werd vergeleken met een groep met 'usual breathing'. Het design van de studie was echter niet placebo-gecontroleerd, dubbel blind

Tabel 1. Samenvatting studie Javaheri S et al

Javaheri S et al (2006) <sup>(5)</sup>	RCT (cross-over design)	N=12 (12 mannen) met licht tot zeer ernstig CSA bij chronisch hartfalen (NYHA klasse II en III, leeftijd 66±6 (SE) jaar.  BMI 26±4 kg/m <sup>2</sup> AHI 55±24 CAI 44±23 OAI 1±2 HI 10±10	<i>Met ACET:</i> AHI 34±20 CAI 23±21 OAI 2±5 HI 12±8  <i>Met Placebo:</i> AHI 57±28 CAI 49±28 OAI 1±2 HI 8±6	ACET of placebo 1 uur voor bedtijd gedurende 6 nachten, wash-out 2 w. Dosis 3,5 mg/kg, volgens spiegels opgehoogd tot 4 mg/kg. Gebruik thermistoren en respiratoire inductie plethysmografie.
--	-------------------------	---	--	---

Tabel 2. Zuurstofsuppletie bij patiënten met CRS-CSA

AUTEUR	DESIGN	DOSIS / DUUR	N	EFFECT
Sasayama 2009 <sup>(6)</sup>	R, C, SB	52 wk, 3 l/min	51	CAI van 9 naar 4, LVEF en QoL beter
Toyama 2009 <sup>(7)</sup>	R, C	3 mnd, 3 l/min	20	AHI 26 naar 5, CAI wordt niet genoemd, VO <sub>2</sub> max, LVEF, beter
Kumagai 2008 <sup>(8)</sup>	dialyse	1 nacht, 2 l/min	11	CAI 31 naar 13
Sasayama 2006 <sup>(9)</sup>	R, C, SB	12 wk, 3 l/min	56	CAI 7 naar 3, LVEF en QoL beter
Sakakibara 2005 <sup>(10)</sup>	C, cross over	1 nacht, 2 l/min	25	CAI van 58 naar 18
Javaheri 1999 <sup>(11)</sup>	C, SB, cross over	1 nacht, 2-4 l/min titratie SaO <sub>2</sub> >90%, gemiddeld 2,5 l/min	36	CAI 28 naar 13
Franklin 1997 <sup>(12)</sup>	C, cross over. Slaap overdag!	1 nacht, 1-5 l/min titratie	10	CAI 63 naar 47
Andreas, 1996 <sup>(13)</sup>	R, PC, DB, cross over	1 wk, 4 l/min	22	CAI 26 naar 10, slaapkwaliteit, ritmestoornissen en VO <sub>2</sub> max beter
Staniforth 1998 <sup>(14)</sup>	R, C, SB, cross over	4 wk, 2 l/min	11	CAI 18 naar 4
Hanly 1989 <sup>(15)</sup>	R, C, SB, cross over	1 nacht, 2-3 l/min	9	CAI 30 naar 19

R = GERANDOMISEERD, C = CONTROLE GROEP, PC = PLACEBO GECONTROLEERD, SB = SINGLE BLIND, DB = DOUBLE BLIND, CAI = CENTRALE APNEU INDEX

te noemen, aangezien de patiënten op de hoogte waren of ze zuurstof of kamerlucht kregen. De studieresultaten werden wel blind gescoord. De studie toont aan dat in de zuurstof groep de CAI significant verminderde van 9.4 naar 3,5 en in de kamerlucht-groep steeg van 9.5 naar 11.3. Kwaliteit van leven verbeterde in de zuurstofgroep t.o.v. baseline en t.o.v. de controlegroep. LVEF verbeterde in de zuurstofgroep statistisch significant van 33 naar 39% t.o.v. baseline.

De enige gerandomiseerde placebo gecontroleerde dubbelblinde studie is verricht door Andreas et al in 1996 <sup>(13)</sup>. In deze studie werd zuurstofsuppletie via een neusslang vergeleken met kamerlucht via een neusslang. Zij vonden goede resultaten t.a.v. CAI, VO<sub>2</sub> max, slaapkwaliteit en ritmestoornissen. De studie betrof echter slechts een groep van 22 patiënten. Voorts zijn er studies verricht waarin bleek dat zuurstofsuppletie bij patiënten met hartfalen en CSA het aantal ritmestoornissen deed verminderen, het aantal ziekenhuisopnames verminderde en dat zuurstofsuppletie kosten effectief was <sup>(16)</sup>.

Er zijn ook aanwijzingen dat zuurstofsuppletie een negatief effect kan hebben door de vorming van zuurstofradicalen, leidend tot oxidatieve stress. Dit kan negatieve hemodynamische gevolgen hebben zoals verhoging van de bloeddruk, de linkerventrikelvullingsdruk en vermin-

dering van de cardiac output. <sup>(17)</sup> Voor volwassenen wordt 1-2 l/min aangeraden; voor kinderen 0.5 l/min.

Theofylline en progesteron hebben geen plaats in de behandeling van CSA, zuurstof en acetazolamide wel.



## Literatuur

1. Javaheri S et al. Effect of theophylline on sleep-disordered breathing in heart failure. *N Engl J Med* 1996; 335: 562.
2. Hu K et al. The effect of theophylline on sleep disordered breathing in patients with stable chronic heart failure. *Chinese Medical Journal* 2003; 116(11):1711.
3. Bittar G et al. The arrhythmogenicity of theophylline: a multivariate analysis of clinical determinants. *Chest* 1991; 99: 1415.
4. Suissa S et al. Bronchodilators and acute cardiac death. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1598.
5. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-237.
6. Sasayama S et al. Improvement of quality of life with nocturnal oxygen therapy in heart failure patients with central sleep apnea. *Cir J* 2009; 73: 1255.
7. Toyama T et al. Effectiveness of nocturnal home oxygen therapy to improve exercise capacity, cardiac function and cardiac sympathetic nerve activity in patients with chronic heart failure and central sleep apnea. *Circ J* 2003; 73: 299.
8. Kumagai T et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on sleep apnea syndrome in peritoneal dialysis patients. *Clinical Nephrology* 2008; 70, 4, 233.
9. Sasayama S et al. Effects of nocturnal oxygen therapy on outcome measures in patients with chronic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Circ J* 2006; 70: 1.
10. Sakakibara M et al. Effectiveness of short-term treatment with nocturnal oxygen therapy for central sleep apnea in patients with congestive heart failure. *J Cardiol* 2005; 46(2):53.
11. Javaheri S et al. Effects of nasal O<sub>2</sub> on sleep-related disordered breathing in ambulatory patients with stable heart failure. *Sleep* 1999; 22: 1101.
12. Franklin K et al. Reversal of central sleep apnea with oxygen. *Chest* 1997; 111: 163-169.
13. Andreas S et al. Improvement of exercise capacity with treatment of Cheyne-Stokes respiration in patients with congestive heart failure. *J Am Coll Cardiol* 1996; 27: 1486-1490.
14. Staniforth A et al. Effect of oxygen on sleep quality, cognitive function and sympathetic activity in patients with chronic heart failure and Cheyne Stokes respiration. *Eur Heart J* 1998; 19: 922.
15. Hanly P et al. The effect of oxygen on respiration and sleep in patients with congestive heart failure. *Ann Intern Med* 1989; 111: 777-782.
16. Seino Y et al. Clinical efficacy and cost-benefit analysis of home nocturnal oxygen therapy in patients with central apnea caused by chronic heart failure. *Circ J* 2007; 71: 1738.
17. Mak S et al. Effect of hyperoxia on left ventricular function and filling pressures in patients with and without congestive heart failure. *Chest* 2001; 120: 467.



## 4. Behandeling CSA bij hartfalen II: Niet-medicamenteuze behandeling

PETER WIJKSTRA, LONGARTS, CENTRUM VOOR THUISBEADEMING,  
UNIVERSITAIR MEDISCH CENTRUM GRONINGEN;  
SALAH SAID, CARDIOLOOG, ZGT, TWENTE

### Behandelopties bij CSR-CSA bij chronisch hartfalen

In het geval van CSR-CSA bij chronisch hartfalen gaan we ervan uit dat CSA's ontstaan door het slecht functioneren van het hart. Indien de patiënt medicamenteus optimaal is ingesteld, zijn een aantal niet medicamenteuze behandelopties voorhanden, die in het volgende deel meer in detail zullen worden besproken.

### Cardiologische behandeling

Een zeer recente review van Naughton en Andreas geeft een samenvatting van de cardiologische behandeling van CSR-CSA (1). Van belang is in eerste instantie optimale farmacologische behandeling. Betablokkade lijkt geen groot effect te hebben. Geadviseerd wordt anemie te behandelen. Dit leidt tot een 30% reductie in apneu's (1).

Cardiale resynchronisatie therapie (CRT) in CHF patiënten geeft een significante positieve verbetering van CSA. Een voorbeeldstudie geeft de volgende resultaten (2). Van 37 CHF patiënten behandeld met CRT hadden 20 (54%) slaapapneu verschijnselen. Drie maanden na CRT behandeling werd, vergeleken met de baseline waarde, een significante verbetering bereikt in NYHA functionele klasse, QoL score, Linker Ventrieklejectiefractie (LVEF) en reductie van pulmonale arteriële systolische druk. Herhaling van de polysomnografie na CRT resulteerde in reductie van de duur van de arteriële zuurstofdesaturatie, AHI en van het aantal CSA's, maar niet van het aantal OSA-episodes. Verbetering van de AHI werd waargenomen in patiënten met een matige of een goede respons op de CRT.

Niet alleen medicamenteuze therapie, al of niet in combinatie met CRT, zorgt voor verbetering maar ook fysieke training heeft bewezen effectief te zijn in reductie van de ernst van slaapstoornissen (3).

### Continuous positive airway pressure (CPAP), zie ook de bijdrage van Verbraecken

Behandeling van patiënten met CHF en CSA met zuurstof en CPAP vermindert de frequentie van respiratoire episodes en vermindert de sympathische activiteit. CPAP verbetert de myocardiale functie (4,5).

De grootste studie van CPAP bij CSR-CSA is de CANPAP trial geweest (5). Deze studie liet zien dat door CPAP de AHI daalde en de nachtelijke O<sub>2</sub>-saturatie, LVEF en de 6

minuten loopafstand alle verbeterden. Echter de survival, wat de primaire uitkomst was, verbeterde niet. Als in detail naar deze studie werd gekeken bleek echter dat bij die patiënten waarbij het slaapapneu wel adequaat werd behandeld (AHI < 5) er wel een verbeterde survival werd gevonden. Ondanks deze positieve resultaten lijkt de compliance bij CPAP wel een probleem te zijn (6). Daarnaast is er nog discussie over de hoogte van de druk bij CPAP omdat het maar de vraag is of alle respiratoire events wel bestreden moeten worden.

### Bi-level ventilatie en Adaptive Servo Ventilatie (ASV)

In feite zijn er twee redenen waarom bilevel ventilatie beter zou werken dan CPAP. Hoewel over Bi-level geen directe compliancegegevens beschikbaar zijn bestaat de indruk dat er een betere compliance bij bilevel ventilatie is dan bij CPAP. De compliance met CPAP bij CSR-CSA is minder dan 40%. Daarnaast zal met bi-level ventilatie een betere controle kunnen worden verkregen over het ademhalingspatroon dan met CPAP. CPAP is vergeleken met Bi-level ventilatie in 2 studies die evenwel verschillende uitkomsten opleverden. Terwijl de studie van Teschler (7) een significant verbeterde AHI liet zien met bilevel in vergelijking met CPAP vond Kohnlein (8) dit niet. Het is onduidelijk waarom beide studies deze verschillende uitkomsten lieten zien.

Recent is een nieuwe beademingsstrategie bij CSR-CSA op de markt gekomen. De zogenaamde Adaptive Servo Ventilatie (ASV) levert een basis druk van 4 cm H<sub>2</sub>O waar afhankelijk van de flow van de patiënt de inspiratie met een druk van 4 tot maximaal 10 cm H<sub>2</sub>O wordt ondersteund. Daarnaast is er een back-up frequentie van 12/min. De eerste resultaten zijn positief te noemen waarbij de wat oudere studie van Teschler al liet zien dat de ASV leidt tot de meest uitgesproken reductie in het aantal central events in vergelijking met zuurstof, CPAP en bilevel ventilatie (7). Pepperell vergeleek recent in een gerandomiseerde gecontroleerde studie therapeutische ASV (PEEP=5, IPAP 3-10 en backup rate 15/min) met sham ASV (PEEP 1.75, IPAP 0.75-2.75) (9). Therapeutische ASV resulteerde in een significant verlaagde EDS en een verlaging in BNP levels. De studie van Philippe liet bovendien nog zien dat bij ASV de compliance na 6 maanden duidelijk beter was dan bij CPAP (10). Opvallend was ook dat door ASV de LVEF wel verbeterde wat niet het geval

was met CPAP. Tenslotte werden ook positieve resultaten gerapporteerd door Oldenburg et al, waarbij tevens een toename van het inspanningsvermogen werd gezien<sup>(11)</sup>.

### Samenvattend

Ten aanzien van de behandeling zijn meerdere opties mogelijk, waarbij het op dit moment nog niet duidelijk

is welke therapie de beste compliance geeft en het meest effectief is. Het is derhalve aan te bevelen een therapeutisch stappenplan te ontwikkelen, bij voorkeur in een onderzoeks-setting, waarin de volgorde van de behandelingen vastgelegd wordt.

### Literatuur

1. Naughton MT, Andreas S. Sleep apnoea in chronic heart failure. *European Respiratory Monograph*. 2010; 50: 396-420.
2. Luthje et al. Cardiac resynchronization therapy and atrial overdrive pacing for the treatment of central sleep apnoea. *Eur J Heart Fail*. 2009; 11: 273-280.
3. Ueno LM et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep* 2009; 32: 637-647.
4. Artz M et al. Suppression of central sleep apnea by CPAP and transplantfree survival: a post hoc analysis. *Circulation* 2007; 115: 3173-3180.
5. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med* 2005; 353: 2025-33.
6. Levy JL, Chouri - Pontarollo N, Tamisier R Leby P. Cheyne Stokes respiration with central sleep apnea in chronic heart failure. *Sleep Med Rev* 2006; 10: 33-4.
7. Teschler H, Dohring J, Wang YM. Adaptive servo ventilation: a novel treatment for Cheyne Stokes respiration in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 614-9.
8. Kohnlein T, Welte T, Tan LB. Assisted ventilation in heart failure patients with Cheyne Stokes respiration. *Eur Respir J* 2002; 20: 934-41.
9. Pepperell JC, Maskell NA, Jones DR. A Randomised Controlled Trial of adaptive servo ventilation for Cheyne Stokes breathing in heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1109-14.
10. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X. Compliance with and efficacy of adaptive servo ventilation versus CPAP in treatment of Cheyne Stokes respiration in heart failure over a six months period. *Heart* 2006; 92: 337-42.
11. Oldenburg O, Schmidt A, Lamp B. Adaptive servo ventilation improves cardiac function in patients with chronic heart failure and Cheyne stokes respiration. *Eur J Heart Fail* 2008; 10: 581-6.



## 5. Klinische benadering CSA

DIRK PEVERNAGIE, LONGARTS, CENTRUM VOOR SLAAPGENEESKUNDE,  
STICHTING KEMPENHAEGHE, HEEZE, VAKGROEP INWENDIGE ZIEKTEN,  
FACULTEIT GENEESKUNDE, UGENT, GENT

### Inleiding

Behandeling van CSA kan gericht zijn op verschillende uitkomsten, met name:

- Controle van het pathofysiologisch fenomeen, reductie van de centrale AHI.
- Een symptomatisch effect, m.a.w. reductie van de klachten.
- Controle van het ziekteproces, met als primair oogmerk de preventie van ziekteprogressie en van complicaties. Het natuurlijk verloop en de prognose van CSA zijn echter nog onvoldoende gekend. Door het ontbreken van prospectieve studies blijft het prognostisch belang van CSA bij CHF onduidelijk: heeft CSA een ongunstige invloed op de afname van de cardiale functie of is CSA niets meer dan een 'biomarker' voor de status van de aandoening?

In tegenstelling met het OSAS is er geen aanvaarde gouden standaard voor de behandeling van matige tot ernstige CSA. Gunstige effecten werden in gerandomiseerde trials met diverse vormen van behandeling aangetoond: zuurstoftherapie, medicijnen (acetazolamide), continuous positive airway pressure (CPAP), bilevel positive airway pressure (BiPAP) en adaptieve servo-ventilatie (ASV). Bovendien kan adequate aanpak van het onderliggend lijden (bijvoorbeeld behandeling van CHF) resulteren in een afname van de AHI. Er zijn actueel geen internationale richtlijnen voor de keuze van therapie of therapeutische combinaties in relatie met de diverse vormen van niet hypercapnisch CSA.

### Getrapte behandeling

Het ontbreken van semiologische duidelijkheid, van prognostische relevantie, alsook van internationaal aanvaarde therapeutische richtlijnen noopt tot een voorzichtige, stapsgewijze aanpak van CSA. De noodzaak tot behandelen moet afgewogen worden tegen de nadelen (lees: bijwerkingen) van therapie. In deze is de aanbeveling 'primum non nocere' geen loos begrip. Ook economische overwegingen spelen een rol. Vermits veel vragen omtrent indicatie, nut en effect van behandeling van CSA nog niet beantwoord zijn, is de therapeutische aanpak per definitie empirisch. De keuze uit de diverse behandelopties wordt

mede bepaald door de ernst van de klachten, de aanneemelijkheid dat de klachten mede veroorzaakt worden door CSA, de ernstscore bepaald door P(S)G en de prognose van de onderliggende aandoening. Deze factoren bepalen gezamenlijk het al dan niet dwingende karakter van therapeutische interventie, alsook van de snelheid waarmee opeenvolgende stappen moeten worden genomen. Symptoomcontrole is het leidend motief voor behandeling. Reductie van de AHI is geen doel op zich, eerder een middel. Preventie van complicaties is voornamelijk geen doel van de therapie, gezien het ontbreken van medische evidentie.

De stapsgewijze aanpak impliceert herevaluatie van het behandelresultaat bij iedere stap. Dit gebeurt op grond van anamnese en van objectieve metingen. Of dit moet geschieden aan de hand van P(S)G of van een eenvoudiger techniek (pulsoximetrie) is nog niet uitgemaakt.

### Behandeling van CSA in het CSG, Stichting Kempenhaeghe

#### 1. *Attributie van de klachten*

Andere (plausibele) aandoeningen worden opgespoord aan de hand van vragenlijsten en gematched met de resultaten van P(S)G. Als het aannemelijk lijkt dat een andere aandoening verantwoordelijk is voor de klachten wordt deze eerst behandeld.

Stapsgewijze behandeling van CSAS (matig en ernstig, alle vormen) :

- Er wordt nagegaan of er sprake is van voldoende behandeling van de onderliggende aandoening. Zo niet, wordt verwezen voor causale behandeling.
- De meeste patiënten vertonen tevens een vorm van OSA. Behandeling met positieve druk is hiervoor aangewezen. Er wordt gekozen voor CPAP bij lage druk (4-8 cm H<sub>2</sub>O) en niet voor BiPAP omdat hiermee hyperventilatie en dus toename van CSA kan worden geïnduceerd (voor uitzonderingen zie hoofdstuk 9). Met CPAP kan op de langere termijn tevens een afname van de centrale AHI worden gerealiseerd.
- Patiënt wordt gerevalueerd aan de hand van anamnese, lichamelijk onderzoek en P(S)G onder de ingestelde

CPAP therapie na zes weken. Als blijkt dat de AHI voldoende is geregresseerd ( $< 10/u$ ) wordt de behandeling ongewijzigd verder gezet voor onbepaalde tijd.

- Als de AHI blijvend verhoogd is wordt acetazolamide 250 mg en zo nodig zuurstoftherapie 2 L/min aan de behandeling toegevoegd. Het effect van deze interventies wordt geëvalueerd aan de hand van P(S)G met split night protocol.
- Deze combinatietherapie wordt opnieuw geëvalueerd a.d.h.v. anamnese, lichamelijk onderzoek en PG na zes weken. Als de AHI voldoende is geregresseerd ( $< 10/u$ ) wordt de behandeling ongewijzigd verder voortgezet voor onbepaalde tijd.
- Als de AHI blijvend verhoogd is wordt de overstap naar ASV overwogen, afhankelijk van klachten en prognose van de patiënt. Wanneer er bij aanvang sprake is van een ernstig (aangetoond) CSAS kan de tussenstap acetazolamide / zuurstof worden weggelaten.

Bij licht CSAS (AHI  $< 15/hr$ ) moet goed overwogen worden of er een indicatie is voor behandeling. Belangrijk is slaapwaak overgang gerelateerd CSA d.m.v. PSG uit te sluiten. Primaire therapie behelst acetazolamide en /of zuurstof. In het geval van veel klachten en aanwijzingen van een belangrijke OSAS component CPAP cf CBO richtlijn. Zelden zal er een indicatie zijn voor ASV.

## Literatuur

1. American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders. 2nd Edition ed. Westchester, USA, 2005.
2. Arzt M, Schulz M, Schroll S, Budweiser S, Bradley TD, Riegger GA et al. Time course of continuous positive airway pressure effects on central sleep apnoea in patiënts with chronic heart failure. *J Sleep Res* 2009; 18(1): 20-25.
3. Javaheri S. Central sleep apnea in congestive heart failure: prevalence, mechanisms, impact, and therapeutic options. *Semin Respir Crit Care Med* 2005; 26(1): 44-55.
4. Javaheri S. Central Sleep Apnea. In : Lee-Chiong TL, editor. *Sleep Medicine Essentials*. John Wiley & Sons, 2009; 81-89.
5. Johnson KG, Johnson DC. Bilevel positive airway pressure worsens central apneas during sleep. *Chest* 2005; 128(4): 2141-2150.
6. Pevernagie D, Janssens JP, De Backer W, Elliott M, Pepperell J, Andreas S. Ventilatory support and pharmacological treatment of patiënts with central apnoea or hypoventilation during sleep. *Eur Respir Rev* 2007; 16(106): 115-124.

## 2. Voor- en nadelen van deze behandelstrategie

- Een manifest voordeel is de progressieve aanwending van een therapeutisch arsenaal, met beperking van de belasting voor de patiënt en beperking van de economische implicaties.
- Een nadeel is de tijdsduur van dit traject. Als zou blijken dat er teveel tijd verloren gaat, moet de tweede stap van de behandeling in vraag worden gesteld.
- Het is onzeker of de empirische stapsgewijze aanpak een gunstig effect heeft op voornoemde uitkomstparameters. Wellicht is multicentrisch onderzoek nodig om een antwoord te geven op deze vraag.



# CSA en neurologie

## 6. Neurologische oorzaken voor CSA

AL DE WEERD, NEUROLOOG,  
SLAAPCENTRUM SEIN, ZWOLLE-GRONINGEN

### Neuro-anatomische aspecten en pathofysiologie

Gebieden in:

1. de grote hemisferen,
2. het cerebellum,
3. de hersenstam en het rostrale deel van het cervicale ruggenmerg hebben invloed op de regulatie van de ademhaling.

ad 1). Decorticatie leidt tot minder inhibitie van de primaire reflexen die belangrijk zijn voor ademhaling en die beschreven zijn in het hoofdstuk pathofysiologie van CSA bij hartfalen. De verminderde inhibitie geeft meer gain in deze reflexbogen en meer directie respons op schommelingen in de arteriële bloedgaswaarden. Activatie van de posterieure gyrus cinguli en de premotore cortex leidt tot tachypneu; elektrische stimulatie van het voorste deel van de insula, orbito-frontale cortex, anterieure deel van de gyrus cinguli en mesio-basale delen van de temporaal kwabben juist tot verminderde ademhaling. Denk in deze aan epileptische insulten die vanuit deze gebieden frequent voorkomen. Apneu kan ook het gevolg zijn van stimulatie van dat deel van de motorische cortex dat de (bovenste) luchtweg aanstuurt.

Vanuit de luchtwegen gaan sensibele banen naar de postcentrale cortex. Deze vezel systemen zijn onderdeel van long-latency reflexbanen. Gezien hun relatief lange looptijd en multipale synapsen in de reflexboog, zijn zij te beïnvloeden en is hierdoor (verdere) sturing van de ademhaling vanuit de cortex van de grote hemisferen mogelijk. Dit als modificatie van de meer primaire reflexen die vooral via de hersenstam lopen. Verlies of vermindering van de cerebrale invloed op de ademhaling leidt tot afwijkende ademhalingspatronen. Het falen van corticale invloed treedt pas op bij ernstige, diffuse en bilaterale corticale letsels van de grote hersenhelften. De klinische beelden in deze zijn respiratoire apraxie, Cheyne Stokes ademhaling (CSR) en respiratoire arrest

ad 2). Uit dierenonderzoek is bekend dat het cerebellum de gain van de respiratoire chemo-receptor reflexen verhoogt.

Anderzijds kan totale verwijdering van het cerebellum ook dit effect geven. Stimulatie van de vermis van het cerebellum vermindert de frequentie en diepte van de ademhaling. Ook onderzoek bij mensen heeft in deze wat verwarrende bevindingen geen duidelijkheid gebracht.

ad 3). Dierenonderzoek heeft inzicht verschaft in welke delen van de pons en van de medulla oblongata belangrijk zijn voor ongestoorde ademhaling waarbij vier centra afgrensbaar waren:

- a). een inspiratoir centrum in de mediale reticulair substantie in de medulla oblongata
- b). een expiratoir centrum dat lateraal en dorsaal van het inspiratoire centrum ligt.
- c). in de pons komen in de strikte zin geen inspiratoire of expiratoire neuronen voor. Wel is er in het tegmentum pontis en de locus coeruleus het zogenaamde pneumotactisch centrum. Deze structuur vermindert alle respiratoire activiteit.
- d). Verder is er medio-ventraal in de pons het apneustisch centrum dat een tonisch effect heeft op het bulbaire inspiratoire centrum en daardoor een respiratoir arrest kan veroorzaken. Het totale bulbo-pontine ademhalingscomplex ontvangt invloeden vanuit de luchtwegen en vanuit de grote hemisferen en het cerebellum (zie aldaar). Vanuit de luchtwegen lopen deze banen via de N.vagus en de nucleus solitarius (o.a. Hering-Breurer reflex). De fraaie anatomische en functionele afgrenzing van de diverse respiratoire centra in dieren, is bij de mens in klinische zin niet mogelijk, d.w.z. lesies in de pons of medulla oblongata zijn nooit zodanig dat een van de genoemde centra als enige wordt beschadigd. Het gaat in klinische zin steeds om mengbeelden met derhalve wisselende symptomen. Toch zijn er enkele grote beelden afgrensbaar, te weten CSR van centrale origine als gevolg van bijvoorbeeld ruimte innemende processen rostraal van de medulla oblongata en atactische ademhaling ten gevolge van een bulbaire lesie of hoge cervicale ruggenmergspathologie. De eerste vorm is meestal hypo- of normo-capnisch, de tweede vorm hypercapnisch.

### Literatuur

De klinisch relevante literatuur is van oudere datum en zeer verspreid gepubliceerd. Goede overzichten zijn te

vinden in Baker A, Baker L (eds.) Clinical Neurology. Harper and Row 1995.

## 7. CSA van neurologische origine bij volwassenen

ROB JAN SCHIMSHEIMER, NEUROLOOG,  
SLAAPCENTRUM MC HAAGLANDEN, DEN HAAG

In de literatuur is geen antwoord te vinden op de vraag of patiënten met een slaap apneu syndroom dat niet verklaard kan worden door cardiale problematiek uitgebreid neurologisch en aanvullend onderzoek geïndiceerd is.

Alle patiënten met een cerebrovasculair accident dienen 2 tot 3 maanden na ontstaan anamnestic gescreend te worden op het bestaan van een slaapapneusyndroom. Verdere diagnostiek en behandeling dienen ingesteld te worden naar bevind van zaken.

- Bij patiënten met ernstige neuromusculaire aandoeningen of multi-systeem atrofie dient naast klinisch en pulmonologisch onderzoek ieder jaar overwogen te worden een polysomnogram uit te voeren ter detectie van centrale apneus.
- Bij patiënten met een centraal slaap apneu syndroom zonder cardiale problematiek lijkt het aangewezen om een uitgebreide neurologische anamnese op te nemen en lichamelijk onderzoek te verrichten. Standaard MRI onderzoek lijkt hierbij niet noodzakelijk, maar dient op indicatie, b.v. een onduidelijk klinisch beeld of vermoeden op een structurele afwijking wel plaats te vinden.
- Bij kinderen of jong volwassenen met een onbegrepen CSAS moet tenminste eenmalig een MRI gemaakt worden van de achterste schedelgroeve ter uitsluiting van een Arnold Chiari misvorming.
- CSA ten gevolge van grote ruimte innemende processen of intracranieële infecties behoeft uiteraard nadere analyse met uitgebreide beeldvorming, liquor analyse, etc.

In principe kunnen vele neurologische aandoeningen leiden tot CSA's. Toch beperkt de literatuur zich tot een aantal neurologische aandoeningen.

1. ademhalingsstoornissen gerelateerd aan CVA
2. slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen bij neurodegeneratieve aandoeningen vooral multisysteem atrofie.
3. congenitale afwijkingen van de structuur van de achterste schedelgroeve, vnl. Arnold Chiari malformaties.
4. paraneoplastische encefalomyelitis
5. epileptische aanvallen
6. slaapgerelateerde ademhalingsstoornissen bij patiënten met neuro-musculaire aandoeningen, vooral kinderen (niet onderdeel van dit position paper).

ad 1. Bij 50 tot 70% van de patiënten met een CVA komt in de acute fase een slaapgerelateerde ademhalingsstoornis voor, gedefinieerd als een AHI van meer dan 10. Er is geen relatie met de ernst van het CVA. Het gaat daarbij vaak om combinaties van CSA's en OSA's en De eerste 3 maanden na het acute incident verdwijnt meestal het CSAS en de CSR, hoewel dan de obstructieve component- mogelijk pre-existent al aanwezig- persisteert. Dit zou bij 50% van de patiënten het geval zijn<sup>(1,2)</sup>.

Het kiezen van het juiste moment voor het starten van PAP-behandeling of servoventilatie is niet bekend. Te vroeg starten in de post-CVA fase heeft het nadeel dat de compliance slechts 25 tot 50% is, vooral ten gevolge van de motorische handicaps en andere uitvalsverschijnselen.

ad 2. Multisysteem atrofie en M.Parkinson Bij patiënten met multisysteem atrofie is er in ieder geval een aantasting van de verschillende kern- structuren in de hersenstam. Met name in latere fase van de ziekte komen CSA's voor. In een vroegere fase wordt vooral een stridor gezien alsmede obstructieve apneus. Met name de centrale apneus dragen bij aan de hoge incidentie van 'sudden death' bij deze patiënten. Bij de ziekte van Parkinson zijn er tegenstrijdige berichten. Volgens een recent artikel speelt slaapapneu syndroom geen significante rol bij Parkinson patiënten. Mocht dit het geval zijn dan gaat het vooral om een obstructieve vorm<sup>(3,4)</sup>.

ad 3. Arnold Chiari malformaties: vooral bij Arnold Chiari malformaties type I kunnen centrale slaap apneu syndromen voorkomen als eerste presentatie van deze malformatie. Uiteraard gaat het hier vooral om jongeren<sup>(5)</sup>.



- ad 4. Paraneoplastische encefalomyelitis. Hoewel dit zeldzame aandoeningen zijn, komen hypoventilatie syndromen voor. Vermeld zij dat het dat het meer gaat om een algehele hypoventilatie dan om CSA<sup>(6)</sup>.
- ad 5. Epileptische insulsten kunnen aanleiding geven tot CSA. Dit komt vooral voor bij aanvallen vanuit de limbische structuren (zie pathofysiologie, hierboven). Het gaat dan om relatief korte perioden. Dit kan echter anders zijn in geval van een langdurige non-convulsieve status epilepticus die klinisch verder onopgemerkt blijft, maar wel met CSA gepaard gaat.
- ad 6. Neuromusculaire ziekten - uiteraard vaak op de kindereleeftijd beginnend - vaak geassocieerd met respiratoire insufficiëntie, vanwege de degeneratie van respiratoire spieren. Eigenlijk hoort bespreking hiervan niet tot dit overzicht, daar het vrijwel steeds om een hypercapnische vorm van CSA gaat. Voor de volledigheid wordt deze vorm toch genoemd. CSAS / hypoventilatie

treedt vooral op in REM slaap omdat bij gezonden het diafragma de REM-slaap gebonden atonie van hulp ademhalingspijeren kan opvangen. Het diafragma wordt aangestuurd door alfa- en motorneuronen, die aan de atonie van de REM-slaap ontsnappen. Het diafragma schiet bij neuromusculaire ziekten echter ook tekort. Bovendien kan er een scoringsprobleem ontstaan: bij ernstig aangedane patiënten kan de paralyse van de musculatuur tijdens polysomnografie een pseudo-centraal beeld imiteren. Patiënten met slaapgerelateerde ademhalingstoornissen komen zeker in aanmerking voor CPAP of een behandeling voor een vorm van 'assisted ventilation', zoals BiPAP of eventueel andere beademingsvormen<sup>(7,8)</sup>.

## Literatuur

- Herman DH, Bassetti CL Sleep-related breathing and sleep-wake disturbances in ischemic stroke. *Neurology* 2009; 73: 1313-1322.
- Herman D.H. Central periodic breathing during sleep in acute ischemic stroke. *Stroke* 2007; 38: 1082-1084.
- Benarroch E. Brainstem respiratory control; substrates of respiratory failure of multiple system atrophy *Movement Disorders* 2007; 22: 155-161.
- Cochon De Cock V. Is obstructive sleep apnea a problem in Parkinson disease, *Sleep Medicine* 2010; 11: 247-252.
- Dauvilliers Y. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1344-1348.
- Gomez-Choco MJ. Central hypoventilation as the presenting symptom in Hu associated paraneoplastic encephalomyelitis. *J. Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007; 78: 1143-1145.
- Alves RS. Sleep and neuromuscular disorders in children. *Sleep Med Rev* 2009; 13: 133-148.
- Cats SL. Assessment of sleep-disordered breathing in paediatric neuromuscular diseases. *Paediatrics* 2009; 123; S222-S225.



## 8. CSA bij kinderen met neurologische aandoeningen

AL DE WEERD, NEUROLOOG,  
SLAAPCENTRUM SEIN, ZWOLLE - GRONINGEN

### Inleiding

Dit overzicht gaat over aspecten van het CSAS bij kinderen. Vanuit de bestaande literatuur komen aan de orde:

1. definities
2. relatie met leeftijd en ontwikkeling
3. congenitaal centraal hypoventilatie syndroom
4. voorkomen bij encefalopathieën
5. voorkomen bij hersenstam aandoeningen, Ondine's curse
6. aspecten van therapie

De literatuur is zeer beperkt. Aspecten van centrale apneus bij prematuren en a-term geboren pasgeborenen zijn in dit overzicht van de bestaande literatuur niet opgenomen.

### Definities en regels

Slaap dient gescoord te worden volgens de 'Visual Rules for Children', zoals geformuleerd in de AASM Manual for Scoring Sleep (AASM). Hetzelfde manual geeft ook de regels voor beoordeling van de ademhaling tijdens de slaap bij kinderen. De belangrijkste punten hieruit zijn de definitie van de centrale apneu, de gemengde apneu en die van hypoventilatie<sup>(1)</sup>.

### Invloed leeftijd en ontwikkeling

Bij pasgeborenen is de reactiviteit van het ademhalingsstelsel op CO<sub>2</sub> en O<sub>2</sub> anders dan bij oudere kinderen. Bij prematuren is dit nog sterker. Evenals bij de ontwikkeling van de hersenen geldt bij prematuren dat de conceptieleeftijd telt voor wat verwacht kan worden. Met andere woorden: de ontwikkeling van de reactiviteit van het ademhalingsstelsel is bij een ex-prematuur die 8 weken geleden geboren is op conceptieleeftijd 32 weken, ongeveer gelijk aan een recent a-terme geboren kind. Details zijn voor dit overzicht niet relevant.

Voor het huidige overzicht is belangrijker dat de reactiviteit op CO<sub>2</sub> bij een conceptieleeftijd van 44 weken al op volwassen niveau is en de O<sub>2</sub> reactiviteit op de leeftijd van ca. 1 jaar. Na deze leeftijden is er geen leeftijdsgebonden verandering meer in beide vormen van reactiviteit. Met een ruime veiligheidsmarge kan op basis van deze bevindingen en op basis van de bovengenoemde manual besloten worden dat de regels voor scoring van de ademhaling tijdens de nacht gelden vanaf de leeftijd van 2 jaar<sup>(2,3)</sup>.

### Congenitaal centraal hypoventilatie syndroom (CCHS)

Er zijn twee bruikbare overzichtsartikelen, waarvan één reeds ruim 10 jaar oud is<sup>(4,5)</sup>. CCHS blijkt genetisch geli-

eerd aan (andere) neurocritopathieën, zoals de ziekte van Hirschprung. Er zijn aanwijzingen dat CCHS erfelijk kan voorkomen; het genlocus PHOX2B is mogelijk gerelateerd aan de aandoening<sup>(6)</sup>. Dit genlocus is in ieder geval niet obligaat<sup>(7)</sup>. CCHS is een diagnose die in belangrijke mate per exclusionem (hersenslamlesie of -functiestoornis, longfunctiestoornis) wordt gesteld. De aandoening wordt beschouwd als 'failure of automatic control of breathing', waarbij de afferente tak van de diverse reflexen als anatomische basis van het probleem wordt gezien<sup>(5,8,9)</sup>. In vivo neuroanatomisch onderzoek d.m.v. groepsgewijs vergelijking van MRI voxels geeft aanwijzingen dat de aandoening echter ook gepaard gaat met afwijkingen op diverse andere plaatsen in de hersenen<sup>(10)</sup>. Bij patholoog-anatomisch onderzoek werden geen hersenstam- of zenuw/spierafwijkingen gevonden. Wel waren er afwijkende carotis lichaampjes en luchtweg receptoren, hetgeen wederom de afferente takken in de relevante reflexbogen onder verdenking brengt<sup>(11)</sup>. Functioneel komt hypoventilatie voor in 31 % van de tijd die in REM slaap wordt doorgebracht; voor NREM slaap is dit 54 %. De hypoventilatie leidt tot daling van de minuutventilatie met respectievelijk gemiddeld 65 en 87 %<sup>(12)</sup>.

### Voorkomen bij encefalopathieën

Bij de drie meest voorkomende aandoeningen die tot psychomotorische retardatie leiden (Rett-, Down- en Prader Willi syndroom) is beschrijvend onderzoek bekend. In de meest bruikbare studies is gekozen voor een case-control opzet<sup>(13-15)</sup>. Patiënten met Rett syndroom hebben een karakteristieke ademhaling met korte perioden van hyperventilatie, gevolgd door een CSA<sup>(13)</sup>. Dit komt vaak alleen in waak voor. Daarnaast hebben zij ook lange perioden met min of meer normale ademhaling. In slaap zijn er af en toe zowel CSA's als OSA's. Dit zou echter niet frequenter zijn dan in de controle patiënten in deze serie (onze eigen ervaringen met Rett patiënten spreken dit echter tegen). Bij jonge patiënten met het Down syndroom treden veel CSA's op. Dit is vooral in de lichte slaap, wat suggereert dat het hier om onschuldige (?) inslaapapneus zou gaan. In ieder geval waren er bij deze patiënten wel veel OSA's<sup>(14)</sup>. Prader Willi patiënten hebben frequent apneus<sup>(15)</sup>. In onze serie van 120 patiënten was dit ca. 80 % met een mix van vooral CSA's en hypopneus. De AHI was echter vrijwel steeds lager dan 8/uur. Dit is in vergelijking met normale kinderen te hoog. Deze patiënten doen het over het algemeen goed op sanering van de bovenste luchtweg. In enkele uitzonderingsgevallen

met veel hogere AHI kan besloten worden tot therapie (acetazolamide, nachtelijke beademing).

Kinderen met een encefalopathie van welke aard ook, hebben een verhoogde kans op het hebben van epileptische insulten. In het verleden werd aangenomen dat insulten tot een lange CSA kunnen leiden. Dit is op zich juist, maar komt zelden voor. Het is derhalve onjuist om bij elk kind met CSA's in eerste instantie aan een epileptische genese te denken. Het is vrijwel altijd zo dat zowel de apneus als de epilepsie van elkaar los staande epifenomenen zijn van de onderliggende encefalopathie

### Voorkomen bij hersenstam aandoeningen

Dorsale hersenstam aandoeningen, in het bijzonder het gebied van en rond de tractus solitarius, komen op de kinderleeftijd weinig frequent voor, het meeste nog na het perinataal doormaken van een hersenischemie of bloeding. Gezien de localisatie in de hersenstam gaan lesies in dit deel van de hersenstam niet alleen gepaard met een aansturingsprobleem van de ademhaling, c.q. CSA, maar

ook met stridor, slikklachten en een dubbelzijdige facialisparese. Een fraai voorbeeld is het Leigh syndroom<sup>(16)</sup>. Verder komt dit deel van de hersenstam nogal eens in de verdrukking bij discrepanties tussen de benige behuizing en de positie van de hersenstam, zoals bij achondroplasie en bij Arnold Chiari malformaties<sup>(17)</sup>. Bij 20 kinderen met een dergelijke malformatie had 60% een ademhalingsstoornis, waarvan 4 kinderen een ernstig CSAS bleken te hebben. Ook moet rekening worden gehouden met een hersenstam tumor in geval van een CSAS<sup>(18)</sup>. Ondine's curse is inmiddels een verzamelnaam geworden voor alle aandoeningen die als aanlegstoornis, peri-nataal of verworven in de eerste levensjaren manifest worden.

### Therapie bij kinderen

Artikelen over therapie van CSA's op de kinderleeftijd (behalve perinataal) zijn schaars. Genoemd worden: houdingsveranderingen, zuurstof toediening, acetazolamide, KNO sanering, CPAP, BiPAP, al of niet via een tracheostoma, en diafragma pacing<sup>(19-22)</sup>.

### Literatuur

1. The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events. AASM 2007
2. Schaefer T, Schlaefke ME. Postnatale Entwicklung der Atmungskontrolle. *Pneumologie* 1997; 51 suppl 2: 411-4.
3. McNamara F, Sullivan CE. Evolution of sleep-disordered breathing and sleep in infants. *J Paediatr Child Health* 1998; 34: 37-43.
4. American Thoracic Society: Idiopathic congenital central hypoventilation syndrome: diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160: 368-73.
5. Chen ML, Keens TG. Congenital central hypoventilation syndrome: not just another rare disorder. *Paediatr Respir Rev* 2004; 3: 182-9.
6. Doherty LS, Kiely JL, Deegan PC et al. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur Respir J* 2007; 29: 312-316
7. D'Allesandro V, Mason T, Pallone MN et al. Late-onset hypoventilation without PHOX2B mutation or hypothalamic abnormalities. *J Clin Sleep Med* 2005; 15: 169-72.
8. Lavorini F, Fontana G, Pantaleo T et al. Fog-induced cough with impaired respiratory sensation in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176: 825-32.
9. Katz-Salamon M. Delayed chemoreceptor responses in infants with apnoeas. *Arch Dis Child* 2004; 89: 261-6.
10. Kumar R, Macey PM, Woo MA et al. Neuroanatomic deficits in congenital central hypoventilation syndrome. *J Comp Neurol* 2005; 487: 361-71.
11. Cutz E, Ma TK, Perrin DG et al. Peripheral chemoreceptors in congenital central hypoventilation syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155: 358-63.
12. Huang J, Colrain IM, Panitch HB et al. Effect of sleep stage on breathing in children with central hypoventilation. *J Appl Physiol* 2008; 105: 44-53.
13. Marcus CL, Carroll JL, McColley SA et al. Polysomnographic characteristics of patients with Rett syndrome. *J Pediatr* 1994; 125: 218-224.
14. Ferri R, Curzi-Dascalova L, Del Gracco S et al. Respiratory patterns during sleep in Down's syndrome: importance of central apnoeas. *J Sleep Res* 1997; 6: 134-41.
15. Festen D, de Weerd AW, van den Bossche RAS et al. Sleep related breathing disorders in prepubertal children with Prader-Willi syndrome and effects of growth hormone treatment. *J Clin Endocrinol Metab* 2006; 91: 4911-4915.
16. Saito Y. Reflections on the brainstem dysfunction in neurologically disabled children. *Brain Dev* 2009; 31: 529-36.
17. Dauvilliers Y, Stal V, Abril B et al. Chiari malformation and sleep related breathing disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2007; 78: 1344-8.
18. Rosen GM, Bendel AE, Neglia JP et al. Sleep in children with neoplasms of the central nervous system. *Paediatrics* 2003; 112: 46-54.

19. McNamara F, Harris MA, Sullivan CE. Effects of nasal continuous positive airway pressure on apnoea index and sleep in infants. *J Paediatr Child Health* 1995; 31: 88-94.
20. Schaefer C, Schaefer T, Schlaefke ME. Schlafrelatierte Therapie zu Hause in CCHS. *Med Klin (Muenchen)* 1999; 94: 15-7
21. idem. Von Tracheostoma bis nicht-invasive Maske Ventilation in CCHS. *Med Klin (Muenchen)* 1999; 94: 66-9.
22. Coleman M, Boros SJ, Huseby et al. Congenital central hypoventilation syndrome. Successful experience with bilateral diaphragmatic pacing. *Arch Dis Child* 1980; 55: 901-3.



# CSA diversen

## 9. Complexe slaapapneu

JERRYL ASIN, LONGARTS, AMPHIA ZIEKENHUIS, BREDA

### Definitie

Complex slaapapneu is een vorm van CSA gekenmerkt door het persisteren, verergeren of ontstaan van CSA's of hypopneus na het starten van een CPAP-behandeling voor een OSAS of een mixed apneu ( $AHI \geq 5/\text{uur}$ ), waarbij de OSA's en hypopneus verdwijnen onder behandeling<sup>(1-3)</sup>.

### Pathofysiologie

Vermoedelijk is er bij complex slaapapneu sprake van enerzijds een anatomische en fysiologische toestand die aanleiding geeft tot OSA en anderzijds een instabiliteit van het centrale ademhalingscentrum leidend tot een disfunctionerende chemoreflex als gevolg van een veranderde loop gain (zie Hoofdstuk 2).

Als de corrigerende respons (hyperpneu) groter is dan de verstoring (apneu/hypopneu), kunnen kleine verstoringen aanleiding geven tot zelfonderhoudende oscillaties. In het geval van complex slaapapneu is er sprake van een crescendo-decrescendo ademhalingspatroon wijzende op een overmatige respons. Applicatie van positieve drukventilatie kan een dergelijke ventilatoire instabiliteit veroorzaken met als gevolg periodisch ademen<sup>(4)</sup>. Vaak zien we bij patiënten met complex slaapapneu net als bij CSR een vertraging ontstaan in de controlerende respons tijdens de REM-slaap. Dit verklaart waarom de verstoorde ademhaling voornamelijk gedurende de NREM-slaap optreedt en afneemt of zelfs verdwijnt tijdens de REM slaap in het geval van complex slaapapneu of CSR<sup>(5)</sup>. De mate van stabiliteit van de slaap is mede bepalend voor de gevoeligheid van het centrale ademhalingscentrum voor veranderingen van de ventilatie. Chronisch gebruik van opiaten is een risicofactor voor het ontstaan van complex slaapapneu<sup>(6)</sup>.

### Prevalentie

De prevalentie en kenmerken van complex slaapapneu-patiënten zijn onderzocht in een grote retrospectieve studie. 233 volwassen patiënten die in een maand tijd zijn verwezen, werden vergeleken met 20 idiopathische CSA-patiënten<sup>(2)</sup>. De prevalentie van complex slaapapneu, OSA en CSA in deze maand was respectievelijk 15%, 84% en 0,4%. Complex slaapapneu-patiënten waren vaker mannen in vergelijking met OSA-patiënten respectievelijk 81% vs 60%,  $p < 0,05$ . CPAP onderdrukte OSA, maar de resterende AHI bleef hoog bij CSA en Complex slaapapneu respectievelijk  $2,1 \pm 3,1$  vs  $32,9 \pm 30,8$  en  $21,7 \pm 18,6$ .

De complex slaapapneu-patiënten waren het meest vergelijkbaar met OSA-patiënten tot aan de CPAP-titratie. Risicofactoren zoals atriumfibrilleren of congestief hartfalen voorspelde geen complex slaapapneu. Een andere review van 99 consecutieve patiënten waarbij OSAS werd vastgesteld en CPAP was voorgeschreven, toonde een prevalentie van 13,1% complex slaapapneu aan. In deze studie kwamen congestief hartfalen of coronairlijden wel significant vaker voor bij complex slaapapneu dan bij OSA, respectievelijk 38% vs 14%<sup>(7)</sup>. Een Japans retrospectief onderzoek toonde een complex slaapapneu-prevalentie van 5,7%. De toename van de CAI in rugligging tijdens de NREM slaap is mogelijk van voorspelende waarde bij complex slaapapneu<sup>(8)</sup>.

### Therapie

De behandeling van complex slaapapneu is afhankelijk van het natuurlijk beloop. Bij een deel van de complex slaapapneupatiënten verdwijnen de CSA's en de instabiliteit van de ademhaling spontaan. Er lijkt sprake van een vorm van adaptatie op CPAP. Bij hoeveel van deze patiënten de centrale ademevents - ontstaan na het aanmeten van CPAP - van voorbijgaande aard zijn, is vooralsnog onduidelijk. Een studie van Dernaika et al doet ons geloven dat de centrale ademevents ontstaan tijdens CPAP-therapie van voorbijgaande aard en self-limiting zijn<sup>(9)</sup>. Er zijn echter ook aanwijzingen dat een belangrijk deel van de complex slaapapneu-patiënten hypersomnolent is en een verhoogde CAI behoudt<sup>(10)</sup>. Het betreft echter kleine retrospectieve studies met veel zwakheden in de opzet van deze studies.

Indien de CSA's en de instabiele ademhaling persisteren, dient een alternatief voor CPAP gezocht te worden. BilevelPAP in S mode blijkt geen goed alternatief voor CPAP<sup>(11-13)</sup>. De IPAP kan de hyperpneu versterken door het teugvolume te vergroten op het moment dat de ademhaling wordt hervat, hetgeen weer leidt tot CSA's en hypopneus. Om deze reden lijkt het dan ook logisch om te veronderstellen, dat een back-up frequentie noodzakelijk is om de CSA's en hypopneus op te vangen. Bilevel PAP in ST mode en adaptieve servoventilatie (ASV) blijken effectieve behandelingen voor complex slaapapneu<sup>(5,13)</sup>. Beide reduceren de AHI, echter ASV is effectiever en meer in staat de AHI te normaliseren.

De totale alsook de respiratoire arousal index daalde het meest met ASV. Ook de kwaliteit van slaap verbeterde; meer diepe slaap en meer REM slaap.

Over eventuele andere behandelingsmodaliteiten zoals CPAP in combinatie met zuurstof en of acetazolamide is voor complex slaapapneu nog onvoldoende bekend. Toch lijkt een soortgelijke behandeling niet onlogisch gezien de effecten van beiden op het ademhalingscentrum. Experimentele behandeling met toevoeging van lage concentraties CO<sub>2</sub> aan PAP-therapie lijkt beloftevol<sup>(12)</sup>.

## Conclusie

De primaire behandeling bestaat uit optimale CPAP-titratie inclusief masker-fitting. Bij persisteren van centrale ademhalingsstoornissen is een aanvullende behandeling met acetazolamide en of zuurstof te overwegen, alvorens dure beademingsapparatuur in te zetten Bilevel PAP in ST mode en adaptieve servoventilatie lijken effectieve behandelingen voor complex slaapapneu. ASV lijkt het meest effectief in het reduceren van de AHI en de arousal index.

## Literatuur

1. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 485-93.
2. Morgenthaler TI, Kagramanov V, Hanak V, Decker PA. Complex sleep apnea syndrome: is it a unique clinical syndrome? *Sleep* 2006; 29: 1203-9.
3. Gay PC. Complex sleep apnea: It really is a disease. *J Clin Sleep Med*. 2008; 4(5): 403-5.
4. Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, et al. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170: 1225-32.
5. Allam JS, Olson EJ, Gay PC, Morgenthaler TI. Efficacy of adaptive servoventilation in treatment of complex and central sleep apnea syndromes. *Chest* 2007; 132: 1839-46.
6. Walker J, Faney R, Rhondeau S, et al. Chronic opioid use is a risk factor for the development of central apnea and ataxic breathing. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 455-61.
7. Lehman S, Antic NA, Thomson C, Catcheside PG, Mercer J, McEvoy RD. Central apnea on commencement of continuous positive airway pressure in patients with a primary diagnosis of obstructive sleep apnea-hypopnea. *J Clin Sleep Med* 2007; 3: 462-6.
8. Yaegashi H, Fujimoto K, Abe H, Orii K, Eda S, Kubo K. Characteristics of Japanese patients with complex sleep apnea syndrome: a retrospective comparison with obstructive sleep apnea syndrome. *Intern Med* 2009; 48(6): 427-32.
9. Dernaika T, Tawk M, Nazir S, Younis W, Kinasewitz GT. The significance and outcome of continuous positive airway pressure-related central sleep apnea during split-night sleep studies. *Chest* 2007; 132: 81-87.
10. Kuzniar TJ, Pusalavidyasagar S, Gay PC, Morgenthaler TI. Natural course of complex sleep apnea: a retrospective study. *Sleep Breath* 2008; 12: 135-9.
11. Gilmartin GS, Daly RW, Thomas RJ. Recognition and management of complex sleep-disordered breathing. *Curr Opin Pulm Med* 2005; 11: 485-93.
12. Thomas RJ, Daly RW, Weiss JW. Low-concentration carbon dioxide is an effective adjunct to positive airway pressure in the treatment of refractory mixed central and obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep* 2005; 28: 69-77.
13. Morgenthaler TI, Gay PC, Gordon N et al. Adaptive servoventilation versus noninvasive positive pressure ventilation for central, mixed and complex sleep apnea syndromes. *Sleep* 2007; 30(4): 468-475.



## 10. De behandeling van idiopathisch CSAS. Rol van acetazolamide.

JOHAN VERBRAECKEN, LONGARTS,  
DIENST LONGZIEKTEN EN MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM VOOR  
KLINISCH SLAAP-WAAK ONDERZOEK, ANTWERPEN

Dit hoofdstuk beschrijft de evidentie voor medicamenteuze behandeling d.m.v. acetazolamide (ACET) op het verminderen van de ernst van idiopathische CSAS (ICSAS). Zoals in de inleiding beschreven is idiopathische centraal slaap apneu zeldzaam. Er is weinig goede literatuur voorhanden over de onderliggende oorzaken. Genoemd worden instabiele ventilatoire controle, slaapfragmentatie en recent symptomatische carotisstenose<sup>(1)</sup>. Dit hoofdstuk geeft een overzicht van Engelstalige studies op het gebied van de behandeling van ICSAS met ACET en CPAP.

### Overzicht evidentie Acetazolamide

Zes artikels werden geïdentificeerd, waarin 135 patiënten werden geëvalueerd. 5 van deze studies hadden 20 of minder patiënten en slechts 1 had meer dan 20 proefpersonen. Uit deze studies blijkt dat acetazolamide een beperkte rol heeft in de routinebehandeling van CSA (tabel 1).

ACET inhibeert het carboanhydrase, wat leidt tot metabole acidose en een toename geeft van de ventilatoire drive. ACET werd voor het eerst onderzocht bij 6 patiënten met symptomatische CSA. Polysomnografie werd uitgevoerd voor en na 1 week behandeling, d.m.v. 250 mg ACET PO 2x daags. Alle zes patiënten vertoonden een significante verbetering, met een daling in het aantal apneus met 69%. Door de relatief hoge dosis van ACET daalde de pH aanzienlijk van 7.42 naar 7.34, wat gepaard ging met paresthesieën bij 2 patiënten<sup>(2)</sup>.

Meer recent werd het effect van ACET bestudeerd bij symptomatische patiënten met overwegend CSA. Het doel van deze studie was het behandelen van geselecteerde CSA patiënten met een lage dosis ACET (250 mg/d) gedurende een langere periode (1 maand). Patiënten werden geselecteerd indien de CAI >5 was of de apneu-hypopneu index >10 en de OAI <5. Veertien patiënten vervulden de criteria. Polysomnografie werd éénmalig herhaald na de eerste dosis (N2) en tweemaal na 1 maand chronische behandeling zonder (N3) en met (N4) extra ACET inname. De CAI (25.5 bij N1) verminderde tijdens N2 (13.8) en nam verder af tijdens N3 (6.6) en N4 (6.8). De OAI bleef ongewijzigd. Alle patiënten vertoonden een subjectieve verbetering, met minder klachten van hypersomnolentie, inslaap vallen overdag, geheugenproblemen en vermoeidheid 's och-

tends. De PaO<sub>2</sub> verbeterde van 10.3 kPa (77 mmHg) bij N1 tot 12.1 kPa (91 mmHg) bij N3; de pH daalde slechts van 7.41 tot 7.38. Op basis hiervan kan geconcludeerd worden dat chronische behandeling van patiënten met nonhypercapnische centrale apneu d.m.v. een lage dosis ACET leidt tot verbetering in de ademhaling<sup>(3)</sup>. Na deze initiële studie werden deze patiënten opgevolgd voor een langere periode. Onderbreking van ACET na 4 maanden behandeling ging niet gepaard met een onmiddellijke terugkeer van symptomen of van een stijging van de apneu index<sup>(5)</sup>. Tevens werden enkele Japanse studies gepubliceerd<sup>(4,6)</sup> met een hoger aantal geïncludeerde patiënten, maar van lage kwaliteit: Wisselende doses ACET werden toegediend, zelfs binnen een en dezelfde patiënt en zonder specificatie omtrent het type apneu of onderliggende aandoening. Hypopneus werden in geen van beide studies gescoord. Geconcludeerd werd dat ACET actief kan zijn tegen alle soorten apneu. In de studie van Sakamoto et al<sup>(5)</sup> werd een hoge succes ratio gevonden (70%), versus 45% in de studie van Inoue et al<sup>(6)</sup>. Gegevens over responders en non-responders werden gerapporteerd. Inoue et al vond dat de respondersgroep een lagere BMI en AHI had, en concludeerde dat ACET enkel aanbevolen is in milde gevallen van CSA.

ACET kan zinvol en effectief zijn in de behandeling van patiënten met CSAS met bewaarde CO<sub>2</sub>-drive<sup>(6-8)</sup>. Initieel werd het effect van ACET toegeschreven aan het induceren van metabole acidose. Het is echter waarschijnlijk dat ook andere mechanismen betrokken zijn. Verschillen in effecten van carboanhydrase inhibitie op het hypercapnisch en hypoxisch ventilatoir antwoord tussen acute ACET toediening (enkel geassocieerd met locale pH veranderingen) en chronisch ACET toediening (tevens geassocieerd met veranderingen in systemische pH) wijzen er op dat ACET niet enkel werkt door veranderingen in de systemische zuurbasis balans, maar ook door een rechtstreeks effect op de chemoreceptoren<sup>(8,9)</sup>. In dierexperimenten werd aangetoond dat ACET een vermindering in activiteit veroorzaakt van de perifere chemoreceptors en ook een vermindering van de sensitiviteit voor PaO<sub>2</sub> veranderingen<sup>(10)</sup>. Toegepast op de mens is het makkelijk te begrijpen dat ACET via dit mechanisme het adempatroon kan stabiliseren.

Tabel 1. Resultaten voor en na acetazolamide

AUTEUR	DESIGN	PATIËNTENPOPULATIE	RESULTATEN	COMMENTAREN
White D et al (1982) <sup>(2)</sup>	Case serie	N=6 (6 mannen) met ernstig tot zeer ernstig idiopathische CSA, leeftijd 58±6 (SE) jaar, gewicht 82±5 kg, AHI 54±12; aantal apneus (#) 237±64; centrale apneus (%) 68±21; obstructieve apneus (%) 11±8; gemengde apneus (%) 23±12	AHI 12±8 tijdens behandeling Slaapkwaliteit verbeterde ook: respiratoire ontwakingen	CSA niet gedefinieerd. Follow-up 1 week; toegediende dosis 4x250 mg/d; 1 jaar follow-up in 2 patiënten: in 1 patiënt verdere afname van AHI, in andere patiënt AHI vergelijkbaar met baseline. Gebruik thermistoren en kwiktouwen.
De Backer WA et al (1995) <sup>(3)</sup>	Case serie	N=14 (13 mannen) met matig ernstig tot ernstig idiopathische CSA, leeftijd 48±3 (SE) jaar, BMI 31.5±1.7 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 37.2±6.2; CAI 25.5±6.8; OAI 3.5±1.5; HI 8.2±2.2	CAI 6.8±2.8; OAI 4.5±3.5; HI 6.7±1.4.	CSA gedefinieerd als CAI≥5 of AHI>10 en OAI≤5; Follow-up 1 maand; gebruikte dosis 1x250 mg/d 30 min voor het slapen gaan; gebruik thermistoren en kwiktouwen.
Sakamoto T et al <sup>(4)</sup>	Case serie	N=20 (20 mannen) met licht tot zeer ernstig idiopathische CSA, leeftijd 55 jaar; Responders (n=14): AI 33±26; CAI 10.6±15.9; OAI 13.1±9.8; MAI 9.4±16.9 Non-responders (n=6): AI 36±14; CAI 8±6; OAI 15±12; MAI 14±9	70% Responders: AI 8.5±7.9; CAI 2.9±5.2; OAI 4.9±5.5; MAI 0.9±1.7 30%  Non-responders: AI 47±19; CAI 10.5±11.8; OAI 27.3±21.7; MAI 9.3±5.0	Toediening van verschillende doseringen: 250 mg in n=10; 500 mg in n=8; 750 mg in n=2. Startdosis was 500-750 mg/d; later werd dosisreductie doorgevoerd op basis van een Japanse studie. Geen gegevens over HI; wisselende follow-up duur: 17-115 dagen. Algemene conclusie: ACET actief tegen alle soorten apneu. Gebruik thermistoren en kwiktouwen.
Verbraecken J et al <sup>(5)</sup>	Case serie	N=8 (8 mannen) met matig ernstig tot ernstig idiopathische CSA, leeftijd 46±5 (SE) jaar, BMI 30±1 kg/m <sup>2</sup> ; AHI 39±10; CAI 25±10; OAI 3±2; HI 11±3	1 maand onderbreking (n=8): AHI 19±4; CAI 5±3; OAI 4±2; HI 12±4; 6 maand onderbreking (n=5): AHI 45±15; CAI 3±1; OAI 9±6; HI 30±12	CSA gedefinieerd als CAI≥5 of AHI>10 en OAI≤5; 4 maand ACET-behandeling, follow-up 1 maand en 6 maanden na onderbreken behandeling; gebruik thermistoren en kwiktouwen
Inoue Y et al <sup>(6)</sup>	Case serie	N=75 (66 mannen) met licht tot ernstig (idiopathische) SAS, leeftijd 55 jaar (responders 52±13, non-responders 57.6±13.2), BMI 25.6 kg/m <sup>2</sup> (responders 23.8±4.2; non-responders 27.0±6.5, p<0.01); AHI 27.1±17.4 (responders 20.7±16.5; non-responders 32.5±16.5, p<0.01); geen opsplitsing in CAI, OAI, HI	Zowel significante daling in OAI, CAI, MAI (geen cijfers); significante toename van stadium 2 en stadium 3-4; respondersgroep had lagere BMI en AHI; na UPPP (uitgevoerd in ACET non-responder groep) daling AHI met 2/3, stoppen van ACET geeft terug toename van AHI met 50%	CSA niet gedefinieerd; geen gegevens over HI; Follow-up 1 maand; gebruikte dosis gemiddeld 351 mg/d; responder=>50% daling AHI; 45.3% responders; 54.7% non-responders; evaluatie additionele waarde van UPPP in de non-respondergroep; ACET enkel aanbevolen in de milde gevallen van slaapapneu. Weinig cijfers gerapporteerd. Geen informatie over meettechniek

## Literatuur

1. Rupprecht S et al Central sleep apnea indicates autonomic dysfunction in asymptomatic carotid stenosis: a potential marker of cerebrovascular and cardiovascular risk *Sleep* 2010; 33: 327-333
2. White DP, Zwillich CW, Pickett CK, Douglas NJ, Findley LJ, Weil JV. Central sleep apnea: improvement with acetazolamide therapy. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1816-1819.
3. De Backer WA, Verbraecken J, Willemen M, Wittesaele W, De Cock W, Van de Heyning P. Central apnea index decreases after prolonged treatment with acetazolamide. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151: 87-91.
4. Sakamoto T, Nakazawa Y, Hashizume Y, Tsutsumi Y, Mizuma H, Hirano T, Mukai M, Kotorii T. Effects of acetazolamide on the sleep apnea syndrome and its therapeutic mechanism. *Psych Clin Neurosc* 1995; 49: 59-64.
5. Verbraecken J, Willemen M, De Cock W, Coen E, Van De Heyning P, De Backer W. Central sleep apnea after interrupting long-term acetazolamide therapy. *Respir. Physiol.* 1998; 112: 50-70.
6. Inoue Y, Takata K, Sakamoto I, Hazama H, Kawahira R. Clinical efficacy and indication of acetazolamide treatment on sleep apnea syndrome. *Psych Clin Neurosc* 1999; 53: 321-322.
7. Javaheri S. Acetazolamide improves central sleep apnea in heart failure: a double-blind, prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173: 234-237.
8. Verbraecken J. Improvement of CSA in heart failure with a single dose of acetazolamide. *Breathe* 2006; 3(1): 74.
9. Swenson ER, Highes JMB. Effects of acute and chronic acetazolamide on resting ventilation and ventilatory responses in men. *J Appl Physiol* 1993; 73(1): 230-237.
10. Bickler PE, Litt L, Banville DL, Severinghaus JW. Effects of acetazolamide on cerebral acid-base balance. *J Appl Physiol* 1988; 65(1): 422-427.
11. Teppema LJ, Rochette F, Demedts M. Ventilatory response to carbonic anhydrase inhibition in cats: effects of acetazolamide in intact vs peripherally chemodenervated animals. *Respir Physiol* 1988; 74: 373-382.



# 11. De behandeling van idiopathisch CSAS. Rol van CPAP.

JOHAN VERBRAECKEN, LONGARTS,  
DIENST LONGZIEKTEN EN MULTIDISCIPLINAIR CENTRUM VOOR  
KLINISCH SLAAP-WAAK ONDERZOEK, ANTWERPEN

Dit hoofdstuk beschrijft de evidentie voor CPAP behandeling gericht op het verminderen van de ernst van idiopathische CSAS.

## Overzicht evidentie

Twee artikels werden geïdentificeerd, waarin 17 patiënten werden geëvalueerd (tabel 1). Tevens werden 2 case reports gevonden, doch niet geïnccludeerd. Omwille van deze kleine aantallen, en het niet gerandomiseerde karakter, scoren deze studies niet hoog. Op basis van deze beperkte evidentie heeft CPAP een beperkte rol in de routinebehandeling van CSAS.

De toepassing van CPAP als effectieve behandeling bij CSA werd voor het eerst beschreven door Sanders MH<sup>(1)</sup>. De patiënten in deze studie vertoonden echter overwegend OSA's en vallen buiten het bestek van deze analyse.

Issa et al<sup>(2)</sup> rapporteerde een reeks van 8 normocapnische patiënten met centrale en gemengde apneus in ruglig, waarvan 5 patiënten OSA's vertoonden in zijlig. Applicatie van hoge CPAP-drukken (9-16.5 cm H<sub>2</sub>O) leidde tot een normalisatie in het adempatroon bij alle patiënten. Eén patiënt had acromegalie. Twee andere patiënten maakten een cerebrovasculair accident door en vertoonden ook CSR. De diagnose van CSA werd bevestigd met slokdarm-drukmeting in 4 patiënten en met diafragma EMG in de overige patiënten. Hogere drukken waren nodig om de centrale apneus te elimineren, terwijl de OSA's in zijlig reeds bij lagere drukken verdwenen. Gedetailleerde data tijdens CPAP-behandeling werden in deze studie echter niet gerapporteerd.

Verbraecken et al<sup>(3)</sup> onderzochten 9 normocapnische patiënten met overwegend CSA's. Patiënten werden geselecteerd indien de CAI >5 was of de AHI >10 en de OAI <5. Deze patiënten waren vrij van neurologisch, respiratoir of cardiaal lijden, gebaseerd op een negatieve anamnese en klinisch onderzoek. Neurologisch lijden werd hiermee niet volledig uitgesloten, doch klinisch duidelijke neurologische deficits waren niet aanwezig. De AHI nam af van 50±5 naar 8±3 met een lage CPAP-druk van 5±1 cm H<sub>2</sub>O. De CAI daalde van 19±10 naar 1±1 na 1 maand behandeling, zowel tijdens NREM slaap als REM slaap. Tevens werd toename van de hoeveelheid REM slaap beschreven en een afname van de arousal index. Deze verbetering ging echter niet gepaard met een normalisatie van het hypercapnisch ventilatoir antwoord. Tot heden werd geen enkele dubbelblinde, gerandomiseerde, gecontroleerde studie met CPAP uitgevoerd.

CPAP kan zinvol en effectief zijn in de behandeling van ICSA met bewaarde CO<sub>2</sub>-drive. CPAP kan de PCO<sub>2</sub> doen stijgen boven de apneudrempel, waardoor de CSA's worden geëlimineerd<sup>(4,5)</sup>. Gezien CSA's echter vaak worden gekenmerkt door (bijna) occlusie van de bovenste luchtweg, kan CPAP waarschijnlijk ook actief zijn door deze collapse te voorkomen en de lokale reflexen die hiermee gepaard gaan<sup>(6)</sup>. Anderzijds kan bovenste luchtwegcollaps een trigger vormen voor arousal en hyperventilatie, die bijdraagt tot instabiliteit in de slaap en de ademhalingscontrole. Door 's nachts te zorgen voor een PaCO<sub>2</sub> boven de apneudrempel voorkomt CPAP hyperventilatie en hypocapnie.

## Literatuur

1. Sanders MH. Nasal CPAP effect on pattern of sleep apnea. *Chest* 1984; 86(6): 839-844.
2. Issa, F. G. And C. E. Sullivan. Reversal of central sleep apnea using nasal CPAP. *Chest* 1986; 90: 165-171.
3. Verbraecken J, Willemsen M, De Cock W, Van de Heyning P, De Backer W. Short-term CPAP therapy does not influence the increased CO<sub>2</sub> drive in patients with idiopathic central sleep apnea. *Monaldi Arch Chest Diseases* 2002; 57(1): 10-18.
4. De Backer, W. A. Central sleep apnoea, pathogenesis and treatment: an overview and perspective. *Eur Respir J*. 1995; 8: 1372-1383.
5. Verbraecken J, De Backer W. Upper airway mechanics. *Respiration* 2009; 78: 121-133.
6. De Backer W. Upper airway reflexes and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1993; 6: 9-10.

Tabel 1. Resultaten voor en na CPAP

AUTEUR	DESIGN	PATIËNTENPOPULATIE	RESULTATEN	COMMENTAREN
Issa FG et al (1986)	Case serie	N=8 patiënten met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch centraal slaapapneu syndroom, leeftijd $59 \pm 12$ (SD) jaar, gewicht $96 \pm 16$ kg, lengte $171 \pm 9$ cm, CAI $49 \pm 6$ , gemiddelde duur $24 \pm 1$ s, geen hypercapnie noch hypoxemie overdag, normale longfunctie	Geen rapportering van apneu index tijdens CPAP. Gemiddelde druk $13 \pm 2$ cm H <sub>2</sub> O (9-16,5), mediane druk 13.75 cm H <sub>2</sub> O. 3 patiënten weigerden CPAP in de thuissituatie.	Meest geciteerde studie, doch zwakke rapportering van data. Gebruik thermistoren en kwiktouwen.
Verbraecken J et al (2002)	Case serie	N=9 (9 mannen) met ernstig tot zeer ernstig idiopathisch centraal slaapapneusyndroom, leeftijd $50 \pm 3$ (SE) jaar, BMI $34 \pm 2$ kg/m <sup>2</sup> , halsomtrek $45 \pm 1$ cm, ESW $86 \pm 9$ % voorspeld, tiff $106 \pm 3$ % voorspeld, AHI $50 \pm 5$ , CAI $19 \pm 10$ , OAI $2 \pm 1$ , HI $28 \pm 8$ , SEI $50 \pm 7$ (%TST/TIB), TST (min) $217 \pm 28$ , stadium REM (min) $6 \pm 4$ %, pH $7.41 \pm 0.01$ , PaCO <sub>2</sub> (mmHg) $41 \pm 1$ , PaO <sub>2</sub> (mmHg) $73 \pm 4$ , SHCVR $2.69 \pm 0.23$ l/min/mmHg, IHCVR $43 \pm 1$ mmHg, (micro)arousal index $29 \pm 12$	AHI $8 \pm 3$ , CAI $1 \pm 1$ , OAI $0 \pm 0$ , HI $7 \pm 3$ , SEI $65 \pm 6$ (%TST/TIB), TST (min) $282 \pm 29$ , stadium REM (min) $12 \pm 2$ %*, pH $7.40 \pm 0.01$ , PaCO <sub>2</sub> (mmHg) $40 \pm 1$ , PaO <sub>2</sub> (mmHg) $85 \pm 3$ *, SHCVR $2.71 \pm 0.33$ l/min/mmHg, IHCVR $43 \pm 1$ mmHg, (micro)arousal index $6 \pm 1$ *  * significante verbetering	CSA gedefinieerd als CAI $\geq 5$ of AHI $> 10$ en OAI $\leq 5$ ; follow-up 1 maand; gebruik thermistoren en kwiktouwen.





# Samenvatting

## Definities, afspraken

Centrale apneus (CSA's), Centraal apneu syndroom (CSAS), Cheyne Stokes ademhaling (CSR), hypopneus, slaap gerelateerde ademhalingsstoornissen bij kinderen worden alle gedefinieerd zoals omschreven in de AASM manuals van 1999 en 2007.

In de AASM van 1999 wordt de definitie van CSAS (idiopathisch) gegeven:

- AHI centraal > 5
- Geen hypercapnie
- Klachten over slaperigheid overdag en / of frequente arousals en awakenings

In de AASM van 2007 wordt de definitie van CSR-CSA verbeterd:

- AHI centraal > 5
- >10 minuten cyclisch crescendo/decrecendo in de amplitude van de ademhaling.

## Diagnose

De diagnose berust op de combinatie van klinische verschijnselen en AHI > 5/uur. Hierbij de aantekening dat de klinische verschijnselen bij CSAS vaak niet zo duidelijk zijn als bij OSAS. In principe wordt pas aan therapie gedacht wanneer de AHI > 15 is. Deze - in vergelijking met de criteria van de AASM - hoge AHI wordt verantwoord op basis van de studie van Brixler et al, die bij verder gezonde ouderen een AHI > 5 vond bij 25-50%. Evenals bij OSAS kan van deze regel worden afgeweken, bijvoorbeeld bij noodzaak tot eerdere therapie in verband met co-morbiditeit. Studies in deze zijn bij CSAS extra lastig, omdat het bij CSAS ten gevolge van hartfalen steeds de vraag is of de mortaliteit samenhangt met het hartfalen zelf of (mede) het gevolg is van het CSAS.

CSA's komen vaak in combinatie met OSA's voor. De patiënt heeft een CSA syndroom (CSAS) wanneer het aandeel CSA's > 50% van het aantal apneu's gedurende de meting en de patiënt hiermee samenhangende klachten heeft. Verder zullen we de ernst graderen conform wat voor OSAS is afgesproken: licht: AHI 5-15; matig: 15-30; ernstig: > 30.

De AASM stelt class I polysomnografie (PSG) als obligaat voor de diagnose. Evenals bij de CBO consensus OSAS is ook PSG class II acceptabel, d.w.z. een volledig PSG in de thuis situatie zonder supervisie door een laborant. Oesofagus drukmeting is de beste methode om (centrale) apneus vast te stellen. Inductiebanden om thorax en abdomen in combinatie met nasale flowmeting, bij voorkeur met nasale drukmeting, benaderen de resultaten van oesofagus drukmeting. Alle andere typen banden (piezo,

rekstrook) zijn in dit kader onvoldoende. Polygrafie met inductiebanden en meting van nasale flow, wordt bij een typische anamnese bij een cardiale patiënt, door de werkgroep als acceptabel beschouwd. In alle andere gevallen is PSG aangewezen.

Screening van een populatie, - bijvoorbeeld de (grote) populatie van patiënten met hartfalen - op CSA's wordt niet zinvol geacht. Er wordt pas onderzoek verricht wanneer er klachten zijn. De adder onder het gras in deze is dat het zeer de vraag is of cardiologen systematisch naar CSAS vragen in hun anamnese. Gebruik van vragenlijsten op de polikliniek hartfalen lijkt zinvol. Hoewel dergelijke vragenlijsten in omloop zijn (Enschede, Arnhem), is er geen gevalideerde lijst beschikbaar. In geval verder onderzoek wordt gedaan betreft dit PSG, zoals hierboven omschreven. Class IV apparatuur voor screening wordt dringend afgeraden, laat staan voor de diagnose.

## Indeling

Er zijn diverse indelingen van CSAS mogelijk: niet hypercapnisch/hypercapnisch; berustend op hartfalen/neurologisch, etc. De nu voorliggende position paper betreft de niet hypercapnische CSAS, met name die CSAS die berust op hartfalen, doch de differentiaal diagnose met hypercapnische vormen, of cerebrale etiologie, intoxicaties, etc., wordt in de paper wel benoemd en is daar waar nodig kort beschreven. Complexe apneus, d.w.z. CSA's die ontstaan bij instelling van CPAP bij OSAS, worden als aparte entiteit gezien.

## Welke diagnostische stappen na het vaststellen van CSAS?

Wanneer het op grond van de anamnese duidelijk lijkt dat hartfalen aan de CSA ten grondslag ligt, zijn echocardiografie, bloedonderzoek, X-thorax, eventueel Holter monitoring aangewezen. Dit conform de richtlijnen over diagnostiek bij hartfalen. Pas wanneer hartfalen onwaarschijnlijk is, dient een neuroloog in consult gevraagd te worden. In principe kan deze op grond van de anamnese en gedetailleerd klinisch onderzoek van de hersenstam een centrale origine van de apneus (on-)waarschijnlijk maken. MRI van de hersenen/hersenstam is niet obligaat, maar dient wel te geschieden bij twijfel over cerebrale functies of bij vermoeden op een structurele hersen(stam) afwijking.

Indien de diagnose CSAS door een ander dan een longarts wordt gesteld, is een consult longarts obligaat.

## Therapie

Uitgebreid is gediscussieerd over de rol van acetazolamide, theofylline en O<sub>2</sub>. Acetazolamide heeft de beste pathofysiologische onderbouwing (minder gemakkelijk bereiken

van de CO<sub>2</sub> drempel door verlaging van de pH), maar het effect is slechts bij een deel van de behandelde patienten aantoonbaar en RCT's ontbreken. Theofylline en progesteron worden afgeraden als therapie.

CPAP is het beste onderzocht. Hierbij is er ook een positief effect gevonden op mortaliteit bij hartfalen, zij het dat het een retrospectief onderzoek betrof. Adaptieve servoventilatie (ASV) is in alle studies superieur aan CPAP, maar is duur. Met een kleine modificatie van het stuk van Pevernagie is het voorstel voor schematische, stapsgewijze therapie als volgt:

- Voor alle vormen van CSAS: behandeling (zo mogelijk) van het onderliggend lijden, gewichtsreductie, KNO sanering (als geïndiceerd).
- CPAP indien aanwijzingen voor een belangrijke OSAS component.
- Licht CSAS: geen therapie, eventueel acetazolamide / zuurstof.

- Matig en ernstig CSAS: CPAP, CPAP met combinatie O<sub>2</sub> / acetazolamide, eventueel ASV.

De voorstellen voor matig en ernstig CSAS in de genoemde volgorde.

De behandeling van CSAS met uitzondering van ASV, kan geschieden in de centra waar ervaring is met de behandeling van CSAS. Voor ASV dient de uitgangspositie te zijn dat het centrum waar dit geschiedt, competent is op het gebied van CSAS en dat men vertrouwd is met instelling op ASV. Het ligt voor de hand om hierbij in eerste instantie te denken aan de centra voor thuisbeademing. Dit sluit echter niet uit dat in andere centra waar bewezen ervaring bestaat met ASV behandeling, deze therapie kan worden gegeven.





ApneuVereniging | Postbus 1809 | 3800 BV Amersfoort | [www.apneuvereniging.nl](http://www.apneuvereniging.nl)  
t: 033 - 422 40 33 (elke werkdag van 9.00 tot 13.00 uur)