



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin

Klinikum rechts der Isar

Technische Universität München

(Prof. Dr. Gerhard Schneider)

**Propofolinduzierte Sedierung zur Schlafvideoendoskopie:
Elektrophysiologisches Monitoring der Sedierungstiefe und Modulation
des Obstruktionsmusters bei obstruktiver Schlafapnoe**

Philippe-Emmanuel Georges Fthenakis

Vollständiger Abdruck der von der *Fakultät für Medizin der Technischen Universität München* zur Erlangung des akademischen Grades eines *Doktors der Medizin* genehmigten Dissertation.

Vorsitzender: Prof. Dr. Ernst J. Rummeny

Prüfer der Dissertation:

- 1.) apl. Prof. Dr. Klaus Wagner
- 2.) Prof. Dr. Gerhard Schneider

Die Dissertation wurde am 20.10.2020 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 12.05.2021 angenommen.

Inhalt

1. Einleitung	4
1.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen.....	4
1.2. Diagnosekriterien.....	5
1.3. Historische Entwicklung.....	7
1.4. PAP-Therapie.....	9
1.5. Operative Therapien	10
1.6. Darstellung des oberen Atemweges.....	11
1.7. Zielsetzung.....	18
2. Material und Methodik	20
2.1. Anmeldung, Ethikvotum, Publikation	20
2.2. Ein- und Ausschlusskriterien	20
2.3. Untersuchungsbedingungen.....	21
2.4. Anästhesiearbeitsplatz	22
2.5. Sedierungsregime.....	22
2.6. Neuromonitoring.....	25
2.7. Durchführung der DISE.....	29
2.8. Ende der Schlafendoskopie.....	30
2.9. Statistische Auswertung.....	31
3. Ergebnisse.....	33
3.1. Teilnehmerpopulation	33
3.2. Untersuchungsdauer.....	33
3.3. Target-Plasmakonzentration	34

3.4.	Veränderungen des Obstruktionsmusters	37
3.5.	Target-Controlled-Infusion	43
3.6.	Diagnostisches Ergebnis	44
3.7.	Klinischer Verlauf.....	44
4.	Diskussion	50
4.1.	Obere Atemwegsobstruktion	50
4.2.	Elektrophysiologisches Monitoring und Sedierungsniveau.....	52
4.3.	VOTE-Klassifikation	54
4.4.	Propofoldosierung.....	55
4.5.	Anwendungssicherheit.....	57
5.	Zusammenfassung	60
	Tabellenverzeichnis	64
	Abbildungsverzeichnis	65
	Literaturverzeichnis	66

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASA	American Society of Anesthesiologists
BIS	Bispectral Index Scale
BMI	Body-Mass Index
C _e	Effektortkonzentration
(C)PAP	(Continuous) Positive Airway Pressure
C _{pt}	Target-Plasmakonzentration
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
DISE	Drug-Induced Sleep Endoscopy
DS	Tiefe („deep“) Sedierung
EEG	Elektroenzephalogramm
EMGgg	Elektromyogramm des Musculus genioglossus
FDA	United States Food and Drug Administration
HNO	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
LBM	Lean Body Mass
LOR	Loss of Response
LS	Leichte („light“) Sedierung
MV	Müller-Versuch
MS	Mittlere („medium“) Sedierung
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PRST	„Blood Pressure, Heart Rate, Sweat, Tears“ Score
RCT	Randomised Controlled Trial
RDI	Respiratory Disturbance Index
RE	Response Entropy
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
SAS	Schlafapnoesyndrom
SBA	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SE	State Entropy
TBM	Total Body Mass
TCI	Target-Controlled Infusion
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastie
USB	Universal Serial Bus
VOTE	„ <u>V</u> elum, <u>O</u> ropharynx, <u>T</u> ongue, <u>E</u> piglottis“

1. Einleitung

1.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Die obstruktive Schlafapnoe zählt in der dritten Fassung der Taxonomie der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen, ICSD-3 (Sateia, 2014), neben der zentralen Schlafapnoe, den schlafbezogenen Hypoventilationsstörungen, der schlafbezogenen Hypoxämie und den isolierten Symptomen und Normvarianten zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBA) beim Menschen.

Schlafbezogene Atmungsstörungen werden als Grundlage zahlreicher schwerer Erkrankungen diskutiert. Alle SBAs resultieren in einer vorübergehenden Hypopnoe oder Apnoe und üben hierdurch einen störenden Einfluss auf die Erholungsfunktion des Schlafs aus. Eine verstärkte Tagesschläfrigkeit birgt das Risiko alltäglicher Unfallgefahren (Terán-Santos et al., 1999) und der Schweregrad von SBAs korreliert mit der Symptomschwere von Depressionen (Peppard et al., 2006). Systemische Komorbiditäten bei SBA umfassen ein erhöhtes Risiko für eine arterielle Hypertonie (Bixler et al., 2000; Lavie et al., 2000; Nieto et al., 2000; Peppard et al., 2000), für tödliche wie nichttödliche kardiovaskuläre Ereignisse (Marin et al., 2005), ein signifikant erhöhtes Mortalitäts- und Schlaganfallrisiko (Yaggi et al., 2005) und eine signifikant geringere Fünf-Jahres-Überlebensrate bei Frauen auch bei milden Formen von SBAs (Young und Finn, 1998).

Die Erhebung epidemiologischer Daten zu schlafbezogenen Atmungsstörungen ist methodisch schwierig, da sie nur aus größeren Populationen mit adäquater Aussagekraft erhoben werden können. Deren Vergleichbarkeit wird zudem durch die häufige Veränderung der diagnostischen Schlüsselkriterien zusätzlich erschwert. Unstrittig ist, dass SBAs in westlichen Gesellschaften weit verbreitet sind, gleichwohl die wenigen, vorliegenden Prävalenzstudien eine große Streubreite aufweisen. Vor der Etablierung schlafmedizinischer Zentren schätzen Guilleminault et al. (1975), dass bis zu 30% ihrer Patienten mit Schlaflosigkeit, Tagesschläfrigkeit und überlanger Schlafdauer von einem

Schlafapnoesyndrom betroffen sein könnten. Erste polysomnografische Populationsstudien finden in der Alterskategorie zwischen 30 und 60 Jahren eine Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen von 2% bei Frauen und 4% bei Männern (Young et al., 1993). Für Patienten mit – nach damaliger Definition – moderatem Schweregrad, definiert als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von mehr als 5 Ereignissen pro Stunde, findet die gleiche Untersuchung Prävalenzraten von 9% bei Frauen und 24% bei Männern. Auch Kinder können von SBAs betroffen sein: In einer Population von Drittklässlern in Deutschland ist die Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe bei 2,8% (Urschitz et al., 2010). Basierend auf dem ab 1988 generierten Datensatz der „Wisconsin Sleep Cohort Study“ projizieren Peppard et al. (2013) mit Hilfe eines mathematischen Modells auf die heutige Zeit Prävalenzraten von 10% bei 30 bis 49-jährigen Männern und 17% bei Männern zwischen 50 und 70 Jahren. In einer neueren Populationsstudie ermitteln Heinzer et al. (2015) eine Prävalenz mittelschwerer bis schwerer SBA von 49,7% (Männer) und 23,4% (Frauen). Diese – verglichen mit vorangehenden Untersuchungen – deutlich höhere Prävalenz wird von den Autoren zum Teil einer Neudefinition der Hypopnoekriterien seitens der American Academy of Sleep Medicine (AASM) ab 2012 attribuiert. Hauptsächlich scheinen technische Fortentwicklungen der Polysomnografie, Verbesserungen bei der Aufzeichnung des nasalen Luftflusses zur Detektion der Apnoephasen sowie die Weiterentwicklungen im Bereich der Pulsoxymetrie für die Verbesserungen der Diagnostik und die zunehmende Prävalenz verantwortlich.

1.2. Diagnosekriterien

Ein Überblick über die gängige Nomenklatur gemäß „AASM Manual Version 2.0“ (Berry et al., 2012) findet sich in Tabelle 1.

Tabelle 1. Definitionen und Nomenklatur gemäß AASM Manual Version 2.0 (Berry et al., 2012)

Begriff	Definition
Obstruktive Apnoe	Erfüllt beide Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Abfall des Spitzensignals der Atembewegung $\geq 90\%$ gegenüber der Baseline vor dem Ereignis (Messung an oronasalem Thermosensor oder PAP-Gerät oder anderes Gerät). 2. Dauer von Kriterium 1 ≥ 10 Sekunden
Obstruktive Hypopnoe	Erfüllt alle drei Kriterien: <ol style="list-style-type: none"> 1. Abfall des Spitzensignals der Atembewegung $\geq 30\%$ gegenüber der Baseline vor dem Ereignis (Messung an oronasalem Thermosensor oder PAP-Gerät oder anderes Gerät). 2. Dauer von Kriterium 1 ≥ 10 Sekunden 3. Abfall der Sauerstoffsättigung $\geq 3\%$ oder Arousal
Respiratory Effort Related Arousal (RERA)	Atemsequenz ≥ 10 Sekunden mit zunehmender Atemanstrengung. Führt zu einem zunehmend negativen Druck im Ösophagus, welcher sich plötzlich in Form eines Arousals normalisiert.
Apnoe-Hypopnoe-Index	Mittelwert registrierter apnoischer und hypopnoischer Ereignisse pro Stunde.
Respiratory Disturbance Index (RDI)	AHI mit Berücksichtigung von RERA

Gemäß der Kriterien der S3-Leitlinie "Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel Schlafbezogene Atmungsstörungen" (2017) der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) liegt eine OSA dann vor, wenn bei Vorliegen charakteristischer Begleitsymptome oder bestimmter Begleiterkrankungen (s. Tabelle 2) ein Apnoe-Hypopnoe-Index von mehr als fünf respiratorischen Ereignissen pro Stunde Schlaf in der Polysomnografie nachgewiesen wird. Alternativ reicht der Nachweis von mehr als 15 respiratorischen Ereignissen pro Stunde.

Tabelle 2. **Diagnosekriterien der OSA nach DGSM**

Symptome	Vorliegen von Begleiterkrankungen	Respiratorische Ereignisse
Erschöpfung (Fatigue) Schlaflosigkeit (Insomnie) Schläfrigkeit Unerholsamer Schlaf	Arterielle Hypertonie Koronare Herzkrankheit Vorhofflimmern Herzinsuffizienz Apoplex Kognitive Dysfunktion Affektive Störung	Mehr als 5 respiratorische Ereignisse pro Stunde (diese beinhalten: Obstruktive Apnoe, Obstruktive Hypopnoe, RERA)
Nicht erforderlich	Nicht erforderlich	Mehr als 15 respiratorische Ereignisse pro Stunde

1.3. Historische Entwicklung

Die älteste und zugleich bekannteste Falldarstellung eines Patienten mit OSA erfolgte von Charles Dickens (1837), in dessen Roman der stark übergewichtige und exzessiv schläfrige Junge „Joe“ treffend beschrieben ist. Es folgen erste ärztliche Abhandlungen zur Obstruktion und Kollaps des oberen Atemweges im Schlaf im späten 19. Jahrhundert in England durch Broadbent und Hill (Culebras, 2000).

Burwell et al. (1956) nehmen explizit Bezug auf die Romanfigur von Charles Dickens bei ihrer Beschreibung von stark übergewichtigen Patienten, welche an ähnlichen Beschwerden leiden. Die Symptomatik begründen sie durch Akutphänomene einer chronischen Hypoventilation. Bei den Betroffenen käme es demnach intermittierend zu krisenhafter Ateminsuffizienz, aufgrund welcher sich, infolge exzessiver CO₂-Retention, eine Vigilanzminderung manifestiert. Die Insuffizienz des Gasaustausches auf alveolärer Ebene sei im Wesentlichen einer, bedingt durch die extreme Adipositas, deutlich verminderten Vitalkapazität geschuldet. Gewichtsreduktion wird zu dieser Zeit als Therapie der ersten Wahl angesehen. Patienten, die nicht abnehmen können, eine Diät ablehnen oder deren Beschwerden trotz Gewichtsverlustes persistieren, blieb in der jüngeren Vergangenheit als aussichtsreichste Therapieoption die Tracheotomie (Sackner et al., 1975).

Fallberichte von kardiorespiratorischen Komplikationen bei Kindern führen in den 1960er Jahren zum besseren Verständnis der Rolle chronischer oberer Atemwegsobstruktionen bei der Entwicklung einer pulmonalen Hypertonie und chronischer Rechtsherzbelastung (Luke et al., 1966; Menashe et al., 1965). Coccagna et al. (1972) messen invasiv die Veränderungen des pulmonalerteriellen Drucks im Schlaf und können, während obstruktiv-apnoischer Phasen, teils extreme kardiale Belastungen nachweisen.

Gastaut et al. (1966) liefern Hinweise für den Zusammenhang zwischen der obstruktiven Schlafapnoe und der beobachteten Tagesmüdigkeit. Sie beobachten einen zerklüfteten, deutlich verkürzten und dadurch gänzlich unerholsamen Schlaf, welcher häufig durch Bewegungen, Phasen lauten Schnarchens und vollständigem Erwachen gestört wird. Elektromyografische Messungen am Zungengrund liefern erste Hinweise auf die Bedeutung einer oberen Atemwegsobstruktion für die Pathogenese der Schlafapnoe. Ein gestörter Schlaf wird in einer Reihe polysomnografischer Untersuchungen auch bei einem mehrheitlich normalgewichtigen Patientenkollektiv mit Tagesschläfrigkeit nachgewiesen (Guilleminault et al., 1975).

Schlafmedizinische Zentren ermöglichen Untersuchungen an größeren Patientenpopulationen und unter standardisierten Bedingungen. Guilleminault et al. (1976) entwickelt im Weiteren für das nun Schlafapnoesyndrom genannte Krankheitsbild ein umfassendes pathoätiologisches Modell aus nächtlichem Schlaf, Apnoe und Arousal. Als diagnostisches Hauptkriterium dient den Autoren der Nachweis von mindestens 30 apnoischen Episoden in einem Schlafintervall von sieben Stunden oder derer fünf innerhalb einer einzigen Stunde. Die Anzahl der Apnoeereignisse pro definiertem Zeitintervall sind nach wie vor von fundamentaler Bedeutung für die Diagnostik einer OSA (s. Tabelle 2).

Remmers et al. bestätigen 1978 den durch Gastaut et al. bereits 1966 vermuteten, pathologischen Mismatch von Muskelkraft des Zungengrundes und Druckverhältnissen im Oro- und Hypoharynx. Bei obstruktiver Apnoe reicht der vorherrschende Muskeltonus nicht aus, um gegen den negativen Druck, generiert durch die fortwährenden, zyklischen

Kontraktionen des Zwerchfells, den Atemweg frei zu halten. Nur durch einen massiven Aktivitätsanstieg in Form eines Arousals gelingt die Kräfteumkehr zu Gunsten einer Öffnung. Zentrale Schlussfolgerung ist, dass die Hauptakteure der Atemwegsobstruktion auf pharyngealer Ebene lokalisiert sein müssen.

Im Weiteren gelingt es, durch Applikation eines kontinuierlichen, positiven Atemwegsdruckes mittels einer Nasensonde eine obere Atemwegsobstruktion zu verhindern (Sullivan et al., 1981). Das Ausbleiben nächtlicher Hypoxämien, selbst in Schlafphasen mit zentral bedingter Apnoe, und der zeitnahe Rückgang der Tagesschläfrigkeit nach PAP-Therapie, dienen gleichsam als Beleg für die Effektivität dieses Verfahrens wie die beobachtete Reduktion des AHI mit Beginn der ersten Behandlung (McEvoy und Thornton, 1984). Die Verfahrenscompliance wird mit mehr als 80% (McEvoy und Thornton, 1984) bis hin zu über 90% angegeben (Krieger und Kurtz, 1988).

1.4. PAP-Therapie

Die Kritik an den initial berichteten, eher überraschend anmutenden, hohen Akzeptanzraten der PAP-Therapie richtet sich vor allem an die Datenerhebung per Teilnehmerbefragung. Kribbs et al. (1993) werten maschinelle Aufzeichnungen der PAP-Geräte aus und stellen signifikant geringere reale Betriebsstunden pro Nacht gegenüber der Selbstauskunft der Nutzer fest. Des Weiteren zeigt sich, dass Patienten ihre Geräte teils an einigen Nächten überhaupt nicht nutzen. Oberhalb der von den Autoren eigens festgelegten Grenze zur PAP-Adhärenz (mindestens vier Stunden Therapie an 70% aller gemessenen Nächte) befinden sich nur noch 46% aller Teilnehmer. Ein erheblicher Teil der Patienten mit OSA führt demnach eine PAP-Therapie nicht konsequent durch. Rotenberg et al. (2016) stellen studienübergreifend eine mittlere PAP-Nonadhärenz von 34,1% fest, ein Trend zur Verbesserung lässt sich innerhalb des zwanzigjährigen Beobachtungszeitraumes nicht feststellen. Zahlreiche Ursachen werden diskutiert. Anatomische Eigenschaften wie etwa ein erhöhter Atemwegswiderstand auf Ebene der Nase können die PAP-Adhärenz negativ beeinflussen (Sugiura et al., 2007). Patienten mit

Neigung zu erhöhter Angst und Klaustrophobie verwenden ihr PAP-Gerät seltener (Chasens et al., 2005). Ohne professionelle Assistenz bei der PAP-Einstellung wird die PAP-Therapie seltener angewandt (Means et al., 2004), eine engmaschige und intensive Begleitung führt hingegen zu signifikant mehr Therapiestunden pro Nacht (Hoy et al., 1999). Die Verbesserung des patienteneigenen Copings, Verhaltenstherapie und ein erweiterter Wissensumfang des Patienten über die Erkrankung und deren Folgen werden als aussichtsreiche Maßnahmen zur Verbesserung der Compliance diskutiert (Stepnowsky et al., 2002).

Ungenaue, international stark differierende und über die Jahre wiederholt revidierte Definitionen der PAP-Adhärenz erschweren zudem die wissenschaftliche Einschätzung der Effektivität der diskutierten Maßnahmen. PAP-Therapieversager und -verweigerer stellen aufgrund der Schwere der Neben- und Folgeerkrankungen einer unbehandelten OSA ein medizinisches und finanzielles Problem dar. Sie sind der Ausgangspunkt für die Ausarbeitung geeigneter konservativer und operativer Therapiealternativen.

1.5. Operative Therapien

Eine Tracheotomie überzeugt zwar durch eine sofortige und umfassende Verbesserung der OSA-Symptomatik (Walsh et al., 1972), dem Verfahren stehen jedoch massive Einschnitte in der Lebensqualität sowie mögliche komplikative Verläufe gegenüber (Conway et al., 1981). Die Uvulopalatopharyngoplastie (UPPP) (Fujita et al., 1981) präsentiert sich als weit weniger invasive Therapiealternative. In ihrer klassischen Form besteht die UPPP aus der beidseitigen Exzision der anterioren Gaumenbögen, Tonsillektomie beidseits und Entfernung der Schleimhaut zwischen den anterioren und posterioren Gaumenbögen beidseits und schließlich der Resektion der Uvula. Die S3-Leitlinie der DGSM (2017) empfiehlt die UPPP, bei geeigneter Anatomie, zur Behandlung leicht- bis mittelgradiger OSA, insbesondere bei PAP-Intoleranz. Eine Übersicht weiterer, in der Leitlinie berücksichtigter, operativer Verfahren findet sich in Tabelle 3.

Tabelle 3. Übersicht operativer Verfahren nach "S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen" (2017)

Typ	Operation / Intervention	Indikation/Empfehlung/Evidenz
Resektiv	Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP)	Bei leicht- bis mittelgradiger OSA insbesondere und PAP-Intoleranz empfohlen
	Tonsillektomie	Kann bei isoliert sehr großen Tonsillen erwogen werden
	Tracheotomie	Ultima Ratio Therapie
Nicht Resektiv	Radiofrequenzablation (RFTA)	
	N. hypoglossus Stimulator	Wird bei PAP-Intoleranz und geeigneter Indikation empfohlen
Multi-level-Chirurgie	Maxillomanidbuläres Advancement	Angeborene Fehlbildungen (z.B. Pierre-Robin-Sequenz), mandibulärer Retrognathie oder Mikrogenie
	Genioglossus Advancement (mit/ohne Hyoidsuspension)	Noch unklare Evidenzlage

1.6. Darstellung des oberen Atemweges

Mit der Erkenntnis, dass Pathologien des oberen Atemweges entscheidend für die Entwicklung einer OSA sind, wurden verschiedene Methoden zu dessen bildlicher Darstellung erarbeitet. Primäres Ziel ist die Identifikation von Prädiktoren mit möglichst hoher Sensitivität und Spezifität. Traditionelle Methoden umfassen die Röntgenzephelometrie (Riley et al., 1983), Schnittbilddiagnostik mittels Magnetresonanz- oder Computertomographie (Bohlman et al., 1983), pharyngeale Druckmessungen (Remmers et al., 1978), Fluoroskopie (Schwartz und Escande, 1967) und akustische Reflektionsanalyse (Bradley et al., 1986). Alle genannten Verfahren weisen unterschiedliche Defizite in Bezug auf Verfügbarkeit, Durchführbarkeit im

Schlaf, Strahlenbelastung, Invasivität, Sensitivität/Spezifität und Kosteneffizienz auf. Daher spielen sie in der klinischen Diagnostik heute keine Rolle mehr.

Flexible Endoskopie

Mit Videoaufzeichnungen flexibler Endoskopien während polysomnografischer Untersuchungen dokumentieren Guilleminault et al. bereits 1978 die dynamischen Veränderungen des oberen Atemweges beim schlafenden Patienten. Detailliert beschrieben wird unter Anderem der vollständige Kollaps der posterolateralen Wände des Oropharynx während Apnoe ebenso wie ein nur partieller Kollaps während Hypopnoe. Trotz der offensichtlichen Vorteile einer direkten Beobachtung der Atemwegsobstruktion im natürlichen Schlaf bleibt sie jedoch nach wie vor seltene Praxis. Das Verfahren setzt die umfassende technische und personelle Ausstattung eines Schlaflabors voraus und lässt sich nur an einem einzigen Patienten pro Nacht und Arbeitsplatz durchführen.

Die flexible Endoskopie erlaubt die Visualisierung des gesamten oberen Atemweges und bietet die Option der Videodokumentation. Statische anatomische Behinderungen der Atmung können hiermit, vom Cavum Nasi bis auf Ebene der Glottis, einfach dargestellt und detailliert nach der Untersuchung wiederholt analysiert werden. Darüber hinaus kann versucht werden, dynamische Veränderungen unter Beobachtung zu provozieren. Tiefes Einatmen unter Okklusion von Mund und Nase und Atemanhalten („Müller-Versuch“) nutzt die Sogwirkung der Atemmuskulatur gegen den verschlossenen oberen Atemweg: es resultiert ein stark negativer Druck im Pharynx (Borowiecki und Sassin, 1983). Während Endoskopie kann der Müller-Versuch (MV), im Unterschied zur Untersuchung im Schlaflabor, ohne umfangreichen und spezialisierten apparativen Aufwand, in kurzer Zeit und ambulant durchgeführt werden. Ob dieser zu einer verbesserten Selektion geeigneter Patienten für eine UPPP beiträgt bleibt, aufgrund widersprüchlicher Studienergebnisse, weiter unklar. Hinsichtlich Sensitivität und Spezifität werden auf methodische Probleme, insbesondere die Durchführung des MV im Wachzustand hingewiesen (Katsantonis et al., 1989; Sher et al., 1985). Eine Erhöhung der Prädiktion auf über 75% gelingt durch eine strengere Vorselektion der Patienten.

Medikamenteninduzierte Schlafendoskopie (DISE)

Eine Methode zur Endoskopie unter Einsatz von Sedativa stellen Croft und Pringle (1991) vor. Anders als der MV, welcher die forcierte Inspiration des vollständig wachen Patienten voraussetzt, erscheint die DISE in weit geringerem Umfang von der Motivation und Kooperation des Patienten abhängig zu sein. MV und DISE werden hinsichtlich ihrer Vorteile im Bezug der verbesserten Detektion eines Kollapses im Oro-Hypopharynx von Pringle und Croft verglichen und diskutiert (Pringle und Croft, 1991). Die Medikamentenauswahl zur Sedierung bei einer DISE stützt sich auf Erfahrungen aus der ambulanten Anästhesiologie. Croft und Pringle (1991) verwenden Midazolam als Monosubstanz und beschreiben einen „schlafähnlichen“ Zustand. Spätere Untersuchungen verwenden das Injektionshypnotikum Propofol, dessen Einsatz eine gut steuerbare Wirkung bei starker hypnotischer Potenz verspricht. Connolly et al. (1994) setzen eine „Target-Controlled Infusion“ (TCI) zum Erreichen einer anhand eines definierten Berechnungsmodells anvisierten Propofol-Plasmakonzentration ein. Steinhart et al. (2000) verwenden ein körperrgewichtsadaptiertes Dosierungsschema. Johal et al. (2005) ebenso wie Babar-Craig et al. (2012) kombinieren Midazolam und Propofol. De Vito et al. (2011) vergleichen die körperrgewichtsadaptierte Bolusgabe und anschließend periodische Einzelgaben von Propofol mit einem TCI-gesteuerten Dosierungsschema. Hier zeigt sich für die Gruppe mit TCI-Regime ein signifikant geringerer Gesamtbedarf an Propofol sowie ein signifikant stabilerer Verlauf der Sedierung mit weniger Abfällen der Sauerstoffsättigung. Für beide Gruppen wird eine insgesamt gute Verträglichkeit der Untersuchung berichtet. Yoon et al. (2016) setzen an 50 Patienten jeweils Propofol-TCI und den hochselektiven Alpha-2-Agonisten Dexmedetomidin ein. Letztere Substanz bietet grundsätzlich den Vorteil einer großen kardiorespiratorischen Stabilität, ist in der BRD für diese Indikation jedoch bisher nicht zugelassen. Untersuchungen hierzu stehen im hier untersuchten Zusammenhang noch aus.

Obere Atemwegsobstruktion

Die zentrale Fragestellung der DISE ist die Beschreibung der oberen Atemwegsobstruktion unter schlafähnlichen Bedingungen. Sie bietet optimale Voraussetzungen, um den Atemweg für längere Zeit und auf mehreren Ebenen in seiner anatomisch-funktionellen Beschaffenheit im Schlaf zu beobachten, und erlaubt eine umfassende Beschreibung der Obstruktionsmusters. Eine frühe Einteilungssystematik mit insgesamt drei unterschiedlichen Lokalisationen findet sich bei Fujita et al. (1991, s. Tabelle 4)

Tabelle 4. Klassifizierung des Obstruktionsmusters nach Fujita et al. (1991)

Typ	Betroffene Region
I	Retropalatal
II	Retropalatal und retrolingual
III	Retrolingual

Wie auch die zeitgenössische Einteilung nach Fujita et al. (1991) legt die Klassifikation nach Pringle and Croft (1993) mit ihrer vergleichsweise einfachen Struktur den Fokus auf die klinische Anwendbarkeit (s. Tabelle 5).

Tabelle 5. Einteilung der oberen Atemwegsobstruktion unter DISE nach Pringle und Croft (1993)

Grad	Lokalisation/Ausprägung
1	Einfaches Schnarchen auf Gaumenebene
2	Isolierte Obstruktion am Gaumen
3	Obstruktion am Gaumen mit intermittierender Beteiligung des Oropharynx
4	Anhaltende multilokale Obstruktion
5	Obstruktion auf Höhe des Zungengrundes

Mehrere Studien sind der Frage der prognostischen Bedeutung des Obstruktionsmusters relativ zur Effektivität operativer Therapien bei OSA, und der UPPP im Besonderen, nachgegangen. In ihrer Metaanalyse finden Sher et al. (1996) sehr hohe Versagerraten bei Patienten mit zumindest partieller Obstruktion des Zungengrundes (Typ II und III nach Fujita, s. Tabelle 4). Diskutiert werden die Limitationen einer Klassifizierung des Obstruktionsmusters in nur drei Ebenen. Pathologien auf Ebene des Zungengrundes werden bei 67% videoendoskopisch untersuchter UPPP-Therapieversager identifiziert (Woodson und Wooten, 1994).

Friedman et al. (2002) schlagen zu verbesserten Prädiktion UPPP-geeigneter Patienten eine revidierte Klassifikation vor. Neben der Inspektion vordefinierter Gaumenstrukturen, von den Autoren als „Palate Position“ bezeichnet, werden die Größe der Rachentonsillen sowie der BMI des Patienten berücksichtigt (s. Tabelle 6). Postoperativer Erfolg wird, in Anlehnung an frühere Studiendesigns (Sher et al., 1996), mit einer Reduktion des „Resipratory Disturbance Index“ (RDI, s. Tabelle 1) um 50% bei einem zulässigen postoperativen Maximalwert von 20 pro Stunde definiert. Die retrospektiv klassifizierten Patienten (n=134) zeigen eine akzeptable Erfolgsrate nur in Stadium I (80,6%), wohingegen die alleinige UPPP in Stadium II eine Erfolgsrate von 37,9% und im Stadium III von nur 8,1% aufweist. Charakteristisch ist hier zu erkennen, dass lediglich jene Patienten von der UPPP zu profitieren scheinen, deren Obstruktion allein auf den Oropharynx beschränkt ist (Stadium I). Ein derartiges Obstruktionsmuster findet sich jedoch nur bei einer Minderheit (23,1%) aller eingeschlossenen Patienten. Browaldh et al. (2013) schließen in ihrer randomisierten, kontrollierten Studie Patienten mit Stadium I und II nach Friedman und BMI<30 ein (n=65). Deren UPPP-Interventionsgruppe zeigt 6 Monate postoperativ eine statistisch signifikante Reduzierung des AHI um durchschnittlich 60%.

Tabelle 6. **Stadieneinteilung nach Friedman et al. (2002)**

Stadium	„Palate Position“ (Index)	Tonsillengröße (Index)	BMI (kg/m ²)
I	1	3,4	<40
	2	3,4	<40
II	1,2	0,1,2	<40
	3,4	3,4	<40
III	3	0,1,2	Alle
	4	0,1,2	Alle
	Alle	Alle	>40

Erläuterungen:

„Palate Position“ Index

1 = Tonsillen, Uvula, Gaumenbogen sichtbar

2 = Uvula, Gaumenbogen sichtbar, Tonsillen nicht sichtbar

3 = Weicher Gaumen sichtbar, Uvula und Tonsillen nicht sichtbar

4 = Harter Gaumen sichtbar, weicher Gaumen, Uvula und Tonsillen nicht sichtbar

Tonsillengröße (Index)

0 = Tonsillen nicht sichtbar

1 = Tonsillen hinter Gaumenbögen verborgen

2 = Tonsillen reichen an Gaumenbögen heran

3 = Tonsillen überragen Gaumenbögen, überschreiten nicht die Mittellinie

4 = Tonsillen überschreiten die Mittellinie

Eine Weiterentwicklung hin zu einer robusteren Systematik mit Kontextualisierung von Lokalisation und Schweregrad der Obstruktion findet sich in später veröffentlichten Untersuchungen wie etwa bei Kezirian et al. (2011) (s. Tabelle 7) und Vicini et al. (2012) (s. Tabelle 8). Letztere sind zwei herausragende Publikationen unter mehr als einem Dutzend verbreiteter, sehr unterschiedlicher Vorschläge zur Beschreibung der Atemwegsobstruktion unter DISE (Bachar et al., 2012; Camilleri et al., 1995; Croft und Pringle, 1991; Gillespie et al., 2013; Herzog et al., 2015; Higami et al., 2002; Iwanaga et al., 2003; Kezirian et al., 2011; Koo et al., 2013; Lee et al., 2015; Pringle und Croft, 1993; Quinn et al., 1995; Sadaoka et al., 1996; Vicini et al., 2012; Victores und Takashima, 2012).

Tabelle 7. **VOTE-Klassifikation nach Kezirian et al. (2011)**

Struktur	Richtung und Obstruktionsgrad (Index)		
	Anteroposterior	Lateral	Konzentrisch
Velum	0-2	0-2	0-2
Oropharynx	n.v.	0-2	n.v.
Zungengrund (Tongue base)	0-2	n.v.	n.v.
Epiglottis	0-2	0-2	n.v.

Obstruktionsgrad (Index):

0 = Keine Obstruktion

1 = Partielle Obstruktion

2 = Vollständige Obstruktion, Kollaps

n.v. = nicht vorhanden

Tabelle 8. **NOHL-Klassifikation nach Vicini et al. (2012)**

Lokalisation	Nase (statische Obstruktion)	Oropharynx	Hypopharynx	Larynx a = supraglottisch b = Glottisebene
Grad des Kollapses (Index)	1-4	1-4	1-4	Kollaps (+/-)

Grad des Kollapses (Index):

1 = 0-25%

2 = 25-50%

3 = 50-75%

4 = 75-100%

Die S3-Leitlinie der DGSM gibt keine Empfehlung bezüglich der Verwendung einer bestimmten Beschreibungssystematik ab. Mehrere europäische Forschungsgruppen stellen in ihrem gemeinsamen Positionspapier (De Vito et al., 2014) fest, dass eine Standardklassifikation bisher fehlt. Das von den Autoren geforderte Modell sollte die

Möglichkeit bieten, die anatomische Ebene („level“), den Schweregrad („severity“) und die räumliche Konfiguration („pattern, direction“) der Obstruktion zu berücksichtigen. Keine Einstimmigkeit kann bezüglich der Anzahl der untersuchten Ebenen und der Nomenklatur des Schweregrades gefunden werden. Für letztere konkurrieren Konzepte wie die indexbasierte Zustandsbeschreibung (kein Kollaps / partieller Kollaps / totaler Kollaps) im Falle der VOTE-Klassifikation (s. Tabelle 7) gegen semiquantitative Systeme (Prozentbereiche) wie im Falle der NOHL-Klassifikation (s. Tabelle 8).

1.7. Zielsetzung

Die Effektivität aller operativer Therapien bei OSA hängt entscheidend von der Art und der Lokalisation der zugrundeliegenden Obstruktion ab. Die Probleme der Paarung von Obstruktionsmustern mit den optimalen chirurgischen Therapien resultieren in nach wie vor bestehenden Therapieversagern, und haben im Gegenzug zu einer Reihe von Untersuchungstechniken und konkurrierender Klassifikationen der oberen Atemwegsobstruktion geführt. Die medikamenteninduzierte Schlafendoskopie ist ein im Rahmen der OSA-Diagnostik etabliertes Verfahren, dessen Durchführung jedoch in der Praxis sehr unterschiedlich gehandhabt wird. Die Auswahl, Dosierung und Überwachung der Sedativa und Hypnotika folgen, ebenso wie der Modus der Befunddokumentation, meist klinikeigenen Spezifikationen. Eine Standardisierung dieser Modalitäten fand bisher nicht statt. Heutige Anästhesieregimes sind grundsätzlich in der Lage, Hypnotika unter Berücksichtigung der Pharmakokinetik und relevanter Patienteneigenschaften individuell-kontrolliert zu dosieren. Gleichzeitig kann während der Behandlung der Sedierungseffekt auf Ebene des ZNS registriert werden. Dies schafft die Grundvoraussetzungen, um in der vorliegenden Studie eine Dosis-Wirkungs-Beziehung der Veränderungen des Obstruktionsmusters von OSA-Patienten unter DISE relativ zur Sedierungstiefe zu untersuchen. Ein sekundäres Studienziel ist die Festlegung einer Hypnotikadosierung, unter welcher eine ausreichende Sedierung zur zuverlässigen Festlegung der Therapieoptionen durch den Unterscher ermöglicht wird. Ferner sollen

sicherheitsrelevante Aspekte bei Durchführung der Prozedur in einem ambulanten Setting untersucht werden.

2. Material und Methodik

2.1. Anmeldung, Ethikvotum, Publikation

Zur Durchführung der vorliegenden Studie liegt ein positives Votum der Ethikkommission der Fakultät für Medizin der Technischen Universität München (Aktenzeichen 5782/13) vor. Die Studie ist unter der Kennziffer NCT02588300 auf der Internetplattform ClinicalTrials.gov registriert.

Das Manuskript wurde im Oktober 2016 zur Publikation bei der Zeitschrift „Sleep and Breathing“ (Springer Nature Switzerland AG) eingereicht und am 31. März 2017 online veröffentlicht (Heiser et al., 2017).

2.2. Ein- und Ausschlusskriterien

Alle eingeschlossenen Teilnehmer wurden im Zeitraum März 2013 bis April 2014 im Schlaflabor der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München vor Studienteilnahme polysomnografisch untersucht. Alle Teilnehmer leiden unter einer obstruktiven Schlafapnoe nach den Diagnosekriterien des ICSD-3 (2014). Eine schriftliche Einwilligung zur Studienteilnahme liegt für sämtliche Teilnehmer vor. BMI und AHI aller Teilnehmer sind bekannt. Ein Einschluss in die Studie konnte nur nach mindestens einem frustran verlaufenen Versuch einer PAP-Behandlung erfolgen. Die Prozedur hatte, da alle Teilnehmer auch OSA-Patienten sind, neben der wissenschaftlichen Fragestellung einen dezidiert diagnostisch-therapeutischen Charakter. Der Hals-Nasen-Ohren-Arzt (HNO) sollte in der Lage sein, am Ende der DISE eine individualisierte Therapieempfehlung zu formulieren.

Grundsätzlich ausgeschlossen wurden Minderjährige, Schwangere, Personen mit einem BMI vom mehr als 35 kg/m² und Personen mit bekannter COPD. Ferner sind alle Personen mit stattgehabten Operationen an Mund, Kopf, Hals oder Nacken innerhalb der letzten drei Monate sowie bei Verdacht auf akute Infektion ausgeschlossen worden. Aufgrund der noch unklaren prognostischen Bedeutung der OSA im Alter sind Personen

älter als 75 Jahre nicht berücksichtigt worden. Weitere Ausschlusskriterien sind im Rahmen der Anästhesierisikoaufklärung in der Prämedikationsambulanz der Klinik für Anästhesiologie des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München abgeklärt worden. Hierzu gehören schwere Allgemeinerkrankungen im Sinne einer Risikoklassifikation der American Society of Anaesthesiologists (ASA) von III und größer (ASA House of Delegates/Executive Committee, 2014), Alkoholabusus von mehr als 60g Ethanol pro Tag (alternativ mehr als 150g Ethanol pro Woche), Drogenkonsum und chronische Einnahme von Sedativa.

2.3. Untersuchungsbedingungen

Alle Untersuchungen wurden ambulant durchgeführt. Der Durchführung der DISE ist seitens der durchführenden Untersucher nur zugestimmt worden, wenn eine präinterventionelle Nüchternheit gemäß aktuell gültiger Leitlinie des American Society of Anesthesiologists Committee (2011) glaubhaft vorlag. Vor Beginn der Untersuchung ist die Einwilligung zur Studienteilnahme sowie die Anästhesieaufklärung einschließlich der Belehrung bezüglich des Verhaltens nach ambulanten Eingriffen auf Vollständigkeit und Gültigkeit geprüft worden.

Alle Teilnehmer sind in einem für die Schlafendoskopie eigens eingerichteten Behandlungsraum untersucht worden. Standardisierte Vorkehrungen zur Abschirmung der Teilnehmer vor unerwünschten externen Stimuli umfassen abgedunkelte Fenster, Reduzierung der Beleuchtung auf ein notwendiges Minimum sowie eine Raumklimatisierung. Ein- und Ausgänge sind teils verschlossen und außen mit Hinweisschildern versehen worden. Die Zahl der im Untersuchungsraum anwesenden Personen wurde streng reglementiert. Dienstliche und private Telefone sowie Piepser sind stumm- beziehungsweise ausgeschaltet, Festnetzgeräte vollständig entfernt worden.

Alle Teilnehmer sind zunächst auf einem Untersuchungstisch in Rückenlage mit erhöhtem Oberkörper gelagert worden, ein Kopfkissen ist je nach individueller Schlafgewohnheit angepasst worden. Eine Venenverweilkanüle (B. Braun AG, Melsungen, BR Deutschland) ist jedem Teilnehmer durch den Anästhesisten

vorzugsweise an der rechten oberen Extremität platziert worden. Alle Teilnehmer bekamen ein Headset-Mikrofon zur Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen.

2.4. Anästhesiearbeitsplatz

Der Arbeitsplatz wurde gemäß der Empfehlungen der Deutschen Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin und des Berufsverbandes Deutscher Anästhesisten (2013) ausgestattet. Über einen Datex-Ohmeda[®] S/5 (Modell F-CM1-04) Anästhesiemonitor (GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finnland) sind 3-Kanal EKG, Herzfrequenz, nichtinvasive Blutdruckmessung im 10 min. Intervall und die Sauerstoffsättigung überwacht worden. Der EKG-Signalton wurde während der Untersuchung ausgeschaltet, die untere Alarmgrenze der Sauerstoffsättigung auf 79% festgelegt. Die übrigen Monitoralarms wurden im Sinne eines möglichst ungestörten Untersuchungsverlaufs auf die Signalisierung vitaler Bedrohungen eingestellt. Ein Narkoserespirator Typ Aestiva/5[®] (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finnland) stand im Falle einer Notfallbeatmung bereit. Gängige Notfallmedikamente, Intubationsutensilien, und Defibrillator sind im Untersuchungsraum stets verfügbar gewesen. Der Ausbildungsstand des anwesenden Anästhesisten entsprach in jeder Untersuchung dem Facharztstandard. Selbstklebende „Entropy EasyFit Sensor[®]“ Einwegelektroden (GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finnland) sind nach sanftem Abrieb der Stirn angeheftet worden. Die Aufzeichnung der Vitalparameter über die serielle Schnittstelle des Anästhesiemonitors erfolgte auf eine eigens angepasste Software auf einem Ideapad[®] Laptop (Lenovo, Beijing, China).

2.5. Sedierungsregime

Im Rahmen der Studie wurde die DISE, in Einklang mit aktuellen Konsensempfehlungen (De Vito et al., 2014), mit Propofol als Monosubstanz durchgeführt. Propofol wird erstmals 1986 im Vereinigten Königreich zugelassen und ist seit 1996 in der BRD erhältlich. In Industrieländern hat es sich als Standardhypnotikum zur Narkoseeinleitung etabliert. Aufgrund seiner kurzen Wirkzeit, guten Steuerbarkeit und allgemein guten

Verträglichkeit wird es bei einer Vielzahl ambulanter Interventionen angewandt, bei welchen eine Sedierung ohne Atemwegssicherung durchgeführt werden soll (Wehrmann et al., 1999).

Die Pharmakokinetik von Propofol als Injektionshypnotikum ist beim Erwachsenen (Bailey et al., 1996; Gepts et al., 1987) wie auch bei Kindern (Marsh et al., 1991) eingehend untersucht. Hierauf basierend sind heute gebräuchliche Modelle zur Kalkulation computerkontrollierter Infusionsschemata, darunter die TCI, entwickelt worden. Deren Ziel ist die Infusion und Aufrechterhaltung einer konstanten Zielkonzentration. Diese kann entweder für das Blutplasma oder (sofern das gewählte Berechnungsmodell dies zulässt) für den Effektor festgelegt werden. Alle bekannten Modelle für Propofol basieren auf gemeinsamen pharmakokinetischen Grundüberlegungen. Drei definierte, vereinfachte Verteilungsvolumina (V_1 , V_2 , V_3) werden festgelegt, die sich im Wesentlichen durch die Geschwindigkeit der Umverteilung unterscheiden. Das „zentrale“ Kompartiment ist das Blutvolumen, in welches die intravenöse Bolusgabe erfolgt (V_1). Alle Berechnungsmodelle setzen eine unmittelbare Umverteilung in V_1 voraus. Für V_2 und V_3 werden, je nach Modell, patientenspezifische Kovariablen wie Größe, Gewicht, Alter und Geschlecht berücksichtigt. Diese fließen teils in die Berechnung bzw. Festlegung der jeweiligen Verteilungsvolumina, teils in die Bestimmung der Clearance ein. Ein zusätzliches, virtuelles Kompartiment kann zudem den Effektor repräsentieren. Diesem wird kein eigenes Volumen, sondern nur eine Transferkonstante (k_{e0}) zugeordnet. Letztere bestimmt die Austauschgeschwindigkeit mit V_1 und ermöglicht etwa die Eingabe einer Effektkonzentration. Die Berechnungskomponenten zweier klinisch gängiger Modelle nach Marsh et al. (1991) und Schnider et al. (1998) sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9. Vergleich etablierter TCI Modelle

Parameter	Marsh et al. (1991)	Schnider et al. (1998)
Kompartimente (Verteilungsvolumina)	Volumen	Volumen
<ul style="list-style-type: none"> • Zentrales K. (V1) • „schnelles“ K. (V2) • „langsameres“ K. (V3) 	228 ml/kgKG 463 ml/kgKG 2893 ml/kgKG	Konstante = 4,27 l $18,9 + (-0,391 * (\text{Alter} - 53))$ l Konstante = 238 l
Elimination (k_{10})	Konstante = 0,119 min ⁻¹	Abhängig von TBM, LBM, Alter und Größe
Gesamtgewicht (TBM)	Berücksichtigt	Berücksichtigt
„Lean Body Mass“ (LBM)	Nicht berücksichtigt	Für die Berechnung der Clearance berücksichtigt
Alter	Nicht berücksichtigt	Berücksichtigt
Größe	Nicht berücksichtigt	Berücksichtigt
Geschlecht	Nicht berücksichtigt	Berücksichtigt (in LBM Berechnung)
Effektkonzentration	Im klassischen Modell nicht möglich	Möglich

Alle Berechnungsmodelle weisen Limitationen auf, die, je weiter die bekannten Kovarianten sich in physikalische und physiologische Extrembereiche hinein bewegen, an Relevanz zunehmen. Säuglinge und (Klein-)Kinder werden durch keines der oben genannten Modelle adäquat repräsentiert, da das zentrale Kompartiment, relativ zum Körpergewicht, größer ist. Ein adultes Infusionsregime kann in einer Unterdosierung insbesondere in der Einleitungsphase resultieren. Längere Infusionsdauer kann bei Säuglingen/Kindern, aufgrund erhöhter Clearance, zur Unterdosierung führen, während umgekehrt im Alter, aufgrund reduzierter Clearance, das Risiko einer progressiven Überdosierung besteht. Bei adipösen Personen verabreicht das Schnider-Modell, das die „Lean-Body-Mass“ (LBM) mitberücksichtigt, eine über die gesamte Infusionszeit vergleichsweise niedrigere Propofol-Gesamtmenge. Das Schnider-Modell hat bei Anwendung im Rahmen einer DISE bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe den

Vorteil eines (relativ zu anderen Modellen) eher klein berechneten, zentralen Kompartiments. Der initiale Bolus fällt daher bei Beginn der Infusion deutlich kleiner aus als im Marsh-Modell.

Ein zentraler Aspekt des Studienprotokolls ist die kontrollierte Überführung des Teilnehmers in drei festgelegte Sedierungsniveaus unter Vermeidung akzidenteller Überdosierungen, welche einen entscheidenden Einfluss auf den Tonus etwa der Zungengrundmuskulatur und somit störenden Einfluss auf das Obstruktionsmuster ausüben könnten. Für eine besonders gut steuerbare Sedierungstiefe bietet sich daher die Applikation von Propofol mittels TCI an. Hiermit kann eine Hypnotikaüberdosierung zu Beginn der Prozedur, etwa durch einen zu großzügig berechneten Initialbolus, zuverlässig vermieden werden. Im Falle einer Überdosierung wäre das explizite Ziel, den Teilnehmer langsam einschlafen zu lassen, irreversibel konterkariert. Eine Wiederholung der Untersuchung ist am selben Tag aus diagnostischen und methodischen Gründen ausgeschlossen und die Wiedervorstellung an einem anderen Tag dem Teilnehmer kaum vermittelbar. Auf die Festlegung der Dosierung nach Effektkonzentration (C_e) ist bewusst verzichtet worden. Alle etablierten Modelle haben das Ziel einer möglichst raschen Erlangung der durch den Anwender vorgegebenen C_e . Dies hätte ebenfalls einen zu großzügig bemessenen, unerwünschten Initialbolus zur Folge.

Die Infusion von Propofol[®]-Lipuro 10 mg/ml (B. Braun AG, Melsungen, BR Deutschland) erfolgte über einem Perfusor des Typs Alaris Asena PK mkIII[®] (Becton Dickinson, Franklin Lakes, NJ USA). Die initiale Target-Plasmakonzentration (C_{pt}) ist, in Anlehnung an bestehende Voruntersuchungen (Roblin et al., 2001), auf 2,0 µg/ml eingestellt worden und anschließend alle 90 Sekunden um 0,1 µg/ml erhöht worden. Erst nach Ablauf der ersten 90 Sekunden wurde das flexible Endoskop eingeführt, der Patient nun in eine flachere Rückenlage versetzt und zum Schließen der Augen aufgefordert.

2.6. Neuromonitoring

Essenzielle Bestandteile der Allgemeinanästhesie sind Hypnose, Analgesie und, bei Bedarf, Muskelrelaxation. Eine der Hauptaufgaben des Anästhesisten ist die fortlaufende

Überprüfung und Anpassung dieser Qualitäten an die Erfordernisse des chirurgischen Eingriffes und der Patienteneigenschaften. Eine Einflussnahme auf jede einzelne Komponente geschieht, unter anderem, durch eine Vielzahl von Medikamenten. Die Hauptwirkung dieser Substanzen ist in aller Regel mit kardiozirkulatorischen, respiratorischen, neurologischen oder weiteren Nebenwirkungen vergesellschaftet. Um die Folgen einer Unter- ebenso wie einer Überdosierung zu vermeiden, werden alle anästhesierelevanten Organsysteme umfassend überwacht. Für das Monitoring der Atmung/Beatmung, des Herz-/Kreislauf-Systems und der Muskelrelaxation stehen heute zahlreiche etablierte Verfahren zur Verfügung. Das Zentralnervensystem als das Effektororgan aller Hypnotika entzog sich jedoch lange Zeit einem direkten Messverfahren. An dessen Stelle wurde, zur Abschätzung der Bewusstseinsbeeinträchtigung unter Narkose, von Guedel (1937) eine Stadieneinteilung anhand beobachteter klinischer Parameter und Prüfung vegetativer Reflexe vorgestellt. Eine bekannte Abwandlung dieses Grundkonzepts ist der „PRST-Score“ nach Evans (Rosen und Lunn, 1987). Letzterer bedient sich der Summation einer Reihe klinischer Parameter als Prädiktoren der Narkosetiefe. Da im Rahmen moderner Anästhesien üblicherweise hochselektive Substanzen für Hypnose, Analgesie und Muskelrelaxation kombiniert werden, erweisen sich klinische Scores zunehmend unvereinbar mit der tatsächlich beobachteten Reaktion des Patienten (Russell, 1989). Retrospektive Analysen von Awarenessfällen offenbaren zudem deren Limitationen bei der Früherkennung intraoperativer Wachheit (Moerman et al., 1993). Die bekannten Veränderungen des EEG im Schlaf (Davis et al., 1937) und unter Gabe von Anästhetika (Berger, 1931; Gibbs et al., 1937) werden als eine bevorzugte Methode zur Messung der Narkosetiefe betrachtet. Der intraoperativen Anwendung eines elektrophysiologischen Monitorings stand jedoch lange Zeit eine sehr aufwändige und umständliche Handhabung, eine hohe Fehleranfälligkeit sowie hohen Kosten im Wege. Erst mit Einführung leistungsfähiger Mikrocomputer begann die Entwicklung kompakter, OP-tauglicher Geräte. Als erstes kommerzielles Produkt wird 1992 die „Bispectral Index Scale[®]“ (Medtronic plc, Dublin, Irland) vorgestellt, die Zulassung in den USA erfolgt 1996. Funktionsprinzip des proprietären BIS-Algorithmus ist die Interpretation eines digitalisierten und gefilterten,

artefaktbereinigten EEG-Signals. Die Hauptkomponenten der Berechnung sind der Anteil erkannter, charakteristischer Burst-Suppression Signale (Nullaktivität) und die Analyse des Power- und Phasenspektrums in vorselektierten Frequenzbereichen anhand eines empirischen Normmodells (Rampil, 1998). Glass et al. (1997) können für Propofol und Midazolam eine gute Korrelation der BIS mit den seinerzeit gängigen klinischen Sedierungskriterien nachweisen. Gan et al. (1997) zeigen in einer randomisiert-kontrollierten Studie für die Allgemeinanästhesie unter BIS-Monitoring eine signifikant niedrigere Propofoldosierung und einen signifikant höheren Anteil orientierter Patienten bei Aufnahme im Aufwachraum. Clark et al. (2009) beobachten bei Gabe von Propofol unter BIS-Monitoring während Bronchoskopien eine kürzere postinterventionelle Erholungsphase und eine signifikant bessere Gesamtverträglichkeit der Prozedur. Im Rahmen der DISE beschreiben De Vito et al. (2011) eine erhöhte Gefahr eines akuten oberen Atemwegkollapses, wenn Propofol als Bolusgabe anstatt als kontinuierliche Infusion erfolgt. Babar-Craig et al. (2012) vergleichen BIS-Werte unter DISE mit jenen einer Kontrollgruppe unter Polysomnografie und stellen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Gruppen fest. Während für das BIS-Monitoring unter DISE inzwischen einige Untersuchungen vorliegen, existieren keinerlei Daten für konkurrierende Verfahren wie Narcotrend® (MonitorTechnik, Bad Bramstedt, BR Deutschland) oder Entropy® (GE Healthcare Finland Oy, Helsinki, Finnland).

Das 2003 ursprünglich von Datex-Ohmeda™ (Helsinki, Finnland) auf dem Markt eingeführte M-Entropy® Modul bedient sich einer, verglichen mit BIS, ähnlich gearteten EEG-Analyse. Hierbei wird unter anderem das Maß der „Unordnung“ bekannter EEG-Muster innerhalb eines variabel angepassten Zeitfensters und definierten Frequenzspektrums sowie das Vorliegen von Burst-Suppression Anteilen gewichtet. Im Unterschied zu anderen Methoden zeigt die Entropie zwei Indexwerte, genannt „Response Entropy“ (RE) und „State Entropy“ (SE), an. Die RE wird als dimensionslose Zahl (0 bis 100) dargestellt, die Spanne der SE liegt hingegen zwischen 0 und 91. Die SE umfasst ein Frequenzband von 0,8 Hz bis einschließlich 47 Hz, die RE nur bis einschließlich 32 Hz. Das Herausfiltern des Frequenzbereiches zwischen 32 und 47 Hz

ermöglicht die Vermeidung eines Großteils der Störeinflüsse, welche durch das EMG verursacht werden.

Schmidt et al. (2004) haben eine Übereinstimmung von 88% für die Messwerte der State Entropy zwischen 91 und 80 in Relation zur BIS (100–85) festgestellt. Für den SE-Bereich, der für die Allgemeinanästhesie angestrebt wird (SE = 59–30), liegt die Übereinstimmung bei 84% relativ zur BIS-Referenz (65–40).

Vanluchene et al. (2004) untersuchen die Vorhersagequalität von SE und BIS bei langsam ansteigender TCI-Effektortkonzentration von Propofol mit und ohne Komedikation mit einem Opioid (Remifentanyl). Hierbei sollte die Güte der beiden Verfahren bezüglich des Monitorings eines medikamenteninduzierten Bewusstseinsverlustes, oder „Loss of Response“ (LOR) untersucht werden. Die beobachteten Unterschiede zwischen BIS und SE erwiesen sich als statistisch nicht signifikant. In ihrer Schlussfolgerung bezeichnen sie alle genannten Messverfahren (BIS, RE, SE) als zuverlässige Indikatoren, insbesondere wenn ein verbales (anstelle eines schmerzbasierten) Assessments des LOR zur Grundlage genommen wird.

Zur Güte der Entropie als Narkosemonitoring unter Sedierung in einem ambulanten oder interventionellen Setting gibt es bis heute keine Studien. Hauptaugenmerk des Verfahrens ist die Überwachung der Allgemeinanästhesie.

Klinische Sedierungskriterien wurden im Studiendesign nicht berücksichtigt. Neben deren geringer Aussagekraft hätten häufige Manipulationen am Patienten zu Untersuchungszwecken, ebenso wie Versuche verbaler Kontaktaufnahme, den ohnehin delikaten Vorgang einer flexiblen nasalen Endoskopie, zumal unter bewusstem Verzicht auf eine Lokalanästhesie der Nasenschleimhäute, empfindlich gestört. Für das Monitoring der Sedierungstiefe ist deshalb ein EEG-basiertes Verfahren favorisiert worden. Zu diesem Zweck ist ein E-Entropy® (GE Healthcare, Helsinki, Finland) Modul verwendet worden. In dieser Studie ist die RE, aufgrund des erwarteten Vorkommens orofazialer Spontanbewegungen während der Endoskopie, nicht berücksichtigt worden. Die Aufzeichnung der Messwerte erfolgte über eine von der Klinik für Anaesthesiologie der TUM eigens entwickelten Linux-basierten Software auf einem Ideapad® Notebook

(Lenovo, Beijing, China). Über die serielle Schnittstelle des Anästhesiemonitors können zudem die periphere Sauerstoffsättigung, der nichtinvasive Blutdruck sowie die Herzfrequenz synchron mitaufgezeichnet werden.

Die Festlegung der Sedierungstiefe gemäß SE-Indexwert erfolgt in Anlehnung an die vom Hersteller empfohlenen Bereiche (s. Tabelle 10).

Tabelle 10. Interpretation der SE gemäß „Quick Guide Entropy“ (GE Healthcare, 2016)

Sedierungstiefe im Studiendesign	Indexwert SE	Herstellerangabe
Leicht (LS)	91 – 80	Wach
Mittel (MS)	80 – 60	Wach
Tief (DS)	< 60	Geringe Wahrscheinlichkeit einer Erinnerung

2.7. Durchführung der DISE

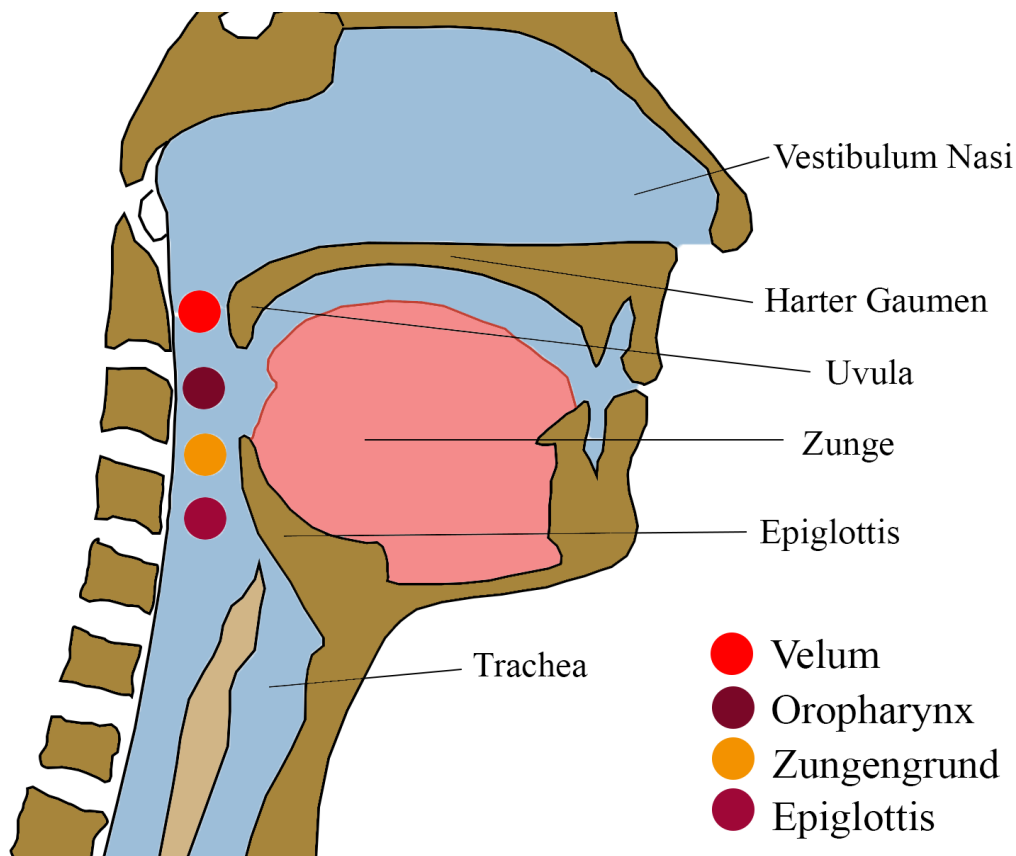
Die medikamenteninduzierte Schlafendoskopie wurde bei allen Teilnehmern von einem Facharzt für HNO durchgeführt.

Nach Beginn der Propofolinfusion und Einführen des flexiblen Endoskops (Karl Storz SE & Co. KG, Tuttlingen, BR Deutschland) erfolgte das erste VOTE-Assessment bei leichter Sedierung (SE zwischen 91 und 80), im Nachfolgenden VOTE1 genannt. Alle, gemäß VOTE möglichen, vier Lokalisationen und sieben Konfigurationen der Obstruktion sind bei jedem Assessment nacheinander beurteilt worden (s. Tabelle 7). Die jeweiligen Platzierungen des Endoskops während der Beurteilung sind in Abbildung 1 angezeigt.

Nach Erreichen einer SE zwischen 80 und 60, kennzeichnend für ein Stadium mittlerer Sedierung, wurde VOTE auf allen Ebenen wiederholt (VOTE2). Ein letztes Assessment (VOTE3) erfolgte schließlich bei tiefer Sedierung (SE <60). Unabhängig der Studienziele, jedoch erforderlich zur Befunderstellung bei DISE, wurde am Ende der Untersuchung ein Esmarch-Manöver zur Simulation einer Unterkieferprotrusion durchgeführt (Battagel et al., 2005). Videoaufzeichnungen aller Schlafendoskopien sind, einschließlich der Schnarchgeräusche, auf USB-Medium zur nachfolgenden

Mitbeurteilung durch vier weitere, verblindete, HNO-Fachärzte mit Zusatzbezeichnung Schlafmedizin angefertigt worden.

Abbildung 1. Position des flexiblen Endoskops bei VOTE, Sagittalschnitt der oberen Atemwege



2.8. Ende der Schlafendoskopie

Nach Durchführung aller VOTE-Assessments und des Esmarchmanövers wurde die Propofolzufuhr gestoppt. Der Teilnehmer wurde nach kurzer Wartephase unter Beobachtung des Neuromonitorings geweckt. Eine Liege in einem benachbarten Zimmer ist bereitgestanden, um Teilnehmern bei Bedarf eine verlängerte Erholungsphase zu ermöglichen. Die Teilnehmer wurden nach der Prozedur, bei kardiorespiratorischer Stabilität und subjektivem wie objektivem Wohlbefinden, in Begleitung nach Hause entlassen.

Alle Teilnehmer wurden fortlaufend auf klinische Zeichen einer exzessiven Sedierung überprüft. Bei Vorliegen einer schweren respiratorischen Insuffizienz mit drohender

Beatmungspflichtigkeit, einer SE <50 oder Kreislaufinstabilität wurde die Sedierung vorzeitig unterbrochen und notfalls die Atmung durch Gabe von Sauerstoff und PAP via Gesichtsmaske unterstützt.

2.9. Statistische Auswertung

Messdaten wurden zur Auswertung in Microsoft™ Excel® (Microsoft Corporation, Redmond, WA) zunächst übertragen. Alter, AHI und BMI sind für jeden Teilnehmer dokumentiert worden.

Die lineare Diskriminanzanalyse wird angewandt, um die Wahrscheinlichkeit $Pr(VOTE)$ zu berechnen. Diese gibt die Wahrscheinlichkeit eines bestimmten VOTE-Ereignisses (VOTE1, VOTE2, VOTE3) relativ zum TCI-Level (C_{pt}) an. Unter Anwendung des Bayes-Theorems können Klassifikatoren die Verteilung von TCI-Levels innerhalb der jeweiligen VOTE-Ereignisse (unter Annahme einer Normalverteilung der TCI-Levels innerhalb der VOTE-Ereignisse) vorhersagen. Auf dieser Grundlage können, mit Hilfe eines Entscheidungsbaumes, C_{pt} -Bereiche mit der jeweils höchsten Wahrscheinlichkeit für VOTE1, VOTE2 und VOTE3 definiert werden.

VOTE-Ergebnisse aller Lokalisationen und Konfigurationen (s. Tabelle 7) von allen vier verblindeten Gutachtern wurden untereinander auf Interrater-Reliabilität geprüft. Grundlage für die Analyse der VOTE-Resultate ist das Votum des Gutachters mit der größten klinischen Erfahrung. Berechnet wurde die relative Häufigkeit einschließlich des 95% Konfidenzintervalls für alle Obstruktionsindizes aller Lokalisationen auf den drei definierten Sedierungsniveaus leicht (LS), mittel (MS) und tief (DS).

Lineare Regressionsmodelle mit robusten Huber-White Kovarianzschätzern ermöglichen die Zuordnung von TCI-Levels zu den jeweiligen VOTE-Assessments mit Anpassung an BMI und AHI der Teilnehmer. Sofern keine anderweitigen Angaben gemacht werden, sind normal und nichtnormal verteilte Daten als Mittelwert \pm Standardabweichung sowie als Median einschließlich der 5. und 95. Quantile angegeben. Für qualitative Daten werden absolute und relative Häufigkeitsangaben gemacht.

Alle statistischen Analysen wurden mit Hilfe der Software R[®] (R Core Team 2015, R Foundation for Statistical Computing, Wien, Österreich) durch Priv.-Doz. Dr. Alexander Hapfelmeier vom Institut für medizinische Informatik, Statistik und Epidemiologie (IMSE) der Technischen Universität München durchgeführt.

3. Ergebnisse

3.1. Teilnehmerpopulation

Insgesamt wurden 43 männliche Teilnehmer mit diagnostizierter OSA in die Untersuchung eingeschlossen. Die Werte zu Alter, Body-Mass-Index und AHI können Tabelle 11 entnommen werden.

Tabelle 11. **Übersicht der Studienteilnehmer (n=43)**

	Median [5% Quantil; 95% Quantil]
Alter (Jahre)	46,0 [27,2; 71,8]
BMI (kg/m ²)	26,0 [22,8; 32,1]
AHI (Ereignisse/h)	19,5 [5,3; 51,1]

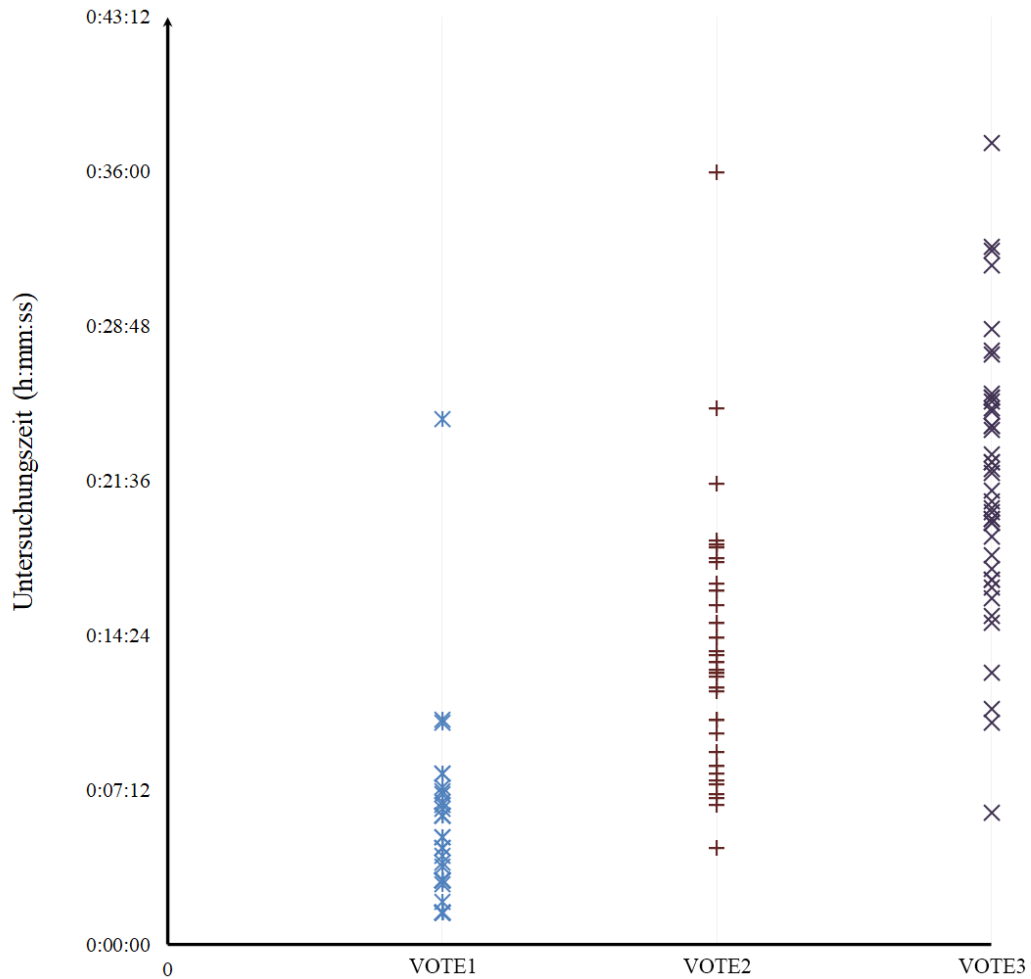
3.2. Untersuchungsdauer

Das Ende der Untersuchung wurde nach durchschnittlich 24:20 Minuten erreicht. Der Zeitpunkt ist definiert als jener Moment, an welchem der Teilnehmer auf Ansprache und leichte bis mittlere, in jedem Fall schmerzlose Berührung die Augen öffnet. Die Propofolzufuhr ist zum Zeitpunkt des letzten VOTE-Assessments (VOTE3) beendet worden. (s. Tabelle 12 und Abb. 2).

Tabelle 12. **Zeitverlauf bis zum jeweiligen VOTE-Assessment**

	Median [5% Quantil; 95% Quantil]
VOTE1	00:03:50 h [00:01:30 h; 00:10:28 h]
VOTE2	00:12:50 h [00:06:34 h; 00:24:18 h]
VOTE3	00:21:35 h [00:10:26 h; 00:32:29 h]

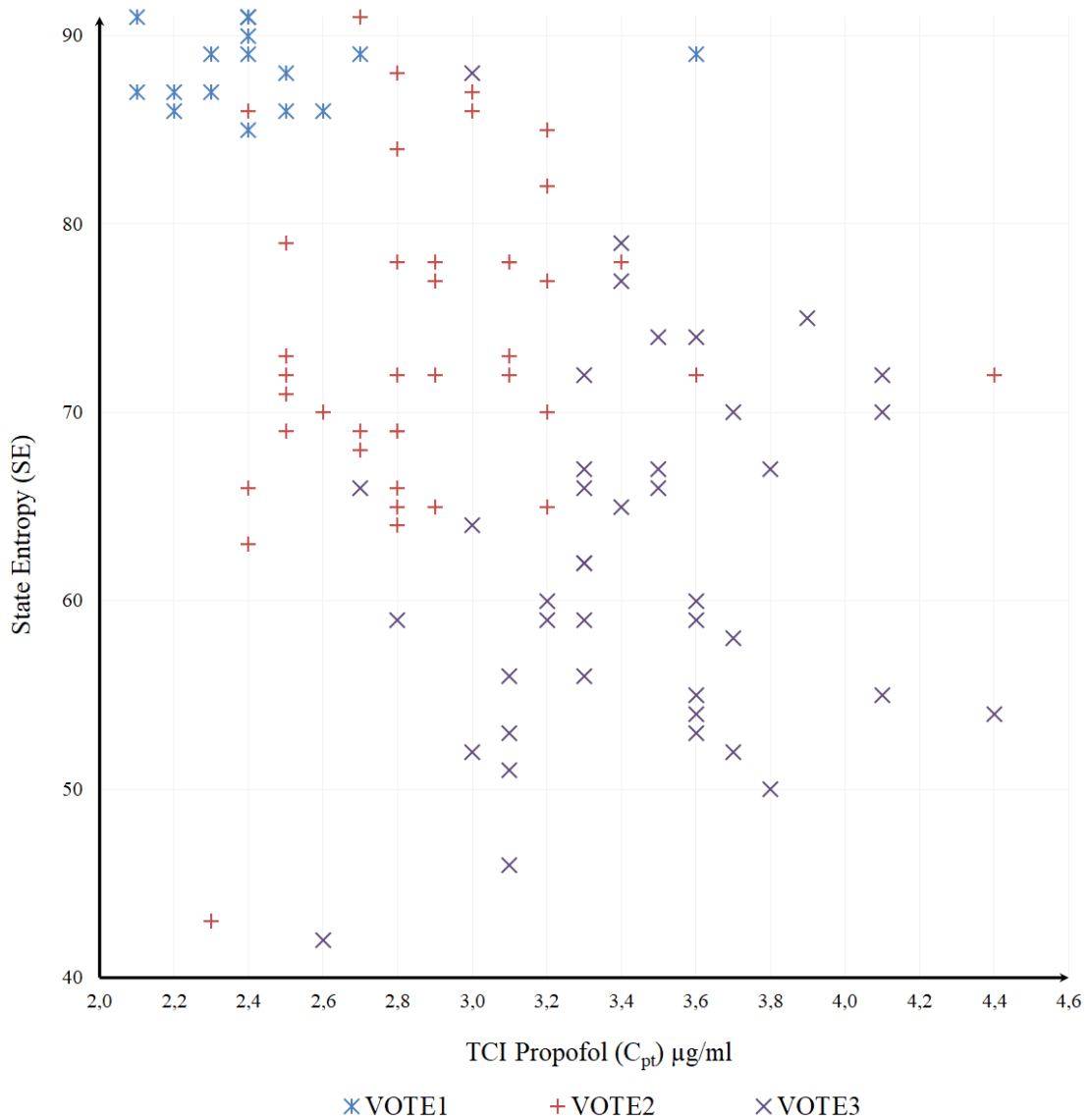
Abbildung 2. Zeitpunkt des VOTE-Assessments



3.3. Target-Plasmakonzentration

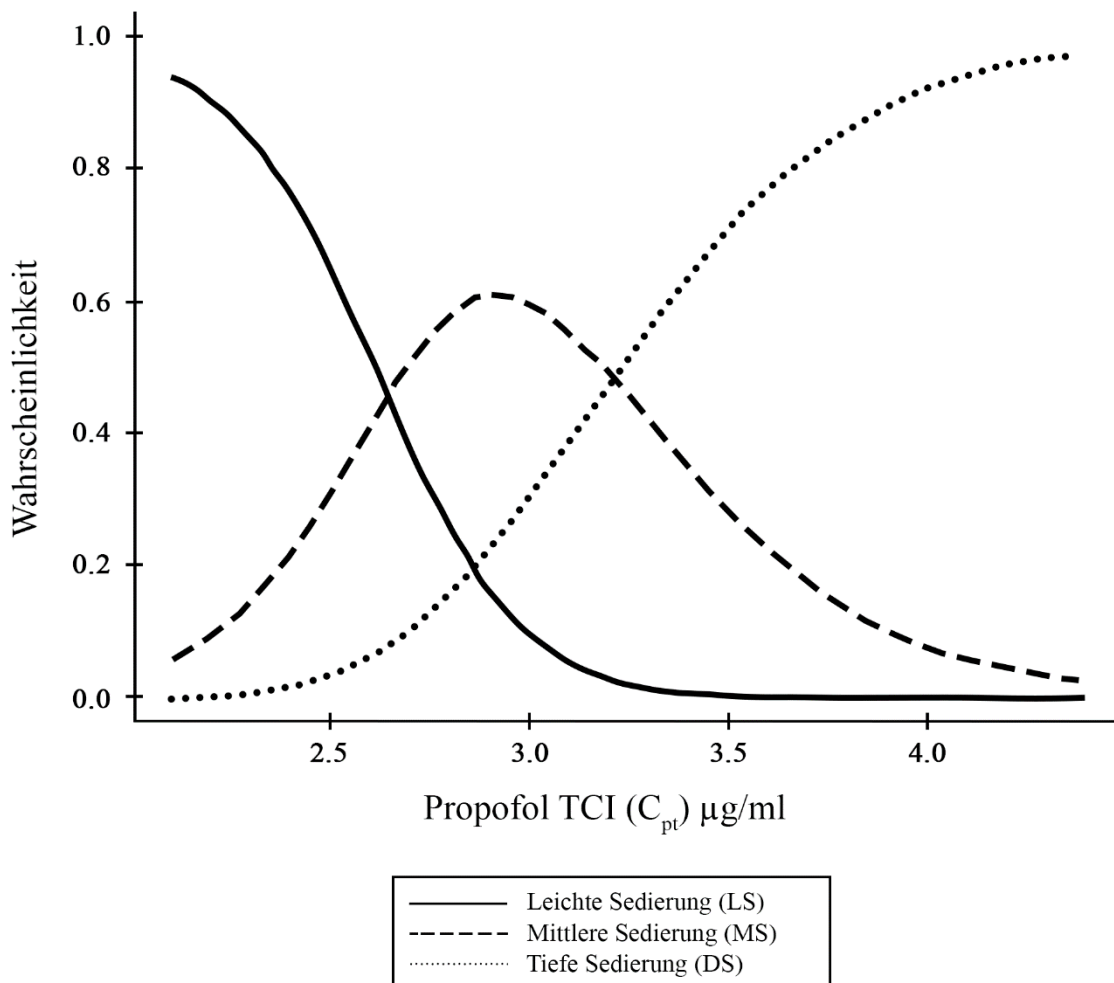
Die Mehrzahl der klassenspezifischen VOTE-Ereignisse clustern in Abbildung 3 augenscheinlich in unscharf definierten Arealen, welche sowohl relativ zur C_{pt} als auch zur SE ineinander überlappen. Die Bestimmung einer Cutoff-Plasmakonzentration, um die Bereiche der leichten (LS), mittleren (MS) und tiefen Sedierung (DS) klar voneinander abzugrenzen, erscheint hierunter methodisch schwierig.

Abbildung 3. Propofol C_{pt} relativ zur State Entropy zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3



Die lineare Diskriminanzanalyse, welche abhängig vom definierten Sedierungsniveau die Wahrscheinlichkeit eines jeweiligen VOTE-Assessments bei bekannter Target-Plasmakonzentration $Pr(VOTE)$ zu berechnen vermag, zeichnet hingegen ein weitaus schärferes Bild (s. Abb. 4).

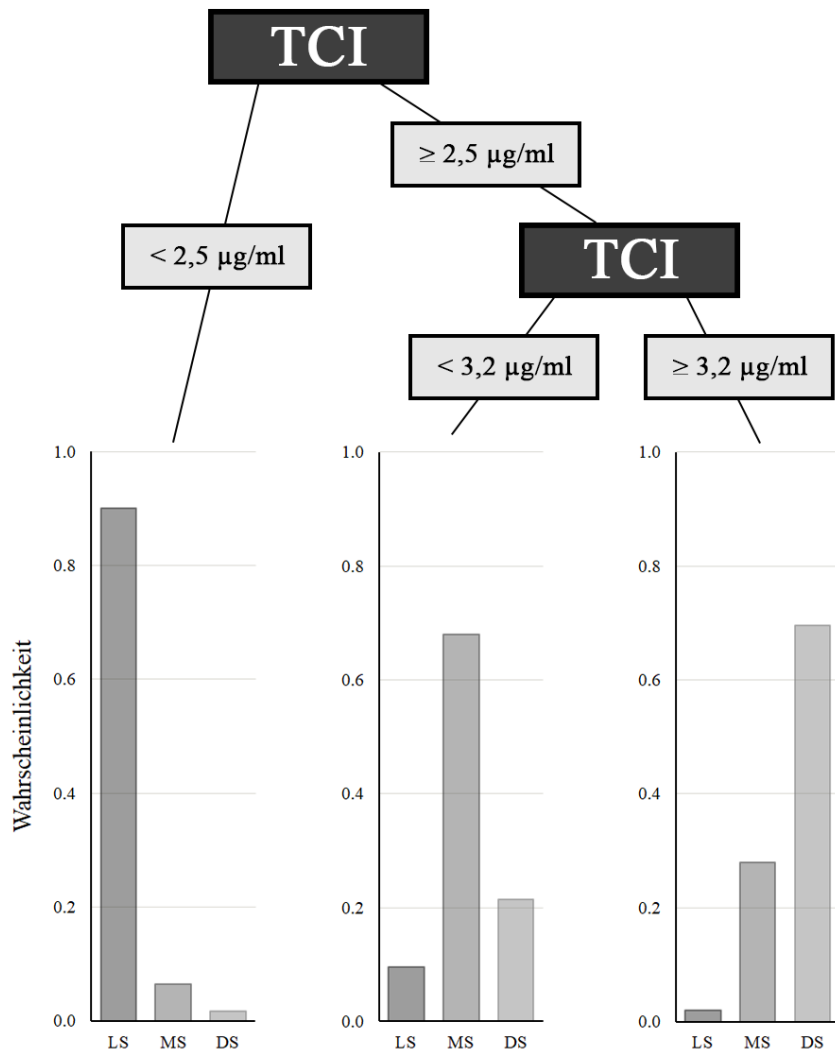
Abb. 4. Wahrscheinlichkeitsverteilung des VOTE-Assessments $\Pr(\text{VOTE})$



Das VOTE-Assessment bei leichter Sedierung (VOTE1) erfolgt demnach am wahrscheinlichsten bei einer Target-Plasmakonzentration von 2,0 $\mu\text{g/ml}$ bis 2,5 $\mu\text{g/ml}$. Für die Evaluation bei mittlerer Sedierung (VOTE2) ist die Wahrscheinlichkeit im Bereich zwischen 2,5 $\mu\text{g/ml}$ und 3,2 $\mu\text{g/ml}$ am größten. Ein Assessment bei tiefer Sedierung (VOTE3) ist ab einer C_{pt} ab 3,2 $\mu\text{g/ml}$ am wahrscheinlichsten.

Werden die oben genannten Target-Plasmakonzentrationen als Cutoff Maß für die Sedierungstiefe in einen Entscheidungsbaum eingearbeitet, so ergeben sich Wahrscheinlichkeiten für $\Pr(\text{VOTE}|\text{TCI})$, wie in Abbildung 5 dargestellt.

Abbildung 5. Entscheidungsbaum und Wahrscheinlichkeiten für Pr(VOTE|TCI)



3.4. Veränderungen des Obstruktionsmusters

Die VOTE-Klassifikation sieht einen Indexwert für das jeweilige Maß der Obstruktion vor (s. Tabelle 6) und erlaubt somit keine quantitativen Vergleiche des Schweregrades. Für die einzeln aufgeführten Lokalisationen ist in den folgenden Abbildungen die relative Häufigkeit der Konfigurationsindizes unter jeweils leichter, mittlerer und tiefer Sedierung dargestellt. Die Berechnung der statistischen Signifikanz zwischen den Sedierungstiefen bezieht sich auf das Verhältnis der Konfigurationsindizes zur jeweils nächsttieferen Sedierungsebene.

Für die Interrater-Reliabilität wurde ein sehr hohes Maß der Übereinstimmung (Cohen's Kappa > 0,85) unter allen vier Gutachtern ermittelt. Dies entspricht dem in der Literatur vorgeschriebenen Niveau für Gutachter mit Erfahrung in der Durchführung und Befundung der DISE (Vroegop et al., 2013).

Tabelle 13. Konfigurationsindizes unter VOTE-Assessment (Symbolerklärungen)

Symbol	Bezeichnung	Indexwert in VOTE
■	Keine Obstruktion	0
●	Partielle Obstruktion	1
▲	Vollständige Obstruktion	2

In Tabelle 13 finden sich die Symbolerklärungen zum VOTE-Indexwert wie er in den folgenden Abbildungen 6 bis 12 verwendet wird.

Velum

Abbildung 6. Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Velums (anteroposterior)

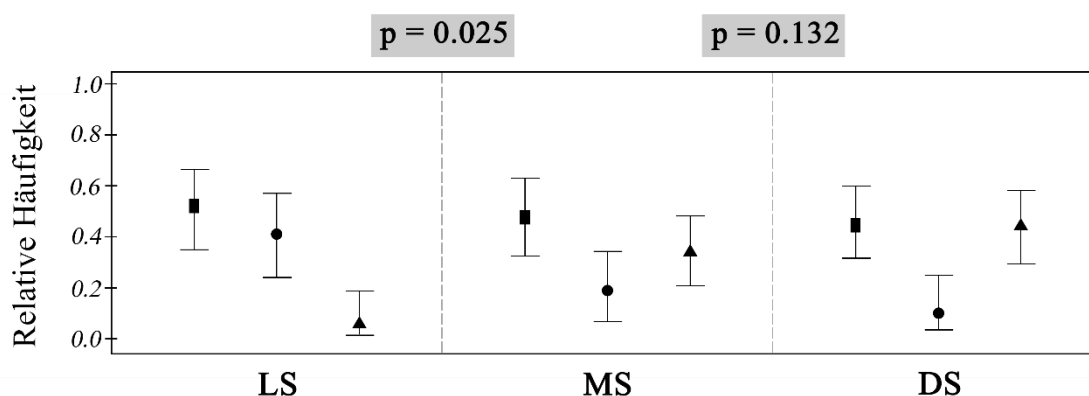


Abbildung 7. **Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Velums (lateral)**

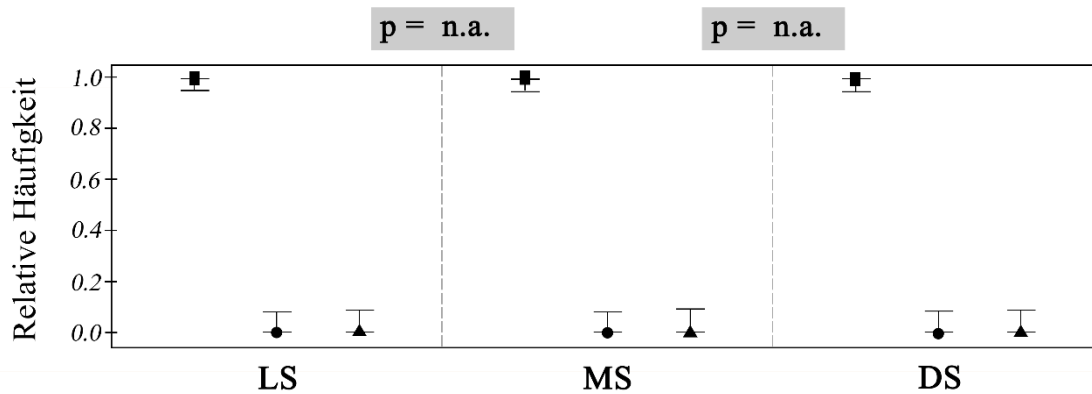
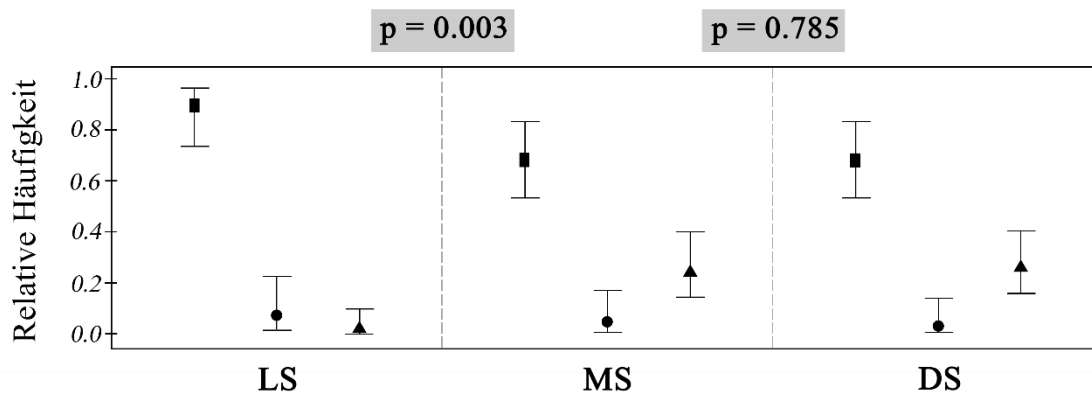


Abbildung 8. **Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Velums (konzentrisch)**



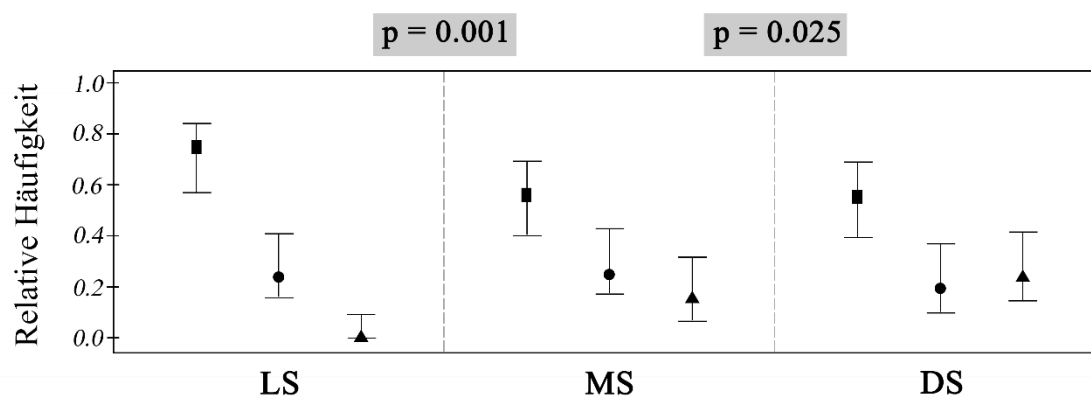
Auf Ebene des Velums findet sich in anteroposteriorer Richtung (s. Abb. 6) eine statistisch signifikante ($p = 0,025$) Veränderung zwischen leichter und mittlerer Sedierung. Bei letzterer wird eine Häufigkeitsabnahme vor allem des Indexwertes 1 (partielle Obstruktion) zu Gunsten einer vollständigen Obstruktion (Indexwert 2) beobachtet. Bei tiefer Sedierung findet sich eine weitere, statistisch jedoch nicht signifikante ($p = 0,132$) Verschiebung von der partiellen hin zur totalen Obstruktion. Der Anteil ohne Obstruktion ist in allen Sedierungstiefen annähernd gleich.

In lateraler Richtung lassen sich auf allen Sedierungsniveaus keinerlei Veränderungen der Konfiguration auf Velumebene beobachten (s. Abb. 7).

In der Zirkumferenz des Velums findet sich zwischen leichter und mittlerer Sedierung eine statistisch signifikante ($p = 0,003$) Änderung der Konfiguration (s. Abb. 8). Der Anteil ohne oder mit nur partieller Obstruktion nimmt zu Gunsten einer Zunahme einer totalen Obstruktion ab. Bei tiefer Sedierung bleibt der Anteil ohne Obstruktion annähernd gleich, der Anteil einer partiellen Obstruktion nimmt, statistisch nicht signifikant ($p = 0,785$), zu Gunsten einer vollständigen Obstruktion ab.

Oropharynx

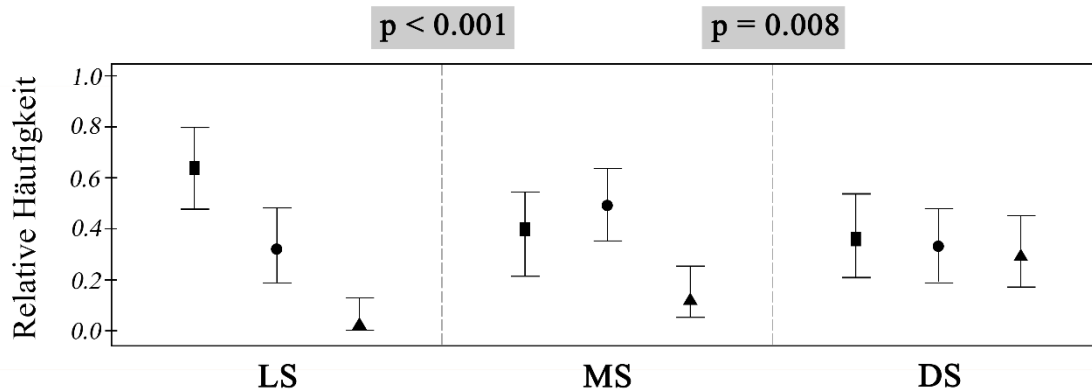
Abbildung 9. **Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Oropharynx (lateral)**



Auf Ebene des Oropharynx findet sich in lateraler Richtung eine statistisch signifikante Konfigurationsänderung sowohl zwischen leichter und mittlerer Sedierung ($p = 0,001$) als auch zwischen mittlerer und tiefer Sedierung ($p = 0,025$). Zwischen leichter und mittlerer Sedierung nimmt der Anteil ohne Obstruktion fast ausschließlich zu Gunsten einer totalen Obstruktion ab. Dieser Trend verstärkt sich weiter bei tiefer Sedierung, der Anteil einer partiellen Obstruktion bleibt hingegen in allen drei Sedierungsniveaus annähernd gleich hoch (s. Abb. 9).

Zungenrund

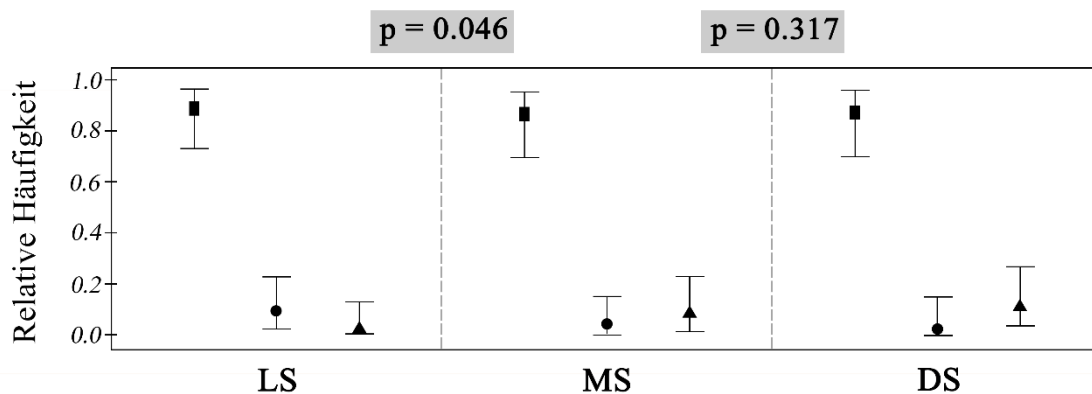
Abbildung 10. **Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Zungengrundes (anteroposterior)**



Auf Ebene des Zungengrundes findet sich in anteroposteriorer Richtung eine statistisch signifikante Konfigurationsänderung sowohl zwischen leichter und mittlerer Sedierung ($p < 0,001$) als auch zwischen mittlerer und tiefer Sedierung ($p = 0,008$). Zwischen leichter und mittlerer Sedierung nimmt der Anteil einer partiellen und totalen Obstruktion zu. Bei tiefer Sedierung nimmt der Anteil totaler Obstruktionen vor allem zu Lasten der partiellen Obstruktionen zu (s. Abb. 10).

Epiglottis

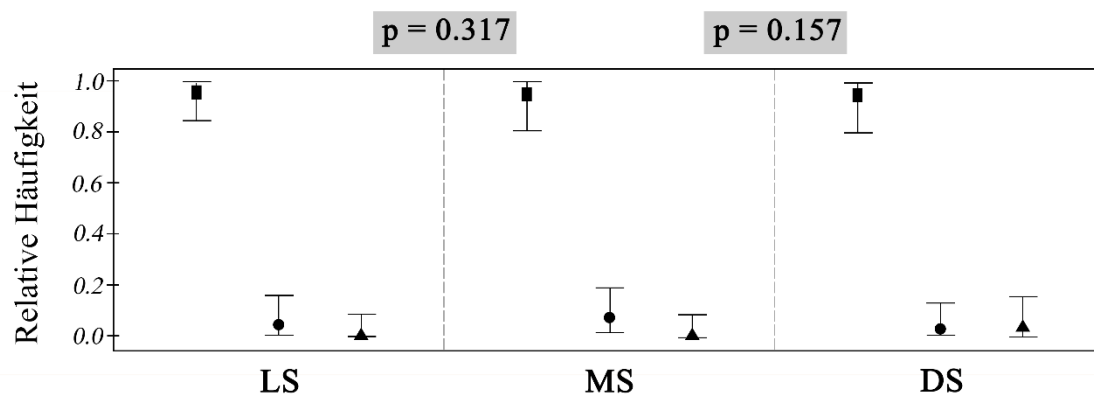
Abbildung 11. **Konfiguration der Obstruktion auf Ebene der Epiglottis (anteroposterior)**



Auf Ebene der Epiglottis findet sich, in anteroposteriorer Richtung, zwischen leichter und mittlerer Sedierung eine statistisch signifikante Veränderung der Konfiguration ($p = 0,046$). Der Anteil totaler Obstruktionen erhöht sich bei mittlerer Sedierung zu Lasten der partiellen Obstruktionen (s. Abb.11).

Die Änderungen der Konfiguration bei tiefer Sedierung sind statistisch nicht signifikant ($p = 0,317$). Es findet sich ein weiter ansteigender Anteil totaler Obstruktionen, welcher weiter zu Lasten der partiellen Obstruktionen geht.

Abbildung 12. **Konfiguration der Obstruktion auf Ebene der Epiglottis (lateral)**



In lateraler Richtung finden sich auf Ebene der Epiglottis bei keinem der drei Sedierungsniveaus ($p = 0,317$ bzw. $p = 0,157$) statistisch signifikante Veränderungen des Obstruktionsmusters.

In der Zusammenschau lassen sich die Resultate der in VOTE untersuchten Strukturen in drei Hauptkategorien unterteilen:

Die erste (I) umfasst Strukturen, welche keine Tendenz zur Veränderung unter Sedierung zeigen. Die zweite (II) zeigt Veränderungen nur zwischen leichter und mittlerer Sedierung. Die dritte (III) zeigt Veränderungen zwischen allen Sedierungsniveaus. Die Zugehörigkeit der jeweiligen Paarung Struktur/Richtung, basierend auf Tabelle 7, findet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14. Änderungsverhalten des Obstruktionsmusters relativ zur Sedierungstiefe

Struktur	Anteroposterior	Lateral	Konzentrisch
Velum	II	I	II
Oropharynx		III	
Zungengrund (Tongue base)	III		
Epiglottis	II	I	

I = $p > 0,05$ zwischen LS und MS und zwischen MS und DS

II = $p < 0,05$ zwischen LS und MS, $p > 0,05$ zwischen MS und DS

III = $p < 0,05$ zwischen LS und MS und zwischen MS und DS

3.5. Target-Controlled-Infusion

Ein weiteres Ziel der Untersuchung ist die Beleuchtung der Rolle wichtiger Einflussgrößen der obstruktiven Schlafapnoe auf die Propofoldosierung. Eine lineare Regressionsanalyse erlaubt die Bestimmung der Dosierung bei medianem BMI und AHI (vgl. Tabelle 11).

Tabelle 15. Verhältnis von Propofol-TCI C_{pt} ($\mu\text{g/ml}$) relativ zu AHI & BMI

	Regressionskoeffizient	p-Wert
VOTE (LS)	2,185	<0,001
VOTE (MS)	+0,698	
VOTE (DS)	+1,128	
AHI	+0,004	0,199
BMI	+0,001	0,939

Für den medianen AHI von 19,5 Ereignissen/Stunde und medianen BMI von 26 kg/m^2 ergibt sich eine mittlere (95% KI) Target-Plasmakonzentration bei leichter Sedierung von

2,3 µg/ml (2,2 ; 2,4), bei mittlerer Sedierung von 3,0 µg/ml (2,8 ; 3,2) und bei tiefer Sedierung von 3,4 µg/ml (3,2 ; 3,6) ($p < 0,001$).

AHI und BMI erweisen sich als unabhängige Variablen relativ zur Target-Plasmakonzentration ($p = 0,199$ resp. $p = 0,939$).

3.6. Diagnostisches Ergebnis

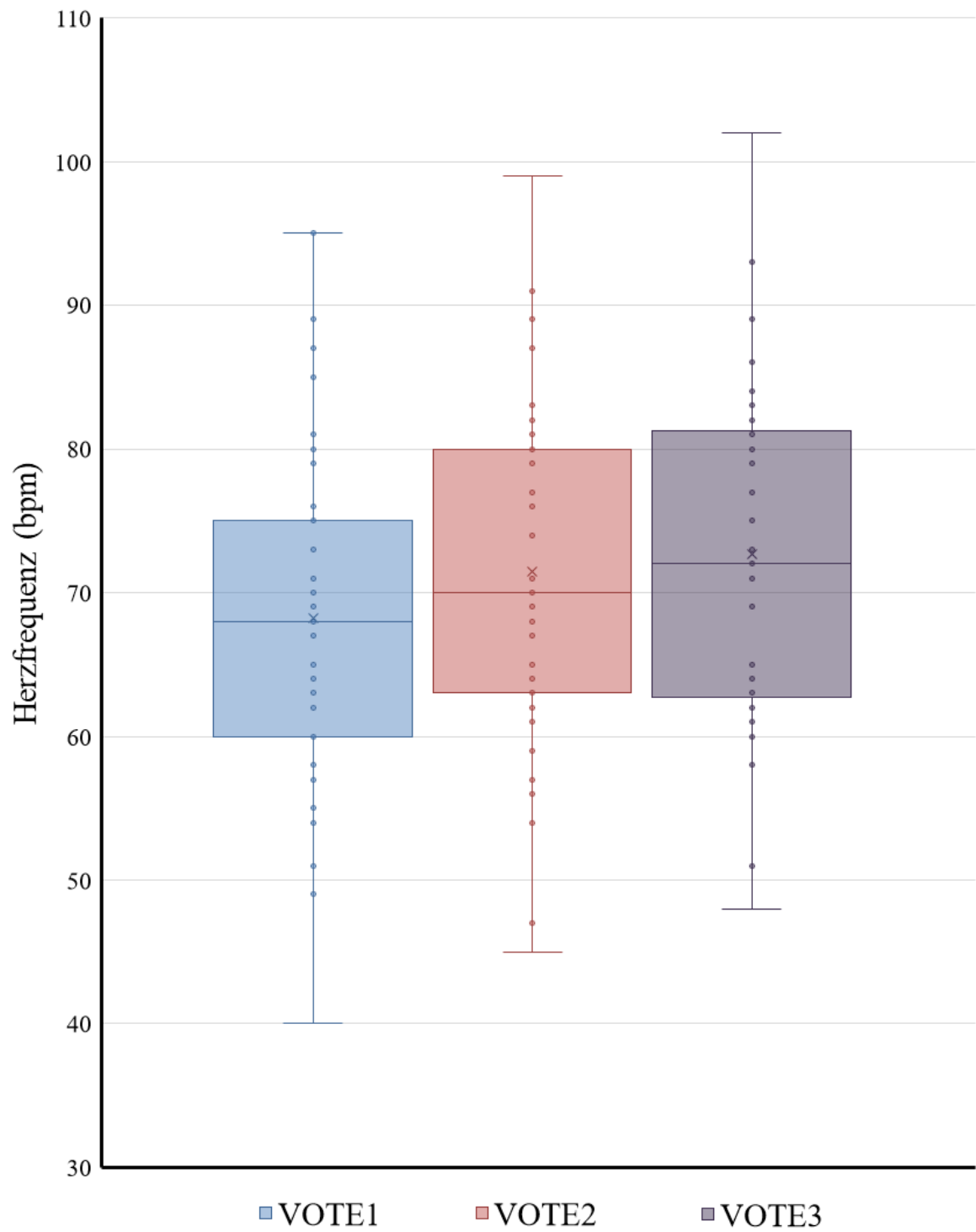
Bei allen 43 Teilnehmern war es dem untersuchenden HNO-Arzt möglich, eine endgültige Therapieempfehlung auf Grundlage des bei mittlerer Sedierung vorliegenden Obstruktionsmusters zu formulieren. Eine Vertiefung der Sedierung führte in keinem Fall zu einer Änderung der Therapieempfehlung.

3.7. Klinischer Verlauf

Herzfrequenz

Die mittlere Herzfrequenz während der Untersuchung betrug $68,2 \pm 11,7$ bpm für VOTE1, $71,5 \pm 11,9$ bpm für VOTE2 und $72,7 \pm 11,9$ bpm für VOTE3 (s. Abb. 13). Dies bedeutet eine Zunahme der mittleren Herzfrequenz um +4,8% zwischen VOTE1 und VOTE2 und um +1,7% zwischen VOTE2 und VOTE3.

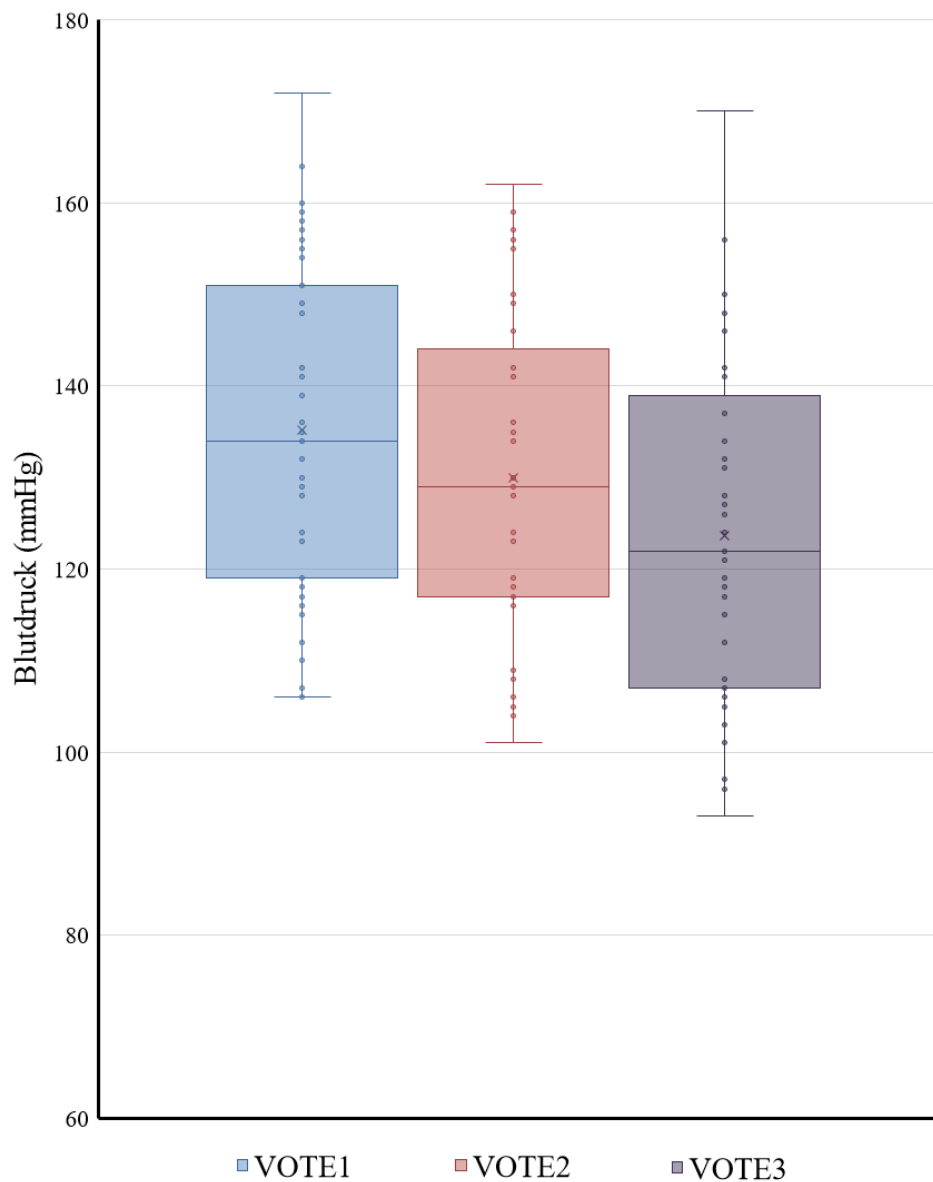
Abbildung 13. Herzfrequenz zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3



Blutdruck

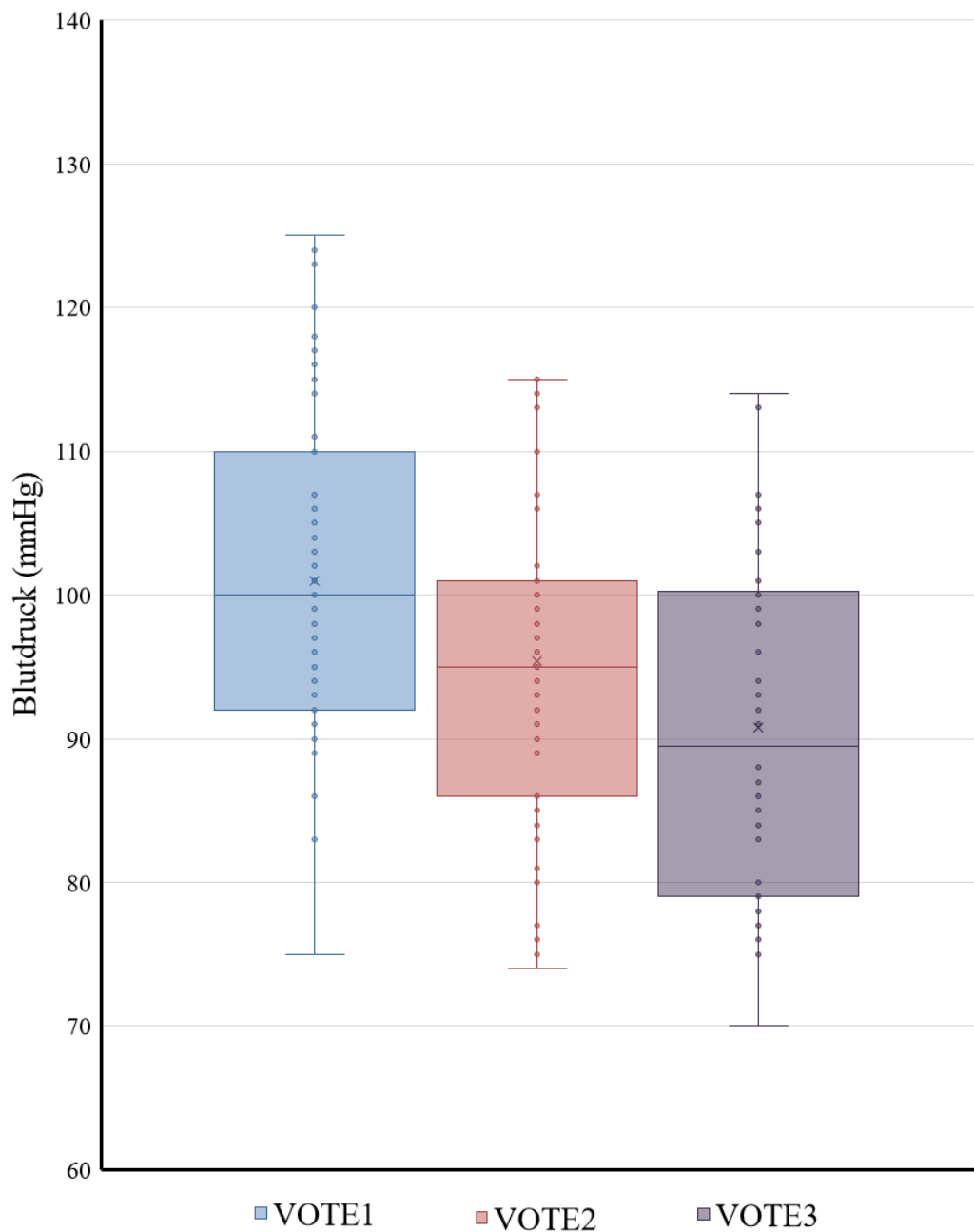
Der mittlere systolische Blutdruck betrug $135,2 \pm 17,8$ mmHg für VOTE1, $129,9 \pm 17,2$ mmHg für VOTE2 und $123,7 \pm 18,5$ mmHg für VOTE3 (s. Abb. 14). Dies bedeutet eine Abnahme des mittleren systolischen Blutdruckes um -3,9% zwischen VOTE1 und VOTE2 und um -4,8% zwischen VOTE2 und VOTE3.

Abbildung 14. **Systolischer arterieller Blutdruck zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3**



Der mittlere arterielle Mitteldruck betrug $101,0 \pm 11,9$ mmHg für VOTE1, $95,4 \pm 11,3$ mmHg für VOTE2 und $90,7 \pm 11,9$ mmHg für VOTE3 (s. Abb. 15). Dies bedeutet eine Abnahme des mittleren MAP um $-5,5\%$ zwischen VOTE1 und VOTE2 und um $-4,9\%$ zwischen VOTE2 und VOTE3.

Abbildung 15. Arterieller Mitteldruck zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3

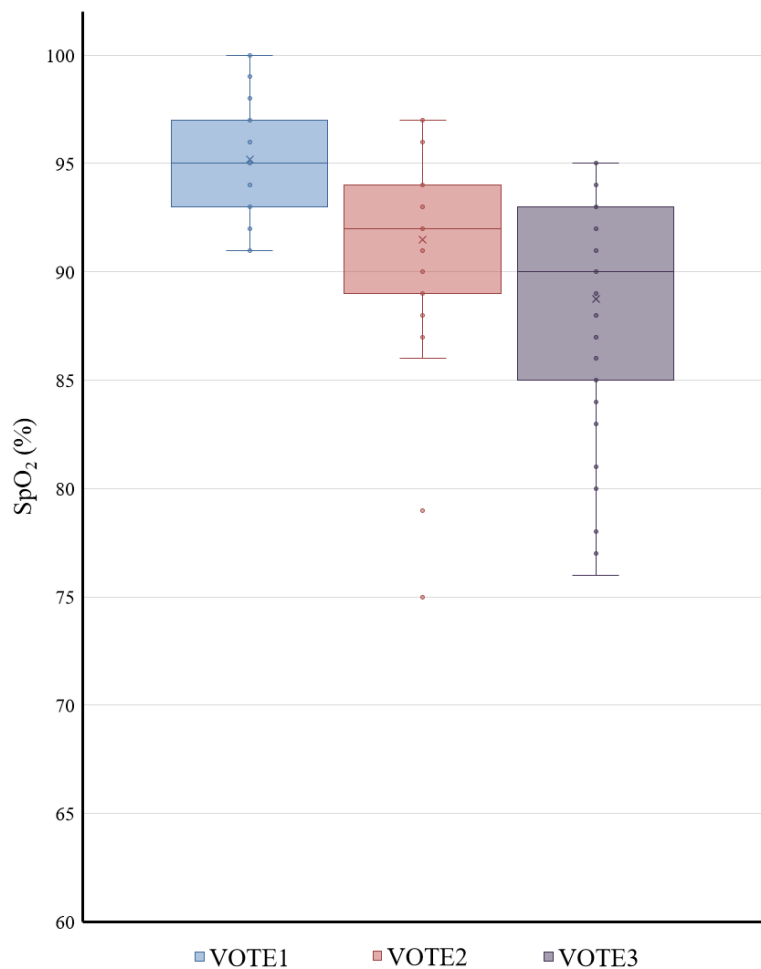


Sauerstoffsättigung

Die mittlere Sauerstoffsättigung betrug $95,2 \pm 2,3$ % für VOTE1, $91,5 \pm 4,4$ % für VOTE2 und $88,7 \pm 5,0$ % mmHg für VOTE3 (s. Abb. 16). Dies bedeutet eine Abnahme des mittleren SpO₂ um -3,9% zwischen VOTE1 und VOTE2 und um -3,1% zwischen VOTE2 und VOTE3.

Die minimale gemessene Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt der VOTE-Assessments betrug jeweils 91% (VOTE1), 75% (VOTE2) und 77% (VOTE3). Dies bedeutet eine Reduktion der minimalen SpO₂ um -17,6% zwischen VOTE1 und VOTE2 und eine Zunahme um +2,7% zwischen VOTE2 und VOTE3.

Abbildung 16. **Sauerstoffsättigung (SpO₂) zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3**



Komplikationen

Während und nach der Untersuchung zeigten sich bei keinem Teilnehmer klinische Zeichen einer schweren Ateminsuffizienz im Sinne einer Sauerstoffpflichtigkeit oder Notwendigkeit einer assistierten Beatmung. Bei keinem Teilnehmer wurde Übelkeit, Erbrechen, Regurgitation oder Aspiration beobachtet.

Kein Teilnehmer präsentierte Zeichen einer anaphylaktischen Reaktion während der Untersuchung. Die Injektion von Propofol wurde von allen Teilnehmern gut toleriert.

Nasenbluten oder sonstig geartete Läsionen am oberen Atemweg wurden bei keinem Teilnehmer beobachtet. Wenige Teilnehmer führten unter Sedierung Abwehrmanöver gegen die Untersuchung durch, meist in Form einer Kopfabwendung oder einem Griff nach Nase und/oder Endoskop. Dies konnte in der Regel durch sanfte Ansprache und vorsichtiges Festhalten unterbunden werden.

Bei keinem Teilnehmer musste die Propofolzufuhr aufgrund oben genannter Reaktionen vorzeitig gestoppt werden. Eine vollständige Diagnostik und die VOTE-Assessments unter den avisierten Sedierungsstadien konnten bei allen Teilnehmern erreicht werden.

4. Diskussion

4.1. Obere Atemwegsobstruktion

Die bekannten Limitationen traditioneller und vereinfachter Systematiken zur Beschreibung der oberen Atemwegsobstruktion führen zu Kritik hinsichtlich deren Nützlichkeit als Prädiktoren für die Erfolgswahrscheinlichkeit einzelner Therapien (Kezirian et al., 2011). Gleichzeitig haben Metaanalysen mit Blick auf die Effektivität der chirurgischen Maßnahmen ein heterogenes Bild ergeben. Caples et al. (2010) berechnen für die isolierte UPPP eine studienübergreifend mittlere (95% KI) Reduktion des AHI um 33% (23%; 42%). Der mittlere postoperative AHI lag dabei bei 29,8 Ereignissen pro Stunde. Für neuere Operationstechniken am Hypopharynx wie etwa der Midline-Glossektomie, dem Genioglossus-Advancement, der Hyoidsuspension und der Zungengrundstabilisierung sowie diversen Kombinations-OPs wurde von Kezirian und Goldberg (2006) ein studienübergreifend überwiegend positiver, obgleich unterschiedlich stark ausgeprägter, Einfluss auf die postoperative Reduzierung des AHI beobachtet. Auch hinsichtlich klinischer Aspekte wie der erhöhten Tagesschläfrigkeit und der Lebensqualität sind vereinzelt Verbesserungen beschrieben worden. Für beide genannten Untersuchungen gilt jedoch, dass zahlreiche eingeschlossene Studien eine mittlere postoperative Reduktion des AHI um 50% oder ein AHI < 20/h, analog zu den allgemein akzeptierten Erfolgskriterien nach Sher et al. (1996), verfehlen. Trotz teilweise guter postoperativer Resultate verbleibt in der Gruppe der Behandelten ein klinisch bedeutsamer Anteil an Therapieversagern. Um die Effektivität der gängigen Operationen zu erhöhen, liegt es demnach nahe, Verbesserungen in der Diagnostik und der damit verbundenen Präselektion geeigneter Patienten anzustreben. Eine von mehreren Optionen ist hierbei die verbesserte Ausnutzung der diagnostischen Vorteile der DISE. Unter der Annahme, dass eine feinstrukturierte Beschreibung des Obstruktionsmusters eine insgesamt präzisere Kenntnis der individuellen Pathomechanik der Obstruktion erlaubt, könnten diese Daten als Grundlage für die Ausarbeitung verbesserter Präselektionskriterien und Therapien dienen. Für die klinische Bedeutung verschieden konfigurierter Obstruktionsmuster unter DISE existieren heute bereits konkrete Erkenntnisse. Spezifische Veränderungen, insbesondere ein Kollaps im Bereich des

lateralen Oropharynx sowie des anteroposterioren Zungengrundes, gehen mit einem erhöhten Risiko für ein Versagen verschiedener chirurgischer Therapien einher (Koutsourelakis et al., 2012; Soares et al., 2012). Die Vergleichbarkeit dieser Ergebnisse wird jedoch sowohl durch die methodischen Schwierigkeiten der Handhabung unterschiedlich gestalteter Systematiken zur Beschreibung des Obstruktionsmusters als auch durch die Auswahl des Hypnotikums und dessen Dosierungsregime – entscheidende Determinanten des Sedierungsniveaus während der Untersuchung – limitiert.

Die vorliegende Studie hat die Möglichkeiten der DISE genutzt, um dem Aspekt der Veränderungen des Obstruktionsmusters unter sehr strenger Berücksichtigung des Sedierungsniveaus zu beobachten. Die Resultate können bestätigen, dass das Maß der Sedierung einen messbaren Einfluss auf das Obstruktionsmuster ausübt, allerdings lassen sich sehr unterschiedliche Ausprägungen dieses Zusammenwirkens an den jeweiligen Strukturen des oberen Atemweges unter Sedierung erkennen. Dies kann als Hinweis auf die Existenz besonderer Prädispositionsstellen gesehen werden. Zwei bestimmte Lokalisationen zeigen als einzige zwischen mittlerer und tiefer Sedierung eine statistisch signifikante Veränderung im Obstruktionsmuster. Der laterale Oropharynx und der Zungengrund in anteroposteriorer Richtung weisen, anders als alle anderen untersuchten Strukturen, eine fortschreitende Kollapsneigung unter Propofol-TCI jenseits der 3,2 µg/ml auf.

Im Falle des Zungengrundes ist bei Patienten mit OSA ein gegenüber Gesunden disproportionaler Tonusverlust des EMGgg im Moment des Einschlafens bekannt (Fogel et al., 2005). Da in dieser Studie ausschließlich Personen mit diagnostizierter OSA untersucht wurden, kann die bei DISE stets latente Frage, ob es sich bei dem beobachteten Phänomen um eine direkte pharmakologische Wirkung des Hypnotikums oder um eine Eigenschaft der OSA handelt, letztlich nicht mit hinreichender Sicherheit beantwortet werden. Für die Strukturen des lateralen Oropharynx existieren, aufgrund schlechter äußerer Zugänglichkeit, zudem keine EMG-Studien. Ferner diskutiert werden anatomische Eigenschaften als prädisponierender Faktor (Korhan et al., 2015; Rodenstein et al., 1990). Vergrößerte laterale Pharynxwände sind mit einer OSA assoziiert worden

(Schwab et al., 2003). Die Bedeutung der Kollapsneigung des lateralen Oropharynx sowie des Zungengrundes in anteroposteriorer Richtung bei tiefer Sedierung ist jedoch hinsichtlich differentialdiagnostischer und therapeutischer Überlegungen weiter unklar. Ein Vergleich mit Obstruktionsmustern von Personen ohne OSA unter identischen Untersuchungsbedingungen könnte weitere Hinweise zur Klärung der beiden Sachverhalte liefern.

Neuere Ansätze kombinieren die bisher bekannten, anatomischen Prädispositoren zur OSA mit pathophysiologischen Eigenschaften wie etwa einer neuromuskulären Schwäche des Zungengrundes, einer Hemmung der körpereigenen Antwort auf Hypopnoe und Hyperkapnie und einer herabgesetzten Arousschwelle. Ziel ist hierbei die Unterscheidung verschiedener Arten sogenannter „OSA-Phänotypen“, welche anschließend einer spezifischen Therapie mit höherer Erfolgswahrscheinlichkeit zugeführt werden könnten (Eckert, 2018).

4.2. Elektrophysiologisches Monitoring und Sedierungsniveau

Kellner et al. (2016) haben den Einfluss der Sedierungstiefe auf das Obstruktionsmuster bei DISE unter Propofolsedierung und BIS-Monitoring untersucht und schließen gleichermaßen auf eine Dosisabhängigkeit der Veränderungen des Obstruktionsmusters. Zwar wurde hierbei die Signifikanz der Veränderungen relativ zur Sedierungstiefe nicht berücksichtigt, dennoch lassen sich Parallelen im Verhalten des Obstruktionsmusters mit den Resultaten der vorliegenden Studie erkennen. Der annähernd linear verlaufende, progressive Kollaps des Zungengrundes in anteroposteriorer Richtung und (in geringerem Umfang) der lateralen Wände des Oropharynx mit fortschreitender Sedierungstiefe unterscheiden sich klar vom Verhalten anderer Strukturen, deren Kollapsneigung auf etwa mittlerem Sedierungsniveau (BIS ~ 75-60) sprunghaft ansteigt und unter tiefer Sedierung dann in weit geringerem Maße voranschreitet. Hinsichtlich der Vergleichbarkeit der Ergebnisse sollte darauf hingewiesen werden, dass die Autoren eine eigene Klassifikation des Obstruktionsmusters anstelle von VOTE verwendet haben. Darüber hinaus lassen sich BIS-Werte zwar grundsätzlich auf deren Entropie-Korrelat bei

Allgemeinanästhesie umrechnen, die Validität eines Vergleichs unter Sedierung ist allerdings bisher nicht hinreichend durch Studien belegt. Bei der Empfehlung des minimalen BIS zur DISE geben die Autoren einen Zielwert an, welcher substantiell niedriger angesiedelt ist (BIS = 40-30) als jene Werte, welche sich in den bisherigen BIS-basierten DISE-Studien finden lassen (Babar-Craig et al., 2012; Lo et al., 2015; Salamanca et al., 2013). Da in der vorliegenden Studie bereits bei mittlerer Sedierung bei allen Teilnehmern eine zufriedenstellende diagnostische Qualität und therapeutische Aussagefähigkeit erzielt werden konnte, und sich keinerlei diagnostischen Vorteile bei tiefer Sedierung zeigten, kann die Empfehlung einer tiefen Sedierung, trotz eingeschränkter Vergleichbarkeit, nicht nachvollzogen werden.

Die Feststellung spezifischer Veränderungen des Obstruktionsmusters nach der VOTE-Klassifikation von Kezirian et al. (2011) in Relation zur Sedierungstiefe und im klinischen Setting einer medikamenteninduzierten Schlafendoskopie war das Hauptziel der vorliegenden Studie. In Abwesenheit eines validierten Verfahrens zur Kontrolle der Hypnose bei Sedierung wurde die State Entropy, ein EEG-basiertes Verfahren mit, verglichen mit anderen etablierten Verfahren (BIS), quasi gleichwertiger Aussagekraft im Rahmen der Allgemeinanästhesie (Ellerkmann et al., 2004; Schmidt et al., 2004) eingesetzt. Maschinelle Messverfahren haben gegenüber einer klinischen Bewusstseinsprüfung bei DISE den Vorteil, nicht von der subjektiven Einschätzung des Untersuchers abhängig zu sein. Darüber hinaus muss ein sedierter Patient dabei weder angesprochen noch berührt werden, der Prozess des Einschlafens wird weder durch Ansprache noch durch Manipulation durch den Anästhesisten gestört. Die durch das Studienprotokoll anvisierten Stufen der Sedierung konnten in der vorgesehenen Reihenfolge und ohne akzidentelle Überdosierung bei allen Teilnehmern strukturiert durchlaufen werden. Dieses vorsichtige Vorgehen hat es möglich gemacht, beobachtete Veränderungen des Obstruktionsmusters mit der größtmöglichen methodischen Robustheit dem jeweiligen Sedierungsniveau zuzuordnen.

4.3. VOTE-Klassifikation

Systematische Untersuchungen dynamischer Veränderungen des oberen Atemweges unter Sedierung prüfen in erster Linie Anzeichen defizitärer Atmung. Der Nachweis einer erhöhten Kollapsneigung des oberen Atemweges wird vorzugsweise durch einen Anstieg des kritischen, pharyngealen Verschlussdruckes sowie durch das Sistieren nasaler Luftflüsse erbracht (Hillman et al., 2003; Remmers et al., 1978). Eine Quantifizierung der veränderten Druck- und Luftflussverhältnisse im oberen Atemweg erlaubt jedoch keinerlei Rückschlüsse auf dessen strukturelle Beschaffenheit. Die DISE ist hingegen besonders geeignet, statische Veränderungen des oberen Atemweges anschaulich darzustellen. Moderne Konzepte einer Klassifikationen wie beispielsweise NOHL (Vicini et al., 2012) oder VOTE (Kezirian et al., 2011) erlauben eine detaillierte Befunderhebung auf verschiedenen Ebenen des oberen Atemweges zu unterschiedlichen Zeitpunkten der Untersuchung. In der Praxis findet eine schnappschussartige Zustandsbeschreibung unter einem zumeist klinisch definierten Sedierungsniveau statt, mit dessen Einfluss auf die Veränderungen des Obstruktionsmusters sich bisher nur sehr wenige wissenschaftliche Arbeiten befasst haben. In einer Vergleichsstudie finden da Cunha Viana Jr et al. (2017) für VOTE eine statistisch signifikante Korrelation zwischen Multilevel-Obstruktion und Schwere der OSA. Meraj et al. (2017) haben sich mit der Prädiktion der NOHL/VOTE-Befunde relativ zum postoperativen Outcome nach transoraler, roboterassistierter Multilevel-Chirurgie befasst. Hierbei erwiesen sich beide Klassifikationen als unzureichend. Die in dieser Studie vorliegenden Resultate tragen zum besseren Verständnis zentraler Aspekte der VOTE-Klassifikation bei, indem nachgewiesen werden konnte, dass Unterschiede im Obstruktionsmuster relativ zur Sedierungstiefe bestehen. Gleichzeitig muss konstatiert werden, dass VOTE und andere Systematiken keine Vorkehrungen vorsehen, um Veränderungen des Obstruktionsmusters in Relation zum Sedierungsniveau zu beschreiben. Gleichmaßen beschreibt VOTE das Maß der Obstruktion nur qualitativ, während andere Konzepte (s. Tabelle 8) einen semiquantitativen Ansatz verfolgen. Die Vor- und Nachteile der jeweiligen Bemessungsmethode des Obstruktionsgrades sind wissenschaftlich nicht erforscht. Die Dokumentation der Progression dynamischer Veränderungen des Obstruktionsmusters

würde die diagnostischen Möglichkeiten der DISE umfassender ausschöpfen, und könnte in zukünftigen Untersuchungen auf ihre Eigenschaft geprüft werden, einer verbesserten Therapieplanung zuträglich zu sein.

Ein weiteres Ergebnis der Studie ist die Feststellung, dass manche Strukturen, welche die VOTE-Klassifikation erfasst, unter fortschreitendem Sedierungsniveau keine Veränderungen durchlaufen. So fand sich keinerlei Effekt der Sedierung auf das Obstruktionsmuster im Bereich der lateralen Velumregion und der lateralen Epiglottis. Sollten diese Lokalisationen auch in zukünftigen Untersuchungen ein ähnliches Verhalten zeigen, so stellt sich die Frage, ob im Sinne einer Vereinfachung und Optimierung der Systematik diese fortan nicht mehr berücksichtigt werden sollten.

4.4. Propofoldosierung

In anästhetischer Dosierung verursacht Propofol eine globale Tonusabnahme aller Skelettmuskeln, und führt zu Atemdepression und Muskelrelaxation. Dosisabhängige Veränderungen des oberen Atemweges bei Einsatz von Hypnotika sind bei Gesunden und in allen Alterskategorien bekannt (Evans et al., 2003; Mathru et al., 1996). Der Effekt von Propofol auf Strukturen des oberen Atemweges, und die Aktivität des M. genioglossus im Besonderen, sind Gegenstand mehrerer Studien. Eastwood et al. (2005) haben Aktivitätsveränderungen des EMGgg relativ zur Sedierungstiefe beobachtet. Unter tiefer Sedierung messen sie eine deutliche Inhibition der EMGgg-Aktivität, und in Folge kann Kollapsneigung (ausgedrückt in einem Anstieg des kritischen pharyngealen Verschlussdruckes) und hypopnoeischer Luftfluss auf Höhe des oberen Atemweges beobachtet werden. Hillman et al. (2009) haben den Effekt langsam steigender Propofol-Effektortkonzentrationen auf die Aktivität des M. genioglossus und den kritischen pharyngealen Verschlussdruck untersucht. Sie ergänzen die oben genannten Erkenntnisse dahingehend, dass der Verlust der EMGgg-Aktivität und die dann rasch zunehmende Neigung zum Atemwegskollaps in enger zeitlicher Beziehung zum Einsetzen des Bewusstseinsverlustes steht. Der Aktivitätsverlust steigt demnach nicht graduell mit zunehmender Sedierung an, sondern setzt ab einer kritischen Schwelle eher abrupt ein.

Ob nun dieser Bewusstseinsverlust den Übertritt vom Wach- in den Schlafzustand adäquat repräsentiert, ist – wie auch die Möglichkeit der Trennung von pharmakologisch induzierter Narkose und Schlaf und des Einflusses beider auf das Obstruktionsmuster – ein nach wie vor zentrales Diskussionsthema, wenn sich die Frage nach der Aussagekraft der DISE stellt. Ein Problem früher Verfahrensprotokolle ist der Einsatz nachweislich wenig zuverlässiger, klinischer Zeichen der Sedierung und/oder Vorliegen von Schnarchen als alleinige Kontrollparameter einer suffizienten Sedierungstiefe (Croft und Pringle, 1991). Der Frage, ob die alleinige Gabe von Propofol auch ohne zugrundeliegende Pathologie eine Obstruktion provoziert, sind Berry et al. (2005) in einer prospektiv kontrollierten Studie nachgegangen. Patienten mit begründetem Verdacht auf OSA, und eine Kontrollgruppe, für welche ein nächtliches Schnarchen durch Partnerbefragung sicher ausgeschlossen werden konnte, wurden einer DISE mit Propofol-TCI unterzogen. Keine der Kontrollpersonen begann zu Schnarchen (C_{pt} maximal 8,0 $\mu\text{g/ml}$), wohingegen die Mehrzahl der Patienten in der OSA-Gruppe bereits bei einer C_{pt} von 2,0 $\mu\text{g/ml}$ schnarchte ($p < 0,001$). Während hier einzig das Auftreten von Schnarchen als klinisches Zeichen für das Vorliegen einer Obstruktion betrachtet wurde, konnte eine Schlaflabor-basierte Studie (Rabelo et al., 2010) die Unterschiede eines „natürlichen“ Schlafs gegenüber einer Propofolsedierung in einer Population von OSA-Patienten beleuchten. Es zeigt sich, dass die Gabe von Propofol die diagnostischen Eckdaten zwar nicht beeinflusst, jedoch weitreichend in die Schlafarchitektur eingreift und sich auf die minimale Sauerstoffsättigung negativ auswirkt.

Die in dieser Studie erfassten Parameter hinsichtlich Obstruktion und Sedierung haben die Ausarbeitung eines umschriebenen Dosierungsprotokolls für Propofol ermöglicht. Die Analyse der Veränderungen des Obstruktionsmusters relativ zur Sedierungstiefe (vgl. 4.1.) hat eine eindeutige Präferenz eines mittleren Sedierungsniveaus ergeben. Ein solches wurde bei einer Propofol-TCI (C_{pt}) im Bereich zwischen 2,5 $\mu\text{g/ml}$ und 3,2 $\mu\text{g/ml}$ erreicht.

Jenseits des oberen C_{pt} -Grenzwerts vom 3,2 $\mu\text{g/ml}$ konnte – abzüglich der beiden, oben diskutierten Ausnahmen (vgl. 4.1.) – keine relevante Änderung des Obstruktionsmusters

erreicht werden. Eine wegweisende Änderung der Therapieempfehlung ist unter tiefer Sedierung daher nicht zu erwarten. Vielmehr nimmt, bei weiter steigender Dosis, das Risiko des Übertritts von der avisierten Sedierung hinein in eine veritable Narkose zu, einschließlich der entsprechenden Konsequenzen auf Bewusstseinsverlust, Ateminsuffizienz und Beatmungspflichtigkeit. Unter diesen Bedingungen würde eine DISE nicht ohne erhebliches Risiko für den Patienten ambulant durchgeführt werden können.

Eine wichtige Voraussetzung zur Festlegung einer nachvollziehbaren Dosis war die statistische Überprüfung bekannter Kovariablen. So belegen die vorliegenden Resultate, dass weder BMI noch AHI einen relevanten Einfluss auf die erforderliche Propofoldosierung ausüben. Für die DISE unter TCI bedeutet dies, dass – unter Berücksichtigung der spezifischen Einschränkungen des ausgewählten TCI-Berechnungsmodells – diese „Standarddosierung“ für die Mehrzahl der avisierten Patienten zutrifft. Eine Besonderheit der DISE bei OSA ist der Umstand, dass die untersuchte Zielstruktur – der obere Atemweg – nicht nur der zentrale Ort der Pathologie ist, sondern auch durch die verabreichten Hypnotika sowohl durch direkte pharmakologische Wirkung als auch als Konsequenz der ZNS-Inhibition (Sedierung) affektiert werden kann. Die Untersuchungsergebnisse suggerieren, dass durch ein strukturiertes Dosierungsregime mit schrittweise Dosissteigerungen bis zum Erreichen der anvisierten Plasmakonzentration und unter Verzicht von Bolusgaben sich diese Effekte weitestgehend kontrollieren lassen.

4.5. Anwendungssicherheit

Für die DISE existiert eine Vielzahl unterschiedliche Anwendungsprotokolle. In der Literatur wird sie am häufigsten im Operationssaal unter Anwesenheit und Mitarbeit eines/-r Facharztes/-ärztin für Anästhesie durchgeführt (Borek et al., 2012; Carrasco Llatas et al., 2014; Ravesloot und de Vries, 2011; Vroegop et al., 2014), welche für die Überwachung der Vitalparameter, die Gabe von Sedativa und die Atemwegssicherung im Notfall verantwortlich ist. Für die meist ambulant geführten Patienten erfolgt die weitere

Betreuung und Überwachung in einem Aufwachraum der Anästhesieabteilung. Hierdurch lässt sich die DISE unter Nutzung bereits bestehender Infrastruktur und mit einem insgesamt moderaten personellen und technisch-apparativen Aufwand durchführen. Bedeutsam für die Planung einer Untersuchung ist der Umstand, dass es sich bei den untersuchten Patienten in aller Regel um Personen mit einer diagnostizierten obstruktiven Schlafapnoe handelt. Gleichwohl die ASA in ihrer aktuellen Leitlinie zum perioperativen anästhesiologischen Management von OSA-Patienten die unzureichende Evidenz bezüglich spezifischer perioperativer und periinterventioneller Risiken bemängelt, so besteht dennoch breite Einigkeit darüber, dass Patienten mit OSA, auch aufgrund der bekannten Prädisposition für anästhesierelevante Komorbiditäten, für den durchführenden Anästhesisten eine Risikopopulation darstellt und vermehrt Komplikationen erwartet werden müssen (American Society of Anesthesiologists, 2014). Eine deutliche Zunahme entsprechender Fälle von Arzthaftung kann in den USA bereits beobachtet werden (Fouladpour et al., 2016).

Die Prüfung der Anwendungssicherheit ist daher als ein weiteres, sekundäres Studienziel definiert worden. Betrachtet wurden Veränderungen des Patientenzustandes als Folge von Nebenwirkungen des Hypnotikums (Hypotonie und Atemdespression mit Hypoxämie) und das Auftreten von anderweitigen Komplikationen während und nach der Behandlung. In dieser Studie ist Propofol, ein kurzwirksames, gut steuerbares und in der ambulanten Anästhesie etabliertes Hypnotikum, mit Hilfe eines TCI-Modells appliziert worden. Bei DISE unter TCI wird, verglichen mit einer Bolusapplikation, ein adäquates Sedierungsniveau, und damit das anvisierte diagnostische Fenster, bewusst langsamer erreicht, um Überdosierungen zu vermeiden. Die gemessenen Untersuchungszeiten in der vorliegenden Studie ähneln weitgehend jenen früherer Arbeiten (De Vito et al., 2011). Wesentlicher Nachteil einer Bolusapplikation ist das hohe Risiko für kritische Sättigungsabfälle mit passagerer Beatmungspflichtigkeit (Kellner et al., 2016). Solche unerwünschten Ereignisse konnten in dieser Studie nicht beobachtet werden. Alle relevanten Herz-Kreislaufparameter sind während der Untersuchung auch unter tiefer Sedierung stabil geblieben. Zwar zeigte sich bei tiefer Sedierung ein substanzieller Abfall der Sauerstoffsättigung, doch dessen Bedeutung erschließt sich erst unter

Mitberücksichtigung der zugrundeliegenden Erkrankung. Schwere Hypoxämien sind für unbehandelte OSA-Patienten allnächtliche Realität (Guilleminault et al., 1976) und können daher auch unter medikamentös induzierter Hypopnoe/Apnoe erwartet werden. Nimmt man eine längere Untersuchungsdauer in Kauf, so zeigt sich, dass die ambulant durchgeführte DISE unter anästhesiologischer Betreuung und mit entsprechender technischer Ausstattung auch außerhalb des Operationssaales mit großer Sicherheit durchführbar sein kann. Das Untersuchungsteam sollte hierfür grundsätzlich jeden Patienten individuell auf dessen Eignung evaluieren, bei begründeten Zweifeln sollte einer ambulanten Behandlung widersprochen werden.

5. Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe ist Teil der schlafbezogenen Atmungsstörungen, und ist eine weit verbreitete Erkrankung mit steigender Prävalenz. Ein komplexer Pathomechanismus auf Ebene des oberen Atemweges führt im Schlaf zu zahlreichen Episoden mit stark vermindertem oder gänzlich aufgehobenem Luftfluss, welcher zumeist durch eine temporäre Unterbrechung des Schlafes in Form eines Arousals durchbrochen wird. Bleibt die obstruktive Schlafapnoe unbehandelt, bringt sie für die Betroffenen schwerste systemische und psychische Folgeerkrankungen sowie soziale Konsequenzen mit sich. Eine wirksame, nichtinvasive Behandlung mittels nächtlicher PAP-Ventilation wurde 1981 vorgestellt und stellt die Goldstandardtherapie dar. Nach aktuellem Kenntnisstand verweigern sich jedoch, trotz aller technischer Verbesserungen und Maßnahmen zur Förderung der Compliance, heute immer noch etwa ein Drittel aller Patienten dieser potenziell morbiditäts- und mortalitätssenkenden Therapie. Operative Therapien wie die UPPP bieten sich zwar als Alternative an, von diesen profitiert allerdings nur eine Minderheit der Patienten. Entscheidende Voraussetzung für den Erfolg der UPPP ist beispielsweise die Lokalisation der Obstruktion auf Ebene des Velums. Multilevel-Obstruktionen oder Obstruktion auf Ebene des Zungengrundes oder der Epiglottis können hingegen durch die UPPP nicht effektiv behandelt werden.

Im Wissen um die Notwendigkeit einer genaueren Differenzierung des Obstruktionsmusters sind verschiedene Darstellungsmethoden entwickelt worden, von welchen sich ab 1991 die medikamenteninduzierte Schlafendoskopie, vor allem aufgrund ihrer relativ einfachen Durchführbarkeit und herausragenden Darstellungsqualität, einer weiten Verbreitung erfreut. Ein bis heute bestehendes Problem der Untersuchung ist die uneinheitliche Handhabung der Prozedur hinsichtlich der Medikamentenauswahl, Dosierung und der Beschreibungssystematik des Obstruktionsmusters. Beim Gesunden wie auch insbesondere beim OSA-Patienten kann die Applikation von Hypnotika und Sedativa sowohl direkt als auch indirekt Einfluss auf die Beschaffenheit des oberen Atemweges ausüben. Veränderungen des Obstruktionsmusters relativ zur Sedierungstiefe

sind deshalb in jeder Untersuchung zu erwarten, wurden jedoch bisher nicht systematisch untersucht. Soll zudem das Obstruktionsmuster beschrieben werden, stehen zahlreiche, konkurrierende Klassifikationen zur Auswahl, von welchen jedoch keine einzige eine suffiziente, evidenzbasierte Güteprüfung für sich reklamieren kann.

Primärziel der vorliegenden Studie ist die Prüfung auf spezifische Veränderungen des Obstruktionsmusters relativ zur Sedierungstiefe. Zu diesem Zweck wurde eine medikamenteninduzierte Schlafendoskopie bei 43 männlichen Teilnehmern unter Entropy-Neuromonitoring und Gabe von Propofol als TCI mit langsam ansteigender Target-Plasmakonzentration durchgeführt. Hierdurch sollten möglichst alle Teilnehmer drei aufeinander folgende Sedierungsniveaus (leicht, mittel, tief) durchlaufen. Auf jeder dieser Stufen wurde das jeweilige Obstruktionsmuster mit Hilfe der VOTE-Klassifikation erhoben. Des Weiteren sollte eine Target-Plasmakonzentration ermittelt werden, unter welcher ein differentialdiagnostisch aussagkräftiges Obstruktionsmuster vorliegt. Ein weiteres Ziel der Studie umfasst Aspekte der Anwendungssicherheit dieser ambulanten Behandlung.

In der statistischen Analyse fanden sich signifikante Veränderungen des Obstruktionsmusters bereits beim Übergang von einer leichten hin zu einer mittleren Sedierung. Der untersuchende HNO-Arzt war in der Lage, anhand des bei mittlerer Sedierung vorliegenden Obstruktionsmusters bei jedem Teilnehmer eine qualifizierte Therapieempfehlung abzugeben. Die Güte des erhobenen Befundes konnte durch eine sehr hohe Interrater-Reliabilität bestätigt werden.

Die höchste Wahrscheinlichkeit eines Assessments unter mittlerer Sedierung wurde unter einer Target-Plasmakonzentration von Propofol zwischen 2,5 µg/ml und 3,2 µg/ml berechnet. Diese Dosierung erweist sich als unabhängig vom jeweiligen BMI und AHI, und kann somit als die empfohlene, diagnostische Dosis gelten. Eine Dosis über 3,2 µg/ml hinaus erscheint, aus der Sicht des unter tiefer Sedierung erwarteten Obstruktionsmusters und unter Berücksichtigung der Anwendungssicherheit, weder sinnvoll noch wünschenswert.

Kardiorespiratorische oder sonstige Komplikationen wurden in keinem Fall beobachtet, so dass alle Teilnehmer nach Ende der Untersuchung entlassen werden konnten.

Danksagung

Mein Dank gilt

dem ärztlichen Studienteam für die tatkräftige Unterstützung und Betreuung

Prof. Dr. med. Klaus Wagner

Dr. med. Günther Edenharter

Prof. Dr. med. Clemens Heiser

der Klinik für Anästhesiologie und Intensivmedizin und der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar der TU München für die Bereitstellung von Material und Räumlichkeiten

Univ. Prof. (em.) Dr. med. Dipl. Phys. E. F. Kochs

Univ. Prof. Dr. med. H. Bier †

folgenden Personen für deren Mithilfe

Frau Sabrina Wenzel

Sr. Bärbel Leneis †

Priv.-Doz. Dr. Alexander Hapfelmeier

Herr Sebastian Berger

Tabellenverzeichnis

Nummer	Titel	Seite
1	Definitionen und Nomenklatur gemäß AASM Manual Version 2.0	6
2	Diagnosekriterien der OSA nach DGSM	7
3	Übersicht operativer Verfahren nach "S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen" (2017)	11
4	Klassifizierung des Obstruktionsmusters nach Fujita et al. (1991)	14
5	Einteilung der oberen Atemwegsobstruktion unter DISE nach Pringle und Croft (1993)	14
6	Stadieneinteilung nach Friedman et al. (2002)	16
7	VOTE-Klassifikation nach Kezirian et al. (2011)	17
8	NOHL-Klassifikation nach Vicini et al. (2012)	17
9	Vergleich etablierter TCI Modelle	24
10	Interpretation der SE gemäß „Quick Guide Entropy“ (GE Healthcare, 2016)	29
11	Übersicht der Studienteilnehmer (n=43)	33
12	Zeitverlauf bis zum jeweiligen VOTE-Assessment	33
13	Konfigurationsindizes unter VOTE-Assessment (Symbolerklärungen)	38
14	Änderungsverhalten des Obstruktionsmusters relativ zur Sedierungstiefe	43
15	Verhältnis von Propofol-TCI C_{pt} ($\mu\text{g/ml}$) relativ zu AHI & BMI	43

Abbildungsverzeichnis

Nummer	Titel	Seite
1	Position des flexiblen Endoskops bei VOTE, Sagittalschnitt der oberen Atemwege	30
2	Zeitpunkt des VOTE-Assesments	34
3	Propofol C_{pt} relativ zur State Entropy zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3	35
4	Wahrscheinlichkeitsverteilung des VOTE-Assesments $Pr(VOTE)$	36
5	Entscheidungsbaum und Wahrscheinlichkeiten für $Pr(VOTE TCI)$	37
6	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Velums (anteroposterior)	38
7	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Velums (lateral)	39
8	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Velums (konzentrisch)	39
9	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Oropharynx (lateral)	40
10	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene des Zungengrundes (anteroposterior)	41
11	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene der Epiglottis (anteroposterior)	41
12	Konfiguration der Obstruktion auf Ebene der Epiglottis (lateral)	42
13	Herzfrequenz zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3	45
14	Systolischer arterieller Blutdruck zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3	46
15	Arterieller Mitteldruck zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3	47
16	Sauerstoffsättigung (SpO_2) zum Zeitpunkt VOTE1, VOTE2, VOTE3	48

Literaturverzeichnis

- American Society of Anesthesiologists (Ed.), 2014. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea: An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology* 120, 268–286.
<https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000053>
- American Society of Anesthesiologists Committee (Ed.), 2011. Practice guidelines for preoperative fasting and the use of pharmacologic agents to reduce the risk of pulmonary aspiration: application to healthy patients undergoing elective procedures: an updated report by the American Society of Anesthesiologists Committee on Standards and Practice Parameters. *Anesthesiology* 114, 495–511. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181fcbfd9>
- ASA House of Delegates/Executive Committee (Ed.), 2014. ASA Physical Status Classification System.
- Babar-Craig, H., Rajani, N.K., Bailey, P., Kotecha, B.T., 2012. Validation of sleep nasendoscopy for assessment of snoring with bispectral index monitoring. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 269, 1277–1279. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1798-1>
- Bachar, G., Nageris, B., Feinmesser, R., Hadar, T., Yaniv, E., Shpitzer, T., Eidelman, L., 2012. Novel Grading System for Quantifying Upper-Airway Obstruction on Sleep Endoscopy. *Lung* 190, 313–318. <https://doi.org/10.1007/s00408-011-9367-3>
- Bailey, J.M., Mora, C.T., Shafer, S.L., 1996. Pharmacokinetics of propofol in adult patients undergoing coronary revascularization. The Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *Anesthesiology* 84, 1288–1297.
- Battagel, J.M., Johal, A., Kotecha, B.T., 2005. Sleep nasendoscopy as a predictor of treatment success in snorers using mandibular advancement splints. *The Journal of Laryngology & Otolaryngology* 119. <https://doi.org/10.1258/0022215053419916>
- Berger, H., 1931. Über das Elektrenkephalogramm des Menschen: Dritte Mitteilung. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* 94, 16–60. <https://doi.org/10.1007/BF01835097>
- Berry, R.B., Budhiraja, R., Gottlieb, D.J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V.K., Marcus, C.L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S.F., Redline, S., Strohl, K.P., Ward, S.L.D., Tangredi, M.M., 2012. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*.
<https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
- Berry, S., Roblin, G., Williams, A., Watkins, A., Whittet, H.B., 2005. Validity Of Sleep Nasendoscopy in the Investigation of Sleep Related Breathing Disorders: The Laryngoscope 115, 538–540. <https://doi.org/10.1097/01.mlg.0000157849.16649.6e>
- Bixler, E.O., Vgontzas, A.N., Lin, H.M., Ten Have, T., Leiby, B.E., Vela-Bueno, A., Kales, A., 2000. Association of hypertension and sleep-disordered breathing. *Arch. Intern. Med.* 160, 2289–2295.

- Bohlman, M., Haponik, E., Smith, P., Allen, R., Bleecker, E., Goldman, S., 1983. CT demonstration of pharyngeal narrowing in adult obstructive sleep apnea. *American Journal of Roentgenology* 140, 543–548. <https://doi.org/10.2214/ajr.140.3.543>
- Borek, R.C., Thaler, E.R., Kim, C., Jackson, N., Mandel, J.E., Schwab, R.J., 2012. Quantitative airway analysis during drug-induced sleep endoscopy for evaluation of sleep apnea. *The Laryngoscope* 122, 2592–2599. <https://doi.org/10.1002/lary.23553>
- Borowiecki, B.D., Sassin, J.F., 1983. Surgical treatment of sleep apnea. *Arch Otolaryngol* 109, 508–512.
- Bradley, T.D., Brown, I.G., Grossman, R.F., Zamel, N., Martinez, D., Phillipson, E.A., Hoffstein, V., 1986. Pharyngeal Size in Snorers, Nonsnorers, and Patients with Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine* 315, 1327–1331. <https://doi.org/10.1056/NEJM198611203152105>
- Browaldh, N., Nerfeldt, P., Lysdahl, M., Bring, J., Friberg, D., 2013. SKUP3 Randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 68, 846–853. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202610>
- Burwell, S.C., Robin, E.D., Whaley, R.D., Bickelmann, A.G., 1956. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation—A pickwickian syndrome. *The American Journal of Medicine* 21, 811–818. [https://doi.org/10.1016/0002-9343\(56\)90094-8](https://doi.org/10.1016/0002-9343(56)90094-8)
- Camilleri, A.E., Ramamurthy, L., Jones, P.H., 1995. Sleep nasendoscopy: what benefit to the management of snorers? *J Laryngol Otol* 109, 1163–1165.
- Caples, S.M., Rowley, J.A., Prinsell, J.R., Pallanch, J.F., Elamin, M.B., Katz, S.G., Harwick, J.D., 2010. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep* 33, 1396–1407.
- Carrasco Llatas, M., Agostini Porras, G., Cuesta González, M.T., Rodrigo Sanbartolomé, A., Giner Bayarri, P., Gómez-Pajares, F., Dalmau Galofre, J., 2014. Drug-induced sleep endoscopy: a two drug comparison and simultaneous polysomnography. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 271, 181–187. <https://doi.org/10.1007/s00405-013-2548-3>
- Chasens, E.R., Pack, A.I., Maislin, G., Dinges, D.F., Weaver, T.E., 2005. Claustrophobia and Adherence to CPAP Treatment. *Western Journal of Nursing Research* 27, 307–321. <https://doi.org/10.1177/0193945904273283>
- Clark, G., Licker, M., Younossian, A.B., Soccac, P.M., Frey, J.-G., Rochat, T., Diaper, J., Bridevaux, P.-O., Tschopp, J.-M., 2009. Titrated sedation with propofol or midazolam for flexible bronchoscopy: a randomised trial. *European Respiratory Journal* 34, 1277–1283. <https://doi.org/10.1183/09031936.00142108>
- Coccagna, G., Mantovani, M., Brignani, F., Parchi, C., Lugaresi, E., 1972. Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy)* 8, 1159–1172.
- Connolly, A.A., Martin, J., White, P., 1994. Sedation with a target-controlled propofol infusion system during assessment of the upper airway in snorers. *J Laryngol Otol* 108, 865–867.

- Conway, W.A., Victor, L.D., Magilligan, D.J., Fujita, S., Zorick, F.J., Roth, T., 1981. Adverse effects of tracheostomy for sleep apnea. *JAMA* 246, 347–350.
- Croft, C.B., Pringle, M., 1991. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 16, 504–509.
- Culebras, A. (Ed.), 2000. *Sleep disorders and neurological disease, Neurological disease and therapy*. M. Dekker, New York.
- da Cunha Viana Jr, A., Mendes, D.L., de Andrade Lemes, L.N., Thuler, L.C.S., Neves, D.D., de Araújo-Melo, M.H., 2017. Drug-induced sleep endoscopy in the obstructive sleep apnea: comparison between NOHL and VOTE classifications. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 274, 627–635. <https://doi.org/10.1007/s00405-016-4081-7>
- Davis, H., Davis, P.A., Loomis, A.L., Harvey, E.N., Hobart, G., 1937. Changes in human brain potentials during the onset of sleep. *Science* 86, 448–450. <https://doi.org/10.1126/science.86.2237.448>
- De Vito, A., Agnoletti, V., Berrettini, S., Piraccini, E., Criscuolo, A., Corso, R., Campanini, A., Gambale, G., Vicini, C., 2011. Drug-induced sleep endoscopy: conventional versus target controlled infusion techniques—a randomized controlled study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 268, 457–462. <https://doi.org/10.1007/s00405-010-1376-y>
- De Vito, A., Carrasco Llatas, M., Vanni, A., Bosi, M., Braghiroli, A., Campanini, A., de Vries, N., Hamans, E., Hohenhorst, W., Kotecha, B.T., Maurer, J., Montevecchi, F., Piccin, O., Sorrenti, G., Vanderveken, O.M., Vicini, C., 2014. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep and Breathing* 18, 453–465. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0989-6>
- Deutsche Gesellschaft für Anästhesiologie und Intensivmedizin e. V./ Berufsverband Deutscher Anästhesisten e. V (Ed.), 2013. Empfehlungen „Mindestanforderungen an den anästhesiologischen Arbeitsplatz“. *Anästh Intensivmed* 54, 39–42.
- Dickens, C., 1837. *The Posthumous Papers of the Pickwick Club*. England.
- Eastwood, P.R., Platt, P.R., Shepherd, K., Maddison, K., Hillman, D.R., 2005. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology* 103, 470–477.
- Eckert, D.J., 2018. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy. *Sleep Medicine Reviews* 37, 45–59. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2016.12.003>
- Ellerkmann, R.K., Liermann, V.-M., Alves, T.M., Wenningmann, I., Kreuer, S., Wilhelm, W., Roepcke, H., Hoefl, A., Bruhn, J., 2004. Spectral entropy and bispectral index as measures of the electroencephalographic effects of sevoflurane. *Anesthesiology* 101, 1275–1282.
- Evans, R.G., Crawford, M.W., Noseworthy, M.D., Yoo, S.-J., 2003. Effect of increasing depth of propofol anesthesia on upper airway configuration in children. *Anesthesiology* 99, 596–602.
- Fogel, R.B., Trinder, J., White, D.P., Malhotra, A., Raneri, J., Schory, K., Kleverlaan, D., Pierce, R.J., 2005. The effect of sleep onset on upper airway muscle activity in patients with sleep apnoea *versus* controls: Genioglossal activity in OSA *versus* normals during sleep onset. *The Journal of Physiology* 564, 549–562. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2005.083659>

- Fouladpour, N., Jesudoss, R., Bolden, N., Shaman, Z., Auckley, D., 2016. Perioperative Complications in Obstructive Sleep Apnea Patients Undergoing Surgery: A Review of the Legal Literature. *Anesthesia & Analgesia* 122, 145–151. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000000841>
- Friedman, M., Ibrahim, H., Bass, L., 2002. Clinical Staging for Sleep-Disordered Breathing. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 127, 13–21. <https://doi.org/10.1067/mhn.2002.126477>
- Fujita, S., Conway, W., Zorick, F., Roth, T., 1981. Surgical Correction of Anatomic Abnormalities in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 89, 923–934. <https://doi.org/10.1177/019459988108900609>
- Fujita, S., Woodson, B.T., Clark, J.L., Wittig, R., 1991. Laser Midline Glossectomy as a Treatment for Obstructive Sleep Apnea: The Laryngoscope 101, 805-809. <https://doi.org/10.1288/00005537-199108000-00001>
- Gan, T.J., Glass, P.S., Windsor, A., Payne, F., Rosow, C., Sebel, P., Manberg, P., 1997. Bispectral index monitoring allows faster emergence and improved recovery from propofol, alfentanil, and nitrous oxide anesthesia. BIS Utility Study Group. *Anesthesiology* 87, 808–815.
- Gastaut, H., Tassinari, C.A., Duron, B., 1966. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1, 167–186.
- GE Healthcare, 2016. Quick Guide Entropy.
- Gepts, E., Camu, F., Cockshott, I.D., Douglas, E.J., 1987. Disposition of propofol administered as constant rate intravenous infusions in humans. *Anesth. Analg.* 66, 1256–1263.
- Gibbs, F.A., Gibbs, E.L., Lennox, W.G., 1937. Effect on the electro-encephalogram of certain drugs which influence nervous activity. *Archives of Internal Medicine* 60, 154. <https://doi.org/10.1001/archinte.1937.00180010159012>
- Gillespie, M.B., Reddy, R.P., White, D.R., Discolo, C.M., Overdyk, F.J., Nguyen, S.A., 2013. A trial of drug-induced sleep endoscopy in the surgical management of sleep-disordered breathing: A Trial of Drug-Induced Sleep Endoscopy. *The Laryngoscope* 123, 277–282. <https://doi.org/10.1002/lary.23506>
- Glass, P.S., Bloom, M., Kearse, L., Rosow, C., Sebel, P., Manberg, P., 1997. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology* 86, 836–847.
- Guedel, A.E., 1937. *Inhalation anesthesia: a fundamental guide*. MacMillan, New York.
- Guilleminault, C., Eldridge, F.L., Simmon, F.B., Dement, W.C., 1975. Sleep apnea syndrome. Can it induce hemodynamic changes? *West. J. Med.* 123, 7–16.
- Guilleminault, C., Hill, M.W., Simmons, F.B., Dement, W.C., 1978. Obstructive sleep apnea: electromyographic and fiberoptic studies. *Exp. Neurol.* 62, 48–67.
- Guilleminault, C., Tilkian, A., Dement, W.C., 1976. The Sleep Apnea Syndromes. *Annual Review of Medicine* 27, 465–484. <https://doi.org/10.1146/annurev.me.27.020176.002341>

- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., Waeber, G., Vollenweider, P., Tafti, M., Haba-Rubio, J., 2015. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine* 3, 310–318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Heiser, C., Fthenakis, P., Hapfelmeier, A., Berger, S., Hofauer, B., Hohenhorst, W., Kochs, E.F., Wagner, K.J., Edenharter, G.M., 2017. Drug-induced sleep endoscopy with target-controlled infusion using propofol and monitored depth of sedation to determine treatment strategies in obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 21, 737–744. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1491-8>
- Herzog, M., Kellner, P., Plöbl, S., Glien, A., Rohrmeier, C., Kühnel, T., Plontke, S., Herzog, B., 2015. Drug-induced sleep endoscopy and simulated snoring in patients with sleep-disordered breathing: agreement of anatomic changes in the upper airway. *European Archives of Otorhinolaryngology* 272, 2541–2550. <https://doi.org/10.1007/s00405-015-3559-z>
- Higami, S., Inoue, Y., Higami, Y., Takeuchi, H., Ikoma, H., 2002. Endoscopic classification of pharyngeal stenosis pattern in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 56, 317–318. <https://doi.org/10.1046/j.1440-1819.2002.00960.x>
- Hillman, D.R., Platt, P.R., Eastwood, P.R., 2003. The upper airway during anaesthesia. *Br J Anaesth* 91, 31–39.
- Hillman, D.R., Walsh, J.H., Maddison, K.J., Platt, P.R., Kirkness, J.P., Noffsinger, W.J., Eastwood, P.R., 2009. Evolution of Changes in Upper Airway Collapsibility during Slow Induction of Anesthesia with Propofol: *Anesthesiology* 111, 63–71. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181a7ec68>
- Hoy, C.J., Vennelle, M., Kingshott, R.N., Engleman, H.M., Douglas, N.J., 1999. Can Intensive Support Improve Continuous Positive Airway Pressure Use in Patients with the Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159, 1096–1100. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.159.4.9808008>
- Iwanaga, K., Hasegawa, K., Shibata, N., Kawakatsu, K., Akita, Y., Suzuki, K., Yagisawa, M., Nishimura, T., 2003. Endoscopic examination of obstructive sleep apnea syndrome patients during drug-induced sleep. *Acta Otolaryngol Suppl* 36–40.
- Johal, A., Battagel, J.M., Kotecha, B.T., 2005. Sleep nasendoscopy: a diagnostic tool for predicting treatment success with mandibular advancement splints in obstructive sleep apnoea. *European Journal of Orthodontics* 27, 607–614. <https://doi.org/10.1093/ejo/cji063>
- Katsantonis, G.P., Maas, C.S., Walsh, J.K., 1989. The predictive efficacy of the Müller maneuver in uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 99, 677–680.
- Kellner, P., Herzog, B., Plöbl, S., Rohrmeier, C., Kühnel, T., Wanzek, R., Plontke, S., Herzog, M., 2016. Depth-dependent changes of obstruction patterns under increasing sedation during drug-induced sedation endoscopy: results of a German monocentric clinical trial. *Sleep and Breathing* 20, 1035–1043. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1348-6>
- Kezirian, E.J., Goldberg, A.N., 2006. Hypopharyngeal Surgery in Obstructive Sleep Apnea: An Evidence-Based Medicine Review. *Archives of Otolaryngology–Head & Neck Surgery* 132, 206. <https://doi.org/10.1001/archotol.132.2.206>

- Kezirian, E.J., Hohenhorst, W., de Vries, N., 2011. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 268, 1233–1236. <https://doi.org/10.1007/s00405-011-1633-8>
- Koo, S.K., Choi, J.W., Myung, N.S., Lee, H.J., Kim, Yang Jae, Kim, Young Joong, 2013. Analysis of obstruction site in obstructive sleep apnea syndrome patients by drug induced sleep endoscopy. *American Journal of Otolaryngology* 34, 626–630. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2013.07.013>
- Korhan, I., Gode, S., Midilli, R., Basoglu, O.K., 2015. The influence of the lateral pharyngeal wall anatomy on snoring and sleep apnoea. *J Pak Med Assoc* 65, 125–130.
- Koutsourelakis, I., Safiruddin, F., Ravesloot, M., Zakyntinos, S., de Vries, N., 2012. Surgery for obstructive sleep apnea: Sleep endoscopy determinants of outcome. *The Laryngoscope* 122, 2587–2591. <https://doi.org/10.1002/lary.23462>
- Kribbs, N.B., Pack, A.I., Kline, L.R., Smith, P.L., Schwartz, A.R., Schubert, N.M., Redline, S., Henry, J.N., Getsy, J.E., Dinges, D.F., 1993. Objective Measurement of Patterns of Nasal CPAP Use by Patients with Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease* 147, 887–895. <https://doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.887>
- Krieger, J., Kurtz, D., 1988. Objective measurement of compliance with nasal CPAP treatment for obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur. Respir. J.* 1, 436–438.
- Lavie, P., Herer, P., Hoffstein, V., 2000. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ* 320, 479–482.
- Lee, C.H., Kim, D.K., Kim, S.Y., Rhee, C.-S., Won, T.-B., 2015. Changes in site of obstruction in obstructive sleep apnea patients according to sleep position: A DISE study: Changes in Site of Obstruction in OSA. *The Laryngoscope* 125, 248–254. <https://doi.org/10.1002/lary.24825>
- Lo, Y.-L., Ni, Y.-L., Wang, T.-Y., Lin, T.-Y., Li, H.-Y., White, D.P., Lin, J.-R., Kuo, H.-P., 2015. Bispectral Index in Evaluating Effects of Sedation Depth on Drug-Induced Sleep Endoscopy. *J Clin Sleep Med* 11, 1011–1020. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5016>
- Luke, M.J., Mehri, A., Folger, G.M., Rowe, R.D., 1966. Chronic nasopharyngeal obstruction as a cause of cardiomegaly, cor pulmonale, and pulmonary edema. *Pediatrics* 37, 762–768.
- Marin, J.M., Carrizo, S.J., Vicente, E., Agusti, A.G., 2005. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *The Lancet* 365, 1046–1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
- Marsh, B., White, M., Morton, N., Kenny, G.N., 1991. Pharmacokinetic model driven infusion of propofol in children. *Br J Anaesth* 67, 41–48.
- Mathru, M., Esch, O., Lang, J., Herbert, M.E., Chaljub, G., Goodacre, B., vanSonnenberg, E., 1996. Magnetic resonance imaging of the upper airway. Effects of propofol anesthesia and nasal continuous positive airway pressure in humans. *Anesthesiology* 84, 273–279.
- McEvoy, R.D., Thornton, A.T., 1984. Treatment of obstructive sleep apnea syndrome with nasal continuous positive airway pressure. *Sleep* 7, 313–325.

- Means, M.K., Edinger, J.D., Husain, A.M., 2004. CPAP Compliance in Sleep Apnea Patients with and without Laboratory CPAP Titration. *Sleep and Breathing* 8, 7–14.
<https://doi.org/10.1007/s11325-004-0007-5>
- Menashe, V.D., Farrehi, C., Miller, M., 1965. Hypoventilation and cor pulmonale due to chronic upper airway obstruction. *The Journal of Pediatrics* 67, 198–203.
[https://doi.org/10.1016/S0022-3476\(65\)80242-6](https://doi.org/10.1016/S0022-3476(65)80242-6)
- Meraj, T.S., Muenz, D.G., Glazer, T.A., Harvey, R.S., Spector, M.E., Hoff, P.T., 2017. Does drug-induced sleep endoscopy predict surgical success in transoral robotic multilevel surgery in obstructive sleep apnea?: DISE in Predicting Success for TORS in OSA. *The Laryngoscope* 127, 971–976. <https://doi.org/10.1002/lary.26255>
- Moerman, N., Bonke, B., Oosting, J., 1993. Awareness and recall during general anesthesia. Facts and feelings. *Anesthesiology* 79, 454–464.
- Nieto, F.J., Young, T.B., Lind, B.K., Shahar, E., Samet, J.M., Redline, S., D'Agostino, R.B., Newman, A.B., Lebowitz, M.D., Pickering, T.G., 2000. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study*. *JAMA* 283, 1829–1836.
- Peppard, P.E., Szklo-Coxe, M., Mae, H., Young, T., 2006. Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression. *Archives of Internal Medicine* 166, 1709.
<https://doi.org/10.1001/archinte.166.16.1709>
- Peppard, P.E., Young, T., Barnet, J.H., Palta, M., Hagen, E.W., Hla, K.M., 2013. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology* 177, 1006–1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., Skatrud, J., 2000. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *New England Journal of Medicine* 342, 1378–1384. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005113421901>
- Pringle, M.B., Croft, C.B., 1993. A grading system for patients with obstructive sleep apnoea ? based on sleep nasendoscopy. *Clinical Otolaryngology* 18, 480–484.
<https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1993.tb00618.x>
- Pringle, M.B., Croft, C.B., 1991. A comparison of sleep nasendoscopy and the Muller manoeuvre. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 16, 559–562.
- Quinn, S.J., Daly, N., Ellis, P.D., 1995. Observation of the mechanism of snoring using sleep nasendoscopy. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 20, 360–364.
- Rabelo, F.A.W., Braga, A., Küpper, D.S., De Oliveira, J.A.A., Lopes, F.M., de Lima Mattos, P.L.V., Barreto, S.G., Sander, H.H., Fernandes, R.M.F., Valera, F.C.P., 2010. Propofol-induced sleep: Polysomnographic evaluation of patients with obstructive sleep apnea and controls. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 142, 218–224.
<https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.11.002>
- Rampil, I.J., 1998. A primer for EEG signal processing in anesthesia. *Anesthesiology* 89, 980–1002.

- Ravesloot, M.J.L., de Vries, N., 2011. One hundred consecutive patients undergoing drug-induced sleep endoscopy: Results and evaluation. *The Laryngoscope* 121, 2710–2716. <https://doi.org/10.1002/lary.22369>
- Remmers, J.E., deGroot, W.J., Sauerland, E.K., Anch, A.M., 1978. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *Journal of Applied Physiology* 44, 931–938. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.44.6.931>
- Riley, R., Guilleminault, C., Herran, J., Powell, N., 1983. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 6, 303–311.
- Roblin, G., Williams, A.R., Whittet, H., 2001. Target-Controlled Infusion in Sleep Endoscopy. *The Laryngoscope* 111, 175–176. <https://doi.org/10.1097/00005537-200101000-00031>
- Rodenstein, D.O., Doms, G., Thomas, Y., Liistro, G., Stanescu, D.C., Culée, C., Aubert-Tulkens, G., 1990. Pharyngeal shape and dimensions in healthy subjects, snorers, and patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 45, 722–727.
- Rosen, M., Lunn, J.N. (Eds.), 1987. *Consciousness, Awareness, and Pain in General Anesthesia*. Butterworths.
- Rotenberg, B.W., Murariu, D., Pang, K.P., 2016. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery* 45. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0156-0>
- Russell, I.F., 1989. Conscious awareness during general anaesthesia: relevance of autonomic signs and isolated arm movements as guides to depth of anaesthesia. *Baillière's Clinical Anaesthesiology* 3, 511–532. [https://doi.org/10.1016/S0950-3501\(89\)80016-9](https://doi.org/10.1016/S0950-3501(89)80016-9)
- S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“: Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM), 2017. *Somnologie* 20, 97–180. <https://doi.org/10.1007/s11818-016-0093-1>
- Sackner, M.A., Landa, J., Forrest, T., Greeneltch, D., 1975. Periodic sleep apnea: chronic sleep deprivation related to intermittent upper airway obstruction and central nervous system disturbance. *Chest* 67, 164–171.
- Sadaoka, T., Kakitsuba, N., Fujiwara, Y., Kanai, R., Takahashi, H., 1996. The value of sleep nasendoscopy in the evaluation of patients with suspected sleep-related breathing disorders. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 21, 485–489.
- Salamanca, F., Costantini, F., Bianchi, A., Amaina, T., Colombo, E., Zibordi, F., 2013. Identification of obstructive sites and patterns in obstructive sleep apnoea syndrome by sleep endoscopy in 614 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital* 33, 261–266.
- Sateia, M.J., 2014. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* 146, 1387–1394. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0970>
- Schmidt, G.N., Bischoff, P., Standl, T., Hellstern, A., Teuber, O., Schulte Esch, J., 2004. Comparative evaluation of the Datex-Ohmeda S/5 Entropy Module and the Bispectral Index monitor during propofol-remifentanyl anesthesia. *Anesthesiology* 101, 1283–1290.
- Schnider, T.W., Minto, C.F., Gambus, P.L., Andresen, C., Goodale, D.B., Shafer, S.L., Youngs, E.J., 1998. The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. *Anesthesiology* 88, 1170–1182.

- Schwab, R.J., Pasirstein, M., Pierson, R., Mackley, A., Hachadoorian, R., Arens, R., Maislin, G., Pack, A.I., 2003. Identification of Upper Airway Anatomic Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea with Volumetric Magnetic Resonance Imaging. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 168, 522–530. <https://doi.org/10.1164/rccm.200208-866OC>
- Schwartz, B.A., Escande, J.P., 1967. [Cineradiographic study of hypnic Pickwickian respiration]. *Rev. Neurol. (Paris)* 116, 677–678.
- Sher, A.E., Schechtman, K.B., Piccirillo, J.F., 1996. The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 19, 156–177.
- Sher, A.E., Thorpy, M.J., Shprintzen, R.J., Spielman, A.J., Burack, B., McGregor, P.A., 1985. Predictive value of Müller maneuver in selection of patients for uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope* 95, 1483–1487.
- Soares, D., Sinawe, H., Folbe, A.J., Yoo, G., Badr, S., Rowley, J.A., Lin, H.-S., 2012. Lateral oropharyngeal wall and supraglottic airway collapse associated with failure in sleep apnea surgery. *The Laryngoscope* 122, 473–479. <https://doi.org/10.1002/lary.22474>
- Steinhart, H., Kuhn-Lohmann, J., Gewalt, K., Constantinidis, J., Mertzlufft, F., Iro, H., 2000. Upper airway collapsibility in habitual snorers and sleep apneics: evaluation with drug-induced sleep endoscopy. *Acta Otolaryngol.* 120, 990–994.
- Stepnowsky, C.J., Bardwell, W.A., Moore, P.J., Ancoli-Israel, S., Dimsdale, J.E., 2002. Psychologic correlates of compliance with continuous positive airway pressure. *Sleep* 25, 758–762.
- Sugiura, T., Noda, A., Nakata, S., Yasuda, Y., Soga, T., Miyata, S., Nakai, S., Koike, Y., 2007. Influence of Nasal Resistance on Initial Acceptance of Continuous Positive Airway Pressure in Treatment for Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Respiration* 74, 56–60. <https://doi.org/10.1159/000089836>
- Sullivan, Colin E., Berthon-Jones, M., Issa, Faiq G., Eves, L., 1981. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *The Lancet* 317, 862–865. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92140-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92140-1)
- Terán-Santos, J., Jimenez-Gomez, A., Cordero-Guevara, J., 1999. The Association between Sleep Apnea and the Risk of Traffic Accidents. *New England Journal of Medicine* 340, 847–851. <https://doi.org/10.1056/NEJM199903183401104>
- Urschitz, M.S., Brockmann, P.E., Schlaud, M., Poets, C.F., 2010. Population prevalence of obstructive sleep apnoea in a community of German third graders. *European Respiratory Journal* 36, 556–568. <https://doi.org/10.1183/09031936.00078409>
- Vanluchene, A.L.G., Struys, M.M.R.F., Heyse, B.E.K., Mortier, E.P., 2004. Spectral entropy measurement of patient responsiveness during propofol and remifentanyl. A comparison with the bispectral index †. *British Journal of Anaesthesia* 93, 645–654. <https://doi.org/10.1093/bja/ae251>
- Vicini, C., De Vito, A., Benazzo, M., Frassinetti, S., Campanini, A., Frasconi, P., Mira, E., 2012. The nose oropharynx hypopharynx and larynx (NOHL) classification: a new system of diagnostic standardized examination for OSAHS patients. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 269, 1297–1300. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1965-z>

- Victores, A.J., Takashima, M., 2012. Effects of nasal surgery on the upper airway: A drug-induced sleep endoscopy study. *The Laryngoscope* 122, 2606–2610. <https://doi.org/10.1002/lary.23584>
- Vroegop, A.V., Vanderveken, O.M., Boudewyns, A.N., Scholman, J., Saldien, V., Wouters, K., Braem, M.J., Van de Heyning, P.H., Hamans, E., 2014. Drug-induced sleep endoscopy in sleep-disordered breathing: Report on 1,249 cases: Drug-Induced Sleep Endoscopy in Sleep-Disordered Breathing. *The Laryngoscope* 124, 797–802. <https://doi.org/10.1002/lary.24479>
- Vroegop, A.V.M.T., Vanderveken, O.M., Wouters, K., Hamans, E., Dieltjens, M., Michels, N.R., Hohenhorst, W., Kezirian, E.J., Kotecha, B.T., de Vries, N., Braem, M.J., Van de Heyning, P.H., 2013. Observer Variation in Drug-Induced Sleep Endoscopy: Experienced Versus Nonexperienced Ear, Nose, and Throat Surgeons. *Sleep* 36, 947–953. <https://doi.org/10.5665/sleep.2732>
- Walsh, R.E., Michaelson, E.D., Harkleroad, L.E., Zigelboim, A., Sackner, M.A., 1972. Upper airway obstruction in obese patients with sleep disturbance and somnolence. *Ann. Intern. Med.* 76, 185–192.
- Wehrmann, T., Kokabpick, S., Lembecke, B., Caspary, W.F., Seifert, H., 1999. Efficacy and safety of intravenous propofol sedation during routine ERCP: a prospective, controlled study. *Gastrointest. Endosc.* 49, 677–683.
- Woodson, B.T., Wooten, M.R., 1994. Manometric and Endoscopic Localization of Airway Obstruction after Uvulopalatopharyngoplasty. *Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 111, 38–43. <https://doi.org/10.1177/019459989411100109>
- Yaggi, H.K., Concato, J., Kernan, W.N., Lichtman, J.H., Brass, L.M., Mohsenin, V., 2005. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Stroke and Death. *New England Journal of Medicine* 353, 2034–2041. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa043104>
- Yoon, B.-W., Hong, J.-M., Hong, S.-L., Koo, S.-K., Roh, H.-J., Cho, K.-S., 2016. A comparison of dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy in sleep apnea patients: Dexmedetomidine Versus Propofol TCI During DISE. *The Laryngoscope* 126, 763–767. <https://doi.org/10.1002/lary.25801>
- Young, T., Finn, L., 1998. Epidemiological insights into the public health burden of sleep disordered breathing: sex differences in survival among sleep clinic patients. *Thorax* 53 Suppl 3, S16-19.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., Badr, S., 1993. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine* 328, 1230–1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>