

Deutlich erhöhte Prävalenz

Schlafapnoe bei kardiovaskulären Erkrankungen

Zwischen Schlafapnoesyndromen und kardiovaskulären Erkrankungen besteht eine bidirektionale Beziehung. Patienten mit Schlafapnoe haben ein erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen, andererseits ist die Prävalenz sowohl der obstruktiven (OSA) als auch der zentralen (CSA) Schlafapnoe bei kardiovaskulären Patienten deutlich erhöht. Bei therapieresistenter Hypertonie stellt die OSA die häufigste sekundäre Ursache dar. Bei Patienten mit OSA ist die arterielle Hypertonie unterdiagnostiziert und sollte deshalb auch bei normalen Praxisblutdruckwerten mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung gesucht werden. Bei Herzinsuffizienz ist das Vorliegen einer CSA mit einer bis zu vierfach erhöhten Mortalität assoziiert. Ob eine spezifische Therapie der Schlafapnoe mittels CPAP (positive airway pressure) oder adaptiver Servoventilation (ASV) die Morbidität und Mortalität bei Herzinsuffizienz senkt, ist unklar und Gegenstand aktueller Studien.

Il existe une relation bidirectionnelle entre le syndrome d'apnée du sommeil et les maladies cardiovasculaires. Les patients souffrant d'une apnée du sommeil montrent un risque accru des maladies cardiovasculaires; d'autre part, la prévalence d'apnée du sommeil obstructive (ASO) ainsi que centrale (ASC) est augmentée de façon significative chez les patients cardiovasculaires. En cas d'hypertension réfractaire au traitement, l'ASO est la cause secondaire la plus commune. Chez les patients atteints d'ASO, l'hypertension artérielle est sous-diagnostiquée et devrait donc être recherchée même chez les patients montrant des valeurs de la pression artérielle normales; cela par le biais de mesure de la pression artérielle sur 24 heures. En cas d'insuffisance cardiaque, l'ASC quadruple la mortalité. Et en cas d'insuffisance cardiaque, il n'est pas prouvé qu'un traitement spécifique pour l'apnée du sommeil à l'aide de PPC ou de servoventilation adaptative (SVA) réduit la morbidité et la mortalité; cette question fait l'objet d'études en cours.

Die Schlafapnoe ist ein häufiges medizinisches Problem und mit einer Prävalenz von 5–10% in der Allgemeinbevölkerung anzutreffen (1). Dabei können verschiedene Formen der Schlafapnoe unterschieden werden. Unter der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) versteht man repetitive Verlegungen der oberen Atemwege im Schlaf mit nachfolgenden Atmungsstillständen und Weckreaktionen, den sogenannten „Arousals“. Dabei ist der Atemantrieb erhalten. Ein obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) liegt dann vor, wenn eine OSA kombiniert mit Symptomen vorliegt. Dies sind insbesondere eine exzessive Tagesmüdigkeit, ein wiederholtes Aufwachen in der Nacht, ein nicht-erholsamer Schlaf oder eine Konzentrationsschwäche. Von der OSA abzugrenzen ist die zentrale Schlafapnoe (CSA) bei der eine zentrale Atemstörung mit vermindertem Atemantrieb und einem Crescendo-Decrescendo-



Dr. med. Thilo Burkard
Basel



PD Dr. med. Otmar Pfister
Basel

Muster der Atmung (Cheyne-Stokes-Atmung) vorliegt. Insbesondere die CSA kommt in der Gesamtbevölkerung sehr selten vor und lässt sich häufig bei Patienten mit einer Herzinsuffizienz nachweisen (Tab. 1) (2). Gemischte Atemstörungen liegen dann vor wenn nebeneinander Phasen von obstruktiven und zentralen Atemstillständen auftreten und kommen ebenfalls häufiger bei Herzinsuffizienz-Patienten vor. Der Schweregrad einer Schlafapnoe wird mit dem sogenannten Apnoe-Hypopnoe Index (AHI) quantifiziert. Der AHI repräsentiert die Anzahl von Apnoe oder Hypopnoe Phasen pro Stunde Schlaf. Als Hypopnoe wird eine Reduktion der oronasalen Luftfluss-Amplitude von über 30% für mindestens 10 Sekunden angesehen. Eine Schlafapnoe wird demnach folgendermassen klassifiziert: leicht (AHI: 5–15), mittelschwer (AHI: 10–30) und schwer (AHI \geq 30).

Bei Patienten mit einem OSAS steht im klinischen Alltag zumeist die Tagesmüdigkeit mit Leistungsminderung und Einschränkung der Aufmerksamkeit im Vordergrund, jedoch besteht bei diesen Patienten auch ein wesentlich erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Komplikationen wie z.B. arterielle Hypertonie oder Vorhofflimmern. Insbesondere bei Patienten mit einer schweren OSA ist in verschiedenen Kohortenstudien die kardiovaskuläre Mortalität erhöht (3, 4). Umgekehrt ist bei Patienten mit kardiovaskulären Erkrankungen die Prävalenz einer OSA gegenüber der Allgemeinbevölkerung wesentlich erhöht und reicht je nach kardiovaskulärer Erkrankung von 10–80% (Tab. 1)(2). Diese bidirektionale Beziehung zwischen Schlafapnoesyndromen und kardiovaskulären Erkrankungen ergibt verschiedene pathophysiologische Gemeinsamkeiten die in den folgenden Abschnitten diskutiert werden.

Schlafapnoe und arterielle Hypertonie

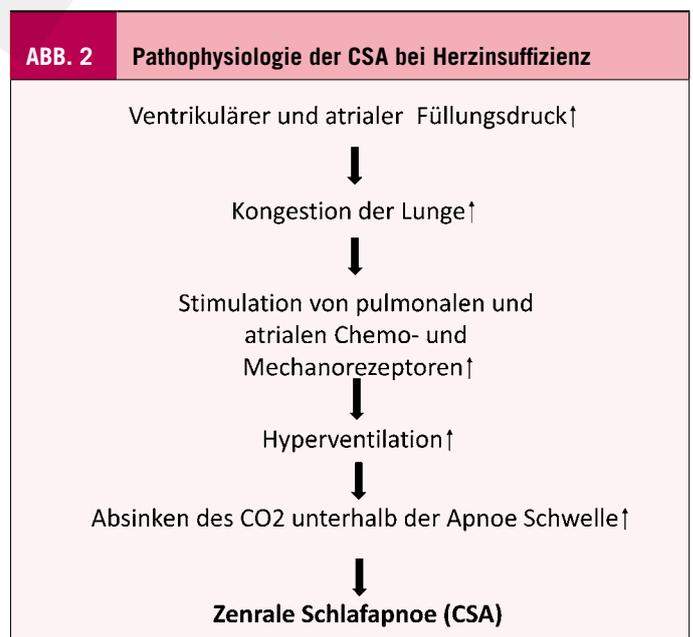
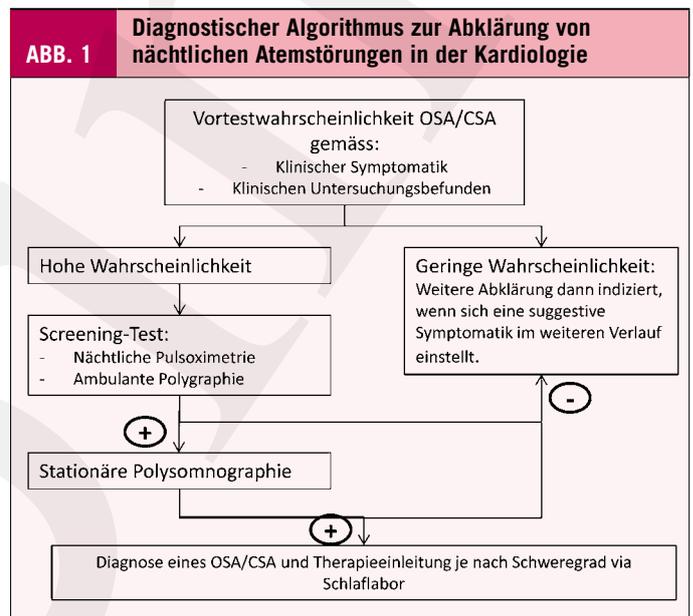
Speziell die OSA und die arterielle Hypertonie haben eine enge Interaktion. Pathophysiologisch basiert diese Interaktion auf verschiedenen Mechanismen. Führend dabei ist eine autonome Dysregulation mit Aktivierung des sympathischen Nervensystems und Suppression des Vagotonus in Folge der wiederholten Phasen von

Hypoxämie und Hyperkapnie während der Apnoen. Diese vermehrte Aktivierung des sympathischen Nervensystems ist nicht auf die Nacht beschränkt, sondern lässt sich auch untertags nachweisen (5). Darüber hinaus spielen veränderte intrathorakale Druckverhältnisse während der Apnoephasen, eine vermehrte systemische Inflammation sowie eine endotheliale Dysfunktion bei OSA Patienten eine wichtige Rolle (6,7). Bei Patienten mit einer Hypertonie und einer relativen Volumenüberladung kann es im Liegen zu einem Volumenshift aus den unteren Extremitäten in die oberen Atemwegen kommen, was zur Entstehung oder Zunahme einer Einengung des Hypopharynx und damit Entstehung oder Verschlechterung einer OSA führen kann (8).

Somit ist das Vorliegen einer OSA, insbesondere einer schweren, unbehandelten OSA ein wichtiger Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (9). Darüber hinaus ist die arterielle Hypertonie bei OSA Patienten unterdiagnostiziert, vor allem wenn eine isolierte nächtliche Hypertonie vorliegt. Gemäss einer aktuellen Studie waren nur ein Drittel der als normotensiv eingeschätzten und zur Polysomnographie zugewiesenen Patienten tatsächlich normotensiv. Bei ca. 35% der Patient fiel eine arterielle Hypertonie durch konventionelle Blutdruckmessungen zum Zeitpunkt der Polysomnographie auf, bei weiteren 30% lag eine maskierte Hypertonie vor, die alleine durch die begleitende 24-Stunden Blutdruckmessung diagnostiziert werden konnte (10). Vor diesem Hintergrund ist entsprechend aktueller Empfehlungen bei Patienten mit einer schweren OSA und normalen Praxisblutdruckwerten eine 24-Stunden Blutdruckmessung indiziert (11).

Bei Patienten mit einer arteriellen Hypertonie kommt eine OSA gehäuft vor. Insbesondere bei Patienten mit einer therapie-refraktären Hypertonie, d.h. Patienten, welche unter der Therapie mit 3 Antihypertensiva inklusive einem Diuretikum nicht im Zielbereich sind, ist die OSA die häufigste sekundäre Ursache der Hypertonie (12). In dieser klinischen Situation sollte die OSA unbedingt in die differenzialdiagnostischen Erwägungen mit einbezogen werden – auch wenn sich keine Hinweise auf eine Tagesmüdigkeit ergeben. Der Epworth Sleepiness Scale – ein Fragebogen zur Erhebung der Tagesmüdigkeit des Patienten – ist bei therapie-refraktärer Hypertonie wenig hilfreich (12). Weitere klinische Hinweise auf eine OSA bei Patienten mit einer Hypertonie können das Vorliegen einer isolierten nächtlichen Hypertonie oder ein fehlendes Dipping in der 24 Stunden Blutdruckmessung sein. Ein Algorithmus für die Abklärung im Hinblick auf eine OSA bei Hypertoniepatienten findet sich in Abbildung 1. Die definitive Diagnose eines OSA und die Indikationsstellung einer Therapie, zumeist einer cPAP Therapie erfolgt durch eine stationäre Abklärung mittels Polysomnographie. Der Effekt einer cPAP Therapie auf den Blutdruckdruck scheint gemäss Metaanalysen in einem heterogenen Patientengut moderat zu sein und im Bereich von ca. 2 mmHg Reduktion des systolischen Blutdruckes zu liegen (13). Im Hinblick auf die therapie-refraktäre Hypertonie ist die Datenlage zum aktuellen Zeitpunkt auf Studien mit geringen Patientenzahlen limitiert, jedoch bestehen vermehrt Hinweise darauf, dass eine cPAP Therapie in dieser Situation einen grösseren blutdrucksenkenden Effekt mit sich bringt (14–16). Eine Reduktion des systolischen Blutdruckes in der 24-Stundenmessung bis nahezu 10 mmHg systolisch konnte gemäss einer Studie bei Patienten, die mehr als 5.8 h cPAP Therapie pro Nacht durchführten erreicht werden (14). Prädiktoren für ein besseres Ansprechen des Blutdruckes auf eine cPAP Therapie sind ein höherer Blutdruck-

TAB. 1 Obstruktive Schlafapnoe	
Population	Prävalenz
Gesamtbevölkerung	5–10%
Primäre Hypertonie	≈ 35%
Therapie-refraktäre Hypertonie	64–80%
Koronare Herzkrankheit	≈ 30%
Chronische Herzinsuffizienz	12–53%
Stroke	≈ 60%
Zentrale Schlafapnoe	
Gesamtbevölkerung	< 1%
Chronische Herzinsuffizienz	21–37%
Stroke	≈ 12%
Prävalenz der OSA und CSA bei verschiedenen kardiovaskulären Erkrankungen in der Gesamtbevölkerung, modifiziert nach Kasai T et al (2)	



wert, eine höhergradige OSA, das Vorliegen von Symptomen wie Tagesmüdigkeit, sowie eine gute Therapieadhärenz.

Schlafapnoe und Herzinsuffizienz

Im Vergleich zur Normalbevölkerung ist die Prävalenz der Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz deutlich höher. Patienten mit symptomatischer Herzinsuffizienz weisen in bis zu 50% eine Form der Schlafapnoe auf. Dabei kommen sowohl die OSA und die CSA, als auch Mischformen vor. Mit zunehmender Symptomatik der Herzinsuffizienz steigt die Prävalenz der CSA, welche sich auch als Cheyne-Stokes Atmung manifestieren kann. Ähnlich wie bei der arteriellen Hypertonie spielt die nächtliche Flüssigkeitsumverteilung mit konsekutiver Anschwellung des Hypopharynx eine zentrale Rolle in der Genese der OSA bei Herzinsuffizienz. Bei der CSA spielt der linksventrikuläre Füllungsdruck eine zentrale Rolle. Hohe linksventrikuläre Füllungsdrücke führen über eine Stimulation von atrialen und pulmonalen Chemo- und Mechanorezeptoren zur Hyperventilation. Sinkt das CO₂ bei Hyperventilation unter die Apnoeschwelle, setzt die Atmung aus bis das CO₂ wieder ansteigt und der Atemtrieb wieder einsetzt (Abb. 2). Dadurch entsteht eine wiederkehrende Abfolge von Hyperventilation und Apnoe Episoden, was mit gehäuftem Aufwachphasen sogenannten „Arousals“ einhergeht. Entsprechend sind Hypervolämie und erhöhte Füllungsdrücke eng mit dem Auftreten von Schlafapnoe bei Herzinsuffizienz verknüpft.

Das Vorliegen einer Schlafapnoe ist allgemein mit einer Verschlechterung der Herzinsuffizienz und mit einer erhöhten Mortalität assoziiert (17). Herzinsuffiziente Patienten mit einer CSA haben eine fast vierfach erhöhte 5-Jahres-Mortalität verglichen mit Patienten mit vergleichbarer Ausprägung der Herzinsuffizienz aber ohne CSA. Insbesondere scheint die Ätiologie der Herzinsuffizienz wesentlich das Risiko einer begleitenden Schlafapnoe zu bestimmen. So konnte etwa in einer prospektiven Studie gezeigt werden, dass eine mittelschwere bis schwere Schlafapnoe (AHI ≥ 15) bei Patienten mit ischämischer Kardiopathie das Mortalitätsrisiko im Vergleich zu Patienten ohne Schlafapnoe deutlich erhöhte. Dies war hingegen bei Patienten mit nicht-ischämischer Kardiopathie nicht der Fall (18).

Therapeutisch stellt die optimale Herzinsuffizienztherapie mit guter Volämiekontrolle (Diuretika) und bestmöglicher Nachlastsenkung (ACE-Hemmer) der erste Therapieschritt bei herzinsuffizienten Patienten mit Schlafapnoe dar. Unterstützend können mechanische Massnahmen wie z.B. Kompressionsstrümpfe eingesetzt werden. Patienten mit gutem klinischem und hämodynamischem Ansprechen auf eine kardiale Resynchronisationstherapie (CRT) zeigen oft eine Abnahme des AHI und eine Zunahme der minimalen Sauerstoffsättigung, falls vor allem eine CSA vorliegt. Hingegen werden diese positiven atemphysiologischen Effekte der CRT bei OSA nicht beobachtet (19). Ob eine spezifische Therapie der Schlafapnoe mittels CPAP (continuous positive airway pressure) oder adaptiver Servoventilation (ASV) die Prognose bei Herzinsuffizienz verbessert ist unklar. Obwohl eine CPAP Therapie bei OSA in mehreren Studien mit einer Verbesserung der LVEF und einer verminderten Sympathikus Aktivierung einherging (20), fanden manche Studien keine signifikante Verbesserung der subjektiven und objektiven Leistungsfähigkeit (21). Die CANPAP Studie hat als bisher einzige Studie den Effekt einer CPAP Therapie auf die Prognose herzinsuffizienter Patienten mit CSA untersucht (22). Obwohl Patienten in der CPAP Gruppe eine signifikante Verbesse-

rung der LVEF und der Leistungsfähigkeit aufwiesen, fanden sich keine Unterschiede im primären Endpunkt (Überleben ohne Herztransplantation) zwischen den Behandlungsgruppen. Lediglich Patienten, bei welchen durch die CPAP Therapie der AHI unter 15 gesenkt werden konnte, zeigten ein besseres Überleben. Dies lässt vermuten, dass nur eine gut tolerierte und effektive CPAP Therapie möglicherweise die Prognose verbessern kann (23). Somit ist einmal mehr die Compliance und Toleranz hinsichtlich der Beatmungstherapie entscheidend. Die ASV wird im allgemeinen besser toleriert als eine CPAP Therapie. Bei der ASV wird der Atemfluss instantan analysiert und ein ventilatorischer Support setzt nur bei abgeschwächtem oder ganz ausbleibendem Atemfluss ein und sistiert sobald die Eigenatmung wieder physiologisch ist. Im Vergleich zur CPAP Beatmung führt die ASV Therapie zu einer stärkeren Verbesserung von kardio-respiratorischen Endpunkten bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA (24). Aufgrund limitierter Patientenzahlen und der meist kurzen Beobachtungsdauer erlauben die bisherigen klinischen Studien aber keine schlüssigen Aussagen bezüglich Beeinflussung der Morbidität und Mortalität. Es ist zu hoffen, dass die grossangelegte multizentrische SERVE-HF Studie diesbezüglich mehr Klarheit schaffen wird. In SERVE-HF wird derzeit der prognostische Nutzen und die Kosteneffizienz einer ASV Therapie bei Patienten mit chronischer Herzinsuffizienz und CSA geprüft. Erste Resultate dieser Studie werden bis Mitte 2015 erwartet (25).

Dr. med. Thilo Burkard

PD Dr. med. Otmar Pfister

Kardiologie, Universitätsspital Basel

Petersgraben 4, 4031 Basel

Otmar.Pfister@usb.ch

+ Literatur

am Online-Beitrag unter: www.medinfo-verlag.ch

Take-Home Message

- ◆ Schlafapnoesyndrome kommen gehäuft bei kardiovaskulären Erkrankungen vor und verschlechtern deren Prognose
- ◆ Eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist die häufigste sekundäre Ursache einer therapie-refraktären arteriellen Hypertonie
- ◆ Die arterielle Hypertonie ist bei OSA Patienten unterdiagnostiziert und sollte gezielt mittels 24-Stunden-Blutdruckmessung gesucht werden
- ◆ Die zentrale Schlafapnoe (CSA) geht mit einer deutlichen Verschlechterung der Prognose bei Herzinsuffizienz einher

Message à retenir

- ◆ Le syndrome d'apnée du sommeil se produit fréquemment chez des patients atteints de maladies cardiovasculaires et aggrave le pronostic
- ◆ L'apnée du sommeil obstructive (ASO) est la cause secondaire la plus commune de l'hypertension artérielle réfractaire au traitement
- ◆ Chez les patients atteints d'ASO, l'hypertension artérielle est sous-diagnostiquée et devrait donc être recherchée par le biais de mesure de la tension artérielle sur 24 heures
- ◆ En cas d'insuffisance cardiaque, l'apnée du sommeil centrale (ASC) est associée à une détérioration significative du pronostic

Literatur:

1. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;5(2):136-43. Epub 2008/02/06.
2. Kasai T, Floras JS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease: a bidirectional relationship. *Circulation*. 2012;126(12):1495-510. Epub 2012/09/19.
3. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS medicine*. 2009;6(8):e1000132. Epub 2009/08/19.
4. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8. Epub 2008/08/22.
5. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*. 1995;96(4):1897-904. Epub 1995/10/01.
6. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203-9. Epub 2014/01/01.
7. Sanchez-de-la-Torre M, Campos-Rodriguez F, Barbe F. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *The Lancet Respiratory medicine*. 2013;1(1):61-72. Epub 2013/12/11.
8. Friedman O, Bradley TD, Logan AG. Influence of lower body positive pressure on upper airway cross-sectional area in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2013;61(1):240-5. Epub 2012/11/15.
9. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2012;307(20):2169-76. Epub 2012/05/24.
10. Baguet JP, Levy P, Barone-Rochette G, Tamisier R, Pierre H, Peeters M, et al. Masked hypertension in obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of hypertension*. 2008;26(5):885-92. Epub 2008/04/10.
11. O'Brien E, Parati G, Stergiou G, Asmar R, Beilin L, Bilo G, et al. European society of hypertension position paper on ambulatory blood pressure monitoring. *Journal of hypertension*. 2013;31(9):1731-68. Epub 2013/09/14.
12. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7. Epub 2011/10/05.
13. Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):587-96. Epub 2012/10/16.
14. Lozano L, Tovar JL, Sampol G, Romero O, Jurado MJ, Segarra A, et al. Continuous positive airway pressure treatment in sleep apnea patients with resistant hypertension: a randomized, controlled trial. *Journal of hypertension*. 2010;28(10):2161-8. Epub 2010/06/26.
15. Pedrosa RP, Drager LF, de Paula LK, Amaro AC, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G. Effects of OSA treatment on BP in patients with resistant hypertension: a randomized trial. *Chest*. 2013;144(5):1487-94. Epub 2013/04/20.
16. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 2013;310(22):2407-15. Epub 2013/12/12.
17. Jilek C, Krenn M, Sebah D, Obermeier R, Braune A, Kehl V, et al. Prognostic impact of sleep disordered breathing and its treatment in heart failure: an observational study. *European journal of heart failure*. 2011;13(1):68-75. Epub 2010/10/22.
18. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Relationship between sleep apnoea and mortality in patients with ischaemic heart failure. *Heart*. 2009;95(10):819-24. Epub 2009/01/10.
19. Oldenburg O, Faber L, Vogt J, Dorszewski A, Szabados F, Horstkotte D, et al. Influence of cardiac resynchronisation therapy on different types of sleep disordered breathing. *European journal of heart failure*. 2007;9(8):820-6. Epub 2007/05/01.
20. Kasai T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *Journal of the American College of Cardiology*. 2011;57(2):119-27. Epub 2011/01/08.
21. Egea CJ, Aizpuru F, Pinto JA, Ayuela JM, Ballester E, Zamarron C, et al. Cardiac function after CPAP therapy in patients with chronic heart failure and sleep apnea: a multicenter study. *Sleep medicine*. 2008;9(6):660-6. Epub 2007/10/02.
22. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *The New England journal of medicine*. 2005;353(19):2025-33. Epub 2005/11/12.
23. Arzt M, Floras JS, Logan AG, Kimoff RJ, Series F, Morrison D, et al. Suppression of central sleep apnea by continuous positive airway pressure and transplant-free survival in heart failure: a post hoc analysis of the Canadian Continuous Positive Airway Pressure for Patients with Central Sleep Apnea and Heart Failure Trial (CANPAP). *Circulation*. 2007;115(25):3173-80. Epub 2007/06/15.
24. Philippe C, Stoica-Herman M, Drouot X, Raffestin B, Escourrou P, Hittinger L, et al. Compliance with and effectiveness of adaptive servoventilation versus continuous positive airway pressure in the treatment of Cheyne-Stokes respiration in heart failure over a six month period. *Heart*. 2006;92(3):337-42. Epub 2005/06/21.
25. Cowie MR, Woehrle H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Rationale and design of the SERVE-HF study: treatment of sleep-disordered breathing with predominant central sleep apnoea with adaptive servo-ventilation in patients with chronic heart failure. *European journal of heart failure*. 2013;15(8):937-43. Epub 2013/03/29.
26. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, et al. Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *Journal of hypertension*. 2012;30(4):633-46. Epub 2012/03/13.