

# **Sonographische Evaluation anatomischer Landmarken des oberen Respirationstraktes bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe**

Janik Sebastian Karl

Vollständiger Abdruck der von TUM School of Medicine and Health der Technischen  
Universität München zur Erlangung des akademischen Grades eines

**Doktors der Medizin**

genehmigten Dissertation

Vorsitz: Prof. Dr. Lars Mägdefessel

Prüfer der Dissertation:

1. apl. Prof. Dr. Clemens Heiser
2. apl. Prof. Dr. Konrad Stock

Die Dissertation wurde am 07.03.2023 bei der Technischen Universität München eingereicht und durch die  
Fakultät für Medizin am 15.08.2023 angenommen.



*für meine Eltern*

*für Nina*

<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>1</b>
<b>DEUTSCHE ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>2</b>
<b>ENGLISCHE ZUSAMMENFASSUNG.....</b>	<b>5</b>
<b>1. EINLEITUNG .....</b>	<b>8</b>
1.1 SCHLAF UND SCHLAFSTADIEN .....	8
1.2 SCHLAFSTÖRUNGEN UND SCHLAFBEZOGENE ATEMSTÖRUNGEN.....	10
1.3 OBSTRUKTIVE SCHLAFAPNOE .....	11
1.3.1 <i>Epidemiologie</i> .....	11
1.3.2 <i>Risikofaktoren</i> .....	12
1.3.3 <i>Symptomatik</i> .....	14
1.3.4 <i>Folgen der obstruktiven Schlafapnoe</i> .....	17
1.3.5 <i>Diagnostik und Differentialdiagnosen</i> .....	19
1.3.6 <i>Therapie</i> .....	25
<b>2. ZIELSETZUNG DER DISSERTATION.....</b>	<b>28</b>
<b>3. MATERIAL UND METHODEN.....</b>	<b>29</b>
3.1 PATIENTEN .....	29
3.1.1 <i>Patientenkollektiv</i> .....	29
3.1.2 <i>Subgruppen</i> .....	30
3.2 UNTERSUCHUNGSMETHODEN .....	32
3.2.1 <i>Polysomnographie und ambulante Polygraphie</i> .....	32
3.2.2 <i>Scoring der Messungen</i> .....	34
3.2.3 <i>Anamnese</i> .....	34
3.2.4 <i>Körperliche Untersuchung</i> .....	35
3.2.5 <i>Sonographische Messungen</i> .....	39
3.3 STATISTISCHE METHODEN.....	51
<b>4. ERGEBNISSE .....</b>	<b>52</b>
<b>5. DISKUSSION UND AUSBLICK .....</b>	<b>57</b>
<b>6. SCHLUSSFOLGERUNG .....</b>	<b>65</b>
<b>7. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>66</b>
<b>8. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>67</b>
<b>9. VORABVERÖFFENTLICHUNGEN.....</b>	<b>68</b>
<b>10. LITERATURVERZEICHNIS.....</b>	<b>69</b>
<b>11. DANKSAGUNG .....</b>	<b>75</b>

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe/Hypopnoe-Index
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
AUC	Area under the curve
BIPAP	Bi-level Positive Airway Pressure
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continous Positive Airway Pressure
DHL	Distanz zwischen Hyoid und Larynx
DLA	Distanz zwischen den Aa. linguales
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
GML	Länge M. geniohyoideus
GMT	Höhe M. geniohyoideus
GMW	Breite M. geniohyoideus
HTT	Horizontale Zungendicke
ICSD3	International classification of Sleep Disorders 3
IMT	Intima-Media Dicke
LPWT	Laterale pharyngeale Wanddicke
M	männlich
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousal
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SFT	Subkutanes Fettgewebe
VTT	Vertikale Zungendicke
W	weiblich

## **Deutsche Zusammenfassung**

### **Hintergrund**

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist die häufigste schlafbezogene Atemstörung mit einer Prävalenz zwischen 23,4-49,7% in der Bevölkerung. Männer sind dabei doppelt so häufig betroffen wie gleichaltrige Frauen (Wahner-Roedler, Olson et al. 2007) (Punjabi 2008, Heinzer, Vat et al. 2015).

Die Erkrankung ist durch wiederholte Obstruktionen der oberen Atemwege während des Schlafes charakterisiert, was zu einem wiederholten Abfall der Sauerstoff-Sättigung und einer Aktivierung des sympathischen Nervensystems führt (Ziegler and Milic 2017). Folgen hiervon sind zum einen eine ausgeprägte Morgen- und Tagesschläfrigkeit, sowie eine damit verbundene reduzierte Lebensqualität. Darüber hinaus ist inzwischen bekannt, dass eine nicht behandelte OSA ein unabhängiger Risikofaktor für arterielle Hypertension, koronare Herzerkrankung, kardiovaskuläre Ereignisse und Diabetes mellitus ist (Walther and Bardenheuer 2001). Zudem leiden Patienten mit einer nicht behandelten OSA auf Grund der erhöhten Einschlafneigung unter einem erhöhten Risiko für Verkehrsunfälle (Findley, Unverzagt et al. 1988).

Als Risikofaktor für eine OSA ist seit längerem das erhöhte Körpergewicht bekannt (Walther and Bardenheuer 2001). Parallel mit dem erhöhten Körpergewicht reduziert sich die Muskelspannung der Dilatoren der oberen Atemwege. Hiervon ist vor allem der M. genioglossus betroffen (Bilici, Engin et al. 2017). Auch die vergrößerte laterale pharyngeale Wanddicke stellt einen Risikofaktor für die Entwicklung der Schlafapnoe dar (Liu, Chu et al. 2007). Neben diesen bereits erforschten Parametern vermuteten wir, dass weitere anatomische Landmarken der oberen Atemwege und deren Umgebung Einfluss auf die Entstehung einer OSA haben.

## **Methoden**

Die Akquise der Studienteilnehmer, erfolgte über die Poliklinik, sowie das Schlaflabor der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums Rechts der Isar. Die Diagnose der OSA wurde durch ambulante Polygraphien oder durch eine Polysomnographie während des Aufenthaltes im Schlaflabor gestellt, die Diagnose einer Rhonchopathie durch eine ambulante Polygraphie. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen repräsentieren einen wesentlichen Teil der klinischen Parameter. Zusätzlich wurden spezifische Merkmale der Kopf-Hals-Anatomie (wie z.B. Halsumfang, maximaler Unterkiefervorschub, Tonsillengröße) erhoben. Die Ultraschalluntersuchung zur sonographischen Vermessung der oberen Atemwege wurde während des Aufenthaltes im Schlaflabor (im Falle von Patienten mit OSA), bei Rückgabe des Polygraphie-Gerätes (im Falle von Patienten mit Rhonchopathie) bzw. bei einbestellten Patienten (gesunde Vergleichsgruppe) erhoben. Bei der gesunden Vergleichsgruppe wurde im Vorfeld eine schlafbezogene Atemstörung mittels Anamnese und ambulanter Polygraphie ausgeschlossen.

## **Ergebnisse**

Insgesamt wurden 155 Patienten in die Studie eingeschlossen und der Kontrollgruppe (n=25), der Rhonchopathie-Gruppe (n=25) und den Gruppen leichtgradige OSA (n=27), mittelgradige OSA (n=35) und hochgradige OSA (n=43) zugeordnet.

Beim Vergleich der einzelnen Gruppen untereinander konnten wir signifikante Unterschiede bezüglich verschiedener anamnestischer Daten (BMI, Halsumfang) und sonographischer Messwerte finden. Hier ergaben sich besonders bei der Distanz der beiden Aa. linguales zueinander (DLA), der beidseitigen lateralen pharyngealen Wanddicke (LPWT) und der Distanz zwischen Hyoid und Larynx (DHL) signifikante Unterschiede. Diese Parameter und auch die Dicke des subkutanen Fettgewebes zeigten zusätzlich mäßige bis moderate Korrelationen mit der Gruppenzugehörigkeit.

Durch den Vergleich der Kontrollgruppe mit der Rhonchopathie-Gruppe konnten wir feststellen, dass sich sowohl BMI, Alter und Geschlecht, als auch mehrere sonographische Parameter (Distanz

zwischen beiden Aa. linguales, Breite und Höhe des M. geniohyoideus, vertikale Zungendicke, laterale pharyngeale Wanddicke) signifikant von denen der Kontrollgruppe unterschieden und mit der Gruppenzugehörigkeit korrelierten.

### **Schlussfolgerung**

Aufgrund unserer Ergebnisse können wir auf einen Zusammenhang zwischen den anatomischen Verhältnissen der oberen Atemwege und der Ausprägung einer OSA schließen. Gerade der Abstand zwischen den beiden Aa. linguales, die seitliche pharyngeale Wanddicke und der Abstand zwischen Hyoid und Larynx korrelieren signifikant mit der Ausprägung der OSA.

Zusammenfassend konnten mittels Sonographie anatomische Landmarken identifiziert werden, die mit dem Schweregrad der OSA korrelieren und Ansatzpunkte für zukünftige therapeutische Interventionsmöglichkeiten darstellen.



## **Englische Zusammenfassung**

### **Background**

The obstructive sleep apnea (OSA) is the most common sleep disorder in the world with an prevalence between 0,45-4%. Males are twice as often affected as females (Wahner-Roedler, Olson et al. 2007, Punjabi 2008).

The disease is characterized by the repeated obstruction of the upper airways during sleep. This leads to a an repeated decrease of blood oxygen levels and further to an activation of the sympathetic nerval system (Ziegler and Milic 2017). Consequences are a distinct sleepiness in the morning and during the day, as well as a associated reduction of life quality.

It is well known that an uncured OSA is an independent risk factor for arterial hypertension, coronary heart disease, cardiovascular events and Diabetes mellitus (Walther and Bardenheuer 2001). Furthermore patients suffer from an increased risk of traffic accidents because of their sleepiness (Findley, Unverzagt et al. 1988).

The high body weight is well known as a large risk factor for OSA (Walther and Bardenheuer 2001). Proportional to this high body weight, the muscle tension of the upper airway dilators decreases. In this case the genioglossus muscle is mainly affected (Bilici, Engin et al. 2017). The enlarged lateral pharyngeal wall thickness is also known as an independent risk factor for the onset of sleep apnea (Liu, Chu et al. 2007). Beside those already investigated parameters we assumed that there have to be more anatomical landmarks of the upper airways, which have a magnificent affect in the development of sleep apnea.

## **Methods**

The acquisition of subjects were carried out at the Otolaryngology Department and the sleep lab at Klinikum Rechts der Isar. OSA diagnostics were made by ambulant polygraphic examination or by polysomnographic examination during the stay at the sleep lab. Diagnosis of Rhonchopathy was made by ambulant polygraphic examination.

These findings represent the main part of clinical parameter. In addition to this some clinical parameter, such as tonsil size, maximum mandible feed and neck circumference were measured.

The ultrasonic examination was carried out during the stay at the sleep lab or at the return of ambulant polygraphic equipment.

In patients related to control group, an OSA was ruled out by clinical examination and ambulant polygraphic analysis.

## **Findings**

Overall, we collected 155 patients for our study. These patients were put in the control group (n=25), the rhonchopathy group and the groups mild OSA (n=27), moderate OSA (n=35) and severe OSA (n=43).

By comparing the groups, we found significant differences regarding various anamnestic data (BMI, neck circumference) and sonographic measurements. Particularly noticeable were the distance between the both lingual arteries (DLA), the both-sided lateral pharyngeal wall thickness (LPWT) and the distance between hyoid and larynx (DHL). These parameters, as well as the thickness of the subcutaneous fatty tissue showed moderate correlations with the group membership. By comparing the control group with the rhonchopathy-group we could see that the BMI, age and sex, as well as sonographic parameters (distance between both lingual arteries, width and height of

geniohyoideus muscle, vertical tongue thickness, lateral pharyngeal wall thickness) were significant different and showed a correlation with the group membership.

## **Conclusion**

Related to our findings we can assume a correlation between anatomic conditions of the upper airways and the development of sleep apnea. Especially the distance between both lingual arteries, the lateral pharyngeal wall thickness and the distance between hyoid and larynx significantly correlate with the grade of OSA.

Summarizing various anatomical landmarks were identified, which correlate with the grade of OSA and give us approaches for future therapeutical opportunities.

# 1. Einleitung

## 1.1 Schlaf und Schlafstadien

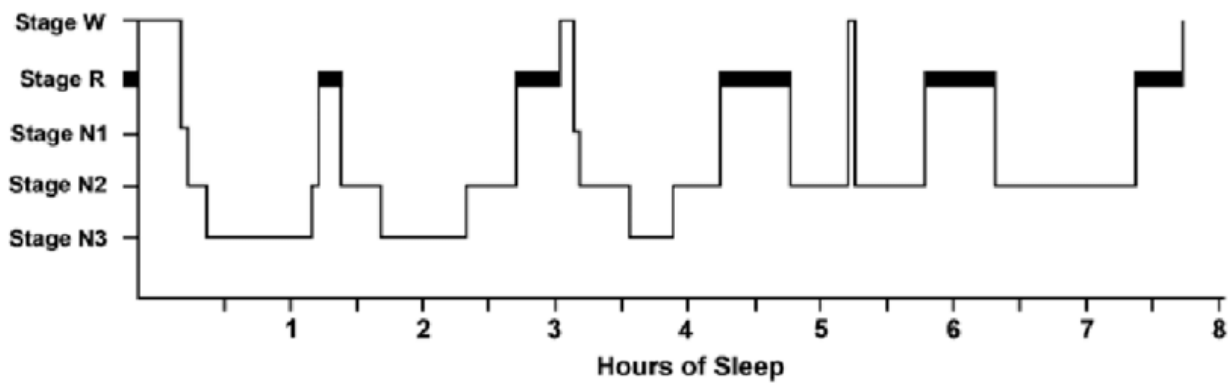
Der Schlaf gehört unabdingbar zum Leben eines jeden Menschen dazu. Ohne Schlaf könnte ein Mensch auf Dauer nicht überleben. Beim Schlaf handelt es sich um einen Zustand äußerer Ruhe des Körpers, der im Schnitt sieben Stunden eines Tages einnimmt. Bezogen auf das ganze Leben, nimmt der Schlaf beinahe ein Drittel der Lebenszeit ein (Crönlein, Galetke et al. 2017) (Stuck, Maurer et al. 2018). Tab. 1 zeigt die gebräuchlichen Definitionskriterien des Schlafes.

Tab. 1: Definition des Schlafes, nach (Crönlein, Galetke et al. 2017)

Kriterien
geschlossene Augen
ruhige Atmung
Erweckbarkeit
verminderte Reaktionsfähigkeit auf äußere Reize

Der Schlaf ist kein homogener Zustand. Vielmehr wechseln sich verschiedene Schlafphasen zyklisch während der Nacht ab. Jeder Schlafphase kommt dabei eine spezielle Bedeutung für den menschlichen Körper zu. Im Vordergrund steht die Erholung des Körpers und die Aufarbeitung des Tagesgeschehens.

Während der Nacht wiederholen sich im Schnitt vier Schlafzyklen. Der normale Schlafzyklus dauert ca. 90 Minuten und besteht dabei aus der Abfolge von vier Schlafstadien. Abb. 1 illustriert die Abfolge der einzelnen Schlafstadien während einer Nacht.



**Abb. 1:** Schlafstadien; nach (Bahammam, Gacuan et al. 2016)

**W:** Wachzustand; **R:** REM-Schlaf; **N1-3:** Schlafphasen

Im Wachzustand ist der Mensch bei vollem Bewusstsein. Seine Augen sind geöffnet, die Reaktionsfähigkeit ist vollständig vorhanden. In diesem Stadium dominiert<sup>1</sup> im EEG die Aktivität von hochfrequenten  $\alpha$ -Wellen (8-13 Hz) (Silber, Ancoli-Israel et al. 2007).

Die beiden Schlafstadien N1 und N2 werden als „leichter Schlaf“ zusammengefasst (Crönlein, Galetke et al. 2017). Diese beiden Phasen werden häufig noch nicht als Schlaf erlebt. N1 definiert sich durch das Auftreten von niedrigfrequenten  $\phi$ -Wellen (2-7 Hz)<sup>2</sup>, N2 durch das zusätzliche Vorkommen von K-Komplexen oder sog. Schlafspindeln (Crönlein, Galetke et al. 2017) (Silber, Ancoli-Israel et al. 2007).

Abgelöst wird der leichte Schlaf vom Tiefschlaf (N3-Stadium). In diesem Stadium dominieren niederfrequente  $\delta$ -Wellen (<4Hz)<sup>3</sup> (Crönlein, Galetke et al. 2017).

Das letzte Schlafstadium, das Rapid-Eye-Movement (REM-Phase), wird ungefähr 60 Minuten nach Schlafbeginn erreicht. Es zeichnet sich durch niedrigfrequente (2-7 Hz) Wellen und das

<sup>1</sup> mind. 50%  $\alpha$ -Aktivität

<sup>2</sup> mind. 50%  $\phi$ -Aktivität

<sup>3</sup> mind. 50%  $\delta$ -Aktivität

charakteristische Auftreten von Bewegungen der Augenpartie aus (Stuck, Maurer et al. 2018). Der Muskeltonus ist in dieser Phase besonders gering, was als ein Grund für das häufige Auftreten der OSA während dieser Phase diskutiert wird (Conwell, Patel et al. 2012).

## 1.2 Schlafstörungen und schlafbezogene Atemstörungen

Die American Association of Sleep Medicine (AASM) unterteilt die Schlafstörungen nach dem neuesten ICSD3 in sechs Untergruppen (s. Tab. 2) (Sateia 2014) (Stuck, Maurer et al. 2018).

Tab. 2: Schlafstörungen, nach AASM/ ICSD3 (Sateia 2014)

Schlafstörung
Insomnien
Circadiane Rhythmusstörungen
Parasomnien
schlafbezogene Bewegungsstörungen
schlafbezogene Atmungsstörungen
andere Schlafstörungen

Allen diesen Schlafstörungen ist gemein, dass sie teils zu schweren Beeinträchtigungen bei den Betroffenen führen und sie in ihrer Lebensqualität erheblich einschränken. So haben zum Beispiel Patienten mit Narkolepsie häufig keine Kontrolle mehr darüber, wann und wo sie einschlafen. Eine geregelte Beschäftigung oder gar das Autofahren ist somit nicht denkbar (Neumann Poryazova and Buchele 2016).

Nicht zu vernachlässigen ist außerdem, dass schlafbezogene Atemstörungen durch die Störung des Schlaf- bzw. Tagesrhythmus und des Hormonsystems häufig weitere schwerwiegende Erkrankungen, wie z.B. Bluthochdruck oder Herzinsuffizienz nach sich ziehen (Mayer 2017). Für diese metabolischen Folgeerkrankungen sind vor allem die schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS), wie die zentrale (CSA) und obstruktive Schlafapnoe (OSA) verantwortlich. Die OSA stellt dabei zudem die häufigste Schlafstörung dar (Bitter, Langer et al. 2009). Mit dieser Krankheit und ihrer Pathogenese setzt sich auch die vorliegende Dissertationsschrift auseinander.

## **1.3 Obstruktive Schlafapnoe**

### **1.3.1 Epidemiologie**

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) stellt die häufigste schlafbezogene Atemstörung dar (Bitter, Langer et al. 2009). Sie tritt weltweit bei der erwachsenen Bevölkerung mit einer geschätzten Prävalanz von 23,4-49,7% auf. Männer im mittleren Lebensalter sind etwa 2-mal häufiger betroffen als Frauen, wobei diese Zahlen stark differieren (Wahner-Roedler, Olson et al. 2007) (Punjabi 2008) (Young, Evans et al. 1997) (Heinzer, Vat et al. 2015). Mit zunehmenden Alter steigt die Inzidenz der Schlafapnoe und die Prävalenz bei Männern und Frauen gleicht sich nahezu an (Young, Evans et al. 1997) (Orth, Kotterba et al. 2007). Laut Schätzungen aus dem Jahre 1999 leiden in Deutschland etwa 500.000 Personen an einer klinisch relevanten OSA (Steiner and Perings 1999).

### 1.3.2 Risikofaktoren

In den vergangenen Jahren konnten durch eine Reihe von Studien multiple Risikofaktoren für die Entstehung einer OSA gefunden werden. Walther und Bardenheuer teilen diese nach einem 2001 veröffentlichten Artikel in pathoanatomische und funktionelle Risikofaktoren ein (Walther and Bardenheuer 2001). In den seitdem vergangenen 18 Jahren haben sich der Forschungsstand und auch die Diagnostikinstrumente erheblich erweitert, was die Einordnung von Risikofaktoren komplexer macht. 2019 wurde in der Fachzeitschrift „HNO“ ein Artikel von Heiser und Eckert veröffentlicht, der den aktuellen Stand der Forschung repräsentiert (Heiser and Eckert 2019).

Neben den anatomischen Verhältnissen der oberen Atemwege spielen auch noch weitere Faktoren eine tragende Rolle bei der Genese der Schlafapnoe. So kann z.B. ein ineffektiver oberer Atemwegsdilatator während des Schlafes zu einem Kollaps der Atemwege führen. Nichtsdestotrotz konzentrieren sich die bisherigen konservativen und vor allem die chirurgischen Therapieverfahren hauptsächlich auf die Beseitigung der anatomischen Hindernisse. Eine Phänotypisierung der Patienten mit OSA ist also zukünftig für eine zielgerichtete Therapie von immenser Bedeutung (Heiser and Eckert 2019).

Die anatomischen Hindernisse, die zur Genese der Schlafapnoe beitragen sind vielfältig und auch heute noch nicht vollständig verstanden.

Häufig kommen dabei in den letzten Jahren 3D-gestützte CT- oder MRT-Untersuchungen zum Einsatz (Gupta, Kumar et al. 2019). So konnten zwei Studien nachweisen, dass bei der Schlafapnoe das Volumen des oberen Atemwegs (UAWV) signifikant geringer ist als in der jeweiligen Kontrollgruppe (Mouhanna-Fattal, Papadopoulos et al. 2019) (Gupta, Kumar et al. 2019). Für diese Volumenminderung wird vor allem der vergrößerte Abstand zwischen Hyoid und Mandibula, der längere weiche Gaumen und die größere Zungenlänge verantwortlich gemacht (Gupta, Kumar et al. 2019).



Eine wichtige Rolle spielen außerdem die Verdickung der lateralen Pharynxwände und Vergrößerung der Tonsillen bzw. der Zunge (Strollo and Rogers 1996). Pathophysiologisch relevant ist hier vor allem eine Verringerung des Retropalateal- bzw. Retropharyngealbereiches, welche eine Einengung der oberen Atemwege zur Folge hat. Eine ähnliche Pathophysiologie weisen auch craniofaziale Dismorphien auf. Dazu zählen unter anderem knöcherne Veränderungen des Zungenbeines, des Unterkiefers und des Nasenseptums (Strollo and Rogers 1996) (Keymel, Kelm et al. 2013) (Magliulo, Iannella et al. 2019).

Man muss jedoch konstatieren, dass diesen anatomischen Veränderungen in der Vielzahl der Fälle ein Übergewicht oder sogar eine Adipositas zugrunde liegen. Man geht hier von einer Prävalenz von 70% bei OSA-Patienten aus (Young, Skatrud et al. 2004) (Heiser and Eckert 2019). Schlafapnoe-Patienten weisen je nach Studie durchschnittlich einen BMI von  $32,2 \text{ kg/m}^2$  auf und befinden sich damit deutlich über dem weltweiten Gesamtdurchschnitt von ungefähr  $24,2 \text{ kg/m}^2$  (Cassel, Canisius et al. 2011) (Collaboration 2016).

Weitere wichtige Risikofaktoren, die sich nicht in obige Kategorien einordnen lassen, betreffen metabolische und endokrinologische Erkrankungen wie z.B. Diabetes mellitus und Hypothyreose, sowie das Trink- und Rauchverhalten der Patienten (Greco and Spallone 2015) (Ozcan, Selcuk et al. 2014) (Bielicki, Przybylowski et al. 2016) (Singh, Prasad et al. 2017) (Kim, Kim et al. 2012).

Genetische Prädispositionen spielen bei der Schlafapnoe nur eine untergeordnete Rolle. Nichtsdestotrotz ist das Erkrankungsrisiko von Kindern um das 2-3-fache erhöht, wenn mindestens ein Elternteil an OSA erkrankt ist (Gislason, Johannsson et al. 2002).

### 1.3.3 Symptomatik

Die OSA zeichnet sich durch eine Vielzahl möglicher Symptome aus, was eine Diagnosestellung häufig erschwert. Weiterhin tritt die Erkrankung nicht unmittelbar auf, sondern entwickelt sich über viele Jahre hinweg. Häufig berichten Patienten von Symptomen, wenn objektiv noch keine Schlafapnoe vorliegt. Hingegen kann ein OSA klinisch bereits diagnostiziert sein, der Patient merkt jedoch keine größeren Einschränkungen im Alltag.

Eine weitere Problematik bei der Diagnosestellung bezieht sich auf die unterschiedliche Symptomatik zwischen Mann und Frau. Bei Frauen sind die Symptome dabei deutlich unspezifischer als bei Männern. Diese äußern sich meist in depressiver Verstimmung und Insomnie. Männer hingegen klagen häufiger über nächtliches Aufwachen und Apnoephasen (Shepertycky, Banno et al. 2005).

Die aktuelle deutsche S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung“ unterscheidet in dem Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ zwischen Haupt- und Nebenbefunden (s. Tab. 3) (Mayer 2017).

Tab. 3: Haupt- und Nebensymptome der OSA, nach (Mayer 2017)

	Symptome
Hauptbefunde	<p>Tagesschläfrigkeit</p> <p>Sekundenschlaf</p> <p>Atemstillstand während der Nacht</p>
Nebensymptome	<p>nächtliches Aufschrecken mit Würgen, Dyspnoe</p> <p>Schnarchen</p> <p>Gedächtnis- und Persönlichkeitsstörungen</p> <p>Sympathikus-Aktivierung</p> <p>Kopfschmerzen während der Nacht/ morgens</p> <p>Erschöpfung/depressive Verstimmung</p> <p>Erhöhter Blutdruck, Hyperkapnie</p>

Die Tagesschläfrigkeit stellt bei Patienten mit OSA das gravierendste Symptom dar. Durch den reduzierten Nachtschlaf und die verminderte Schlafqualität kommt es zu starken täglichen Ermüdungszuständen bis hin zu Sekundenschlaf. Gerade im Straßenverkehr kann dies beträchtliche Auswirkungen haben (Pizza, Contardi et al. 2012). Mehrere Studien haben in den vergangenen Jahrzehnten gezeigt, dass eine ausgeprägte OSA mit einer mehr als 2-3-fach höheren Unfallwahrscheinlichkeit einhergeht<sup>4</sup> (Findley, Unverzagt et al. 1988) (Barbe, Pericas et al. 1998) (Teran-Santos, Jimenez-Gomez et al. 1999). Gerade bei LKW-Fahrern ist diese Gefahr besonders relevant. In einer portugiesischen Studie unter LKW-Fahrern konnten 42,5% der Beinahe-Unfälle

<sup>4</sup> einige Studien geben ein 3-7-faches Risiko an

und 16,3% der Unfälle auf eine schlafbezogene Atemstörung zurückgeführt werden (Catarino, Spratley et al. 2014). Alleine durch diese Unfälle entstehen in den USA pro Jahr Kosten von ca. 15,7 Milliarden Euro, was einen nicht unerheblichen volkswirtschaftlichen Schaden nach sich zieht (Sassani, Findley et al. 2004).

Nächtliche Atemstillstände, sog. Apnoe-Phasen, präsentieren sich häufig bei der OSA und werden zu den Hauptbefunden gezählt. Ursache für diese Atemaussetzer ist eine mechanische Obstruktion der oberen Atemwege. Man unterscheidet hierbei zwischen teilweiser und vollständiger Obstruktion. Entscheidend für die Dauer und die Stärke der Obstruktion sind die muskulären Verhältnisse der Halsregion, der allgemeine Muskeltonus und das Schlafstadium (Strollo and Rogers 1996) (Heiser and Eckert 2019). Diese Verschlüsse der Atemwege können sich während des Schlafes mehrfach wiederholen und können durch die Atembewegungen des Patienten nicht eigenständig aufgelöst werden (Valipour, Ruis et al. 2008). Folge dieses Prozesses ist ein nächtliches, sich wiederholendes Absinken des Blutsauerstoffgehaltes und sich anschließendes Aufwachen (Arousalreaktion). Eine Schlaffragmentation ist das Resultat. Die Obstruktionen bzw. Aufwachphasen finden sich aufgrund der hier besonders schlaffen Muskulatur vor allem während der REM-Schlaf-Phasen (Strollo and Rogers 1996). Eine Beeinträchtigung des Schlafes in diesen Phasen ist für den Patienten sehr unangenehm und nimmt dem Körper die Möglichkeit, sich im Schlaf ausreichend zu regenerieren. Es resultieren folglich die Symptome Schläfrigkeit, Erschöpfung und Kopfschmerzen. Weitere Nebenergebnisse können depressive Verstimmung, Gedächtnis- und Persönlichkeitsstörungen sein. Viele dieser Befunde fallen erst im fortgeschrittenen Stadium der Krankheit auf (Walther and Bardenheuer 2001).

Das nächtliche Schnarchen tritt bei ca. 95% aller Patienten mit Schlafapnoe auf und wird häufig fälschlicherweise als obligates Symptom der OSA verstanden (Mayer 2017). Vielmehr stellt es einen fakultativen Nebenergebnis dar. Viele Patienten, die über starkes nächtliches Schnarchen klagen, weisen keine klinisch manifeste Schlafapnoe auf. Man bezeichnet diese Erkrankung dann als

Rhonchophonie. Vor allem Männer im gehobenen Alter sind mit einer Wahrscheinlichkeit von 20-46% betroffen (Böhrnsen 2018). Allerdings können auch Frauen zu nächtlichem Schnarchen neigen.

### 1.3.4 Folgen der obstruktiven Schlafapnoe

Die Komplikationen bzw. Folgen einer OSA erweisen sich als komplex und sind bis heute nicht gänzlich verstanden. Tab. 4 zeigt exemplarisch einige dieser Folgeerkrankungen.

Tab. 4: Komplikationen und Folgeerkrankungen der OSA, nach (Walther and Bardenheuer 2001)

	Symptome
metabolisch	Insulinresistenz, Hyperglykämie Hyperinsulinämie Hypocortisolämie Leptinämie
Herz/Kreislauf	Atherosklerose, KHK arterielle/pulmonale Hypertonie Vorhofflimmern Herzinsuffizienz Apoplex
andere	Erhöhtes Unfallrisiko Malignome peri-OP Komplikationen

Im Mittelpunkt stehen die nächtlichen Hypoxie-Phasen, die wiederum einen starken Einfluss auf den Körpermetabolismus nehmen. Dabei kommt es primär zu einer konsekutiven Ausschüttung von Katecholaminen, also einer Sympathikusaktivierung. Eine weitere Folge der Hypoxie ist eine verstärkte Leptin- und Cortisolausschüttung, wobei auch hier die pathophysiologischen Prozesse noch nicht gänzlich nachvollzogen werden konnten (Tatsumi, Kasahara et al. 2005) (Valipour, Ruis et al. 2008). Diese und weitere Faktoren<sup>5</sup> führen ohne Behandlung der OSA nach einiger Zeit zu atherosklerotischen Veränderungen der Gefäße und einer Störung des metabolischen Systems. Es resultieren Hyperlipidämie, Insulinresistenz und Atherosklerose (Punjabi, Sorkin et al. 2002) (Reichmuth, Austin et al. 2005) (Vgontzas, Papanicolaou et al. 2000) (Meslier, Gagnadoux et al. 2003).

Die Manifestierung eines metabolischen Syndroms bewirkt im Zusammenspiel mit einer gesteigerten Entzündungsaktivität eine fortschreitende Destruktion der Blutgefäße (Steiner and Willinghöfer 2011). Da dies unter anderem die Herzkranzgefäße und die großen körperversorgenden Arterien betrifft, wird vermutet, dass eine schwer ausgeprägte OSA eine bestehende KHK verstärkt und zu einem schwereren Verlauf der Erkrankung beiträgt (Hayashi, Fujimoto et al. 2003) (Shahar, Whitney et al. 2001). Das kardiovaskuläre Risiko der OSA-Patienten steigt im Vergleich zu gesunden Kontrollprobanden um das Vielfache an. Das 10-Jahres Risiko für ein kardiovaskuläres Ereignis beträgt nahezu 40% (Steiner and Willinghöfer 2011).

Einen weiteren Einfluss auf das kardiovaskuläre Risikoprofil der OSA-Patienten stellt die Veränderung des linken Herzventrikels dar. Bedingt durch die nächtlichen Blutdruck- und Thoraxdruckschwankungen, sowie die adrenerge Stimulation während der Apnoephasen, konnte in verschiedenen Studien eine Zunahme der linksventrikulären Septum- und Wanddicke festgestellt werden (Usui, Takata et al. 2013). Die Prävalenz der linksventrikulären Hypertrophie beträgt hierbei je nach Studie zwischen 50% und 88% (Steiner and Willinghöfer 2011). Somit kann ein

---

<sup>5</sup> unter anderem die konsekutive Ausschüttung des HIF- $\alpha$

Zusammenhang der Schlafapnoe mit der Entwicklung einer Herzinsuffizienz nicht ausgeschlossen werden. Auch ein Anstieg des rechtsventrikulären Drucks mitsamt der Entstehung eines Cor pulmonale wird diskutiert (Steiner and Perings 1999).

Als weitere kardiovaskuläre Komplikationen einer OSA werden Apoplex und Herzrhythmusstörungen diskutiert (Yamashiro and Kryger 1994) (Redline, Yenokyan et al. 2010) (Dong, Zhang et al. 2013). Dabei wurde mittlerweile die Durchführung einer Polysomnographie bei gefährdeten Patienten zur Primärprävention des Schlaganfalls in die Leitlinien aufgenommen (Mayer 2017).

Neuere Studien legen nahe, dass eine signifikante Korrelation zwischen peri-operativen Komplikationen und dem Vorliegen einer OSA besteht (Mayer 2017). Mehrere Forschungsgruppen konnten dabei einen erhöhten Katecholaminverbrauch, eine erniedrigte Sauerstoffsättigung und ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko während der Operationen feststellen (Stierer, Wright et al. 2010). Außerdem stellt sich die endotracheale Intubation vor der Operation in vielen Fällen als komplizierter dar (Siyam and Benhamou 2002). Auch die Verlegungsrate auf Intensivstationen steigt bei Patienten mit Schlafapnoe signifikant an (Kaw, Pasupuleti et al. 2012).

### **1.3.5 Diagnostik und Differentialdiagnosen**

Die Diagnostik der OSA basiert auf drei Säulen: Anamnese, körperliche und apparative Untersuchung. Durch Kombination der einzelnen Testverfahren lassen sich verschiedene Parameter evaluieren, die nach den Richtlinien der American Association of Sleep Medicine (AASM) bzw. der International Classification of Sleep Disorders (ICSD3) als Diagnosekriterien für die OSA benutzt werden (Kapur, Auckley et al. 2017). Hiernach teilt man die Symptome der Schlafapnoe in drei Gruppen ein (s. Tab. 5) (Sateia 2014). Dabei muss aus jeder Gruppe mindestens ein Symptom vorliegen, sonst kann die Diagnose nicht gestellt werden.

Tab. 5: Diagnosegruppen der OSA, nach AASM-Richtlinien (Sateia 2014)

	Symptome
Gruppe 1	Schnarchen, subjektive nächtliche atembezogene Störungen assozierte Schläfrigkeit beobachtete Apnoen Fatigue, Insomnie Verwirrung
Gruppe 2	arterielle Hypertonie, Gefäßerkrankungen, Apoplex Vorhofflimmern, kongestive Herzinsuffizienz kognitive Dysfunktion, depressive Verstimmung Diabetes
Gruppe 3	Obstruktive Apnoen Gemischte Apnoen Hypopnoen RERAs

Die ersten beiden Diagnosegruppen sind rein anamnestisch zu erheben. Die dritte Diagnosegruppe bezieht sich auf eine Polysomnographie-Untersuchung in einem Schlaflabor. Dabei müssen von den aufgelisteten Apnoearten mindestens fünf Episoden/h ( $AHI \geq 5/h$ ) während des Schlafes vorliegen. Eine Episode muss dabei mindestens 10 Sekunden lang sein.



Eine alternative Diagnosestellung ist möglich, wenn sich bei der Polysomnographie ein Apnoequotient von  $\geq 15/h$  zeigt. Bei dieser Konstellation müssen keine Symptome aus den ersten beiden Gruppen vorliegen, um die Diagnose einer OSA zu ermöglichen (Sateia 2014) (Schaefer, Hasper et al. 1996).

### ***Anamnese***

Zur ausführlichen Anamnese stehen eine Vielzahl an verschiedenen Fragebogen zur Verfügung, die teilweise und je nach Patient kombiniert werden können.

Der Epworth Sleepiness Scale (ESS)<sup>6</sup> ist ein in der Klinik häufig durchgeführter, einfacher Test, der dem Untersucher einen groben Anhalt über das Vorliegen einer subjektiv empfundenen Schläfrigkeit liefern kann. Dennoch ist die Anzahl falsch negativer Ergebnisse beim ESS hoch, weshalb er nicht als einziger anamnestischer Test verwendet werden sollte (Kapur, Auckley et al. 2017) (Hums 2009).

Weiterhin gibt es den Berlin Questionnaire, den STOP bzw. STOP-BANG-Test und viele weitere, die in ihrem Fragenkatalog und der Fragenanzahl differieren.

Um weitere relevante Aspekte des Schlafverhaltens und der Gesundheit des Patienten aufzudecken, gehören zur vollständigen Diagnostik Fremdanamnese, Medikamentenanamnese und Fragen zu bestehenden Erkrankungen.

### ***Körperliche Untersuchung***

Die körperliche Untersuchung soll laut den neuesten S3-Leitlinien Auffälligkeiten im Bereich der oberen Atemwege und des Gesichtsschädels aufdecken (Mayer 2017). Dabei liegt der Fokus auf

---

<sup>6</sup> siehe Anhang

möglichen Obstruktionslokalisationen. Wichtig sind hier vor allem die genaue Inspektion des Gesichtsschädels, die Erhebung von Tonsillengröße (T. palatina), Mallampati-Score, Webbing und Unterkiefervorschub<sup>7</sup>.

Häufig müssen allerdings auch weitere Fachrichtungen in die Diagnosefindung einbezogen werden, um mögliche Differentialdiagnosen<sup>8</sup> ausschließen zu können (Schaefer, Hasper et al. 1996).

### ***Apparative Untersuchung***

Die apparative Untersuchung unterliegt nach dem Manual der AASM einem Stufenplan (Kapur, Auckley et al. 2017). Dabei wird bei allen Patienten, die keinem erhöhten kardiovaskulären Risiko unterliegen, zunächst für eine Nacht eine ambulante Polygraphie (HSAT/aPG) durchgeführt. Abgeleitet werden hier Blutsauerstoffsättigung (SpO<sup>2</sup>), Puls, Thorax- und Abdomenexkursionen, sowie Atmungsfluss und Schnarchgeräusche. Können nach einer Nacht trotz begründetem Verdacht keine relevanten nächtlichen Atmungsstörungen festgestellt werden, wird empfohlen, eine weitere ambulante Polygraphie oder eine PSG in einem Schlaflabor durchzuführen.

Eine Ausnahme bilden hierbei kardiovaskuläre Risikopatienten. Hier wird direkt eine Polysomnographie durchgeführt (Kapur, Auckley et al. 2017).

Für die Durchführung einer PSG in einem Schlaflabor hat die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) eigene Empfehlungen herausgegeben (Penzel, Hajak et al. 1993).

Dabei muss eine fundierte Messung mindestens 12 Ableitungen besitzen. Diese sind in Tab. 6 dargestellt.

---

<sup>7</sup> s. Kapitel „Methoden“

<sup>8</sup> s. Kapitel „Differentialdiagnosen“

Tab. 6: Ableitungen von Biosignalen während einer PSG, nach (Schaefer, Hasper et al. 1996)

	<b>Ableitungen</b>
Schlaf	Elektroenzephalogramm (EEG), mind. 2 Kanäle Elektrookulogramm (EOG), mind. 2 Kanäle Elektromyogramm (EMG), submental, mind. 1 Kanal
Atmung	Atemfluss an Mund und Nase Atemexkursionen an Thorax und Abdomen Sauerstoffsättigung mittels Pulsoxymetrie Schnarchen mittels Larynxmikrofon
Kreislauf	Elektrokardiogramm (EKG), mind. 1 Kanal
Beinbewegungen	Elektromyogramm (EMG) an beiden Beinen
weiteres	Körperpositionssensor

Im Anschluss an die Aufzeichnung werden die Schlafstadien, Apnoephasen und Körperbewegungen zunächst automatisch von dem Computer ausgewertet. Parallel werden diese Auswertungen von eingelerntem Personal während der Nacht kontrolliert und ggf. abgeändert. Am Morgen wird dies von ärztlichem Fachpersonal überprüft. Die Auswertung erfolgt dabei nach standardisierten Bewertungskriterien, die von der DGSM statuiert werden (Penzel, Hajak et al. 1993).

Da es in der ersten Nacht zu einem sog. „first-night“-Effekt (unauffälliges PSG-Ergebnis aufgrund des ungewohnten Umfeldes) kommen kann, kann die Durchführung einer zweiten diagnostischen Nacht erforderlich sein.

## ***Klassifizierung der OSA***

Nach der Polysomnographie im Schlaflabor lässt sich die OSA anhand des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in verschiedene Schweregrade einteilen (s. Tab. 7).

Tab. 7: Schweregrade der OSA, nach (Schoch and Rüdiger 2014)

<b>AHI</b>	<b>Schweregrad</b>
<5/h	unauffällig
$5/h \leq \text{AHI} < 15/h$	leichtgradige Schlafapnoe
$15/h \leq \text{AHI} < 30/h$	mittelgradige Schlafapnoe
$\geq 30/h$	schwergradige Schlafapnoe

Diese Einteilung in Schweregrade dient der besseren Beurteilbarkeit der Schlafapnoe. Bei einem AHI <5/h liegt keine Schlafapnoe, sondern eine reine Rhonchopathie bzw. ein Normalbefund vor, sofern kein „first-night“-Effekt vorliegt. Ab einem AHI  $\geq 5/h$  spricht man von einer OSA. Hier können unter Umständen Therapien angeboten werden. Für die Entscheidung zur Behandlung einer OSA muss der Patient jedoch zusätzlich Symptome aufweisen, die ihn im Alltag einschränken oder stören. Ab einem AHI  $\geq 15/h$  ist eine Therapieeinleitung unabhängig von der Tagessymptomatik empfohlen und ist auch nach den Leitlinien indiziert (Mayer 2017) (Stuck and Hofauer 2019).

Des Weiteren konnte in Studien nachgewiesen werden, dass es ab einem AHI  $\geq 30/h$  zu einem signifikanten Anstieg von Mortalität und Morbidität kommt, sowie die Rate der kardiovaskulären Ereignisse ansteigt (Marin, Carrizo et al. 2005).

## ***Differentialdiagnosen***

Es gibt eine Vielzahl von Differentialdiagnosen der OSA, die im klinischen Kontext bedacht werden müssen.

Eine der wichtigsten Differentialdiagnosen stellt die zentrale Schlafapnoe (CSA) dar, die ebenfalls mit einem starken nächtlichen Sauerstoffabfall und den typischen Symptomen einer OSA assoziiert ist. Häufig ist diese mit einer nächtlichen Cheyne-Stokes-Atmung verbunden. Dabei kommt es zu sich rhythmisch wiederholenden Wechseln von Hypo- und Hyperventilation, die durch eine Chemorezeptor-Dyssynchronität im Atemzentrum ausgelöst werden. Ursache können hierbei der Aufenthalt in großer Höhe sein, aber auch schwerwiegende Systemerkrankungen, wie Herzinsuffizienz oder Niereninsuffizienz (Schaefer, Hasper et al. 1996).

Weitere mögliche Differentialdiagnosen betreffen seltene respiratorische oder zentrale Erkrankungen, wie das zentrale Hypoventilationssyndrom, Narkolepsie oder neuromuskuläre Erkrankungen (Schoch and Rüdiger 2014).

### **1.3.6 Therapie**

Ziel der Therapie bei der OSA ist es, einen Kollaps der oberen Atemwege während des Schlafes zu verhindern (Just and Dietz 2019) (Heiser and Eckert 2019).

Mittel der Wahl stellt hierbei die nächtliche kontinuierliche Überdruck-Beatmung (nCPAP) dar (Schaefer, Hasper et al. 1996). Dabei wird dem Patienten im Schlaflabor eine luftdichte Maske auf die Nasen- und/oder Mundpartie angepasst, durch die ein kontinuierlicher positiver Luftdruck appliziert wird. Der nötige Druck kann dabei individuell eingestellt werden. Eine „Schienung“ der oberen Atemwege ist die Folge. Schnarchen und Apnoephasen können so suffizient beseitigt werden (Schaefer, Hasper et al. 1996).

Studien konnten vielfach den positiven Effekt der nCPAP-Therapie nachweisen. Dabei konnte eine Reduzierung des durchschnittlichen AHI von 45,8/h auf 3,5/h erzielt werden (Becker, Stammnitz et al. 1995). Nahezu 90% der Patienten konnten erfolgreich therapiert werden (Schaefer, Hasper et al. 1996).

Neben der nCPAP-Therapie stehen allerdings noch eine Reihe von anderen konservativen Therapiemöglichkeiten zur Verfügung. Die starke Abhängigkeit der OSA von dem Körpergewicht des Patienten legt eine Gewichtsreduktion als Therapiemöglichkeit nahe. Je nach Studie kann dabei durch Reduktion des Körpergewichts um 10% bereits eine Senkung des AHI um 26% vorhergesagt werden (Peppard, Young et al. 2000).

Ebenso können Patienten mit relevanter Lageabhängigkeit der Schlafapnoe spezielle Westen, sog. Rückenlageverhinderungswesten angepasst werden. Ein nächtliches Zurückfallen der Zunge kann durch die „erzwungene“ Seitenlage verhindert werden (Oksenberg, Silverberg et al. 1997). Gerade bei leichtgradiger Schlafapnoe kann dies als alleinige Therapie angewandt werden. In höhergradigen Ausprägungen wird jedoch davon abgeraten (Keymel, Kelm et al. 2013).

Chirurgische Verfahren zielen darauf ab, die anatomischen Verhältnisse der oberen Atemwege so zu verändern, dass ein nächtlicher Atemwegskollaps am Weichgaumen, den Tonsillen, dem Zungengrund oder den seitlichen Pharynxwänden verhindert wird.

Ein etabliertes Verfahren stellt hier die Uvulopalatopharyngoplastik (TE/UPPP) dar. Mit ihrer Hilfe kann der oropharyngeale Raum erheblich erweitert werden. Dieses Verfahren ist eine der am häufigsten angewandten chirurgischen Therapien. Mittlerweile gibt es auch einige Modifizierungen der klassischen UPPP, z.B. im Sinne einer UPP (Uvulopalatoplastik). Hier wird im Gegensatz zur klassischen UPPP keine zusätzliche Tonsillektomie durchgeführt und auch keine plastischen Nähte verwendet (Verse, Wenzel et al. 2015).

Neben diesen etablierten operativen Techniken sind seit einigen Jahren mehrere OP-Verfahren hinzugekommen, die jedoch nur in bestimmten Situationen, z.B. bei therapierefraktärer OSA Anwendung finden. Gängige Methoden sind hier z.B. die Implantation eines Nervus hypoglossus-Stimulators oder eine Umstellungsosteotomie in der Kieferregion ( Keymel, Kelm et al. 2013) (Heiser and Hofauer 2017) (Just and Dietz 2019).

## 2. Zielsetzung der Dissertation

In den vergangenen Jahren gelang es mehreren Forschungsgruppen, neue Einflussfaktoren in der Genese der OSA zu beschreiben (Hofauer, Knopf et al. 2019) (Bilici, Engin et al. 2017) (Liu, Chu et al. 2007). So ist anzunehmen, dass morphologische Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege maßgeblich an der Entwicklung einer OSA beteiligt sind (Strollo and Rogers 1996) (Keymel, Kelm et al. 2013) (Magliulo, Iannella et al. 2019).

Ziel der vorliegenden Studie ist es daher, Korrelationen zwischen anatomischen Landmarken der oberen Atemwege und der Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe zu untersuchen.

Frühere Studien bedienten sich bei diesen Untersuchungen hauptsächlich aufwändiger Verfahren, wie z.B. der Computertomographie und Magnetresonanztomographie (Zha, Qiao et al. 2008). Mit Hilfe der Sonographie ist es jedoch möglich, ohne größeren finanziellen, technischen und zeitlichen Aufwand, Bindegewebsstrukturen, Muskeln und Gefäße sichtbar zu machen.

Die sonographischen Messergebnisse wollen wir in der Folge mit den erhobenen klinischen Parametern, sowie den poly(somno)graphischen Messwerten korrelieren. Durch den Vergleich der Messwerte von Kontrollgruppe, Rhonchopathie- und Testgruppe soll eine Grundlage für eine künftige klinische Anwendung geschaffen werden und Selektionskriterien hierfür identifiziert werden.



### **3. Material und Methoden**

#### **3.1 Patienten**

##### **3.1.1 Patientenkollektiv**

Für die vorliegende Fall-Kontroll-Studie rekrutierten wir im Zeitraum zwischen Oktober 2017 und Dezember 2018 ein Patientenkollektiv, bestehend aus gesunden Probanden, Patienten mit nächtlichem Schnarchen und OSA-Patienten.

In die Studie wurden Patienten eingeschlossen, die sich mit dem Verdacht auf eine schlafbezogene Atemstörung in unserer Klinik ambulant bzw. stationär vorstellten. Für die weiteren Untersuchungen wurden diese Probanden kontinuierlich eingeschlossen.

Dazu wurden lediglich erwachsene Patienten mit einem Mindestalter von 18 Jahren, unabhängig von Geschlecht, Ethnie und Komorbiditäten einbezogen.

Die Auswahl aller Probanden geschah per Zufallsstichprobe in Unkenntnis bereits erfolgter Untersuchungen im Schlaflabor.

Alle nötigen Untersuchungen wurden in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Anamnestische Daten der Patienten wurden aus den jeweiligen Schlaflabor-Akten entnommen und ausgewertet. Dabei waren folgende Daten von besonderer Bedeutung: Alkoholkonsum, Nikotinkonsum, Medikamenteneinnahme, Body-Mass-Index, bereits erfolgte HNO-Operationen und spezifische Erkrankungen aus dem HNO-Spektrum.

Bei der Erstbegutachtung der Patienten wurde außerdem der standardisierte Epworth Sleepiness Scale<sup>9</sup> erhoben.

---

<sup>9</sup> s. Anhang

Es folgte die vollständige Erhebung des Spiegelbefundes des gesamten HNO-Bereichs (inkl. Mallampati-Score, Friedman-Score, Webbing, Unterkiefervorschub und Halsumfang).

### 3.1.2 Subgruppen

Zur besseren Unterscheidung der Patienten unterteilten wir unsere gesamte Patientenpopulation in einzelne Subgruppen. Diese Zuordnung geschah nach den AASM Kriterien<sup>10</sup> (Sateia 2014). Dabei wurden alle Patienten entsprechend des Studiendesigns einer Fall-Kontroll-Studie in drei Hauptgruppen aufgeteilt. Alle Patienten aus der Test-Gruppe wiesen einen AHI von  $\geq 5/h$  auf und gaben im Anamnesegespräch an, unter Schlafstörungen, Morgen- oder Tagesmüdigkeit zu leiden.

Des Weiteren wurde die Testgruppe nochmalig in drei Subgruppen unterteilt. Dabei orientierten wir uns gemäß der S3-Richtlinien von 2017 (Mayer 2017) an dem AHI der einzelnen Patienten. Folgende Gruppen wurden gebildet (s. Tab. 8).

Tab. 8: Testgruppenverteilung

Gruppe	Definition	
1	$5/h \leq \text{AHI} < 15/h$	leichtgradige OSA
2	$15/h \leq \text{AHI} < 30/h$	mittelgradige OSA
3	$\text{AHI} \geq 30/h$	schwergradige OSA

<sup>10</sup> s. Kapitel „OSA-Diagnose“

Der Testgruppe wurden eine Rhonchopathie-Gruppe und eine Kontrollgruppe entgegengestellt.. Diesen beiden Gruppen wurden Patienten zugeordnet, die in ihren ambulanten bzw. stationären Poly(somno)graphien einen AHI<5/h aufwiesen und auch im Anamnesegespräch über keine größeren Beeinträchtigungen im Alltag klagten.

Bei diesen objektiv gesunden Probanden unterschieden wir in Patienten mit Schnarchneigung (Rhonchopathie), und solchen, die während ihres Schlafes keine Schnarchepisoden aufwiesen.

Eine Schnarchneigung definierten wir über zwei Kriterien, von denen jeder Patient der Rhonchopathie-Gruppe mindestens eines aufweisen musste:

- dem Patienten konnten in der ambulanten Polygraphie oder in der stationären Polysomnographie mittels Mikrofon eindeutig Schnarchepisoden nachgewiesen werden
- der Patient gab in dem Anamnesegespräch an, aufgrund der Schilderungen des Bettpartners, an ausgeprägten Schnarchepisoden während der Nacht zu leiden

## 3.2 Untersuchungsmethoden

### 3.2.1 Polysomnographie und ambulante Polygraphie

Die Polysomnographie (PSG) schloss sich in der Regel den sonographischen Messungen an. Im Falle der einbestellten Kontrollgruppen und Rhonchopathie-Probanden wurde die ambulante Polygraphie (aPG) an einem separaten Tag durchgeführt.

Alle Polysomnographien fanden im Schlaflabor des Klinikums rechts der Isar, München statt. Sowohl die Durchführung, als auch die Auswertungen der nächtlichen Messungen wurden nach der aktuellen S3-Leitlinie *Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen*–„*Schlafbezogene Atmungsstörungen*“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) standardisiert (Version 2017) (Mayer 2017). Die PSG-Nächte wurden durch geschultes Personal geleitet und überwacht.

Um ein hohes Maß an Messgenauigkeit zu erreichen, wurden alle stationären Polysomnographien über 28 Kanäle abgeleitet (zur Diagnosestellung genügen laut S3-Leitlinie bereits 12 Ableitungen). Die Aufzeichnungen beinhalteten ein vereinfachtes Elektroenzephalogramm (EEG), welches nach dem internationalen Ten-Twenty-System angebracht wurde (Milnik 2009). Abgeleitet wurden die Elektrodenpunkte Fpz, C3, C4, F4, O2.

Ein submentales Elektromyogramm (EMG) und ein supraokuläres Elektrookulogramm (EOG) wurden zur Detektion von Mund- bzw. Augenbewegungen am Kinn bzw. oberhalb des Auges befestigt.

In Tab. 9 sind alle weiteren Kanäle aufgeführt, die wir in der PSG ableiteten.

Tab. 9: PSG-Kanäle

<b>Messinstrumente</b>
Thermistor, Nasenbrille
EEG, EMG (Gesicht und Beine), EOG, EKG
SpO <sup>2</sup> -Sensor, Mikrofon
Bauch- und Thoraxgurt

Alle Daten wurden während der Nacht durch die schlafmedizinische Software „Alice“ (Löwenstein Medical, Bad Ems) aufgezeichnet und vom Schlaflaborpersonal ausgewertet.

Die ambulante PG wurde hauptsächlich bei Patienten der gesunden Kontrollgruppe durchgeführt. Verwendet wurde hier das aPG-System „MiniScreen“ (Löwenstein Medical, Bad Ems). Da die Untersuchung durch die Patienten selbstständig zu Hause erfolgte, wurde jeder Proband zuvor von Fachpersonal in die Handhabung des Gerätes eingewiesen. Der Start der Messung wurde durch eine Zeitschaltuhr eingeleitet.

Aufgezeichnet wurden hierbei der Staudruck, der Blut-SpO<sup>2</sup>, die Pulsfrequenz, die Bauch- und Thoraxexkursionen und etwaige Schnarchepisoden.

Nach einer Diagnosenacht waren die Patienten dazu aufgerufen, das aPG-Gerät am nächsten Morgen wieder in die Klinik zurückzubringen, wo es durch Fachpersonal ausgewertet wurde.

### 3.2.2 Scoring der Messungen

Die Auswertung der Messwerte erfolgte nach den Richtlinien der AASM aus dem Jahre 2007 (Silber, Ancoli-Israel et al. 2007).

Für unsere Studie beschränkten wir uns auf einige relevante Messparameter. Als Grundlage zur Einteilung der Patientengruppen benutzten wir den AHI (Sateia 2014).

Als weitere Parameter betrachteten wir die Apnoe- und Hypopnoe-Phasen der Probanden, bzw. den Quotienten aus Apnoe und Hypopnoe (A/H).

Aufgenommen wurden außerdem der „t90“-Entsättigungsindex (SpO<sup>2</sup>-Sättigung <90%), der Arousalindex und die Schlafposition der Patienten während der Nacht.

### 3.2.3 Anamnese

Die Anamnese wurde bei allen Patienten mittels eines standardisierten Fragebogens vor jeder Ultraschalluntersuchung durchgeführt.

Neben Namen, Geschlecht und Geburtsdatum wurde das Gewicht (in kg) und die Größe (in m) ermittelt. Aus Gewicht und Größe wurde später mittels der Formel  $\text{Gewicht}/\text{Körpergröße (m)}^2$  der individuelle Body-Mass-Index (BMI) errechnet.

Neben diesen allgemeinen Anamnese-Parametern fragten wir nach dem wöchentlichen Alkoholkonsum (in 0,5l Bier-Äquivalent/Woche; wobei 0,5l Bier 4cl Spirituose bzw. einem Glas Wein entsprachen) und nach dem Rauchverhalten (in pack-years).

Alle Patienten wurden nach relevanten Nebenerkrankungen befragt. Dabei achteten wir vor allem auf Krankheiten des Nasen/Rachen-Raumes, des Gesichts, der Lunge und des Herz-Kreislauf-Systems, um mögliche Einflüsse auf die OSA detektieren zu können. Weiterhin wurde nach Operationen in der Vergangenheit gefragt, wobei auch hier vor allem Operationen im Gesichts- und Mundbereich von

Interesse waren. Etwaige Erbkrankheiten mit Gesichtsdysmorphien wurden ebenfalls berücksichtigt. Auch die tägliche Medikation des Patienten wurde abgefragt.

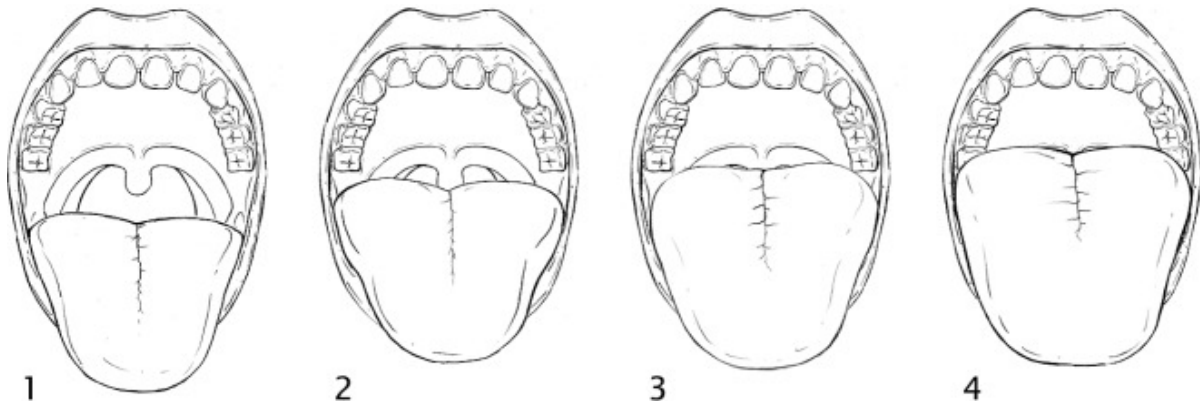
Abschließend wurde jedem Patienten ein Exemplar des Epworth Sleepiness Scale Fragebogens ausgehändigt. Dabei handelt es sich um einen 1991 entwickelten Testbogen, der der Erfassung der subjektiven Schlafqualität dient. Anhand mehrerer vom Patienten einzuschätzender Frageparameter, lässt sich daraus ein standardisierter Score-Wert ermittelt. Dieser ermöglicht schon vorab eine gute Einschätzung der Schlafneigung bzw. Schläfrigkeit und damit den Einfluss auf das tägliche Leben. Der Maximalwert des Testes beträgt 24 Punkte, was einer sehr schlechten Schlafqualität entspricht. Werte bis 6 sind als nicht pathologisch einzustufen. Werte von 7-9 fallen in einen Graubereich. Alle Werte über 9 sind als definitiv pathologisch zu betrachten (Hums 2009).

### **3.2.4 Körperliche Untersuchung**

Die körperliche Untersuchung wurde bei jedem Patienten von einem Arzt übernommen. Die Begutachtung konzentrierte sich hierbei auf Befunde des Mund- und Rachenraumes und des Gesichts. Zunächst wurde der Unterkiefervorschub (Protrusion) ermittelt. Dabei handelt es sich um die maximal mögliche Protrusion des Unterkiefers gegen den Oberkiefer. Diese Strecke kann mittels eines geeigneten Messwerkzeuges, z.B. eines Lineals in cm gemessen werden. Weiterhin wurde der Halsumfang mit einem Maßband in cm gemessen. Wir standardisierten die Messung, indem wir das Maßband immer auf Höhe der Prominentia laryngea anlegten und dann den Umfang nahmen. Die Messung des Halsumfangs hat bereits in mehreren Studien eine höhere prädiktive Stärke in Bezug auf die OSA aufgewiesen, als die reine Berechnung des BMI (Davies, Ali et al. 1992).

Um die Konfiguration des Gaumens einschätzen zu können, benutzten wir den herkömmlichen Mallampati-Score (Kumar, Schroeder et al. 2014), der auch in der Einschätzung der

Intubationsgängigkeit eines Patienten benutzt wird. Dabei unterscheidet man zwischen vier verschiedenen Gaumenkonfigurationen (Abb. 2).



**Abb. 2:** Mallampati Score (Kumar, Schroeder et al. 2014)

**Typ 1:** Uvula und weicher Gaumen sind komplett sichtbar; **Typ 2:** eingeschränkte Sichtbarkeit der Tonsillen, der Uvula und des weichen Gaumens; **Typ 3:** Uvulabasis, weicher und harter Gaumen sichtbar; **Typ 4:** nur der harte Gaumen ist sichtbar

Ein Mallampati-Score von 1 ist gleichzusetzen mit einer einfachen Intubierbarkeit und einer guten Übersicht über den weichen Gaumen, das Gaumensegel und den Beginn des Pharynx. Ein höherer Score deutet auf schwierigere anatomische Gegebenheiten hin, die laut einer Studie aus dem Jahr 2014 ein unabhängiger Prädiktor für die Schlafapnoe sind (Kumar, Schroeder et al. 2014).

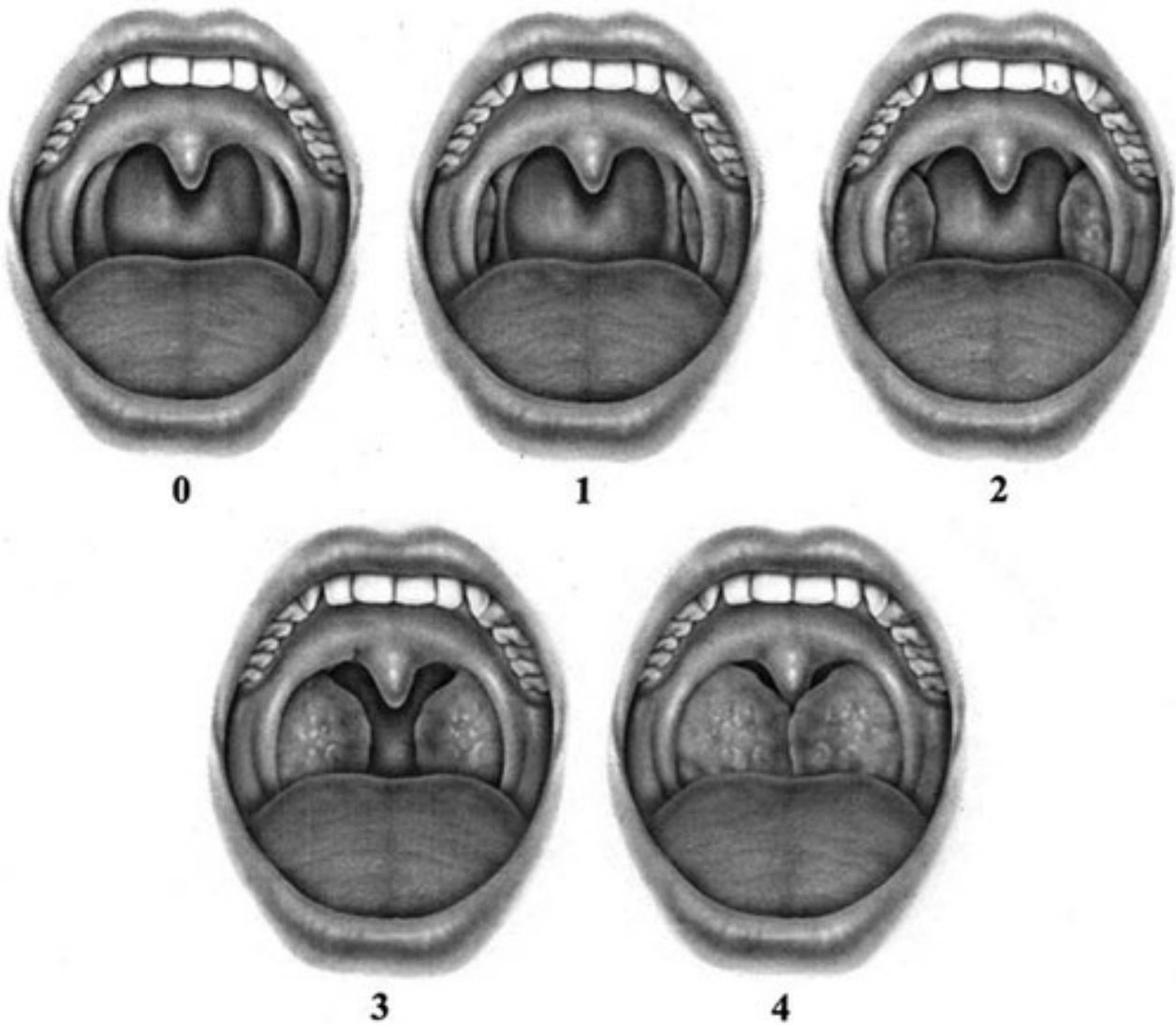
Weiterhin wurde das sog. Webbing bei den Probanden untersucht. Dabei handelt es sich um die Distanz zwischen Vorderrand des vorderen und hinterem Gaumenbogens und ist in Abbildung 3 mit einem Doppelpfeil gekennzeichnet. Dabei kann man das Webbing nach dessen Durchmesser in drei Grade einteilen. Bei einem Durchmesser von  $<5$  mm spricht man von Grad I, bei einem Webbing von 5-10 mm von Grad II und bei einem Durchmesser von  $>10$  mm von Grad III (Pavelka 2013). Wir maßen hierbei die Distanz und verzichteten auf eine Einteilung in Grade.





**Abb. 3:** Darstellung des Webbing; aus (Pavelka 2013)  
**Z:** Uvula, **M:** Tonsilla palatina

Abschließend wurde bei der Untersuchung noch die Größe der Tonsilla palatina (Gaumenmandel) dokumentiert. Die Gaumenmandel ist paarig angelegt und befindet sich in der Tonsillengrube (Fossa tonsillaris) am Isthmus faucium. Zur Beurteilung nutzten wir den Friedman Tonsillen-Score (Friedman, Ibrahim et al. 2004). Danach unterteilt man in fünf Zustandsformen: Z.n. Tonsillektomie, Tonsillen kaum sichtbar, Tonsillen ragen leicht hervor, Tonsillen ragen deutlich hervor, Tonsillen überschreiten die Mittellinie (Abb. 4).



**Abb. 4:** Friedman Score, nach (Friedman, Ibrahim et al. 2004)

**Typ 0:** entfernte Tonsillen; **Typ 1:** Tonsillen hinter Gaumensegel; **Typ 2:** Tonsillen stehen leicht hervor; **Typ 3:** Tonsillen stehen deutlich hervor; **Typ 4:** Tonsillen ragen über die Mittellinie hinaus

### 3.2.5 Sonographische Messungen

Die sonographischen Messungen wurden in der Poliklinik der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums rechts der Isar durchgeführt. Alle Messungen erfolgten durch den selben Untersucher, der sich in Unkenntnis der PSG-Ergebnisse befand. Hierfür wurde das Ultraschallgerät „Acuson S2000“ (Siemens Healthcare, Erlangen, Deutschland) eingesetzt. Daran angeschlossen wurde ein linearer Schallkopf (9L4, Siemens Medical Solutions, Erlangen, Deutschland). Sonographiert wurde größtenteils im B-Mode. Für die Darstellung der Aa. linguales und der Aa. carotis verwendeten wir farbkodierte Duplexsonographie.

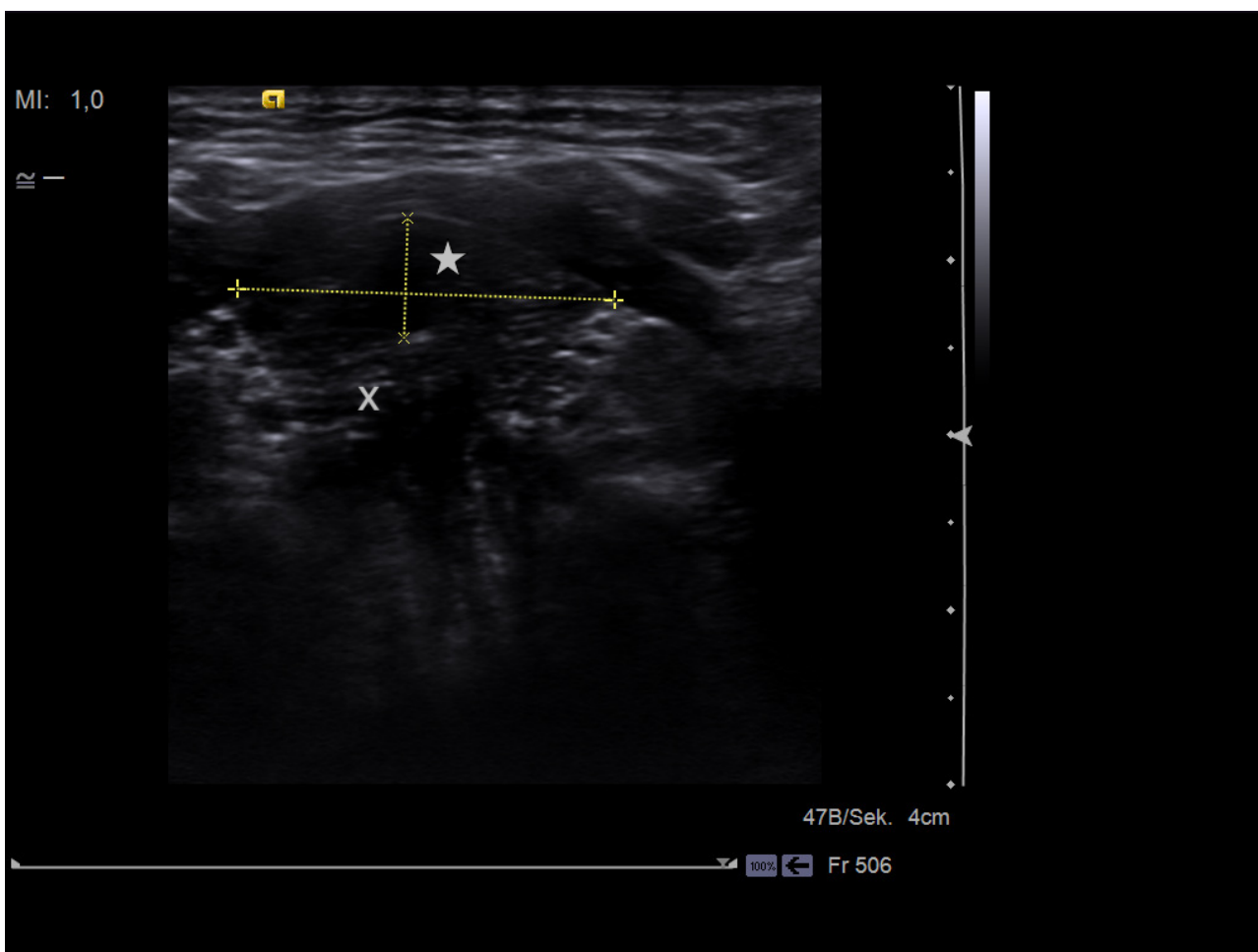
Alle Patienten wurden auf eine gewöhnliche Untersuchungsfläche rechts des Untersuchers platziert. Der Kopf wurde in einem Winkel von 35° mittels einer Kopfstütze angehoben. Bei Patienten mit starken Atmungsproblemen, orthopädischen Vorerkrankungen oder erheblichen Schmerzen wurde die Kopfstütze weiter angehoben, um dem Patienten die Untersuchung ohne Schmerzen zu ermöglichen. Alle Patienten wurden angewiesen, sich möglichst nicht zu bewegen, Zungenbewegungen, Sprechen und Schlucken während der Untersuchung zu unterlassen.

Zur Standardisierung der Messungen orientierten wir uns an anatomischen Landmarken des untersuchten Gesichtsbereiches (z.B. Kinn oder Angulus mandibularis). Konnten die gesuchten Strukturen nicht sicher sonographiert werden, wurden diese Messungen aus der Studie ausgeschlossen. Dies war hauptsächlich bei morphologischen Aberrationen (z.B. Z.n. Parotiskarzinom) der Fall.

Folgende Messungen wurden bei allen Patienten durchgeführt:

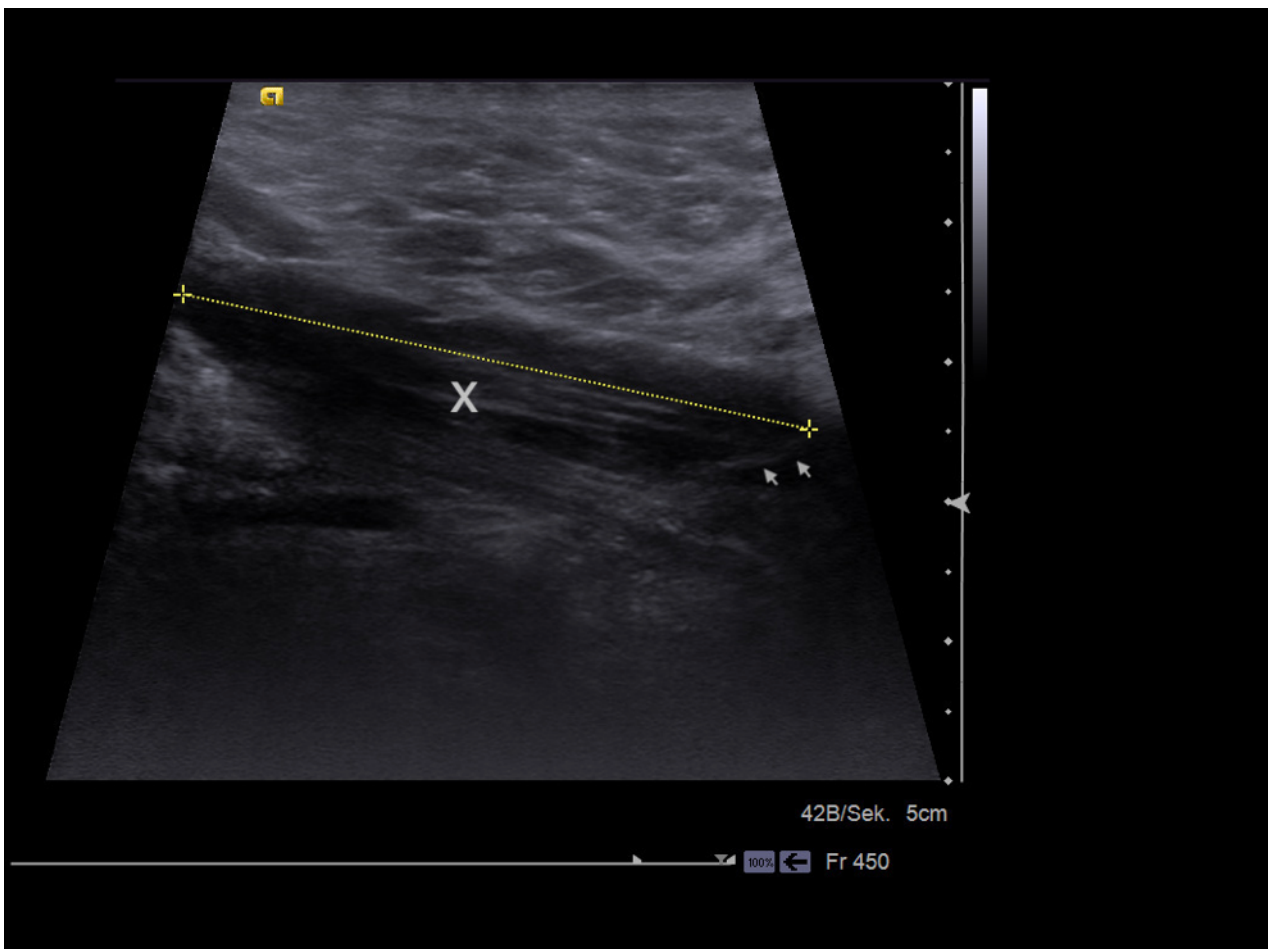
## Abmessung des Musculus geniohyoideus

Die Erfassung des M. geniohyoideus erfolgte in drei Ebenen. Beurteilt wurden Länge, Breite und Dicke des Muskels. Dazu wurde zunächst ein Richtpunkt an der Protuberantia mentalis markiert. Ausgehend von diesem Punkt wurde mittels eines Maßbandes 2 cm dorsal (zwei Querfinger Abstand) ein weiterer Punkt angelegt. Hier wurde nun der Schallkopf horizontal mit der Markierung nach links aufgesetzt. Je nach körperlicher Konstitution des Probanden und Dicke des subkutanen Fettgewebes wurde eine Schallfrequenz von 7-9 MHz gewählt. Zunächst wurde ein Schallfenster ermittelt, welches den M. geniohyoideus in seinem Querschnitt und die beiden Bäuche des M. digastricus ebenfalls im Querschnitt („Mickey-Mouse-Sign“) beinhaltet. Hier konnten wir nun die Breite des M. geniohyoideus (GMW) und dessen Dicke (GMT) darstellen (Abb.5.1).



**Abb. 5.1:** Darstellung der Breite bzw. der Dicke des M. geniohyoideus (GMW/GMT)  
X: M. genioglossus; **Stern:** M. geniohyoideus; **Messung:** + - +

Nun wurde der Schallkopf von dieser Stelle um 90° in seiner vertikalen Achse nach rechts gedreht, sodass die Schallkopfmarkierung nach oben zeigte. Die Länge des M. geniohyoideus (*GML*) wurde von dem Ursprung des Muskels (*Spina mentalis inferior*), bis zu seinem Ansatzpunkt (*Os hyoideum*) gemessen (Abb. 5.2).

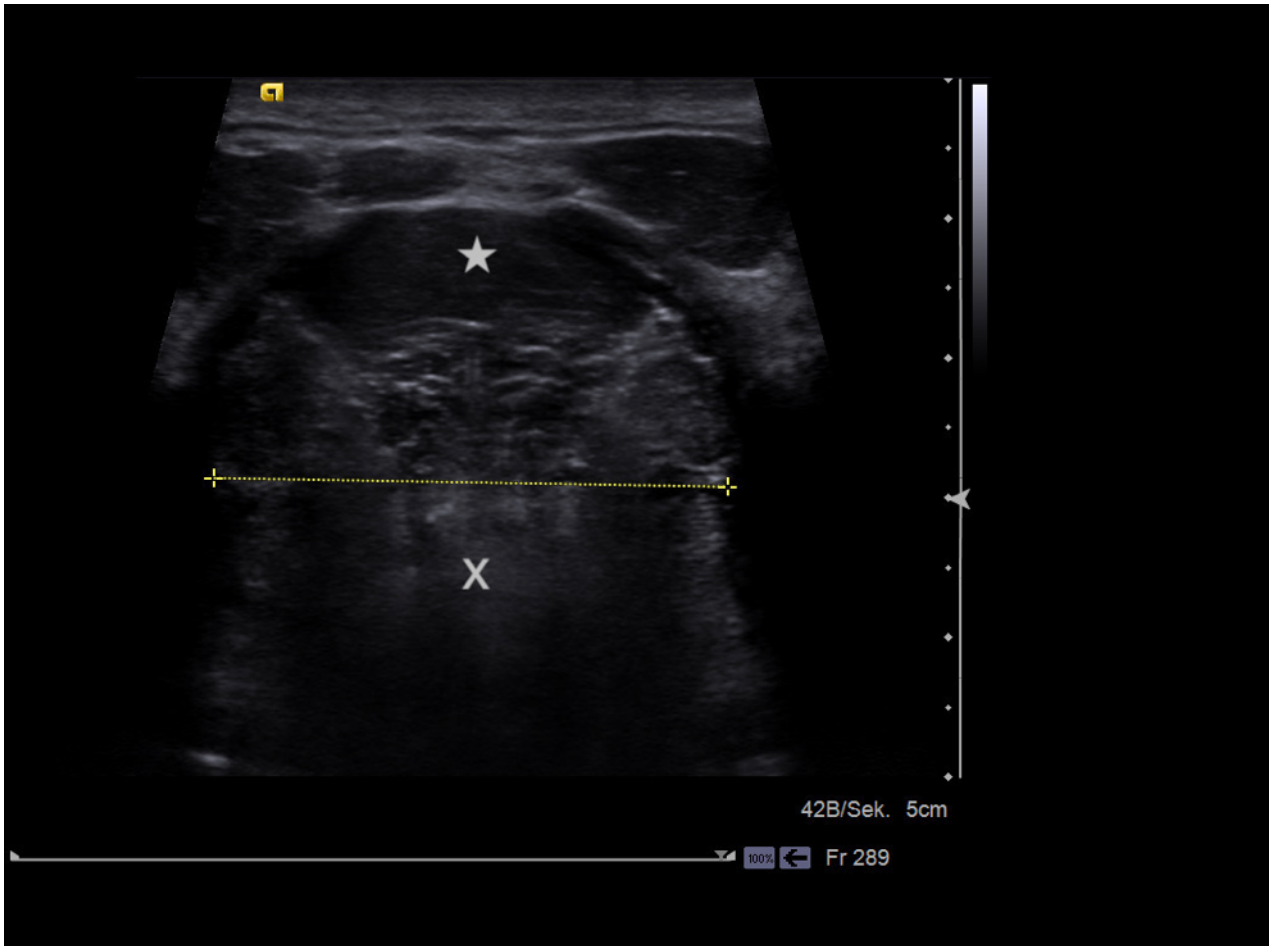


**Abb. 5.2:** Darstellung der Länge des M. geniohyoideus (*GML*)  
*X*: M. genioglossus; *Pfeilspitzen*: Os hyoideum; *Messung*: + - +

### **Abmessungen des Musculus genioglossus**

Der Zungenmuskel, oder auch Musculus genioglossus, wurde in zwei Ebenen sonographiert. Dabei wurden vertikaler und horizontaler Durchmesser beurteilt. Zunächst wurde wieder der Fixpunkt 2 cm dorsal der Protuberantia mentalis als Ausgangspunkt genutzt. Hier wurde der Schallkopf horizontal

angesetzt. Von diesem Schallfenster ausgehend, musste der Schallkopf in seiner horizontalen Position ca. 1 cm in Richtung Os hyoideum bewegt werden. In diesem Schallfenster stellte sich nun der M.genioglossus in seiner Breite dar (HTT) (Abb. 6.1).



**Abb. 6.1:** Darstellung des horizontalen Durchmessers des M. genioglossus (HTT)

**Stern:** M. geniohyoideus; **X:** M. genioglossus; **Messung:** + - +

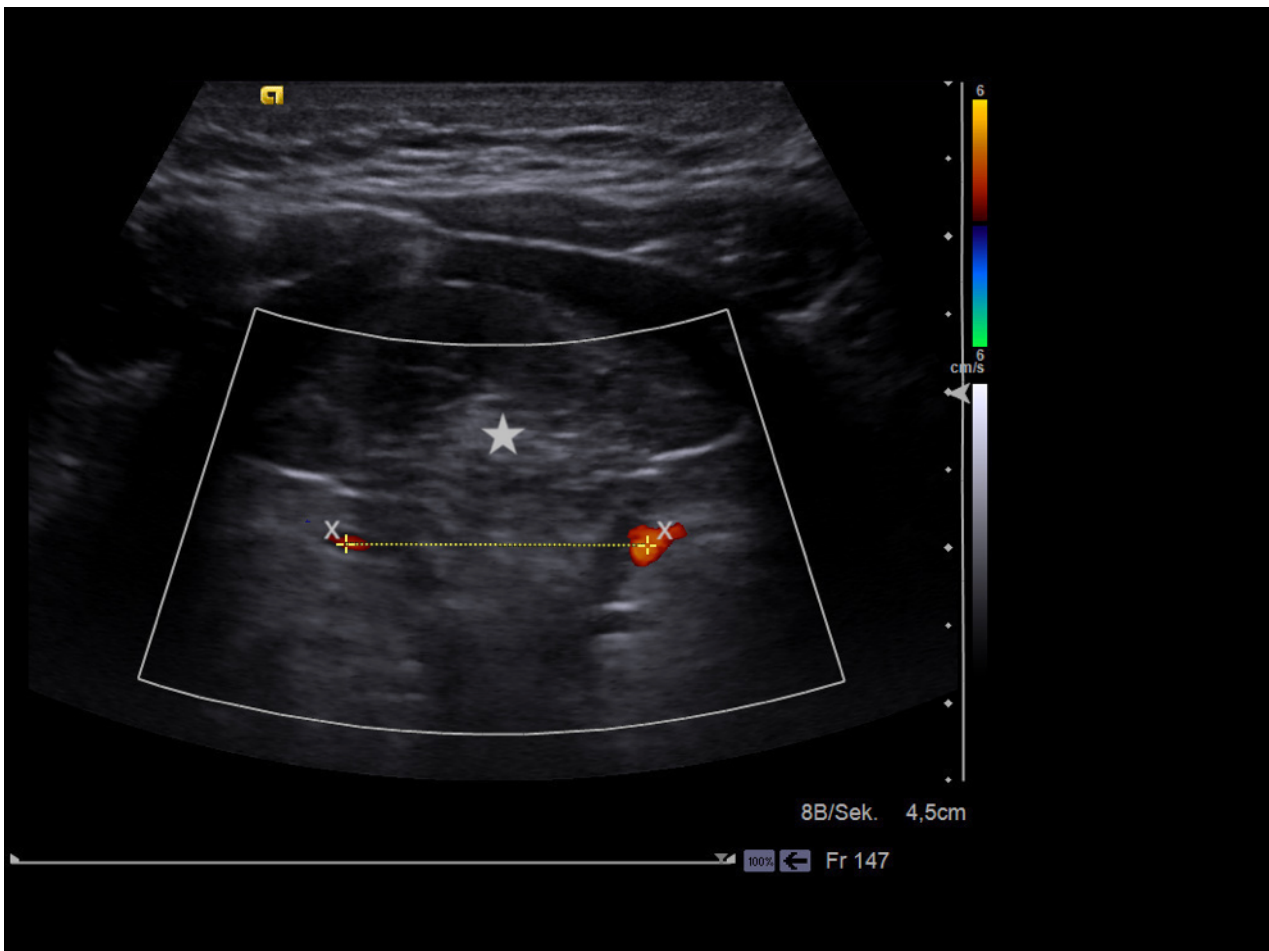
Der vertikale Durchmesser des M. genioglossus (VTT) wurde durch eine 90°-Rechtsdrehung des Schallkopfes um seine vertikale Achse gemessen (Abb. 6.2). Als sonographische Messpunkte wählten wir kaudal den Beginn des Muskels unterhalb des M. geniohyoideus und kranial die sonographische Abbildung des Zungengrundes



**Abb. 6.2:** Darstellung des vertikalen Durchmessers des M. genioglossus (VTT)  
**Stern:** M. genioglossus; **X:** M. geniohyoideus; **Pfeilspitzen:** Zungengrund; **Messung:** + - +

### **Abstand der beiden Arteriae linguales**

Um die Aa. linguales darzustellen, wurde der Schallkopf wiederum horizontal 2 cm dorsal des Kinns aufgesetzt. Hier konnten verschiedene Gefäße im Bereich des Zungenkörpers farb-kodiert sichtbar gemacht werden. Gewöhnlich stellten sich die Arteriae linguales kraniodorsal des M. geniohyoideus dar. Beide Aa. linguales wurden nun in dem Schallfenster zentriert und deren Abstand zueinander gemessen (DLA) (Abb. 7).



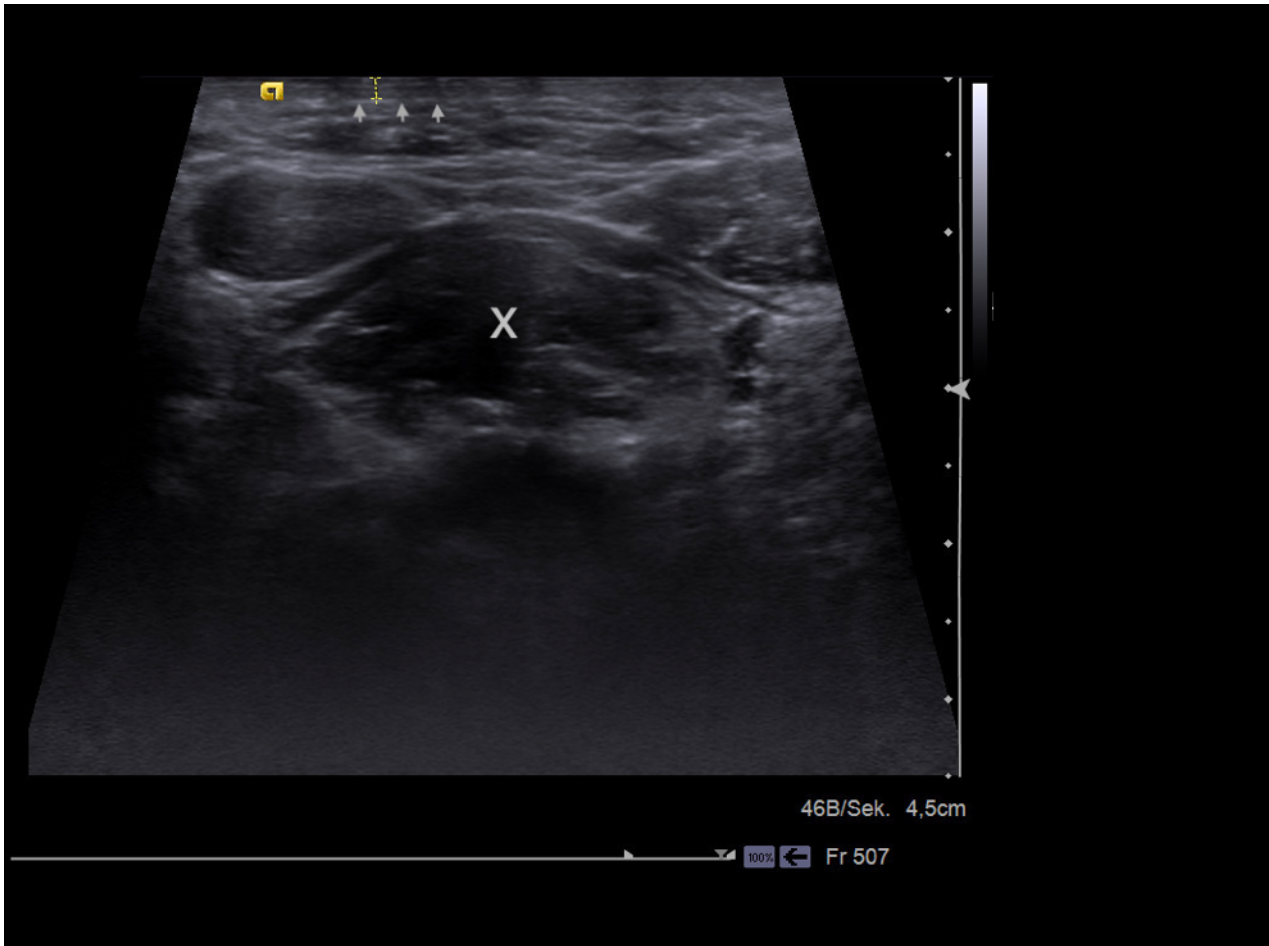
**Abb. 7:** Abstand der beiden Aa. linguales (DLA)  
**Stern:** M. genioglossus; **X:** Aa. linguales; **Messung:** + - +

### Subkutanes Fettgewebe

Zur besseren Objektivität des Parameters standardisierten wir auch hier einen Messpunkt, an dem die Dicke des subkutanen Fettgewebes (SFT) bestimmt wurde. Zur Vereinfachung wurde wiederum der Punkt 2 cm dorsal des Kinns benutzt. Hier wurde der Schallkopf horizontal aufgesetzt und ein geeignetes Schallfenster gesucht.



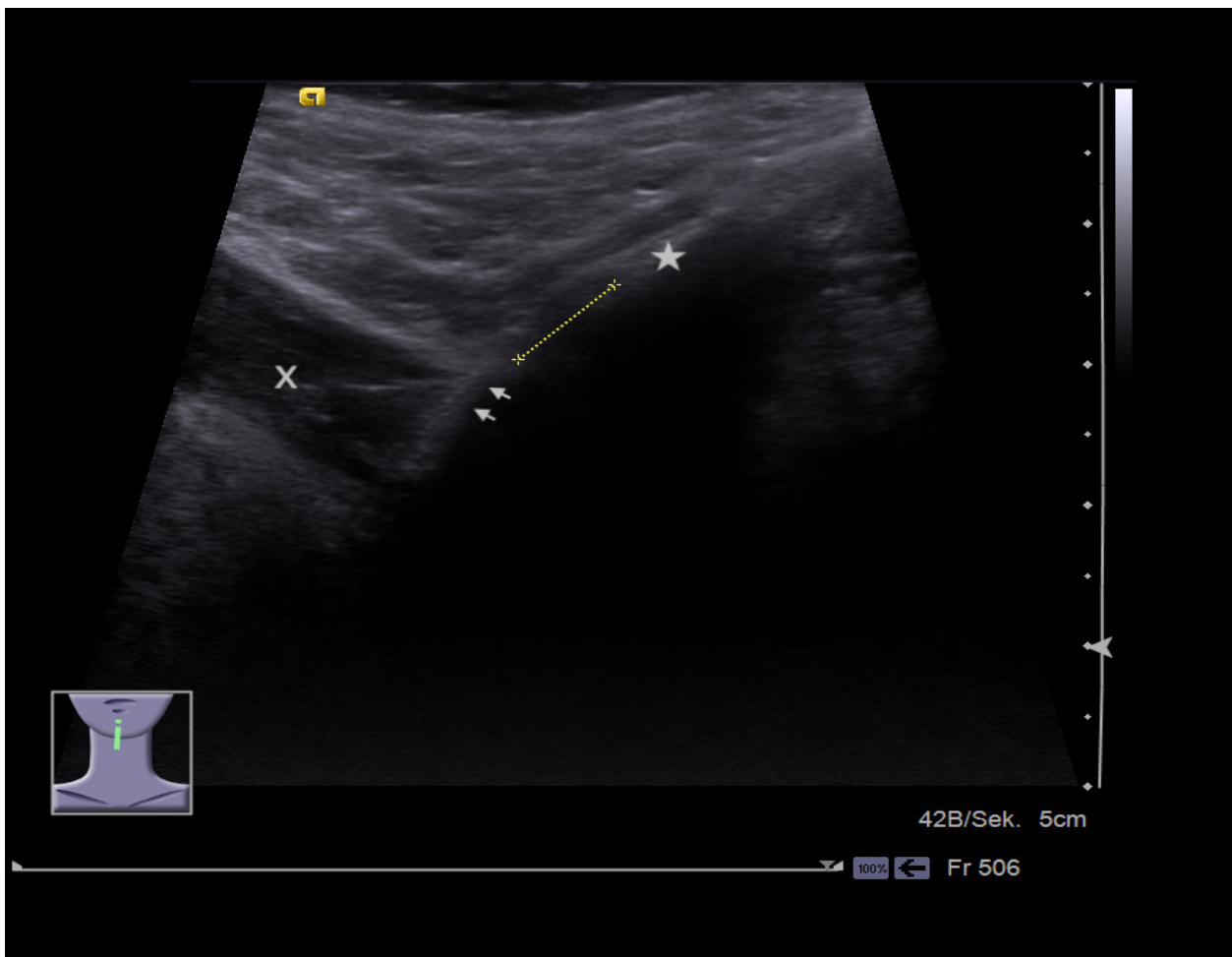
Zunächst versuchten wir das Platysma am kaudalen Rand des Kinns sichtbar zu machen. Von da aus konnten wir nun das subkutane Fettgewebe durch den Abstand von Platysma zu äußerer Hautschicht messen (Abb. 8).



**Abb. 8:** Darstellung des subkutanen Fettgewebes (SFT)  
**X:** M. geniohyoideus; **Pfeilspitzen:** Platysma; **Messung:** + - +

## Abstand des Os hyoideum zum Larynx

Der Schallkopf wurde zunächst vertikal in der Mittellinie des Zungengrundes angesetzt. Die Schallkopfmarkierung zeigte dabei nach kranial. Von hier aus wurde der Schallkopf weiter kaudal in Richtung Zungenbein geschoben. Gesucht wurde ein Schallfenster, in dem sowohl das Zungenbein, als auch der Übergang zum Larynx (Cartilago thyreoidea) gut sichtbar gemacht werden konnten (Abb. 9).



**Abb. 9:** Abstand des Os hyoideus zum Larynx (DHL)

**X:** M. geniohyoideus; **Pfeilspitzen:** Os hyoideum; **Stern:** Cartilago thyreoidea; **Messung:** + - +

## **Abmessungen der Tonsilla lingualis**

Die Tonsilla lingualis gehört zu den sekundären lymphatischen Organen des Körpers und ist als Teil des Waldeyer'schen Rachenrings, sog. „MALT“ (Reiß 2009), an der Immunabwehr beteiligt. Zu finden ist sie im Bereich posterior des Sulcus terminalis im Zungengrund.

Um die Mandel darstellen zu können, mussten wir zunächst im Ultraschall den Zungengrund abbilden. Dazu setzten wir den Ultraschallkopf horizontal oberhalb der Protuberantia laryngea auf.

Nun bewegten wir den Schallkopf, fixiert an der Protuberantia laryngea, nach oben und unten und konnten so verschiedene Schallfenster durchfächern.

Zwischen Larynx und Zungenbein kommt der Zungengrund zur Darstellung. In diesem Bereich wurde die unpaarige Zungengrundtonsille dokumentiert und an drei Stellen abgemessen. Dabei maßen wir die maximale Ausdehnung vom oberen bis unteren Pol (SGH). Vom oberen Pol aus, konnten wir nun auch die seitliche Ausdehnung der Tonsille in beide Richtungen messen (SGR/SGL).

## **Intima-Media-Dicke der Karotiden**

Der Ultraschall der Karotiden erfolgte getreu der S3-Leitlinie für die Untersuchung von Karotisstenosen (Eckstein, Kühnl et al. 2012) und den bereits etablierten Methoden von Liu et al. (Liu, Chu et al. 2007).

Zur Untersuchung der A. carotis communis wurde eine Schallfrequenz von 7 MHz gewählt. Somit konnte sowohl bei dünnen, als auch bei adipösen Patienten eine genaue Messung ermöglicht werden.

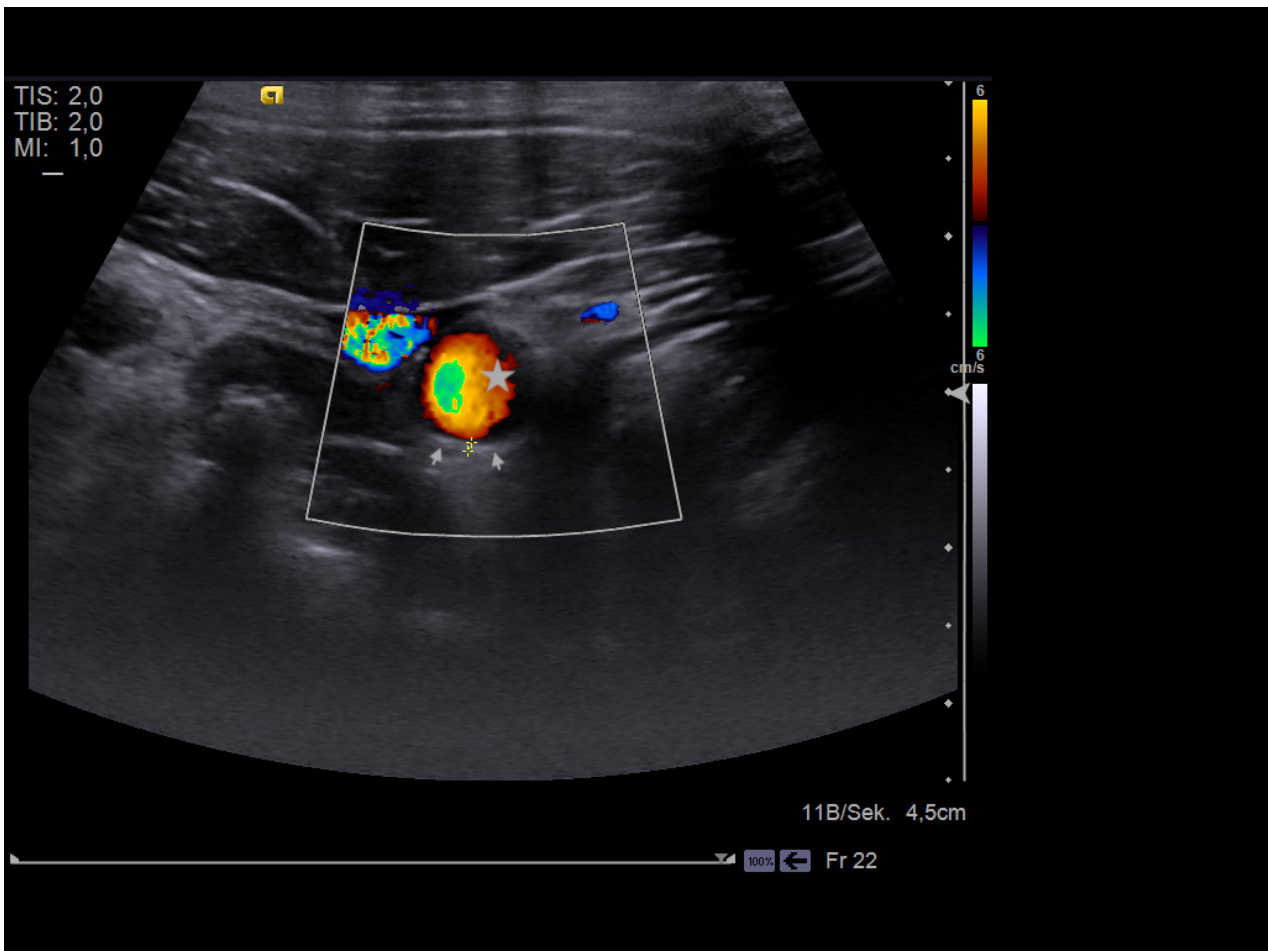
Der auf dem Rücken liegende Patient wurde zunächst aufgefordert, seinen Kopf nach links zu drehen. So konnte die rechtsseitige A. carotis exponiert werden. Der Schallkopf wurde nun in einem rechten Winkel zur Karotis nahezu horizontal aufgesetzt und farb-kodiert sonographiert. Von kaudal ausgehend wurde die A. carotis communis auf verschiedenen Ebenen dargestellt. Um eine gute

Vergleichbarkeit der Ergebnisse zu erreichen, wurde der Messpunkt 3 cm kaudal des Angulus mandibularis angelegt.

Nun konnte man in einem ausreichend minimierten Schallfenster die A. carotis communis und die V. jugularis interna erkennen. Die Unterscheidung beider Gefäße gelang anhand des Doppler-Signals und der geringeren Komprimierbarkeit der Arterie auf leichten äußeren Druck.

Das Schallfenster wurde soweit maximiert und der Dopplerfluss verringert, dass man die Wand der Arterie in ihrem Aufbau sehen konnte. Hier wurde nun der Abstand von der Intima zu dem äußeren Rand der Media gemessen (Abb. 10).

Diese Messung erfolgte auf beiden Seiten, wobei die linke A. carotis communis analog der rechtsseitigen Messung durch eine Kopfdrehung des Patienten nach rechts erleichtert wurde.

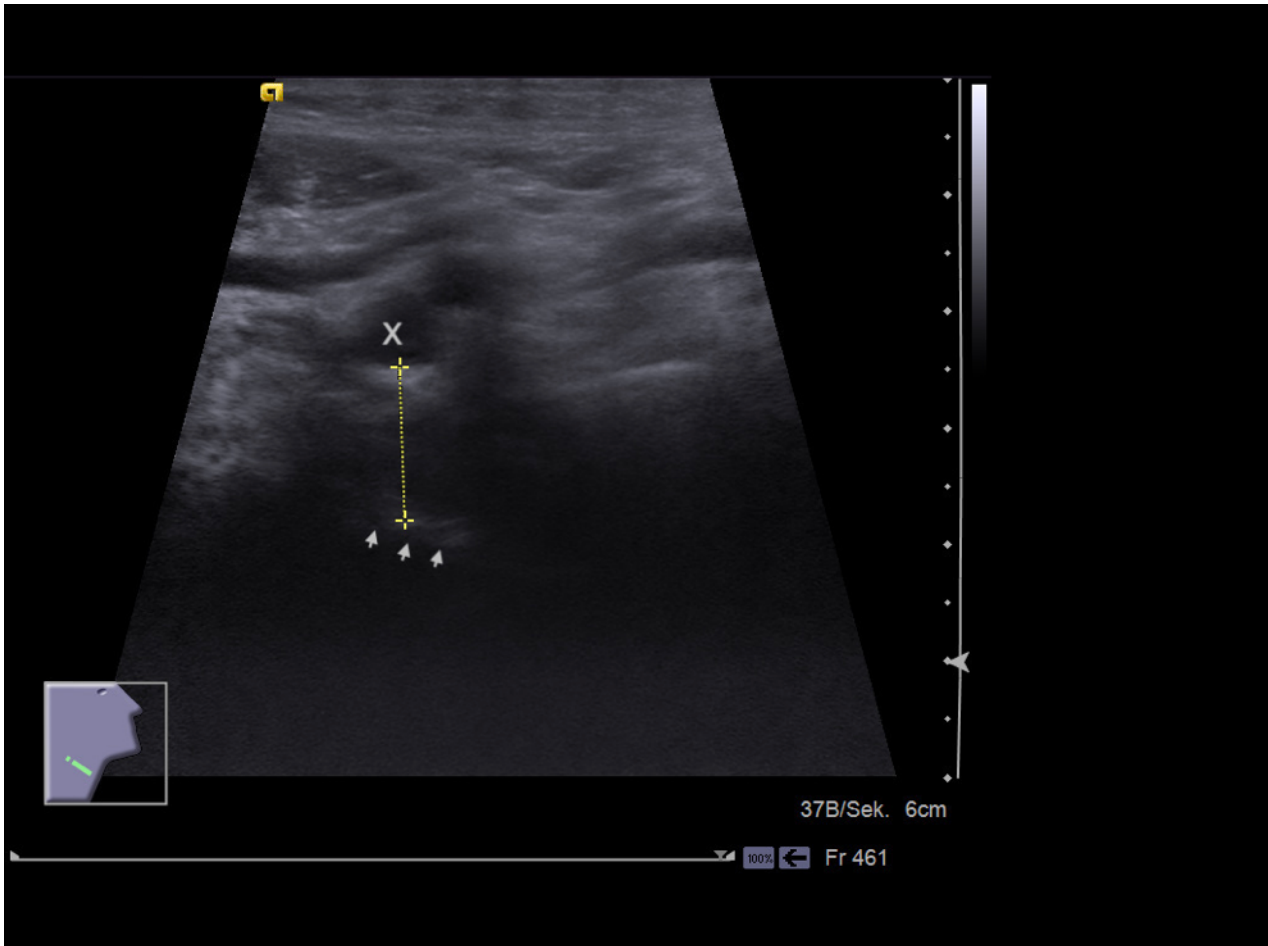


**Abb. 10:** Darstellung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (IMT)  
**Stern:** A. carotis Interna; **Pfeilspitzen:** Carotiswand; **Messung:** + - +

### Laterale pharyngeale Wanddicke

Zur standardisierten Darstellung der lateralen pharyngealen Wanddicke benutzten wir das seit 2007 erprobte Prinzip nach Liu, K.H. et al. (Liu, Chu et al. 2007). Zunächst wurde mit dem Ultraschallkopf die Arteria carotis communis sichtbar gemacht. Dabei musste der Patient seinen Kopf jeweils in die entgegengesetzte Richtung der untersuchten Seite drehen. Der 7 MHz Schallkopf wurde nun vertikal mit der Markierung nach kranial auf die A. carotis communis gesetzt und das Doppler-Signal aktiviert. Daraufhin wurde der Sensor nach kranial entlang der Arterie bis kurz vor das Os occipetale geschoben und die A. carotis interna identifiziert. Die laterale Wand des Pharynx konnte man nun durch eine echoreiche Linie ausfindig machen. Nun konnten wir den Abstand von der Wand der A.

carotis interna zu der Wand des Pharynx ausmessen (Abb. 11). Diese Messung wurde ebenfalls auf beiden Seiten durchgeführt.



**Abb. 11:** Darstellung der lateralen pharyngealen Wanddicke (LPWT)  
**X:** A. carotis Interna; **Pfeilspitzen:** Pharynxwand; **Messung:** + - +

### **3.3 Statistische Methoden**

#### ***Ethische Gewährleistung der Untersuchungen***

Vor dem Start der Studie wurde eine detaillierte Beschreibung der nötigen Versuchsanordnungen der Ethikkommission des Klinikums Rechts der Isar zur Prüfung übergeben und eine Genehmigung eingeholt (s. Anhang).

Jeder der Patienten wurde vor der Untersuchung über mögliche Risiken und Nebenwirkungen der sonographischen Untersuchung aufgeklärt. Dabei wurde jedem Probanden am Tag der Messungen ein standardisierter Informationsbogen übergeben. Dieser beinhaltete eine patientengerechte Beschreibung der Ziele der Studie, der Versuchsanordnungen und möglicher Nebenwirkungen der Untersuchungen.

#### ***Methodik***

Zur statistischen Auswertung wurden die Programme Microsoft Excel 2011 (Microsoft Corporation, Redmond, WS, USA; Version 14.0.0) und SPSS (Statistical Package for the Social Sciences software for Mac, Chicago, IL, USA; Version 25.0.0) benutzt. Diagramme wurden mit Hilfe des Programmes SPSS erstellt.

Die deskriptiven Daten wurden mittels absoluter und relativer Häufigkeit sowie Mittelwert ( $\bar{x}$ ) und zugehöriger Standardabweichung ( $\pm SD$ ) dargestellt.

Die sonographischen und anamnestischen Daten wurden einer unifaktoriellen Varianzanalyse (ANOVA) unterzogen. Dabei wurde ein  $p$ -Wert  $< 0,05$  als statistisch signifikant definiert. Als hoch signifikant galten  $p$ -Werte von  $< 0,01$ .

Zur Korrelationsanalyse wurde der Korrelationskoeffizient ( $r$ ) nach Spearman berechnet (1,0-0,8 = sehr starke Korrelation; 0,79-0,6 = starke Korrelation; 0,59-0,4 = moderate Korrelation; 0,39-0,2 = schwache Korrelation; 0,19-0,0 = sehr schwache Korrelation). Dieser wurde sowohl für parametrische als auch für nicht parametrische Daten angewandt.

## 4. Ergebnisse

### Patientenkollektiv

In unsere Studie wurden insgesamt 155 Probanden eingeschlossen.

Die Testgruppe beinhaltete 105 Patienten mit einem durchschnittlichen Alter von 55,8 Jahren (80 Männer, 25 Frauen), wobei 27 Patienten eine leichtgradige Schlafapnoe aufwiesen, 35 eine mittelgradige und 43 eine schwergradige OSA. Die Gruppe der gesunden Probanden bestand aus 25 Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 31,8 Jahren (11 Männer, 14 Frauen). Die Rhonchopathie-Gruppe beinhaltete 25 Personen mit einem Altersdurchschnitt von ebenfalls 31,8 Jahren (17 Männer, 8 Frauen).

Die fünf Gruppen zeigten sich hinsichtlich Alter ( $p < 0,001$ ) und Geschlechtszugehörigkeit ( $p = 0,006$ ) als signifikant unterschiedlich. Weiterhin konnten signifikante Unterschiede bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit bei BMI ( $p < 0,001$ ), Ergebnis im Epworth Sleepiness Scale ( $p < 0,001$ ), Halsumfang ( $p < 0,001$ ) und Mallampati-Grad ( $p = 0,003$ ) gefunden werden. Ein weiterer Unterschied zeigte sich im Nikotinkonsum der einzelnen Probanden ( $p = 0,029$ ). Bezüglich des Webblings ( $p = 0,791$ ), des Unterkiefervorschubs ( $p = 0,374$ ) und des Alkoholkonsums ( $p = 0,954$ ) wurden keine signifikanten Unterschiede hinsichtlich ihrer Gruppenzugehörigkeit gefunden. Tab. 10 zeigt eine detaillierte Übersicht über die Charakteristika der einzelnen Gruppen.



Tab. 10 Charakteristika der einzelnen Gruppen

Parameter	Kontrollgruppe	Rhoncho-pathie	leichtgra-dige OSA	mittelgra-dige OSA	schwergra-dige OSA	p- Werte
Anzahl der Patienten	25	25	27	35	43	
AHI (n/h $\pm$ SD)	3,4 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 1,5	9,9 $\pm$ 2,7	22,1 $\pm$ 4,8	49,0 $\pm$ 14,6	
Geschlecht (m/w)	11/14	17/8	17/10	26/9	37/6	0,001
BMI (kg/m <sup>2</sup> $\pm$ SD)	21,5 $\pm$ 2,2	26,0 $\pm$ 3,6	28,8 $\pm$ 5,5	28,9 $\pm$ 5,1	30,9 $\pm$ 14,4	<0,001
Halsumfang (cm $\pm$ SD)	35,2 $\pm$ 2,8	38,8 $\pm$ 3,7	41,8 $\pm$ 4,5	42,0 $\pm$ 5,2	43,9 $\pm$ 3,7	<0,001
ESS (Score $\pm$ SD)	4,9 $\pm$ 3,8	9,4 $\pm$ 3,6	9,3 $\pm$ 4,4	11,6 $\pm$ 5,0	8,3 $\pm$ 4,4	<0,001
Nikotinkonsum (pcky)	1,2 $\pm$ 2,4	1,2 $\pm$ 2,4	7,5 $\pm$ 12,0	15,0 $\pm$ 20,0	8,8 $\pm$ 13,7	<0,001
<b>OSA</b> obstruktive Schlafapnoe, <b>SD</b> Standardabweichung, <b>BMI</b> Body Mass Index, <b>ESS</b> Epworth Sleepiness Scale, <b>AHI</b> Apnoe-Hypopnoe-Index						

Beim Vergleich der Gruppen untereinander, konnten bei mehreren Messwerten statistisch signifikante Korrelationen mit der Gruppenzugehörigkeit festgestellt werden. Mit dem Schweregrad der Schlafapnoe zeigten sich moderate Korrelationen bei den Werten BMI ( $r=0,571$ ;  $p<0,001$ ), Halsumfang ( $r=0,538$ ;  $p<0,001$ ) und Alter der Probanden ( $r=0,413$ ;  $p<0,001$ ). Mäßige Korrelationen fielen beim Vergleich des Mallampati-Grades ( $r=0,279$ ;  $p=0,001$ ) und des Alters ( $r=0,283$ ;  $p<0,001$ ) auf. Bei der Auswertung der Polysomnographien konnten wir eine starke Korrelation des nächtlichen SpO<sub>2</sub>-Abfalls <90%, dem sog. t90-Wert, mit dem Schweregrad der OSA feststellen ( $r=0,791$ ;  $p<0,001$ ). Auch die Arousalhäufigkeit stieg signifikant mit der Schwere einer OSA an ( $r=0,388$ ;  $p<0,001$ ).

## Sonographische Untersuchungen

Bei der univariablen Varianzanalyse der sonographischen Messungen konnten wir bei mehreren Messwerten signifikante Unterschiede bezüglich der Gruppenzugehörigkeit der Probanden feststellen.

So zeigten sich statistisch signifikante Differenzen zwischen den Gruppen beim Abstand der beiden Aa. linguales ( $p < 0,001$ ), dem Abstand zwischen Os hyoideum und Larynx ( $p = 0,002$ ), dem vertikalen Zungendurchmesser ( $p = 0,003$ ) und der Dicke des subkutanen Fettgewebes ( $p < 0,001$ ). Ebenfalls signifikant waren die Unterschiede bei den jeweils beidseitigen Messungen der lateralen pharyngealen Wanddicke (*re.*:  $p = 0,001$ ; *li.*:  $p = 0,002$ ) bzw. der Intima-Media-Dicke der A. carotis interna (*re.*:  $p < 0,001$ ; *li.*:  $p < 0,001$ ).

Der horizontale Durchmesser der Zunge ( $p = 0,071$ ) und der vertikale Durchmesser der Tonsilla lingualis ( $p = 0,089$ ) zeigten einen Trend zur Signifikanz. Weitere Angaben zu den sonographischen Messungen finden sich in Tab. 11.

Tab. 11 Sonographische Messwerte der einzelnen Gruppen

Parameter	Kontrollgruppe	Rhinochopathie	leichtgradige OSA	mittelgradige OSA	schwergradige OSA	p- Werte
Distanz Aa. linguales	20,1 ± 2,8	21,6 ± 3,6	22,8 ± 4,0	24,2 ± 4,3	24,6 ± 5,1	<0,001
Breite M. geniohyoideus	23,0 ± 5,1	24,5 ± 5,2	21,4 ± 4,1	22,6 ± 4,8	22,1 ± 5,1	0,205
Dicke M. geniohyoideus	7,9 ± 2,3	9,0 ± 2,5	9,2 ± 2,4	8,7 ± 2,1	9,1 ± 2,0	0,265
Länge M. geniohyoideus	54,4 ± 9,4	49,4 ± 8,1	51,5 ± 8,8	54,4 ± 8,4	53,8 ± 10,2	0,197
Distanz Hyoid - SK	12,1 ± 2,6	13,5 ± 3,7	15,1 ± 2,9	15,7 ± 4,8	15,3 ± 3,8	0,002
Zungenbreite	37,1 ± 5,5	36,6 ± 3,5	38,6 ± 5,3	39,5 ± 5,1	39,7 ± 5,8	0,071
Zungentiefe	35,5 ± 6,1	37,9 ± 6,6	35,0 ± 5,7	32,7 ± 5,5	32,7 ± 5,2	0,003
Dicke Pharynxwand re	7,6 ± 3,3	8,2 ± 2,2	8,5 ± 3,0	10,4 ± 3,3	9,7 ± 2,5	0,001
Dicke Pharynxwand li	7,5 ± 2,5	7,9 ± 2,7	9,3 ± 2,3	9,8 ± 3,0	9,8 ± 3,0	0,002
Intima Media Dicke Carotis re	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	<0,001
Intima Media Dicke Carotis li	0,6 ± 0,2	0,6 ± 0,2	0,8 ± 0,3	0,9 ± 0,3	0,8 ± 0,3	<0,001
Angaben immer in mm ± SD <b>SK</b> Schildknorpel, <b>SD</b> Standardabweichung, <b>OSA</b> obstruktive Schlafapnoe						

In der Sonographie wurden in unserer Patientenpopulation mehrere aussagekräftige Korrelationen bezüglich der Gruppenzugehörigkeit gefunden.

So vergrößerte sich der Abstand zwischen den beiden Aa. linguales von durchschnittlich 20,1mm ( $\pm 2,8$ ) in der Kontrollpopulation zu einem Abstand von durchschnittlich 24,6mm ( $\pm 5,1$ ) in der Gruppe mit schwerer OSA ( $r=0,369$ ;  $p<0,001$ ). Auch bei der lateralen pharyngealen Wanddicke konnten beidseits mäßige Korrelationen mit der Gruppenzugehörigkeit festgestellt werden (*re.*:  $r=0,335$ ;  $p<0,001$  *li.*:  $r=0,320$ ;  $p<0,001$ ). Ähnliche Veränderungen fielen bei der Intima-Media-Dicke der beidseitigen Aa. carotis internae auf (*re.*:  $r=0,358$ ;  $p<0,001$  *li.*:  $r=0,362$ ;  $p<0,001$ ).

Die Dicke des subkutanen Fettgewebes änderte sich um ca. 1mm von durchschnittlich 1,5 mm

( $\pm 0,8$ ) in der Kontrollgruppe zu einer Dicke von 2,6 mm ( $\pm 1,2$ ) in der Gruppe mit schwerer Schlafapnoe ( $p=0,394$ ;  $p<0001$ ).

Auffallend war zudem die inverse Korrelation des vertikalen Zungendurchmessers bezogen auf die Gruppenzugehörigkeit. Hier fiel der durchschnittliche Messwert von durchschnittlich 35,4 mm ( $\pm 6,1$ ) in der Kontrollgruppe auf einen durchschnittlichen Wert von 32,7 mm ( $\pm 5,2$ ) in der Gruppe mit schwergradiger Schlafapnoe ab ( $r=-0,229$ ;  $p=0,004$ ).

Die sonographischen Ergebnisse für den Abstand zwischen Os hyoideum und Larynx ( $r=0,285$ ;  $r<0,001$ ) bzw. für den horizontalen Zungendurchmesser ( $r=0,261$ ,  $p=0,001$ ) lieferten nur schwache Korrelationen. Weitere Messwerte finden sich in Tab. 12.

Tab. 12 Korrelationsanalyse der sonographischen Ergebnisse

Parameter	Kontrolle (n=25)	Rhinchopathie (n=25)	OSAS 3 (n=43)	p-Wert	r-Wert
DLA	20,1 ( $\pm 2,8$ )	21,7 ( $\pm 3,6$ )	24,6 ( $\pm 5,1$ )	<0,001	0,369
GMW	23,0 ( $\pm 5,1$ )	24,5 ( $\pm 5,2$ )	22,1 ( $\pm 5,1$ )	0,205	-0,118
GMT	7,9 ( $\pm 2,3$ )	9,0 ( $\pm 2,5$ )	9,1 ( $\pm 2,0$ )	0,265	0,150
GML	54,4 ( $\pm 9,4$ )	49,4 ( $\pm 8,1$ )	53,8 ( $\pm 10,2$ )	0,197	0,069
DHL	12,1 ( $\pm 2,6$ )	13,5 ( $\pm 3,7$ )	15,3 ( $\pm 3,8$ )	0,002	0,285
HTT	37,1 ( $\pm 5,5$ )	36,6 ( $\pm 3,5$ )	39,7 ( $\pm 5,8$ )	0,071	0,261
VTT	35,4 ( $\pm 6,1$ )	38,0 ( $\pm 6,6$ )	32,7 ( $\pm 5,2$ )	0,003	-0,229
LPWT re	7,6 ( $\pm 3,4$ )	8,2 ( $\pm 2,2$ )	9,7 ( $\pm 2,5$ )	0,001	0,335
LPWT li	7,5 ( $\pm 2,6$ )	7,9 ( $\pm 2,7$ )	9,8 ( $\pm 3,1$ )	0,002	0,320
IMT re	0,6 ( $\pm 0,2$ )	0,6 ( $\pm 0,2$ )	0,8 ( $\pm 0,3$ )	<0,001	0,358
IMT li	0,6 ( $\pm 0,2$ )	0,7 ( $\pm 0,2$ )	0,8 ( $\pm 0,3$ )	<0,001	0,362
SFT	1,5 ( $\pm 0,8$ )	1,5 ( $\pm 1,0$ )	2,6 ( $\pm 1,2$ )	<0,001	0,394
SGH	26,0 ( $\pm 4,5$ )	26,1 ( $\pm 4,7$ )	24,3 ( $\pm 3,8$ )	0,089	-0,152
Angaben immer in mm $\pm$ SD					

## 5. Diskussion und Ausblick

Im Rahmen unserer klinischen Studie konnten anhand einer großen Studienpopulation erstmalig umfangreiche sonographische Daten zu anatomischen Landmarken bei Patienten mit OSA erfasst werden. Dabei war es uns möglich, signifikante Unterschiede in Bezug auf anamnestische und sonographische Parameter zwischen der Testgruppe (OSA-Patienten) auf der einen Seite und Kontrollgruppe bzw. Rhonchopathie-Gruppe auf der anderen Seite zu erheben.

Bei der Auswertung anamnestischer Daten erhielten wir zu anderen Studien konforme Ergebnisse. Allgemein bekannt ist, dass Patienten mit Schlafapnoe einen erheblich höheren BMI aufweisen, als eine vergleichbare Kontrollkohorte an gesunden Probanden (Walther and Bardenheuer 2001). Analog zu den bekannten Studien konnten auch wir einen deutlichen Anstieg des BMI bezogen auf die Schwere der Schlafapnoe nachweisen ( $r=0,571$ ;  $p<0,001$ ). Innerhalb der Kontrollgruppen war dieser Unterschied nicht festzustellen (beide Durchschnitts-BMI bei 21,5 kg/m<sup>2</sup>). Ähnliche Korrelationen konnten wir für das Alter der Patienten ( $r=0,413$ ;  $p<0,001$ ), deren Halsumfang ( $r=0,538$ ;  $p<0,001$ ) und den Nikotinkonsum ( $r=0,473$ ;  $p=0,029$ ) finden. Auch diese unterschieden sich in der Kontrollgruppe nicht.

Grundlage für die Auswahl der sonographischen Messparameter waren anatomische Strukturen der oberen Atemwege, die eine entscheidende Rolle bei der Genese der Schlafapnoe spielen und damit Ansatzpunkte für zukünftige chirurgische Therapiemöglichkeiten bieten.

So untersuchten wir verschiedene Distanzen an der Zunge, die uns ermöglichen, das Zungenvolumen bzw. deren Beschaffenheit annähernd darzustellen (Breite und Tiefe der Zunge, Distanz zwischen beiden Aa. linguales, Größe der Tonsilla lingualis). Auch einige chirurgische Verfahren, wie z.B. eine Zungenkörperreduktion, setzen hier an. Ziel ist es dabei, eine bessere Durchgängigkeit der oberen Atemwege herzustellen (Vicini and Montevecchi 2019).

Seit vielen Jahren wird zur operativen Therapie der Schlafapnoe eine sog. Hyoidsuspension durchgeführt, also eine Verkürzung des Abstandes zwischen Zungenbein und Mandibula (Stuck, Neff et al. 2005) (Verse, Wenzel et al. 2015). Diese Distanz wird anatomisch durch den Längsdurchmesser des M. geniohyoideus dargestellt, der der Mandibula entspringt und am Os hyoideum ansetzt. Er dient zur Stabilisierung des Zungenbeines und zieht es beim Schluckakt nach vorne. Liegt das Volumen dieses Muskels deutlich über dem Populationsdurchschnitt, kann dies zu einer Einengung des retrolingualen Raumes und damit zu einer höhergradigen Ausprägung der OSA führen.

Ebenso untersuchten wir den Abstand zwischen Zungenbein und Larynx (Cartilago thyreoidea). Wie auch schon bei der Ausmessung des M. geniohyoideus richtete sich der Fokus hier auf eine mögliche Einengung des retrolingualen Raumes und damit einer konsekutiven Verminderung des Atemwegsvolumens. Mehrere Studien konnten bereits einen signifikanten Zusammenhang zwischen der Zungenbeinposition und einer Reduktion des Atemwegsvolumens feststellen (Jiang 2016) (Petrisor, Dirzu et al. 2019). Auch hier wird therapeutisch eine Hyoidthyroidsuspension durchgeführt. Durch den Zug des Os hyoideum nach vorne ändert sich die Position des Os hyoideum im oberen Atemtrakt, sodass eine vermehrte Durchgängigkeit der oberen Atemwege erreicht wird (den Herder, van Tinteren et al. 2005).

Ein weiterer wichtiger Parameter ist die seitliche pharyngeale Wanddicke, die eine der Hauptursachen für einen verengten oberen Atemweg darstellt. Meist ist dies durch Fettablagerungen bei adipösen Patienten oder durch kraniofaziale Dysmorphien (z.B. bei Asiaten) bedingt (Heiser and Eckert 2019) (Degache, Sforza et al. 2013) (Stadler, McEvoy et al. 2009). Hier setzen mehrere operative Strategien mit dem Ziel an, die Pharynxwanddicke zu reduzieren und so die rezidivierenden Obstruktionen während des Schlafs zu verhindern (z.B. Expansions-Sphinkter-Pharyngoplastik) (Pang, Pang et al. 2016).

Für einige unserer Messwerte liegen Vergleichswerte anderer Studien vor. So konnten bereits mehrere Forschungsgruppen belegen, dass es zwischen dem Ausmaß der Zungenmuskulatur und dem Schweregrad einer OSA einen signifikanten Zusammenhang gibt. Kim et al. und Schwab et al. konnten mittels MRT Diagnostik erhebliche Unterschiede in der Verteilung von Zungenfettgewebe und Zungengröße bei übergewichtigen Probanden, gesunden Probanden und an OSA erkrankten Patienten beobachten (Kim, Keenan et al. 2014) (Schwab, Pasirstein et al. 2006). Dabei wies die OSA-Gruppe das größte Zungenvolumen auf. Weng et al. beobachteten mittels eines tragbaren Ultraschallgerätes, dass es während der Hypopnoe-Phasen zu einer Verdickung der Zungenmuskulatur und einer Verschiebung des maximalen Zungendurchmessers nach inferior und posterior kommt (Weng, Chen et al. 2017). Mit durchschnittlichen Werten von 39,5 mm in der Gruppe mit schwergradigem OSA und 37,1 mm in der Kontrollgruppe konnten wir eine Verbreiterung der Zunge bei Patienten mit OSA bestätigen. Wir vermuten, dass es durch die Größenzunahme der Zunge auf der einen Seite zu einer relevanten Einengung der oberen Atemwege kommt. Gerade beim Zurückfallen der Zunge während der nächtlich reduzierten Muskelspannung kann sich hier eine vergrößerte Zunge negativ auf den Atemfluss auswirken. Auf der anderen Seite trägt die Fettvermehrung in der Zungenbinnenstruktur dazu bei, dass der muskuläre Tonus der Zunge abgeschwächt wird (Kim, Keenan et al. 2014). Es kann somit nicht mehr genügend Kraft aufgewandt werden, um den negativen intrathorakalen bzw. intratrachealen Druck während der nächtlichen Inspirationsphase entgegenzuwirken. Ein Zurückfallen der Zunge und eine darauf folgende Obstruktion der oberen Atemwege ist die Konsequenz.

In ähnlicher Weise lassen sich auch die Ergebnisse von Lahav et al. und Bilici et al. interpretieren, die analog zu unseren Daten eine Distanzvergrößerung der beiden zungenversorgenden Aa. linguales bei Patienten mit Schlafapnoe feststellen konnten (Bilici, Engin et al. 2017) (Lahav, Rosenzweig et al. 2009). Eine gleichzeitige Verbreiterung der Zunge parallel zu der Distanzvergrößerung der Arterien ist anzunehmen.

In der Genese der Schlafapnoe spielt die Position des Zungenbeins eine tragende Rolle. Es ist für den Schluckakt unerlässlich und bestimmt die Durchgängigkeit der oberen Atemwege. Jiang et al. konnten beweisen, dass es eine signifikante Korrelation zwischen der Hyoidposition (hier vor allem der Abstand zwischen Hyoid und hartem Gaumen bzw. Hyoid und Unterkiefer) und dem Atemwegsvolumen gibt (Jiang 2016). Zu ähnlichen Ergebnissen kamen auch Petrisor et al. und Zhou et al. (Petrisor, Dirzu et al. 2019) (Zhou, Wang et al. 2019). Dabei ist es vor allem von Relevanz, ob und in wie weit das Zungenbein nach posterior verlagert ist und damit den Atemweg blockiert (den Herder, van Tinteren et al. 2005). Ein geeigneter sonographischer Messwert für die Position des Zungenbeins ist der Abstand zwischen der Spina mentalis des Unterkiefers und dem Hyoid (entsprechend der Länge des M. geniohyoideus). Hier konnten wir mit einer durchschnittlichen Länge von 52 mm im Vergleich zu den Messwerten von Lahav et al. annähernd gleiche Werte erzielen (Hofauer, Knopf et al. 2019) (Lahav, Rosenzweig et al. 2009).

Der Abstand zwischen Hyoid und Larynx ist ein weiterer Parameter, der die Hyoidposition bestimmt. Hier zeigte sich eine beträchtliche Erweiterung des Abstandes zwischen den Kontrollen und den OSA Patienten ( $r=0,285$ ;  $p=0,002$ ).

Bereits 2007 konnten Liu et al. mittels Ultraschalldiagnostik zeigen, dass eine vergrößerte laterale pharyngeale Wanddicke signifikant mit der Ausprägung der obstruktiven Schlafapnoe korreliert ( $r=0,37$ ;  $p<0,001$ ) (Liu, Chu et al. 2007). Zudem erwiesen sich die Ergebnisse der Ultraschalluntersuchung im Vergleich zu einer umfangreichen MRT-Diagnostik des Halsbereiches als durchaus valide (Liu, Chu et al. 2007) (Zha, Qiao et al. 2008). Diese Erkenntnisse konnten im Verlauf von Bilici et al. bestätigt und um weitere Daten ergänzt werden (Bilici, Engin et al. 2017). Unsere Messwerte zeigten ebenfalls eine deutliche Größenzunahme der Pharynxwand von durchschnittlich 7,5 mm bei den Kontrollen auf 9,8 mm in der Gruppe mit schwergradigem OSA ( $r=0,32$ ;  $p<0,001$ ). Diese Daten untermauern die bekannten Theorien, nach denen es bei dieser anatomischen Verengung (meist durch Fettablagerungen bei adipösen Patienten oder durch



kraniofaziale Dismorphien) bereits bei hohen luminalen Drücken oberhalb des Atmosphärendrucks zu einer relevanten Obstruktion der oberen Atemwege kommt (Heiser and Eckert 2019). Ein Offenhalten der Atemwege bei negativem intrathorakalem Druck ( $-5 \text{ cmO}_2$ ), wie er während der inspiratorischen Phasen des Schlafes auftritt, ist somit vollkommen unmöglich - eine OSA ist die Folge.

Die hier erwähnten Studien von Bilici et al. und Liu et al. konzentrierten sich bei ihren Untersuchungen bisher hauptsächlich auf muskuläre Untersuchungsparameter, wie der lateralen pharyngealen Wanddicke und den Abmessungen des M. geniohyoideus. Die Ergebnisse aus anderen Studien zur Intima-Media-Dicke der A. carotis interna (Trojova, Kozarova et al. 2018) (Kim, Mohler et al. 2017) legen jedoch nahe, dass es einen Zusammenhang zwischen der Intima-Media-Dicke der A. carotis interna und der Ausprägung einer OSA gibt (Schulz, Grebe et al. 2006). Am ehesten kommt dies durch eine endotheliale Dysfunktion zustande, die je nach Schwere einer OSA unterschiedlich ausgeprägt ist (Schulz, Grebe et al. 2006)..

So konnte eine Forschungsgruppe um Cekic, Selcuk et al. Sogar einen Zusammenhang der obstruktiven Schlafapnoe mit Veränderungen in der retrobulbären Durchblutung nachweisen (Cekic, Selcuk et al. 2018). Ob und wie weit diese Ergebnisse in kausalem Zusammenhang mit der Entwicklung einer Schlafapnoe stehen oder nur ein Symptom der häufig gleichzeitig vorliegenden Adipositas sind (ähnlich können auch die Messwerte für die Dicke des subkutanen Fettgewebes gedeutet werden), sollen weitere Studien zeigen. Nichtsdestotrotz ließen sich die Ergebnisse von Kim et al. durch unsere Untersuchungen reproduzieren. Bei erfüllttem Signifikanzkriterium ( $p < 0,001$ ) stieg die Intima-Media-Dicke der A. carotis interna beidseitig von durchschnittlich 0,6 mm in der Kontrollgruppe auf 0,9 mm in der Gruppe mit schwergradiger OSA an ( $r = 0,350$ ). In der Gruppe mit den Rhinopathie Patienten konnte kein Anstieg der Gefäßdicke ermittelt werden, Die Ergebnisse gleichen hier nahezu denen der gesunden Probanden. Da jedoch auch in dieser Gruppe analog zu den OSA-Gruppen ein erhöhter BMI vorlag, kann man annehmen, dass die Zunahme der Intima-Media-

Dicke nicht einzig mit dem Gewicht der OSA Patienten korreliert, sondern dass die Krankheit selber einen erheblichen Einfluss auf die Struktur der Gefäßwand hat.

Methodisch gliederten sich die oben beschriebenen Untersuchungs-Modelle in eine Test- und eine Kontrollgruppe. Hierauf basierten auch hauptsächlich die statistischen Auswertungen.

Wir verfolgten allerdings noch einen neuen Ansatz, indem wir eine weitere Gruppe hinzufügten. Diese sog. Rhonchopathie-Gruppe beinhaltete Patienten, die durch eine Polysomnographie als „gesund“ eingestuft wurden, jedoch ein ausgeprägtes nächtliches Schnarchen aufwiesen.

BMI, Alter, Halsumfang und Ergebnis im ESS unterschieden sich in diesen beiden Kontrollgruppen signifikant und korrelierten jeweils mit der Gruppenzugehörigkeit.

So näherten sich diese Parameter aus der Rhonchopathie-Gruppe sogar denen aus der Gruppe mit OSA-Patienten an. Vor allem der Einfluss des Körpergewichtes auf die Entwicklung eines nächtlichen Schnarchens scheint also auch hier beträchtlich zu sein. Diese Ergebnisse stehen analog zu denen anderer Forschungsgruppen (Zou, Song et al. 2019) (Huang, Qi et al. 2018).

Pathophysiologisch zeichnet sich das primäre Schnarchen durch inspiratorisches Flattern des weichen Gaumens aus (Crönlein, Galetke et al. 2017). Dennoch ist auch davon auszugehen, dass es häufig zu einer geringgradigen Verengung der oberen Atemwege und damit zu einem erhöhten Atemwegswiderstand kommt. Die Übergänge in eine OSA sind dabei häufig fließend, wenn auch nicht obligat (Rowley 2020).

Ähnlich lassen sich daher auch unsere sonographischen Messwerte interpretieren. So konnten wir als erste Forschungsgruppe mehrere Strukturveränderungen der oberen Atemwege nachweisen, die in der Genese der Rhonchopathie eine entscheidende Rolle spielen.

So zeigte sich im Vergleich zur Kontrollgruppe eine deutliche Volumenzunahme der lateralen pharyngealen Wand. Dabei lagen die Messwerte der Rhonchopathie-Gruppe zwischen Kontroll- und Testgruppe.

In gleicher Weise verhielten sich sowohl die Abmessungen des M. geniohyoideus (Breite und

Höhe), als auch der Abstand beider Aa. linguales und die Distanz zwischen Os hyoideum und Larynx.

Zusammenfassend muss man davon ausgehen, dass es bei der Rhonchopathie zu ähnlichen morphologischen Veränderungen wie bei der OSA kommt. Es scheint, wie bereits oben beschrieben, häufig ein Übergangszustand zwischen gesundem Schlaf und Schlafapnoe zu sein. Inwiefern sich eventuell weitere Faktoren auf diesen Prozess auswirken, bleibt in weiteren Studien zu überprüfen.

Bei der Erstellung unserer Studie achteten wir auf eine möglichst homogene Verteilung der Studienteilnehmer in die einzelnen Gruppen. Bei insgesamt 155 Studienteilnehmern konnten wir in jede der fünf Gruppen mindestens 25 Probanden einschließen mit einer leichten Häufung in der Gruppe mit schwergradigem OSA. Die Auswahl der Patienten erfolgte per Zufallsstichprobe. Alle Untersuchungen wurden dabei von derselben Person durchgeführt. Diese wurde für alle Ergebnisse der PSG-Untersuchungen verblindet. Wir konnten so eine deutliche Reduktion der Fehlerwahrscheinlichkeit erreichen und die Messungen standardisieren. Eine Verzerrung der Studienergebnisse im Sinne eines Rosenthal-Effekts konnten wir ebenso vermeiden.

Bei der anamnestischen Begutachtung stützten wir uns auf den bereits klinisch häufig erprobten ESS. Gerade in der prädiktiven Einschätzung einer schweren Schlafapnoe hat dieser Test in anderen Studien eine gute Reliabilität gezeigt und liegt zudem in standardisierter Form vor (Hums 2009). Einschränkungen in der Beurteilbarkeit des ESS ergaben sich gelegentlich durch Verständnis- bzw. Verständigungsschwierigkeiten (Analphabetismus, Unkenntnis der deutschen Sprache, Alter) und durch Presbyopie. Da der ESS ein Fragebogen mit Selbsteinschätzungscharakter ist, kann gewiss nicht immer davon ausgegangen werden, dass die angegebenen Werte den tatsächlichen Schlafeinschränkungen entsprachen. So bewertet z.B. ein Patient, der an starken Depressionen leidet seine Schlafqualität schlechter, als sie in Wirklichkeit ist. Diese Fehler könnten zu einer geringen Verzerrung der Ergebnisse geführt haben.

Die weitere Anamnese hing erheblich von der Mitarbeit bzw. dem Erinnerungsvermögen des Patienten ab. Häufig konnten die Patienten keine genauen Angaben über ihre bisherigen Diagnosen

und die Medikation machen. Auch die Selbsteinschätzung von Alkohol- und Nikotinkonsum unterlag einer möglichen Unsicherheit. Eine Verfälschung der Ergebnisse durch falsche Angaben ist somit nicht eindeutig auszuschließen.

Bezüglich der weiteren körperlichen Untersuchungen konnten wir eine weitgehende Standardisierung der Methoden erreichen, indem wir gebräuchliche Scores verwendeten. So analysierten wir die Tonsillengröße mittels Friedman-Score und die Durchgängigkeit der oberen Atemwege mittels Mallampati-Score. Ferner ließen sich die Parameter Webbing und Unterkieferprotrusion mittels einfacher Abstandsmessung erheben. Alle Untersuchungstools sind klinisch erprobt und Teil der Standarddiagnostik (Friedman, Ibrahim et al. 2004) (Kumar, Schroeder et al. 2014) (Pavelka 2013). Bei all unseren Untersuchungen achteten wir auf eine gute Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Dies konnten wir durch die Standardisierung der Messpunkte erreichen (s. Methodenteil). Nur bei wenigen Probanden mussten wir von diesen Standard-Punkten abweichen.

Negativ ließe sich sicherlich bewerten, dass wir alle Messungen nur ein einziges Mal ausführten. Eine repetitive Messung eines Wertes, z.B. durch dreimalige Messung, hätte die Signifikanz einiger Werte erhöht und Fehlerquellen reduziert. Das enge Zeitfenster nach einer Polysomnographie verhinderte hier jedoch eine mehrmalige Messung. So verzichteten wir bereits vor der Studie auf dieses Vorgehen.

Weiterhin konnten wir den Weichgaumen, ein gewichtiger Faktor in der Genese der Schlafapnoe, sonographisch nicht ausreichend darstellen. Dies lag vor allem an den umgebenden luftgefüllten Bereichen und anatomischen Strukturen, die eine Vermessung unmöglich machten. Dies betreffend kann die Sonographie also nur eingeschränkt für weitere Studien empfohlen werden (Hofauer, Knopf et al. 2019).

## 6. Schlussfolgerung

In unserer klinischen Studie zu anatomischen Landmarken bei OSA-Patienten konnten erstmals mittels Ultraschall vielfältige anatomische Prädiktoren für die Entstehung der OSA anhand einer großen Studienpopulation untersucht werden.

Insgesamt liegen der Studie anamnestische und sonographische Daten von 155 Probanden aus Testgruppe, Rhonchopathie- und Kontrollgruppe zu Grunde.

Wir konnten zwischen den einzelnen Gruppen deutliche und statistisch signifikante Unterschiede bezüglich klinischer Risikofaktoren der OSA finden (BMI, Nikotinkonsum, Halsumfang). Auch bei den sonographischen Parametern ließen sich deutliche Differenzen zwischen den einzelnen Gruppen feststellen (z.B. der Abstand der beiden Aa. linguales). Außerdem konnte durch eine Korrelationsanalyse der sonographischen Testparameter belegt werden, dass einige Messwerte in signifikanter Ausprägung mit der klinischen Manifestation einer OSA zusammenhängen. Von klinischer Relevanz ist hier vor allem der Abstand der beiden Aa. linguales, die laterale pharyngeale Wanddicke und der Abstand zwischen Schildknorpel und Zungenbein.

Hinsichtlich der Prädiktion einer möglichen Schlafapnoe scheinen hier hauptsächlich die Parameter aufschlussreich zu sein, die in größerem Maße mit einer Funktionseinschränkung der Zungenmuskulatur (Abstand der beiden Aa. linguales) und mit einer Einengung des oberen pharyngealen Raumes zusammenhängen.

Die Aufgabe kommender Studien wird sein, konservative und operative Therapieverfahren in die Analyse einzuschließen und damit eine genauere Prädiktion hinsichtlich des Therapieerfolges bzw. des positiven oder negativen Vorhersagewertes zu ermöglichen.

## 7. Abbildungsverzeichnis

Abb. 1	Schlafstadien
Abb. 2	Mallampati Score
Abb. 3	Darstellung des Webblings
Abb. 4	Friedman Score
Abb. 5.1	Darstellung der Breite bzw. Dicke des M. geniohyoideus (GMW/GMT)
Abb. 5.2	Darstellung der Länge des M. geniohyoideus (GML)
Abb. 6.1	Darstellung des horizontalen Durchmessers des M. genioglossus (HTT)
Abb. 6.2	Darstellung des vertikalen Durchmessers des M. genioglossus (VTT)
Abb. 7	Abstand der beiden Aa. Linguales (DLA)
Abb. 8	Dicke des subkutanen Fettgewebes
Abb. 9	Abstand des Os hyoideum zum Larynx (DHL)
Abb. 10	Darstellung der Intima-Media-Dicke der A. carotis communis (IMT)
Abb. 11	Darstellung der lateralen pharyngelaen Wanddicke (LPWT)

## 8. Tabellenverzeichnis

Tab. 1	Definition des Schlafes
Tab. 2	Schlafstörungen
Tab. 3	Haupt- und Nebenbefunde der OSA
Tab. 4	Komplikationen und Folgeerkrankungen der OSA
Tab. 5	Diagnosegruppen der OSA
Tab. 6	Ableitungen von Biosignalen während einer PSG
Tab. 7	Schweregrade der OSA
Tab. 8	Testgruppenverteilung
Tab. 9	PSG-Kanäle
Tab. 10	Charakteristika der einzelnen Gruppen
Tab. 11	Sonographische Messwerte der einzelnen Gruppen
Tab. 12	Korrelationsanalyse der sonographischen Ergebnisse

## **9. Vorabveröffentlichungen**

Hofauer, B., Knopf, A., Karl, J., Heiser, C.: „Sonographic evaluation of anatomic landmarks in patients with obstructive sleep apnea“ (HNO; 2019)



## 10. Literaturverzeichnis

- Barbe, J. Pericas, A. Munoz, L. Findley, J. M. Anto and A. G. Agusti (1998). "Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study." Am J Respir Crit Care Med **158**(1): 18-22.
- Becker, H., A. Stammnitz, H. Schneider, J. H. Peter and P. Wichert (1995). "Die nasale »continuous positive airway pressure (nCPAP)«-Therapie bei obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen." Dtsch med Wochenschr **120**(22): 783-789.
- Bielicki, P., T. Przybylowski, M. Kumor, M. Barnas, M. Wiercioch and R. Chazan (2016). "Thyroid Hormone Levels and TSH Activity in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome." Adv Exp Med Biol **878**: 67-71.
- Bilici, S., A. Engin, Y. Ozgur, C. Ozlem Onerci, Y. Ahmet Gorkem and Y. Aytul Hande (2017). "Submental Ultrasonographic Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea." Otolaryngol Head Neck Surg **156**(3): 559-566.
- Bitter, T., C. Langer, J. Vogt, M. Lange, D. Horstkotte and O. Oldenburg (2009). "Sleep-disordered breathing in patients with atrial fibrillation and normal systolic left ventricular function." Dtsch Arztebl Int **106**(10): 164-170.
- Böhrnsen, F. (2018). "Die Schnarchstörung (Rhonchopathie)." from <http://www.mkg.med.uni-goettingen.de/leistungsspektrum/rhonchopathie>.
- Cassel, W., S. Canisius, H. F. Becker, S. Leistner, T. Ploch, A. Jerrentrup, C. Vogelmeier, U. Koehler and J. Heitmann (2011). "A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea." Eur Respir J **38**(2): 329-337.
- Catarino, R., J. Spratley, I. Catarino, N. Lunet and M. Pais-Clemente (2014). "Sleepiness and sleep-disordered breathing in truck drivers : risk analysis of road accidents." Sleep Breath **18**(1): 59-68.
- Cekic, B., O. T. Selcuk, I. E. Toslak, U. Osmay, H. Eyigor and M. K. Erol (2018). "Does severe obstructive sleep apnea syndrome alter retrobulbar blood flow? A color Doppler ultrasound study." J Med Ultrason (2001) **45**(3): 487-492.
- Collaboration, N. C. D. R. F. (2016). "Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants." Lancet **387**(10026): 1377-1396.
- Conwell, W., B. Patel, D. Doeing, S. Pamidi, K. L. Knutson, F. Ghods and B. Mokhlesi (2012). "Prevalence, clinical features, and CPAP adherence in REM-related sleep-disordered breathing: a cross-sectional analysis of a large clinical population." Sleep Breath **16**(2): 519-526.
- Crönlein, T., W. Galetke and P. Young (2017). Schlafmedizin 1x1, Springer Verlag.
- Davies, R. J., N. J. Ali and J. R. Stradling (1992). "Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome." Thorax **47**(2): 101-105.
- Degache, F., E. Sforza, V. Dauphinot, S. Celle, A. Garcin, P. Collet, V. Pichot, J. C. Barthelemy and F. Roche (2013). "Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly." Sleep **36**(4): 501-507.
- den Herder, C., H. van Tinteren and N. de Vries (2005). "Hyoidthyroidpexia: a surgical treatment for sleep apnea syndrome." Laryngoscope **115**(4): 740-745.
- Dong, J. Y., Y. H. Zhang and L. Q. Qin (2013). "Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies." Atherosclerosis **229**(2): 489-495.
- Eckstein, H.-H.-., A. Kühnl, J. Berkefeld and R. Diel (2012). S3-Leitlinie zur Diagnostik, Therapie und Nachsorge der extracraniellen Carotisstenose: 217.
- Findley, L. J., M. E. Unverzagt and P. M. Suratt (1988). "Automobile accidents involving patients with obstructive sleep apnea." Am Rev Respir Dis **138**(2): 337-340.
- Friedman, M., H. Ibrahim and N. J. Joseph (2004). "Staging of Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome: A Guide to Appropriate Treatment." The Laryngoscope **114**(3): 454-459.

Gislason, T., J. H. Johannsson, A. Haraldsson, B. R. Olafsdottir, H. Jonsdottir, A. Kong, M. L. Frigge, G. M. Jonsdottir, H. Hakonarson, J. Gulcher and K. Stefansson (2002). "Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome." *Am J Respir Crit Care Med* **166**(6): 833-838.

Greco, C. and V. Spallone (2015). "Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Diabetes. Fortuitous Association or Interaction?" *Curr Diabetes Rev* **12**(2): 129-155.

Gupta, A., R. Kumar, D. Bhattacharya, B. B. Thukral and J. C. Suri (2019). "Craniofacial and upper airway profile assessment in North Indian patients with obstructive sleep apnea." *Lung India* **36**(2): 94-101.

Hayashi, M., K. Fujimoto, K. Urushibata, S. Uchikawa, H. Imamura and K. Kubo (2003). "Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease." *Chest* **124**(3): 936-941.

Heinzer, R., S. Vat, P. Marques-Vidal, H. Marti-Soler, D. Andries, N. Tobback, V. Mooser, M. Preisig, A. Malhotra, G. Waeber, P. Vollenweider, M. Tafti and J. Haba-Rubio (2015). "Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study." *Lancet Respir Med* **3**(4): 310-318.

Heiser, C. and D. Eckert (2019). "[Pathophysiology of obstructive sleep apnea]." *Hno* **67**(9): 654-662.

Heiser, C. and B. Hofauer (2017). "[Hypoglossal nerve stimulation in patients with CPAP failure : Evolution of an alternative treatment for patients with obstructive sleep apnea]." *Hno* **65**(2): 99-106.

Hofauer, B., A. Knopf, J. Karl and C. Heiser (2019). "[Sonographic evaluation of anatomic landmarks in patients with obstructive sleep apnea]." *Hno* **67**(9): 685-689.

Huang, J., J. Qi, Q. Lin, S. Li, G. Chen, H. Ding and J. Zhao (2018). "Snoring and components of metabolic syndrome in Southeastern Chinese adults: A community-based study." *Clin Respir J* **12**(3): 966-973.

Hums, C. (2009). nCP AP-Therapie- Welchen Nutzen erbringt die jährliche Kontrolle der nasalen CPAP-Therapie für Patienten mit OSA im Schlaflabor? Medical doctor Dissertation, LMU, Munich.

Jiang, Y. Y. (2016). "Correlation between hyoid bone position and airway dimensions in Chinese adolescents by cone beam computed tomography analysis." *Int J Oral Maxillofac Surg* **45**(7): 914-921.

Just, M. and A. Dietz (2019). "[Surgical therapy options in obstructive sleep apnoe and snoring]." *Laryngorhinootologie* **98**(9): 638-650.

Kapur, V. K., D. H. Auckley, S. Chowdhuri, D. C. Kuhlmann, R. Mehra, K. Ramar and C. G. Harrod (2017). "Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline." *Journal of clinical sleep medicine* **13**(3): 479-504.

Kapur, V. K., D. H. Auckley, S. Chowdhuri, D. C. Kuhlmann, R. Mehra, K. Ramar and C. G. Harrod (2017). "Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline." *Journal of clinical sleep medicine* **13**(3): 479-504.

Kaw, R., V. Pasupuleti, E. Walker, A. Ramaswamy and N. Foldvary-Schafer (2012). "Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea." *Chest* **141**(2): 436-441.

Keymel, S., M. Kelm and W. J. Randerath (2013). "[Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: an overview]." *Pneumologie* **67**(1): 50-57.

Kim, A. M., B. T. Keenan, N. Jackson, E. L. Chan, B. Staley, H. Poptani, D. A. Torigian, A. I. Pack and R. J. Schwab (2014). "Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea." *Sleep* **37**(10): 1639-1648.

Kim, J., E. R. Mohler, 3rd, B. T. Keenan, D. Maislin, E. S. Arnardottir, T. Gislason, B. Benediktsdottir, S. Gudmundsdottir, A. Sifferman, B. Staley, F. M. Pack, G. Maislin, J. A. Chirinos, R. R. Townsend, A. I. Pack and S. T. Kuna (2017). "Carotid Artery Wall Thickness in Obese and Nonobese Adults With Obstructive Sleep Apnea Before and Following Positive Airway Pressure Treatment." *Sleep* **40**(9).

Kim, K. S., J. H. Kim, S. Y. Park, H. R. Won, H. J. Lee, H. S. Yang and H. J. Kim (2012). "Smoking induces oropharyngeal narrowing and increases the severity of obstructive sleep apnea syndrome." J Clin Sleep Med **8**(4): 367-374.

Kumar, H. V., J. W. Schroeder, Z. Gang and S. H. Sheldon (2014). "Mallampati score and pediatric obstructive sleep apnea." J Clin Sleep Med **10**(9): 985-990.

Lahav, Y., E. Rosenzweig, Z. Heyman, J. Doljansky, A. Green and Y. Dagan (2009). "Tongue base ultrasound: a diagnostic tool for predicting obstructive sleep apnea." Ann Otol Rhinol Laryngol **118**(3): 179-184.

Liu, K. H., W. C. Chu, K. W. To, F. W. Ko, M. W. Tong, J. W. Chan and D. S. Hui (2007). "Sonographic measurement of lateral parapharyngeal wall thickness in patients with obstructive sleep apnea." Sleep **30**(11): 1503-1508.

Magliulo, G., G. Iannella, A. Ciofalo, A. Polimeni, M. De Vincentiis, B. Pasquariello, F. Montevecchi and C. Vicini (2019). "Nasal pathologies in patients with obstructive sleep apnoea." Acta Otorhinolaryngol Ital **39**(4): 250-256.

Marin, J. M., S. J. Carrizo, E. Vicente and A. G. Agustí (2005). "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study." Lancet **365**(9464): 1046-1053.

Mayer, G., Arzt, M., Braumann, B. et al (2017). "S3\_Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen; Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“." Somnologie **20**(2): 97–180.

Meslier, N., F. Gagnadoux, P. Giraud, C. Person, H. Oukel, T. Urban and J. L. Racineux (2003). "Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome." Eur Respir J **22**(1): 156-160.

Milnik, V. (2009). "Anleitung zur Elektrodenplatzierung des internationalen 10–20-Systems." Das Neurophysiologie-Labor **31**(1): 1-35.

Mouhanna-Fattal, C., M. Papadopoulos, J. Bouserhal, A. Tauk, N. Bassil-Nassif and A. Athanasiou (2019). "Evaluation of upper airway volume and craniofacial volumetric structures in obstructive sleep apnoea adults: A descriptive CBCT study." Int Orthod.

Neumann Poryazova, R. and F. Buchele (2016). "Narkolepsie." Praxis (Bern 1994) **105**(16): 961-969.

Oksenberg, A., D. S. Silverberg, E. Arons and H. Radwan (1997). "Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data." Chest **112**(3): 629-639.

Orth, M., S. Kotterba, K. Rasche, J. Walther, G. Schultze-Werninghaus and H. W. Duchna (2007). "Schlafapnoe bei Frauen? - Das vergessene Geschlecht." Pneumologie **61**(11): 725-729.

Ozcan, K. M., A. Selcuk, I. Ozcan, T. Ozdas, F. Ozdogan, M. Acar and H. Dere (2014). "Incidence of hypothyroidism and its correlation with polysomnography findings in obstructive sleep apnea." Eur Arch Otorhinolaryngol **271**(11): 2937-2941.

Pang, K. P., E. B. Pang, M. T. Win, K. A. Pang and B. T. Woodson (2016). "Expansion sphincter pharyngoplasty for the treatment of OSA: a systemic review and meta-analysis." Eur Arch Otorhinolaryngol **273**(9): 2329-2333.

Pavelka, R. (2013). "Schnarchen – State of the Art: die Diagnostik des Schnarchens aus Sicht des HNO-Arztes." Pneumologie, from <https://ch.universimed.com/fachthemen/4924>.

Penzel, T., G. Hajak, R. M. Hoffmann, R. Lund, T. Pollmächer, T. Schäfer, H. Schulz, W. Sonnenschein and I. Spieweg (1993). Empfehlungen zur Durchführung und Auswertung polygraphischer Ableitungen im diagnostischen Schlaflabor.

Peppard, P. E., T. Young, M. Palta, J. Dempsey and J. Skatrud (2000). "Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing." Jama **284**(23): 3015-3021.

Petrisor, C., D. Dirzu, S. Tranca, N. Hagau and C. Bodelea (2019). "Preoperative difficult airway prediction using suprahyoid and infrahyoid ultrasonography derived measurements in anesthesiology." Med Ultrason **21**(1): 83-88.

Pizza, F., S. Contardi, S. Mondini and F. Cirignotta (2012). "Impact of sleep deprivation and obstructive sleep apnea syndrome on daytime vigilance and driving performance: a laboratory perspective." G Ital Med Lav Ergon **34**(3 Suppl): 375-377.

Punjabi, N. M. (2008). "The epidemiology of adult obstructive sleep apnea." Proc Am Thorac Soc **5**(2): 136-143.

Punjabi, N. M., J. D. Sorkin, L. I. Katzel, A. P. Goldberg, A. R. Schwartz and P. L. Smith (2002). "Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men." Am J Respir Crit Care Med **165**(5): 677-682.

Redline, S., G. Yenokyan, D. J. Gottlieb, E. Shahar, G. T. O'Connor, H. E. Resnick, M. Diener-West, M. H. Sanders, P. A. Wolf, E. M. Geraghty, T. Ali, M. Lebowitz and N. M. Punjabi (2010). "Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study." Am J Respir Crit Care Med **182**(2): 269-277.

Reichmuth, K. J., D. Austin, J. B. Skatrud and T. Young (2005). "Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study." Am J Respir Crit Care Med **172**(12): 1590-1595.

Reiß, M. (2009). Facharztwissen- HNO Heilkunde. Heidelberg, Springer Verlag.

Rowley, J. A. B., M Safwan; Eichler, April F (2020). "Snoring in adults." UpToDate.

Sassani, A., L. J. Findley, M. Kryger, E. Goldlust, C. George and T. M. Davidson (2004). "Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome." Sleep **27**(3): 453-458.

Sateia, M. J. (2014). "International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications." Chest **146**(5): 1387-1394.

Schaefer, H., E. Hasper, S. Ewig and B. Luderitz (1996). "Schlafbezogene Atmungsstörungen: Etabliertes und Neues in Diagnostik und Therapie." Dtsch Arztebl International **93**(38): 2396-.

Schoch, O. and J. Rüdiger (2014). Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom.

Schulz, R., M. Grebe and f. d. A. K. S. d. DGSM (2006). "Vaskulärer Ultraschall bei obstruktiver Schlafapnoe." Somnologie **10**(3): 120-124.

Schwab, R. J., M. Pasirstein, L. Kaplan, R. Pierson, A. Mackley, R. Hachadoorian, R. Arens, G. Maislin and A. I. Pack (2006). "Family aggregation of upper airway soft tissue structures in normal subjects and patients with sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **173**(4): 453-463.

Shahar, E., C. W. Whitney, S. Redline, E. T. Lee, A. B. Newman, F. J. Nieto, G. T. O'Connor, L. L. Boland, J. E. Schwartz and J. M. Samet (2001). "Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study." Am J Respir Crit Care Med **163**(1): 19-25.

Shepertycky, M. R., K. Banno and M. H. Kryger (2005). "Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome." Sleep **28**(3): 309-314.

Silber, M. H., S. Ancoli-Israel, M. H. Bonnet, S. Chokroverty, M. M. Grigg-Damberger, M. Hirshkowitz, S. Kapen, S. A. Keenan, M. H. Kryger, T. Penzel, M. R. Pressman and C. Iber (2007). "The visual scoring of sleep in adults." J Clin Sleep Med **3**(2): 121-131.

Singh, A., R. Prasad, R. Garg, S. Kant, G. B. Hosmane, A. Dubey, A. Agarwal and R. K. Verma (2017). "A study to estimate prevalence and risk factors of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome in a semi-urban Indian population." Monaldi Arch Chest Dis **87**(1): 773.

Siyam, M. A. and D. Benhamou (2002). "Difficult endotracheal intubation in patients with sleep apnea syndrome." Anesth Analg **95**(4): 1098-1102, table of contents.

Stadler, D. L., R. D. McEvoy, K. E. Sprecher, K. J. Thomson, M. K. Ryan, C. C. Thompson and P. G. Catcheside (2009). "Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients." Sleep **32**(12): 1579-1587.

Steiner, S. and C. Perings (1999). "Pulmonalarterielle Hypertonie und Cor pulmonale bei obstruktiver Schlafapnoe Pathophysiologie und klinische Relevanz." Der Internist **15**(Issue 7): pages 739-746.

Steiner, S. and R. Willinghöfer (2011). "Kardiale Auswirkungen der obstruktiven Schlafapnoe." Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin **15**(4): 233-238.

Stierer, T. L., C. Wright, A. George, R. E. Thompson, C. L. Wu and N. Collop (2010). "Risk assessment of obstructive sleep apnea in a population of patients undergoing ambulatory surgery." J Clin Sleep Med **6**(5): 467-472.

Strollo, P. J., Jr. and R. M. Rogers (1996). "Obstructive sleep apnea." N Engl J Med **334**(2): 99-104.

Stuck, B., J. T. Maurer, A. Schlarb, M. Schredl and H.-G. Weeß (2018). Praxis der Schlafmedizin. Berlin, Deutschland, Springer Verlag.

Stuck, B. A. and B. Hofauer (2019). "The Diagnosis and Treatment of Snoring in Adults." Dtsch Arztebl Int **116**(48): 817-824.

Stuck, B. A., W. Neff, K. Hormann, T. Verse, G. Bran, A. Baisch, C. Duber and J. T. Maurer (2005). "Anatomic changes after hyoid suspension for obstructive sleep apnea: an MRI study." Otolaryngol Head Neck Surg **133**(3): 397-402.

Tatsumi, K., Y. Kasahara, K. Kurosu, N. Tanabe, Y. Takiguchi and T. Kuriyama (2005). "Sleep oxygen desaturation and circulating leptin in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome." Chest **127**(3): 716-721.

Teran-Santos, J., A. Jimenez-Gomez and J. Cordero-Guevara (1999). "The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander." N Engl J Med **340**(11): 847-851.

Trojova, I., M. Kozarova, D. Petrasova, Z. Malachovska, I. Paranicova, P. Joppa and R. Tkacova (2018). "Circulating lipopolysaccharide-binding protein and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea." Physiol Res **67**(1): 69-78.

Usui, Y., Y. Takata, Y. Inoue, H. Tomiyama, S. Kurohane, Y. Hashimura, K. Kato, H. Saruhara, K. Asano, K. Shiina and A. Yamashina (2013). "Severe obstructive sleep apnea impairs left ventricular diastolic function in non-obese men." Sleep Med **14**(2): 155-159.

Valipour, A., M. Ruis and O. C. Burghuber (2008). "Ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom ein Risikofaktor für das metabolische Syndrom?" Journal für Hypertonie - Austrian; Journal of Hypertension **12**(2): 31-33.

Verse, T., S. Wenzel and J. Brus (2015). "Multi-level surgery for obstructive sleep apnea. Lingual tonsillectomy vs. hyoid suspension in combination with radiofrequency of the tongue base." Sleep Breath **19**(4): 1361-1366.

Vgontzas, A. N., D. A. Papanicolaou, E. O. Bixler, K. Hopper, A. Lotsikas, H. M. Lin, A. Kales and G. P. Chrousos (2000). "Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia." J Clin Endocrinol Metab **85**(3): 1151-1158.

Vicini, C. and F. Montevecchi (2019). "Transoral Robotic Surgery for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future." Sleep Med Clin **14**(1): 67-72.

Wahner-Roedler, D. L., E. J. Olson, S. Narayanan, R. Sood, A. C. Hanson, L. L. Loehrer and A. Sood (2007). "Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome." Gen Med **4**(4): 329-338.

Walther, A. and H. J. Bardenheuer (2001). "Das Schlaf-Apnoe-Syndrom." Anästhesist **50**(4): 295-308.

Weng, C. K., J. W. Chen, P. Y. Lee and C. C. Huang (2017). "Implementation of a Wearable Ultrasound Device for the Overnight Monitoring of Tongue Base Deformation during Obstructive Sleep Apnea Events." Ultrasound Med Biol **43**(8): 1639-1650.

Yamashiro, Y. and M. H. Kryger (1994). "Why Should Sleep Apnea Be Diagnosed and Treated?" Clinical Pulmonary Medicine **1**(4): 250-259.

Young, T., L. Evans, L. Finn and M. Palta (1997). "Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women." Sleep **20**(9): 705-706.

Young, T., J. Skatrud and P. E. Peppard (2004). "Risk factors for obstructive sleep apnea in adults." Jama **291**(16): 2013-2016.

Zha, D., L. Qiao, Y. Ge, Z. Deng, T. Xue, Y. Liu and J. Qiu (2008). "[The MRI study of upper airway on obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]." Lin Chung Er Bi Yan Hou Tou Jing Wai Ke Za Zhi **22**(13): 593-596.

Zhou, C., X. Wang, H. Jiang and H. Xu (2019). "[The efficacy of using cephalometrics to predict difficult intubation of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome]." Shanghai Kou Qiang Yi Xue **28**(3): 317-320.

Ziegler, M. G. and M. Milic (2017). "Sympathetic nerves and hypertension in stress, sleep apnea, and caregiving." Curr Opin Nephrol Hypertens **26**(1): 26-30.

Zou, J., F. Song, H. Xu, Y. Fu, Y. Xia, Y. Qian, J. Zou, S. Liu, F. Fang, L. Meng, H. Yi, J. Guan, H. Zhu, B. Chen and S. Yin (2019). "The Relationship between Simple Snoring and Metabolic Syndrome: A Cross-Sectional Study." J Diabetes Res **2019**: 9578391.

## **11. Danksagung**

An erster Stelle möchte ich meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Clemens Heiser dafür danken, dass er mir das Thema für die Dissertation überlassen hat. Darüber hinaus möchte ich mich für die ausgezeichnete Betreuung meiner Dissertation, aber auch für die große Geduld bedanken, die Herr Dr. Heiser stets bei der Supervision der Arbeit aufgebracht hat. Die Zusammenarbeit mit ihm war in all den Jahren geprägt von einem zwischenmenschlich äußerst angenehmen und konstruktiven Verhältnis.

Mein ausdrücklicher Dank gilt zudem Herrn Priv.-Doz. Dr. med Dr. univ. Benedikt Hofauer, der mir über den gesamten Zeitraum der Dissertation unterstützend zur Seite gestanden ist und mir in vielen Situationen eine immer verfügbare Ansprechstelle war. Ohne ihn wäre die Ausarbeitung der Dissertation sicherlich wesentlich schwieriger und langwieriger gewesen.

Darüber hinaus möchte ich mich bei den Mitarbeitern der HNO-Station am Klinikum Rechts der Isar, insbesondere Frau Katharina Eckbauer und Frau Sabrina Wenzel bedanken, die mich stets mit Rat und Tat unterstützt haben. Ausdrücklich möchte ich mich auch noch bei den Mitarbeiterinnen des Sekretariats der HNO-Station bedanken. Ohne Frau Hagen und Frau Himmelstoß wäre die Akquise der Patienten nicht so schnell realisierbar gewesen.

Mein Dank gebührt in besonderer Weise meiner Familie und meiner Freundin Janina, die mir in allen Lebensbereichen eine große Stütze sind und ohne deren große Geduld und Halt nicht nur diese Dissertation nicht möglich gewesen wären. Dies bedeutet mir sehr viel.

## 12. Anhang

460/18 S



Technische Universität München



Ethikkommission

Ethikkommission an der Technischen Universität München  
Ismaninger Str. 22 · 81675 München · Germany

Klinikum rechts der Isar  
Technische Universität München  
Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Dr. med. Benedikt Hofauer  
Ismaninger Str. 22  
81675 München

**Prof. Dr. Georg Schmidt**  
Vorsitzender

**Prof. Dr. Kurt Ulm**  
Stellvertretender Vorsitzender

Ismaninger Str. 22  
81675 München  
Germany

Tel: 089 4140-4371  
Fax: 089 4140-4199

ethikkommission@mri.tum.de  
www.ek.med.tum.de

München, 12.11.2018 / KK

Unser Zeichen: **460/18 S-AS** (bitte bei Schriftwechsel angeben)  
Tel. Durchwahl: -4371

### **Beratung nach § 15 Berufsordnung für Ärzte in Bayern**

Studientitel: Sonographische Beurteilung von anatomischen  
Landmarken bei Patienten mit einer obstruktiven  
Schlafapnoe und deren Korrelation mit dem Schweregrad  
der Erkrankung  
Antragsteller: Dr. med. Benedikt Hofauer

Sehr geehrter Herr Dr. Hofauer,

die Ethikkommission hat Ihren Antrag vom 19.10.2018 auf der Basis der vorgelegten Unterlagen  
geprüft.

### **Die Ethikkommission erhebt keine Einwände gegen die Durchführung der Studie.**

Die ethische und rechtliche Verantwortung für die Durchführung dieser Studie verbleibt bei Ihnen.  
Änderungen des Protokolls sind zur erneuten Prüfung einzureichen.  
Das Studienende ist anzuzeigen und ein Kurzbericht über das Ergebnis der Studie ist vorzulegen.  
Die Ethikkommission empfiehlt die Eintragung des Forschungsprojektes in ein WHO-anerkanntes  
Register.

Datenschutzrechtliche Aspekte von Forschungsvorhaben werden durch die Ethikkommission  
grundsätzlich nur cursorisch geprüft. Dieses Votum / diese Bewertung ersetzt mithin nicht die  
Konsultation des zuständigen betrieblichen oder behördlichen Datenschutzbeauftragten.

Mit freundlichen Grüßen

Prof. Dr. Georg Schmidt  
Vorsitzender der Ethikkommission