



Technische Universität München

Fakultät für Medizin

Manometrische Detektion von Obstruktionslevel
zur Evaluation der Eignung für eine Versorgung mit einem
Hypoglossusschrittmacher

Maximilian Bautz

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

Vorsitz: apl. Prof. Dr. Bernhard Haslinger

Prüfer*innen der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Clemens Heiser
2. Priv.-Doz. Dr. Dr. Andreas M. Fichter

Die Dissertation wurde am 14.11.2022 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die Fakultät für Medizin am 18.04.2023 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

1	Abkürzungsverzeichnis	3
2	Deutsche Zusammenfassung	4
3	Englische Zusammenfassung	6
4	Einleitende Erklärung	8
5	Einleitung	9
5.1	Aktueller Stand der Forschung	10
5.2	Schlaf	11
5.2.1	Physiologie des Schlafes	11
5.2.2	Schlaf und Atmung	12
5.2.3	Schlafbezogene Atemstörungen	13
5.3	Obstruktive Schlafapnoe	13
5.3.1	Definition	14
5.3.2	Epidemiologie	14
5.3.3	Pathomechanismus	15
5.3.4	Risikofaktoren	16
5.3.5	Symptome und Komorbiditäten	17
5.3.6	Diagnostik	18
5.3.7	Therapie	25
5.3.8	Hypoglossusnervstimulation	28
5.4	Zielsetzung der Arbeit	33
6	Material und Methoden	34
6.1	Ethik-Zustimmung	34
6.2	Beschreibung des Patientenkollektivs	34
6.3	Polysomnografie	36
6.4	Manometrie	37

6.4.1	Untersuchungsgerät	37
6.4.2	Auswertungsprogramm	42
6.5	Datenverwaltung.....	46
6.6	Studiendesign.....	46
6.7	Statistische Auswertung	46
7	Ergebnisse	47
7.1	Vergleich der AHI-Messung PSG vs. Manometrie	47
7.2	AHI-Verringerung durch die Implantation eines sHNS-Systems	48
7.3	Verteilung der Obstruktionen der verschiedenen Level und Zusammenhang mit Verringerung des AHI.....	49
7.4	Vergleich der Apnoelevel vor Implantation zwischen Responder und Non-Responder 51	
7.5	Zusammenhang der postoperativen Zungenbewegung und Anteil der Obstruktionen auf Weichgaumenebene	52
7.6	Vergleich der prä- und postoperativen Obstruktionslevel.....	52
8	Diskussion	53
8.1	Schlüsselergebnisse	53
8.2	Patienten	56
9	Ausblick	58
10	Danksagung	59
11	Abbildungsverzeichnis	60
12	Tabellenverzeichnis.....	61
13	Literaturverzeichnis.....	62

1 Abkürzungsverzeichnis

(s)HNS	(selektive) Hypoglossusnervstimulation
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
BPAP	Bilevel Positive Airway Pressure
CCC	Complete Concentric Collapse
CI	Konfidenzintervall
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DISE	Drug Induced Sleep Endoscopy – medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie
EEG	Elektroencephalografie
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ESS	Epworth Schläfrigkeitsskala
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders Third Edition
n	Stichprobengröße
NREM	Non Rapid Eye Movement
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
p	Signifikanzwert
PaCO ₂	CO ₂ -Partialdruck
PAP	Positive Airway Pressure
PPH	Pharyngeale Drucksonde
PSG	Polysomnografie
POES	Ösophageale Drucksonde
r _s	Spearman Korrelations-Koeffizient
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
SRS	Sleep Research Society
t	t-Wert
UKPS	Unterkieferprotrusionsschiene
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik

2 Deutsche Zusammenfassung

Hintergrund

Obstruktive Schlafapnoe, kurz OSA, ist durch wiederholte, nächtliche Verengung der oberen Atemwege während des Schlafes des Patienten charakterisiert. Sie gehört zu der Gruppe der schlafbezogenen Atmungsstörungen und ist mit einem erhöhten Risiko der Betroffenen für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit, arteriellem Hypertonus, Herzrhythmusstörungen sowie einer exzessiven Tagesmüdigkeit verbunden.

Es existieren verschiedene Angaben bezüglich der Häufigkeit der Erkrankung. Die Prävalenz der Erkrankung wird zwischen 2 % und 5 % bei Frauen sowie 4 % und 14 % bei Männern mit einer steigenden Tendenz beschrieben.

Der Goldstandard der nicht-invasiven Therapie von OSA ist die sogenannte Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapie. Hierbei kommt es zu einer pneumatischen Schienung der Atemwege während des Schlafes, um einen Kollaps derselbigen abzuwenden. Die erhöhte Incompliance von bis zu 50 % zeigt die Notwendigkeit von Therapie-Alternativen. Eines der nicht-resektiven, chirurgischen Verfahren der OSA ist die selektive Hypoglossusnervstimulation (sHNS). Dieser implantierte Schrittmacher stimuliert atemsynchron während des Schlafes des Patienten unilateral den Nervus hypoglossus und bewirkt so eine Protrusion der Zunge und vor allem der Zungenbasis. Durch diese Protrusion wird der obere Atemweg erweitert. Die Effektivität der sHNS-Therapie wurde in verschiedenen Studien belegt. Es existieren verschiedene Faktoren, welche den Erfolg einer sHNS-Therapie beeinflussen können. Einer davon ist die Lokalisation und Art des Kollapses der oberen Atemwege des OSA-Patienten. Eine Möglichkeit dies bei Patienten zu untersuchen ist die medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie. Hierbei wird durch medikamenteninduzierten Dämmer Schlaf der Atemweg des Patienten durch ein durch die Nase eingeführtes Endoskop beurteilt. Ein Nachteil dieser Methode ist die Varianz der Untersuchungsergebnisse zwischen verschiedenen Untersuchenden. Es existiert weiter die Möglichkeit der manometrischen Detektion der Obstruktionsorte bei bestehendem OSA während der gesamten Schlafdauer. Hierbei können, neben der Messung verschiedener Vitalparameter, an unterschiedlichen Stellen des Pharynx durch eine Messsonde Druckschwankungen während des Schlafes gemessen werden. Damit lassen sich Schlussfolgerungen bezüglich der Obstruktionsorte vornehmen. Es wurde bisher noch nicht untersucht, ob die Lage der Obstruktionsstelle während einer Ganznachtmessung ein relevanter Faktor für den Behandlungserfolg der sHNS bei OSA ist.

Material und Methoden

In der vorliegenden prospektiven Studie wurden 26 Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) eingeschlossen. Alle Studienteilnehmer erhielten eine manometrische Untersuchung zur Detektion der Obstruktionslevel entweder vor ($n = 9$) oder nach ($n = 12$) Implantation eines selektiven Hyperglossusstimulators oder zu beiden Zeitpunkten ($n = 5$). Die Einteilung der aufgezeichneten Obstruktionslevel erfolgte in velare Obstruktionen (Weichgaumenebene und darüber) sowie infravelare Obstruktionen (zwischen Ösophagus und Weichgaumen) sowie multilevel Obstruktionen mit Anteilen in beiden Ebenen.

Das Ziel der vorliegenden Dissertation war es, das klinische Outcome der sHNS-Therapie mit den gemessenen Obstruktionslevel, welche manometrisch erfasst wurden, in Verbindung zu bringen.

Ergebnisse

Die mittlere Verteilung der präoperativen Obstruktionsebene stellte sich wie folgt dar: 38,2 % velare, 45,6 % multilevel und 16,2 % infravelare Obstruktionen. Therapie-Responder (definiert als Personen mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) < 15 /h und AHI-Reduktion ≥ 50 %) hatten weniger präoperative velare Obstruktionen im Vergleich zu Non-Respondern (17,42 % vs. 53,76 %, p -Wert = 0,006). Bei Non-Respondern der Patientengruppe, welche nach der sHNS-Implantation gemessen wurden, wurde eine signifikant höhere Rate an mehrstufigen Obstruktionen pro Stunde gemessen (p -Wert = 0,012).

Diskussion

Es zeigte sich, dass die selektive Stimulation des Nervus hypoglossus bei Patienten effektiver war, welche einen geringen Anteil an velaren Obstruktionen zeigten, als bei Patienten mit erhöhtem Anteil an Obstruktionen auf dieser Ebene.

Die manometrische Messung von Obstruktionslevel könnte ein weiteres diagnostisches Verfahren zur Auswahl und Evaluation von Patienten für die HNS zusätzlich zur bisher etablierten medikamentös induzierten Schlafvideoendoskopie darstellen.

3 Englische Zusammenfassung

Background

Obstructive sleep apnea, or OSA, is characterized by repeated nocturnal constriction of the upper airway during the patient's sleep. It belongs to the group of sleep related breathing disorders and is associated with an increased risk of coronary heart disease, arterial hypertension, cardiac arrhythmias, and excessive daytime sleepiness.

Various data exist regarding the prevalence of the disease. Its prevalence is described between 2 % and 5 % in women and 4 % and 14 % in men with an increasing trend.

The gold standard of non invasive therapy for OSA is Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) therapy. This involves pneumatic splinting of the airway during sleep to prevent collapse of the airway. An increased incompliance of up to 50 % shows the necessity of therapy alternatives. One of the non resective surgical procedures for OSA is selective hypoglossal nerve stimulation (sHNS). This implanted pacemaker stimulates the hypoglossal nerve synchronously to the patients breathing during sleep, causing protrusion of the tongue and especially the base of the tongue. This protrusion widens the upper airway. The effectiveness of sHNS therapy has been proven in various studies. There are several factors that can influence the success of sHNS therapy. One of them is the location and type of upper airway collapse of the OSA patient. One way to investigate this in patients is sleep videoendoscopy. Here, drug induced light sleep is used to assess the patient's airway through an endoscope inserted through the nose. A disadvantage of this method is the variance of the examination results between different examiners. There is also the possibility of manometric detection of the obstruction sites in existing OSA during the entire sleep period. In addition to the measurement of various vital parameters, pressure fluctuations during sleep can be measured at different sites of the pharynx by means of a measuring probe. This allows conclusions to be drawn regarding the sites of obstruction. It has not yet been investigated whether the location of the obstruction plane during a whole night measurement is a relevant factor for the treatment success of sHNS in OSA.

Material and Methods

In this prospective study, 26 patients with obstructive sleep apnea (OSA) were included. All study participants received a manometric examination to detect obstruction levels either before (n = 9) or after (n = 12) implantation of a selective hypoglossus stimulator or at both times (n = 5). The classification of recorded obstruction levels was into velar obstruction (soft palate

level and above) and infravelar obstruction (between esophagus and soft palate) as well as multilevel obstruction with portions in both levels.

The aim of the present dissertation is to relate the clinical outcome of sHNS therapy to the measured obstruction levels, which were recorded manometrically.

Results

The mean distribution of preoperative obstruction levels was as follows: 38.2 % velar, 45.6 % multilevel, and 16.2 % infravelar obstruction. Therapy responders (defined as patients with an Apnea-Hypopnea-Index (AHI) < 15 /h and AHI reduction ≥ 50 %) had fewer preoperative velar obstructions compared to non-responders (17.42 % vs. 53.76 %, p-value = 0.006). Non-responders in the patient group measured after sHNS implantation had a significantly higher rate of multilevel obstruction per hour (p-value = 0.012).

Discussion

Selective stimulation of the hypoglossal nerve was found to be more effective in patients who showed a low rate of velar obstruction than in patients with increased rates of obstruction at this level.

Manometric measurement of obstruction levels could be another diagnostic method for selection and evaluation of patients for HNS in addition to the previously established sleep videodendoscopy.

4 Einleitende Erklärung

Auf den Ergebnissen dieser Arbeit basiert ebenfalls ein wissenschaftliches Paper, welches unter anderem von meinem Mentor PD Dr. Markus Wirth, mir und meinem Doktorvater Prof. Dr. Clemens Heiser veröffentlicht wurde. Somit erklären sich die Parallelen dieser Arbeiten. Der Titel der Arbeit ist „Obstruction level associated with outcome in hypoglossal nerve stimulation“ und wurde in der Zeitschrift *Sleep and breathing* veröffentlicht (Wirth et al., 2022).

In dieser Arbeit wird aus Gründen der besseren Lesbarkeit das generische Maskulinum verwendet. Weibliche und anderweitige Geschlechteridentitäten werden dabei ausdrücklich mitgemeint, soweit es für die Aussage erforderlich ist.

5 Einleitung

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) und Sleep Research Society (SRS) empfiehlt mindestens 7 Stunden Schlaf pro Tag für einen Erwachsenen in einem Alter von 18 bis 60 Jahren (Watson et al., 2015).

Trotz der Einhaltung dieser empfohlenen Schlafdauer kann es durch schlafbezogene Atmungsstörungen zu negativen Auswirkungen für die Gesundheit eines Betroffenen kommen (Panossian et al., 2013). Obstruktive Schlafapnoe, kurz OSA, gehört zu der Gruppe der schlafbezogenen Atmungsstörungen und ist mit einem erhöhten Risiko der Betroffenen für das Auftreten von koronarer Herzkrankheit, arteriellem Hypertonus, Herzrhythmusstörungen sowie einer exzessiven Tagesmüdigkeit verbunden (Walther et al., 2001). Weiter zeigt sich ein erhöhtes relatives Risiko für das Verursachen von Verkehrsunfällen durch die betroffenen Verkehrsteilnehmer von 2,6 im Gegensatz zu Personen ohne OSA (Mulgrew et al., 2008).

Obstruktive Schlafapnoe ist durch wiederholte, nächtliche Verengung der oberen Atemwege während des Schlafes des Patienten charakterisiert (Kapur et al., 2017).

Die Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörungen wird in mehreren Studien verschieden hoch beschrieben. Perry Young et al. postulieren 1993 eine Prävalenz der US-amerikanischen Bevölkerung von 2 % bei Frauen sowie 4 % bei Männern (Young et al., 1993). Peppard et al. beschreiben 2013 eine Prävalenz der US-amerikanischen Bevölkerung von 5 % bei Frauen und 14 % bei Männern für schlafbezogene Atmungsstörungen mit mehr als 5 Atemereignissen pro Stunde mit verbundenen Tagesschläfrigkeit (Peppard et al., 2013).

Der Goldstandard der nicht-invasiven Therapie von OSA ist die sogenannte Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapie. Hierbei kommt es zu einer pneumatischen Schienung der Atemwege während des Schlafes, um einen Kollaps derselbigen abzuwenden (Sullivan et al., 1981). Die erhöhte Incompliance von bis zu 50 % (Calik, 2016) zeigt die Notwendigkeit von Therapie-Alternativen. Neben weiteren konservativen Therapieoptionen wie der Unterkieferprotrusionsschiene (UKPS) (Gerlach et al., 2017), existieren chirurgische Therapieansätze. Resektive Verfahren sehen dabei eine Veränderung der anatomischen Gegebenheiten des Patienten vor. Hierzu gehören beispielsweise die Erweiterung der oberen Atemwege in Form einer Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) oder einer Tonsillektomie bei Vorliegen von vergrößerten Tonsillen (Epstein et al., 2009).

Eines der nicht-resektiven Verfahren ist die selektive Hypoglossusnervstimulation ((s)HNS), auch Hypoglossusschrittmacher genannt (Gerlach et al., 2017).

Hierbei wird ein Schrittmacher implantiert, welcher atemsynchron während des Schlafes des Patienten den Nervus hypoglossus stimulieren und so eine Protrusion der Zunge und vor allem der Zungenbasis auslösen kann. Durch diese Protrusion wird der obere Atemweg erweitert (Safiruddin et al., 2015).

Die Effektivität der sHNS-Therapie wurde in verschiedenen Studien belegt (Heiser et al., 2017e; Kent et al., 2019). Es existieren verschiedene Faktoren, welche den Erfolg einer sHNS-Therapie beeinflussen können (Heiser et al., 2017c).

Einer davon ist die Lokalisation und Art des Kollapses der oberen Atemwege des OSA-Patienten (Heiser et al., 2017c). Eine Möglichkeit dies bei Patienten zu untersuchen ist die medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie (Gerlach et al., 2017). Hierbei wird durch medikamenteninduzierten Dämmer Schlaf der Atemweg des Patienten durch ein durch die Nase eingeführtes Endoskop beurteilt (Croft et al., 1991). Ein Nachteil dieser Methode ist die Varianz der Untersuchungsergebnisse zwischen verschiedenen untersuchenden Ärzten (Bartier et al., 2020). Es existiert weiter die Möglichkeit der manometrischen Detektion der Obstruktionslevel bei bestehendem OSA während der gesamten Schlafdauer. Hierbei können, neben der Messung verschiedener Vitalparameter, an unterschiedlichen Stellen des Pharynx durch eine Messsonde Druckschwankungen während des Schlafes gemessen werden. Damit lassen sich Schlussfolgerungen bezüglich der Obstruktionslevel vornehmen (Tvinnereim et al., 1992). Es wurde bisher (Stand: 06.06.2020) noch nicht untersucht, ob die Lage der Obstruktionsebene während einer Ganznachtmessung ein relevanter Faktor für den Behandlungserfolg der sHNS bei OSA ist.

5.1 Aktueller Stand der Forschung

Um die vorliegende Arbeit in den globalen Forschungsstand einzuordnen wurde im Folgenden eine Analyse der publizierten Artikel zum Themenschwerpunkt dieser Dissertation durchgeführt. Bei Verwendung der Begriffe „Manometry“ und „OSA“ in der Suchmaschine der Datenbank von Pubmed (Bethesda, USA), erscheinen seit 1987 32 Artikel (Stand 06.06.2020), welche in Zusammenhang zu beiden Themen stehen. Unter diesen 32 Studien, befassen sich nur zwei mit der manometrischen Erfassung der Obstruktionslevel bei OSA (Kim et al., 2009; Skatvedt, 1992).

Bei der Verwendung des Namens des in dieser Studie benutzten manometrischen Messsystems („ApneaGraph“; Spiro Medical AS, Bergen, Norwegen), erscheinen 16 Artikel (Stand 4.6.2020).

Drei der angezeigten Studien befassen sich mit der Vergleichbarkeit des Systems mit etablierten Untersuchungsmethoden der OSA wie zum Beispiel der Polysomnografie (PSG) (Morales Divo et al., 2009; Singh et al., 2008).

Drei Arbeiten befassen sich mit der Optimierung der chirurgischen Therapie des OSA in Form der sogenannten Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) durch Messung der Obstruktionslevel mithilfe des in dieser Arbeit verwendeten manometrischen Messsystems (Fu et al., 2012; Tvinnereim et al., 2007; Yu et al., 2011).

Es wurden bisher (Stand 4.6.2020) keine wissenschaftlichen Artikel veröffentlicht, welche manometrische Messverfahren zur Optimierung der Therapie des OSA durch einen selektiven Hypoglossusschrittmachers untersuchen.

5.2 Schlaf

Max Hirshkowitz charakterisiert Schlaf in seinen Überlegungen wie folgt:

„[...] sleep is a brain process. The body rests but the brain sleeps.“ (Hirshkowitz, 2004, p. 551).

Wie dieser *„brain process“* genau aussieht und was er letztlich für den Menschen bedeutet wird in den folgenden Kapiteln nach aktuellen wissenschaftlichen Erkenntnissen ausgeführt.

5.2.1 Physiologie des Schlafes

Mithilfe von elektrischen Encephalogramm-Ableitungen (EEG), welche während des Schlafes aufgezeichnet werden, kann der Schlaf in verschiedene Schlafstadien eingeteilt werden (Berry et al., 2017). Nach der Schlaftiefe und den damit verbundenen charakteristischen Wellen-Mustern wird beim gesunden Schläfer zwischen Wachzustand (W), NREM-Schlaf (N1, N2, N3) und REM-Schlaf (R) unterschieden. REM steht hierbei für Rapid Eye Movement. Diese Schlafphase ist nach auftretenden konjugierten Augenbewegungen benannt. NREM steht für die nicht REM-Schlafphasen, hier mit N1 bis N3 nummeriert. Der Wechsel von schlafend zu wach wird durch einen homöostatischen und einen zirkadianen Prozess (etwa 24 h), der Wechsel zwischen REM- und NREM-Schlaf durch einen ultradianen Prozess (< 24 h) ermöglicht (Stuck et al., 2018). Es zeigt sich während des Schlafes eine Abnahme des Muskeltonus mit einem Gefälle von Schlafstadium N1 zu N2, sowie von N2 zu N3 und schließlich N3 zum REM-Stadium. Hier ist der niedrigste Muskeltonus im Vergleich zu den anderen genannten Schlafstadien zu verzeichnen (Stuck et al., 2018).

Die AASM empfiehlt eine Schlafdauer von mindestens 7 Stunden pro Tag für Individuen in einem Alter von 18 bis 60 Jahren (Watson et al., 2015). Wird die benötigte Schlafdauer nicht

eingehalten, versucht der Körper dies durch eine verlängerte anschließende Schafdauer in den folgenden Nächten zu kompensieren.

Bei Ausbleiben des Ausgleichs des Schlafmangels zeigen sich verhaltensmedizinische sowie neurologische Folgen. Durch eine Dissonanz im Grehlin und Leptin Stoffwechsel, kann Schlafdeprivation auch ursächlich für eine Gewichtszunahme sein. Das Verhalten betreffend, tritt eine erhöhte Impulsivität auf, sowie die erhöhte Bereitschaft, risikoreiche Entscheidungen zu treffen. Dieser Komplex an Symptomen kann weiter zu Reizbarkeit, Angststörungen, Aggressivität, sowie in wenigen Fällen zu suizidalen Neigungen, Suizidversuchen und erfolgreichen Suiziden führen (Krause et al., 2017).

5.2.2 Schlaf und Atmung

Folgend wird das Zusammenspiel von Schlaf und Atmung und ihre gegenseitige Beeinflussung beleuchtet. Hierfür dient eine 2010 von Dempsey et al. verfasste Abhandlung über die Pathophysiologie der Schlafapnoe. Der Partialdruck des Blut- CO_2 (PaCO_2) dient als starker Atemantrieb (Nattie, 2006) und kann während des Wachheitszustandes erniedrigt werden, ohne das Atemmuster zu beeinflussen. Im NREM-Schlaf jedoch reichen bereits kleine Abfälle des PaCO_2 aus, um eine Apnoe zu provozieren (Dempsey et al., 2010).

Zudem führen, wie Dempsey et al. 2010 zusammenfassen, beim wachen Patienten Widerstände im oder Belastungen des Atemweges zu einem sofortigen und variablen Anstieg des Atemantriebes, was Hypoventilation verhindern soll. Jedoch sind im Schlaf diese mechanischen Belastungen nicht von einer sofortigen kompensierenden Verstärkung des Atemantriebes begleitet, was zu einer Hypoventilation führt, bis Chemorezeptoren des Betroffenen letztendlich durch Signalisierung einer insuffizienten Atmung die Atmung provozieren. (Dempsey et al., 2010; Henke et al., 1992; Iber et al., 1982; Wilson et al., 1984).

Der Einfluss des Wachheitszustandes auf die Atmung zeigt sich wie folgt: die elektrische Aktivität von medullären inspiratorischen Neuronen, EMG-Aktivität des Diaphragmas und der Abduktor-Muskeln des oberen Atemweges in gesunden Menschen zeigen Reduktionen in der Amplitude beim Übergang vom Wachheitszustand zu NREM Schlaf, begleitet von einer milden bis moderaten Hypoventilation (+ 2 bis 8 mmHg PaCO_2) und zwei bis fünffacher Erhöhung des oberen Atemwiderstandes (Dempsey et al., 1986; Dempsey et al., 2010; Henke et al., 1990; Lo et al., 2007; Lydic et al., 1979), wobei der Tonusabfall des EMG im oberen Atemweg im Gegensatz zu den Brustwandmuskeln am höchsten ist (Orem et al., 2002).

Trotz dieser Erhöhung des Widerstandes der oberen Atemwege, hat dies bei gesunden Patienten, nur einen vernachlässigbaren Effekt auf den pulmonalen Gasaustausch, den Schlafzustand, die automatische Regulation oder die Ventrikelfunktion (Dempsey et al., 2010).

Weiter kompensiert während des Wachzustandes eine neuronale Aktivierung der dilatorischen Muskeln die natürliche Kollapsneigung des anatomisch bereits beengten Pharynx. Während des Schlafes geht diese Aktivierung verloren. Die weitere Stabilität der oberen Atemwege eines jeden Menschen unterliegt schlafstadienabhängigen nervalen Aktivierungen bzw. Inhibierungen, was zu einer Hypotonie dieser führen kann. Durch diesen niedrigen Muskeltonus kann der Atemwiderstand auf das Doppelte bis Vierfache ansteigen (Dempsey et al., 2010). Diesen stadienabhängigen Schwankungen folgend treten besonders in der Rapid Eye Movement Schlafphase obstruktive Ereignisse auf (Strollo et al., 1996).

Während diese Ereignisse bei jedem Menschen auftreten kommt es beim Gesunden dadurch zu keinen pathologischen Folgen. Jedoch können Prädispositionen und Risikofaktoren aufgrund der oben genannten Mechanismen zu einer der im Folgenden aufgelisteten schlafbezogenen Atemstörung führen (Dempsey et al., 2010).

5.2.3 Schlafbezogene Atemstörungen

Die schlafbezogenen Atemstörungen stellen eine Gruppe von somnologischen Erkrankungen dar. Hierbei werden, wie in Tabelle 1 zu sehen, wiederum vier weitere Gruppen unterschieden, von welchen nur die Gruppe der adulten OSA weiter in den folgenden Kapiteln beschrieben wird.

Tabelle 1 Schlafbezogene Atemstörungen (Sateia, 2014)

Schlafbezogene Atemstörungen

Obstruktive Schlaf Apnoe (adult oder pädiatrisch)

Zentrale Schlafapnoe Syndrome

Schlafbezogene Hypoventilationsstörung

Schlafbezogene Hypoxämie störung

5.3 Obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine Erkrankung, welche aufgrund ihrer Bedeutung für die vorliegende Dissertation ausführlich in den folgenden Kapiteln beschrieben wird.

5.3.1 Definition

Obstruktive Schlafapnoe, kurz OSA ist nach Leitlinien der AASM eine Atemstörung, welche durch wiederholte, nächtliche Verengung der oberen Atemwege charakterisiert ist. (Kapur et al., 2017). Diese Verengung (Obstruktion) kann partiell oder komplett sein (Dempsey et al., 2010) und tritt während des Schlafes auf (Eisele et al., 2015). Hierdurch wird die natürliche Atmung behindert, was ein Absinken der Sauerstoffsättigung (Strollo et al., 1996) sowie einen Anstieg der Kohlenstoffdioxidsättigung des Blutes (Niiranen et al., 2016) bewirken kann. Solche Atemereignisse können mit einem kurzen Erwachen (<15 s) oder einer kortikalen Erregung einem sogenannten Arousal beendet werden (Stuck et al., 2018). Ein Arousal ist definiert als abrupte Änderung der EEG-Frequenz, welche länger als 3 Sekunden dauert, mit mindesten 10 Sekunden vorausgehendem stabilem Schlaf (Berry et al., 2016) Dies führt zur Fragmentierung des Schlafs bei den betroffenen Patienten. Daraus resultieren eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit (Epstein et al., 2009) und eine damit verbundene Beeinträchtigung der Lebensqualität (Yang et al., 2000). Während dieser obstruktiven Ereignisse kann es durch Vibration des Weichteilgewebes zur Geräuschbildung kommen, welche als Schnarchen definiert wird, dies kann, muss jedoch nicht Teil einer OSA sein (Dalmasso et al., 1996). Primäres Schnarchen beschreibt hierbei das Auftreten dieser Geräusche ohne folgende Zeichen von Schläfrigkeit für den Patienten (Stoohs et al., 2008).

5.3.2 Epidemiologie

Perry Young et al. beschreiben 1993 eine Prävalenz der US-amerikanischen Bevölkerung von 2 % Frauen 4 % Männer, welche unter schlafbezogenen Atemstörungen leiden (Young et al., 1993), während eine Studie aus Wisconsin die Prävalenz der US-amerikanischen Bevölkerung anders einschätzt. Sie beschreibt eine Häufigkeit des Auftretens von schweren schlafbezogenen Atemstörungen mit einem AHI $\geq 5/h$ mit bestehender Tagesschläfrigkeit bei 14 % der Männer und 5 % der Frauen zwischen 30 und 70 Jahren und sieht dies in Zusammenhang mit dem steigenden Übergewicht der amerikanischen Gesellschaft (Peppard et al., 2013). Dieses Übergewicht wird weiter im Kapitel 5.3.4 der Risikofaktoren besprochen.

In einer populationsbasierten Studie von Heinzer et al. wurde 2015 die Prävalenz von moderaten bis schweren schlafbezogenen Atemstörungen (≥ 15 atembezogene Obstruktionsereignisse/h) bei Personen im Alter von 40 und 85 Jahren in Lausanne (Schweiz) untersucht. Im Folgenden steht die Abkürzung CI für die statistische Bezeichnung des Konfidenzintervalls. Die Prävalenz der untersuchten Teilnehmer beträgt 23,4 % (CI 20,9-26,0) bei Frauen und 49,7 % (CI 46,6-52,8) bei Männern (Heinzer et al., 2015).

5.3.3 Pathomechanismus

Heiser et al. fassten in einer Publikation 2019 vier Phänotypen zusammen, die eine Rolle bei dem Entstehen der obstruktiven Schlafapnoe spielen. Die folgend aufgezählten Faktoren beruhen auf dieser Arbeit und den daraus zitierten Quellen.

Ein begünstigender Faktor ist ein enger, „beeinträchtigt“ anatomischer Zustand der oberen Atemwege. Schwab et al. untersuchten 2003 mithilfe von MRT-Bildgebung das Volumen der Gewebe des oberen Atemweges und zeigten, dass bei OSA-Patienten signifikant höhere Volumina der seitlichen pharyngealen Wände, der Zunge und des gesamten Weichteilgewebes existieren als bei gesunden Patienten (Schwab et al., 2003).

Eckert et al. vermuten 2013 die ineffektive Funktion des oberen Atemwegsdilatators während des Schlafs als einen weiteren Faktor für die Entstehung von OSA und stellten bei 36 % der OSA-Patienten eine schwache Muskelaktivität des M. genioglossus. (Eckert et al., 2013) fest. Jordan et al. sehen die Aktivität des M. genioglossus als einen wichtigen Faktor für die Stabilisierung des oberen Atemweges, beschreiben ihn aber nur als Teil eines größeren Komplexes verschiedener Faktoren die mit der Entstehung von OSA einhergehen (Jordan et al., 2009).

Wellmann et al. sehen 2014 die instabile Atemkontrolle als weiteren Faktor und beschreiben sie als hohen „Loop Gain“. Dies ist ein technischer Begriff, der die Stabilität eines Systems beschreibt, welches durch negative Feedback-Schleifen kontrolliert wird. In Bezug auf die Atmung ist damit die Empfindlichkeit dieser Schleife beschrieben, welche die Atmung kontrolliert. Ist der Loop Gain hoch (>1) kann der Körper bereits kleine Änderungen (beispielsweise in der chemischen Feedbackschleife des Blutes, siehe Kapitel 5.2.2) durch vermehrte Atmung zu korrigieren versuchen, obwohl es dieser Korrektur nicht bedarf. Hieraus kann eine Instabilität der Atmung resultieren, welche prädisponierend für OSA sein kann (Wellman et al., 2004). Eckert et al. untersuchten 2014 den Schwellenwert für respiratorische Arousals und sehen in einem niedrigen Schwellenwert einen weiteren möglichen begünstigenden Faktor für die Entstehung von OSA. Dabei bedeutet ein niedriger Schwellenwert, dass es zu einem Erwachen bei bereits leichten respiratorischen Arousals kommen kann (Eckert et al., 2014a). In einer weiteren Studie wird der niedrige Schwellenwert weiter diskutiert. So führt das Erwachen, positiv gesehen, zu einer Beendigung und dadurch einer Verkürzung der aufgetretenen Atemstörung. Jedoch auch zu einer Schlaffragmentierung und Instabilität der Atemkontrolle (Eckert et al., 2014a; Eckert et al., 2014b).

Letztendlich ist die Pathophysiologie der OSA zwar von vielen Seiten beleuchtet, jedoch nicht abschließend verstanden (Heiser et al., 2019a). Im Folgenden werden die verschiedenen Risikofaktoren für die Entstehung der OSA aufgeführt.

5.3.4 Risikofaktoren

Die folgende Aufzählung wurde aus Zusammenfassungen der Kollegen Dempsey, Punjabi und Lim erstellt, welche in ihren Arbeiten einen Überblick über das Thema geben (Dempsey et al., 2010; Lim et al., 2017; Punjabi, 2008).

Adipositas ist nicht nur eine mechanische, obstruierende Ursache für das Auftreten von OSA durch beispielsweise glossal vergrößerte Fettdepots (Lim et al., 2017). Jerome Dempsey et al. vermuten, dass viszerale Fettdepots eine Quelle von humoralen Mediatoren sowie inflammatorischer Cytokinen darstellen, welche die im vorherigen Kapitel angesprochenen neuronalen Verschaltungen, die mit Atmung in Zusammenhang stehen, negativ beeinflussen können (Dempsey et al., 2010). Zudem wirkt das unter anderem hungersenkende Leptin, (Zhang et al., 2005) welches vermehrt in Leptin-resistenten oder Leptin-defizienten Formen von Adipositas vermindert vorkommt, als respiratorisches Stimulanz, welches bei Ausbleiben, im Mausmodell, zu respiratorischer Depression führt (O'Donnell C et al., 1999) und mit Hypoventilation im Menschen verbunden wird (Dempsey et al., 2010; Phipps et al., 2002).

Es besteht ein starker Zusammenhang zwischen dem Auftreten von OSA und dem männlichen Geschlecht. Young et al. postulieren 1993 ein Verhältnis von Männern zu Frauen, die von OSA betroffen sind von 3 : 1 (Young et al., 1993). Auch Al Lawati et al. beschreiben eine häufigeres Auftreten der Erkrankung bei Männern (Al Lawati et al., 2009).

Mit steigendem Alter steigt auch das Risiko für OSA. Bixler et. al. konnten feststellen, dass zwischen den Altersgruppen 20 bis 44 Jahre und über 65 Jahre ein Anstieg der Prävalenz eines $AHI \geq 5/h$ von 7,9 % auf 30,5 % stattfindet. Für einen AHI von $\geq 10/h$ wurde eine Erhöhung von 3,2 % auf 23,9 % beschrieben, wobei insgesamt mit dem Alter die Schwere des OSA für niedrige AHI Werte ($< 5/h$) zunimmt und für hohe AHI Werte ($\geq 5/h$) abnimmt. Die Schwere wurde hierbei durch den niedrigsten gemessenen SaO_2 Wert beschrieben (Bixler et al., 1998).

Weiter gehören eine nach hinten verlagerte beziehungsweise verkleinerte Mandibula (Mikrognathie) oder Veränderungen des Zungenbeins (Chi et al., 2011; Keymel et al., 2013; Strollo et al., 1996), vergrößerte seitliche pharyngeale Wände, Zunge, Halsweichteile (Schwab et al., 2003), Larynxdeformitäten, Tonsillenhypertrophie, nasopharyngeale Tumoren (Walther et al.,

2001) sowie mit strukturellen Änderungen des oberen Atemwegs einhergehende Syndrome wie Trisomie 21 oder Akromegalie (mit Makroglossie) (Walther et al., 2001) zu weiteren Risikofaktoren der OSA.

Punjabi et al. stellten bei Verwandten 1. Grades von OSA-Erkrankten ein erhöhtes Risiko fest, selbst an einer OSA zu erkranken (Punjabi, 2008; Redline et al., 1995).

Als externe Risikofaktoren des OSA dienen das Rauchen von Zigaretten sowie der Konsum von Alkohol. Punjabi et al. beschreiben, dass beide Aktivitäten eine erhöhte Kollapsneigung der oberen Atemwege bedingen können. Beim Rauchen geht man von rezidivierenden Inflammationen aus, welche die mechanischen und nervalen Funktionen der Atemwege verändern könnten. Die Ursachen für die Kollapsneigung bei Alkoholkonsum sind nicht komplett verstanden, führen dennoch sowohl im Tierversuch (Bonora et al., 1984), als auch im menschlichen Experiment (Krol et al., 1984) zu einer Verringerung des Tonus der Atemwege (Punjabi, 2008).

5.3.5 Symptome und Komorbiditäten

Ein 2001 im „Anästhesist“ von Walther et al. publizierter Artikel über obstruktive Schlafapnoe und ihre klinischen Folgeerscheinungen gibt einen Überblick über die Folgen der Erkrankung, welcher in Tabelle 2 zu sehen ist.

Tabelle 2 Häufige klinische Folgeerscheinungen und Begleiterkrankungen bei Patienten (Walther et al., 2001)

Häufige klinische Folgeerscheinungen und Begleiterkrankungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

Zentralnervöse/vegetative Folgeerscheinungen/Begleiterkrankungen		Kardiopulmonale Folgeerscheinungen/Begleiterkrankungen
<u>nachts:</u>	<u>tagsüber:</u>	
Schnarchen	Exzessive Tagesmüdigkeit	Arterieller Hypertonus
Schlafstörungen	Leistungsabfall	Herzrhythmusstörungen
Schlaflosigkeit	Persönlichkeitsveränderungen	Koronare Herzkrankheit
Plötzliches Erwachen mit Atemnot	Morgendliche Mundtrockenheit	Herzinsuffizienz (rechts- und linksventrikulär)
Alpträume	Morgendlicher Kopfschmerz	Cor pulmonale
Nachtschweiß	Sexuelle Dysfunktion	Polyzythämie

Ergänzend zu Tabelle 2 sei für OSA-Patienten das erhöhte Schlaganfallrisiko sowie eine erhöhte Wahrscheinlichkeit verfrüht zu versterben gegenüber Gesunden erwähnt (Yaggi et al., 2005). Die Ursache dafür kann in der erhöhten sympathischen Aktivierung, Hyperkapnie und dem erhöhten Blutdruck zu finden sein (Niiranen et al., 2016), was das kardiovaskuläre System sowie das Gehirn unter anderem einem starken hypoxischen bzw. hyperkapnischen Stress aussetzt (Rotenberg et al., 2016; Strollo et al., 1996).

Die hier aufgeführten gesundheitlichen Folgen beziehen sich im weitesten nur auf den Patienten selbst, jedoch leidet auch das soziale Umfeld unter der Erkrankung. In einer 2017 durchgeführten Studie zeigte sich, dass die Qualität von Beziehungen, in welcher ein Partner eine unbehandelte OSA besaß deutlich schlechter bewertet waren, als Beziehungen mit einem Partner mit behandelter OSA (Tramonti et al., 2017). Patrick J. Strollo et al. erwähnen in diesem Zuge auch die gesteigerte Gereiztheit und individuelle Persönlichkeitsveränderungen im Zuge der Erkrankung, welche das soziale Miteinander beeinflussen können (Strollo et al., 1996).

5.3.6 Diagnostik

Bezüglich der Diagnostik der OSA existiert die übergeordnete S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin für nicht erholsamen Schlaf und Schlafstörungen. Im Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“ ist der Ablauf der zu erfolgenden diagnostischen Schritte beschrieben (Gerlach et al., 2017).

Das Leitsymptom der OSA ist die Tagesschläfrigkeit. Nach einer ausführlichen Anamnese, kann diese durch Fragebögen, wie die Epworth Schläfrigkeitsskala objektiviert werden. Weitere Fragebögen, wie der Berlin Questionnaire oder der STOP-Bang Fragebogen können zusammen mit dem Vorliegen bestimmter Symptome und Komorbiditäten das Vorliegen einer OSA als wahrscheinlich oder unwahrscheinlich einstufen (Gerlach et al., 2017). Die Epworth Schläfrigkeitsskala wird in Kapitel 5.3.6.1 näher beschrieben. Der Verdacht wird durch apparative weiterführende Untersuchungen bestätigt oder verworfen. Entweder wird der Patient bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer OSA mit Hilfe einer ambulanten Polygrafie untersucht oder bei einer niedrigen Prätestwahrscheinlichkeit in einer HNO-Klinik mit Schlaflabor im Zuge einer Polysomnografie (Gerlach et al., 2017). Die beiden Verfahren werden in ihren jeweiligen Kapiteln 5.3.6.2 und 5.3.6.3 beschrieben.

Um die Diagnose OSA zu stellen, müssen mehrere Bedingungen erfüllt sein. Die International Classification of Sleep Disorders in der dritten Edition (ICSD-3) setzt entweder über 5 obstruktiv respiratorische Ereignisse pro Stunde (RDI: Respiratory Disturbance Index) in Assoziation

mit typischen Symptomen der OSA (nicht erholsamer Schlaf, Tagesschläfrigkeit, Erschöpfung, Insomnie, nächtliches Erwachen mit Schnappen nach Luft oder Erstickungserscheinungen, lautes Schnarchen oder beobachteten Apnoeepisoden) oder über 15 Ereignisse ohne diese Folgeerscheinungen voraus (Kapur et al., 2017).

Der RDI, setzt sich aus dem AHI und den Respiratory Effort-Related Arousals (RERAs) zusammen. Die RERAs werden durch eine Dauer von ≥ 10 Sekunden bedingt, welche von Atemzügen erhöhter Atemanstrengung oder einer Abflachung der Inspiration mit darauf folgendem Arousal geprägt ist (Berry et al., 2016). Der AHI ist die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen jeder Art pro Stunde (Berry et al., 2016).

Der Schweregrad der OSA wird nach der klinischen Leitlinie der AASM von 2009 zur Evaluation und Behandlung von OSA, wie in Tabelle 3 zu sehen, eingeteilt.

Tabelle 3 Schweregrade der OSA (Epstein et al., 2009)

Schweregrad der OSA	Respiratory Disturbance Index	
Mild	$5 \leq x \leq 15$	Ereignisse pro Stunde
Moderat	$15 < x \leq 30$	Ereignisse pro Stunde
Schwer	$30 <$	Ereignisse pro Stunde

OSA = Obstruktive Schlafapnoe

Apnoen benötigen einen Abfall des gemessenen Atemflusssignals von ≥ 90 % für eine Dauer ≥ 10 Sekunden. Um eine Apnoe als obstruktiv einzuteilen wird eine gleichbleibende oder vermehrte Atemanstrengung während der Dauer des ausbleibenden Atemflusses benötigt. Für zentrale Apnoen ist eine ausbleibende Atemanstrengung erforderlich. Gemischte Apnoen äußern sich in einer anfänglichen Ausprägung wie bei einer zentralen Apnoe mit dann wiedereinsetzender Atemanstrengung in der zweiten Hälfte des Ereignisses (Berry et al., 2016).

Hypopnoen werden ebenfalls als Ereignis mit einer Dauer von ≥ 10 Sekunden angegeben, währenddessen die Blutsauerstoffsättigung um ≥ 3 % abfällt. Zusätzlich wird ein Abfall des nasal gemessenen Atemdrucks von ≥ 30 % gefordert.

Durch die PSG kann zwar die Diagnose gestellt und die Schwere des OSA eingeteilt werden. Es kann jedoch keine Aussage über die genaue Art der Obstruktion, im Hinblick auf Obstruktionslevel und Modalität des Kollapses gegeben werden.

5.3.6.1 Fragebögen

Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS)

Dieser Fragebogen wurde 1991 von Murray W. Johns publiziert und kann selbständig vom Patienten ausgefüllt werden. Hierbei muss er die in Tabelle 4 aufgezählten Situationen mit einem Wert von 0 bis 3 bewerten, wobei diese einer vermehrten Neigung entsprechen einzuschlafen. Zusammengezählt ergibt sich eine Summe zwischen 0 und 24. Je höher die Summe, desto höher ist auch die Neigung in den genannten Situationen einzuschlafen und somit auch das Risiko für eine schlafbedingte Atemstörung, welche diese Tagesschläfrigkeit erklären kann (Johns, 1991). Die hier dargestellte deutsche Übersetzung stammt von Konrad E. Bloch et al. aus dem Jahre 1999. Bloch et al. schlagen einen ESS > 10 als Indikator für eine signifikante Tagesschläfrigkeit vor. Die Studie von Bloch et al. zur Anwendung der deutschen Übersetzung des ESS wurde bei Studienteilnehmer der deutschsprachigen Schweiz durchgeführt (Bloch et al., 1999).

0 = würde nie einschlafen

1 = würde kaum einschlafen

2 = würde möglicherweise einschlafen

3 = würde mit großer Wahrscheinlichkeit einschlafen

Tabelle 4 Epworth Schläfrigkeitsskala in deutscher Übersetzung nach Bloch (Bloch et al., 1999)

Situation	Chance einzuschlafen			
	0	1	2	3
Sitzen und Lesen				
Fernsehen				
Sitzen an einem öffentlichen Ort (z.B. Theater, Sitzung, Vortrag)				
Als Mitfahrer im Auto während einer Stunde ohne Halt				
Abliegen um auszuruhen am Nachmittag, wenn es die Umstände erlauben				
Sitzen und mit jemandem sprechen				
Ruhig sitzen nach dem Mittagessen ohne Alkohol				
Im Auto beim Stopp an einer Verkehrsampel während einigen Minuten				

Ein alleiniger Einsatz von Fragebögen als Diagnostik-Instrument für das Vorliegen von OSA birgt ein hohes Risiko für das Auftreten von falsch-positiven und -negativen Ergebnissen. Kapur et al. beschreiben 2017, dass bei alleiniger Anwendung von Fragebögen in Bezug auf das Vorliegen einer OSA der Wert der Falsch-negativen 100 pro 1000 untersuchten Patienten übertrifft (Kapur et al., 2017). Weiter kann die ESS sowie andere Fragebögen eingesetzt werden, um den Erfolg verschiedener OSA-Therapien zu evaluieren (Hardinge et al., 1995).

5.3.6.2 Polysomnografie

Rundo et al. beschreiben 2019 die Polysomnografie als ein Diagnostikum, um verschiedene physiologische Parameter während des Schlafes zu erfassen. Diese Parameter werden mithilfe eines EEG, einer Elektrookulografie, einer Elektromyografie, Elektrokardiograms, von Mikrofonen, einer Videoaufzeichnung des schlafenden Patienten, eines Pulsoximeters sowie durch Luftstrom- und Atemanstrengungsmesser gemessen. Die PSG ist dabei als Goldstandard für die Diagnosestellung von schlafbezogenen Atemstörungen und somit auch für OSA. Durchgeführt wird eine PSG in einem dafür ausgestatteten Schlaflabor (Ferber et al., 1994). Die in dieser Studie verwendete Art der Polysomnografie wird in Kapitel 6.3 besprochen.

5.3.6.3 Polygrafie

Eine Polygrafie ist eine ambulante Form der apparativen Diagnostik des OSA. Die portablen Geräte zeichnen zwischen vier und sechs verschiedene Messwerte auf, ohne der Ableitung eines Schlaf-EEGs (Gerlach et al., 2017). Collop et al. teilen diese aufzuzeichnenden Werte in verschiedene Kategorien ein. Hierzu zählen Schlaf, kardiovaskuläre Parameter, Oximetrie, Position des Schlafenden, Atemanstrengung sowie respiratorische Parameter (Collop et al., 2011).

Eine Polygrafie sollte bei einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit für das Vorliegen eines OSA durchgeführt werden, um die Anzahl der möglichen falsch-positiven Ergebnisse zu reduzieren. Die Durchführung der Diagnostik findet im häuslichen Umfeld der Patienten statt. Nachteilig ist, dass die wirkliche Schlafdauer nicht exakt erfasst werden kann, da die EEG-Kanäle fehlen, was zudem die Aufzeichnung von Arousals ausschließt (Rundo et al., 2019). Auch treten zu ca. 30% Aufnahmefehler bei der Heimanwendung auf (Rundo et al., 2019).

5.3.6.4 Medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie

Die medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie in leichter Sedierung oder englisch: die Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE) wurde 1991 von Croft und Pringle als „Sleep Nasendoscopy“ beschrieben und entwickelt, um die Patientenselektion für UPPP-Eingriffe zu optimieren (Croft et al., 1991). Die Untersuchung besteht aus einer transnasalen Endoskopie der oberen Atemwege des Patienten, während dieser mithilfe von Anästhetika in einen leichten Schlaf versetzt wird. Die zwei häufigsten Medikamente hierfür sind Midazolam und Propofol (Blumen et al., 2017). Sie werden so dosiert, dass durch die Sedierung ein natürlicher Schlaf simuliert wird (Kezirian et al., 2011).

Nach Einführung des Endoskops in die Nase, wird dieses weiter in den Nasopharynx vorgeschoben, um die nachgeschalteten Strukturen einzusehen; hierzu gehören die retrovelare Region, der Oropharynx sowie die retro-basilingualen, retro-epiglottischen und die glottischen Regionen. Ebenfalls untersucht werden Obstruktionen sowie starke Vibrationen des Gewebes. Eine Einteilung hierfür ist die 2001 von Kezirian et al. vorgestellte sogenannte VOTE-Klassifikation. Dieses Akronym setzt sich aus den englischen Bezeichnungen der Strukturen zusammen, die anhand ihres Obstruktionsmusters klassifiziert werden: das Velum, die seitlichen oropharyngealen Wände, der Zungengrund und die Epiglottis. Die Obstruktionsmuster werden in einen anterioren-posterioren Kollaps, einen lateralen und einen konzentrischen Kollaps eingeteilt. Zusätzlich zum Muster wird noch unterschieden, ob eine partielle oder komplette Obstruktion bzw. keine Obstruktion vorliegt. Es wird zudem die jeweilige Stärke ihrer Ausprägung angegeben; also ohne Obstruktion¹, partielle Obstruktion² oder komplette Obstruktion³ (Kezirian et al., 2011).

Dies ist zusammen in Tabelle 5 dargestellt. Hier wird für die jeweilige anatomische Stelle und Kollapsart die Stärke des Kollapses angegeben. Die blau ausgefüllten Bereiche der Tabelle werden nicht beschriftet.

¹ Typischerweise ohne Vibration der beteiligten Struktur

² Typischerweise mit Vibration

³ Totale oder fast-totale Obstruktion

Tabelle 5 Die VOTE-Klassifikation (aus dem Englischen übersetzt) (Kezirian et al., 2011)

Struktur	Grad der Obstruktion ^a	Konfiguration ^c		
		A-P	lateral	konzentrisch
Velum				
Seitliche oropharyngeale Wände ^b				
Zungengrund				
Epiglottis				

^a Der Grad der Obstruktion wird für jede Struktur mit einer Zahl angegeben:

- 0, keine Obstruktion (keine Vibration)
- 1, partielle Obstruktion (mit Vibration)
- 2, komplette Obstruktion (Kollaps)
- X, Struktur nicht visualisiert

^b Oropharynx-Obstruktionen können entweder rein den Tonsillen zugeordnet werden oder den lateralen Wänden, mit oder ohne eine tonsilläre Komponente

^c Konfiguration für Strukturen mit einem Grad > 0

Durch die Untersuchung mithilfe des DISE-Verfahrens kann man durch die Einteilung verschiedener Obstruktionsebenen und -arten eine Patientenselektion für weiterführende Therapien treffen. Für diese Arbeit relevant ist die sHNS und die durch die DISE untersuchten Marker für ein schlechtes oder gutes Ansprechen der Therapie. Vanderveken et al. untersuchten hierfür verschiedene Kollapsmuster und konnten zeigen, dass ein komplett zirkulärer Kollaps (CCC) auf Velumbene mit einem schlechteren Therapieoutcome bei sHNS verbunden ist (Vanderveken et al., 2013). Dieser tritt bei 20-30 % der OSA-Patienten auf (Hasselbacher et al., 2018). Die sHNS-Therapie wird ausführlich in Kapitel 5.3.8 besprochen.

Während der Untersuchung wird empfohlen das sog. Esmarch Manöver anzuwenden, hierbei wird die Mandibula des Patienten nach anterior mobilisiert oder das Kinn angehoben. Dabei wird der obere Atemweg und die Auswirkung des Manövers darauf beurteilt (Hohenhorst et al., 2012). Diese Verfahren simulieren eine mandibuläre Vorverlagerung (Vanderveken, 2013). Patienten mit signifikanter Atemwegsverbesserung im oberen Pharynx durch Anwendung einer mandibulären Vorverlagerung während der DISE haben weniger wahrscheinlich einen Therapieerfolg mit sHNS (Mulholland et al., 2020).

Trotz der Einsicht, die dieses Verfahren in die Obstruktionsorte- und -arten bei OSA Patienten bietet, findet die Untersuchung nicht während des physiologischen Schlafes des Patienten statt. Rabelo et al. beschreiben, dass propofolinduzierter Schlaf die Schlafarchitektur ändert. Es treten eine Erhöhung des N3-Schlafes an der Gesamtschlafzeit sowie ein Ausbleiben der REM-Schlafes auf (Rabelo et al., 2010). Wie schon in Kapitel 5.2.2 erwähnt ist besonders die REM-Schlafphase prädisponierend für das Auftreten von obstruktiven Ereignissen. Bartier et al. hinterfragen zudem die Natur der Methodik, welche auf der subjektiven Interpretation der Darstellung der Obstruktionen basiert. In einer 2019 von erwähnten Kollegen durchgeführten Studie wurden die gleichen Aufnahmen von verschiedenen Untersuchern befundet. Hierbei zeigte sich schlechte Einigkeit der Untersucher in Bezug auf die Einteilungen von Obstruktionen im Bereich des Zungengrundes in das VOTE-System und gute Einigkeit über die Einteilung von Obstruktionen im Bereich des Oropharynx (Bartier et al., 2020). Vroegop et al. stellten 2013 in einer Studie zudem fest, dass die Einteilung in das VOTE-System zudem vom Erfahrungsgrad des Untersuchers abhängt (Vroegop et al., 2013).

5.3.6.5 Manometrie

Die Manometrie bei schlafbezogenen Atmungsstörungen untersucht mithilfe von Drucksonden, welche bis in den Ösophagus des Patienten eingebracht werden, die Obstruktionen des oberen Atemweges in Hinsicht auf Stärke und die Lokalisation des Ereignisses (Tvinnereim et al., 1992). Zudem wird das System mit weiteren Aufzeichnungsgeräten erweitert, welche Atmung sowie Vitalparameter aufzeichnen. Somit kann der AHI später in der Auswertung ermittelt werden (Rollheim et al., 1999). Singh et al. konnten 2008 und Morales Divo et al. 2009 im Vergleich der Aufzeichnung des AHIs zwischen manometrischen Verfahren und der PSG keinen signifikanten Unterschied feststellen (Morales Divo et al., 2009; Singh et al., 2008). Eine Studie von Subramanian et al., welche 2020 durchgeführt wurde, zeigte eine bestehende Korrelation der Aufnahmewerte von einem manometrischen Verfahren und der PSG in Bezug auf die Schwere des diagnostizierten OSA, jedoch signifikante Unterschiede in Bezug auf die Messung des Wertes des AHI (Subramanian et al., 2020).

Das manometrische Verfahren bietet mehrere Vorteile gegenüber der medikamentös induzierten Schlafvideoendoskopie: Zum einen werden keine Anästhetika benötigt, um die Untersuchung zu ermöglichen, da der Patient nach Anbringung des Systems natürlich einschlafen kann. Zum anderen kann die Messung auch im heimischen Umfeld der Patienten durchgeführt wer-

den. Rollheim et al. untersuchten hierfür Patienten mit einem manometrischen Messsystem jeweils einmal im Krankenhaus und einmal Zuhause und konnten in Bezug auf die gemessenen Obstruktionslevel keine signifikanten Änderungen feststellen (Rollheim et al., 1999).

Bezüglich der Level erfolgt die Unterteilung in Obstruktionen auf Velarebene, Obstruktionen unterhalb des Velums, also infravelare (tiefe) Obstruktionen und Obstruktionen, welche Anteile auf beiden Ebenen haben, somit als sogenannte multilevel Obstruktionen bezeichnet werden. Chervin et al. untersuchten im Jahr 1997 nächtliche manometrische Messsysteme in Bezug auf ihre Auswirkung auf die Schlafarchitektur der Probanden und konnten hierbei keine signifikanten Änderungen im Vergleich zur Kontrollgruppe feststellen (Chervin et al., 1997).

Ein Nachteil der manometrischen Diagnostik ist die Verträglichkeit. Singh et al beschreiben in einer Studie 2008, dass 13 von 62 (26 %) Patienten die Sonde mit einem Durchmesser von 1,9mm des manometrischen Messsystems nicht tolerierten (Singh et al., 2008).

Es wurde in der Literatur über abweichende Ergebnisse zwischen DISE und Manometrie berichtet, insbesondere im Hinblick auf die Erkennung von infravelaren Obstruktionen; bei oberen Obstruktionen (auf Velar-Ebene) geben beide Verfahren ähnliche Ergebnisse (Singh et al., 2008). Ein möglicher Grund für diese beobachteten Unterschiede könnte sein, dass wie zuvor beschrieben, die REM-Schlafdauer während der DISE stark verringert ist. Hierbei ist vor allem im REM-Schlaf ein erhöhter Anteil von infravelaren Obstruktionen als im N1-, N2- oder N3-Schlaf zu sehen (Wirth et al., 2018). Das in dieser Studie verwendete manometrische Messsystem wird in Kapitel 6.4 detailliert beschrieben.

5.3.7 Therapie

Das Therapieziel bei der Behandlung von OSA ist das Erreichen eines ungestörten Schlafes mit einem AHI von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde sowie dem Fehlen von Tagesschläfrigkeit (Gerlach et al., 2017).

Die S3-Leitlinie der deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin für nicht erholsamen Schlaf und Schlafstörungen beschreibt im Kapitel „Obstruktive Schlafapnoe“ die bestehenden Therapiemöglichkeiten für OSA sowie die bestehenden Empfehlungen zur Anwendung dieser Therapiemöglichkeiten. Dieses Kapitel beschränkt sich auf die, für die vorliegende Dissertation relevanten Therapieansätze und bildet nicht die gesamte Empfehlung der Leitlinie ab.

Es soll vor Beginn der Einleitung einer Therapie der Patient über seine Erkrankung sowie mögliche bestehende Einflussfaktoren aufgeklärt werden (Gerlach et al., 2017).

Epstein et al. schreiben 2009 in einem Leitlinienartikel der AASM, dass OSA als chronische Erkrankung anzusehen ist, welche einer multidisziplinären⁴ Langzeittherapie bedarf und den Patienten in jedem Schritt der Entscheidungsfindung miteinbeziehen sollte (Epstein et al., 2009). Als Teil der direkten Einbeziehung des Patienten schreiben Epstein et al. somit weiter, dass eine Patientenschulung empfohlen ist und die Diskussion von Pathophysiologie, Risikofaktoren und den Konsequenzen eines OSA beinhalten sollte (Epstein et al., 2009).

Positivdrucktherapie

Die zuvor genannte S3-Leitlinie sieht die Positivdruckbeatmung (im Englischen „positive airway pressure“, kurz PAP), als effektivstes Verfahren, um Atmungsstörungen jeglicher Form zu therapieren (Gerlach et al., 2017). Hierbei wird der obere Atemweg des Patienten mit dem applizierten Luftdruck pneumatisch geschient, um so einer Obstruktion vorzubeugen (Sullivan et al., 1981). Indikation für eine Positivdrucktherapie sind ein AHI mit über 15 Ereignissen pro Stunde. Die Therapieform kann bei einem AHI zwischen 5 und 15 Ereignissen pro Stunde, bei exzessiver Tagesschläfrigkeit (ESS>10), dem Einschlafen in monotonen Situationen, kognitiven Defiziten, Depressionen im Zuge einer Schlafbezogenen Atmungsstörung oder bei Herz-Kreislauf-Erkrankungen erwogen werden (Gerlach et al., 2017).

Es existieren verschiedene Versionen der PAP-Therapie. Der Modus der pneumatischen Schienung des oberen Atemweges variiert von einer konstanten Applikation von Luftdruck (CPAP genannt), über eine Applikation mit automatischer Titration und Anpassung an die benötigten Drucklevel (APAP genannt)(Behbehani et al., 1995), bis zu einer Luftapplikation mit jeweiligem Drucklevel für das Ein- und das Ausatmen (BPAP genannt) (Sanders et al., 1990).

Liu et al. bestätigten 2017 in einer Metaanalyse die Effektivität der Therapie und beschreiben die Effektivität von CPAP und APAP als gleichwertig (Liu et al., 2017).

Es bedarf für die PAP-Therapie Masken, welche das Verbindungsstück zwischen PAP-Gerät und Patient bilden. Diese sind entweder Masken, welche die Nase umschließen oder größere Masken, welche Nase und Mund miteinschließen (Gupta et al., 2016). Diese werden mit (meist elastischen) Bandsystemen am Kopf des Patienten fixiert.

Die PAP-Therapie wird in der Literatur oft als Goldstandard bezeichnet. Jedoch wird sie von einem großen Teil der Patienten aufgrund geringer Compliance im ersten Behandlungsjahr abgelehnt (Rotenberg et al., 2016). Die Compliance nimmt laut eines Reviews von Askland et al.

⁴ Schließt einen Schlafmediziner, den überweisenden Arzt, sowie weitere mögliche medizinische Versorger mit ein (Epstein et al., 2009)

einen Wert von 55,8 % bei einer täglichen Nutzung von ≥ 4 h pro Tag an. Durch die regelmäßige Durchführung von Patientenschulungen wird eine Compliance von 76,5 % beschrieben (Askland et al., 2020).

Operative Therapie

Die S3-Leitlinie unterteilt die operative Therapie in resektive, gesichtsskelettverlagernde und nichtresektive Verfahren. Es wird weiter die Tracheotomie erwähnt, welche als ultima ratio anzusehen ist (Gerlach et al., 2017). Es kann hierbei für die Patienten zu einer negativen Veränderung ihrer Lebenszufriedenheit und ihres Körperbildes kommen (Gilony et al., 2005). Es besteht zudem das Risiko einer Infektion der Operationswunden oder das Risiko von Nachblutungen (Thatcher et al., 2003).

Die operative Therapie des OSA ist bei einer Unverträglichkeit konservativer Therapien, wie der PAP-Therapie empfohlen (Gerlach et al., 2017).

Durch resektive Verfahren soll durch Resektionen im Bereich der oberen Atemwege Behinderungen des Luftflusses beseitigt werden (Gerlach et al., 2017).

Ein Beispiel hierfür ist die Uvulopalatopharyngoplastik (kurz UPPP). Hierbei erfolgte eine Resektion von überschüssiger Schleimhaut in der retropalatealen Ebene, des Weichgaumens und der Uvula unter Schonung und Aussparung der Muskulatur des vorderen Gaumenbogens (Keymel et al., 2013). Die in der S3-Linie zitierte Studie von Browaldh et al. zeigte in einem Zeitraum von sechs Monaten bei Patienten, welche eine UPPP haben durchführen lassen eine Reduktion des AHI von durchschnittliche 41/h auf 13/h im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche eine Reduktion von 43/h auf 34/h erfuhren. Dies entspricht einer Reduktion des AHI um 68 % bei der Gruppe der Operierten im Vergleich zu einer Reduktion von 21 % bei der Kontrollgruppe (Browaldh et al., 2013).

Gesichtsskelettverlagernde, auch als Osteotomien bezeichnete, Verfahren beinhalten beispielsweise die Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer. Diese Verfahren sind bei entsprechenden anatomischen Besonderheiten wie einem kleinen Unterkiefer (Mikrognathie) und einer Rücklage des Unterkiefers (Retrognathie) sinnvoll (Gerlach et al., 2017).

Eine Kombination beider zuvor genannter Eingriffe ist die maxillomandibuläre Vorverlagerung, auf Englisch das „maxillomandibular advancement“ (MMA). Hierbei kommt es zu einer Kombination der oben genannten Eingriffe (Hochban et al., 1994).

Holty et al. untersuchten 2009 die Wirksamkeit und Sicherheit der MMA-Therapie für OSA in einer Meta-Analyse. Es zeigte sich eine Reduktion des AHI von $63,9 \pm 26,7$ /h auf $9,5 \pm 10,7$ /h in

einem Zeitraum von 5,3 Monaten. Es wurden in 3,1 % der Fälle leichte Komplikationen, wie Malokklusion und in 1 % der Fälle von Herzstillstand sowie einer Fraktur der Mandibula berichtet (Holty et al., 2010).

Ein nichtresektives Verfahren der Therapie der OSA ist die Stimulation des Nervus hypoglossus. Dieses Thema ist aufgrund seiner Komplexität und Bedeutung für die vorliegende Dissertation als eigenes Kapitel im Folgenden aufgeführt.

5.3.8 Hypoglossusnervstimulation

Bei der selektiven Hypoglossusnervstimulation bzw. dem Hypoglossusschrittmacher ist der Therapieansatz die atemsynchrone Protrusion der Zunge und vor allem der Zungenbasis während des Schlafes. Dies geschieht durch einen impiantierten Impulsgenerator, welche durch eine Stimulationselektrode an den Nervus hypoglossus gekoppelt ist. Hierbei kommt es zu einer Öffnung der oberen Atemwege auf Ebene der Zunge sowie ein in der Folge besseres Atmen (Eisele et al., 1997; Kezirian et al., 2010). Die durch den Nervus hypoglossus innervierten Muskeln sind die längs- und querverlaufenden Zungenmuskeln sowie der Musculus genioglossus mit seinen horizontalen und vertikalen Anteilen (Heiser et al., 2017a). Heiser et al. teilten die möglichen Zungenbewegungen unter Stimulation in folgende Bewegungsmuster ein:

1. die bilaterale Protrusion. Hierbei bewegt sich die Zunge nach vorne ohne zu einer Seite hin abzuweichen. Die Zunge tritt hierbei über die untere Zahnreihe hinaus.
2. Die rechte Protrusion. Hierbei weicht die Zungenspitze unter Stimulation nach links hin ab. Die Zunge tritt hierbei ebenfalls über die untere Zahnreihe hinaus.
3. Die gemischte Aktivierung (mixed Activation). Hierbei kommt es zu keiner Protrusion der Zunge, sondern zu einer Retraktion. Hierbei tritt die Zunge nicht über die untere Zahnreihe hinaus (Heiser et al., 2016a).

Bei einer bilateralen Protrusion des Zungengrundes kommt es zusätzlich zu einer besseren Öffnung auf Weichgaumen- (/Velum-) -ebene. So wird eine Verringerung der Obstruktionen der Weichgaumenebene sowie auf Höhe der Zungenbasis, der Epiglottis und des retropalatalen Raumes bewirkt (Heiser et al., 2017a). Ein möglicher Grund hierfür ist eine sog. palatoglossale Kopplung (palatoglossal coupling). Diese Kopplung beschreibt die Anatomie des Musculus palatoglossus, welcher Teile des vorderen Gaumenbogens formt und in die Seiten der Zunge einstrahlt und somit bei einer beidseitigen Stimulation der Zunge sich mitbewegt und dadurch auch Areale fern der Zunge öffnet. Dies wurde mit Hilfe der medikamenteninduzierten Schlafendoskopie (DISE) validiert (Heiser et al., 2017a).

Es existieren verschiedene Arten der Hypoglossusnervstimulation; zum einen eine konstante Stimulation des Nerven, um so eine konsekutive Versteifung des oberen Atemwegs zu bewirken und zum anderen die atemsynchrone Stimulation (Heiser et al., 2017b). Letzteres ist der Betriebsmodus des Inspire II Systems (Inspire Medical Systems Europe GmbH, Hamburg, Deutschland), welches in Patienten dieser Studie implantiert wurde. Um die atemsynchrone Stimulation zu erreichen, wird neben dem Schrittmacher und der Stimulationselektrode ebenfalls ein Sensor eingesetzt, welcher anhand des Abstandes eines Rippenpaares zueinander die Atmungsaktivität misst. Hierüber wird dann eine Stimulation des Nervus hypoglossus in der späten Expiration ausgelöst, welche die gesamte Inspiration andauert.

Für das operative Implantieren des gesamten Systems werden unter Allgemeinanästhesie und Intubation nacheinander 3 Schritte vorgenommen. Die Stimulationselektrode wird unter Neuromonitoring mithilfe einer Klemme am Nervus hypoglossus verankert (siehe gelbe Markierung in Abbildung 1 und Abbildung 2) (Heiser et al., 2016b) es handelt sich hierbei um das distale Ende der Nervenfasern (Heiser et al., 2017b).

Der Impulsgenerator wird in eine durch einen Schnitt entstandene Tasche, an der anterioren Brustwand ca. 3-4 cm unterhalb des Schlüsselbeins eingebracht.

Die Tasche wird bis auf die Faszie des M. pectoralis major präpariert, auf welcher das Gerät mit Nähten verankert wird (Heiser et al., 2016b).

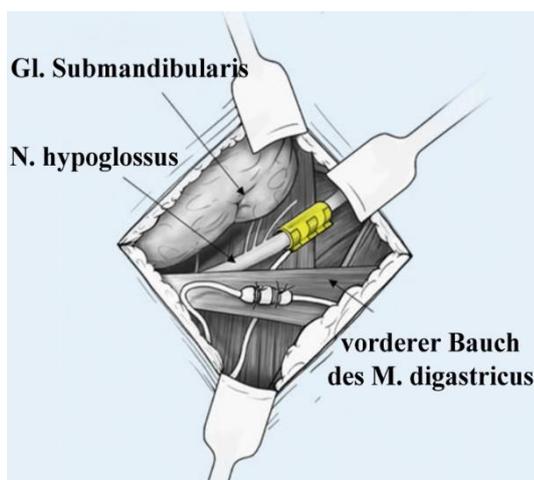


Abbildung 1 Anbringen der Stimulationselektrode (Heiser et al., 2016b), aus dem Englischen übersetzt und coloriert

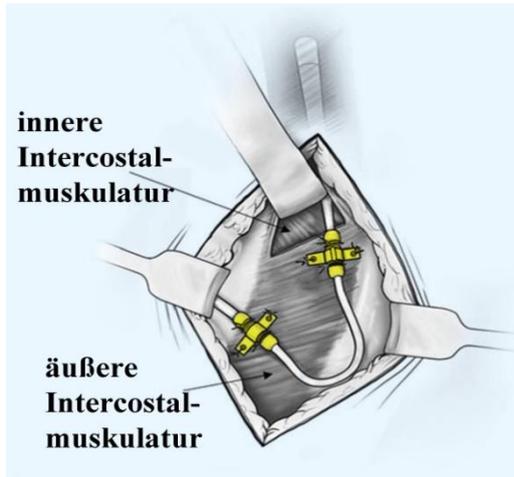


Abbildung 2 Befestigung der Anker des Atemsensors (Heiser et al., 2016b) aus dem Englischen übersetzt und coloriert

Zuletzt wird der Atemsensor angebracht, welcher sich zwischen der fünften und sechsten Rippe in eine ca. 6 cm lange zuvor stumpf auf die externe Intercostalmuskulatur zupräparierte Tasche befindet. Hier wird der Sensor auf der Muskelfaszie verankert, wo er letztendlich die Atemaktionen des Patienten misst (Abbildung 2) (Heiser et al., 2016b). Nach Einbringen und Verankerung der Geräte im Patienten werden diese durch Tunnel miteinander verbunden (Heiser et al., 2016b). In Abbildung 3 ist der mit dem System verbundene Patient schematisch dargestellt.

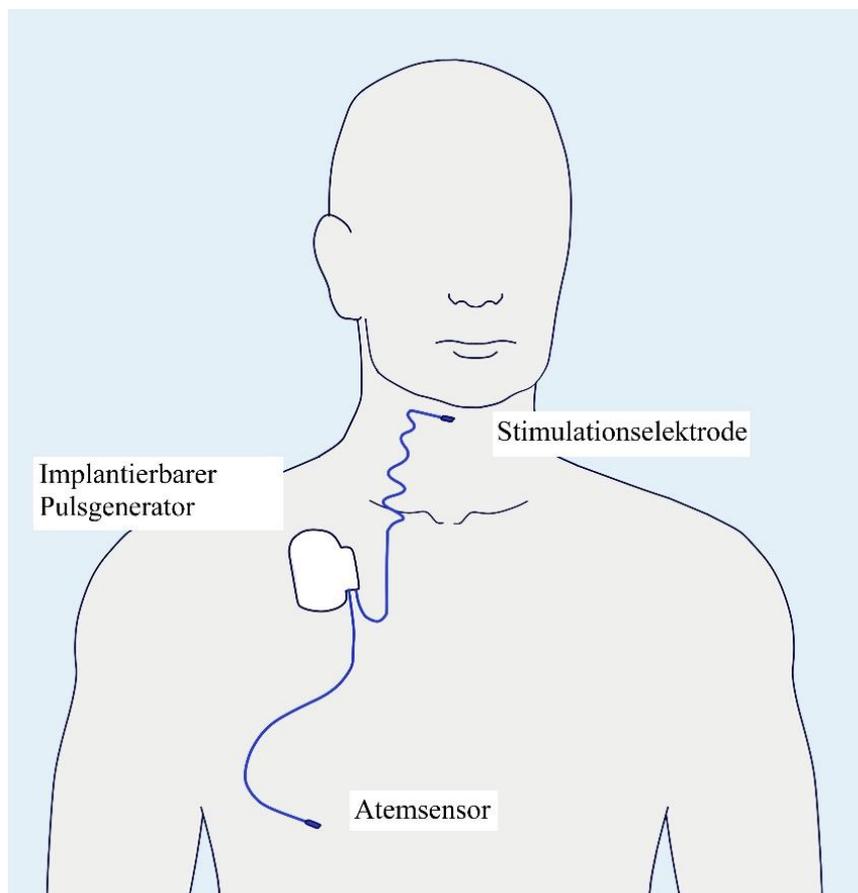


Abbildung 3 Schematische Darstellung eines Patienten mit implantiertem Hypoglossusnervstimulator

Nach erfolgreicher Implantation des Systems wird dieses intraoperativ mit einer Spannung von 0,5 V bis 1,0 V getestet, um aus der Stimulation resultierende Zungenbewegungen zu sehen (Heiser et al., 2016b). Nach Verschluss der Schnitte und Anlegen eines Druckverbandes für 48 Stunden, wird die Lage durch eine Röntgenaufnahme kontrolliert. Daraufhin erfolgt die Entlassung des Patienten unter Empfehlung einer körperlichen Schonung für 2 bis 3 Wochen. Weiter erhalten die Patienten eine ausführliche Anleitung für das weitere Prozedere und nach einer Woche eine Evaluation der Operationswunden (Heiser et al., 2016b).

Die chirurgische Implantation eines sHNS sowie dessen Betrieb ändert keine anatomischen Begebenheiten und Strukturen da der Eingriff komplett außerhalb des Pharynx und der Mundhöhle abläuft. Somit wird die postoperative Erholungszeit sichtlich verkürzt und potentielle Nebenwirkungen von anatomieverändernden Prozeduren fehlen (Heiser et al., 2016b). Lediglich die Schlafarchitektur wird verändert. Hier konnten 2016 Hofauer et al. zeigen, dass sich die REM-Schlafzeit kurz nach der Implantation verlängerte und 3 Monate nach Implantation wieder abnahm. Die N1 Schlafzeit verringerte sich ebenfalls ab 3 Monaten post-Implantation signifikant. Die N2, N3- Schlafzeit, die gesamte Schlafdauer und die Zeit, welche im Bett verbracht wird, die „Time in Bed“, blieben ohne Veränderung (Hofauer et al., 2017).

Zur Effektivität dieser Therapieform werden im Folgenden zwei Studien zitiert. Bereits 2001 konnten in einer Studie von Schwartz et al. unter acht Patienten eine Reduktion des AHI um 56,5 % ($52,0/h \pm 20,4$ auf $22,6/h \pm 12,1$) nachgewiesen werden, was besonders in der REM-Phase mit einer AHI-Abnahme von 71,1 % ($48,2/h \pm 30,5$ auf $16,6/h \pm 17,1$) zur Geltung kam. Bereits damals konnte gezeigt werden, dass diese nächtlichen Stimulationen keine Arousals auslösen (Schwartz et al., 1996).

Kent et al. fassten 2019 in einer Metastudie verschiedene Publikationen zu Effektivität der sHNS bei 584 Patienten zusammen.

Es wurde bei einem durchschnittlichen Ausgangs-AHI von $33,8/h (\pm 15,5)$ eine Reduktion auf $11,0/h (\pm 13,6)$ (Signifikanzwert $p < 0,001$) festgestellt. Auch der Wert der ESS von $11,8 (\pm 5,3)$ Punkten besserte sich auf $7,1 (\pm 4,5)$ sowie die Sauerstoffsättigung während des Schlafes von durchschnittlich $78,4 \% (\pm 8,9)$ auf $84,3 \% (\pm 5,5)$. Auf längere Zeit gesehen sank der AHI um ein Mittel von $25,2/h$ (95 % CI, 23,6 - 26,7) bei einer Zeitmarke von sechs Monaten (M6) und um $16,5/h$ (95 % CI, 14,3 - 18,7) bei einer Zeitmarke von zwölf Monaten (M12) (Kent et al., 2019). Kent et al. definieren einen chirurgischen Erfolg durch eine Verminderung des AHI

um mindestens 50 % und unter einen Wert von 20/h. Dies wurde bei 450 Patienten (77,1 %) bei ihrer letzten Evaluation beobachtet. Bei 444 (76,0 %) zeigte sich ein AHI von unter 15/h und bei 244 (41,8 %) von unter 5/h (Kent et al., 2019).

Trotz sorgfältiger Auswahl der sHNS-Patienten sind etwa 20 – 30 % der Patienten suboptimale Responder nach Sher-Kriterien (AHI < 20 und eine AHI-Reduktion um mindestens 50 %) (Heiser et al., 2017e; Thaler et al., 2020). Es wäre von hoher Relevanz, diese Patientengruppe der suboptimalen Responder präoperativ zu identifizieren. Es wurden mehrere Studien zu objektiven Faktoren für die Vorhersage des Behandlungserfolgs bei HNS veröffentlicht. Es wurde festgestellt, dass Patienten mit einem niedrigeren Luftdruck der bestehenden PAP-Therapie eine höhere Wahrscheinlichkeit für einen Behandlungserfolg bei sHNS haben als Patienten mit einem höheren Druckbedarf (Lee et al., 2019). Weitere Faktoren, die ein gutes Therapieansprechen von sHNS bedingen, wurden durch Studien von Mulholland et al. und Safiruddin et al. untersucht. Mulholland et al. zeigten 2020 mit dem DISE-Verfahren, bei Patienten mit einem schlechteren Ausgangsschweregrad des Kollapses auf der Ebene der Seitenwände eher ein schlechteres sHNS-Ergebnis erlangten (Mulholland et al., 2020). Safiruddin et al. zeigten 2015, dass der Grad der Öffnung des retropalatalen Raums bei aktiviertem sHNS mit einem besseren Behandlungsergebnis assoziiert ist (Safiruddin et al., 2015). Im ADHERE-Register, einem multizentrischen, prospektiven Beobachtungsregister, welches in den Vereinigten Staaten und Europa den Therapieerfolg der sHNS beobachtet, waren ein niedriger BMI, ein höheres Alter und das weibliche Geschlecht signifikante Prädiktoren für das Therapieansprechen in einem multivariaten Modell (Heiser et al., 2019b; Thaler et al., 2020). Ein weiterer Faktor, welcher das Behandlungsergebnis beeinflusst ist die Anatomie des Weichgaumens. Schwab et al. untersuchten 2018 hierbei das Volumen dieser Struktur mithilfe einer Computertomografie aus und zeigten, dass ein kleineres Volumen mit einem günstigen Therapieansprechen assoziiert ist (Schwab et al., 2018).

Wenn es bei Patienten zu einem unzureichenden Behandlungsergebnis bei sHNS gibt es verschiedene Möglichkeiten zur Verbesserung der Therapie. Eine Überlegung hierzu ist eine Gaumenoperation im Sinne einer UPPP mit Tonsillektomie, welche das Ergebnis bei NON-Respondern mit Obstruktionen auf Velum-Ebene oder im Oropharynx, welche durch DISE nachgewiesen wurden, verbessern könnte (Steffen et al., 2019).

Ausschlusskriterien für die sHNS-Therapie sind ein BMI >35kg/m², ein AHI <15/h oder >65/h sowie ein konzentrischer Kollaps der oberen Atemwege auf Weichgaumenebene und ein Anteil von zentralen oder gemischten Apnoen von > 25 % der aufgezeichneten Ereignisse sowie Schlafstörungen wie beispielsweise Insomnie oder Narkolepsie (Heiser et al., 2017b).

5.4 Zielsetzung der Arbeit

Das Ziel dieser Studie war es, das klinische Outcome der sHNS-Therapie mit den Obstruktionslevel, welche manometrisch erfasst wurden, in Verbindung zu bringen.

Weiter werden folgende Unterpunkte untersucht:

- Vergleich der aufgezeichneten Werte zwischen dem manometrischen Messsystem und der Polysomnografie
- Die Verringerung des Apnoe-Hypopnoe-Index durch die Implantation eines sHNS-Systems
- Die Verteilung der Obstruktionen der verschiedenen Level und Zusammenhang mit Apnoe-Hypopnoe-Index-Verringerung
- Vergleich der Apnoeelevel vor Implantation eines sHNS-Systems zwischen Responder und Non-Responder
- Zusammenhang der postoperativen Zungenbewegung und Anteil der Obstruktionen auf Weichgaumenebene
- Vergleich der prä- und postoperativen Obstruktionslevel

6 Material und Methoden

6.1 Ethik-Zustimmung

Alle Verfahren, die in Studien mit menschlichen Teilnehmern durchgeführt wurden, waren in Übereinstimmung mit den ethischen Standards des institutionellen und/oder nationalen Forschungsausschusses und der Deklaration von Helsinki von 1964 und ihren späteren Änderungen oder vergleichbaren ethischen Standards. Die Studie wurde von der lokalen Ethikkommission der Technischen Universität München (Projekt Nummer 96/17S) geprüft. Es wurden von jener Ethikkommission keine Einwände gegen die Durchführung erhoben.

6.2 Beschreibung des Patientenkollektivs

Die Rekrutierung des Patientenkollektivs erfolgte vom 17.01.2017 bis zum 18.11.2018. Alle Patienten stammten aus dem Patientenkollektiv des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München und somit meist aus dem Raum München.

Es wurden Patienten in die Studie aufgenommen, bei welchen die Implantation eines sHNS bei bestehendem OSA geplant war oder dieser schon implantiert wurde.

Es wurden schwangere sowie stillende potentielle Studienteilnehmerinnen von der Studienteilnahme ausgeschlossen. Ebenso Patienten, welche zeitgleich an einer anderen Arzneimittelstudie teilnahmen. Eine informierte Zustimmung wurde von allen einzelnen Teilnehmern der Studie eingeholt. Hierfür wurden die Patienten in einem zeitlich ausreichenden Rahmen und einer ruhigen Umgebung ausführlich aufgeklärt.

Der Rekrutierungsprozess der Patienten gestaltete sich folgenderweise: 91 Patienten, welche für eine Untersuchungsnacht in unserem HNO-Schlaflabor eingeplant waren oder welche unsere Sprechstunde für sHNS besuchten wurden bezüglich ihrer Teilnahme an dieser Studie gefragt, 5 davon sowohl vor der geplanten Implantation des sHNS als auch danach. Diese Patienten hatten entweder ein vermutetes oder diagnostiziertes OSA oder ein implantiertes sHNS - System. 20 lehnten die Untersuchung ab, 10 davon aus körperlichen Gründen, da sie entweder eine empfindliche Nasenschleimhaut oder einen sehr starken Würgereiz angaben, welche das Einbringen des Katheters unmöglich machen würde. Die anderen 10 gaben kein Interesse an der Studienteilnahme an. Aus den entstehenden 71 Messungen, stellten sich 11 als fehlerhaft und somit unbrauchbar heraus. Diese Fehler bezogen sich auf Störungen der Aufnahmeprogrammierung, sodass nur einige Minuten statt der gesamten Nacht aufgenommen wurden oder

auf Messausfälle durch defekte Katheter. Dies trat vor allem im Anfangszeitraum der Studierendurchführung auf. Im weiteren Verlauf der durchgeführten Messungen, kam es durch routinier- ten Umgang mit dem Gerät und der zugehörigen Software zu keinem solcher Messfehler. Von den übrigen 60 Messungen wurden 38 weitere ausgeschlossen, da sich Patienten entweder nicht als geeignet für die Therapie erwiesen (konzentrischer Kollaps des oberen Atemweges) oder sie mit einer PAP-Therapie adäquat versorgt wurden, weshalb eine Versorgung mit dem sHNS nicht mehr nötig war.

Somit wurden in dieser Studie 26 (1 weiblich, 25 männlich) Patienten mit bekanntem OSA eingeschlossen. Das durchschnittliche Alter betrug 59,4 Jahre \pm 11,3 (35 bis 79 Jahre). Von diesen Patienten wurden 9 vor der Implantation einer sHNS, während eines Aufenthaltes im Schlaflabor des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mit gleichzei- tig stattfindender PSG gemessen. 5 wurden sowohl vor als auch nach einer Implantation ge- messen. 12 wurden lediglich nach der Implantation gemessen, hiervon 10 ambulant nach einer Verkabelung des Patienten nach Terminvereinbarung in der Klinik. Dieser Teil der ambulant gemessenen Patienten erhielt für die sich mehrfach ergebende Fahrt in das Klinikum eine Auf- wandsentschädigungszahlung von 100 €. Bei den post-Messungen war der Hypoglossusstimu- lator natürlich während der Nacht aktiviert. Zusätzlich wurden 4 Patienten in die Studie einge- schlossen, die bereits in einer vorgehenden Studie untersucht wurden (Wirth et al., 2018). Diese Patienten wurden mit dem Vorgänger-System „AG 200“ (Spiro Medical AS, Bergen, Norwe- gen) in Bezug auf Obstruktionslevel vor einer geplanten sHNS-Implantation untersucht. Zur Vergleichbarkeit wurden die Messergebnisse durch die Firma Spiro Medical in das neue Format des aktuellen Systems überführt.

Eine übersichtliche Darstellung des Patientenkollektivs ist in Tabelle 6 abgebildet.

Tabelle 6 Beschreibung des Patientenkollektivs

Werte	Patienten (n = 26)
Alter (Jahre)	59,4 \pm 11,3
BMI (kg/ m ²)	29,6 \pm 3,6
Frauen /Männer	1 /25
AHI in Ereignissen/ Stunde (durch PSG präoperativ)	39,9 \pm 16,0
Epworth Schläfrigkeitsskala (präoperativ)	10,1 \pm 5,6

Die dargestellten Werte sind der Mittelwert \pm Standardabweichung, n = Patientenzahl, BMI = Body-Mass- Index, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index in Ereignissen pro Stunde, PSG = Polysomnografie

In der vorliegenden Arbeit wird für alle Analysen die einen AHI-Wert benötigen, der AHI der PSG-Messungen verwendet und nicht der, der durch ein manometrisches Verfahren aufgezeichnet wurde. Der Grund dafür ist, dass die Verlaufsmessungen ebenfalls mit PSG aufgezeichnet wurden und somit alle Werte mit dem gleichen Messverfahren aufgenommen wurden.

6.3 Polysomnografie

Die Patienten wurden entweder ambulant oder im HNO-Schlaflabor des Klinikums rechts der Isar mit dem AG-System untersucht. Zusätzlich zur manometrischen Untersuchung erfolgte bei jeder stationären Untersuchung der Patienten im Schlaflabor zeitgleich eine PSG-Untersuchung. Hierbei handelt es sich um eine 28-Kanal PSG. Diese beinhaltet die Ableitung eines Elektroencefalogramms (EEG) nach dem internationalen Ten-Twenty-System mit Ableitung von F4-A1, C4-A1 und O2-A1 (Berry et al., 2016).

Es werden weiter Elektroofukografie-Elektroden (EOG) zur Ableitung der Augenbewegungen, submentalen Elektromyografie-Elektroden (EMG) und EMG-Elektroden am M. tibialis anterior zur Messung des Muskeltonus, eine Nasenbrille zur Aufzeichnung des jeweiligen Staudruckes sowie ein Thermistor, Brust- und Bauch- messgurte zur Messung der Atemaktivität thorakal und abdominell, ein Pulsoximeter zur Messung der Blut-Sauerstoffsättigung sowie ein Mikrofon zur Messung der Atem- und Schnarchgeräusche am Patienten angebracht. Ebenso zwei Elektroden zur Ableitung einer 1-Kanal-Elektrokardiographie (EKG). Der Schlaf des Patienten wird durch eine im Raum befindliche Kamera aufgezeichnet. Die Einteilung der aufgezeichneten Atemereignisse erfolgte nach dem „Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Version 2.3“ der AASM (Berry et al., 2016) wie in Kapitel 5.3.6 beschrieben.

Das verwendete Gerät für die Durchführung der Polysomnografie ist Alice Control 5 (Philips Respiromics, Amsterdam, Niederlande) mit dem Programm Sleepware G3 des gleichen Herstellers zur Auswertung der aufgezeichneten Messwerte.

6.4 Manometrie

6.4.1 Untersuchungsgerät

Das für diese Studie verwendete Gerät „ApneaGraph Spiro“ der Firma Spiro Medical AS (Bergen, Norwegen) ist eine Weiterentwicklung des Vorgängermodells „AG 200“. Die zugrundeliegende Messtechnik ist die Manometrie mit weiteren zusätzlich aufgezeichneten schlafmedizinisch relevanten Parametern, welche in Kapitel 5.3.6.5 abgehandelt wurde. Eine der Änderungen zum Vorgängermodell ist der Katheterdurchmesser von 1,3 mm statt 1,9 mm. Die verschiedenen Komponenten, aus denen sich das komplette System zusammensetzt werden im Folgenden besprochen.

Catheter Unit

Der Katheter, dargestellt in Abbildung 4, ist ein Teil der sogenannten Catheter Unit und umfasst 4 Sensoren; 2 Manometer, welche Druck und 2 Thermistoren, welche Temperaturunterschiede aufzeichnen. Eine genaue Beschreibung der Bestandteile des Katheters sind in Tabelle 7 abgebildet. Diese sind durch Verdickungen von 2 mm am Katheter erkennbar.

Tabelle 7 Technische Daten des Katheters

Sensoren	Aufnahmemodus	Entfernung von der Katheterspitze	Messweite
POES	Druck	50 mm	-200 cmH ₂ O bis +200 cmH ₂ O
PPH	Druck	248 mm	
T1	Temperatur	298 mm	30°C bis 38°C
T2	Temperatur	248 mm	

Die genannten Sensoren dienen der Aufzeichnung der Atmung, sowie der Drücke des Pharynx und des Oesophagus. Der Katheter ist farblich in einen gelben (Ösophagus) und einen blauen (Nase und Außenwelt) Abschnitt eingeteilt, welche durch eine grüne Kontrollmarke voneinander getrennt sind. Die rechteckige Erweiterung am Ende des Katheters kann in eine von zwei Taschen eines für dieses Messsystem entwickelten Halsbandes gesteckt werden, um es am Patienten zu befestigen. Die Verwendung der Katheter ist auf 20 Male begrenzt.

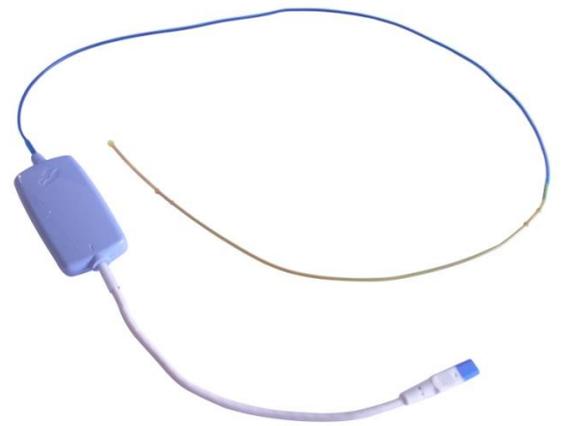


Abbildung 4 Katheter

Neck Unit

Die Neck Unit, dargestellt in Abbildung 5 umfasst 2 Mikrofone. Ein Mikrofon misst indirekt Luftschallwellen (Loch in der rechteckigen Erweiterung); ein zweites Kontaktmikrofon (runder vorderer Teil der Neck Unit) misst Schwingungen des Halsgewebes. Zusammen werden Schnarchgeräusche und Umweltgeräusche des Patienten aufgezeichnet. Wie die Catheter Unit kann die Neck Unit mit ihrer rechteckigen Erweiterung in der zweiten Tasche des zuvor erwähnten Halsbandes befestigt werden.



Abbildung 5 Neck-Unit mit Mikrofon und Kontaktmikrofon

Wrist Unit

Die Wrist Unit, dargestellt in Abbildung 6 dient als Verbindungsstück zwischen der Torso Unit und dem Pulsoximeter und zeichnet durch ein Aktimeter Beschleunigungsbewegungen des damit verbundenen Unterarms des Patienten auf.

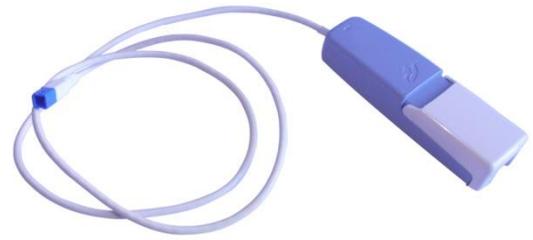


Abbildung 6 Wrist Unit mit Aktimeter

Das an die Wrist Unit angeschlossenen Pulsoximeter ist in Abbildung 7 zu sehen. Dieses wird auf den Ring-, Mittel- oder Zeigefinger des Patienten aufgesteckt. Hiermit wird die Sauerstoffsättigung des Blutes des Patienten sowie dessen Puls gemessen.



Abbildung 7 Pulsoximeter

Torso Unit

Die verschiedenen Messgeräte werden mit ihren Kabeln mit der Torso Unit, dargestellt in Abbildung 8 verbunden. Diese wird mit zwei Gurtsystemen sicher am Patienten für die Untersuchungsnacht fixiert. Eines davon ist das bereits erwähnte Halsband, in welchem Catheter und Neck Unit untergebracht sind.

Die Torso Unit enthält ein Gyroskop, mit welchem sie ihre räumliche Orientierung aufzeichnet. Da die Torso Unit flach an der Brust des Patienten getragen wird, entspricht sie somit



Abbildung 8 Torso Unit

dessen Position im Raum. Die von ihr erhaltenen Daten werden auf einer Micro SD Karte gespeichert und können mithilfe eines USB-Kabels auf ein weiteres Gerät zur Analyse übertragen werden. Betrieben wird das System mithilfe einer Lithiumionen Batterie, welche eine Kapazität von 2300 mAh aufweist.

Verbindung des Systems mit dem Patienten

Die Verkabelung des Patienten findet in einem HNO-Untersuchungszimmer der Klinik statt. Zu Beginn wird dem Patienten ein Halsgurt umgehängt, mit welchem die Torso Unit (Abbildung 10) auf Brusthöhe verbunden ist.

Um das System am Patienten anzubringen, erfolgt zunächst eine Untersuchung der Nase und der Mundhöhle. Nachdem ein Nasenloch als Eingang für den Katheter gewählt wurde, wird die Nasenschleimhaut mit einer sprühbaren zehnpromzentigen Lidocainlösung (Xylocain®, AstraZeneca GmbH, Wedel, Deutschland) anästhesiert. Zudem erfolgt ein Aufsprühen dieser Lösung in den Rachenbereich.

Nach 10 Minuten sind die behandelten Areale berührungsunempfindlich woraufhin nun der Katheter durch vorsichtiges Vorschieben in Anteklinaktion des Kopfes des Patienten nasal eingeführt und unter regelmäßigem Schlucken weiter vorgeschoben wird. Unter ständiger Kommunikation mit dem Patienten wird nach dessen Wohlergehen gefragt. Während dieses Vorganges wird regelmäßig der Rachen des Patienten inspiziert, um den Vorschub des Katheters zu beobachten. Wird ein Farbwechsel von gelb zu grün des Katheters auf Höhe der Uvula sichtbar ist die Endposition erreicht (Abbildung 9). Nun wird das Kabel des Katheters, welches aus der Nase hinausragt mit einem Pflaster an der Wange des Patienten fixiert und die Erweiterung der Catheter Unit in die dafür vorgesehene Tasche am Halsband des Patienten eingeführt, um letztendlich in den Anschluss der Torso-Unit gesteckt zu werden. Es folgt kontralateral die Anbringung der Neck Unit. Hierbei wird das Kontaktmikrofon mit einem Pflaster am Kehlkopf befestigt, um ebenfalls mit der rechteckigen Erweiterung in die zweite Tasche des Halsbandes gesteckt zu werden. Daraufhin wird das Pulsoximeter an einem Ring-, Mittel- oder Zeigefinger angebracht. Es wird nun das Kabel des Pulsoxymeters in die Wrist Unit gesteckt und diese mit

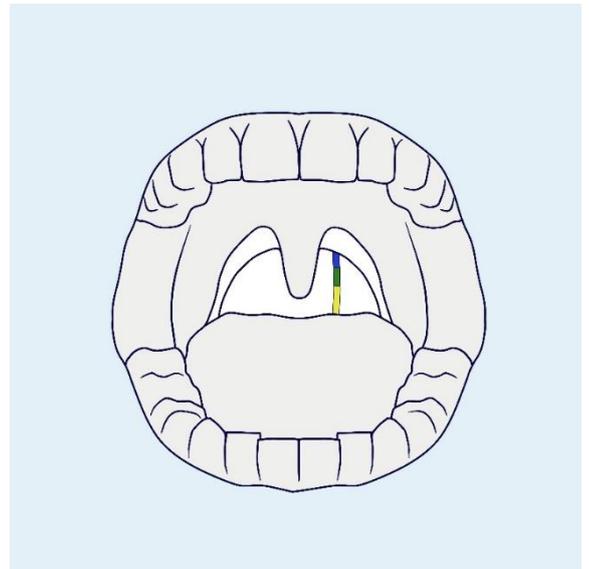


Abbildung 9 Farbwechsel

Hilfe einer flexiblen Binde am Unterm des Patienten fixiert. Anschließend erfolgt die Verbindung mit der Torso Unit. Sobald alle genannten Messgeräte am Patienten angebracht sind, wird die Torso Unit mit einem zweiten Band, welches um den Thorax herumführt, gesichert.

Es wird auf einem elektronischen Tablet die Aufnahme-Applikation gestartet, um via Bluetooth die Torso Unit eine Verbindung herzustellen. Nachdem die beiden Geräte sich verbunden haben, kann über eine Eingabemaske die Aufnahmezeit zeitlich geplant und benannt werden. Es folgt die Eichung aller Aufnahmegeräte unter Beobachtung der aufgezeichneten Werte in Echtzeit. Nach Abschluss der Überprüfung wird eine Aufnahmezeit von mindestens 8 Stunden festgelegt. Der Aufnahmebeginn ist abhängig von den Einschlafgewohnheiten des Patienten und wird mit diesem besprochen. In der Regel hat der Patient einige Stunden Zeit, um sich an das Gerät zu gewöhnen, bevor er einschläft. Eine schematische Darstellung eines komplett verkabelten Patienten ist in Abbildung 10 zu sehen.

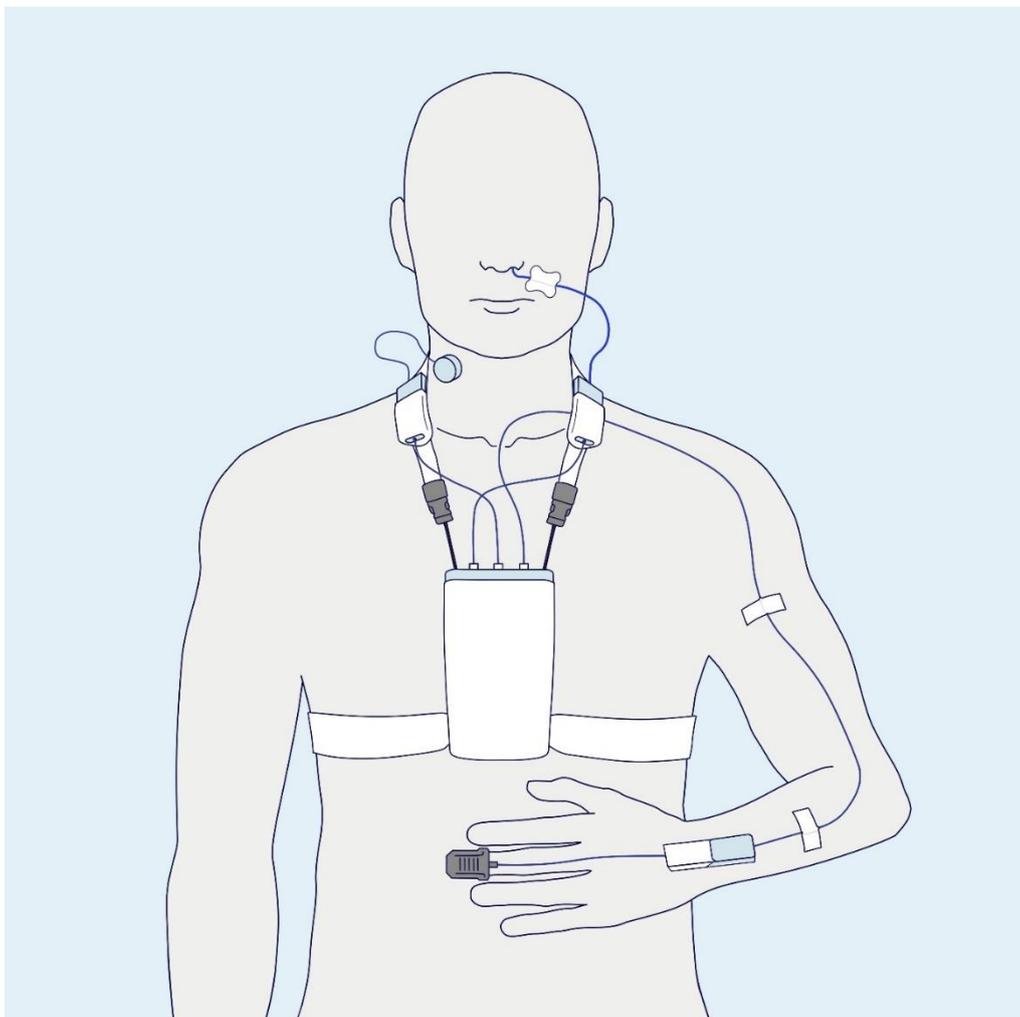


Abbildung 10 Aufnahmegerät mit dem Patienten verbunden

Nach durchgeführter Aufzeichnung des Messgerätes, kann das Gerät in der Klinik von einer medizinischen Arbeitskraft entfernt werden. In den erwähnten ambulanten Messungen wurden die Patienten instruiert, bei Bedarf das Gerät vorsichtig zuhause selbst zu entfernen. Anschließend wurde das Gerät in einen gepolsterten, mitgegebenen Behälter gelegt und in die Klinik gebracht. Dort erfolgt die Reinigung und Desinfektion durch eine entsprechende Lösung (Descogen®, ANTISEPTICA Dr. Hans-Joachim Molitor GmbH, Berlin, Deutschland). Es kam bei der eigenständigen Entfernung des Gerätes durch die Patienten zu keinen Beschädigungen. Die entstandenen Aufnahmedaten können nun mit Hilfe eines USB-Kabels auf einen Computer übertragen werden und mit einem Analyseprogramm (Spiro Analysis 6.1, Spiro Medical AS Bergen, Nowegen) bearbeitet werden.

6.4.2 Auswertungsprogramm

Spiro Analysis der Firma Spiro Medical AS (Bergen, Nowegen) ist das verwendete Programm zur Auswertung der Daten. Die Sprache des Programms ist Englisch. Hier werden die verschiedenen Messkanäle der gesamten Aufzeichnungsnacht eines Patienten visualisiert. Diese können in der Skalierung an die jeweiligen Messwerte angepasst werden. Für die Auswertung wurde ein Zeitfenster von 5 Minuten gewählt, welches sich optisch wie in Abbildung 11 darstellt.

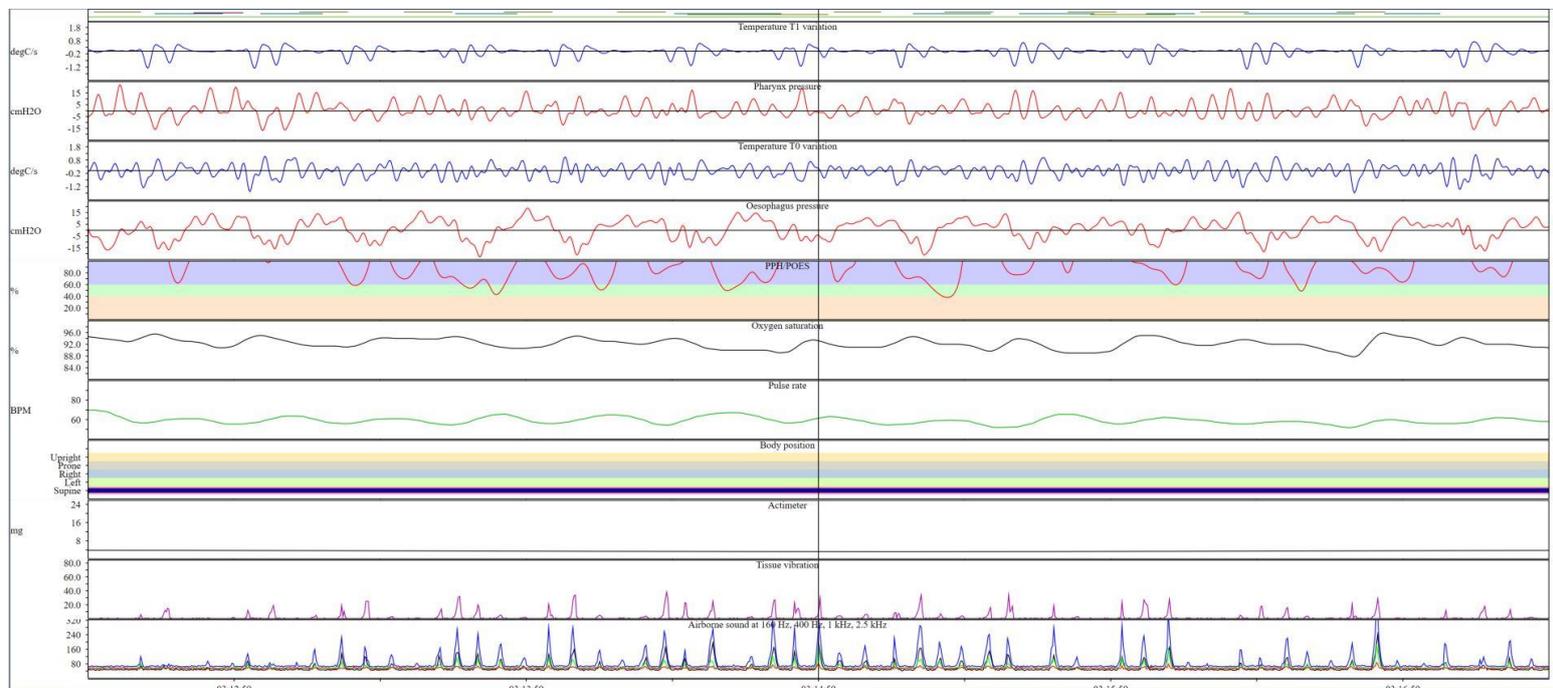


Abbildung 11 Spiro Analysis Auswertungsprogramm - Übersicht für einen Abschnitt von 5 Minuten

Im Folgenden werden die einzelnen Kanäle der Aufnahme erläutert.

Die aufgezeichneten Werte der Thermistoren werden in Grad Celsius pro Sekunde als Messwert für die Atmung eingesetzt. T1 (

Abbildung 12) dient hierbei dem Luftstrom durch die Nase und T2 (

Abbildung 13) dem Luftstrom durch den Pharynx.

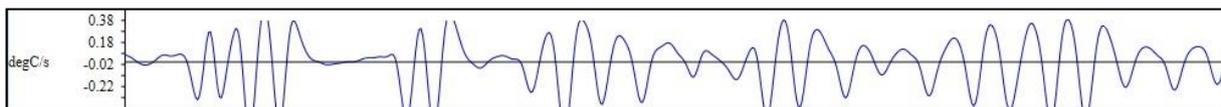


Abbildung 12 Temperaturvariationen T1

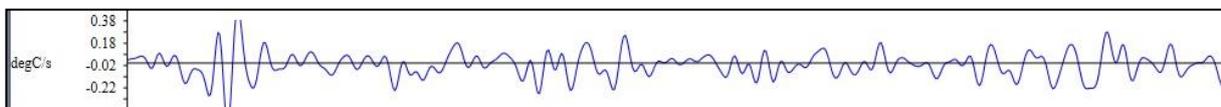


Abbildung 13 Temperaturvariationen T2

Die Werte der Manometer werden in cmH₂O jeweils für Pharynx (

Abbildung 14) und Ösophagus (

Abbildung 15) dargestellt. Der ösophageale Druckmesser misst hierbei den Druck, welcher sich in den unteren Atemwegen, beziehungsweise in der Lunge befindet.

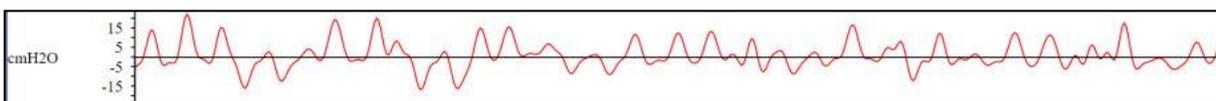


Abbildung 14 Druck Pharynx

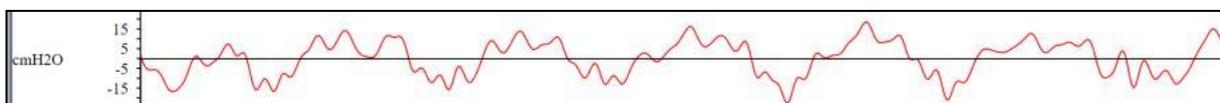
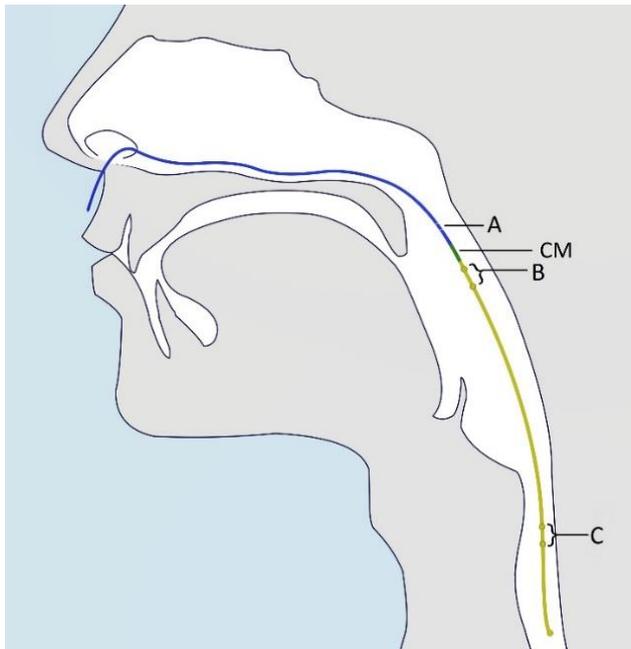


Abbildung 15 Druck Oesophagus

Um die Level der Obstruktion zu erkennen, wird durch das Analyseprogramm das Verhältnis der Amplitude zwischen beiden Drucksensoren (B: pharyngealer Drucksensor, C: ösophagealer Drucksensor), wie in Abbildung 16 dargestellt, ausgewertet. Das Druckverhältnis V_p [%] wird nach folgender Gleichung ermittelt: $V_p = (B/(B+C)) \times 100$. Wenn der Grad der Obstruktion $V_p \geq 60$ % ist, wird das Ereignis als velare (obere) Obstruktion (weicher Gaumen und

darüber) gewertet. Liegt V_p im Bereich $40\% \leq V_p < 60\%$, wird es als Multilevel-Obstruktion gewertet (beide Orte mit gleichem Druck).

Liegt es im Bereich $V_p < 40\%$, wird es als infravelare (untere) Obstruktion (zwischen Ösophagus und weichem Gaumen) gewertet. Jede einzelne Apnoe oder Hypopnoe wird nach der Ebene klassifiziert, auf der sie überwiegend auftritt (am Velum (velar), unterhalb des Velums (infravelar) oder auf beiden Ebenen (multilevel)).



A = Thermistor ; B und C = Sensoren, die das lokale Druckniveau messen und B = Thermistor . CM = Kontrollmarke für die korrekte Positionierung. (Wirth et al., 2022)

Abbildung 16 Darstellung des Katheters im Patienten

Die Darstellung erfolgt zur einfachen Erkennlichkeit in verschiedenen Farben (Abbildung 17) Hierbei wird für die velare Obstruktion violett verwendet, für die Multilevel-Obstruktion und für die infravelare orange.



Abbildung 17 Grafische Darstellung des Quotienten der Druckmesswerte

Die vom Pulsoximeter gemessene Sauerstoffsättigung wird in Prozent (Abbildung 18) und der gemessene Puls in Schlägen pro Minute (Abbildung 19) dargestellt.

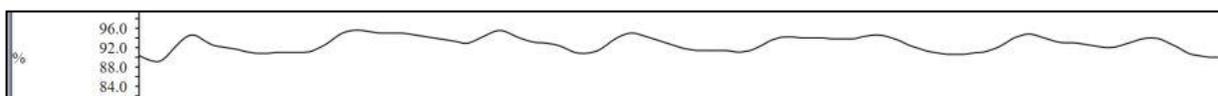


Abbildung 18 Sauerstoffsättigung

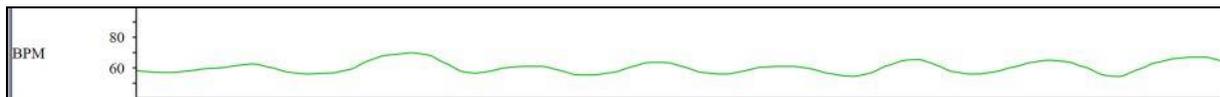


Abbildung 19 Puls

BPM = Schläge pro Minute

Die Körperposition während des Schlafes wird in upright (sitzend/aufrecht), prone (auf dem Bauch liegend), right (rechtsseitig liegend), left (linksseitig liegend) und supine (auf dem Rücken liegend) eingeteilt und errechnet sich aus der Orientierung der Torsounit im Raum (Abbildung 20).

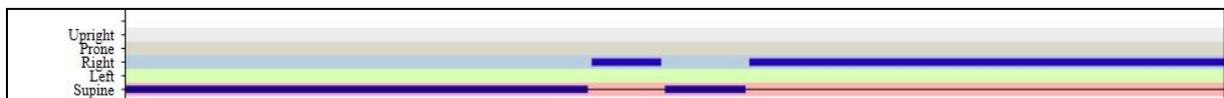


Abbildung 20 Körperposition

Das Aktimeter misst die Beschleunigung des verkabelten Unterarms als Zeichen für die motorische Aktivität des Patienten. Dargestellt wird der durchschnittliche Betrag des Beschleunigungsvektors in 10 Sekunden-Intervallen in Tausendstel von einem g^5 , also in mg (Abbildung 21).

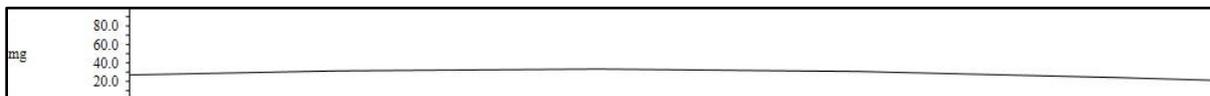


Abbildung 21 Aktimeter

Die Vibration des Gewebes, welche durch eines der beiden vorhandenen Mikrofone aufgezeichnet wird spricht für jeweils eintretendes Schnarchen und dessen Intensität. Die Signalqualität und Stärke dieser Aufnahmegeräte hängt davon ab, mit welchem Druck und an welcher Stelle diese angebracht wurden und dient dadurch nur zur Orientierung und kann nicht quantifiziert werden. Die Darstellung erfolgt in Hertz (Hz) (Abbildung 22).



Abbildung 22 Vibration

⁵ g-Kraft als Maß der Beschleunigung $\approx 9,8 \text{ m/s}^2$

Die Umgebungsgeräusche werden durch das zweite Mikrofon aufgezeichnet. Hier erfolgt ebenfalls die Darstellung in Hertz. Es wurden die verschiedenen auftretenden Frequenzen in Frequenzen um 160 Hz, 400 Hz, 1kHz sowie 2,5 Hz eingeteilt und farblich als jeweils rote, grüne, schwarze und blaue Linie dargestellt (Abbildung 23).

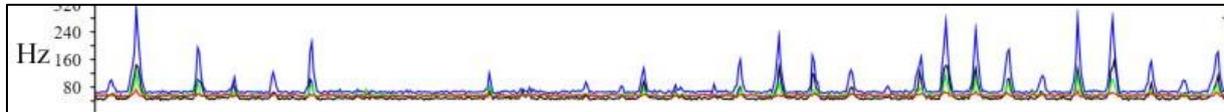


Abbildung 23 Umgebungsgeräusche

Für das jeweilige Einteilen der respiratorischen Ereignisse wurde die Leitlinie des AASM verwendet und somit in obstruktive Hypopnoen, obstruktive Apnoen, gemischte Apnoen und zentrale Apnoen eingeteilt, wie sie im Kapitel 5.3.6 definiert sind.

6.5 Datenverwaltung

Das Programm Spiro Analysis 6.1 ermöglicht die Ausgabe der Daten als Excel-Tabelle. Hier werden die verschiedenen markierten Ereignisse mit Zeitpunkt, Dauer und Qualität aufgeführt. Die Ergebnisse wurden dann aus den jeweiligen Tabellen extrahiert und in eine große sogenannte „Rohdaten“-Excel-Datei (Microsoft Corporation, Redmond, USA) eingepflegt und anonymisiert. Hieraus ergibt sich zu jedem Patienten ein Datenblatt mit allen relevanten Daten zur jeweiligen Aufnahmenacht.

6.6 Studiendesign

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive klinische Single-Center-Studie.

6.7 Statistische Auswertung

Alle durchgeführten statistischen Tests sind zweiseitig und die Signifikanz wurde auf einem Niveau von 5 % bestimmt. Die statistischen Berechnungen wurden in SPSS Version 25 (IBM, Ehningen, Deutschland) durchgeführt. Es wurden Werte bei Normalverteilung als Mittelwert mit Standardabweichung angegeben und Werte mit fehlender Normalverteilung als Median mit Interquartilabstand. Bei normalverteilten Gruppen wurde der Verteilungsvergleich mit dem t-Test durchgeführt, ansonsten wurden der Wilcoxon-Rang-Vorzeichen-Test, der Mann-Whitney-U-Test oder der Friedman-Test verwendet.

Mittels linearer Regression wurde der Zusammenhang zwischen dem prozentualen Anteil der präoperativen oberen Obstruktionsstufe und der relativen AHI-Reduktion analysiert.

7 Ergebnisse

7.1 Vergleich der AHI-Messung PSG vs. Manometrie

Es sind alle Patienten miteingeschlossen, bei welchen sowohl eine PSG-Messung als auch gleichzeitig eine manometrische Messung durchgeführt wurde. Bei einigen Patienten liegen sowohl prä- als auch post-Messungen mittels Manometrie und PSG vor. Von diesen Patienten wurde nur die prä-Messung verwendet. Weiter liegen für die ambulanten manometrischen Messungen keine korrelierenden PSG-Aufnahmen vor, da diese nicht im Schlaflabor entstanden sind. Somit wurden die PSG- und die Manometrie-Messungen von 16 Patienten verglichen, darunter 14 prä-Messungen und 2 post-Messungen. Die AHI-Werte zeigen sich als normalverteilt, die für Apnoen und Hypopnoen pro Stunde nicht. Die mittels Manometrie ermittelten AHI-Werte korrelieren signifikant mit den korrespondierenden PSG-Daten (Spearman Korrelations-Koeffizient $r_s = 0,797$, $p < 0,001$). Dabei handelt es sich nach Jacob Cohen um einen starken Effekt. Manometrie und PSG liefern folglich vergleichbare Ergebnisse (Cohen, 1992). Im zusätzlich durchgeführten t-Test für verbundene Stichproben zeigten sich keine signifikanten Unterschiede der Messergebnisse (t-Wert $t(16) = 0,463$, $p = 0,650$). Mittelwert und Standardabweichung der Werte sind in Tabelle 8 festgehalten.

Tabelle 8 Deskriptive Statistik der AHI-Messungen

	Mittelwert	Standardabweichung
AHI Manometrie	32,8	$\pm 16,9$
AHI PSG	34,1	$\pm 20,7$

Die Hypopnoen/h unterscheiden sich nicht signifikant nach dem jeweiligen angewandten Messverfahren ($p = 0,712$). Die jeweiligen Werte sind in Tabelle 9 festgehalten.

Tabelle 9 Deskriptive Statistik der Messungen der Hypopnoen pro Stunde

	Median	Interquartilabstand
Hypopnoen pro Stunde Manometrie	20,4	[11,5; 26,3]
Hypopnoen pro Stunde PSG	15,6	[6,8; 27,7]

PSG = Polysomnografie

Auch für die Apnoen pro Stunde war kein signifikanter Unterschied in Bezug auf die beiden Messverfahren ermittelbar ($p = 0,058$). Die jeweiligen Werte sind in Tabelle 10 festgehalten.

Tabelle 10 Deskriptive Statistik der Messungen der Apnoen pro Stunde

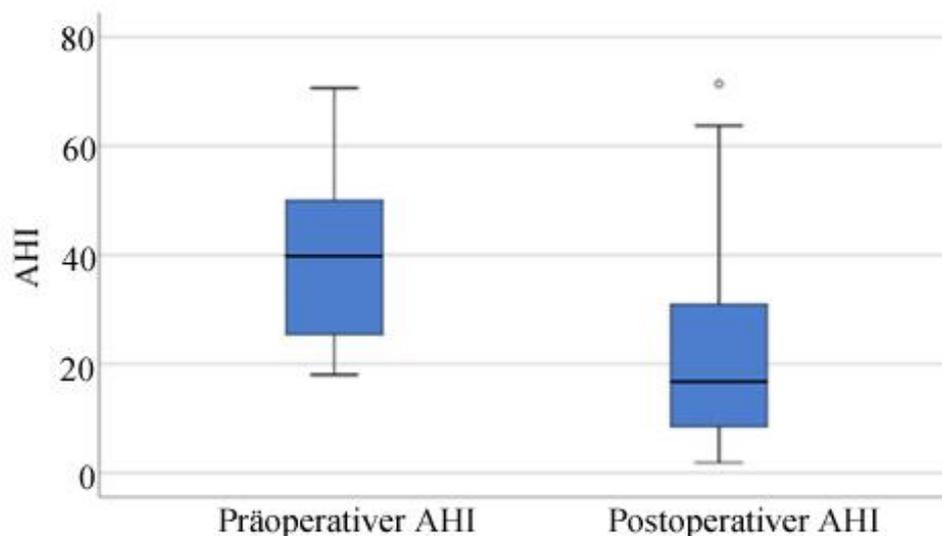
	Median	Interquartilabstand
Apnoen pro Stunde Manometrie	7,6	[3,1; 12,0]
Apnoen pro Stunde PSG	10,8	[4,3; 23,0]

Zusammenfassend lassen sich für keinen der Parameter (AHI, Apnoen pro Stunde, Hypopnoen pro Stunde) signifikante Unterschiede in den Manometrie- und PSG-Wertepaaren objektivieren.

7.2 AHI-Verringerung durch die Implantation eines sHNS-Systems

Die folgenden Werte werden als Median mit in eckigen Klammern stehendem Interquartilabstand angegeben. Der mediane präoperative AHI der Patienten betrug 39,8 /h [25,4; 50,2] im Vergleich zu 16,8 /h [8,5; 31,4] bei der postoperativen Messung (3-12 Monate postoperativ; $p < 0,001$) dargestellt in

Abbildung 24.



AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index in Ereignissen pro Stunde

Abbildung 24 Darstellung des präoperativen und postoperativen AHI in der Patientenkohorte (3-12 Monate postoperativ)

Die Patienten wurden anhand der modifizierten Sher-Kriterien (AHI < 15 und eine AHI-Reduktion um mindestens 50 %) in zwei Gruppen eingeteilt. Die Gruppe der Responder erfüllt die Sher-Kriterien (n = 11); der AHI dieser Gruppe war nach der Implantation signifikant reduziert (37,4 /h [25,1; 40,9] vs. 8,3 /h [4,0; 12,3], p = 0,003). In der Non-Responder-Gruppe (n = 15) betrug der mediane präoperative AHI 49,0 /h [25,4; 62,3] im Vergleich zu 30,0 /h [20,2; 40,5] postoperativ (p = 0,020).

Zusammengefasst lässt sich bei allen 26 Patienten eine Abnahme des AHI feststellen. Nach den Sher-Kriterien sind davon 11 Patienten als Responder und 15 als Non-Responder einzustufen.

7.3 Verteilung der Obstruktionen der verschiedenen Level und Zusammenhang mit Verringerung des AHI

Zu dieser Fragestellung lagen bei 14 Patienten präoperative Messungen der Obstruktionslevel vor. Die mittlere Verteilung des präoperativen Obstruktionsniveaus betrug 38,2 % velare, 45,6 % multilevel und 16,2 % infravelare Obstruktionen.

Der mittlere präoperative AHI war bei Patienten, die auf die Behandlung ansprachen (n = 6; definiert als AHI < 15 /h und AHI-Reduktion von 50 %) im Vergleich zu Non-Respondern (n = 8; AHI 30,3 ± 4,1 vs. 45,8 ± 7,0; p = 0,106) reduziert.

Es zeigte sich, dass die Responder einen geringeren Anteil an präoperativen velaren Obstruktionen im Vergleich zu Non-Respondern hatten (17,42 % vs. 53,76 %, p = 0,006) (Abbildung 25) sowie einen höheren Anteil an infravelaren Obstruktionen (30,0 % vs. 5,8 %, p = 0,002) wie in beschrieben.

Tabelle 11 Verteilung des präoperativen Obstruktionsniveaus in der Responder- vs. Non-Responder-Gruppe

	Präoperative Obstruktionslevel in %		
	Responder (n = 6)	Non-Responder (n = 8)	p
Präoperative Obstruktionslevel			
Velar	17,4 ± 13,2	53,8 ± 23,8	0,006
Multilevel	52,6 ± 6,1	40,4 ± 17,6	0,133
Infravelar	30,0 ± 15,5	5,8 ± 6,8	0,002

Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung, n = Patientenzahl, Signifikanzwert p

(n = 14). Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung

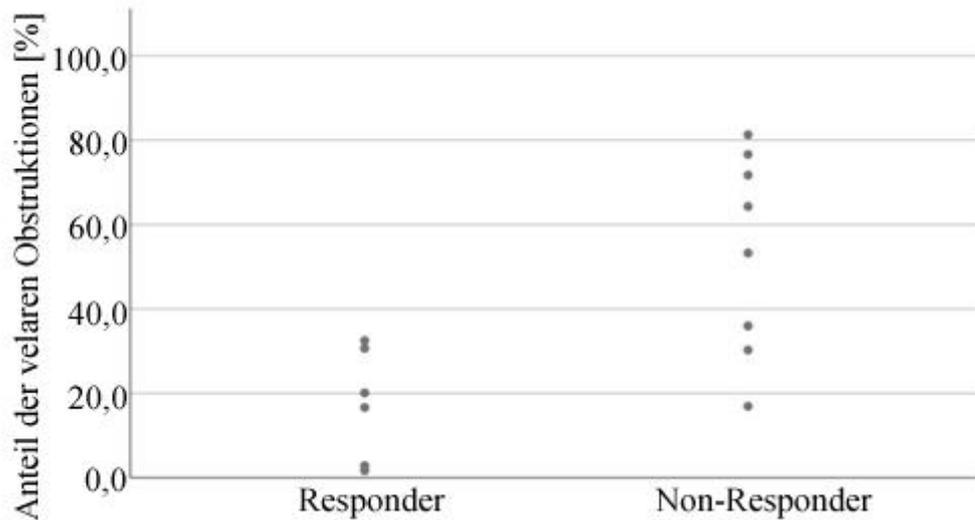


Abbildung 25 Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Anteil der präoperativen velaren Obstruktionen und dem Status des Therapieerfolgs

Weiter zeigte sich ein negativer Zusammenhang zwischen dem Anteil der präoperativen velaren Obstruktionen und der relativen AHI-Reduktion (F-Wert (1,12) = 4,24, $p = 0,062$).

Bei Patienten, die nach der sHNS-Implantation mit einem manometrischen Messverfahren gemessen wurden, besaßen die Non-Responder einen signifikant höheren Anteil an mehrstufigen Obstruktionen pro Stunde ($p = 0,012$); dargestellt in Tabelle 12. Es wurden alle postoperativ untersuchten Patienten ($n = 17$) eingeschlossen; Patienten, die nur postoperativ gemessen wurden ($n = 12$) und die postoperativen Messungen von prä- und postoperativ untersuchten Patienten ($n = 5$).

Tabelle 12 Verteilung der Ereignisse (Apnoe und Hypopnoe) pro Stunde in der unterschiedlichen Obstruktionsstufe in der postoperativ gemessenen Kohorte in Responder vs. Non-Responder

Obstruktive Ereignisse (Apnoe und Hypopnoe) pro Stunde in verschiedenen Obstruktionsstufen in der postoperativ gemessenen Kohorte

	Responder (n = 7)	Non-Responder (n = 10)	p
Obstruktive Ereignisse pro Stunde in der Obstruktionsebene			
Velar	9,6 [3,6; 11,2]	12,9 [2,9; 20,1]	0,417
Multilevel	5,7 ± 5,2	13,8 ± 6,2	0,012
Infravelar	0,6 [0,0; 2,5]	2,1 [0,6; 6,5]	0,193

Die Werte sind Mittelwerte ± Standardabweichung oder Median mit Interquartilabstand, n = Patientenzahl, Signifikanzwert p

Zusammengefasst zeigt sich bei der Gruppe der präoperativ untersuchten Patienten $n = 14$ bei den 6 Respondern ein niedrigerer AHI als bei den 8 Non-Respondern. Weiter besteht bei diesen Respondern ein geringerer Anteil an präoperativen velaren Obstruktionen im Vergleich zu den Non-Respondern.

Bei Patienten, die nach der sHNS-Implantation untersucht wurden, besaßen die Non-Responder einen signifikant höheren Anteil an mehrstufigen Obstruktionen pro Stunde als die Non-Responder.

7.4 Vergleich der Apnoelevel vor Implantation zwischen Responder und Non-Responder

In einer weiteren Subanalyse wurde der Prozentsatz der präoperativen Apnoen relativ zu allen obstruktiven Ereignissen der jeweiligen Ebene analysiert. Dies umfasst die Apnoen in der jeweiligen Ebene geteilt durch die Summe aus Apnoen und Hypopnoen in dieser Ebene; sowohl bei Respondern, als auch bei Non-Respondern. Hierbei hatten Responder einen höheren Prozentsatz an infravelaren Apnoen relativ zu allen obstruktiven Ereignissen in infravelarer Lage im Vergleich zu Non-Respondern (25,6 vs. 3,6 %, $p = 0,059$, Tabelle 13).

Tabelle 13 Prozentsatz der präoperativen Apnoen im Verhältnis zu allen obstruktiven Ereignissen, die an verschiedenen Obstruktionsorten in der Responder- vs. Non-Responder-Gruppe auftraten

Prozentualer Anteil der präoperativen Apnoen bezogen auf alle Obstruktionen auf die jeweiligen Ebenen in %			
Apnoe-Ebene	Responder (n = 6)	Non-responder (n = 8)	p
Velar	21,4 [0,0; 44,3]	17,6 [8,6; 40,0]	0,662
Multilevel	37,2 [25,0; 48,1]	28,7 [13,0; 49,1]	1,0
Infravelar	25,6 [15,8; 39,9]	3,6 [0,0; 18,4]	0,059

Die Werte sind der Median mit Interquartilabstand, n = Patientenzahl, Signifikanzwert p, Gesamt-n = 14

7.5 Zusammenhang der postoperativen Zungenbewegung und Anteil der Obstruktionen auf Weichgaumenebene

In der Patientenkohorte mit postoperativen Messungen der Restobstruktionen bei eingeschaltetem sHNS zeigten vier Patienten (24 %) eine rechte Zungenprotrusion und 13 Patienten (76 %) eine bilaterale Zungenprotrusion bei eingeschalteter Stimulation (gemessen zwei Monate postoperativ). Es wurde kein signifikanter Unterschied im Prozentsatz der residualen velaren Obstruktionen zwischen Patienten mit rechter vs. bilateraler Zungenprotrusion festgestellt ($51,5 \pm 10,1$ % vs. $44,9 \pm 29,1$ %, $p = 0,505$).

7.6 Vergleich der prä- und postoperativen Obstruktionslevel

In einer Patientenkohorte bestehend aus 5 Patienten wurden sowohl vor als auch nach Implantation manometrisch Obstruktionsgrade gemessen. In dieser Gruppe waren 3 Patienten Non-Responder. Die Rate der velaren und infravelaren Obstruktionen pro Stunde verringerte sich nur geringfügig zwischen den prä- und postoperativen Messungen (eingeschaltete Stimulation) ($12,6 \pm 11,8$ vs. $11,4 \pm 10,6$ pro Stunde und $5,0 \pm 4,8$ vs. $4,3 \pm 5,4$ pro Stunde). Die Rate der mehrstufigen Obstruktionen sank von $13,6 \pm 10,0$ auf $10,5 \pm 6,8$.

8 Diskussion

8.1 Schlüsselergebnisse

Es lagen zum Zeitpunkt des Erstellens der vorliegenden Dissertation bereits mehrere Studien (Morales Divo et al., 2009; Singh et al., 2008; Subramanian et al., 2020) vor, welche die beiden Messverfahren der Polysomnografie und der Manometrie miteinander verglichen haben. Somit wurde einleitend die Konvergenzvalidität der Messungen des manometrischen Systems in Bezug auf die Aufzeichnung des AHI und jeweils der Hypo- und Apnoen pro Stunde im Vergleich mit der PSG untersucht. Bei der Aufzeichnung des AHI lag eine hohe Korrelation zwischen den Messungen von Manometrie und PSG vor. Weiter konnten bei den Messungen von Hypopnoen und Apnoen pro Stunde keine signifikanten Unterschiede festgestellt werden. Zusätzlich wurde die in der Literatur beschriebene Effektivität der sHNS (Kent et al., 2019) durch die prä- und postoperativen Messungen in der Patientenkohorte dieser Studie bestätigt.

Bezüglich der Einflussnahme der anatomischen Lage der Obstruktionen bei OSA auf die Behandlungseffizienz mit sHNS, wurden in der vorliegenden Arbeit die Obstruktionsniveaus mittels Manometrie über eine ganze Nacht natürlichen Schlafs bei OSA-Patienten entweder vor ($n = 14$) oder nach der Behandlung ($n = 17$) analysiert.

Werden der Responderstatus und die Level der Obstruktionen verbunden, zeigte sich, dass velare (obere Ebene) Obstruktionen bei den präoperativen Messungen in der Non-Responder-Gruppe ($AHI > 50\%$ und $AHI > 15/h$) signifikant höher waren als in der Responder-Gruppe. Umgekehrt war der Anteil der infravelaren (unteren) Obstruktionen bei Respondern signifikant höher. Weiterhin wurde der präoperative Anteil der Apnoen an allen obstruktiven Ereignissen auf dieser Ebene im Hinblick auf das Therapieansprechen analysiert.

Der relative Anteil der Apnoen an den gesamten obstruktiven Ereignissen auf der jeweiligen Ebene war nicht mit dem Ansprechen auf die Behandlung assoziiert.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass sHNS bei infravelaren Obstruktionen effektiver zu sein scheint und dass Patienten mit einem hohen Anteil velarer Obstruktionen möglicherweise suboptimale Fälle für sHNS sein könnten.

Bisherige Erkenntnisse zu den Obstruktionslevel und der Obstruktionsart bei OSA wurden mit DISE gewonnen. Hierzu zählen die in Kapitel 5.3.8 erwähnte, palatoglossale Kopplung. In der Literatur wird sie als verantwortlicher Mechanismus für die Auflösung der velaren Obstruktionen bei sHNS vermutet (Heiser et al., 2017a). Ebenfalls wurde mit DISE von Mulholland et al. 2018 validiert, dass Patienten mit einem schlechteren Ausgangsschweregrad des Kollapses auf

der Ebene der Seitenwände mit einem schlechteren sHNS-Ergebnis einhergehen (Mulholland et al., 2020).

In Bezug auf die Relevanz des retropalatalen Raums existieren verschiedene Ergebnisse. Der Öffnungsgrad dieses Raumes bei aktiviertem sHNS war in einer Studie mit einem besseren Behandlungsergebnis assoziiert (Safiruddin et al., 2015). Im Gegensatz dazu schienen Patienten mit signifikanter Atemwegsverbesserung im oberen Pharynx durch mandibuläre Vorverlagerung während der DISE eine geringere Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolges bei sHNS zu haben (Mulholland et al., 2020).

Die oben erwähnten Befunde werden idealerweise mit der Schlafendoskopie erhoben. Dies hat durch die direkte Einsicht der Anatomie die Möglichkeit die Verhältnisse der Obstruktionen genau zu dokumentieren. Jedoch repräsentiert der Schlaf des sedierten Patienten in der zeitlich begrenzten Untersuchung nicht den physiologischen Schlaf. In Bezug auf die manometrische Messung von Obstruktionen auf verschiedenen Ebenen und die Erfassung der Obstruktionsreduktion der jeweiligen Level durch sHNS, die während einer ganzen Nacht mit natürlichem Schlaf gemessen werden, könnte daher von der DISE-Untersuchung abweichen und wichtige zusätzliche Informationen liefern. Wie in Kapitel 5.3.6.5 berichtet, existieren abweichende Ergebnisse zwischen DISE und Manometrie vor allem in Bezug auf die Erkennung von infravelaren Obstruktionen (Singh et al., 2008). Ein Grund für diese beobachteten Unterschiede könnte die im REM-Schlaf auftretende Veränderung der Obstruktionslevel sein (Wirth et al., 2018). Diese Schlafphase tritt nicht während der Sedierung bei der DISE-Untersuchung auf.

Es wurden 17 Patienten nach ihrer sHNS-Implantation manometrisch untersucht. Diese Messungen wurden bei aktiviertem sHNS durchgeführt. Die Rate der residualen Multilevel-Obstruktionen pro Stunde mit aktiver Stimulation war bei Respondern im Vergleich zu Non-Respondern signifikant höher. Zudem kam es bei beiden Gruppen, sowohl bei Respondern als auch bei Non-Respondern, zu relevanten residualen velaren Obstruktionen. Hierfür sind zwei Erklärungsansätze möglich: erstens, dass sHNS bei velaren und mehrstufigen Obstruktionen weniger wirksam ist, zweitens, dass sHNS eine höhere Effizienz bei infravelaren und mehrstufigen Obstruktionen in der Responder-Gruppe und eine geringere Effizienz auf allen Obstruktionsebenen in der Non-Responder-Gruppe aufweist.

Weiter wurde der Anteil der obstruktiven Ereignisse pro Stunde in den verschiedenen Ebenen sowohl prä- als auch postoperativ mit aktiver Stimulation bei fünf Patienten untersucht. Hierbei

fand die höchste Reduktion bei den multilevel-Obstruktionen statt. Diese Gruppe umfasst jedoch nur fünf Personen, davon sind wiederum drei Non-Responder. Somit ist die Aussagekraft dieses Vergleichs begrenzt.

Es wurde zudem die Beziehung zwischen dem Prozentsatz der velaren Obstruktionen und der Zungenprotrusion (die zur Protrusion der Zungenbasis führt) untersucht. Anregung hierfür gab eine Studie von Heiser und Edenharter et al. 2017. Hier wurde durch DISE gezeigt, dass eine beidseitige Protrusion des Zungengrundes mit einer besseren Öffnung des weichen Gaumens korreliert (Heiser et al., 2017a).

In der vorliegenden Dissertation zeigten 24 % der Patienten in der postoperativ gemessenen Kohorte eine rechte Zungenprotrusion und 76 % eine bilaterale Zungenprotrusion. Die Zungenbewegung war nicht mit dem Prozentsatz der verbleibenden velaren Obstruktionen bei aktiver Stimulation assoziiert. Eine mögliche Erklärung hierfür ist, dass die bei wachen Patienten beobachtete Zungenbewegung nicht mit der in der DISE visualisierten Zungenbewegung, (z.B. bilaterale Protrusion der Zungenbasis) korreliert ist. Weiter kann ein Grund dafür sein, dass der relative Anteil der velaren Obstruktionen in der Manometrie während einer ganzen Nacht des Schlafes von der Öffnung des weichen Gaumens in der DISE abweichen.

Ein möglicher Einsatzbereich für die Manometrie bei OSA Patienten liegt in der Optimierung von bestehenden Therapieformen. Ein Beispiel hierfür sind Patienten mit unzureichenden Behandlungsergebnissen bei sHNS. Hier existieren mehrere Optionen zur Verbesserung der Therapie. Die in Kapitel 5.3.8 angesprochene Gaumenoperation ist eine davon (Steffen et al., 2019). Es werden wahrscheinlich nicht alle sHNS-Non-Responder von einer Gaumenoperation profitieren, und die DISE scheint in der Unterscheidung der Non-Responder-Gruppe Mängel aufzuweisen. Steffen et al. zeigten, dass fast 90 % der suboptimalen Responder einen vollständigen Kollaps auf Velum-Ebene hatten (Steffen et al., 2019). Die Manometrie könnte dabei helfen, Patienten mit suboptimalem Ansprechen zu bestimmen, welche von der Gaumenchirurgie profitieren könnten, und sollte weiter untersucht werden.

In einer von Hudgel et al. durchgeführten Studie zeigte sich die präoperative Lokalisierung von Obstruktionen mit Manometrie zur Auswahl von Patienten für eine Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) von Vorteil (Hudgel et al., 1991). Wobei eine kleinere Studie aus dem Jahr 1991 von Metes et al. keinen Zusammenhang zwischen dem Level der Obstruktion und dem Ergebnis der UPPP aufzeigen konnten (Metes et al., 1991).

Aufgrund des Ausschlusses aller mit einem komplett konzentrischen Kollaps (CCC) auf Velumebene von der sHNS-Therapie befinden sich in der Studienkohorte keine dieser Patienten. Solange ein Manometriebefund in keiner Korrelation zu einem CCC-Befund steht sollte weiter eine DISE in Kombination vor der sHNS-Implantation durchgeführt werden. Dies ist deshalb angezeigt, da wie in Kapitel 5.3.6.4 erwähnt, ein CCC mit einem schlechten Therapieoutcome verbunden ist (Vanderveken et al., 2013) und bei 20 - 30 % der OSA-Patienten vorliegt (Hasselbacher et al., 2018).

Abschließend ist zusammenzufassen, dass die Manometrie ein Instrument sein könnte, um die bisher bestehende Zahl der suboptimalen Responder zu senken. Diese beläuft sich nach den Sher-Kriterien auf 20 - 30 % (Heiser et al., 2017e; Thaler et al., 2020).

8.2 Patienten

Weiter sollte die Patientenzahl von nur 26 diskutiert werden. Da dies eine Pilotstudie mit einem kleinen Untersucherteam ist, welche parallel zum Krankenhausbetrieb des Klinikums rechts der Isar durchgeführt wurde, konnten nicht alle potentiellen Studienteilnehmer untersucht werden. Hierbei vor allem Patienten vor einer geplanten Implantation eines sHNS.

In Kapitel 6.2 wurde der Rekrutierungsprozess der Studienteilnehmer bereits ausführlich beschrieben. Hierbei zeigt sich, dass 38 von 91 Patienten (41,8 %), somit über jeder dritte Patient aufgrund klinischer Faktoren ausgeschlossen werden musste (durch Nicht-Implantation des sHNS -Systems bei zu geringem AHI bzw. konzentrischem Kollaps der Atemwege). Zählt man die 10 (11,0 %) Absagen aufgrund der Unverträglichkeit des Gerätes (Würgereiz, unangenehmes Gefühl des Katheters) und 10 (11,0 %) Absagen aufgrund von Gründen von Patientenseite hinzu⁶ (Kein Interesse, generell ausgeprägter Würgereiz oder andere), kommt man auf über 58 (63,7 %) ausgeschlossene Patienten. Also mehr als jeder zweite rekrutierte Patient kann nicht in die Studie eingeschlossen werden. Dies zeigt die Notwendigkeit eines Zusammenschlusses mehrerer Untersuchungszentren und somit der Vergrößerung der Patientenzahl für die weitere Erforschung der Fragestellung.

12 Patienten ließen die Manometrie-Aufnahme bei sich zuhause durchführen. Die Patienten wurden in der Klinik vorbereitet und mit dem System verbunden, welches auf die Schlafenszeit

⁶ Neun davon aufgrund der Unverträglichkeit des Geräts

des Patienten programmiert wurde. Die Patienten entfernten selbst das Gerät und brachten es in den folgenden Tagen in denen ihnen mitgegebenen Behältern zurück. Hierbei kam es in keinem Fall zu einem Versagen durch die Aufnahmetechnik (lediglich ein Patient vergaß seinen Schrittmacher zu aktivieren). Weshalb analog zur ambulanten Polygrafie auch an einen vermehrt ambulanten Einsatz des Manometrie-System gedacht werden kann.

Zudem ist die geschlechtliche Diversität des Patientengutes zu bedenken. Es befand sich unter der Gruppe lediglich eine Frau, was die Generalisierbarkeit der Ergebnisse auf alle Geschlechter stark einschränkt.

Weiter ist der Anteil der Non-Responder in der Studienkohorte höher als in der Literatur berichtet (Heiser et al., 2017d; Heiser et al., 2017e). Der hohe Prozentsatz der Non-Responder bei den postoperativ gemessenen Patienten kann durch häufigere Besuche dieser Patienten in unserem Schlaflabor z. B. für eine erweiterte Titration erklärt werden.

Außerdem wurden alle Patienten mit DISE vorselektiert, um einen kompletten konzentrischen Kollaps auszuschließen. Somit ist eine Überschneidung zwischen Patienten mit einem kompletten konzentrischen Kollaps am Velum und einem hohen Prozentsatz an velaren Obstruktionen nicht zu erkennen.

Zudem könnte der Obstruktionsgrad einer Varianz von Nacht zu Nacht unterliegen, da sich der Obstruktionsgrad mit den Schlafstadien ändert (Wirth et al., 2018). In nachfolgenden Projekten sollte auch die Nacht-zu-Nacht-Varianz berücksichtigt und analysiert werden, um unsere Ergebnisse zu verifizieren

9 Ausblick

Basierend auf den Ergebnissen dieser Studie scheint es möglich, dass das unzureichende Ansprechen auf die Behandlung mit einem Hypoglossusschrittmacher teilweise durch einen hohen Prozentsatz an velaren Obstruktionen verursacht wird. Die Manometrie könnte daher möglicherweise den Rahmen der objektiven Faktoren für eine optimale HNS-Kandidatenauswahl bereichern.

Ob das manometrische Messsystem die DISE als Diagnostik der Wahl komplett ablösen wird, was die Untersuchung der Eignung von Patienten für die Implantation eines sHNS-Systems angeht, ist bei aktuellem Stand der Forschung noch nicht zu sagen. Zu wenig wurde hierzu bis jetzt geforscht (Stand 06.06.2020). Im internationalen Vergleich ist dies die erste Arbeit zu diesem Thema.

Dennoch zeigen die Ergebnisse Zusammenhänge zwischen den Obstruktionsorten und der Effektivität der sHNS-Therapie. Es wäre eine Verwendung als Screening-Gerät denkbar.

Bei überwiegend vorliegenden infravelaren Obstruktionen könnte direkt eine sHNS-Therapie eingeleitet werden.

Bei überwiegend vorliegenden velaren Obstruktionen könnte eine DISE zur weiteren Evaluation einer sHNS angeschlossen werden. Aufgrund der geringen Zahl der Patienten in dieser Studie ist jedoch eine Validierung in einer größer angelegten Studie notwendig. Die Ergebnisse sollen weitere Studien zu diesem Thema anregen.

10 Danksagung

Ich möchte meiner Familie, meiner Freundin Jessica Ball, meinem Mentor Markus Wirth, Katharina Eckbauer sowie meinem Doktorvater Clemens Heiser von Herzen danken, welche in der Zeit des Erstellens dieser Dissertation mit ihrer ständigen Unterstützung und Hilfe für mich da waren.

11 Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1 Anbringen der Stimulationselektrode (Heiser et al., 2016b), aus dem Englischen übersetzt und coloriert	29
Abbildung 2 Befestigung der Anker des Atemsensors (Heiser et al., 2016b) aus dem Englischen übersetzt und coloriert	30
Abbildung 3 Schematische Darstellung eines Patienten mit implantiertem Hypoglossussnervstimulator	30
Abbildung 4 Katheter	38
Abbildung 5 Neck-Unit mit Mikrofon und Kontaktmikrofon	38
Abbildung 6 Wrist Unit mit Aktimeter	39
Abbildung 7 Pulsoximeter	39
Abbildung 8 Torso Unit	39
Abbildung 9 Farbwechsel	40
Abbildung 10 Aufnahmegerät mit dem Patienten verbunden	41
Abbildung 11 Spiro Analysis Auswertungsprogramm - Übersicht für einen Abschnitt von 5 Minuten	42
Abbildung 12 Temperaturvariationen T1	43
Abbildung 13 Temperaturvariationen T2	43
Abbildung 14 Druck Pharynx	43
Abbildung 15 Druck Oesophagus	43
Abbildung 16 Darstellung des Katheters im Patienten	44
Abbildung 17 Grafische Darstellung des Quotienten der Druckmesswerte	44
Abbildung 18 Sauerstoffsättigung	44
Abbildung 19 Puls	45
Abbildung 20 Körperposition	45
Abbildung 21 Aktimeter	45
Abbildung 22 Vibration	45
Abbildung 23 Umgebungsgeräusche	46
Abbildung 24 Darstellung des präoperativen und postoperativen AHI in der Patientenkohorte (3-12 Monate postoperativ)	48
Abbildung 25 Darstellung des Zusammenhangs zwischen dem Anteil der präoperativen velaren Obstruktionen und dem Status des Therapieerfolgs	50

12 Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 Schlafbezogene Atemstörungen (Sateia, 2014)	13
Tabelle 2 Häufige klinische Folgeerscheinungen und Begleiterkrankungen bei Patienten (Walther et al., 2001).....	17
Tabelle 3 Schweregrade der OSA (Epstein et al., 2009).....	19
Tabelle 4 Epworth Schläfrigkeitsskala in deutscher Übersetzung nach Bloch (Bloch et al., 1999).....	20
Tabelle 5 Die VOTE-Klassifikation (aus dem Englischen übersetzt) (Kezirian et al., 2011) .	23
Tabelle 6 Beschreibung des Patientenkollektivs	35
Tabelle 7 Technische Daten des Katheters	37
Tabelle 8 Deskriptive Statistik der AHI-Messungen	47
Tabelle 9 Deskriptive Statistik der Messungen der Hypopnoen pro Stunde.....	47
Tabelle 10 Deskriptive Statistik der Messungen der Apnoen pro Stunde.....	48
Tabelle 11 Verteilung des präoperativen Obstruktionsniveaus in der Responder- vs. Non- Responder-Gruppe	49
Tabelle 12 Verteilung der Ereignisse (Apnoe und Hypopnoe) pro Stunde in der unterschiedlichen Obstruktionsstufe in der postoperativ gemessenen Kohorte in Responder vs. Non-Responder.....	50
Tabelle 13 Prozentsatz der präoperativen Apnoen im Verhältnis zu allen obstruktiven Ereignissen, die an verschiedenen Obstruktionsorten in der Responder- vs. Non-Responder- Gruppe auftraten.....	51

13 Literaturverzeichnis

- Al Lawati, N. M., Patel, S. R., & Ayas, N. T. (2009). Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis*, 51(4), 285-293.
- Askland, K., Wright, L., Wozniak, D. R., Emmanuel, T., Caston, J., & Smith, I. (2020). Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, 4, CD007736.
- Bartier, S., Blumen, M., & Chabolle, F. (2020). Is image interpretation in drug-induced sleep endoscopy that reliable? *Sleep Breath*, 24(2), 677-685.
- Behbehani, K., Yen, F. C., Burk, J. R., Lucas, E. A., & Axe, J. R. (1995). Automatic control of airway pressure for treatment of obstructive sleep apnea. *IEEE Trans Biomed Eng*, 42(10), 1007-1016.
- Berry, R. B., Brooks, R., Gamaldo, C., Harding, S. M., Lloyd, R. M., Marcus, C. L., & Vaughn, B. V. (2016). The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events Version 2.3.
- Bixler, E. O., Vgontzas, A. N., Ten Have, T., Tyson, K., & Kales, A. (1998). Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 157(1), 144-148.
- Bloch, K. E., Schoch, O. D., Zhang, J. N., & Russi, E. W. (1999). German version of the Epworth sleepiness scale. *Respiration*, 66(5), 440-447.
- Blumen, M., Bequignon, E., & Chabolle, F. (2017). Drug-induced sleep endoscopy: A new gold standard for evaluating OSAS? Part I: Technique. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*, 134(2), 101-107.
- Bonora, M., Shields, G. I., Knuth, S. L., Bartlett, D., Jr., & St John, W. M. (1984). Selective depression by ethanol of upper airway respiratory motor activity in cats. *Am Rev Respir Dis*, 130(2), 156-161.
- 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(9), 846-853.
- Calik, M. W. (2016). Treatments for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Outcomes Manag*, 23(4), 181-192.
- Chervin, R. D., & Aldrich, M. S. (1997). Effects of esophageal pressure monitoring on sleep architecture. *Am J Respir Crit Care Med*, 156(3 Pt 1), 881-885.
- Chi, L., Comyn, F. L., Mitra, N., Reilly, M. P., Wan, F., Maislin, G., Chmiewski, L., Thorne-FitzGerald, M. D., Victor, U. N., Pack, A. I., & Schwab, R. J. (2011). Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*, 38(2), 348-358.
- Cohen, J. (1992). A power primer. *Psychological bulletin*, 112(1), 155.
- Collop, N. A., Tracy, S. L., Kapur, V., Mehra, R., Kuhlmann, D., Fleishman, S. A., & Ojile, J. M. (2011). Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*, 7(5), 531-548.
- Croft, C. B., & Pringle, M. (1991). Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 16(5), 504-509.
- Dalmasso, F., & Prota, R. (1996). Snoring: analysis, measurement, clinical implications and applications. *European Respiratory Journal*, 9(1), 146-159.
- Dempsey, J. A., & Skatrud, J. B. (1986). A sleep-induced apneic threshold and its consequences. *Am Rev Respir Dis*, 133(6), 1163-1170.
- Dempsey, J. A., Veasey, S. C., Morgan, B. J., & O'Donnell, C. P. (2010). Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*, 90(1), 47-112.

- Eckert, D. J., Malhotra, A., Wellman, A., & White, D. P. (2014a). Trazodone increases the respiratory arousal threshold in patients with obstructive sleep apnea and a low arousal threshold. *sleep*, 37(4), 811-819.
- Eckert, D. J., White, D. P., Jordan, A. S., Malhotra, A., & Wellman, A. (2013). Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 188(8), 996-1004.
- Eckert, D. J., & Younes, M. K. (2014b). Arousal from sleep: implications for obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment. *Journal of Applied Physiology*, 116(3), 302-313.
- Eisele, D. W., Smith, P. L., Alam, D. S., & Schwartz, A. R. (1997). Direct hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, 123(1), 57-61.
- Eisele, H. J., Markart, P., & Schulz, R. (2015). Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. *Oxid Med Cell Longev*, 2015, 608438.
- Epstein, L. J., Kristo, D., Strollo, P. J., Jr., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S. P., Ramar, K., Rogers, R., Schwab, R. J., Weaver, E. M., Weinstein, M. D., & Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep, M. (2009). Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*, 5(3), 263-276.
- Ferber, R., Millman, R., Coppola, M., Fleetham, J., Murray, C. F., Iber, C., McCall, W. V., Nino-Murcia, G., Pressman, M., & Sanders, M. (1994). Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *sleep*, 17(4), 378-392.
- Fu, Z., Zhao, C., He, Y., & Yang, H. (2012). [Significance of AG in OSAHS operation treatment guidance and evaluation of postoperative efficacy]. *Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi*, 26(24), 1116-1118.
- Gerlach, M., & Sanner, B. (2017). [Guidelines in Practice: The New S3 Guideline "Sleeping Disorders - Sleep-Related Abnormal Breathing"]. *Pneumologie*, 71(8), 508-513.
- Gilony, D., Gilboa, D., Blumstein, T., Murad, H., Talmi, Y. P., Kronenberg, J., & Wolf, M. (2005). Effects of tracheostomy on well-being and body-image perceptions. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 133(3), 366-371.
- Gupta, S., & Donn, S. M. (2016). Continuous positive airway pressure: Physiology and comparison of devices. *Semin Fetal Neonatal Med*, 21(3), 204-211.
- Hardinge, F., Pitson, D., & Stradling, J. (1995). Use of the Epworth Sleepiness Scale to demonstrate response to treatment with nasal continuous positive airways pressure in patients with obstructive sleep apnoea. *Respiratory medicine*, 89(9), 617-620.
- Hasselbacher, K., Bruchhage, K. L., Abrams, N., & Steffen, A. (2018). [Sleep endoscopy and complete concentric collapse in CPAP failure]. *HNO*, 66(11), 837-842.
- Heinzer, R., Vat, S., Marques-Vidal, P., Marti-Soler, H., Andries, D., Tobback, N., Mooser, V., Preisig, M., Malhotra, A., & Waeber, G. (2015). Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *The Lancet Respiratory Medicine*, 3(4), 310-318.
- Heiser, C., & Eckert, D. (2019a). [Pathophysiology of obstructive sleep apnea]. *HNO*, 67(9), 654-662.
- Heiser, C., Edenharter, G., Bas, M., Wirth, M., & Hofauer, B. (2017a). Palatoglossus coupling in selective upper airway stimulation. *Laryngoscope*, 127(10), E378-E383.
- Heiser, C., & Hofauer, B. (2017b). [Hypoglossal nerve stimulation in patients with CPAP failure : Evolution of an alternative treatment for patients with obstructive sleep apnea]. *HNO*, 65(2), 99-106.

- Heiser, C., & Hofauer, B. (2017c). Predictive Success Factors in Selective Upper Airway Stimulation. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 79(1-2), 121-128.
- Heiser, C., Knopf, A., Bas, M., Gahleitner, C., & Hofauer, B. (2017d). Selective upper airway stimulation for obstructive sleep apnea: a single center clinical experience. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 274(3), 1727-1734.
- Heiser, C., Maurer, J. T., Hofauer, B., Sommer, J. U., Seitz, A., & Steffen, A. (2017e). Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 156(2), 378-384.
- Heiser, C., Maurer, J. T., & Steffen, A. (2016a). Functional outcome of tongue motions with selective hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 20(2), 553-560.
- Heiser, C., Steffen, A., Boon, M., Hofauer, B., Doghramji, K., Maurer, J. T., Sommer, J. U., Soose, R., Strollo, P. J., Jr., Schwab, R., Thaler, E., Withrow, K., Kominsky, A., Larsen, C., Kezirian, E. J., Hsia, J., Chia, S., Harwick, J., Strohl, K., Mehra, R., & investigators, A. r. (2019b). Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. *Eur Respir J*, 53(1).
- Heiser, C., Thaler, E., Boon, M., Soose, R. J., & Woodson, B. T. (2016b). Updates of operative techniques for upper airway stimulation. *Laryngoscope*, 126 Suppl 7, S12-16.
- Henke, K. G., Badr, M. S., Skatrud, J. B., & Dempsey, J. A. (1992). Load compensation and respiratory muscle function during sleep. *J Appl Physiol* (1985), 72(4), 1221-1234.
- Henke, K. G., Dempsey, J. A., Kowitz, J. M., & Skatrud, J. B. (1990). Effects of sleep-induced increases in upper airway resistance on ventilation. *J Appl Physiol* (1985), 69(2), 617-624.
- Hirshkowitz, M. (2004). Normal human sleep: an overview. *Med Clin North Am*, 88(3), 551-565, vii.
- Hochban, W., Brandenburg, U., & Peter, J. H. (1994). Surgical treatment of obstructive sleep apnea by maxillomandibular advancement. *sleep*, 17(7), 624-629.
- Hofauer, B., Philip, P., Wirth, M., Knopf, A., & Heiser, C. (2017). Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 21(4), 901-908.
- Hohenhorst, W., M.J.L., R., & Kezirian, E. (2012). Drug-induced sleep endoscopy in adults with sleep-disordered breathing: Technique and the VOTE Classification system. *Operative Techniques in Otolaryngology - Elsevier*(23), 11-18.
- Holty, J. E., & Guilleminault, C. (2010). Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 14(5), 287-297.
- Hudgel, D. W., Harasick, T., Katz, R. L., Witt, W. J., & Abelson, T. I. (1991). Uvulopalatopharyngoplasty in obstructive apnea. Value of preoperative localization of site of upper airway narrowing during sleep. *Am Rev Respir Dis*, 143(5 Pt 1), 942-946.
- Iber, C., Berssenbrugge, A., Skatrud, J. B., & Dempsey, J. A. (1982). Ventilatory adaptations to resistive loading during wakefulness and non-REM sleep. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*, 52(3), 607-614.
- Johns, M. W. (1991). A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, 14(6), 540-545.
- Jordan, A. S., White, D. P., Lo, Y.-L., Wellman, A., Eckert, D. J., Yim-Yeh, S., Eikermann, M., Smith, S. A., Stevenson, K. E., & Malhotra, A. (2009). Airway dilator muscle activity and lung volume during stable breathing in obstructive sleep apnea. *sleep*, 32(3), 361-368.
- Kapur, V. K., Auckley, D. H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D. C., Mehra, R., Ramar, K., & Harrod, C. G. (2017). Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult

- Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*, 13(3), 479-504.
- Kent, D. T., Carden, K. A., Wang, L., Lindsell, C. J., & Ishman, S. L. (2019). Evaluation of Hypoglossal Nerve Stimulation Treatment in Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*.
- Keymel, S., Kelm, M., & Randerath, W. J. (2013). [Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: an overview]. *Pneumologie*, 67(1), 50-57.
- Kezirian, E. J., Boudewyns, A., Eisele, D. W., Schwartz, A. R., Smith, P. L., Van de Heyning, P. H., & De Backer, W. A. (2010). Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*, 14(5), 299-305.
- Kezirian, E. J., Hohenhorst, W., & de Vries, N. (2011). Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268(8), 1233-1236.
- Kim, J. W., Yoon, I. Y., Chung, S., Lee, C. H., Moon, S. J., & Yun, P. Y. (2009). Comparison between tongue base and soft palate obstruction in obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol*, 129(8), 855-861.
- Krause, A. J., Simon, E. B., Mander, B. A., Greer, S. M., Saletin, J. M., Goldstein-Piekarski, A. N., & Walker, M. P. (2017). The sleep-deprived human brain. *Nat Rev Neurosci*.
- Krol, R. C., Knuth, S. L., & Bartlett, D., Jr. (1984). Selective reduction of genioglossal muscle activity by alcohol in normal human subjects. *Am Rev Respir Dis*, 129(2), 247-250.
- Lee, C. H., Seay, E. G., Walters, B. K., Scalzitti, N. J., & Dedhia, R. C. (2019). Therapeutic Positive Airway Pressure Level Predicts Response to Hypoglossal Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*, 15(8), 1165-1172.
- Lim, D. C., & Pack, A. I. (2017). Obstructive Sleep Apnea: Update and Future. *Annu Rev Med*, 68, 99-112.
- Liu, T., Li, W., Zhou, H., & Wang, Z. (2017). Verifying the relative efficacy between continuous positive airway pressure therapy and its alternatives for obstructive sleep apnea: a network meta-analysis. *Frontiers in neurology*, 8, 289.
- Lo, Y. L., Jordan, A. S., Malhotra, A., Wellman, A., Heinzer, R. A., Eikermann, M., Schory, K., Dover, L., & White, D. P. (2007). Influence of wakefulness on pharyngeal airway muscle activity. *Thorax*, 62(9), 799-805.
- Lydic, R., & Orem, J. (1979). Respiratory neurons of the pneumotaxic center during sleep and wakefulness. *Neurosci Lett*, 15(2-3), 187-192.
- Metes, A., Hoffstein, V., Mateika, S., Cole, P., & Haight, J. S. (1991). Site of airway obstruction in patients with obstructive sleep apnea before and after uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope*, 101(10), 1102-1108.
- Morales Divo, C., Selivanova, O., Mewes, T., Gosepath, J., Lippold, R., & Mann, W. J. (2009). Polysomnography and ApneaGraph in patients with sleep-related breathing disorders. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 71(1), 27-31.
- Mulgrew, A. T., Nasvadi, G., Butt, A., Cheema, R., Fox, N., Fleetham, J. A., Ryan, C. F., Cooper, P., & Ayas, N. T. (2008). Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax*, 63(6), 536-541.
- Mulholland, G. B., & Dedhia, R. C. (2020). Success of Hypoglossal Nerve Stimulation Using Mandibular Advancement During Sleep Endoscopy. *Laryngoscope*, 130(12), 2917-2921.
- Nattie, E. E. (2006). The retrotrapezoid nucleus and the 'drive' to breathe. *J Physiol*, 572(Pt 2), 311.
- Niiranen, T. J., Kronholm, E., Rissanen, H., Partinen, M., & Jula, A. M. (2016). Self-reported obstructive sleep apnea, simple snoring, and various markers of sleep-disordered breathing as predictors of cardiovascular risk. *Sleep Breath*, 20(2), 589-596.

- O'Donnell C, P., Schaub, C. D., Haines, A. S., Berkowitz, D. E., Tankersley, C. G., Schwartz, A. R., & Smith, P. L. (1999). Leptin prevents respiratory depression in obesity. *Am J Respir Crit Care Med*, 159(5 Pt 1), 1477-1484.
- Orem, J., Lovering, A. T., Dunin-Barkowski, W., & Vidruk, E. H. (2002). Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM sleep. *sleep*, 25(5), 488-496.
- Panossian, L., & Daley, J. (2013). Sleep-disordered breathing. *Continuum (Minneapolis)*, 19(1 Sleep Disorders), 86-103.
- 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. *Am J Epidemiol*, 177(9), 1006-1014.
- Phipps, P. R., Starritt, E., Caterson, I., & Grunstein, R. R. (2002). Association of serum leptin with hypoventilation in human obesity. *Thorax*, 57(1), 75-76.
- Punjabi, N. M. (2008). The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5(2), 136-143.
- Rabelo, F. A., Braga, A., Kupper, D. S., De Oliveira, J. A., Lopes, F. M., de Lima Mattos, P. L., Barreto, S. G., Sander, H. H., Fernandes, R. M., & Valera, F. C. (2010). Propofol-induced sleep: polysomnographic evaluation of patients with obstructive sleep apnea and controls. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 142(2), 218-224.
- Redline, S., Tishler, P. V., Tosteson, T. D., Williamson, J., Kump, K., Browner, I., Ferrette, V., & Krejci, P. (1995). The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 151(3 Pt 1), 682-687.
- Rollheim, J., Osnes, T., & Miljeteig, H. (1999). The sites of obstruction in OSA, identified by continuous measurements of airway pressure and flow during sleep: ambulatory versus in-hospital recordings. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 24(6), 502-506.
- Rotenberg, B. W., Vicini, C., Pang, E. B., & Pang, K. P. (2016). Reconsidering first-line treatment for obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. *J Otolaryngol Head Neck Surg*, 45, 23.
- Rundo, J. V., & Downey, R., 3rd. (2019). Polysomnography. *Handb Clin Neurol*, 160, 381-392.
- Safiruddin, F., Vanderveken, O. M., de Vries, N., Maurer, J. T., Lee, K., Ni, Q., & Strohl, K. P. (2015). Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions. *Eur Respir J*, 45(1), 129-138.
- Sanders, M. H., & Kern, N. (1990). Obstructive sleep apnea treated by independently adjusted inspiratory and expiratory positive airway pressures via nasal mask. Physiologic and clinical implications. *Chest*, 98(2), 317-324.
- 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(5), 522-530.
- Schwab, R. J., Wang, S. H., Verbraecken, J., Vanderveken, O. M., Van de Heyning, P., Vos, W. G., DeBacker, J. W., Keenan, B. T., Ni, Q., & DeBacker, W. (2018). Anatomic predictors of response and mechanism of action of upper airway stimulation therapy in patients with obstructive sleep apnea. *sleep*, 41(4).
- Schwartz, A. R., Eisele, D. W., Hari, A., Testerman, R., Erickson, D., & Smith, P. L. (1996). Electrical stimulation of the lingual musculature in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*, 81(2), 643-652.
- Singh, A., Al-Reefy, H., Hewitt, R., & Kotecha, B. (2008). Evaluation of ApneaGraph in the diagnosis of sleep-related breathing disorders. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 265(12), 1489-1494.

- Skatvedt, O. (1992). Continuous pressure measurements in the pharynx and esophagus during sleep in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*, *102*(11), 1275-1280.
- Steffen, A., Abrams, N., Suurna, M. V., Wollenberg, B., & Hasselbacher, K. (2019). Upper-Airway Stimulation Before, After, or Without Uvulopalatopharyngoplasty: A Two-Year Perspective. *Laryngoscope*, *129*(2), 514-518.
- Stoohs, R. A., Knaack, L., Blum, H.-C., Janicki, J., & Hohenhorst, W. (2008). Differences in clinical features of upper airway resistance syndrome, primary snoring, and obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep medicine*, *9*(2), 121-128.
- Strollo, P. J., Jr., & Rogers, R. M. (1996). Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, *334*(2), 99-104.
- Stuck, B., Maurer, J., Schlarb, A., Schredl, M., & Weeß, H. (2018). *Praxis der Schlafmedizin*. (3).
- Subramanian, N., Rai, D., Munjal, M., & Manchanda, S. (2020). Comparative Evaluation of Apnoea Graph and Polysomnography in Sleep Disordered Breathing in an Urban Indian Population. *Indian Journal of Otolaryngology and Head & Neck Surgery*, 1-4.
- Sullivan, C. E., Issa, F. G., Berthon-Jones, M., & Eves, L. (1981). Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, *1*(8225), 862-865.
- Thaler, E., Schwab, R., Maurer, J., Soose, R., Larsen, C., Stevens, S., Stevens, D., Boon, M., Huntley, C., Doghramji, K., Waters, T., Kominsky, A., Steffen, A., Kezirian, E., Hofauer, B., Sommer, U., Withrow, K., Strohl, K., & Heiser, C. (2020). Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *Laryngoscope*, *130*(5), 1333-1338.
- Thatcher, G. W., & Maisel, R. H. (2003). The long-term evaluation of tracheostomy in the management of severe obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, *113*(2), 201-204.
- Tramonti, F., Maestri, M., Carnicelli, L., Fava, G., Lombardi, V., Rossi, M., Fabbrini, M., Di Coscio, E., Iacopini, E., & Bonanni, E. (2017). Relationship quality of persons with obstructive sleep apnoea syndrome. *Psychol Health Med*, *22*(8), 896-901.
- Tvinnereim, M., & Miljeteig, H. (1992). Pressure recordings--a method for detecting site of upper airway obstruction in obstructive sleep apnea syndrome. *Acta Otolaryngol Suppl*, *492*, 132-140.
- Tvinnereim, M., Mitic, S., & Hansen, R. K. (2007). Plasma radiofrequency preceded by pressure recording enhances success for treating sleep-related breathing disorders. *Laryngoscope*, *117*(4), 731-736.
- Vanderveken, O. M. (2013). Drug-induced sleep endoscopy (DISE) for non-CPAP treatment selection in patients with sleep-disordered breathing. In: Springer.
- Vanderveken, O. M., Maurer, J. T., Hohenhorst, W., Hamans, E., Lin, H. S., Vroegop, A. V., Anders, C., de Vries, N., & Van de Heyning, P. H. (2013). Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*, *9*(5), 433-438.
- Vroegop, A. V., 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*(6), 947-953.
- Walther, A., & Bardenheuer, H. J. (2001). [Sleep Apnea syndromes]. *Anaesthesist*, *50*(4), 295-308.
- Watson, N. F., Badr, M. S., Belenky, G., Bliwise, D. L., Buxton, O. M., Buysse, D., Dinges, D. F., Gangwisch, J., Grandner, M. A., Kushida, C., Malhotra, R. K., Martin, J. L., Patel, S. R., Quan, S. F., & Tasali, E. (2015). Recommended Amount of Sleep for a

- Healthy Adult: A Joint Consensus Statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *sleep*, 38(6), 843-844.
- Wellman, A., Jordan, A. S., Malhotra, A., Fogel, R. B., Katz, E. S., Schory, K., Edwards, J. K., & White, D. P. (2004). Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 170(11), 1225-1232.
- Wilson, P. A., Skatrud, J. B., & Dempsey, J. A. (1984). Effects of slow wave sleep on ventilatory compensation to inspiratory elastic loading. *Respir Physiol*, 55(1), 103-120.
- Wirth, M., Bautz, M., von Meyer, F., Hofauer, B., Strassen, U., & Heiser, C. (2022). Obstruction level associated with outcome in hypoglossal nerve stimulation. *Sleep Breath*, 26(1), 419-427.
- Wirth, M., Schramm, J., Bautz, M., Hofauer, B., Edenharter, G., Ott, A., & Heiser, C. (2018). Reduced upper obstructions in N3 and increased lower obstructions in REM sleep stage detected with manometry. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275(1), 239-245.
- 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. *N Engl J Med*, 353(19), 2034-2041.
- Yang, E. H., Hla, K. M., McHorney, C. A., Havighurst, T., Badr, M. S., & Weber, S. (2000). Sleep apnea and quality of life. *sleep*, 23(4), 535-541.
- Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., & Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328(17), 1230-1235.
- Yu, R., Li, W., Huo, H., Shen, P., & Tian, X. (2011). Short daytime ApneaGraph for initial case selection of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 268(11), 1663-1669.
- Zhang, F., Chen, Y., Heiman, M., & DiMarchi, R. (2005). Leptin: structure, function and biology. *Vitamins & Hormones*, 71, 345-372.