

TECHNISCHE UNIVERSITÄT MÜNCHEN

Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

Klinikum rechts der Isar

Direktor: Prof. Dr. Clemens Heiser

Detektion der Obstruktionsorte mittels Manometrie bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe im Ver- gleich zur medikamentös induzierten Schlafvideoen- doskopie

Juliane Lersch

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

Vorsitzender: Prof. Dr. Jürgen Schlegel
Prüfer der Dissertation: 1. Prof. Dr. Clemens Heiser
2. Prof. Dr. Dr. Klaus-Dietrich Wolff

Die Dissertation wurde am 11.10.2019 bei der Technischen Universität eingereicht und
durch die Fakultät für Medizin am 12.02.2020 angenommen.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis.....	4
1. Einleitung	5
2. Material, Patienten und Methoden	10
2.1. Allgemeines zur Studiendurchführung.....	10
2.2. Auswahl der Patienten und Einschlusskriterien.....	12
2.3. Schlaflabor	12
2.3.1. Ablauf und Durchführung der Untersuchung.....	12
2.4. Polysomnographie.....	14
2.4.1. Messtechnik und Ableitungen	14
2.4.2. Auswertung der Atmung	17
2.4.3. Auswertung des EEG und der Schlafstadien	19
2.5. Manometrie	26
2.5.1. Ableitungen – Druck und Fluss-Kurven.....	26
2.5.2. Auswertung der Atmung - Atemereignisse und Obstruktionsorte.....	28
2.6. Vergleichbarkeit der PSG mit der Manometrie	31
2.7. Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE)	31
2.7.1. Ablauf und Durchführung	31
2.7.2. Auswertung der Obstruktionsorte.....	33
2.8. Vergleich der Manometrie mit der DISE	34
2.9. Statistische Verfahren	34
3. Ergebnisse	35
3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs	35
3.2. Vergleich des AHI in PSG und Manometrie.....	37
3.3. Veränderung des AHI in den Schlafstadien – signifikanter Abfall des AHI im Schlafstadium N3	38
3.4. Veränderung der Obstruktionsorte in den Schlafstadien – signifikanter Anstieg unterer Obstruktionen im Schlafstadium REM	39

3.5.	Häufigkeit obstruktiver Atemereignisse in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Schlafstadium.....	42
3.6.	Obstruktionshöhe in Abhängigkeit vom Schlafstadium bezogen auf den Hauptobstruktionsort - Einteilung in Untergruppen.....	45
3.6.1.	Patienten mit oberem Obstruktionsmuster	46
3.6.2.	Patienten mit unterem Obstruktionsmuster	48
3.7.	Vergleich der Obstruktionsebene in Manometrie und DISE	51
3.8.	Zeitdauer der einzelnen Schlafstadien	53
4.	Diskussion.....	54
4.1.	Vergleich des AHI in PSG und AG	54
4.2.	Abhängigkeit des AHI von den Schlafstadien.....	54
4.3.	Veränderung der Obstruktionsorte in den Schlafstadien	57
4.4.	Vergleich der Ergebnisse von Manometrie und DISE.....	60
4.4.1.	Vergleichbarkeit von Manometrie und DISE	60
4.4.2.	Vergleichbarkeit des medikamentös induzierten Schlafes der DISE mit dem natürlichen Schlaf	63
4.5.	Klinische Relevanz der Ergebnisse und Anwendungsmöglichkeiten.....	64
4.5.1.	Bedeutung des Zusammenhangs des Obstruktionsortes mit dem Schlafstadium	64
4.5.2.	Bedeutung des Vergleichs zwischen Manometrie und DISE	65
4.6.	Kritische Betrachtung	68
4.6.1.	Verbesserungsmöglichkeiten bei der Durchführung der Studie	68
4.6.2.	Mögliche Beeinflussung des natürlichen Schlafmusters durch den Manometrie-Katheter	68
4.6.3.	Weitere mögliche Einflussfaktoren der Obstruktionsorte während des Schlafes	69
4.6.4.	First-Night-Effect.....	70
4.7.	Fazit.....	71
5.	Zusammenfassung.....	72

Abbildungsverzeichnis	74
Tabellenverzeichnis	77
Danksagung	79
Anhang	80
Literaturverzeichnis	82

Abkürzungsverzeichnis

AASM:	American Academy of Sleep Medicine
AG:	ApneaGraph
AHI:	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASA:	American Society of Anaesthesiologists
ASDA:	American Sleep Disorders Association
BMI:	Body Maß Index
CCC:	Complete Concentric Collapse
CAUP:	Coblation Assisted Upper Airway Procedure
CPAP:	Continuous Positive Airway Pressure
DGSM:	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DISE:	Drug Induced Sleep Endoscopy (deutsch: medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie)
EEG:	Elektroenzephalogramm
EOG:	Elektrookulogramm
ESS:	Epworth Sleepiness Scale
ICSD-2	International Classification of Sleep Disorders, Version 2
LAUP:	Laser Assisted Uvulopalatoplastie
MAD:	Mandibular Advancement Device
MMA:	Maxillo-Mandibular Advancement
NREM:	Nicht-REM-Schlafstadien N1, N2, N3
N1:	Schlafstadium 1
N2:	Schlafstadium 2
N3:	Schlafstadium 3
OSA:	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS:	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PSG:	Polysomnographie
REM:	Rapid Eye Movement oder Schlafstadium REM
SEM:	Slow Eye Movement
UPPP:	Uvulopalatopharyngoplastie

1. Einleitung

Schlafen ist eine biologische Notwendigkeit. Durch Schlafmangel oder Schlafstörungen kann es zu deutlichen Einschränkungen der Gesundheit und der Lebensqualität kommen. Ein gesunder Schlaf sollte erholsam und ausreichend sein. Er besteht aus verschiedenen Phasen, die in einer Nacht wiederholt durchlaufen werden. Bei Menschen mit Schlafstörungen ist diese natürliche Abfolge gestört. Anhand der Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM-Kriterien) (Berry et al. 2012a) lassen sich mithilfe einer EEG-Ableitung 4 verschiedene Schlafstadien unterscheiden: Nach einer Latenzphase, in welcher man ruhiger wird, tritt der Mensch in eine Leichtschlafphase ein, welche als Stadium N1 bezeichnet wird. An diese schließt sich das Stadium N2 an, welches den insgesamt größten Anteil am Gesamtschlaf ausmacht und eine stabile Schlafphase darstellt. Hierauf folgt der Tiefschlaf, der als Stadium N3 bezeichnet wird und abschließend der Rapid-Eye-Movement-Schlaf (REM-Schlaf). Diese 4 Schlafstadien bilden einen Schlafzyklus. Jeder Zyklus dauert ungefähr 90-110 Minuten. Insgesamt durchläuft ein Mensch mit gesundem Schlafprofil diese Phasenabfolge ca. 4 bis 7 Mal in einer Nacht (Stuck et al. 2013).

Die Stadien N1 und N2 machen etwa 55-60% des Gesamtschlafes aus, das Tiefschlafstadium N3 etwa 15-25%. Der Anteil des REM-Schlaf beträgt ca. 20-25% und Wachperioden nehmen normalerweise nicht mehr als 5% der gesamten Schlafdauer ein. Die Zeitdauer des REM-Schlafes nimmt gegen Morgen stetig zu, wohingegen die Schlafdauer des N3-Schlafes in einem Zyklus abnimmt (Stuck et al. 2013).

Bei Patienten, die unter Schlafstörungen leiden, kommt es häufig zu Abweichungen von diesem natürlichen Schlafrhythmus und kann durch mangelnde nächtliche Erholung und Regeneration des Körpers zu klinischen Symptomen wie Tagesschläfrigkeit und Müdigkeit führen.

Eine Form der Schlafstörung, die zunehmende klinische Bedeutung erlangt, ist die Obstruktive Schlafapnoe (OSA).

Bei der OSA kommt es während des Schlafes zu einem rezidivierenden Kollaps der oberen Atemwege, der zu einer teilweisen oder vollständigen Verlegung des Atemweges führt und konsekutiv eine Verringerung (Hypopnoe) oder ein Sistieren (Apnoe) des Atemflusses verursacht (Mayer et al. 2017).

Die Prävalenz der OSA beträgt in der Allgemeinbevölkerung 9-38% (Senaratna et al. 2017). Die Erkrankung kommt bei Männern häufiger vor als bei Frauen. Auch ein fortgeschrittenes Lebensalter korreliert mit einer höheren Prävalenz von bis zu 84% in der Allgemeinbevölkerung und bis zu 90% bei Männern höheren Alters (Senaratna et al. 2017). Die Ursache einer OSA ist multifaktoriell. So kommt es zu Störungen in der zentralnervösen und neuromuskulären Regulation, die zu einem Verlust des Muskeltonus führen (Becker et al. 2009). In der Folge kommt es zu einer Verengung oder Verlegung einer oder mehrerer Segmente der oberen Atemwege. Dies kann zu einer Verminderung des Atemflusses und einem konsekutiven Sauerstoffabfall führen. Dadurch kommt es zu einer Störung des natürlichen Schlafrhythmus wodurch die Erholung und Regeneration während des Schlafes beeinträchtigt wird.

Der Kollaps der oberen Atemwege bei OSA-Patienten ereignet sich häufig auf Ebene des Weichgaumens, der Mandeln (Tonsillen), des Zungengrundes, des Kehldeckels oder an mehreren dieser Lokalisationen gleichzeitig. Welche Strukturen für die Atemwegsobstruktionen verantwortlich sind, wird neben anatomischen Gegebenheiten auch von der Schlaftiefe mit bedingt. In vorherigen Studien konnte gezeigt werden, dass das Schlafstadium den Ort der Atemwegsobstruktionen beeinflusst. Während des REM-Schlafes kam es häufiger zu einer Verlagerung der Obstruktionsebene auf ein kaudaleres Atemwegssegment (Zungengrund, Epiglottis) (Boudewyns et al. 1997).

Der pharyngeale Abschnitt der oberen Atemwege hat kaum feste oder knöcherne Strukturen, die ihn in Form halten. Für die Durchgängigkeit des Atemweges sorgt hier vor allem der Muskeltonus (Somers et al. 2008). Dieser Teil des Atemweges ist somit besonders anfällig für Obstruktionen. Vor allem nachts, wenn die Muskelaktivität reduziert ist, kommt es zu einer Verengung oder zeitweise sogar zu einer kompletten Verlegung des Atemweges (White 2005).

Prädisponierende Faktoren für die OSA sind ein hoher BMI, höheres Lebensalter (die Inzidenz steigt ab dem 35. Lebensjahr an), Rauchen, Alkohol und Schwangerschaft (Becker et al. 2009). Weiterhin spielt die Anatomie der Kopf-Hals-Region eine Rolle sowie die anatomische Beschaffenheit der oberen Atemwege (Young et al. 2002). Auch endokrine Begleiterkrankungen wie Akromegalie, Hypothyreose oder PCO-Syndrom können das Auftreten einer OSA beeinflussen (Becker et al. 2009). Ein weiterer nachgewiesener Risikofaktor für die OSA ist das männliche Geschlecht (Randerath et al. 2011).

Eine obstruktive Schlafapnoe erhöht das Risiko, kardiovaskuläre Begleiterkrankungen zu entwickeln (Bradley und Floras 2009). Neben typischen Symptomen wie Tagesschläfrigkeit kann die OSA zu Komorbiditäten wie arterieller Hypertonie und schwerwiegenden Folgeerkrankungen wie KHK, globaler Herzinsuffizienz und Schlaganfall führen (Punjabi 2007). Aus diesen Gründen ist eine effektive Behandlung der OSA essentiell. Das mit OSA assoziierte kardiovaskuläre Risiko lässt sich durch eine effektive Therapie reduzieren (Bradley und Floras 2009).

Die Standardtherapie zur Diagnostik einer OSA ist die Polysomnographie (PSG) im Schlaflabor. Mittels der PSG lässt sich die obstruktive Schlafapnoe in den meisten Fällen zuverlässig diagnostizieren sowie andere schlafbezogene Atmungsstörungen und Schlafstörungen abgrenzen (Mayer et al. 2017). Der wichtigste diagnostische Parameter ist hierbei der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), welcher die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit erfasst. Eine OSA wird diagnostiziert ab einem AHI von mindestens 15/h, oder einem AHI von mindestens 5/h, bei gleichzeitigem Vorhandensein einer typischen Symptomatik, wie z.B. Tagesschläfrigkeit (Mayer et al. 2017). Zusätzlich zeichnet die PSG ein EEG mit mehreren Ableitungen, ein 1-Kanal-EKG, die Augen- und Beinbewegungen sowie den Muskeltonus auf. Dadurch können Bradykardien und Tachykardien erfasst werden. Zu den Mindestanforderungen an eine PSG gehört den Leitlinien der AASM entsprechend ein EEG, EOG und EMG, weiterhin EMG Ableitungen an den Beinen, Atemflusssignale, Signale für die Atemanstrengung, eine Pulsoxymetrie, die Erfassung der Körperposition sowie eine EKG-Ableitung (Berry et al. 2012a).

Um Patienten im Vorfeld für diese Untersuchung zu selektieren, gibt es verschiedene Möglichkeiten. Neben der gründlichen Anamnese und der Auswertung von Schlafragebögen stehen apparative Messmethoden zur Verfügung.

Ein apparativ-invasives Verfahren stellt die Manometrie dar. Manometrische Messmethoden zur Detektion der Atemwegsobstruktionen wurden erstmals durch Hudgel beschrieben (Hudgel 1986). Für eine manometrische Messung wird ein Katheter über Nase und Rachen bis in den mittleren Ösophagus vorgeschoben. Der Katheter enthält mehrere Micro-Sensoren, die Druckunterschiede zwischen verschiedenen Punkten detektieren. Die maximalen inspiratorischen Druckunterschiede zwischen den Sensoren erlauben Rückschlüsse auf den Druckgradienten zwischen verschiedenen Atemwegssegmenten (Hudgel 1986). Die Aufzeichnungsdauer beträgt mehrere Stunden, wobei kontinuierlich die Druckunterschiede zwischen zwei Drucksensoren bzw. der Gradient zwischen einem Drucksensor und dem atmosphärischen Druck erfasst werden. Kommt es zu einem

Druckabfall zwischen zwei Punkten, so lässt sich daraus ableiten, dass das jeweils dazwischenliegende Atemwegssegment obstruiert ist. Somit kann aufgrund des Druckgradienten zwischen zwei Punkten auf den Ort der Atemwegsobstruktion geschlossen werden. Mit dem in dieser Studie verwendeten Manometrie-System lassen sich Obstruktionen auf zwei Ebenen des oberen Atemweges ermitteln, die als obere und untere Obstruktionen klassifiziert werden. Als obere Obstruktionslevel werden Strukturen beschrieben, die oberhalb oder auf Höhe des Weichgaumens liegen. Die untere Obstruktionsebene bezieht sich auf kaudal des Weichgaumens liegende, pharyngeale Strukturen.

Vor allem bei Patienten mit einem hohen AHI konnte in früheren Studien gezeigt werden, dass die Manometrie ein zuverlässiges Messverfahren in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe ist (Rollheim et al. 2001).

Trotzdem gibt es Nachteile der Manometrie im Vergleich zur PSG. So wird während der Nacht kein Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG) oder Elektromyogramm (EMG) aufgezeichnet. Dadurch ist es nicht möglich, den Schlafbeginn und die einzelnen Schlafstadien abzugrenzen. Ebenso wird kein EKG und kein EMG zur Ableitung der Beinmuskelaktivität aufgezeichnet. Somit werden keine Informationen z.B. über die Herzfrequenz oder Beinbewegungen erhalten. Dafür bietet die Manometrie Informationen über die Lokalisation der Obstruktion im Atemweg, ist einfach zu handhaben, kann ambulant durchgeführt werden und bedarf keiner simultanen Monitor-Überwachung während der Nacht (Morales Divo et al. 2009).

Ein Verfahren, welches nach Diagnosestellung einer OSA der weiterführenden Diagnostik dient, ist die medikamentös-induzierte Schlafvideoendoskopie (engl. Drug induced sedation endoscopy, DISE). Die DISE ist das am häufigsten verwendete Verfahren zur Evaluation von pharyngealen Atemwegsobstruktionen (Vito et al. 2014) und unterschiedliche Studien belegen die Zuverlässigkeit des Verfahrens (Heiser et al. 2017; Rodriguez-Bruno et al. 2009; Kezirian et al. 2010; Berry et al. 2005).

Die DISE ist ein Verfahren, um Atemwegsobstruktionen zu diagnostizieren und näher zu klassifizieren. Sie erbringt Kenntnisse über Morphologie und Lokalisation von Atemwegsobstruktionen und kommt bei Patienten zur Anwendung, bei denen eine weiterführende Diagnostik aufgrund von CPAP-Intoleranz notwendig ist bzw. um Patienten präoperativ zu selektieren und die Indikation eines geeigneten OP-Verfahrens zu stellen. Bei diesen Patienten bietet die DISE gegenüber der PSG und anderen Verfahren wie der manometrischen Messung Vorteile aufgrund der direkten, visuellen Darstellung der oberen Atemwege.

Die DISE bietet mittels eines Endoskops eine direkte Sicht auf die oberen Atemwege, sowie die exakte Darstellung der Konfiguration der Obstruktion in den Atemwegen (Heo et al. 2014). So kann neben den Atemwegsobstruktionen auch die Anatomie des Rachens und der oberen Atemwege beurteilt werden. Ein weiterer Vorteil ist, dass dies videodokumentiert werden kann.

Andererseits hat die Untersuchung auch Nachteile gegenüber einer kontinuierlichen Schlafaufzeichnung, wie der Manometrie. Es gibt Evidenz, dass die Ergebnisse unzuverlässig sein können, wenn die Untersuchung nicht lang genug durchgeführt wird (Heo et al. 2014). Ebenso gibt es bislang keine einheitlichen Scoring-Systeme, um den Untersuchungsablauf sowie die Klassifikation der Ergebnisse zu standardisieren (Vito et al. 2014). Die Expertengruppe um Vito et al. erlangte in ihrem Positionspapier Einigkeit darüber, dass folgende Parameter bei jeder Untersuchung beurteilt werden sollten: Das anatomische Level bzw. der Ort der Obstruktion, die Konfiguration und der Schweregrad. Einige Scoring-Systeme teilen die Obstruktionen nach der Struktur ein, welche die Obstruktion bedingt, andere nach der Höhe der Obstruktion im Atemweg (Vito et al. 2014). Eine strukturierte Einteilung bietet die VOTE-Klassifikation (Kezirian et al. 2011), nach der sich auch die Auswertung der DISE in dieser Studie richtete.

Aus diesen Gründen erscheint es u.U. sinnvoll, die DISE mit der Manometrie zu kombinieren. Die Katheter-Manometrie einerseits misst kontinuierlich über mehrere Stunden, sodass Veränderungen der Obstruktionsorte im Verlauf des Schlafes verlässlich aufgezeichnet werden. Auf der anderen Seite kann mithilfe der DISE die Beschaffenheit der Obstruktion präziser beschrieben werden, als es durch die Aufzeichnung mit einer manometrischen Drucksonde möglich wäre.

Im Vergleich zur Katheter-Manometrie ist die DISE jedoch ein invasiveres Verfahren, die eine Sedierung mittels eines Narkosemittels erfordert. Somit kann sie nicht bei Patienten angewendet werden, die ein Hochrisiko-Profil für eine Sedierung aufweisen. Dies sind u.a. Patienten mit einer Propofol-Allergie. Auch sollte bei stark übergewichtigen Patienten ein vorsichtiger Einsatz erfolgen (Vito et al. 2014).

Die Ergebnisse sind außerdem stärker untersucherabhängig, da die aufgezeichneten Bilder unterschiedlich interpretiert werden können. Zudem kann es technische Abweichungen in der Durchführung der DISE geben. Auch ist nicht abschließend geklärt, inwieweit eine künstliche Sedierung mit Propofol den natürlichen Schlaf imitieren kann, da Propofol

einen dosisabhängigen Effekt auf den Muskeltonus und die Obstruktionsneigung der oberen Atemwege hat (Kezirian et al. 2010). Somit ist unklar, ob die Obstruktionen, die mithilfe der DISE detektiert werden, denen im natürlichen Schlaf entsprechen.

In dieser Studie wurde bei den Patienten sowohl ein Manometrie-Verfahren, als auch eine DISE zur Detektion von Atemwegobstruktionen durchgeführt und anschließend beide Verfahren miteinander verglichen.

Da noch nicht abschließend geklärt ist, wie ein medikamentös induzierter Schlafzustand sich auf die Atmung auswirkt und ob er dem physiologischen Schlaf entspricht, sollte diese Studie feststellen, ob die durch die Schlafvideoendoskopie detektierten Obstruktionsmuster mit denen der Ösophagus-Manometrie, welche die Obstruktionsorte kontinuierlich über die gesamte Dauer des natürlichen Schlafes aufzeichnete, übereinstimmen. Ziel dieser Studie war es, herauszufinden, ob der Vergleich von Manometrie und DISE ähnliche Ergebnisse hinsichtlich der Detektion des dominierenden Obstruktionslevels erzielt.

Des Weiteren wurde untersucht, ob und inwiefern sich die Lokalisation der Obstruktionen in den oberen Atemwegen mit den Schlafstadien verändert, und ob die verschiedenen Schlafstadien eine Einflussgröße bei intraindividuellen Unterschieden des Obstruktionsmusters darstellen. Die Kenntnis dessen wäre u.a. bei der Wahl geeigneter Operationsverfahren von Bedeutung.

2. Material, Patienten und Methoden

2.1. Allgemeines zur Studiendurchführung

31 Patienten mit dem Verdacht auf eine obstruktive Schlafapnoe wurden in die Studie eingeschlossen. Diese wurden im Schlaflabor der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (HNO) des Klinikums rechts der Isar der Technischen Universität München mittels Polysomnographie (PSG) untersucht. Zusätzlich wurde bei diesen Patienten eine Manometrie zur kontinuierlichen Druck- und Atemflussmessung eingesetzt. Das Manometrie-System, mit dem in dieser Studie gearbeitet wurde, ist das ApneaGraph-System (AG 200, NMP Neuwirth Medical Products, Obernburg, Germany). Beim ApneaGraph handelt es sich um eine Multisensor-Manometrie, bei der ein dünner Katheter (1,9 mm Durchmesser) über die Nase bis in den mittleren Ösophagus vorgeschoben wird. So ist es möglich, verschiedene Druckverhältnisse zu messen, und dadurch Rückschlüsse auf die Obstruktionsorte in den oberen Luftwegen zu ziehen. Der Manometrie-Katheter erfasst über

Druck- und Atemflusssensoren an verschiedenen Positionen im Naso-/Oropharynx und Ösophagus kontinuierlich Druck- und Flusssignale und misst zusätzlich relevante Parameter wie die Sauerstoffsättigung und die Pulsfrequenz (Singh et al. 2008).

PSG und Manometrie liefen beide simultan während einer Nacht ab. Da beide Systeme unabhängige Mess-Einheiten darstellen, wurden sie vor jeder Messung sekundengenau miteinander synchronisiert, sodass die Aufzeichnungen bei der Auswertung zeitlich miteinander vergleichbar waren.

Für die Messungen verbrachten die Patienten eine Nacht im Schlaflabor. Eine Aufzeichnung dauerte im Regelfall acht Stunden. Anschließend wurden die Messungen einzeln ausgewertet. Zuerst erfolgte jeweils die Auswertung der PSG hinsichtlich des EEG (Einteilung in NREM- [N1, N2, N3] und REM-Schlaf) und der Atmung (Einteilung in obstruktive, gemischte und zentrale Apnoen bzw. obstruktive und zentrale Hypopnoen). Danach wurden die Messungen der Manometrie-Aufzeichnung ausgewertet. Anschließend wurde jedes Atemereignis dem entsprechenden Schlafstadium zugeordnet, in dem es sich ereignet hatte. So war es möglich, den Zusammenhang zwischen Obstruktionsmuster und Schlafstadium zu eruieren und den AHI in den einzelnen Schlafstadien, sowie den Gesamt-AHI in PSG und Manometrie zu ermitteln.

Einschlusskriterium zur Untersuchung mittels Manometrie war der Verdacht auf ein OSA und ein AHI ≥ 5 in der als Screening-Verfahren eingesetzten, vorab durchgeführten, ambulanten Polygraphiemessung. Ausschlusskriterien waren ein AHI < 5 oder eine Voroperation an den oberen Atemwegen.

Bei zehn der insgesamt 31 Patienten wurde zusätzlich zu den Messungen im Schlaflabor eine medikamentös induzierte Schlafvideoendoskopie (DISE = engl. = drug induced sleep endoscopy) durchgeführt. Es wurden nur diejenigen Patienten mittels DISE untersucht, für die diese weiterführende Untersuchung notwendig war, um die Indikation zu einer operativen Therapie stellen zu können. Die Indikation zur DISE wurde bei zehn der Patienten unseres Kollektivs gestellt. Die DISE ist eine Untersuchung, die der Darstellung der oberen Atemwege mithilfe eines über die Nase eingeführten Videoendoskops dient. Für die Untersuchung wurde der Patient mit Propofol sediert. Über eine Entropie-Messung mittels frontalem EEG wurde die Sedierungstiefe überprüft. Mit dem Endoskop ließen sich die Atemwegsobstruktionen, die unter der Sedierung auftraten, aufzeichnen und videodokumentieren. So konnte festgestellt werden, auf welcher Ebene sich die oberen Atemwege verengten. Auch die Anatomie der oberen Atemwege und die Konfiguration der Atemwegsobstruktionen wurde visuell dargestellt. Dies ist wichtig, um abschätzen zu

können, ob eine operative Versorgung bei dem detektierten Obstruktionsmuster sinnvoll ist und welche Verfahren in Betracht kommen. Bei allen Patienten, bei denen eine Schlafvideoendoskopie durchgeführt wurde, wurde im Vorfeld eine PSG und Manometrie durchgeführt. Alle Patienten verbrachten dafür eine Nacht im Schlaflabor. Anschließend wurden die Aufzeichnungen ausgewertet. Die Auswertung der DISE und die Auswertung der Manometrie-Messung erfolgte dabei unabhängig voneinander durch unterschiedliche Personen.

Die Studie wurde vom Ethik-Komitee der Technischen Universität München genehmigt.

2.2. Auswahl der Patienten und Einschlusskriterien

Das Patientenkollektiv wird unter Punkt 3.1 näher beschrieben. An dieser Stelle soll die Auswahl der Patienten näher erläutert werden.

Die Patienten wurden prospektive konsekutiv ausgewählt, an der Studie teilzunehmen, wenn diese die Einschlusskriterien erfüllt hatten.

Die Patienten, die im Schlaflabor auf eine OSA hin untersucht wurden, waren bereits durch die Anamnese, das Ausfüllen eines Fragebogens zur Erfassung der Symptomatik von Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS)) und eine ambulante Polygraphie-Messung vorselektiert. Patienten, bei denen der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung bestand, stellten sich zunächst in der Schlafsprechstunde der Abteilung für HNO, Klinikum rechts der Isar, Technische Universität München vor. Hier wurde zunächst durch eine ausführliche Schlafanamnese die typische klinische Symptomatik wie Tagesschläfrigkeit und Einschlafneigung, Erschöpfung, nächtliches Schnarchen und Kopfschmerzen erhoben. Erhärtete sich der Verdacht auf eine OSA oder eine andere schlafbezogene Atmungsstörung, wurde der Patient zum Screening nächtlicher Atmungsstörungen mittels ambulanter Polygraphie zuhause untersucht.

Als Diagnosekriterium eines OSAS wurde anhand der aktuellen AASM-Kriterien (Berry et al. 2012b) ein AHI von größer oder gleich 5/h und das gleichzeitige Vorliegen klinischer Symptome festgesetzt.

2.3. Schlaflabor

2.3.1. Ablauf und Durchführung der Untersuchung

Die Patienten kamen gegen 21 Uhr ins Schlaflabor, wo die Positionierung der Elektroden (siehe unten) erfolgte. Diese entsprach den üblichen Standards. Für die Aufzeichnung der PSG wurde das System Alice Control 5, Philips Respironics, Version 3.5.3, mit der Software Sleepware G3 verwendet.

Sobald die Verkabelung abgeschlossen war, wurde die Messung am Computer (iMac, 27 Zoll, Baujahr 2012, Apple, USA) bzw. am Data Logger des Manometrie-Systems gestartet und die Signalkurven aufgezeichnet. Anschließend wurde eine Biosignaleichung durchgeführt. Diese wurde standardmäßig zu Beginn jeder Messung durchgeführt und dient der Qualitätssicherung. Die Eichung besteht aus verschiedenen, nacheinander durchzuführenden Aufforderungen, die dem Patienten über ein Mikrofon im Zimmer mitgeteilt werden. Jede der einzelnen Aufforderungen soll vom Patienten mindestens 30 Sekunden lang ausgeführt werden und wird in der PSG-Software entsprechend markiert. Der Biosignaltest dient der Überprüfung folgender Signalableitungen:

- EEG (Augen schließen)
- EOG (Augen nach rechts/links, oben/unten bewegen)
- EMG (Mund weit öffnen, Beine bewegen)
- Mikrofon (Laut Schnarchen oder Sprechen)

Nachdem die Biosignaleichung abgeschlossen war, wurde abgewartet, bis der Patient bereit zum Schlafen war. Machte er das Licht aus, wurde am PC die Einstellung „Licht aus“ vorgenommen. Ab dieser Einstellung wird die EEG-Messkurve in fortlaufende 30-Sekunden-Zeitfenster (Epochen) eingeteilt. War der Patient eingeschlafen, wurde regelmäßig kontrolliert, ob alle Ableitungen ein gutes Signal ergeben. Gegebenenfalls mussten einzelne Elektroden nachgeklebt oder neu positioniert werden, um Messartefakte zu vermeiden. Trotzdem sollte der Patient so wenig wie möglich in seinem Schlaf gestört werden.

Morgens wurde der Patient gegen 6:30 Uhr geweckt, um die Kabel und Elektroden zu entfernen. Zuvor wurde in der PSG-Software die Einstellung „Licht an“ getätigt, um den Aufstehzeitpunkt zu markieren, und die Messung beendet.

2.4. Polysomnographie

2.4.1. Messtechnik und Ableitungen

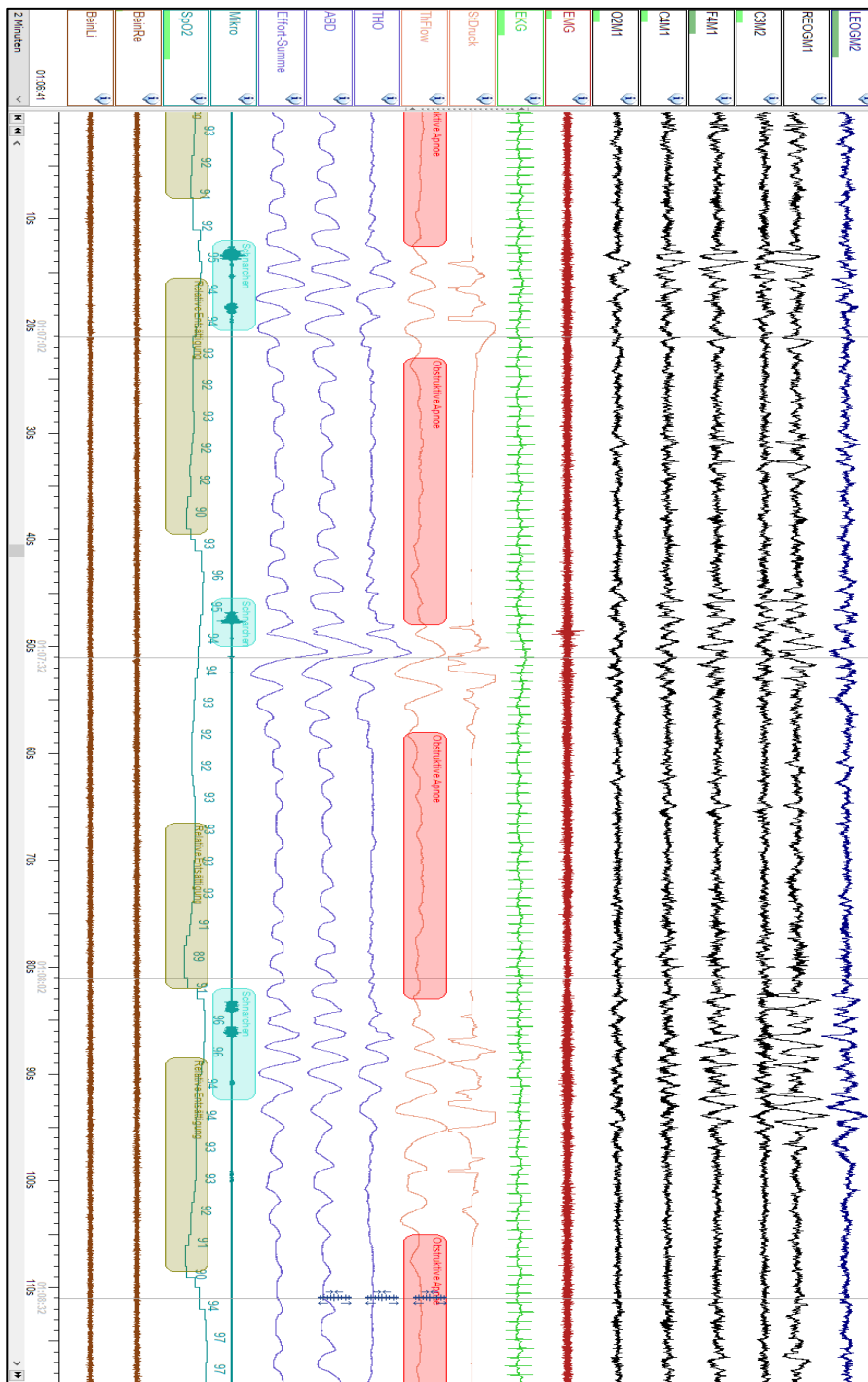


Abb. 1 - Beispiel einer vollständigen PSG mit Darstellung aller abgeleiteten Kanäle im 2-Minuten-Zeitfenster: Kanäle von oben nach unten: EOG links, EOG rechts, EEG-Ableitungen C3/F4/C4/O2, EMG, EKG, Atemfluss (Staudruck, Thermistor), Atemexkursionen (thorakal, abdominal und Effort-Summe), Mikrofon, Sauerstoffsättigung, Beinbewegungen, Zeitleiste. Farbige markierte Ereignisse von oben nach unten: Rot markiert im Atemfluss-Kanal Thermistor sind 4 obstruktive Apnoen. Die dunkelgrünen Markierungen im Mikrofon-Kanal zeigen Schnarch-Geräusche an. Die hellgrünen Markierungen im SpO2-Kanal bezeichnen relevante Sauerstoff-Entsättigungen, d.h. einen Abfall in der Sauerstoffsättigung um mind. 3 Prozent.

Die Polysomnographie beinhaltet folgende Signalableitungen (siehe Abb. 1):

- Elektroenzephalographie (EEG)
- Elektroofkulographie (EOG)
- Elektromyographie (EMG am Kinn und an beiden Beinen)
- Elektrokardiographie (EKG), 1-Kanal-Ableitung
- Atembewegungen (Thorax- und Abdomenexkursionen)
- Atemfluss (Thermistor und Drucksensor)
- Atem-/Schnarchgeräusche
- Körperposition
- Pulsoxymetrie
- Videoaufzeichnung

Im Folgenden sollen die einzelnen Ableitungen näher erläutert werden. Zunächst zur Positionierung der EEG-Elektroden:

Die korrekte Platzierung der Kopfelektroden erfolgte nach dem international anerkannten 10-20-System anhand der AASM-Kriterien (Berry et al. 2012b). Hierbei werden die Ableitungen F4-M1, C4-M1 und O2-M1 erfasst, wobei die Elektroden an den Punkten F4, C4 und O2 über der rechten Hemisphäre angebracht werden, jeweils mit Bezug auf die über dem linken Mastoid angebrachte Erdungselektrode M1. Als Reserve wird auf der kontralateralen Seite zusätzlich C3-M2 abgeleitet, d.h. eine zentrale Elektrode am Punkt C3 mit Bezug auf die Erdungselektrode M2 (siehe Abb. 2).

Der Kopf wird dazu mit einem Maßband vermessen, und die jeweiligen Hilfspunkte mit EEG-Stiften aufgezeichnet. Zuerst wird die Strecke von Nasion zu Inion gemessen und in der Sagittallinie die Hilfspunkte FPz (10%), Fz (30%), Cz (50%) und Oz (90%) von frontal nach okzipital eingezeichnet. Anschließend wird die Strecke von präaurikulär links nach präaurikulär rechts durch den Punkt Cz ausgemessen. Auf dieser Strecke wird von links nach rechts der Punkt T3 (10%), C3 (30%), C4 (70%) und T4 (90%) eingezeichnet. Anschließend wird der halbe Kopfumfang rechts zwischen den Hilfspunkten FPz, T4 und Oz gemessen und der Punkt O2 (10% nach rechts auf der Strecke Oz-FPz) sowie der Hilfspunkt F8 (30% der Strecke von FPz nach Oz). Abschließend wird der Punkt F4 bei 50% der Strecke zwischen den Hilfspunkten Fz und F8 gesetzt. Die EEG-Elektroden werden jeweils an den Punkten F4, C4 und O2 über der rechten Hemisphäre angebracht. Der kontralaterale Punkt C3 dient als Ersatzelektrode. Zusätzlich werden die beiden Mastoidelektroden M1 und M2 als Erdungselektroden benötigt. Die frontalen Elektroden

dienen besonders der Ableitung der Tiefschlafphasen, während die okzipitalen Ableitungen am besten Wachphasen und Arousals registrieren.

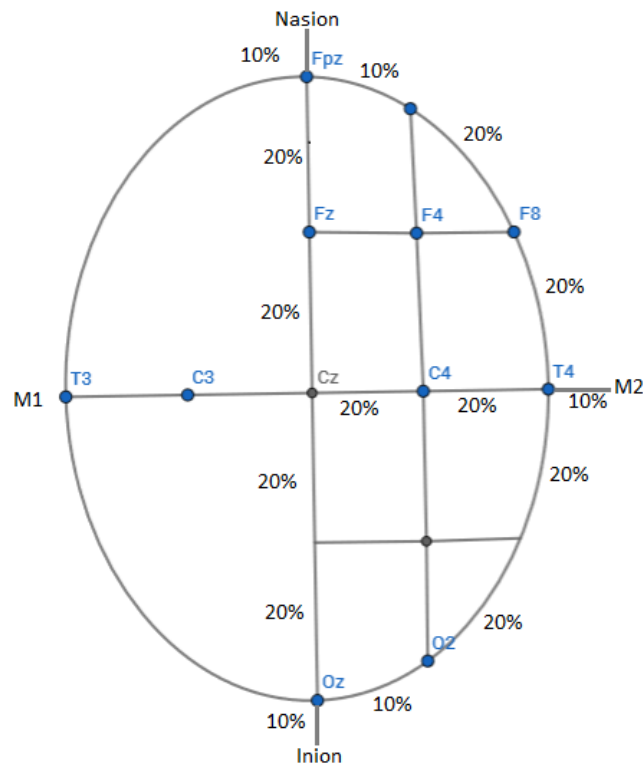


Abb. 2 - Positionierung der EEG-Elektroden nach den Kriterien der AASM; EEG-Elektroden-Punkte: O2, C3, C4, F4; Hilfspunkte: Fpz, Fz, F8, T4, Oz; Mastoidelektroden: M1, M2 (modifiziert nach Berry et al. 2012a)

Für das EOG werden insgesamt zwei EOG-Elektroden angebracht, E1 und E2. E1 wird ca. einen Zentimeter kaudal und lateral der äußeren Lidspalte des linken Auges positioniert. E2 wird einen Zentimeter lateral und kranial des rechten Augenwinkels angebracht. Für das EMG werden zwei Elektroden mental oder submental angebracht.

Für das EKG wird lediglich eine 1-Kanal-Ableitung verwendet, die der Ableitung II nach Einthoven entspricht. Dazu wird eine Elektrode unterhalb der rechten Clavicula und die zweite auf Höhe der 5. Rippe in der vorderen Axillarlinie angebracht.

Die EMG-Elektroden des Beins werden ausgehend von der Tuberositas tibiae 2cm auf der vorderen Tibiakante nach kaudal und anschließend 2cm nach lateral geklebt.

Die Aufzeichnung der Atembewegungen des Thorax dient der Detektion der inspiratorischen Atemanstrengung während respiratorischer Ereignisse, um zentrale von obstruktiven Ereignissen unterscheiden zu können (siehe unten). Hierfür werden zwei gürtelförmige Gurte verwendet. Der Brustgurt wird unterhalb der Mamillen um den Thorax gelegt und ein zweiter Gurt wird oberhalb des Beckenkamms um den Bauch herum angebracht, um die Bewegungen bei der Zwerchfellatmung aufzuzeichnen. Diese beiden Gurte dienen neben der Erfassung der Atemanstrengung auch der Detektion paradoxer Pendelbewegungen zwischen Brust- und Bauchatmung, wie sie häufig bei obstruktiven Atemereignissen vorkommt.

2.4.2. Auswertung der Atmung

Die Auswertung der Atmung erfolgt anhand der Kriterien der American Association of Sleep Medicine (AASM-Kriterien) des AASM-Manual for the Scoring of Sleep and associated events, Version 2.0 (Berry et al. 2012a; Berry et al. 2012b).

Es werden die folgenden respiratorischen Ereignisse unterschieden:

Obstruktive Atemereignisse:

- Obstruktive Hypopnoe
- Obstruktive Apnoe
- Gemischte Apnoe

Zentrale Atemereignisse:

- Zentrale Hypopnoe
- Zentrale Apnoe

Die Atemereignisse werden anhand der Aufzeichnungsdaten der beiden Atemflusssensoren (Thermistor und Staudruck) sowie der beiden Gurte zur Detektion der Atemexkursionen (Brust- und Bauchgurt) ausgewertet (siehe Abb. 3).

Die Kriterien zur Auswertung von Apnoen lauten wie folgt:

- Der Amplitudenabfall des Flusssignals beider Sensoren muss mindestens 90% betragen.
- Die Dauer des Ereignisses muss mindestens zehn Sekunden dauern.

Für Hypopnoen gelten folgende Regeln:

- Der Abfall in der Amplitude der Flusskurve des nasalen Atemsensors muss mindestens 30% im Vergleich zu den Werten unmittelbar vor dem Ereignis betragen.
- Die Abnahme der Sauerstoffsättigung nach dem Ereignis muss mindestens 3% betragen.

- Das gesamte Ereignis muss mindestens 10 Sekunden andauern.

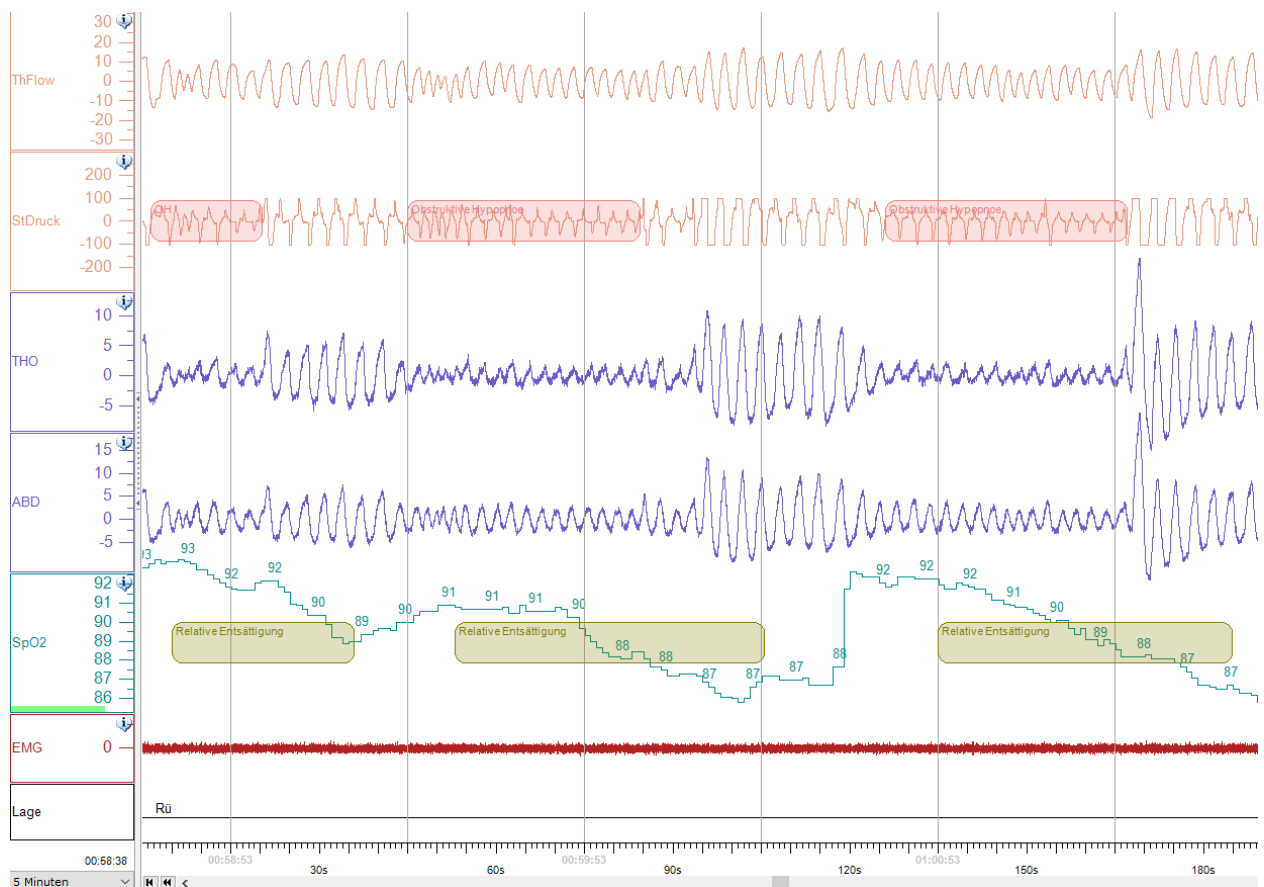


Abb. 3 - Beispiel des Scorings von Atemereignissen in der Polysomnographie (PSG): Kanäle von oben nach unten: Thermistor und Staudruck (Atmung), Thorax und Abdomen (Atemexkursionen), SpO2 (Sauerstoffsättigung), EMG (Muskeltonus), Lage (Körperposition); markiert sind 3 obstruktive Hypopnoen aufgrund eines Abfalls von > 30% in der Staudruckkurve und einer SpO2-Entsättigung von > 3% (in der Abbildung als grünes Feld mit dem Text „Relative Entsättigung“ markiert); die gleichzeitig vorhandenen Atemexkursionen sprechen für ein obstruktives Ereignis.

Für die Unterscheidung von zentralen, obstruktiven und gemischten Atemereignissen gelten folgende Kriterien:

- Ein Atemereignis gilt als obstruktiv, wenn die Atemanstrengung während des gesamten Ereignisses vorhanden ist bzw. während des abnehmenden Luftflusses noch zunimmt.
- Ein Atemereignis wird als zentral gezählt, wenn es die Apnoe- bzw. Hypopnoe-Kriterien erfüllt und zugleich die inspiratorische Atemanstrengung entfällt.

- Als gemischt gilt ein Atemereignis dann, wenn zu Beginn des Ereignisses die Atemanstrengung entfällt und in der zweiten Hälfte des Ereignisses wieder eintritt bzw. zunimmt (Berry et al. 2012b; Berry et al. 2012a).

2.4.3. Auswertung des EEG und der Schlafstadien

Die Schlafstadien werden anhand des EEG ausgewertet. Hierzu wird der gesamte Aufzeichnungszeitraum in Zeitfenster (sog. Epochen) von 30 Sekunden unterteilt. Das Scoring erfolgte anhand der Auswertungsrichtlinien des AASM Scoring Manual Version 2.0 (Berry et al. 2012a). Danach lässt sich der Schlaf in verschiedene Stadien untergliedern, die während des Schlafes nacheinander auftreten und einen Schlafzyklus bilden. Während einer Nacht werden mehrere Zyklen durchlaufen. Unterschieden werden die folgenden Stadien: Wach, NREM-Schlaf und REM-Schlaf. Der NREM-Schlaf wiederum untergliedert sich weiter in die Schlafstadien N1, N2 und N3. Die einzelnen Phasen unterscheidet man einerseits anhand des EEG-Rhythmus, den man in Alpha-, Beta-, Theta- oder Deltawellen unterteilt, und andererseits anhand der verschiedenen Graphoelemente, der Augenbewegungen, des Muskeltonus und der Arousals.

Zu den Graphoelementen gehören die Vertex Wellen, welche v.a. im Schlafstadium N1 und gelegentlich auch in N2 auftreten, und besonders gut über den zentralen Ableitungen zu sehen sind. Weiterhin gibt es die K-Komplexe (siehe Abb. 4), welche ein sicheres Zeichen für das Schlafstadium N2 sind. Diese sind am besten in den frontalen Ableitungen zu sehen. Ein weiteres Merkmal von N2 sind die Schlafspindeln (siehe Abb. 4). Diese können auch bis in die N3-Phasen hinein vorkommen und sind am besten zentral abzuleiten. Die Sägezahnwellen schließlich sind ein Zeichen für den REM-Schlaf und sind ebenfalls am besten zentral abzuleiten.

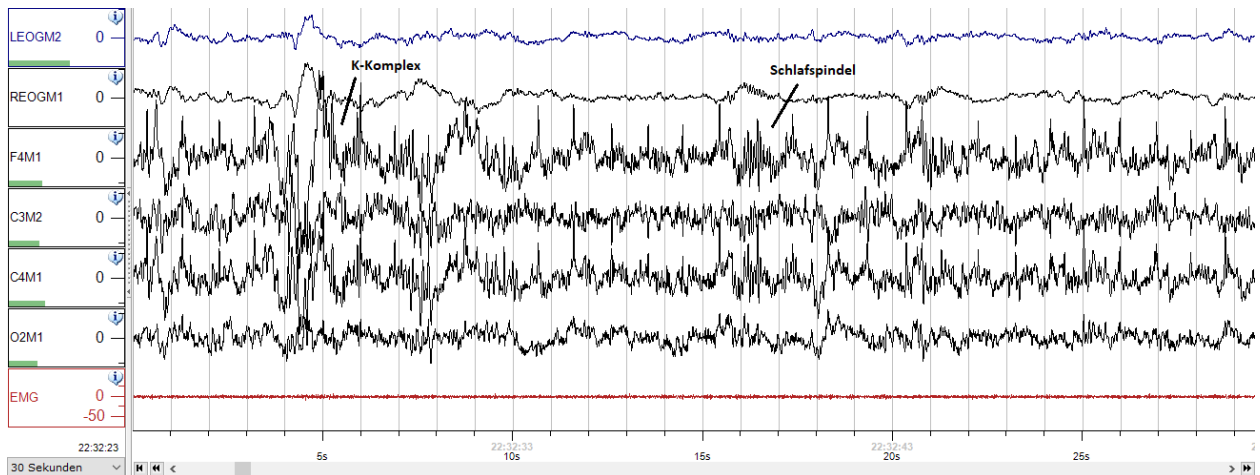


Abb. 4 – EEG-Ausschnitt im 30-Sekunden-Zeitfenster mit beispielhafter Darstellung zweier Graphoelemente des Schlafstadiums N2: Schlafspindel und K-Komplex (jeweils in der Abbildung markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung, die Uhrzeit und das Zeitfenster (30-Sekunden-Epoche).

Ein weiteres Element zur Differenzierung der einzelnen Schlafstadien sind die Augenbewegungen. Diese kann man unterteilen in schnelle und langsame Augenbewegungen, die sogenannten rapid eye movements (REM) bzw. die slow eye movements (SEM). Die schnellen Augenbewegungen stellen ein entscheidendes Kriterium für die Unterscheidung des REM-Schlafes und des NREM-Schlafes dar. Schnelle Augenbewegungen sind eines von drei Kriterien zur Klassifizierung von REM-Schlaf. Außer in N1 kann es noch während des Wachens zu schnellen Augenbewegungen kommen. Die langsamen Augenbewegungen sind ein Kriterium des NREM Schlafes und zeigen Einschlafvorgänge an.

Ein weiteres wichtiges Kriterium zur Einteilung der Schlafstadien ist der Muskeltonus. Dessen Betrachtung erleichtert v.a. die Unterscheidung zwischen REM und N3 bzw. N1 und Wachzustand und ist ein wichtiges Kriterium zur Klassifikation von REM.

Ein wesentliches Unterscheidungsmerkmal der einzelnen Schlafphasen sind die vier verschiedenen Grundaktivitäten im EEG (siehe Tab. 1).

Tab. 1 - Übersicht der EEG-Grundaktivitäten und deren Frequenzen

EEG-Grundaktivität	Frequenz
Beta-Rhythmus	13-30 Hz
Alpha-Rhythmus	8-13 Hz (Max. über okzipitalen Ableitungen)
Theta-Rhythmus	4-8 Hz
Delta-Wellen:	0,5-4 Hz (für Schlafauswertung bis 2 Hz)

Ein wacher, aufmerksamer Mensch hat als Grundaktivität einen Beta-Rhythmus. Dieser ist gekennzeichnet durch eine Frequenz von 13-30 Hz. Eine weitere Grundaktivität, die einen Wachzustand kennzeichnet, sind die Alpha-Wellen. Dieser Rhythmus entspricht einer Frequenz von 8-13 Hz. Die Amplitude ist meist kleiner als 50 μ V und ihr Maximum liegt über den okzipitalen Ableitungen.

Der Theta-Rhythmus wird im Schlaf abgeleitet. Dieser liegt bei einer Frequenz von 4-8 Hz und hat eine mittlere Amplitude. Diese Grundaktivität dominiert in den Epochen fast aller Schlafstadien. Der Delta-Rhythmus schließlich ist ein Kriterium für den Tiefschlaf. Befinden sich in einer Epoche mindestens 20% der Zeit Deltawellen (also mindestens 6 Sekunden einer 30-Sekunden-Epoche), so ist diese als Tiefschlafphase N3 zu werten. Dieser Rhythmus hat normalerweise eine Frequenz von 0,5-4Hz, in der Schlafauswertung allerdings werden Deltawellen nur mit einer Frequenz von 0,5 -2 Hz gewertet. Zusätzlich muss die Amplitude der Deltawellen mehr als 75 μ V betragen.

Anhand der oben angeführten Kriterien lässt sich das EEG in die verschiedenen Schlafstadien untergliedern (siehe Tab. 2).

Im Folgenden wird die Klassifizierung der einzelnen Schlafstadien näher erläutert. Die Kriterien beziehen sich jeweils auf eine 30-sekündige EEG-Epoche, die mittels der PSG aufgezeichnet wurde. Die Epocheneinteilung wird automatisch von der Software Sleepware G3 vorgenommen und beginnt, sobald die PSG gestartet wurde.

Tab. 2 - Klassifikation der einzelnen Schlafstadien (modifiziert nach Stuck et al. 2013)

Schlafstadium	EEG-Grundaktivität	Besonderheiten
Wachzustand	Alpha-/Beta-Grundaktivität	Lidschlag, Bewegungsartefakte
N1	Alpha-/Theta-Grundaktivität	Slow Eye Movements (SEM), Vertexwellen
N2	Theta-Grundaktivität	K-Komplexe, Spindeln
N3	Theta-/Delta-Grundaktivität	Niedrige EMG-Amplitude
REM	Alpha-/Theta-Grundaktivität	Niedrige EMG-Amplitude, Rapid Eye Movements (REM), Sägezahnwellen

Wachzustand:

Um eine 30-sekündige Epoche als Schlafstadium Wach zu scoren, muss in mehr als der Hälfte der Zeit ein Beta- oder Alpha-Rhythmus vorhanden sein. Besonders über den okzipitalen Elektroden lassen sich die Alpha-Wellen gut ableiten. Im EOG sind entweder rapid eye-movements zu sehen, wie sie z.B. beim Lesen auftreten, oder slow-eye movements, welche bei starker Müdigkeit bereits im Wachzustand auftreten können. Im EMG ist zusätzlich ein hoher Muskeltonus zu sehen (Berry et al. 2012a).

Stadium N1:

Um eine Epoche als N1 zu scoren, muss in mehr als 50% der Zeit Theta-Aktivität mit niedriger Amplitude vorhanden sein. Weiterhin darf nicht mehr als 20% der 30-sekündigen Epoche von Delta-Aktivität eingenommen sein und darüber hinaus auch keine K-Komplexe und keine Schlafspindeln vorhanden sein. Eventuell kommen Vertex-Wellen vor. Im EOG können Slow Eye Movements auftreten. Allerdings können diese wie oben erwähnt auch im Wachzustand als Zeichen des Einschlafvorganges vorkommen. Der Muskeltonus ist in N1 variabel, allerdings im Vergleich zu den Wach-Epochen niedriger (Berry et al. 2012a).

Stadium N2:

In N2 ist der Grundrhythmus wiederum mehr als 50% Theta-Aktivität, und weniger als 20% Delta-Aktivität. Ein sicheres Kriterium für N2 sind die K-Komplexe. Auch die Schlafspindeln kommen v.a. in diesem Schlafstadium vor (siehe Abb. 4). Liegt in einer Epoche ein K-Komplex (siehe Abb. 5) vor, wird N2 so lange weitergeführt, bis ein Arousal erfolgt oder ein offensichtlich anderes Schlafstadium vorliegt. Bei Eintritt in N2 nach einem vorherigen, anderen Schlafstadium, gilt folgende Regel: Liegt der K-Komplex ohne unmittelbar darauffolgendes Arousal in der ersten Epochenhälfte, so wird bereits diese Epoche als N2 bezeichnet. Tritt er hingegen erst in der zweiten Epochenhälfte auf, so wird erst die nachfolgende Epoche als N2-Schlaf bezeichnet (Berry et al. 2012a).

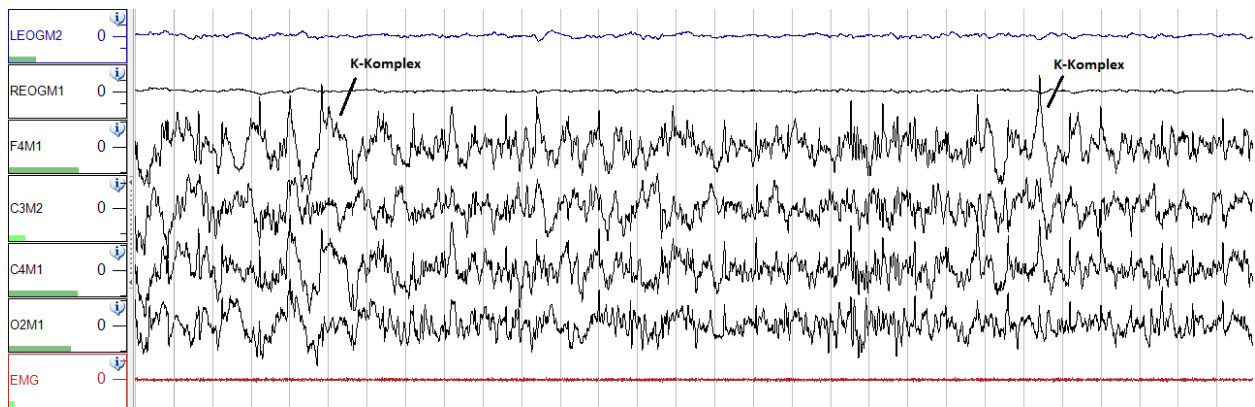


Abb. 5 - 30-sekündige EEG-Epoche: Schlafstadium N2 mit K-Komplexen (2 K-Komplexe wurden in der Abbildung symbolisch markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.

Stadium N3:

Um eine Epoche als Tiefschlaf zu bezeichnen, muss in mindestens 20% der 30-sekündigen Epoche Deltaaktivität (siehe Abb. 6) vorliegen. Zusätzlich dürfen Alpha- oder Beta-Rhythmen, welche Wachphasen markieren, nicht mehr als die Hälfte der Epoche einnehmen. Auch K-Komplexe dürfen in der Epoche zu den Delta-Wellen gezählt werden. Die EMG-Amplitude ist variabel, meist wird im EMG ein niedriger Muskeltonus aufgezeichnet (Berry et al. 2012a).

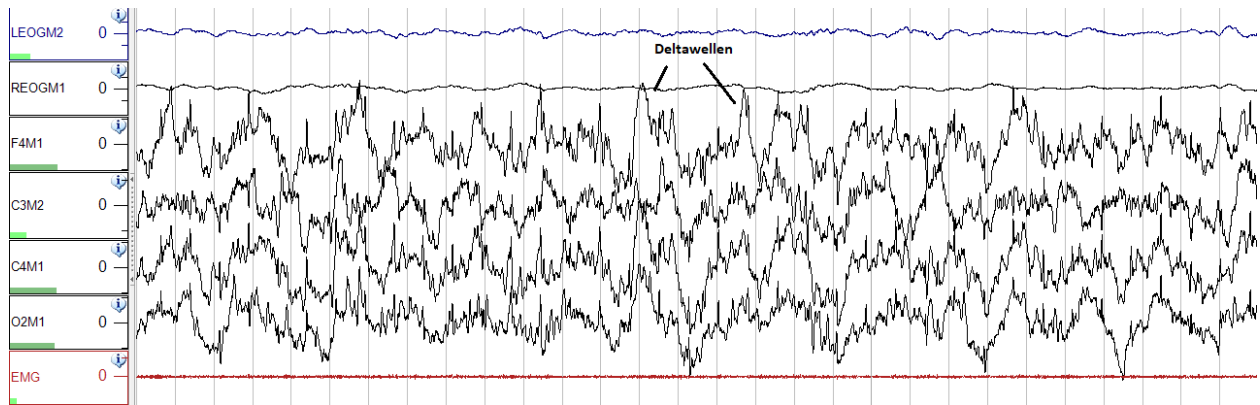


Abb. 6 – 30-sekündige EEG-Epoche: Schlafstadium N3 mit Deltawellen (2 Deltawellen wurden in der Abbildung symbolisch markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.

Stadium REM:

Im REM-Schlaf ist im EEG eine Aktivität niedriger Amplitude und gemischter Frequenz (4-8Hz) vorhanden. Dazu kommt auch häufig Alpha-Aktivität und spindelähnliche Frequenzen. Es können auch sog. Sägezahnwellen vorkommen, jedoch keine K-Komplexe, Deltaaktivität oder Vertex Wellen. Der REM-Schlaf unterteilt sich weiter in den phasischen und den tonischen REM-Schlaf. Der phasische REM-Schlaf zeichnet sich durch schnelle Augenbewegungen aus (siehe Abb. 7). Der REM-Schlaf ist ein Schlafstadium, in welchem der Muskeltonus stark vermindert ist. Obwohl es in REM häufig zu intensiven Träumen kommt, bleibt die Muskulatur entspannt. Ein niedriger Muskeltonus im EMG ist essentiell, damit eine Epoche als REM bezeichnet werden darf.

Kommen in einer Epoche schnelle Augenbewegungen vor, so ist REM-Schlaf auch in den davorliegenden Epochen zu werten, wenn auch in diesen der Muskeltonus gering war, keine K-Komplexe darin vorkamen und nicht offensichtlich ein anderes Schlafstadium vorlag (Berry et al. 2012a).

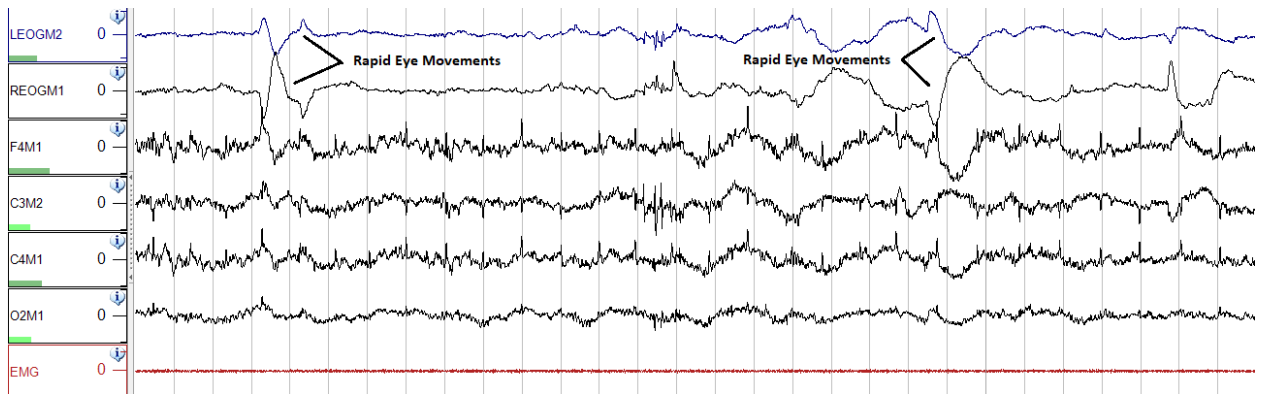


Abb. 7 – 30-sekündige EEG-Epoche: Schlafstadium REM mit schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements) (2 Rapid Eye Movements des rechten und linken Auges wurden in der Abbildung symbolisch markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.

Scoring von Arousals:

Arousals sind kurze Weckreaktionen, die besonders bei schlafbezogenen Atmungsstörungen gehäuft vorkommen. Diese stören das natürliche Schlafmuster. Die Arousals demarkieren sich im EEG als kurze Frequenzbeschleunigungen (16Hz, jedoch keine Spindeln) und sind v.a. in den zentralen und okzipitalen Ableitungen gut sichtbar (siehe Abb.8). Die Auswertung der Arousals bezieht sich auf die Kriterien der American Sleep Disorders Association (ASDA) von 1992 (Bonnet et al. 1992) und das AASM-Scoring-Manual, Version 2.0 (Berry et al. 2012a):

Folgende Kriterien gelten, damit ein Arousal gewertet werden kann:

- 10 sec stabiler Schlaf müssen vor einem Arousal bzw. zwischen zwei Arousals liegen
- Die Frequenzbeschleunigung im EEG muss für mind. 3 sec bestehen
- Im REM-Schlaf muss sich zusätzlich ein Anstieg des Muskeltonus (EMG) zeigen

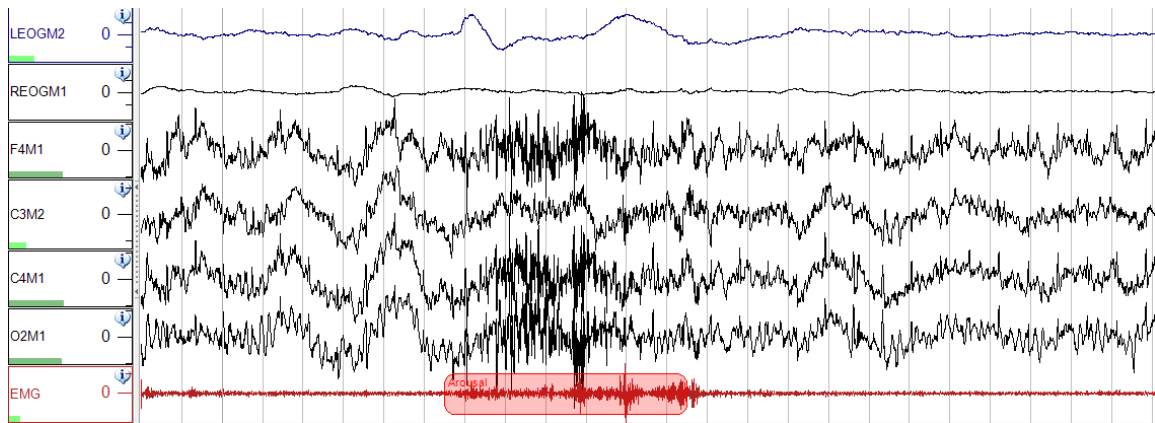


Abb. 8 - EEG-Ausschnitt im 30-Sekunden-Zeitfenster mit beispielhafter Darstellung einer Arousal-Reaktion (EEG-Frequenzbeschleunigung). Hier wurde das Arousal mit rotem Farbfeld im EMG-Abschnitt markiert, sodass das EEG durch die Markierung nicht überlagert wird. EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.

2.5. Manometrie

2.5.1. Ableitungen – Druck und Fluss-Kurven

Für diese Studie wurde das ApneaGraph AG 200 System (NMP Neuwirth Medical Products, Obernburg, Germany) verwendet. Das hier verwendete Manometrie-System ApneaGraph (AG) ist ein Instrument zur Erfassung respiratorischer Ereignisse und besteht aus einem knapp 400g schweren, tragbaren Monitor (Data Logger), der mit einem Manometrie-Katheter (Durchmesser 1,9 mm) verbunden wird. Der Katheter wird über die Nase bis in den mittleren Ösophagus eingeführt.

Der Katheter verfügt über 4 verschiedene Messpunkte, die entweder den Atemfluss oder die Druckveränderungen im Ösophagus messen. Zur Aufzeichnung des Flusssignals dienen die beiden Sensoren T0 und T1, Die Drucksensoren sind an den Punkten P0 und P2 lokalisiert (siehe Abb. 9).

Ist der Katheter korrekt positioniert, befindet sich der Temperatur-/Flusssensor T1 in der Nasenhöhle und T0 liegt hinter der Zungenwurzel. Der Drucksensor P0 ist im mittleren Ösophagus positioniert und P2 direkt unterhalb des Weichgaumens. Eine Kontrollmarke soll direkt unterhalb der Uvula zum Liegen kommen. Nur dann ist die korrekte Position des Katheters gewährleistet. Neben der Druck- und Temperaturmessung durch die 4 Sensoren zeichnet das Gerät die Herzfrequenz, Atemgeräusche/Schnarchen, die Sauerstoffsättigung und die Körperlage auf.

Die Sauerstoffsättigung wird mittels Pulsoxymetrie über einen Fingersensor gemessen, der über ein Kabel mit dem Data Logger verbunden ist.

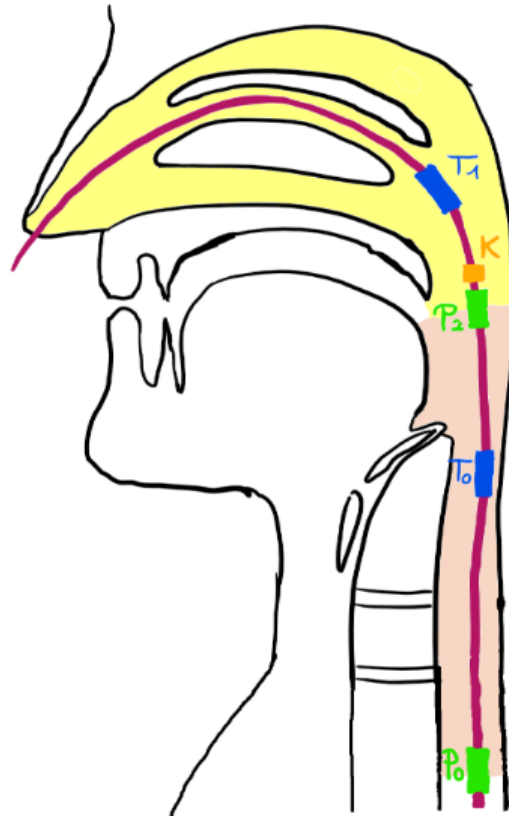


Abb. 9 – Schematische Darstellung des hier verwendeten Multisensor-Manometrie-Katheters. Atemfluss- und Drucksignale werden mittels zwei Temperatursensoren (T_1 in der Nase und T_0 hinter dem Zungengrund) (hier in blau dargestellt) und zwei Drucksensoren (P_0 im mittleren Ösophagus und P_2 direkt unterhalb des Weichgaumens) (hier in grün dargestellt) aufgezeichnet. Eine Kontrollmarke (K) wird unter Sicht direkt unterhalb der Uvula-Basis positioniert, um die korrekte Positionierung des Katheters zu gewährleisten.

Gelbe Fläche: Lokalisation oberer Obstruktionen. Beige Fläche: Lokalisation unterer Obstruktionen. (modifiziert nach Tschopp 2009)

Die Aufzeichnungsdauer betrug in der Regel 8 Stunden, es sei denn, die Messung wurde aus speziellen Gründen bereits früher abgebrochen, z.B. bei technischen Problemen oder weil der Patient dies wünschte.

2.5.2. Auswertung der Atmung - Atemereignisse und Obstruktionsorte

Die Auswertung der Atmung erfolgte analog der PSG nach den AASM-Kriterien (Berry et al. 2012b; Berry et al. 2012a). Zusätzlich zu der Einteilung in zentrale, obstruktive und gemischte Apnoen und Hypopnoen lassen sich mit dem Manometrie-System die einzelnen Atemereignisse einer bestimmten Lokalisation in den oberen Atemwegen zuordnen. Unterschieden werden obere und untere Obstruktionsorte. Dies entspricht einer Lokalisation oberhalb bzw. unterhalb des Weichgaumens (siehe oben).

Somit wurden bei der Auswertung der Manometrie-Messung folgende Atemereignisse unterschieden:

Obstruktive Atemereignisse:

- Obere Obstruktive Hypopnoe
- Obere Obstruktive Apnoe
- Untere Obstruktive Hypopnoe
- Untere Obstruktive Apnoe

Gemischte Atemereignisse:

- Obere Gemischte Apnoe
- Untere Gemischte Apnoe

Zentrale Atemereignisse:

- Zentrale Hypopnoe
- Zentrale Apnoe

Die Einteilung in obstruktive und zentrale Atemereignisse, sowie die Klassifikation in Apnoen und Hypopnoen erfolgte wie unter Punkt 2.4.2. beschrieben gemäß den Einteilungskriterien bei der PSG anhand der AASM-Kriterien (Berry et al. 2012a).

Die Kriterien zur Auswertung von Apnoen in der Manometrie lauten wie folgt:

- Der Amplitudenabfall des Atemflusssignals T1 bzw. T0 muss mindestens 90% betragen.
- Die Dauer des Ereignisses muss mindestens zehn Sekunden dauern.

Für das Scoring von Hypopnoen in der Manometrie gelten folgende Regeln:

- Der Amplitudenabfall des Atemflusssignals T1 bzw. T0 muss mindestens 30% im Vergleich zu den Werten unmittelbar vor dem Ereignis betragen.
- Die Abnahme der Sauerstoffsättigung nach dem Ereignis muss mindestens 3% betragen.
- Das gesamte Ereignis muss mindestens 10 Sekunden andauern.

Für die Unterscheidung von zentralen, obstruktiven und gemischten Atemereignissen in der Manometrie gelten folgende Kriterien:

- Ein Atemereignis gilt als obstruktiv, wenn die Atemanstrengung (P2 bzw. P0) während des gesamten Ereignisses vorhanden ist oder zunimmt.
- Ein Atemereignis wird als zentral gezählt, wenn es die Apnoe- bzw. Hypopnoe-Kriterien erfüllt, ohne eine gleichzeitige inspiratorische Atemanstrengung. Es besteht folglich eine konkordante Abnahme in der Amplitude des Flusssignals (T1 bzw. T0) und der Druckkurven (P2 bzw. P0).
- Als gemischt gilt ein Atemereignis dann, wenn zu Beginn des Ereignisses die Atemanstrengung abnimmt oder entfällt und in der zweiten Hälfte des Ereignisses wieder eintritt bzw. zunimmt.

Mit der Manometrie ist es zudem möglich, den Ort bzw. das Level einer Obstruktion genauer zu lokalisieren. Die Einteilung erfolgt hierbei in obere und untere Obstruktionsorte. Obere Obstruktionen bezeichnen Atemwegseinengungen auf Höhe oder oberhalb des Weichgaumens. Untere Obstruktionen sind zwischen Weichgaumen und mittlerem Ösophagus lokalisiert.

Um das jeweilige Obstruktionslevel zu bewerten, wurden die Amplitudenunterschiede zwischen den beiden Drucksensoren P0 und P2 ausgemessen ($P0 - P2$). Betrug die Differenz in der Amplitude zwischen P0 und P2 ($P0 - P2$) mindestens 50% von P0, d.h. die Amplitude von P2 war $\leq 50\%$ der Amplitude von P0 ($P2 < P0 - P2$), wurde das obstruktive Ereignis als untere Obstruktion bezeichnet. War die Amplitudendifferenz ($P0 - P2$) hingegen kleiner oder gleich 50% von P0, d.h. die Amplitude von P2 betrug $\geq 50\%$ der Amplitude von P0 ($P2 \geq P0 - P2$), so wurde das Ereignis als obere Obstruktion bewertet. Sämtliche Atemwegsobstruktionen eines Aufzeichnungszeitraumes wurden anhand ihrer Höhenlokalisierung eingeteilt.

Um den jeweiligen Hauptobstruktionsort eines Patienten näher zu klassifizieren, wurden folgende Einteilungen vorgenommen:

Vergleich AG mit DISE:

- Oberes Obstruktionsmuster bei $> 75\%$ oberen Obstruktionen
- Gemischtes Obstruktionsmuster bei 25%-75% oberen Obstruktionen
- Unteres Obstruktionsmuster bei $< 25\%$ oberen Obstruktionen

Um die Detektion des Obstruktionsortes der Manometrie-Messung mit der DISE vergleichbar zu machen, wurde der Cut-off für prädominant obere Obstruktionen, detektiert mittels Manometrie, bei 75% obere Obstruktionen festgelegt, in Anlehnung an die Studie

von Chen et al. (Cut-off bei 70%). Ein gemischtes Obstruktionsmuster nahmen wir bei 25%-75% oberen Obstruktionen an, und ein vorherrschend unteres Obstruktionsmuster bei <25% oberen Obstruktionen.

Einteilung der Patienten in zwei Untergruppen:

Um die Obstruktionsmuster und ihre Verteilung auf die Schlafstadien näher zu betrachten und die Patienten des Gesamtkollektivs miteinander zu vergleichen, wurden die Patienten nach dem vorherrschenden Obstruktionsort in zwei Gruppen unterteilt. Gemäß den Einteilungskriterien von Yu et al. wurde der Cut-Off bei > 50% obere Obstruktionen bzw. < 50% obere Obstruktionen festgelegt (Yu et al. 2011).

Bei der Betrachtung der Ergebnisse spielt zudem die Bedeutung des AHI eine wesentliche Rolle: $AHI = \text{Apnoen} + \text{Hypopnoen} / \text{Zeitdauer in Stunden}$

Dieser bezieht sich entweder auf die Gesamtheit der Apnoen und Hypopnoen pro gesamter Schlafdauer. Oder auf die Zahl der Atemereignisse während der Zeitdauer eines einzelnen Schlafstadiums:

$\text{Apnoen} + \text{Hypopnoen} / \text{Zeitdauer in Stunden von N1, N2, N3 oder REM}$

Hierbei wurden mitunter nur die obstruktiven Ereignisse erfasst und die für diese Studie weniger relevanten zentralen Events nicht in die Berechnung einbezogen.

Worauf sich der AHI jeweils bezieht, wird im Einzelfall immer angegeben.

Abbildung 10 zeigt beispielhaft einen Ausschnitt aus einer Manometrie-Aufzeichnung.

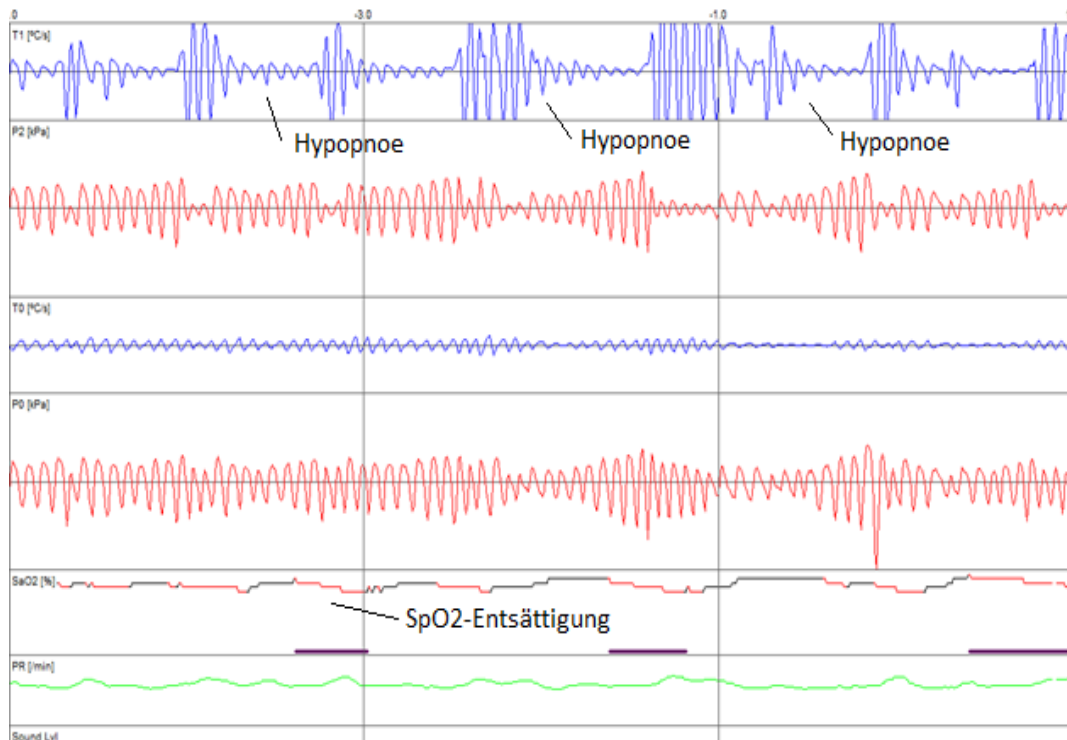


Abb. 10 - Beispiel einer Manometrie-Aufzeichnung mit den verschiedenen Messkurven: blau: Atemflusskurven T1 und T0. rot: Druckkurven P2 und P0. Kanäle von oben nach unten: T1, P2, T0, P0, Sauerstoffsättigung SaO2, Herzfrequenz. Es zeigen sich mehrere obere obstruktive Hypopnoen, welche durch einen relevanten Abfall in der Atemflusskurve T1, gleichzeitig vorhandenen Druckkurven (P0 und P2), sowie einen Abfall von mehr als 3% in der Sauerstoffsättigung gekennzeichnet sind. 3 Hypopnoen wurden symbolisch in der Abbildung markiert.

2.6. Vergleichbarkeit der PSG mit der Manometrie

Um die beiden Systeme vergleichen zu können, wurde die Zeiteinstellungen des Computers, an dem die PSG aufgezeichnet wurde, mit dem Data Logger des Manometrie-systems zu Beginn der Messung gleichgesetzt. So konnten in der anschließenden Auswertung die jeweiligen, mittels Manometrie detektierten Atemereignisse dem entsprechenden, mittels PSG erfassten Schlafstadium, zugeordnet werden.

2.7. Drug Induced Sleep Endoscopy (DISE)

2.7.1. Ablauf und Durchführung

Die Durchführung der medikamentös induzierten Schlafvideoendoskopie, engl. Drug-induced Sleep Endoscopy (DISE) erfolgte maßgeblich anhand des von Heiser et al. bereits beschriebenen Ablaufes, auf dessen Publikation im Folgenden Bezug genommen wird (Heiser et al. 2017).

Die DISE wurde in einem Operationssaal mit Anästhesie-Monitoring durchgeführt. Die Sedierung erfolgte über eine Target Controlled Infusion Pumpe (TCI-Pumpe) (Heiser et al. 2017). Die Sedierungstiefe wurde mittels selbstklebender Elektroden bestimmt, welche an Stirn und Schläfen aufgebracht wurden. So ist es möglich, mittels eines Entropie-Monitorings die Tiefe der Sedierung zu kontrollieren. Dabei wird die Regelmäßigkeit der EEG-Wellen gemessen und in einen Zahlenwert umgewandelt (Chhabra et al. 2016). Es werden hierbei zwei verschiedene Parameter erfasst: die State Entropy (SE) und die Response Entropy (RE). Beide werden anhand der Signalaktivitäten der EEG-Ableitung berechnet. Die RE wird dabei von der Gesichtsmuskelaktivität mitbeeinflusst. Die SE dagegen ist ein stabiler Parameter und erfasst anhand der EEG-Signale die Wirkung der Anästhetika auf das Gehirn. Aus diesem Grund wurde zur Überwachung der Sedierungstiefe die SE herangezogen (Heiser et al. 2017).

Neben der Ableitung des EEG wurde ein 3-Kanal EKG abgeleitet sowie die Sauerstoffsättigung aufgezeichnet. Die Vitalparameter wurden monitorüberwacht und auf einem Typ F-CM1-04 Monitor (GE-Healthcare) aufgezeichnet.

Eine nicht-invasive Blutdruckmessung erfolgte alle 10 Minuten. Atem- und Schnarch-Geräusche wurden mittels eines am Kopf angebrachten Mikrophones überwacht. Um das Setting möglichst dem natürlichen Schlaf anzupassen und äußere Reize zu reduzieren, war der Untersuchungsraum leise, abgedunkelt und temperaturreguliert. Die Sedierung mit Propofol 10mg/ml erfolgte über einen Perfusor (target-controlled infusion pump, TCI; Alaris Asena PK mkIII). Die effektive Dosis wurde anhand der Arbeit von Schnider et al. berechnet (Schnider et al. 1998; Heiser et al. 2017).

Die Dosis wurde alle 90 Sekunden um 0,1 µg/ml langsam erhöht.

Es wurden drei Sedierungsgrade festgelegt:

Tab. 3 - Bestimmung der Sedierungstiefe anhand des Entropie-Levels (Heiser et al. 2017) (Abkürzung: SE = State Entropy)

Leichte Sedierung	SE > 80, erstmals Schnarchen und Hypopnoen
Mittlere Sedierung	SE 60-80, ohne Arousal
Tiefe Sedierung	SE < 60

Bei einem Abfall der Sedierungstiefe SE < 50 wurde die Propofolinfusion gestoppt.

Nach der Untersuchung wurden die Patienten im Aufwachraum überwacht.

Für die Untersuchung wurde ein flexibles Endoskop (Storz, Germany) transnasal eingeführt, um die Atemwegobstruktionen visuell darzustellen.

Dazu wurde es an drei verschiedenen Stellen des oberen Atemweges platziert:

- Erstens auf Höhe der Choanen, um den Weichgaumen zu beurteilen.
- Zweitens am dorsalen Rand des Weichgaumens, um den Oropharynx einzusehen.
- Drittens direkt oberhalb des Zungengrundes, um den Zungengrund sowie die Epiglottis einzusehen (Heiser et al. 2017).

Die gesamte DISE wurde aufgezeichnet und vom Untersucher anhand der VOTE-Klassifikation ausgewertet (Kezirian et al. 2011). Es wurde die Lokalisation der Obstruktionen, der Schweregrad (keine, partielle oder komplette Obstruktion) sowie die Art (anterior-posterior, lateral oder konzentrisch) dokumentiert. Die Auswertung der Obstruktionen erfolgte jeweils bei jeder der festgelegten Sedationstiefen (Heiser et al. 2017).

Um die Ergebnisse der DISE mit den Resultaten der Manometrie-Messung vergleichen zu können, wurden die Obstruktionsorte zusätzlich in obere (mehrheitlich obere Obstruktionsorte), gemischte (obere und untere Obstruktionsorte) sowie untere (hauptsächlich untere Obstruktionsorte) eingeteilt. Die Auswertung erfolgte durch einen verblindeten, erfahrenen Untersucher anhand der Videoaufzeichnungen.

2.7.2. Auswertung der Obstruktionsorte

Die Ergebnisse der DISE wurden anhand der VOTE-Klassifikation eingeteilt (Kezirian et al. 2011). Da diese Klassifikation bei der Einteilung der Obstruktionen anstelle des Obstruktionslevels die Strukturen umfasst, welche die Atemwegsverengung bedingen (Kezirian et al. 2011), wurde in der Auswertung unserer Ergebnisse zusätzlich die Einteilung nach der Obstruktionshöhe vorgenommen, um die Ergebnisse der DISE mit der Manometrie vergleichbar zu machen.

Die VOTE-Klassifikation umfasst die folgenden 3 Bereiche:

1. Beteiligte Strukturen (Velum, laterale Pharynxwand, Zungengrund oder Epiglottis)
2. Grad der Obstruktion (0=keine, 1=partiell, 2=komplett, x=nicht gesichtet)
3. Konfiguration der Obstruktion (anterior-posterior, lateral, konzentrisch)

Tab. 4 - Einteilung der Obstruktionen nach der VOTE-Klassifikation (Kezirian et al. 2011)

Beteiligte Strukturen	Grad der Obstruktion	Konfiguration
<ul style="list-style-type: none"> • Velum • Laterale Pharynxwand • Zungengrund • Epiglottis 	0 = keine Obstruktion 1 = partielle Obstruktion 2 = komplette Obstruktion X = nicht darstellbar	<ul style="list-style-type: none"> • anterior-posterior • lateral • konzentrisch

Die Einteilung in obere vs. untere Obstruktionen erfolgte visuell anhand der Lokalisation im Atemweg und der beteiligten Strukturen:

- Als obere Obstruktionen wurden Obstruktionen auf Weichgaumenebene oder oberhalb davon klassifiziert (z.B. Velum oder Uvula).
- Als untere Obstruktionen wurden Obstruktionen auf oropharyngealer Ebene, auf Zungengrundebene oder auf Epiglottisebene bezeichnet.

2.8. Vergleich der Manometrie mit der DISE

Um die beiden Verfahren vergleichen zu können, erfolgte zunächst die Aufzeichnung der Manometrie synchron zur PSG im Schlaflabor. Daran schloss sich im Verlauf die video-endoskopische Untersuchung an. Ausgewertet wurden die Manometrie-Messung und die DISE unabhängig voneinander. Die Auswertung der Manometrie erfolgte anhand der oben genannten Kriterien. Die Auswertung der DISE wurde nach o.g. Kriterien durch den jeweiligen Untersucher direkt im Anschluss an die Untersuchung anhand des Bildmaterials vorgenommen. Die beiden Systeme wurden anhand der jeweils ermittelten Obstruktionshöhe miteinander verglichen. Die Einteilung erfolgte dabei jeweils in obere und untere Obstruktionen anhand der für jede Methode o.g. Kriterien.

2.9. Statistische Verfahren

Die statistischen Berechnungen wurden mit dem Programm Statistical Package for Social Sciences (SPSS), Version 23 (IBM, Ehningen, Germany) durchgeführt. Alle statistischen Tests wurden zweiseitig durchgeführt und die statistische Signifikanz wurde bei 5% festgelegt. Der Vergleich der Obstruktionsorte wurde mittels Box-Plots, Bland-Altman-Plot und Post-hoc-Tests nach Wilcoxon mit Bonferonni-Korrektur durchgeführt.

Die Box-Plots dienen zur graphischen Darstellung des Bereiches, in dem 50% der Daten liegen, sowie der natürlichen Streuung. Der Median entspricht dabei dem Zahlenwert,

unter dem 50% der gemessenen Werte liegen. Das untere bzw. obere Quartil umfasst jeweils die Zahlenwerte, unter denen 25% bzw. 75% der übrigen Zahlenwerte liegen. Wir verwendeten Box-Plots zur Darstellung des Vergleiches des AHI in den verschiedenen Schlafstadien, sowie zur Darstellung des Vergleiches der unterschiedlichen, obstruktiven respiratorischen Ereignisse insgesamt.

Der Bland-Altman-Plot diente zur Darstellung des Vergleiches des AHI aus PSG und Manometrie. Dabei wurden die Differenzen der Zahlenwerte aus beiden Messverfahren gegen den Mittelwert aufgetragen, um die Abweichungen beider Messungen graphisch darzustellen.

Der Post-hoc-Test nach Wilcoxon wurde für den Vergleich des AHI in den verschiedenen Schlafstadien verwendet, sowie für den Vergleich der Häufigkeit von oberen und unteren Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien und den Vergleich der Häufigkeit obstruktiver Atemereignisse insgesamt. Die Mittelwerte wurden jeweils paarweise miteinander verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Für die Erstellung der Kurven und für die Kalkulation des 95%igen Konfidenz-Intervalls für den Vergleich des AHI von PSG und Manometrie wurde die R Statistical Software (R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria) angewendet.

3. Ergebnisse

3.1. Beschreibung des Patientenkollektivs

Das Patientenkollektiv besteht aus 31 Patienten, die im Zeitraum von 01/2014 bis 04/2016 im Schlaflabor untersucht wurden. Diese waren im Alter zwischen 26 und 70 Jahren. Von allen Patienten waren insgesamt 8 weiblich und 23 männlich. Der AHI, ermittelt durch die PSG, lag zwischen 6,6 Ereignissen pro Stunde (E/h) und 116,7 Ereignissen/h bzw. zwischen 7,3/h und 106,5/h, ermittelt durch die Manometrie. Eine Übersicht über die relevanten klinischen Parameter ist in Tabelle 5 dargestellt, eine detaillierte Darstellung des Patientenkollektivs bietet Tabelle 6. Das mittlere Alter der Patienten betrug 55,5 Jahre +/- Standardabweichung. Der BMI (= Body-Mass-Index) betrug im Mittel 31,2 kg/m² +/- Standardabweichung. Der mittlere, mit der PSG ermittelte AHI war 38,0/h. Der mittlere, mittels Manometrie festgestellte AHI betrug 35,8/h. Die mithilfe der Manometrie detektierten Obstruktionsorte waren mehrheitlich (48%) gemischten Lokalisationen zuzuordnen, zu 35% oberen und zu 16% unteren Obstruktionsebenen.

Tab. 5 - Darstellung der klinischen Parameter aller in dieser Studie untersuchten Patienten (Abkürzungen: SD = Standardabweichung, BMI = Body Maß Index, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, PSG = Polysomnographie, AG = ApneaGraph = das hier verwendete Manometrie-System)

Patientenmerkmale

Alter +/- SD (in Jahre)	55.5 +/- 11.9
BMI +/- SD (in kg/m ²)	31.2 +/- 6.8
Frauen/Männer (w/m)	8/23
Mittlerer AHI PSG vs. Manometrie (in E/h)	38.0 vs 35.8
Obstruktionsort (AG): Oben/Gemischt/Unten absolut (in %)	11 (35%)/15 (48%)/5 (16%)

Tab. 6 - Darstellung der klinischen Charakteristika der einzelnen Patienten (Abkürzungen: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index (in E/h), PSG = Polysomnographie, AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System), BMI = Body Maß Index (in kg/m²), m = männlich, w = weiblich, k.a. = keine Angabe)

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	BMI	AHI PSG	AHI AG
1	m	26	51	30.4	30.0
2	w	49	49	10.3	9.6
3	m	41	31	74.9	77.1
4	m	63	27	6.6	7.3
5	m	35	31.8	36.7	43.1
6	m	39	k.a	14.0	15.5
7	w	70	24	7.9	7.0
8	m	61	28	10.0	7.4
9	w	51	34	27.7	21.7
10	w	60	41	29.8	29.2
11	w	74	k.a.	49.4	47.2
12	m	55	28	21.8	19.5
13	m	66	36	44.7	41.1
14	w	65	29	52.6	47.4
15	m	47	27.2	35.3	30.4
16	m	49	26.6	46.2	31.4
17	w	53	38	116.7	106.5
18	m	66	27	63.7	68.2
19	m	45	24.3	41.8	38.0
20	m	57	23	18.4	14.8
21	m	68	24.6	56.8	54.9
22	m	66	28.7	54.5	51.0
23	m	57	32.9	67.5	63.6

24	m	43	24.2	12.8	16.2
25	m	71	34.7	42.0	29.5
26	w	69	30.1	18.8	14.1
27	m	59	25.8	18.0	18.0
28	m	44	29.6	36.5	36.8
29	m	43	34.3	52.3	55.6
30	m	68	27.3	10.1	13.0
31	m	61	35.9	68.7	64.6

3.2. Vergleich des AHI in PSG und Manometrie

Jeder Patient erhielt während der Nacht im Schlaflabor zeitgleich eine PSG sowie eine Manometrie-Messung, welche simultan aufgezeichnet wurden. Dies ermöglichte einen direkten Vergleich der beiden Messsysteme, indem der AHI von PSG und Manometrie verglichen wurde. Der AHI bezieht sich hier auf die Gesamtheit aller Apnoen und Hypopnoen pro Gesamtschlafzeit.

Im Durchschnitt war der AHI der Manometrie 35,8/h. In der PSG war der durchschnittliche AHI 38,0/h.

Für den AHI wurde eine Abweichung bis zu +/-5 festgelegt, bis zu der noch eine suffiziente Übereinstimmung der beiden Systeme angenommen werden kann. Das 95%-Konfidenzintervall der AHI-Unterschiede zwischen PSG und AG lag innerhalb der festgesetzten maximalen Abweichung (0,47;3,87). Somit kann die Gleichwertigkeit der beiden Systeme in Bezug auf die Ermittlung des AHI angenommen werden. Der AHI der PSG war insgesamt etwas höher (Mittelwert 38,0/h +/- 24,4 SD) als der AHI des AG (Mittelwert 35,8/h +/- 23,4 Standardabweichung)

In Abb. 11 sind die Unterschiede des AHI aus PSG und Manometrie in Form eines Bland-Altman-Plot dargestellt. Dabei werden die Differenzen der beiden Messverfahren gegen den Mittelwert aufgetragen, um die Übereinstimmung beider Verfahren bzw. die Schwankungsbreite der Messergebnisse zu evaluieren. Die y-Achse zeigt die Differenz des AHI zwischen PSG und Manometrie (PSG-AG), auf der x-Achse ist der Mittelwert aus PSG und Manometrie (PSG+AG) dargestellt.

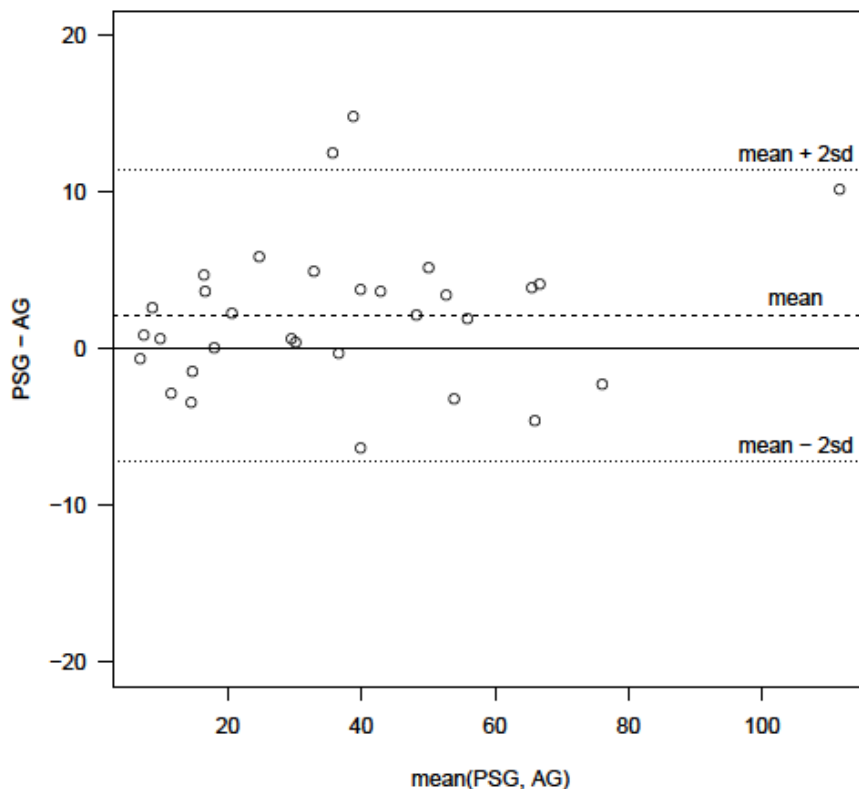


Abb. 11 - Bland-Altman-Plot zur Darstellung des Vergleiches des AHI ermittelt aus PSG und AG (Abkürzungen: Mean (engl.) = Mittelwert; PSG = Polysomnographie; AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System); sd (engl.) = Standardabweichung)

3.3. Veränderung des AHI in den Schlafstadien – signifikanter Abfall des AHI im Schlafstadium N3

Weiterhin wurde der Zusammenhang zwischen der Häufigkeit respiratorischer Ereignisse und den verschiedenen Schlafstadien betrachtet. Dazu wurde der AHI in Abhängigkeit der Schlafstadien untersucht.

In der Auswertung der Atemereignisse zeigte sich, dass im Tiefschlafstadium N3 im Vergleich zu den anderen Schlafstadien deutlich weniger respiratorische Ereignisse auftreten. Dies konnte mittels Paar-Vergleich mit Bonferroni-Korrektur bestätigt werden. Der AHI in N3 (medianer AHI 8,6/h) war signifikant reduziert gegenüber dem Schlafstadium N1 (medianer AHI 29,4/h), N2 (medianer AHI 25,6/h) und REM (medianer AHI 26,3/h) (Tab. 7). Mittels Boxplot in Abb. 12 ist der Zusammenhang von AHI und Schlafstadium graphisch dargestellt.

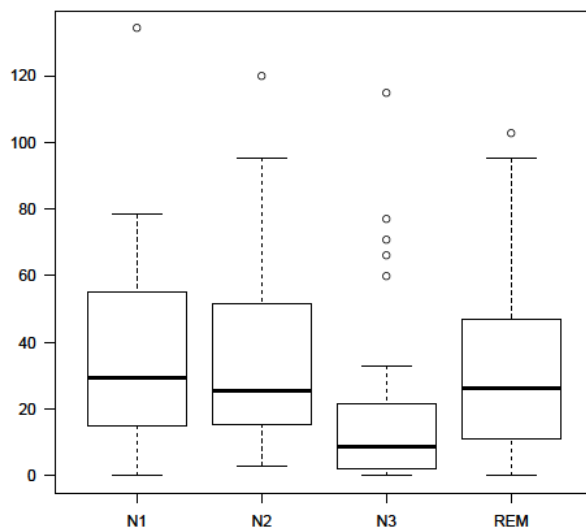


Abb. 12 - Box Plot zur Darstellung des AHI in den verschiedenen Schlafstadien. Niedrigerer AHI im Schlafstadium N3 im Vergleich zu allen anderen Schlafstadien (Abkürzungen: N1= Schlafstadium N1; N2 = Schlafstadium N2; N3 = Schlafstadium N3; REM = Rapid Eye Movement-Schlaf bzw. Schlaf-Stadium REM)

Tab. 7 - Paarvergleich mit Bonferroni-Korrektur zur Darstellung des AHI in den verschiedenen Schlafstadien. Der AHI war signifikant niedriger im Schlafstadium N3 im Vergleich zu allen anderen Schlafstadien (Abkürzung: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index)

Vergleich des AHI in den Schlafstadien	N1 vs. N2	N1 vs. N3	N1 vs. REM	N2 vs. N3	N2 vs. REM	N3 vs. REM
Signifikanz	1.000	0.016	1.000	0.000	1.000	0.021

3.4. Veränderung der Obstruktionsorte in den Schlafstadien – signifikanter Anstieg unterer Obstruktionen im Schlafstadium REM

Im REM-Schlaf zeigte sich eine signifikante Zunahme der unteren Atemereignisse.

Bei Betrachtung der oberen Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien ergab sich eine signifikante Abnahme der oberen Obstruktionen in N3 im Vergleich zu den Schlafstadien N1 und N2, sowie signifikant weniger obere Obstruktionen im REM-Schlaf im Vergleich zum Stadium N2 (Abb. 13 und Tab. 8). Die Untersuchung der unteren Obstruktionen zeigte einen signifikanten Anstieg unterer Obstruktionsorte im Schlafstadium REM im Vergleich zu N2 und N3 (Abb. 13 und Tab. 8).

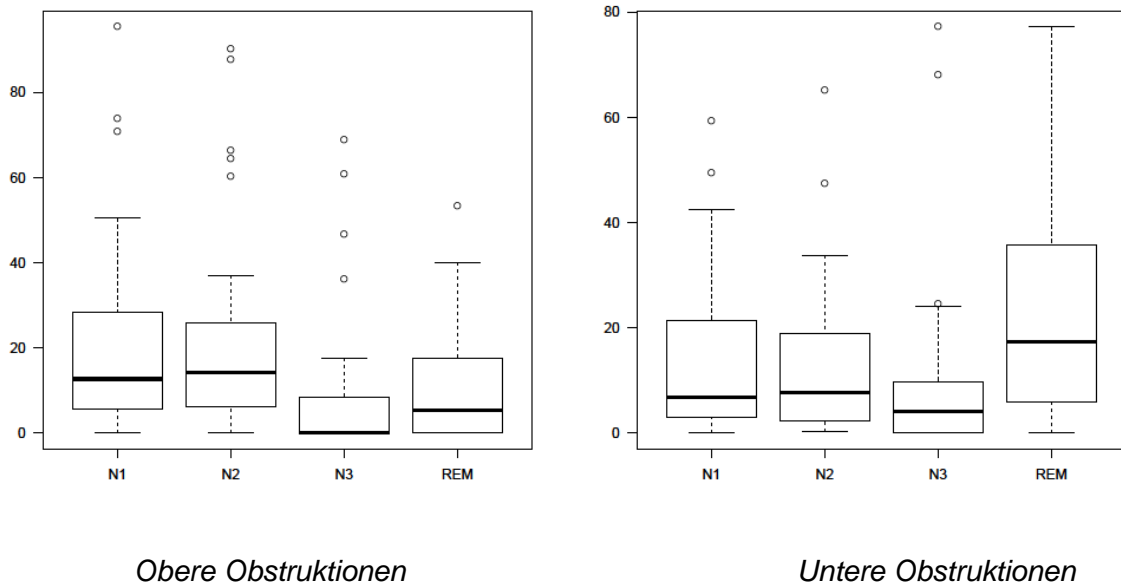


Abb. 13 - Box Plots zur Darstellung des AHI in den verschiedenen Schlafstadien. Unterteilung in obere Obstruktionen (links) und untere Obstruktionen (rechts). Es zeigt sich eine Reduktion oberer Obstruktionen in N3 und REM (links), eine Zunahme unterer Obstruktionen in REM (rechts)

Fasst man die auf unterschiedlicher Höhe lokalisierten obstruktiven und gemischten Hypopnoen und Apnoen in obere und untere obstruktive Atemereignisse zusammen, so ergeben sich die folgenden Obstruktionsmuster für die verschiedenen Schlafstadien des NREM und REM-Schlafs (siehe Abb. 14).

Der AHI bezieht sich hier auf die Gesamtheit aller oberen bzw. unteren Obstruktionen eines Schlafstadiums pro Zeitdauer des jeweiligen Schlafstadiums in Stunden.

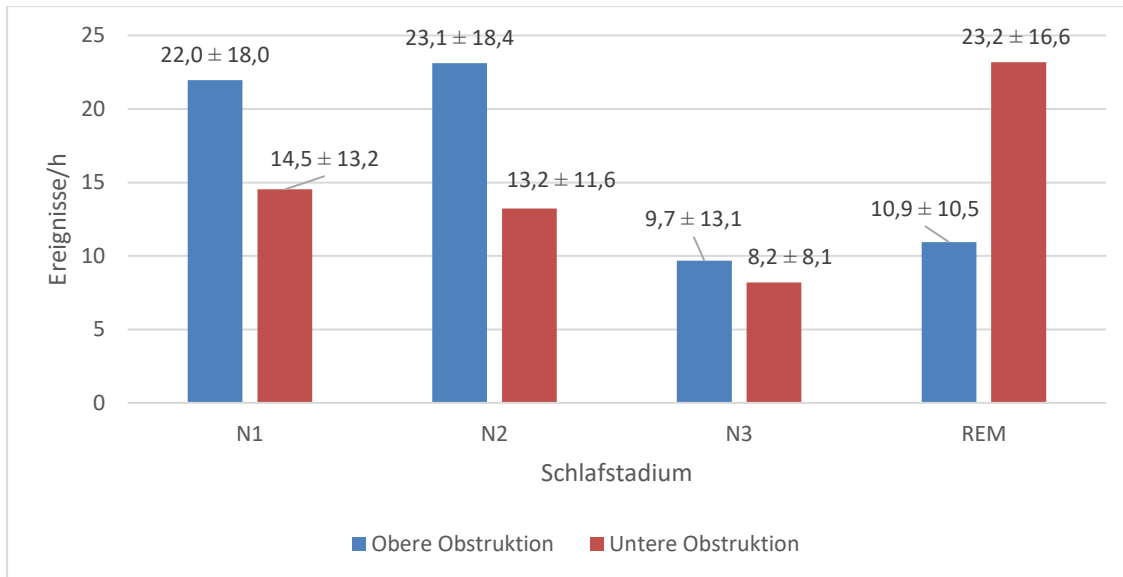


Abb. 14 - Anzahl oberer und unterer Obstruktionen pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien +/- Standardabweichung

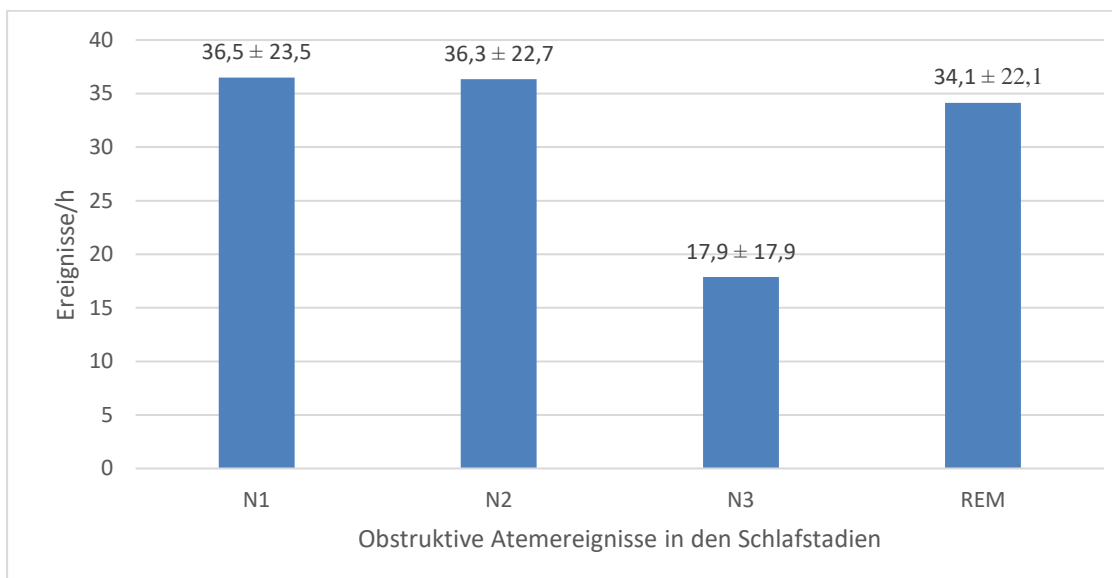


Abb. 15 - Anzahl aller obstruktiven Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien +/- Standardabweichung.

In den Schlafstadien N1 und N2 überwogen die oberen Obstruktionen (Abb. 14). In N3 ereigneten sich insgesamt am wenigsten obstruktive Atemereignisse (Abb. 15).

In Abbildung 16 ist das Verhältnis der oberen zu den unteren Obstruktionsorten dargestellt. Hierbei ist im Schlafstadium REM der deutlichste Unterschied festzustellen. Mit einem Anteil von 68% überwogen im Schlafstadium REM die unteren Obstruktionen.

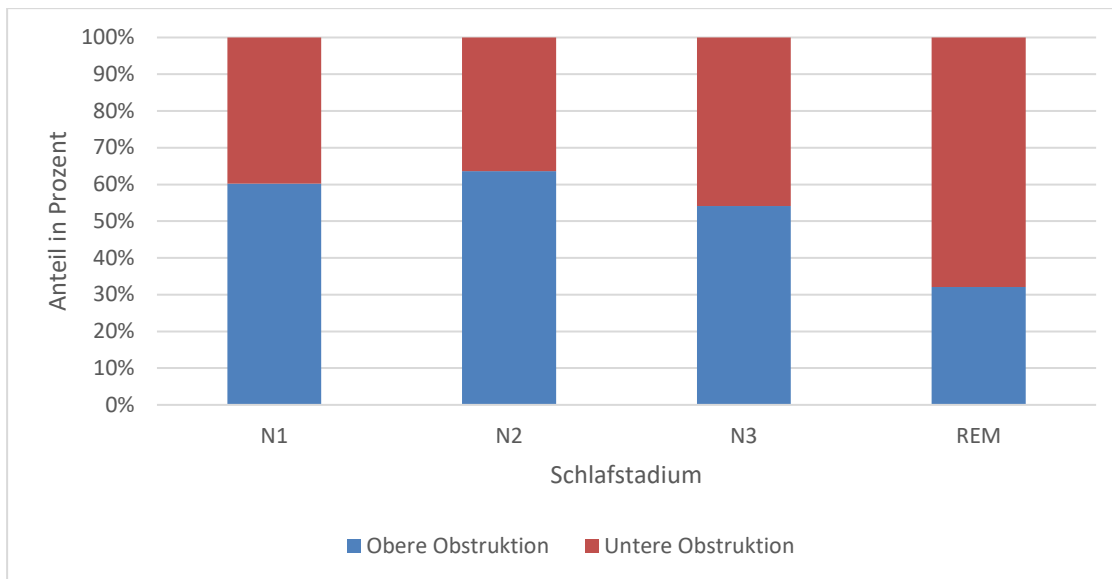


Abb. 16 - Anteil oberer vs. unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien in Prozent

3.5. Häufigkeit obstruktiver Atemereignisse in Abhängigkeit von der Lokalisation und dem Schlafstadium

Neben dem Zusammenhang zwischen Obstruktionsort und Schlafstadium wurde auch die Häufigkeit respiratorischer Ereignisse in den unterschiedlichen Schlafstadien in Abhängigkeit von deren Lokalisation betrachtet und Zusammenhänge untersucht.

Apnoen traten insgesamt weniger häufig auf als Hypopnoen. Unterteilt man die Apnoen weiter nach ihrem Lokalisationsort, so zeigte sich, dass sich untere Apnoen (Median 1,1 Ereignisse pro Stunde) im Vergleich zu oberen Hypopnoen (Median 6,5 Ereignisse pro Stunde) und unteren Hypopnoen (Median 6,2 Ereignisse pro Stunde) signifikant seltener ereigneten ($p < 0,05$). Dies wird mithilfe eines Boxplots in Abb. 17 dargestellt.

Ebenso waren obere Apnoen (Median 2,7 pro Stunde) weniger häufig als obere bzw. untere Hypopnoen. Dieser Zusammenhang war allerdings nicht statistisch signifikant ($p > 0,05$).

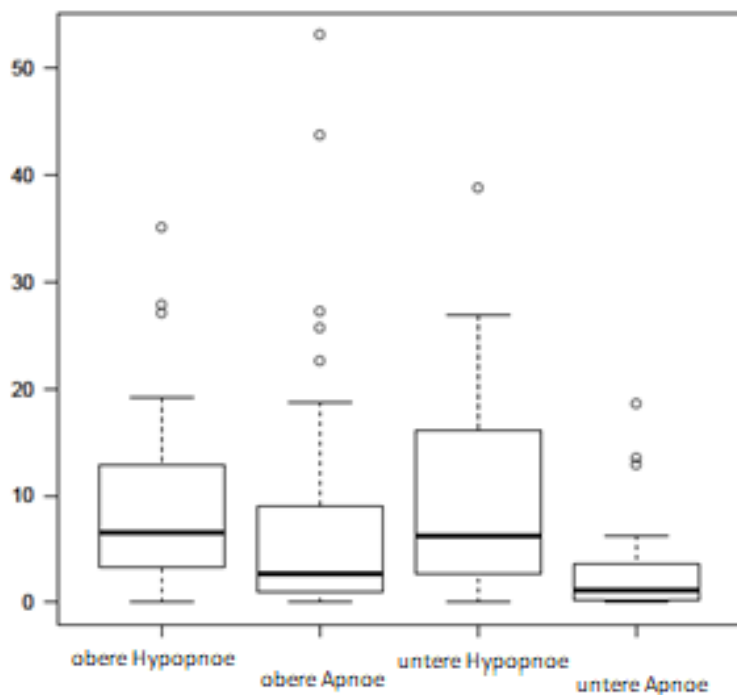


Abb. 17 - Box Plot zur Darstellung des Vergleichs der Häufigkeit respiratorischer Ereignisse insgesamt, unterteilt in obere und untere Apnoen und Hypopnoen. Es zeigen sich insgesamt weniger untere Apnoen.

In Tabelle 8 wird mittels Paar-Vergleich die Häufigkeit der oberen und unteren Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien, sowie die Häufigkeit der Obstruktionen insgesamt verglichen und auf Signifikanz geprüft.

Es zeigte sich, dass in N3 signifikant weniger obere Obstruktionen im Vergleich zu N1 und N2 vorkamen. Ebenso ereigneten sich in REM im Vergleich zu N2 signifikant weniger obere Obstruktionen.

Zusätzlich zeigte sich ein signifikanter Anstieg unterer Obstruktionen in REM im Vergleich zu N2 und N3.

Untere Apnoen kamen im Vergleich zu oberen Hypopnoen insgesamt signifikant weniger häufig vor. Ebenso waren untere Apnoen im Vergleich zu unteren Hypopnoen signifikant seltener. Auch obere Apnoen waren im Vergleich zu oberen wie unteren Hypopnoen seltener (siehe Abb. 17). Dieser Zusammenhang war jedoch nicht statistisch signifikant.

Tab. 8 - Darstellung der Ergebnisse als Paarvergleich mit Bonferroni-Korrektur: Vergleich der Häufigkeit oberer und unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien und Vergleich der Häufigkeit obstruktiver respiratorischer Ereignisse insgesamt

Vergleich der Häufigkeit der Obstruktionen in den Schlafstadien	N1 vs. N2	N1 vs. N3	N1 vs. REM	N2 vs. N3	N2 vs. REM	N3 vs. REM
Obere Obstruktionen (Signifikanz)	1,000	0,011	0,055	0,000	0,007	1,000
Untere Obstruktionen (Signifikanz)	1,000	0,222	0,050	0,106	0,044	0,002
Vergleich der Häufigkeit der Obstruktionen insgesamt	Obere Apnoen vs. obere Hypopnoen	Untere Hypopnoen vs. obere Hypopnoen	Untere Apnoen vs. obere Hypopnoen	Untere Hypopnoen vs. obere Apnoen	Untere Apnoen vs. obere Apnoen	Untere Apnoen vs. untere Hypopnoen
Signifikanz	0,848	1,000	0,002	1,000	0,124	0,000

In Abb. 18 ist die Gesamtheit aller Atemereignisse des Patientenkollektivs bezogen auf die jeweiligen Schlafstadien als Diagramm dargestellt.

Der AHI bezieht sich hier auf die Anzahl der jeweiligen Atemereignisse eines Schlafstadiums bezogen auf die Dauer dieses Schlafstadiums in Stunden.

In den Tiefschlafphasen N3 wurden insgesamt am wenigsten Atemereignisse verzeichnet. In REM fand eine Verschiebung des Verhältnisses oberer zu unterer obstruktiver Ereignisse zugunsten der unteren Obstruktionen statt. In Tabelle 9 sind die Zahlenwerte (in E/h) aus Abbildung 18 mit ihrer jeweiligen Standardabweichung angegeben.

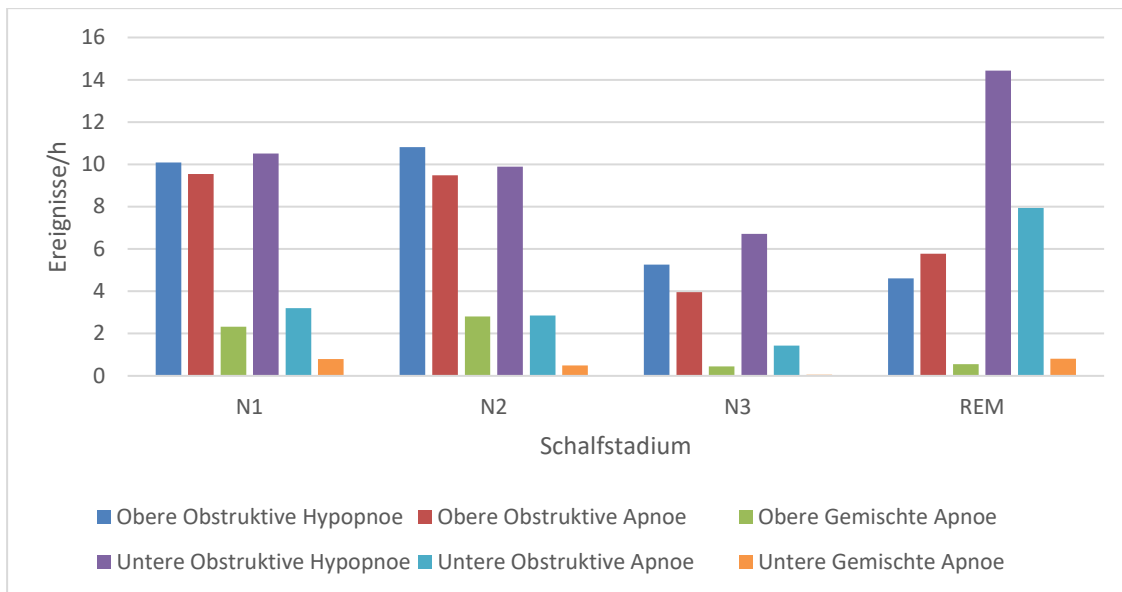


Abb. 18 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien

Tab. 9 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien +/- Standardabweichung

Schlafstadium	Obere Obstruktive Hypopnoe	Obere Obstruktive Apnoe	Obere Gemischte Apnoe	Untere Obstruktive Hypopnoe	Untere Obstruktive Apnoe	Untere Gemischte Apnoe
N1	10,1 ± 8,3	9,5 ± 11,6	2,3 ± 2,7	10,5 ± 9,5	3,2 ± 3,3	0,8 ± 1,2
N2	10,8 ± 8,2	9,5 ± 10,8	2,9 ± 3,7	9,9 ± 8,9	2,9 ± 3,1	0,5 ± 0,8
N3	5,3 ± 7,3	4,0 ± 6,1	0,5 ± 0,8	6,7 ± 6,7	1,4 ± 2,1	0,1 ± 0,1
REM	4,6 ± 4,8	5,8 ± 8,0	0,6 ± 1,0	14,4 ± 11,6	7,9 ± 9,9	0,8 ± 1,5

3.6. Obstruktionshöhe in Abhängigkeit vom Schlafstadium bezogen auf den Hauptobstruktionsort - Einteilung in Untergruppen

Zur genaueren Betrachtung der Veränderung der Obstruktionshöhe in Abhängigkeit vom Schlafstadium wurden die Patienten anhand des Anteils der oberen bzw. unteren Obstruktionen in zwei Gruppen eingeteilt. Der ersten Gruppe mit prädominant oberem Obstruktionsmuster wurden diejenigen Patienten zugeteilt, deren Anteil an oberen Obstruktionsorten mehr als 50% betrug. Die andere Gruppe besteht aus den Patienten mit hauptsächlich unterem Obstruktionsmuster. In diesem Fall wurde der Cut-off bei weniger als 50% obere Obstruktionen festgelegt.

Der AHI bezieht sich hierbei wiederum auf die Anzahl der jeweiligen Atemereignisse eines Schlafstadiums bezogen auf die Dauer dieses Schlafstadiums in Stunden.

3.6.1. Patienten mit oberem Obstruktionsmuster

Die Patientengruppe mit prädominant oberem Obstruktionsmuster hatte folglich v.a. obere Obstruktionsorte (>50%), sowie zusätzlich einen geringeren Anteil an unteren Obstruktionsorten. Dieser Gruppe konnten 19 Patienten, also die Mehrzahl der insgesamt 31 Patienten zuteilt werden. Die übrigen 12 Patienten wurden der Gruppe zugeteilt, die insgesamt mehr untere Obstruktionen hatte.

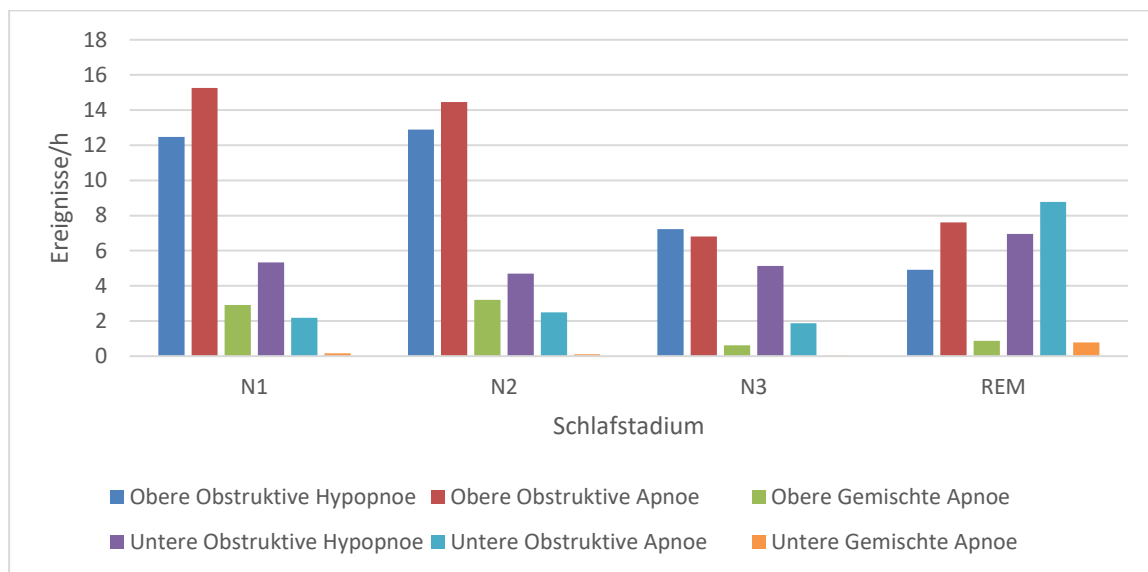


Abb. 19 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit insgesamt >50% oberen Obstruktionen

Tab. 10 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit insgesamt >50% oberen Obstruktionen +/- Standardabweichung

Schlafstadium	Obere Obstruktive Hypopnoe	Obere Obstruktive Apnoe	Obere Gemischte Apnoe	Untere Obstruktive Hypopnoe	Untere Obstruktive Apnoe	Untere Gemischte Apnoe
N1	12,5 ±10,8	15,3 ±15,4	2,9 ±3,1	5,3 ±4,8	2,2 ±2,8	0,2 ±0,3
N2	12,9 ±6,9	14,5 ±15,0	3,2 ±4,2	4,7 ±4,0	2,5 ±3,4	0,1 ±0,2
N3	7,2 ±8,6	6,8 ±9,1	0,6 ±1,1	5,1 ±6,5	1,9 ±2,8	0,0 ±0,1
REM	4,9 ±5,5	7,6 ±9,6	0,9 ±1,5	7,0 ±6,5	8,8 ±11,3	0,8 ±1,5

Wie Abbildung 19 zeigt, waren bei der ersten Gruppe in den NREM-Schlafstadien obere obstruktive Hypopnoen und obere obstruktive Apnoen am häufigsten. In N3 nahm der Anteil der oberen Obstruktionen insgesamt ab. Der Anteil der unteren obstruktiven Apnoen blieb auch in N3 niedrig. In REM nahm sowohl der Anteil der unteren obstruktiven Hypopnoen, als auch der Anteil der unteren obstruktiven Apnoen im Vergleich zu den NREM-Stadien zu. Die Häufigkeit der oberen Obstruktionen nahm in REM im Vergleich zu N1 und N2 deutlich ab (siehe Abb. 20). In Tabelle 10 sind die jeweiligen Zahlenwerte aus Abbildung 19 mit der dazugehörigen Standardabweichung (in E/h) angegeben. Abbildung 20 zeigt die Verteilung der oberen und unteren Obstruktionsorte bei den Patienten mit mehrheitlich oberen Obstruktionsorten.

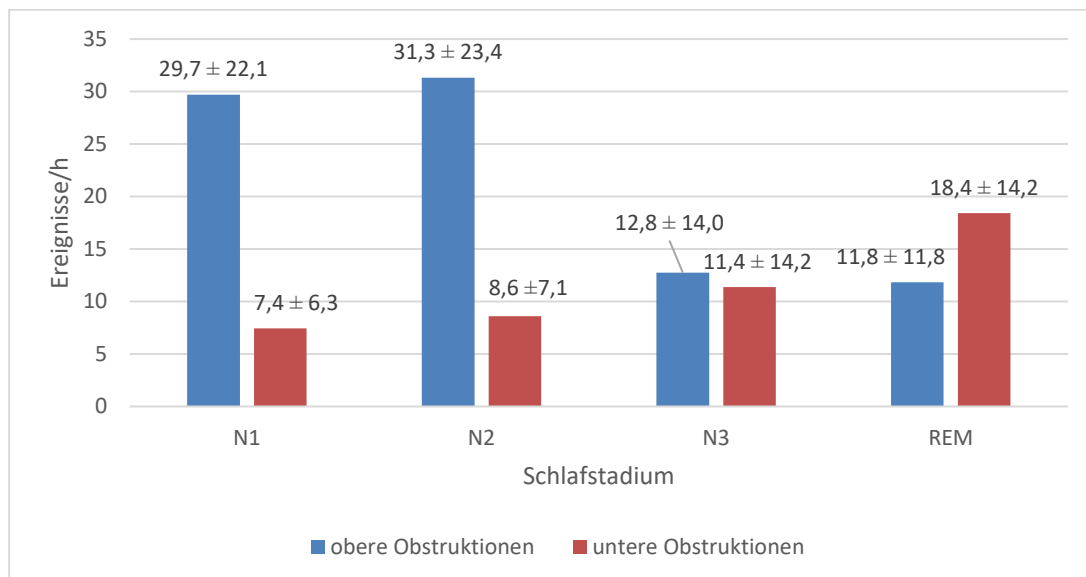


Abb. 20 - Anzahl oberer und unterer Obstruktionen pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit insgesamt > 50% oberen Obstruktionen, ± Standardabweichung

Diese Unterteilung veranschaulicht, dass bei der ersten Untergruppe mit insgesamt mehr oberen Obstruktionen in den NREM-Schlafstadien deutlich mehr obere obstruktive Ereignisse im Vergleich zu unteren Obstruktionen auftraten. In REM schließlich kehrte sich das Verhältnis um, der Anteil der unteren Atemereignisse war leicht erhöht gegenüber den oberen obstruktiven Ereignissen.

Die oberen und unteren Obstruktionsorte sind in Abb. 21 noch einmal im Verhältnis zueinander dargestellt. In REM zeigte sich eine Zunahme unterer Obstruktions Ebenen. Diese

Verteilung war in dieser Untergruppe (mit > 50% oberen Obstruktionen) ausgeprägter als im Gesamtkollektiv.

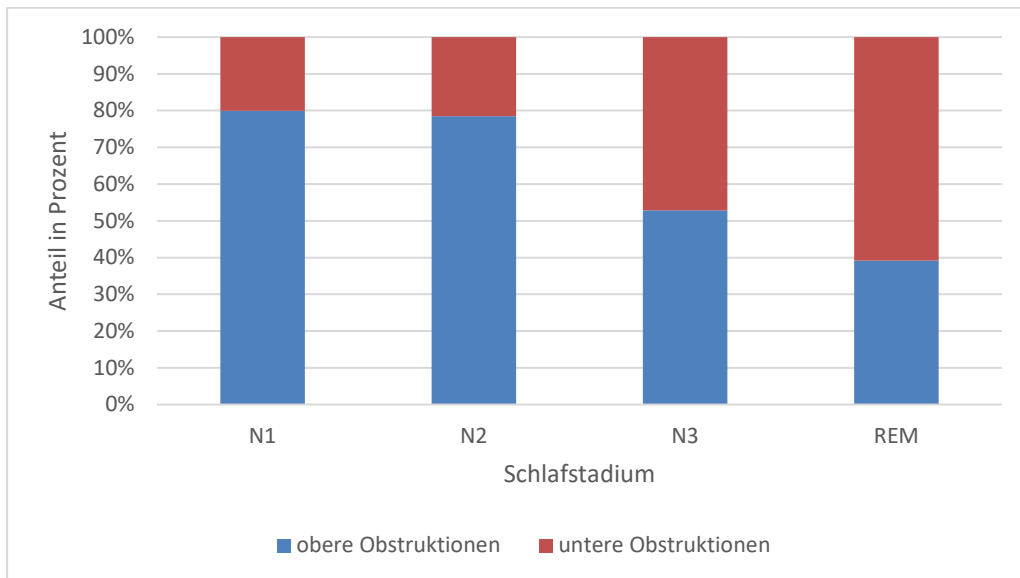


Abb. 21 - Anteil oberer vs. unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien in Prozent bei Patienten mit insgesamt > 50% obere Obstruktionen

3.6.2. Patienten mit unterem Obstruktionsmuster

Bei der zweiten Untergruppe, den Patienten mit hauptsächlich unteren Obstruktionen (>50% untere Obstruktionen), lag eine andere Verteilung vor. Hier traten in allen Schlafstadien die unteren obstruktiven Hypopnoen von allen respiratorischen Ereignissen am häufigsten auf (siehe Abb. 22).

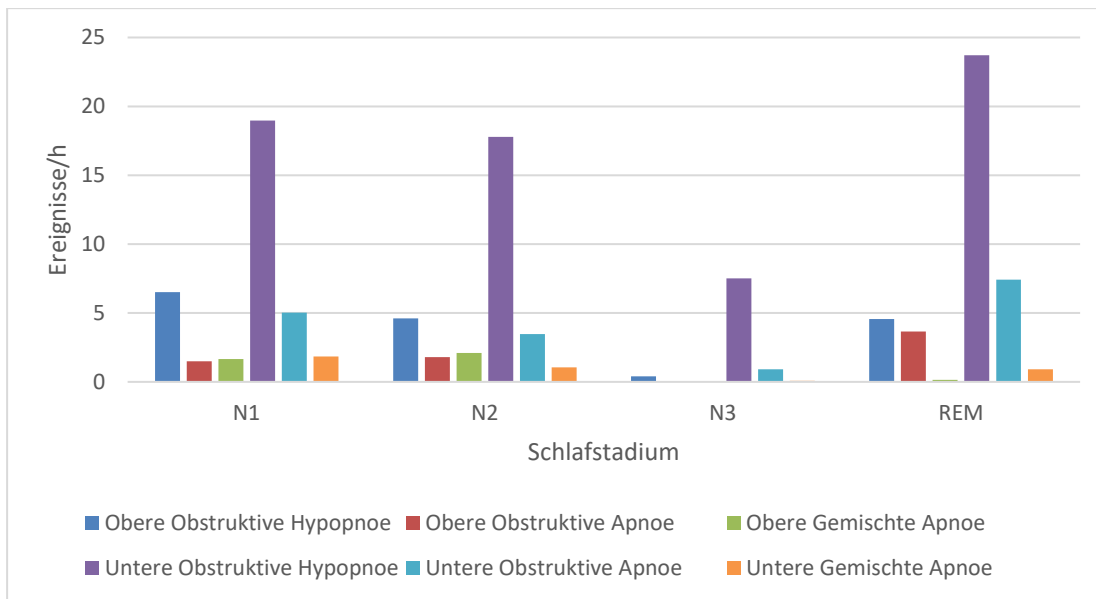


Abb. 22 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit > 50% unteren Obstruktionen

Tab. 11 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit > 50% unteren Obstruktionen, +/- Standardabweichung

Schlafstadium	Obere Obstruktive Hypopnoe	Obere Obstruktive Apnoe	Obere Gemischte Apnoe	Untere Obstruktive Hypopnoe	Untere Obstruktive Apnoe	Untere Gemischte Apnoe
N1	6,5 ± 4,7	1,5 ± 1,6	1,6 ± 1,9	19,0 ± 11,4	5,0 ± 3,9	1,8 ± 2,1
N2	4,6 ± 3,5	1,8 ± 1,7	2,1 ± 3,0	17,8 ± 11,9	3,5 ± 2,7	1,1 ± 1,5
N3	0,5 ± 0,6	0	0	7,5 ± 4,7	0,9 ± 1,2	0,1 ± 0,2
REM	4,6 ± 4,3	3,7 ± 5,8	0,2 ± 0,3	23,7 ± 10,9	7,4 ± 8,3	0,9 ± 1,5

In Tabelle 11 sind die Zahlenwerte (in E/h) aus Abbildung 22 mit der dazugehörigen Standardabweichung dargestellt.

Fasst man die in Abbildung 22 dargestellten, unterschiedlichen respiratorischen Ereignisse nach ihrer Lokalisation in obere und untere obstruktive Atemereignisse zusammen, so ergibt sich ein Obstruktionsmuster wie in Abbildung 23 dargestellt.

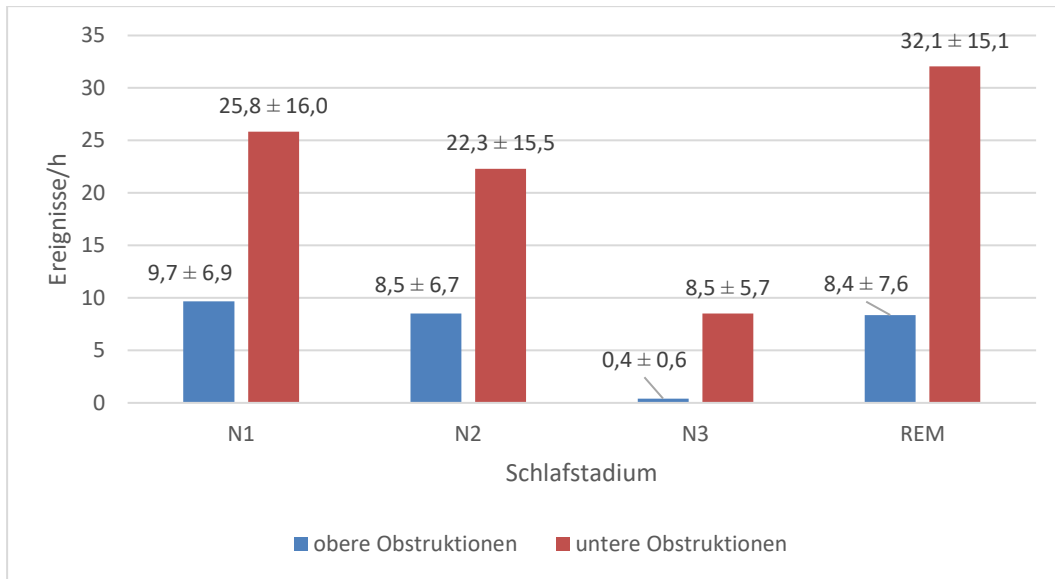


Abb. 23 – Anzahl oberer und unterer Obstruktionen pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit > 50% unteren Obstruktionen, +/- Standardabweichung

Abb. 24 zeigt das Verhältnis von oberen zu unteren Obstruktionsorten im jeweiligen Schlafstadium an. In REM betrug der Anteil der unteren Obstruktionen im Vergleich zu den oberen obstruktiven Ereignissen 79,3% zu 20,7%. In N3 war die Anzahl der Obstruktionen zwar insgesamt geringer, der Unterschied zwischen oberen und unteren Obstruktionen (mit 95,5% unteren Obstruktionen) jedoch am größten (siehe Abb. 24), da in N3 in dieser Untergruppe (mit > 50% unteren Obstruktionen) kaum obere respiratorische Ereignisse vorhanden waren (siehe Abb. 23).

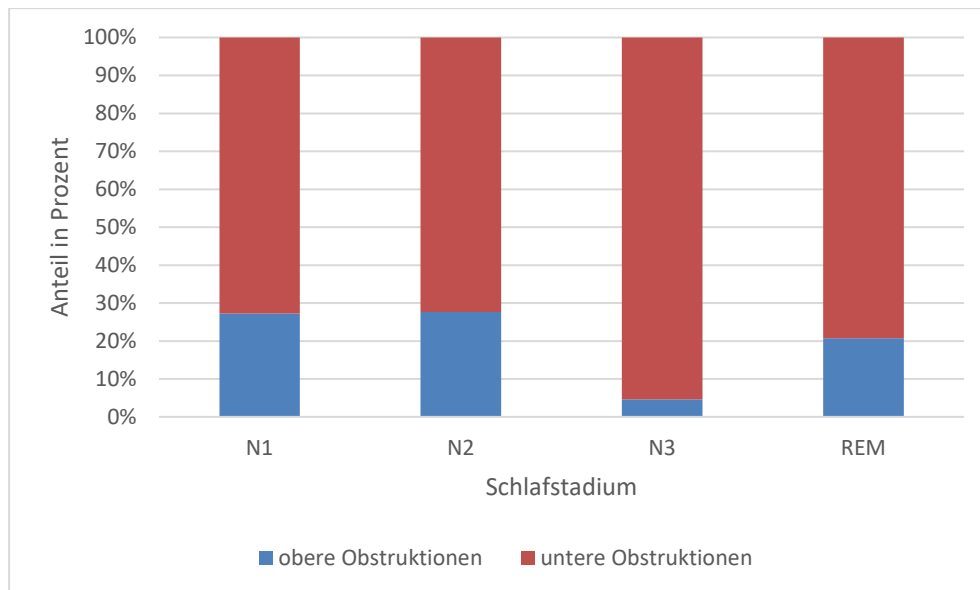


Abb. 24 - Anteil oberer vs. unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien in Prozent bei Patienten mit insgesamt > 50% unteren Obstruktionen

3.7. Vergleich der Obstruktionsebene in Manometrie und DISE

Insgesamt wurden 10 Patienten, bei denen im Schlaflabor eine Manometrie durchgeführt wurde, im Anschluss zusätzlich mittels DISE untersucht. Dabei wurden unterschiedliche Obstruktionsmuster festgestellt. Eingeteilt wurden diese in ein prädominant oberes Obstruktionsmuster, ein gemischtes Obstruktionsmuster, und ein hauptsächlich unteres Obstruktionsmuster.

Bei 5 der mit DISE untersuchten Patienten wurde in dieser Untersuchung ein hauptsächlich oberes Obstruktionsmuster festgestellt, 4 wiesen ein gemischtes und einer ein hauptsächlich unteres Obstruktionsmuster auf.

Die folgende Liste zeigt eine Übersicht über alle mit DISE untersuchten Patienten und deren mittels Manometrie sowie mittels DISE detektierten Hauptobstruktionsorte.

Tab. 12 - Hauptobstruktionsorte in Manometrie und DISE; Prozentanteile der detektierten oberen und unteren Obstruktionen mittels Manometrie. Cut-Off-Werte für prädominantes Obstruktionslevel in der Manometrie: Oberes Obstruktionslevel: >75% obere Obstruktionen = „obere“, Gemischtes Obstruktionslevel: 25-75% obere Obstruktionen = „gemischt“, Unteres Obstruktionslevel: <25% obere Obstruktionen = „untere“ (Abkürzungen: AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System); DISE= Drug induced sleep endoscopy; Pat.-Nr. = Patienten-Nummer)

Pat.-Nr.	AG Obere Obstruktionen	AG Untere Obstruktionen	AG prädominanter Obstruktionsort	DISE prädominanter Obstruktionsort
15	68%	32%	gemischt	gemischt
19	49%	51%	gemischt	obere
20	69%	31%	gemischt	gemischt
25	24%	76%	untere	untere
26	75%	25%	obere	obere
27	07%	93%	untere	gemischt
28	99%	01%	obere	obere
29	83%	17%	obere	gemischt
30	99%	01%	obere	obere
31	93%	08%	obere	obere

Es zeigte sich insgesamt eine Übereinstimmung von 70% zwischen den beiden Verfahren. In 7 von 10 Fällen wurde in beiden Messverfahren der gleiche Hauptobstruktionsort ermittelt (siehe Tab. 12).

Bei Patient 19 wurden in der Manometrie 49% obere Obstruktionen und 51% untere detektiert. Nach der oben beschriebenen Einteilung ergab sich somit in der Manometrie-Messung ein gemischtes Obstruktionsmuster. In der DISE dagegen wurden Obstruktionen hauptsächlich auf oberer Höhe gesehen. Weitere Abweichungen ergaben sich bei Patient 27. Hierbei wurden in der Manometrie mit 93% größtenteils untere Obstruktionen detektiert. In der DISE wiederum sah man Obstruktionen auf beiden Leveln, sodass sich hier ein gemischtes Obstruktionsmuster ergab. Patient 29 zeigte in der Manometrie mit 83% vornehmlich obere Obstruktionen, somit resultierte in dieser Messung ein vorherrschend oberes Obstruktionsmuster. In der DISE ergab sich dagegen ein gemischtes Bild.

3.8. Zeitdauer der einzelnen Schlafstadien

Die durchschnittlichen Anteile der einzelnen NREM- und REM-Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer des gesamten Patientenkollektivs sind im Folgenden dargestellt.

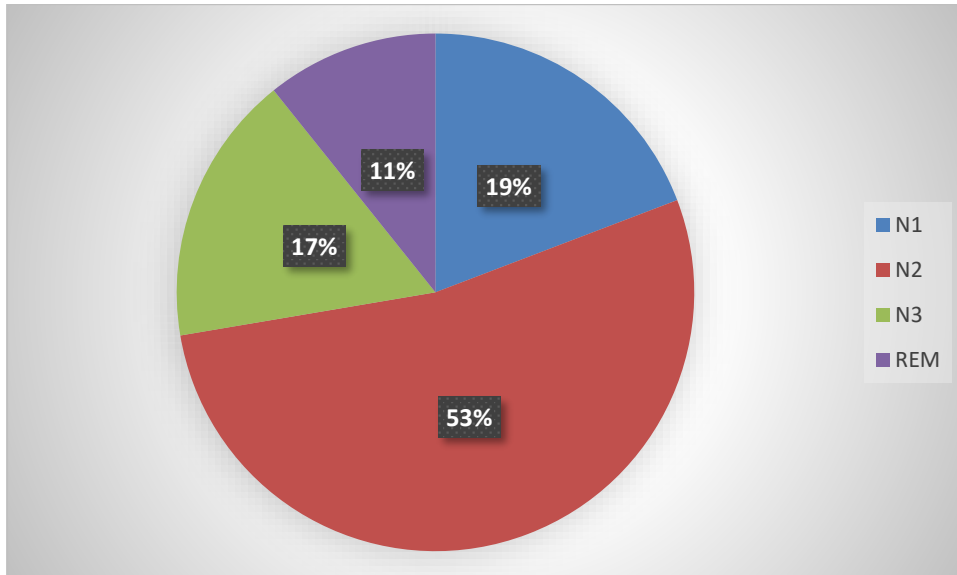


Abb. 25 - Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafzeit aller Patienten in Prozent

Tab. 13 - Mittlere Zeitanteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer +/- Standardabweichung (SD)

Schlafstadium	Zeitanteil	+/- SD
N1	0,19	0,10
N2	0,53	0,09
N3	0,17	0,094
REM	0,11	0,05

Die Anteile der NREM-Stadien am Gesamtschlaf machten 89% aus. Der Anteil des REM-Schlafes dagegen betrug nur 11%. Die meiste Zeit befanden sich die Patienten mit durchschnittlich 53% im Stadium N2. Der Tiefschlafanteil N3 betrug 17%.

Tabelle 13 zeigt die Anteile der jeweiligen Schlafstadien an der Gesamtschlafzeit +/- Standardabweichung.

Die durchschnittliche Gesamtschlafdauer aller Patienten betrug 5,79 Stunden +/- 0,97 Standardabweichung.

4. Diskussion

4.1. Vergleich des AHI in PSG und AG

Der AHI ist ein wichtiger Parameter für die Diagnose einer OSA. Im Vergleich zwischen PSG und Manometrie konnte in dieser Studie eine weitgehende Übereinstimmung festgestellt werden. Der AHI in der PSG-Messung lag etwas höher als in der Manometrie-Messung (medianer AHI der PSG 38/h vs. AG 35,8/h).

Die gute Übereinstimmung von AHI zwischen PSG und Manometrie sah man bereits in vorhergehenden Studien, in denen die Vergleichbarkeit von PSG und Manometrie geprüft wurde. Morales Divo et al. untersuchten die Patienten ebenfalls simultan mittels Manometrie und PSG. Dabei zeigte sich eine fast 90 prozentige Übereinstimmung des AHI zwischen den beiden Verfahren, zudem eine hohe Übereinstimmung der Messungen von Sauerstoffsättigung, Körperposition, und Pulsfrequenzen. Dahingegen kam es zu einer geringen Übereinstimmung des separaten Apnoe-Index und Hypopnoe-Index (mit einem medianen Apnoe-Index von 26/h in der PSG und lediglich 13,6/h in der Manometrie), sowie der Detektion obstruktiver und gemischter Apnoen (Median der obstruktiven Apnoen betrug 11,2/h in der PSG und nur 2,3/h in der Manometrie) (Morales Divo et al. 2009).

Die Autoren der Studie von Morales Divo et al. schließen daraus, dass die Manometrie die PSG in der Diagnostik einer OSA nicht ersetzen kann, aber als initiales Screening-Instrument eingesetzt bzw. mit der PSG kombiniert werden kann, um zusätzliche Informationen zu erhalten und somit die Qualität in der Diagnostik einer OSA noch zu verbessern (Morales Divo et al. 2009).

Auch Singh et al. überprüften die Vergleichbarkeit zwischen Manometrie und PSG: Es ergaben sich ebenfalls keine signifikanten Unterschiede in Bezug auf AHI, durchschnittliche Sauerstoffsättigung und maximale Entsättigung, sowie der absoluten Anzahl an Apnoen. Jedoch ergaben sich signifikante Unterschiede im Vergleich der Anzahl an Hypopnoen. Mittels Manometrie wurden deutlich weniger Hypopnoen detektiert (Singh et al. 2008).

4.2. Abhängigkeit des AHI von den Schlafstadien

Bei der Betrachtung der Häufigkeit respiratorischer Ereignisse in den einzelnen Schlafstadien zeigte sich eine signifikante Abnahme des AHI im Tiefschlafstadium N3.

Jedoch war im Stadium N3 zusätzlich eine prozentuale Zunahme der unteren Obstruktionen zu beobachten. Die Beobachtung, dass der AHI in N3 abnahm, deckt sich mit der bisherigen Studienlage.

Ratnavadivel et al. untersuchten den Zusammenhang des NREM-Schlafes mit dem Schweregrad der obstruktiven Schlafapnoe. Die Autoren beobachteten, dass das Auftreten von Atemereignissen und Arousals vom Schlafstadium N1 hin zum Tiefschlafstadium N3 abnahm (Verglichen mit Schlafstadium N2 war der AHI im Tiefschlaf um 50% reduziert) (Ratnavadivel et al. 2009).

Weiterhin untersuchten die Autoren den Effekt, den zum einen das Schlafstadium, zum anderen die Schlafposition auf die Häufigkeit respiratorischer Ereignisse und Arousals hatte. Der Effekt, den das Schlafstadium auf die Häufigkeit des Auftretens respiratorischer Ereignisse hatte, war größer als der Einfluss der Schlafposition. In OSA-Patienten zeigte sich zudem ein verzögerter Beginn des Tiefschlafes, gemessen ab der Einschlafzeit, sowie ein geringerer Tiefschlafanteil am Gesamtschlaf (Ratnavadivel et al. 2009).

Ratnavadivel et al. führten als mögliche Erklärung für die Abnahme obstruktiver Atemereignisse im Tiefschlaf an, dass die oberen Atemwege mit Beginn des Tiefschlafes durch neuromuskuläre Regulation stabiler werden (Ratnavadivel et al. 2009). D.h. dass durch verbesserte neuromuskuläre Rückkopplung im Tiefschlaf ein Kollaps der oberen Atemwegsmuskulatur durch einen insgesamt höheren Muskeltonus vermieden wird.

Ebenso in Betracht zu ziehen ist die Möglichkeit, dass in tiefen Schlafphasen die Arousal-Neigung abnimmt und damit auch die Veränderungen im Atemweg, die auf ein Arousal folgen (Ratnavadivel et al. 2009). Younes untersuchte den Zusammenhang zwischen OSA und Arousals und erkannte, dass Arousals die Instabilität des Atemweges mit bedingen. Nach einem Arousal wurde bei den Patienten ein im Vergleich zum Steady-State überschießender Atemfluss gemessen. Diese überschießende Reaktion war direkt mit der Intensität des Arousals assoziiert. Die Intensität des Arousals wurde dabei auf einer Skala von 1- 4 durch einen Untersucher subjektiv nach der Frequenz und Amplitude des Arousals bewertet (Younes 2004). Als mögliche Erklärung führte der Autor an, dass die exzitatorischen Motoneuronen durch ein Arousal aktiviert werden und die oberen Atemwege öffnen. Die verstärkte Atmung nach einem Arousal führt zu einer Abnahme des CO₂-Partialdrucks (pCO₂), der als starker Atemtrigger fungiert. Durch die Abnahme dieses chemischen Stimulus reduziert sich der Atemantrieb und somit die Offenhaltung der Atemwege und führt dadurch zu rezidivierenden Atemwegsobstruktionen. Diese An-

nahme wurde durch die Beobachtung unterstützt, dass eine Hypopnoe, die auf ein vorangehendes Atemereignis mit Arousal-Reaktion folgte, schwerwiegender war, als die dem Arousal vorangegangene Hypopnoe. So entsteht ein Circulus vitiosus, in dem ein Atemereignis zu einem Arousal führt und die Arousal-Reaktion einen erneuten Atemwegskollaps hervorruft (Younes 2004). Dieser Kreislauf wäre somit im Tiefschlafstadium unterbrochen, da weniger Arousals auftreten. Eine mögliche Begründung hierfür wäre, dass die Schwelle für eine Arousal-Reaktion im Tiefschlaf erhöht ist. Da dieses Schlafstadium eine tiefe Regenerationsphase für den Körper bedeutet, könnte es sein, dass das Gehirn durch bislang nicht vollständig geklärte, komplexe Regulationsvorgänge häufige Weckreaktionen in diesem Stadium über eine Anhebung der Arousal-Schwelle verhindert.

Auch Issa et al. kamen in ihrer Arbeit zu dem Schluss, dass die oberen Atemwege während der Schlafstadien N1 und N2, sowie während des REM-Schlafes anfälliger für Obstruktionen sind als während des Tiefschlafes (Issa und Sullivan 1984). Die Autoren beobachteten im Tiefschlaf eine höhere Stabilität der oberen Atemwege und vermuteten, dass dies auf einen Reflex zurückzuführen ist, der den Muskeltonus der dilatorischen Muskeln in den Atemwegen steigert, und der in den anderen NREM-Stadien und in REM inaktiv ist (Issa und Sullivan 1984). Da in unseren Ergebnissen in N3 v.a. die oberen Obstruktionen abnahmen, könnte die von Issa et al. beschriebene Zunahme der Stabilität der oberen Atemwege im Tiefschlaf besonders für die oberen Atemwegssegmente zutreffen.

Eckert et al. beobachteten in ihrer Studie eine kontinuierliche Abnahme der Aktivität des Musculus genioglossus (einer der Hauptmuskeln, um die Zunge nach vorne zu bewegen und einer der größten Dilatoren der oberen Atemwege) vom Wachzustand über den NREM-Schlaf bis zum REM-Schlaf (Eckert et al. 2009).

Die Abnahme der Muskelaktivität ist vermutlich ein maßgeblicher Einflussfaktor für das Auftreten einer Atmungsstörung im REM-Schlaf, weil dadurch ein Kollaps der oberen Atemwege begünstigt wird. Es wurden keine Unterschiede zwischen gesunden Probanden und Patienten mit bekannter OSA festgestellt. In beiden Gruppen nahm die Muskelaktivität im REM-Schlaf gleichermaßen ab (Eckert et al. 2009).

Dies ist konkordant zu unseren Ergebnissen. Im Schlafstadium REM liegt im EMG gemäß den AASM-Kriterien ein niedriger Muskeltonus vor. Für N3 gilt dieses Kriterium nicht zwingend. Der Muskeltonus ist zwar in N3 häufig niedriger als in den anderen NREM-Stadien

und manchmal so niedrig wie in REM, das EMG kann jedoch grundsätzlich von unterschiedlicher Amplitude sein (Berry et al. 2012a). Somit wäre erklärbar, dass aufgrund des niedrigen Muskeltonus in REM die Atemwege eher kollabieren und in REM mehr Obstruktionen stattfanden als in N3. Allerdings ereigneten sich auch in den Phasen N1 und N2 deutlich mehr Atemereignisse als in N3, obwohl der Muskeltonus in diesen Phasen tendenziell höher ist als in N3. Eine Erklärung dafür könnte sein, dass der Schlaf in den Leichtschlafphasen, besonders in N1, noch instabil ist. V.a. beim Übergang von Wachen zu Schlafen ist der Schlaf unruhig und die Atemwege dadurch vielleicht anfälliger für Störungen. Möglicherweise begünstigt dies die Entstehung von Atemwegobstruktionen in diesen Schlafphasen.

Die Studienlage ist nicht ganz einheitlich bezüglich der Zunahme des AHI in REM vs. NREM-Schlafstadien. Viele der bisherigen Studien, die den Einfluss der Schlafstadien auf die Obstruktionsorte untersuchten, verglichen lediglich NREM-Schlaf mit REM-Schlaf, ohne auf die Dynamik innerhalb der einzelnen NREM-Stadien einzugehen. So beobachteten u.a. Cartwright et al. eine Zunahme des mittleren AHI im REM-Schlaf im Vergleich zu NREM (Cartwright et al. 1991).

Andere Studien hingegen zeigten eine Zunahme des AHI in den NREM-Stadien im Vergleich zum Schlafstadium REM (Liu et al. 2011). Liu et al. kommen aufgrund ihrer Ergebnisse zu dem Schluss, dass eine große Anzahl der OSA-Patienten mehr Obstruktionen in den NREM-Stadien als im REM-Schlaf aufweisen. Dies zeigten auch Siddiqui et al., die bei bis zu 50% ihrer Studienteilnehmer einen höheren AHI in den NREM-Schlafstadien nachwiesen (Siddiqui et al. 2006). Unsere Ergebnisse zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen REM, N1 und N2. In N3 war der AHI dagegen im Vergleich zu allen anderen Schlafstadien signifikant erniedrigt. Dies könnte allerdings auch an unserer im Vergleich zu den erwähnten Studien deutlich niedrigeren n-Anzahl liegen. Liu et al. untersuchten in der o.g. Studie 142 Patienten, Siddiqui et al. 88 Patienten.

4.3. Veränderung der Obstruktionsorte in den Schlafstadien

Neben der Häufigkeit obstruktiver Atemereignisse wurde die Lokalisation der Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien untersucht. Es sollte überprüft werden, ob es eine Assoziation zwischen dem Ort im oberen Atemweg, an dem sich ein obstruktives Ereignis ereignet, und dem Schlafstadium gibt, in dem es stattfindet. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass die Obstruktionsorte sich mit den Schlafstadien verändern.

Wir nahmen an, dass der Muskeltonus sich auch auf die Anzahl und Lokalisation der schlafbezogenen Atemstörungen auswirken würde. Ein niedriger Muskeltonus müsste

das Vorkommen von Atemwegsobstruktionen begünstigen, da anzunehmen ist, dass die Atemwege bei geringer Muskelspannung leichter kollabieren. Zusätzlich vermuteten wir, dass sich bei niedrigerem Muskeltonus auch die Art der Obstruktion ändern würde. Wir gingen davon aus, dass sich im Tiefschlaf und im REM-Schlaf die Obstruktionen aufgrund des niedrigeren Muskeltonus auf eine tiefere Ebene in den oberen Atemwegen verlagern würden, wie es auch die aktuelle Studienlage nahelegt. Boudewyns et al. kamen zu dem Ergebnis, dass sich während des REM-Schlafes obstruktive und gemischte Apnoen häufiger im Oropharynx als auf Nasopharynx-Ebene ereigneten. Zudem kam es in REM häufiger vor, dass sich während einer Apnoe die Obstruktion von einem oberen auf ein unteres Level ausdehnte (Boudewyns et al. 1997). In einer Studie von Shepard et al., in der die Obstruktionsebenen mittels Manometrie erfasst wurden, kam es bei 7 von 9 Patienten in REM im Vergleich zu NREM zu einer Verlagerung der Obstruktionen auf eine kaudalere Ebene in den Atemwegen (Shepard, JR und Thawley 1990).

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass im REM-Schlaf eine Zunahme der unteren Atemwegsobstruktionen auftrat. Die mittels Manometrie detektierten, unteren Obstruktionen waren im Stadium REM im Vergleich zu den NREM-Stadien N2 und N3 signifikant erhöht. Zusätzlich wurde eine Abnahme der oberen Obstruktionen beobachtet. Diese waren im REM-Schlaf im Vergleich zu N2 signifikant reduziert. In N3 sah man ebenfalls eine signifikante Abnahme oberer Obstruktionen im Vergleich zum NREM-Stadium N2, sowie zu N1. Insgesamt zeigte sich in N3 jedoch eine Abnahme der Häufigkeit obstruktiver Atemereignisse. Die Vermutung, dass im Tiefschlaf und im REM-Stadium aufgrund des niedrigeren Muskeltonus die Obstruktionen auf unterer Ebene zunehmen würden, bestätigte sich nur für das REM-Stadium. Im NREM-Stadium N3 dagegen kam es zu keiner signifikanten Zunahme unterer Obstruktionen, vielmehr nahmen die oberen Obstruktionen sowie die Gesamtzahl der Ereignisse in diesem Stadium ab. Neben den oben erwähnten protektiven Faktoren, die möglicherweise eine Rolle für den geringeren AHI im Tiefschlaf spielen, könnte ein weiterer Grund für das reduzierte Auftreten von Atemereignissen in N3 sein, dass der mittels EMG gemessene Muskeltonus im N3-Stadium nicht durchgehend so niedrig ist wie im REM-Schlaf, sodass die Atemwegsmuskulatur im Vergleich weniger leicht kollabiert. Eine niedrige EMG-Amplitude in der N3-Phase ist nach den aktuellen AASM-Kriterien (Berry et al. 2012a) kein zwingendes Kriterium für das Scoring dieses Stadiums.

Das Überwiegen der unteren Obstruktionssebenen im REM-Schlaf könnte daran liegen, dass bei Patienten, die in den Schlafphasen N1 und N2 hauptsächlich obere Obstruktionen aufwiesen, in der REM-Phase aufgrund der Abnahme des Muskeltonus zusätzlich Obstruktionen im unteren Bereich der oberen Atemwege auftraten.

Bei Betrachtung der einzelnen Untergruppen zeigte sich, dass die erste Gruppe mit insgesamt mehr oberen Obstruktionen (> 50%) in der REM-Phase prozentual noch eine größere Zunahme der unteren Obstruktionen aufwies als im Gesamtkollektiv. Die im Gesamtkollektiv beobachtete Zunahme der unteren Obstruktionen in der REM-Phase kam also v.a. durch diejenigen Patienten zustande, die ansonsten mehr obere Obstruktionen aufwiesen. Bei diesen Patienten kam es im REM-Schlaf also entweder zu einer Verlagerung des Obstruktionslevels auf eine kaudalere Ebene, oder zu einer kombinierten oberen und unteren Atemwegsverengung. Dies kann mittels des hier verwendeten Manometrie-Systems nicht weiter differenziert werden.

Dies stellt gleichzeitig eine Einschränkung der Manometrie dar. Es kann ausschließlich das jeweils unterste Level einer Atemwegsobstruktion detektiert werden. Eventuell simultan auftretende, obere Obstruktionen werden mit diesem System nicht berücksichtigt. Es wäre somit möglich, dass nicht alle aufgetretenen oberen Obstruktionen detektiert wurden, was die Abnahme der detektierten oberen Obstruktionen in der REM-Phase erklären würde.

Bezüglich der Verteilung der Hauptobstruktionsorte der Patienten wurden im Vergleich zu den Resultaten vorangegangener Studien abweichende Ergebnisse erzielt. In unserem Patientenkollektiv kam es bei 35% der Patienten zu hauptsächlich oberen Obstruktionen (> 75% obere Obstruktionen) und bei 16% zu hauptsächlich unteren Obstruktionen (> 75% untere Obstruktionen). Bei den meisten der Patienten unserer Kohorte kam es zu gemischten Obstruktionssebenen (48%). Dagegen detektierten Demin et al. bei einer ähnlichen Patientenanzahl (n=30) bei 60% der Patienten vor allem obere (Weichgaumenebene) und bei 40% gemischte Obstruktionslevel (zusätzlich Obstruktionen auf Zungengrundebene) (Demin et al. 2002). Die abweichenden Ergebnisse könnten einerseits aufgrund der geringeren Patientenzahlen zustande kommen. Andererseits wurde in der Studie von Demin et al. mit einem anderen Manometrie-System gearbeitet. Der verwendete Multisensor-Katheter enthielt 5 Drucksensoren, im Gegensatz zur Manometrie dieser Studie mit lediglich 2 Drucksensoren. Die Vergleichbarkeit ist somit eingeschränkt.

Jedoch zeigte auch eine Studie von Chen et al., in der die Obstruktionshöhe ebenfalls mittels Manometrie an einer größeren Patientenzahl ($n = 77$) untersucht wurde, eine deutliche Mehrzahl oberer Obstruktionen. Bei 66% zeigten sich hauptsächlich ($\geq 70\%$) obere, bei 13% hauptsächlich ($\geq 70\%$) untere Obstruktionen (Chen et al. 2015).

Der Anteil unterer Obstruktionen ist hierbei mit unseren Ergebnissen vergleichbar, allerdings kam es in unserem Kollektiv häufiger zu multisegmentalen und weniger prädominant oberen Obstruktionen.

4.4. Vergleich der Ergebnisse von Manometrie und DISE

4.4.1. Vergleichbarkeit von Manometrie und DISE

Manometrie und DISE stellen zwei sehr unterschiedliche Verfahren in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe dar. Beide können in der genaueren Klassifikation einer OSA hilfreich sein und werden in der klinischen Praxis angewendet. Im Folgenden soll die Vergleichbarkeit der beiden Messverfahren Manometrie und DISE näher betrachtet, sowie Gemeinsamkeiten sowie Unterschiede herausgestellt werden.

Um bei der DISE das Auftreten von Atemwegobstruktionen zu provozieren, wird eine medikamentöse Sedierung meistens mit Propofol oder Midazolam vorgenommen, die zu einer Relaxation und Reduktion des Muskeltonus der oberen Atemwege führt. Dabei wird eine Sedierungstiefe angestrebt, die in etwa mit dem Tiefschlafstadium des normalen Schlafes vergleichbar ist. In unserem klinischen Setting wurde dafür ein Entropie-Monitoring angewendet, welches die Regelmäßigkeit der abgeleiteten EEG-Signale misst und in einen Zahlenwert umwandelt, der das Level der Sedierung anzeigt (Chhabra et al. 2016). Die EEG-Ableitung, die während der Schlafvideoendoskopie durchgeführt wird, besteht lediglich aus zwei frontalen Ableitungen. Über dem frontalen Kortex stellen sich besonders Deltawellen gut sichtbar dar. Die frontalen Elektroden dienen insofern v.a. der Detektion des Tiefschlafs. Weitere Elektroden, die zur Differenzierung anderer Schlafstadien nötig wären, fehlen allerdings bei diesem Verfahren. Eine genaue Abgrenzung u.a. von Alphawellen ist somit nicht möglich. Für den Zweck der Untersuchung von Atemwegobstruktionen ist dies dennoch ausreichend, da mit dem Auftreten von Deltawellen eine Sedierung erreicht ist, von der man annimmt, dass sie dem Tiefschlafstadium des natürlichen Schlafes entspricht, und die ausreicht, um Atemwegobstruktionen hervorzurufen. Die PSG bietet in Bezug auf die genaue Detektion des Schlafstadiums anhand der EEG-Kurven (4 Kanäle: frontal, zentral und okzipital, sowie EMG und EOG) präzisere Daten.

Ein wesentlicher Unterschied zwischen beiden Verfahren stellt besonders die Möglichkeit der Klassifikation der Obstruktionsorte dar. Die Lokalisation der Obstruktionsorte lässt sich mittels Manometrie nur grob untergliedern, nämlich in ein oberes Level (oberhalb oder auf Höhe des Weichgaumens) und ein unteres Level (unterhalb des Weichgaumens bis zum mittleren Ösophagus, z.B. auf Zungengrundebene). Bei der Schlafvideoendoskopie lassen sich hingegen sehr genaue Aussagen bezüglich der Eigenschaften, der beteiligten Strukturen und der Konfiguration einer Obstruktion treffen.

Eine weitere Frage, die durch den Vergleich beider Messverfahren näher betrachtet werden sollte, war neben der direkten Vergleichbarkeit beider Methoden, inwiefern ein medikamentös induzierter Schlaf den natürlichen Schlaf imitieren kann, und ob folglich die mit der jeweiligen Methode detektierten Obstruktionsmuster einander entsprechen. Die Ergebnisse dieser Studie zeigten, dass eine relativ gute Übereinstimmung angenommen werden kann. Bei 7 der 10 untersuchten Patienten entsprachen sich die jeweils detektierten Hauptobstruktionsorte. Dies führt zu der Annahme, dass beide Verfahren in der Detektion der Obstruktionshöhe vergleichbar sind und das Obstruktionsmuster unter Propofol-Sedierung weitgehend den Obstruktionssebenen entspricht, die im Schlaf vorkommen. Da die n-Anzahl der mit DISE untersuchten Patienten in dieser Studie gering war, müssten jedoch weiterführende Untersuchungen mit einer größeren Patientenzahl vorgenommen werden, um diese Beobachtungen zu verifizieren.

Neben dem grundlegenden Unterschied, dass die Manometrie ein Verfahren ist, welches während des natürlichen Schlafes angewendet wird, während die DISE eine Sedierung erfordert, gibt es noch weitere Unterschiede, die zu einer Beeinträchtigung der mittels DISE erhobenen Messergebnisse führen könnten.

Ein Vorteil der Manometrie ist die Möglichkeit zur kontinuierlichen Aufzeichnung der Atemereignisse über einen Zeitraum von mehreren Stunden, während der Patient seinen natürlichen Schlafrhythmus durchläuft. Die Manometrie ist eine dynamische Messung mit im Vergleich zur DISE erheblich längerer Aufzeichnungsdauer. Dies trägt u.a. dazu bei, dass einzelne Messfehler, die z.B. durch Bewegungs- oder Schluckartefakte hervorgerufen werden können, weniger ins Gewicht fallen.

Bei der DISE hingegen könnte die kurze Untersuchungsdauer zu Fehlern führen. Heo et al. stellten fest, dass die Ergebnisse der DISE bei kürzerer Untersuchungsdauer unzuverlässig wurden, und es zu Fehlern in der richtigen Lokalisation der Obstruktionsorte kam. Bei zunehmender Untersuchungsdauer (bis zu 25 Minuten) kam es häufiger zu multisegmentalen Obstruktionen und auch die Konfiguration veränderte sich hin zu mehr

konzentrischen Obstruktionen. Wird die Untersuchung nicht ausreichend lange durchgeführt, so entgehen einem möglicherweise Obstruktionsorte, die erst bei längerer Untersuchungsdauer auftreten (Heo et al. 2014).

Zusätzlich ist die Auswertung der Manometrie-Aufzeichnung relativ unabhängig vom Auswerter, da sie sich nach genau messbaren Kriterien richtet. Die Auswertung der DISE richtet sich zwar ebenfalls nach festgelegten Kriterien, da es sich jedoch um ein visuelles Verfahren handelt, könnten die o.g. Kriterien von verschiedenen Untersuchern subjektiv unterschiedlich interpretiert und bewertet werden.

Nachteile der Manometrie sind u.a., dass nur das jeweils unterste Level einer Obstruktion detektieren werden kann. Zeitgleiche Obstruktionen auf einem höheren Level können nicht erfasst werden (Demin et al. 2002). Weiterhin ist es möglich, dass es während der Nacht zu einer Dislokation des Katheters kommt. Sind die Drucksensoren jedoch nicht mehr auf der exakten Höhe im Atemweg lokalisiert, so ist eine akkurate Detektion der Obstruktionslevel nicht mehr gewährleistet. Singh et al., die in ihrer Studie zeitgleich zur Katheter-Manometrie eine Videoendoskopie durchführten, beobachteten, dass es während der Untersuchung häufig zu einer Deplatzierung des Katheters kam, die eine erneute korrekte Positionierung erforderte. Zudem bewegte sich der Katheter mit der Atmung (Singh et al. 2008).

Zugleich kann mittels Manometrie nur eine grobe Einteilung der Lokalisation in oberen und unteren Obstruktionsort vorgenommen werden. Bei der DISE ist es dagegen möglich, die gesamten oberen Atemwege einzusehen. Sollte der Atemweg bereits auf einem kranialen Level gänzlich obstruiert sein, kann es jedoch sein, dass der untere Teil nicht richtig eingesehen werden kann.

Es gab bereits einzelne Studien, in denen die Schlafvideoendoskopie mit der Manometrie verglichen wurde. Dabei wurden vor allem bei den unteren Obstruktionsorten Abweichungen zwischen den beiden Messsystemen erkannt. Woodson und Wooten führten bei 12 Patienten simultane Messungen mit einer Multi-Sensor-Manometrie (5 Druck-Sensoren) und einer Videoendoskopie durch und verglichen die jeweils ermittelten Obstruktionsbenen. Bei 4 von 12 Patienten kam es zu abweichenden Ergebnissen. In der Videoendoskopie wurde bei 4 Patienten eine zusätzliche untere Obstruktion auf Zungengrundebene detektiert, die in der Manometrie nicht erfasst worden war (Woodson und Wooten 1992). Auch Singh et al. verglichen die beiden Verfahren. Sie führten eine simultane Manometrie und eine Schlafendoskopie durch. Dabei zeigten sich in 8 von 19 Fällen diskordante Er-

gebnisse zwischen beiden Verfahren. Wurde mittels Manometrie eine obere Obstruktionssebene detektiert, so stimmte sie in den meisten Fällen mit dem Ergebnis der Endoskopie überein. Bei den mit Manometrie detektierten unteren Obstruktionen dagegen wurden weniger als die Hälfte mit der Videoendoskopie bestätigt (Singh et al. 2008).

In unseren Ergebnissen zeigten sich bei den 3 Patienten mit abweichenden Obstruktionssebenen im Vergleich beider Verfahren bei 2 Patienten ebenfalls ein prädominant unteres bzw. gemischtes Obstruktionslevel in der Manometrie (93% untere bzw. 51% untere Obstruktionen). In der DISE zeigte sich dagegen ein gemischtes bzw. oberes Obstruktionslevel. Dies gibt Anlass zu weiteren Untersuchungen mit größerer Patientenzahl, die die Vergleichbarkeit der beiden Verfahren weiterführend bewerten.

4.4.2. Vergleichbarkeit des medikamentös induzierten Schlafes der DISE mit dem natürlichen Schlaf

Da die DISE unter Sedierung mit Propofol durchgeführt wird, stellt sich die Frage, inwiefern der natürliche Schlaf dem Zustand einer Sedierung entspricht, bzw. ob eine Sedierung mit Propofol zu ähnlichen Obstruktionsmustern führt wie unter natürlichen Bedingungen.

Diese Frage wurde bereits in mehreren Studien untersucht und kontrovers diskutiert.

Berry et al. untersuchten den Zusammenhang des Vorkommens von Obstruktionen unter Sedierung mit Propofol im Vergleich zum natürlichen Schlaf. Bei Patienten mit klinischen Symptomen konnte während der Schlafendoskopie Schnarchen oder Obstruktionen ausgelöst werden. Diejenigen, die vorher keine Symptome zeigten, hatten auch unter Sedierung mit Propofol keine Obstruktionen (Berry et al. 2005). Daraus lässt sich schließen, dass Propofol den gesunden Schlaf nicht relevant beeinträchtigt und nur dann Symptome einer OSA auslöst, wenn diese auch im natürlichen Schlaf vorkommen.

Eastwood et al. untersuchten den Zusammenhang zwischen Auftreten von Obstruktionen unter Allgemeinanästhesie und im natürlichen Schlaf. Hierbei wurde die Anästhesie mit Propofol und Fentanyl eingeleitet und anschließend mit Isofluran über eine Gesichts- oder Larynxmaske aufrechterhalten (Eastwood et al. 2002). Einige Wochen später wurden die Patienten mittels PSG untersucht und der AHI berechnet. Die Ergebnisse zeigten einen deutlichen Zusammenhang zwischen OSA und Atemwegskollaps unter Allgemeinanästhesie. Patienten, die im natürlichen Schlaf zu Obstruktionen neigten, zeigten auch unter Anästhesie häufiger Atemwegsverengungen. Dieser Zusammenhang war besonders ausgeprägt, wenn sich die Obstruktionen im REM-Schlaf ereigneten (Eastwood et al. 2002). Dies legt nahe, dass der Zustand der oberen Atemwege unter Anästhesie am

ehesten dem im REM-Schlaf entspricht, wo der Muskeltonus am niedrigsten ist und die Obstruktionsneigung zunimmt.

Demzufolge scheint die Anfälligkeit für Obstruktionen während des Schlafes (besonders im REM-Schlaf) mit der Obstruktionsneigung unter einer Sedierung vergleichbar zu sein, da die Anzahl der Obstruktionen während des Schlafes (gemessen am AHI) mit einer verstärkten Neigung zum Atemwegskollaps während einer Narkose korreliert (Eastwood et al. 2002).

In unseren Ergebnissen stimmten die Hauptobstruktionsorte in 7 von 10 Messungen überein. Dies führt zu der Annahme, dass die beiden Verfahren weitgehend vergleichbar sind und sich somit auch der natürliche und der medikamentös induzierte Schlaf in Bezug auf die Lokalisation der Obstruktionen ähnlich auswirken.

4.5. Klinische Relevanz der Ergebnisse und Anwendungsmöglichkeiten

4.5.1. Bedeutung des Zusammenhangs des Obstruktionsortes mit dem Schlafstadium

Bei den meisten Patienten unserer Kohorte (48%) wurden gemischte Obstruktionsniveaus nachgewiesen. Somit scheint bei den meisten Patienten nicht ein isolierter Obstruktionsort zu existieren, der durch Operation einer bestimmten Struktur beseitigt werden und den Patienten somit vollständig von seinen obstruktiven Atemereignissen kurieren kann. Stattdessen lässt die Erkenntnis, dass die Atemwegsobstruktionen einer Dynamik unterliegen, die u.a. von der Tiefe des Schlafes abhängig ist, vermuten, dass auch nach operativer Sanierung des Hauptobstruktionsortes v.a. im REM-Schlaf noch eine gewisse Anzahl respiratorischer Events zurückbleiben könnte.

So wäre auch bei denjenigen Patienten, die insgesamt prädominant obere Obstruktionen hatten, im REM-Schlaf vermehrt mit unteren obstruktiven Events zu rechnen. Wird bei dieser Patientengruppe der Hauptobstruktionsort auf oberer Ebene beseitigt, z.B. durch eine Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP), so kann es dennoch sein, dass in den REM-Phasen erneut Obstruktionen auftreten, die in diesem Fall durch eine Verlagerung des ursprünglichen Obstruktionslevels in ein kaudaleres Atemwegssegment zustande kämen.

So beschreiben z.B. Metes et al. in ihrer Studie, dass von 9 Patienten, bei denen präoperativ der Hauptobstruktionsort hinter dem Weichgaumen lag, der AHI lediglich bei einem unter 10 E/h gesenkt werden konnte. Von 3 Patienten mit dem Hauptobstruktionsort retrolingual profitierte ebenfalls nur einer von einer UPPP (Metes et al. 1991).

Die Untersuchung des Zusammenhangs der Obstruktionshöhe mit den verschiedenen Schlafstadien könnte somit v.a. für diejenigen Patienten von Bedeutung sein, bei denen bereits eine Operation eines bestimmten Atemwegssegmentes durchgeführt wurde, die aber postoperativ dennoch einen hohen AHI haben, und Anlass dazu geben, die Obstruktionsorte näher zu untersuchen oder ein REM-Schlaf-spezifisches OSA in Betracht zu ziehen.

Es gibt Evidenz, dass es bei Patienten mit OSA im REM-Schlaf zu stärkeren Hypoxämien als im NREM-Schlaf kommt. Eine Studie von Findley et al. zeigte, dass die Apnoe-Phasen in REM- länger dauerten als in NREM-Phasen, es häufiger zu Sauerstoff-Sättigungsabfällen kam, und der mittlere Sättigungsabfall jeweils größer war als in den NREM-Stadien (Findley et al. 1985). Möglicherweise könnte diese Beobachtung mit der Zunahme unterer Obstruktionen in REM-Phasen zusammenhängen. Auch darum ist es von klinischer Bedeutung, Patienten mit Verdacht auf REM-Schlaf-bezogene Atmungsstörungen zu identifizieren und effektiv zu behandeln.

Die Erkenntnis, dass sich während der Tiefschlafphasen N3 signifikant weniger obstruktive Events ereignet hatten, kann beitragen zum Verständnis der OSA-typischen Begleitsymptomatik wie Tagesschläfrigkeit, Leistungsminderung und Konzentrationsstörungen. Bei den untersuchten OSA-Patienten fiel ein insgesamt leicht verringerter N3-Anteil an der Gesamtschlafzeit im Vergleich zur Norm auf. Wie die Ergebnisse dieser Studie nahelegten, sind jedoch gerade die Tiefschlafphasen diejenigen Schlafphasen, in denen der Körper am wenigsten Atemereignisse aufweist. Die Regeneration und Erholung des Körpers kann also v.a. in diesen Phasen stattfinden. Gerade bei OSA-Patienten, die nach unseren Ergebnissen in allen anderen Schlafstadien hohe AHI-Werte aufwiesen, sind die Tiefschlafphasen zur Regeneration besonders wichtig. Allerdings ist die Schlafarchitektur bei OSA-Patienten häufig gestört. Ratnavadivel et al. zeigten, dass es bei OSA-Patienten zu mehr N1-Schlaf und weniger Tiefschlaf kam als in einem gesunden Vergleichskollektiv (Ratnavadivel et al. 2009). Das könnte eine der Begründungen dafür sein, dass die Patienten häufig starke Begleitsymptome entwickeln.

Die Zunahme unterer Obstruktionen in REM-Phasen könnte auch eine Erklärung für die klinische Beobachtung sein, dass bei der CPAP-Titrierung in der zweiten Nachthälfte, wenn der REM-Schlafanteil zunimmt, häufig höhere CPAP-Drücke benötigt werden.

4.5.2. Bedeutung des Vergleichs zwischen Manometrie und DISE

Der Vergleich von DISE und Manometrie adressierte die Frage, mittels welcher weiterführenden, diagnostischen Methoden geeignete Therapieverfahren bei Patienten mit

CPAP-Non-Compliance eruiert werden könnten. Diese Patienten könnten unter Umständen von einem operativen Verfahren profitieren. Um geeignete OP-Verfahren für diese Patienten auszuwählen, ist die Kenntnis über die Art der Obstruktionen und deren Lokalisation essentiell. Die beiden untersuchten Verfahren geben Aufschluss darüber, auf welcher Höhe die Obstruktion lokalisiert ist. Mittels Manometrie kann der Ort der Obstruktion nur näherungsweise angegeben werden, durch die Unterscheidung in eine obere und eine untere Obstruktionsebene. Dies gibt erste Anhaltspunkte dafür, welches OP-Verfahren möglicherweise für diese Patienten geeignet wäre. Um die Art der Obstruktion näher zu klassifizieren, ist die alleinige Kenntnis über die Höhe der Obstruktion meist unzureichend. Weitere Faktoren wie die funktionelle Beschaffenheit der Obstruktion und die Anatomie der oberen Atemwege spielen mitunter eine Rolle. Hierzu eignet sich die DISE zur direkten, endoskopischen Betrachtung der Atemwegobstruktionen. Allerdings werden dabei keine Informationen darüber erhalten, wie die obstruktiven Ereignisse sich während des Schlafes einer gesamten Nacht verhalten, sondern die Atemwege werden nur während eines relativ kurzen Zeitraums für wenige Minuten unter Sedierung eingesehen.

In Studien konnte gezeigt werden, dass die präoperative Auswahl des Obstruktionsortes den Outcome der Patienten bei bestimmten Verfahren verbessert.

Tvinnereim et al. selektierten in ihrer Studie 40 Patienten für eine coblation assisted upper airway procedure (CAUP) mithilfe einer präoperativ durchgeführten Manometrie. Bei den ausgewählten Patienten hatte die Manometrie ein prädominant oberes Obstruktionslevel (>50%) ergeben. Es zeigten sich postoperativ gute Resultate. 60% der Patienten hatten postoperativ einen AHI von < 5/h. Bei insgesamt 80% der Patienten kam es postoperativ zu einer AHI-Reduktion von mindestens der Hälfte ihres Ausgangswertes (Tvinnereim et al. 2007). Auch für die Auswahl von Patienten für die Implantation eines Hypoglossus-Stimulators ist die Kenntnis des Obstruktionsmusters notwendig. In Studien konnte gezeigt werden, dass ein konzentrischer Atemwegskollaps postoperativ schlechtere Ergebnisse erzielte als andere Atemwegobstruktionen. Dahingegen war der Outcome besser bei Patienten, die keinen konzentrischen Kollaps auf Höhe des Weichgaumens aufwiesen. Dies zeigte sich in einer postoperativ signifikanten AHI-Reduktion (Vanderveken et al. 2013). Somit ist für diese Operation eine präoperative Selektion mittels DISE notwendig, um die Konfiguration der Obstruktionen zu beurteilen. Dahingegen zeigten andere Studien, dass eine präoperative Lokalisation des Obstruktionsortes den Outcome einer Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) nicht verbessert (Metes et al. 1991).

Die Bedeutung des Vergleichs der beiden Methoden liegt aus diesen Gründen v.a. in der Möglichkeit der Kombination beider Verfahren. Sollte die gute Übereinstimmung der Obstruktionsorte beider Verfahren auch in weiterführenden Studien belegt werden können, so wäre es durchaus sinnvoll, beide Verfahren in der klinischen Praxis in Kombination anzuwenden. So bestünde die Möglichkeit, z.B. bei Patienten mit CPAP-Incompliance oder bei jüngeren Patienten, die eine kurative Therapie ihrer Erkrankung anstreben, vor der invasiveren DISE zunächst eine Manometrie-Messung durchzuführen, um eine Orientierung über das Level der Obstruktionen zu erhalten. Dies kann entweder in einem stationären Setting im Schlaflabor erfolgen, unkomplizierter und zugleich kosteneffizienter wäre jedoch die ambulante Durchführung der Untersuchung. Da die Manometrie ursprünglich für die ambulante Messung entwickelt wurde, wäre dies sicherlich die bessere und für die Patienten weniger aufwendige Option. Wäre in der Manometrie-Messung ein dominanter Hauptobstruktionsort zu erkennen, so wäre in einem zweiten Schritt die Schlafvideoendoskopie durchzuführen. Dabei ließen sich weitere relevante Informationen, wie die Konfiguration der Atemwegsobstruktion gewinnen, und daraus ein geeignetes Operations-Verfahren ableiten. Wären hingegen bereits in der Manometrie-Messung sehr unterschiedliche Obstruktions Ebenen zu erkennen, so wäre der Outcome durch ein OP-Verfahren, das sich nur auf einen umschriebenen Bereich der oberen Atemwege konzentriert, fraglich. Dafür kämen aber unter Umständen andere Verfahren in Betracht, welche für die Behandlung multisegmentaler Obstruktionen geeignet sind, wie die selektive Stimulation des Nervus hypoglossus oder eine Vorverlagerung des Kiefers (engl. maxillo-mandibular advancement, MMA).

So könnte das weitere therapeutische Vorgehen frühzeitig in die richtige Richtung gelenkt und vor der Durchführung invasiverer Maßnahmen gemeinsam mit dem Patienten eruiert werden.

Auch in weiteren Gebieten könnten sich Manometrie und DISE gegenseitig ergänzen. Wie oben beschrieben, kann in der Manometrie-Messung die dynamische Veränderung der Obstruktionsorte während des natürlichen Schlafes und während einer gesamten Nacht beschrieben werden, während in der DISE zusätzlich anatomische und physiologische Erkenntnisse über den kollabierenden Atemwegsabschnitt gewonnen werden können. Beides zusammen könnte der weiteren Therapieplanung und schließlich dem Outcome des Patienten zugutekommen.

Um die Vergleichbarkeit der Manometrie und der DISE genauer zu beurteilen und die Erkenntnisse dieser Studie zu verifizieren, wäre allerdings eine weiterführende Untersuchung an einer größeren Patientenzahl erforderlich.

4.6. Kritische Betrachtung

4.6.1. Verbesserungsmöglichkeiten bei der Durchführung der Studie

Bei nachträglicher kritischer Betrachtung der Durchführung dieser Studie sind an manchen Stellen Verbesserungsmöglichkeiten denkbar.

Ein Problem bei der organisatorischen Durchführung war, dass der Manometrie-Katheter häufig bereits am Nachmittag gelegt wurde. Somit war der Katheter meist schon mehrere Stunden vor Beginn der schlafmedizinischen Untersuchung in situ. Viele Patienten empfanden das als störend und beklagten sich bereits bei Beginn der Aufzeichnung über ein unangenehmes Fremdkörpergefühl durch den Katheter. Weiterhin bot diese lange Zeitspanne vom Einbringen des Katheters bis zum Schlafbeginn mehr Möglichkeiten für eine Dislokation der Sonde, z.B. durch die Nahrungsaufnahme. Um ein Anhaften der Katheterspitze an der Ösophaguswand und damit einhergehende Artefakte in der Aufzeichnung möglichst zu vermeiden, wurde den Patienten kurz vor dem Schlafen noch einmal nahegelegt, etwas Wasser zu trinken.

Auch waren die Patienten sehr heterogen bezüglich des AHI, der von 6,6/h bis 116,7/h (ermittelt mit der PSG) reichte. Die Zuverlässigkeit des detektierten Obstruktionsortes wird durch die Gesamtzahl der Ereignisse beeinflusst. Bei Patienten mit geringerem AHI fallen kleine Unterschiede stärker ins Gewicht, was bei der Interpretation des Obstruktionslevels berücksichtigt werden sollte (Rollheim et al. 1999).

Die in dieser Studie beobachtete, weitgehende Übereinstimmung des Hauptobstruktionsortes in beiden Verfahren wurde nur an einer kleinen Patientenanzahl untersucht. Das Ziel weiterführender Studien könnte sein, diesen Zusammenhang an einer größeren Fallzahl zu überprüfen.

4.6.2. Mögliche Beeinflussung des natürlichen Schlafmusters durch den Manometrie-Katheter

Trotz der Vorteile einer manometrischen Messung der Obstruktionsorte kommt diese Methode in den Schlaflaboren noch wenig zur Anwendung. Ein Grund dafür könnte die Befürchtung sein, dass der Katheter die normale Schlafarchitektur störend beeinflusst (Chervin und Aldrich 1997). In der Studie von Chervin und Aldrich wurde eine große Anzahl von 155 Patienten mittels simultan ablaufender PSG und Manometrie untersucht

und mit einer ebenso großen Vergleichsgruppe, die eine PSG ohne Manometrie erhielt, verglichen. Dabei wurden in der Manometrie-Gruppe eine Abnahme in der Gesamtaufzeichnungsdauer (Total Recording Time), der Gesamtschlafdauer (Total Sleep Time), der Schlaffeffizienz sowie des N2- und des REM-Anteils an der Gesamtschlafdauer beobachtet. Die Latenz bis zum Einsetzen der ersten REM-Phase vergrößerte sich und der Tiefschlafanteil am Gesamtschlaf nahm zu. Bei Betrachtung der Häufigkeit des Aufwachens, der Einschlaf latenz und des N1-Anteils zeigte sich kein Unterschied zwischen beiden Gruppen. Diese Effekte waren insgesamt gering, hatten jedoch statistische Signifikanz (Chervin und Aldrich 1997). Trotz der beobachteten Auswirkungen der Manometrie-Messung gehen die Autoren davon aus, dass diese weitgehend keine klinische Relevanz haben. Sie schließen aus ihren Ergebnissen, dass der Ösophagus-Katheter die Schlafarchitektur nicht maßgeblich beeinträchtigt (Chervin und Aldrich 1997).

Auch Oeverland et al. belegten mit ihrer Studie, dass der Katheter keine ausgeprägten Nebeneffekte oder Komplikationen verursachte. Der einzige Faktor, der die Patienten beeinträchtigte, war ein subjektives Engegefühl der nasalen Atemwege (Oeverland et al. 2005).

Bei unseren Untersuchungen gab es jedoch einige Patienten, die das Einführen des Katheters als sehr unangenehm erlebten und die auch den Katheter während der Nacht als sehr störend empfanden. In unserem Patientenkollektiv klagten mehrere über ein unangenehmes Fremdkörpergefühl im Hals, was sich auf die subjektive Schlafqualität auswirkte. Ähnliches beschrieben Singh et al., in deren Studie eine große Anzahl an Patienten den Katheter nicht tolerierte (Singh et al. 2008).

Patienten mit geringem AHI ($AHI < 5/h$) in der ersten Nacht im Schlaflabor, erhielten in der zweiten Nacht anstelle der geplanten CPAP-Titration eine weitere PSG ohne simultane Manometrie. In einigen Fällen waren schließlich mehr Atemaussetzer als in der ersten Nacht mit Manometrie vorhanden. Dieser Zusammenhang wurde von uns in dieser Studie nicht näher untersucht. Alle Patienten mit einem $AHI < 5$ wurden von der Auswertung ausgeschlossen. Allerdings ist auch ein möglicher sogenannter „First Night Effect“ in Betracht zu ziehen, der diese Beobachtung mit beeinflusst haben könnte. Demzufolge wäre ein geringerer AHI in der ersten Nacht auf einen unruhigeren Schlaf infolge der ungewohnten Umgebung und der Nervosität des Patienten zurückzuführen (siehe unten).

4.6.3. Weitere mögliche Einflussfaktoren der Obstruktionsorte während des Schlafes

Anzahl und Ort der Obstruktionen wird außer durch die Schlafstadien noch von zahlreichen, weiteren Faktoren, die nicht in die Bewertung miteingegangen sind, beeinflusst.

So spielt z.B. die Körperlage während des Schlafens eine wichtige Rolle. Die Studie von Cartwright et al. zeigte, dass der AHI in Rückenlage signifikant höher war als in Seitenlage. Die Autoren postulieren, dass die Körperposition für die Schwere der OSA eine größere Rolle spielt als der Zusammenhang mit dem Schlafstadium. Sie untersuchten den AHI in NREM und REM jeweils in Rücken- und Seitenlage und konnten zeigen, dass dieser in Rückenlage sowohl in REM- als auch in NREM-Phasen gleichermaßen erhöht war (Cartwright et al. 1991).

4.6.4. First-Night-Effect

Alle Messungen fanden ausschließlich während einer Nacht statt. Die Patienten verbrachten normalerweise zwei Nächte im Schlaflabor, wobei die Manometrie meist in der ersten Nacht durchgeführt wurde. In der ersten Nacht kann der Schlaf aufgrund des sog. „First-Night-Effect“ gestört sein. Dieser besagt, dass Patienten aufgrund der ungewohnten und veränderten Umgebung oder aufgrund von Nervosität in der ersten Nacht der Untersuchung schlechter schlafen und der AHI somit geringer ausfällt oder es zu abweichenden Messergebnissen kommt. Agnew et al. zufolge kommt es aufgrund dieses Effekts zu einer geringen REM-Schlafdauer und häufiger wechselnden Schlafstadien. Auch wachen die Patienten häufiger auf (Agnew et al. 1966).

Dies könnte insbesondere den Vergleich von Manometrie und DISE beeinflusst haben, da hierbei insgesamt weniger Patienten untersucht wurden (n-Anzahl = 10). Die Ergebnisse wären womöglich zuverlässiger, wenn die Manometrie-Untersuchung wiederholt worden wäre, und Patienten, die abweichende Messergebnisse zwischen beiden Nächten aufwiesen, ausgeschlossen würden. Allerdings ist umstritten, inwiefern der First-Night-Effect den Schlaf tatsächlich beeinflusst. Sforza et al. untersuchten den First-Night-Effect in Bezug auf das Auftreten von Arousal-Reaktionen. Es konnte gezeigt werden, dass die Häufigkeit und die Dauer von Arousal-Reaktionen in zwei aufeinanderfolgenden Nächten keine signifikanten Unterschiede zeigten (Sforza et al. 2008).

Andere Einflussfaktoren, die sich ebenfalls auf die Schlafqualität auswirken und so eventuell zu abweichenden Ergebnissen zwischen zwei Nächten führen könnten, sind eine gesteigerte Erschöpfung und der Grad der Entspannung des Patienten (Rollheim et al. 1999). Rollheim et al. kamen in ihrer Studie, in der sie 11 Patienten mittels Manometrie zuerst stationär und anschließend ambulant untersuchten, zu dem Ergebnis, dass weder der First-Night-Effect, noch die Körperposition das prädominante Obstruktionslevel beeinflusste (Rollheim et al. 1999).

4.7. Fazit

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen, dass die Manometrie eine zuverlässige Methode in der Diagnostik der OSA in Bezug auf den AHI und die Abgrenzung zentraler und obstruktiver Atemereignisse darstellt. Da die Manometrie jedoch keine Informationen über die Schlafstadien bietet, kann sie die PSG in der Diagnostik der OSA nicht ersetzen. Neben der vollständigen Erfassung der Schlafstadien und der Obstruktionsereignisse, liefert die PSG noch zusätzliche Informationen wie die Erfassung des Muskeltonus mittels der EMG-Elektroden am Kinn, was die differentialdiagnostische Abgrenzung anderer Schlafstörungen ermöglicht. Die Manometrie bietet stattdessen zusätzliche Informationen über die Höhenlokalisierung der Obstruktionen in den oberen Atemwegen, anhand derer eine Einteilung in ein oberes und unteres Obstruktionslevel vorgenommen werden kann. Dies kann hilfreich sein, wenn anstelle einer CPAP-Therapie alternative Therapieoptionen in Betracht gezogen werden, wodurch eine weiterführende Diagnostik der Atemwegsobstruktionen erforderlich wird. Auch mit der DISE können die Obstruktionen nach der Höhe des betroffenen Atemwegssegments, sowie anhand der beteiligten Strukturen, des Obstruktionsgrades und der Konfiguration klassifiziert werden. Die Ergebnisse dieser Studie zeigen eine gute Vergleichbarkeit beider Systeme. Auch konnte gezeigt werden, dass sich die Obstruktionsebenen intraindividuell während des Schlafes verändern, wobei die unterschiedlichen Schlafstadien eine wichtige Einflussgröße darstellen.

5. Zusammenfassung

Einleitung

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine schlafbezogene Atmungsstörung, die während des Schlafes zu einer rezidivierenden, kurzzeitigen Verengung oder kompletten Obstruktion der oberen Atemwege führt. Diese Obstruktionen können sich auf unterschiedlichen Ebenen ereignen sowie multisegmental vorkommen. Dabei sind die Obstruktionsmuster nicht statisch, sondern interindividuell unterschiedlich. Die Studienlage spricht dafür, dass auch deutliche intraindividuelle Unterschiede der Obstruktionsorte auftreten. Einen möglichen Einflussfaktor stellen die unterschiedlichen Schlafstadien dar. In dieser Studie wurde der Einfluss der Schlafstadien auf die Obstruktionsorte mittels Ösophagus-Manometrie untersucht. Über eine Druckmessung im Ösophagus kann hierbei eine Höhenlokalisierung der Obstruktionen in ein oberes und ein unteres Level vorgenommen werden. Zusätzlich erfolgte die Erfassung der Schlafstadien im Rahmen einer simultan aufgezeichneten Polysomnographie.

Die Kenntnis der Häufigkeit von Atemwegsobstruktionen sowie deren Lokalisation ist für die weitere Therapieplanung essenziell.

Ein weiteres Ziel dieser Studie war es, die Manometrie und die medikamentös-induzierte Schlafvideoendoskopie (DISE), zwei anerkannte und in der klinischen Praxis angewendete Verfahren zur präoperativen Selektion von Patienten, zu vergleichen. Dazu wurden in ausgewählten Fällen die Messergebnisse der Manometrie-Aufzeichnungen mit den Ergebnissen der medikamentös-induzierten Schlafvideoendoskopie verglichen.

Methoden

31 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe erhielten während einer stationären Nacht im Schlaflabor eine Ösophagus-Manometrie sowie eine simultan ablaufende Polysomnographie. 10 Patienten erhielten zusätzlich im Anschluss an die Messungen im Schlaflabor eine medikamentös-induzierte Schlafvideoendoskopie (DISE).

Anschließend wurde die Häufigkeit der verschiedenen Obstruktionen, sowie die Verteilung der Obstruktionsorte in den unterschiedlichen Schlafstadien untersucht. Dazu wurden die mittels Manometrie erfassten Atemereignisse dem jeweiligen mittels Polysomnographie ermittelten Schlafstadium zugeordnet. Bei der DISE wurden die Atemwegsobstruktionen mittels eines Videolaryngoskopes unter Propofol-Sedierung eingesehen und

beurteilt. Anschließend wurden die Obstruktionsmuster und Hauptobstruktionsorte, welche mittels Manometrie und DISE erfasst wurden, miteinander verglichen.

Ergebnisse

Die Auswertung der Manometrie-Messungen ergab 11 Patienten (35%) mit hauptsächlich oberen Obstruktionsorten (>75% obere Obstruktionen), 15 Patienten (48%) mit gemischten Obstruktionen (25-75% obere Obstruktionen) und 5 Patienten (16%) mit hauptsächlich unteren Obstruktionen (< 25% obere Obstruktionen).

Im Tiefschlafstadium N3 war die Häufigkeit respiratorischer Ereignisse im Vergleich zu den anderen Schlafstadien (N1-, N2- und REM-Phasen) deutlich reduziert. Dies zeigte sich in einer signifikanten Abnahme des AHI.

Obere Obstruktionen nahmen in N3- und REM- im Vergleich zu N1- und N2-Phasen ab, während untere Obstruktionen im REM-Schlaf im Vergleich zu den NREM-Stadien N2 und N3 signifikant zunahmen.

Die Ergebnisse der Schlafvideoendoskopie (DISE) stimmten in 7 von 10 Fällen mit dem ermittelten Hauptobstruktionsort der Manometrie-Messung überein.

Diskussion

Die Obstruktionsmuster verändern sich mit dem Schlafrhythmus. Häufigkeit und Ort der Obstruktionen unterscheiden sich in den einzelnen Schlafstadien. Dies trägt zum weiteren Verständnis des Schlaf- und Obstruktionsmusters bei obstruktiver Schlafapnoe bei und könnte sich bei der Behandlung der Erkrankung als hilfreich erweisen. Der Zusammenhang der Obstruktionsebenen mit den Schlafstadien ist ein Faktor, der in der Therapieplanung und Behandlung der Patienten nicht außer Acht gelassen werden darf.

Die Ergebnisse von Manometrie und DISE stimmten in 70% der Fälle überein. Somit kann hinsichtlich der detektierten Hauptobstruktionsorte beider Verfahren eine relativ gute Vergleichbarkeit angenommen werden kann. Dies führt zugleich zu der Annahme, dass die prädominanten Obstruktionsebenen, die während der DISE unter Propofol-Sedierung auftreten, den Hauptobstruktionsorten im natürlichen Schlaf, wie sie mittels Manometrie erfasst werden können, weitgehend entsprechen.

Da beide Methoden neben der Obstruktionsebene noch weitere, sich gegenseitig ergänzende Informationen bieten, die der weiteren Therapieplanung der obstruktiven Schlafapnoe dienen könnten, erscheint eine kombinierte Anwendung beider Verfahren sinnvoll, um die Qualität in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe noch zu steigern.

Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1** - Beispiel einer vollständigen PSG mit Darstellung aller abgeleiteten Kanäle im 2-Minuten-Zeitfenster: Kanäle von oben nach unten: EOG links, EOG rechts, EEG-Ableitungen C3/F4/C4/O2, EMG, EKG, Atemfluss (Staudruck, Thermistor), Atemexkursionen (thorakal, abdominal und Effort-Summe), Mikrofon, Sauerstoffsättigung, Beinbewegungen, Zeitleiste..... 14
- Abb. 2** - Positionierung der EEG-Elektroden nach den Kriterien der AASM; EEG-Elektroden-Punkte: O2, C3, C4, F4; Hilfspunkte: Fpz, Fz, F8, T4, Oz; Mastoidelektroden: M1, M2..... 16
- Abb. 3** - Beispiel des Scorings von Atemereignissen in der Polysomnographie (PSG): Kanäle von oben nach unten: Thermistor und Staudruck (Atmung), Thorax und Abdomen (Atemexkursionen), SpO2 (Sauerstoffsättigung), EMG (Muskeltonus), Lage (Körperposition); markiert sind 3 obstruktive Hypopnoen aufgrund eines Abfalls von > 30% in der Staudruckkurve und einer SpO2-Entsättigung von > 3% (in der Abbildung als grünes Feld mit dem Text „Relative Entsättigung“ markiert); die gleichzeitig vorhandenen Atemexkursionen sprechen für ein obstruktives Ereignis. 18
- Abb. 4** – EEG-Ausschnitt im 30-Sekunden-Zeitfenster mit beispielhafter Darstellung zweier Graphoelemente des Schlafstadiums N2: Schlafspindel und K-Komplex (jeweils in der Abbildung markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung, die Uhrzeit und das Zeitfenster (30-Sekunden-Epoche).....20
- Abb. 5** - 30-sekündige EEG-Epoche: Schlafstadium N2 mit K-Komplexen (2 K-Komplexe wurden in der Abbildung symbolisch markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.23
- Abb. 6** – 30-sekündige EEG-Epoche: Schlafstadium N3 mit Deltawellen (2 Deltawellen wurden in der Abbildung symbolisch markiert). EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.24
- Abb. 7** – 30-sekündige EEG-Epoche: Schlafstadium REM mit schnellen Augenbewegungen (Rapid Eye Movements) (2 Rapid Eye Movements des rechten und linken Auges wurden in der Abbildung symbolisch markiert). EEG-Ableitungen von oben

nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.	25
Abb. 8 - EEG-Ausschnitt im 30-Sekunden-Zeitfenster mit beispielhafter Darstellung einer Arousal-Reaktion (EEG-Frequenzbeschleunigung). Hier wurde das Arousal mit rotem Farbfeld im EMG-Abschnitt markiert, sodass das EEG durch die Markierung nicht überlagert wird. EEG-Ableitungen von oben nach unten: Bewegung Linkes Auge, Bewegung Rechtes Auge, F4-M1, C3-M2, C4-M1, O2-M1, sowie die Kinn-EMG-Ableitung.....	26
Abb. 9 – Schematische Darstellung des hier verwendeten Multisensor-Manometrie-Katheters. Atemfluss- und Drucksignale werden mittels zwei Temperatursensoren (T1 in der Nase und T0 hinter dem Zungengrund) (hier in blau dargestellt) und zwei Drucksensoren (P0 im mittleren Ösophagus und P2 direkt unterhalb des Weichgaumens) (hier in grün dargestellt) aufgezeichnet. Eine Kontrollmarke (K) wird unter Sicht direkt unterhalb der Uvula-Basis positioniert, um die korrekte Positionierung des Katheters zu gewährleisten.	27
Abb. 10 - Beispiel einer Manometrie-Aufzeichnung mit den verschiedenen Messkurven: blau: Atemflusskurven T1 und T0. rot: Druckkurven P2 und P0. Kanäle von oben nach unten: T1, P2, T0, P0, Sauerstoffsättigung SaO ₂ , Herzfrequenz. Es zeigen sich mehrere obere obstruktive Hypopnoen, welche durch einen relevanten Abfall in der Atemflusskurve T1, gleichzeitig vorhandenen Druckkurven (P0 und P2), sowie einen Abfall von mehr als 3% in der Sauerstoffsättigung gekennzeichnet sind. 3 Hypopnoen wurden symbolisch in der Abbildung markiert.	31
Abb. 11 - Bland-Altman-Plot zur Darstellung des Vergleiches des AHI ermittelt aus PSG und AG (Abkürzungen: Mean (engl.) = Mittelwert; PSG = Polysomnographie; AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System); sd (engl.) = Standardabweichung).....	38
Abb. 12 - Box Plot zur Darstellung des AHI in den verschiedenen Schlafstadien. Niedrigerer AHI im Schlafstadium N3 im Vergleich zu allen anderen Schlafstadien.....	39
Abb. 13 - Box Plots zur Darstellung des AHI in den verschiedenen Schlafstadien. Unterteilung in obere Obstruktionen (links) und untere Obstruktionen (rechts). Es zeigt sich eine Reduktion oberer Obstruktionen in N3 und REM (links), eine Zunahme unterer Obstruktionen in REM (rechts)	40
Abb. 14 - Anzahl oberer und unterer Obstruktionen pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien +/- Standardabweichung	41

Abb. 15 - Anzahl aller obstruktiven Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien +/- Standardabweichung.	41
Abb. 16 - Anteil oberer vs. unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien in Prozent.....	42
Abb. 17 - Box Plot zur Darstellung des Vergleichs der Häufigkeit respiratorischer Ereignisse insgesamt, unterteilt in obere und untere Apnoen und Hypopnoen. Es zeigen sich insgesamt weniger untere Apnoen.....	43
Abb. 18 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien	45
Abb. 19 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit insgesamt >50% oberen Obstruktionen.....	46
Abb. 20 - Anzahl oberer und unterer Obstruktionen pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit insgesamt > 50% oberen Obstruktionen, ± Standardabweichung.....	47
Abb. 21 - Anteil oberer vs. unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien in Prozent bei Patienten mit insgesamt > 50% obere Obstruktionen.....	48
Abb. 22 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit > 50% unteren Obstruktionen	49
Abb. 23 – Anzahl oberer und unterer Obstruktionen pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit > 50% unteren Obstruktionen, +/- Standardabweichung	50
Abb. 24 - Anteil oberer vs. unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien in Prozent bei Patienten mit insgesamt > 50% unteren Obstruktionen.....	51
Abb. 25 - Anteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafzeit aller Patienten in Prozent.....	53

Tabellenverzeichnis

Tab. 1 - Übersicht der EEG-Grundaktivitäten und deren Frequenzen.....	21
Tab. 2 - Klassifikation der einzelnen Schlafstadien (modifiziert nach Stuck et al. 2013)	22
Tab. 3 - Bestimmung der Sedierungstiefe anhand des Entropie-Levels (Heiser et al. 2017) (Abkürzung: SE = State Entropy).....	32
Tab. 4 - Einteilung der Obstruktionen nach der VOTE-Klassifikation (Kezirian et al. 2011)	34
Tab. 5 - Darstellung der klinischen Parameter aller in dieser Studie untersuchten Patienten (Abkürzungen: SD = Standardabweichung, BMI = Body Maß Index, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, PSG = Polysomnographie, AG = ApneaGraph = das hier verwendete Manometrie-System).....	36
Tab. 6 - Darstellung der klinischen Charakteristika der einzelnen Patienten (Abkürzungen: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index (in E/h), PSG = Polysomnographie, AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System), BMI = Body Maß Index (in kg/m ²), m = männlich, w = weiblich, k.a. = keine Angabe).....	36
Tab. 7 - Paarvergleich mit Bonferroni-Korrektur zur Darstellung des AHI in den verschiedenen Schlafstadien. Der AHI war signifikant niedriger im Schlafstadium N3 im Vergleich zu allen anderen Schlafstadien (Abkürzung: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index)	39
Tab. 8 - Darstellung der Ergebnisse als Paarvergleich mit Bonferroni-Korrektur: Vergleich der Häufigkeit oberer und unterer Obstruktionen in den verschiedenen Schlafstadien und Vergleich der Häufigkeit obstruktiver respiratorischer Ereignisse insgesamt	44
Tab. 9 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien +/- Standardabweichung.....	45
Tab. 10 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit insgesamt >50% oberen Obstruktionen +/- Standardabweichung	46
Tab. 11 - Anzahl der Atemereignisse pro Stunde in den verschiedenen Schlafstadien bei Patienten mit > 50% unteren Obstruktionen, +/- Standardabweichung	49
Tab. 12 - Hauptobstruktionsorte in Manometrie und DISE; Prozentanteile der detektierten oberen und unteren Obstruktionen mittels Manometrie. Cut-Off-Werte für prädominantes Obstruktionslevel in der Manometrie: Oberes Obstruktionslevel: >75% obere Obstruktionen = „obere“, Gemischtes Obstruktionslevel: 25-75% obere Obstruktionen = „gemischt“, Unterres Obstruktionslevel: <25% obere Obstruktionen = „untere“	

(Abkürzungen: AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System); DISE= Drug induced sleep endoscopy; Pat.-Nr. = Patienten-Nummer)52

Tab. 13 - Mittlere Zeitanteile der einzelnen Schlafstadien an der Gesamtschlafdauer +/- Standardabweichung (SD).....53

Tab. 14 - Übersicht über das Gesamtkollektiv mit Darstellung der Ergebnisse aus Polysomnography, Manometrie und DISE. Abkürzungen: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index (in E/h), PSG = Polysomnographie, AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System), DISE = Drug induced sleep endoscopy, BMI = Body Maß Index (in kg/m²), m = männlich, w = weiblich, k.a. = keine Angabe; AG % Obere bzw. AG % Untere: Prozentanteile der mittels Manometrie detektierten oberen bzw. unteren Obstruktionen; Ergebnis DISE: Gemischt = prädominant gemischtes Obstruktionsmuster; Obere = prädominant oberes Obstruktionsmuster; Untere = prädominant unteres Obstruktionsmuster (jeweils bezogen auf die Auswertungsergebnisse der DISE); Übereinstimmung mit AG: Hauptobstruktionsort von Manometrie und DISE stimmen überein bzw. nicht überein = ja bzw. nein.....80

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich all denjenigen danken, die bei der Durchführung dieser Studie mitgewirkt haben, und ohne die diese Dissertationsarbeit nicht zustande gekommen wäre. Die Autorin dankt:

Univ.-Prof. Dr. med. H. Bier

Für die Überlassung des Themas

Univ.-Prof. Dr. med. C. Heiser

Für die gute und herzliche Betreuung dieser Studie. Für die Unterstützung bei der Durchführung und der Hilfe bei Problemen, sowie für die Zeit bei der Durchsicht dieser Arbeit.

Dr. med. M. Wirth

Für die Mitbetreuung dieser Studie und die Hilfe und Unterstützung bei der schriftlichen Ausarbeitung des Themas, die Patientenrekrutierung und das Legen des Manometrie-Katheters

S. Wenzel

Für die Mithilfe bei diesem Projekt, die Pflege des Manometrie-Systems und der Unterstützung bei Problemen

Dr. med. B. Hofauer, Dr. med. C. Gahleitner, Dr. med. U. Straßen

Für die Hilfe bei der Patientenrekrutierung und das Legen des Manometrie-Katheters

A. Ott

Für die statistische Auswertung der Daten

Den Patienten

Für ihre Teilnahme

Der Firma Neuwirth Medical Products GmbH

Für die Bereitstellung des Manometrie-Systems ApneaGraph und die Unterstützung bei technischen Problemen

Anhang

Tab. 14 - Übersicht über das Gesamtkollektiv mit Darstellung der Ergebnisse aus Polysomnographie, Manometrie und DISE. Abkürzungen: AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index (in E/h), PSG = Polysomnographie, AG = ApneaGraph (das hier verwendete Manometrie-System), DISE = Drug induced sleep endoscopy, BMI = Body Maß Index (in kg/m²), m = männlich, w = weiblich, k.a. = keine Angabe; AG % Obere bzw. AG % Untere: Prozentanteile der mittels Manometrie detektierten oberen bzw. unteren Obstruktionen; Ergebnis DISE: Gemischt = prädominant gemischtes Obstruktionsmuster; Obere = prädominant oberes Obstruktionsmuster; Untere = prädominant unteres Obstruktionsmuster (jeweils bezogen auf die Auswertungsergebnisse der DISE); Übereinstimmung mit AG: Hauptobstruktionsort von Manometrie und DISE stimmen überein bzw. nicht überein = ja bzw. nein

Patient Nr.	Geschlecht	Alter	BMI	AHI PSG	AHI AG	AG % Obere	AG % Untere	Ergebnis DISE (Übereinstimmung mit AG)
1	m	26	51	30.4	30.0	91%	9%	
2	w	49	49	10.3	9.6	42%	58%	
3	m	41	31	74.9	77.1	92%	8%	
4	m	63	27	6.6	7.3	46%	54%	
5	m	35	31.8	36.7	43.1	0%	100%	
6	m	39	k.a.	14.0	15.5	27%	73%	
7	w	70	24	7.9	7.0	87%	13%	
8	m	61	28	10.0	7.4	61%	39%	
9	w	51	34	27.7	21.7	80%	20%	
10	w	60	41	29.8	29.2	51%	49%	
11	w	74	k.a.	49.4	47.2	12%	88%	
12	m	55	28	21.8	19.5	87%	13%	
13	m	66	36	44.7	41.1	58%	42%	
14	w	65	29	52.6	47.4	59%	41%	
15	m	47	27.2	35.3	30.4	68%	32%	Gemischt (ja)
16	m	49	26.6	46.2	31.4	9%	91%	
17	w	53	38	116.7	106.5	62%	38%	
18	m	66	27	63.7	68.2	63%	37%	
19	m	45	24.3	41.8	38.0	49%	51%	Obere (nein)
20	m	57	23	18.4	14.8	69%	31%	Gemischt(ja)
21	m	68	24.6	56.8	54.9	26%	74%	

22	m	66	28.7	54.5	51.0	42%	58%	
23	m	57	32.9	67.5	63.6	94%	6%	
24	m	43	24.2	12.8	16.2	61%	39%	
25	m	71	34.7	42.0	29.5	24%	76%	Untere (ja)
26	w	69	30.1	18.8	14.1	75%	25%	Obere (ja)
27	m	59	25.8	18.0	18.0	7%	93%	Gemischt (nein)
28	m	44	29.6	36.5	36.8	99%	1%	Obere (ja)
29	m	43	34.3	52.3	55.6	83%	17%	Gemischt (nein)
30	m	68	27.3	10.1	13.0	99%	1%	Obere (ja)
31	m	61	35.9	68.7	64.6	93%	8%	Obere (ja)

Literaturverzeichnis

Agnew, H. W.; Webb, W. B.; Williams, R. L. (1966): The first night effect. An EEG study of sleep. In: *Psychophysiology* 2 (3), S. 263–266. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x.

Becker, H.; Ficker, J.; Fietze, I.; Geisler, P.; Happe, S.; Hornyak, M. et al. (2009): S3-Leitlinie. Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). In: *Somnologie* 13 (S1), S. 4–160. DOI: 10.1007/s11818-009-0430-8.

Berry, R. B.; Brooks R.; Garnaldo C. E.; Harding S. M.; Marcus, C. L.; Vaughn B. V. for the American Academy of Sleep Medicine (2012a): The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.

Berry, R. B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D. J.; Gozal, D.; Iber, C.; Kapur, V. K. et al. (2012b): Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8 (5), S. 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.

Berry, S.; Roblin, G.; Williams, A.; Watkins, A.; Whittet, H. B. (2005): Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. In: *The Laryngoscope* 115 (3), S. 538–540. DOI: 10.1097/01.mlg.0000157849.16649.6e.

Bonnet, M.; Carley D.; Carskadon M.; Easton, P.; Guilleminault, C.; Harper, R. et al. (1992): EEG Arousals: Scoring Rules and Examples. A Preliminary Report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. In: *Sleep* 15 (2), S. 174–184. DOI: 10.1093/sleep/15.2.174.

Boudewyns, A. N.; Van de Heyning, P.H.; Backer, W.A de (1997): Site of upper airway obstruction in obstructive apnoea and influence of sleep stage. In: *European Respiratory Journal* 10 (11), S. 2566–2572. DOI: 10.1183/09031936.97.10112566.

Bradley, T. D.; Floras, J. S. (2009): Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. In: *Lancet (London, England)* 373 (9657), S. 82–93. DOI: 10.1016/S0140-6736(08)61622-0.

- Cartwright, R. D.; Diaz, F.; Lloyd, S. (1991): The effects of sleep posture and sleep stage on apnea frequency. In: *Sleep* 14 (4), S. 351–353.
- Chen, X.; Sun, J.; Yuan, W.; Li, J. (2015): OSAHS obstructive plane localization: comparative study between ag200 and friedman classification. In: *Int J Clin Exp Med* 8 (2), S. 2240–2246.
- Chervin, R. D.; Aldrich, M. S. (1997): Effects of esophageal pressure monitoring on sleep architecture. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 156 (3 Pt 1), S. 881–885. DOI: 10.1164/ajrccm.156.3.9701021.
- Chhabra, A.; Subramaniam, R.; Srivastava, A.; Prabhakar, H.; Kalaivani, M.; Paranjape, S. (2016): Spectral entropy monitoring for adults and children undergoing general anaesthesia. In: *The Cochrane database of systematic reviews* 3, CD010135. DOI: 10.1002/14651858.CD010135.pub2.
- Demin, H.; Jingying, Y.; Jun, W.; Qingwen, Y.; Yuhua, L.; Jiangyong, W. (2002): Determining the site of airway obstruction in obstructive sleep apnea with airway pressure measurements during sleep. In: *The Laryngoscope* 112 (11), S. 2081–2085. DOI: 10.1097/00005537-200211000-00032.
- Eastwood, P. R.; Szollosi, I.; Platt, P. R.; Hillman, D. R. (2002): Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. In: *Lancet (London, England)* 359 (9313), S. 1207–1209. DOI: 10.1016/S0140-6736(02)08224-7.
- Eckert, D. J.; Malhotra, A.; Lo, Y. L.; White, D. P.; Jordan, A. S. (2009): The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep. In: *Chest* 135 (4), S. 957–964. DOI: 10.1378/chest.08-2292.
- Findley, L. J.; Wilhoit, S. C.; Suratt, P. M. (1985): Apnea duration and hypoxemia during REM sleep in patients with obstructive sleep apnea. In: *Chest* 87 (4), S. 432–436.
- Heiser, C.; Fthenakis, P.; Hapfelmeier, A.; Berger, S.; Hofauer, B.; Hohenhorst, W. et al. (2017): Drug-induced sleep endoscopy with target-controlled infusion using propofol and monitored depth of sedation to determine treatment strategies in obstructive sleep apnea. In: *Sleep and Breathing*, S. 1–8. DOI: 10.1007/s11325-017-1491-8.
- Heo, S. J.; Park, C. M.; Kim, J. S. (2014): Time-dependent changes in the obstruction pattern during drug-induced sleep endoscopy. In: *American journal of otolaryngology* 35 (1), S. 42–47. DOI: 10.1016/j.amjoto.2013.08.017.

Hudgel, D. W. (1986): Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. In: *Journal of applied physiology (Bethesda, Md. : 1985)* 61 (4), S. 1403–1409.

Issa, F. G.; Sullivan, C. E. (1984): Upper airway closing pressures in obstructive sleep apnea. In: *Journal of applied physiology: respiratory, environmental and exercise physiology* 57 (2), S. 520–527.

Kezirian, E. J.; Hohenhorst, W.; Vries, N. de (2011): Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. In: *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 268 (8), S. 1233–1236. DOI: 10.1007/s00405-011-1633-8.

Kezirian, E. J.; White, D. P.; Malhotra, A.; Ma, W.; McCulloch, C. E.; Goldberg, A. N. (2010): Interrater reliability of drug-induced sleep endoscopy. In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 136 (4), S. 393–397. DOI: 10.1001/archoto.2010.26.

Liu, Y.; Su, C.; Liu, R.; Lei, G.; Zhang, W.; Yang, T. et al. (2011): NREM-AHI greater than REM-AHI versus REM-AHI greater than NREM-AHI in patients with obstructive sleep apnea. Clinical and polysomnographic features. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 15 (3), S. 463–470. DOI: 10.1007/s11325-010-0358-z.

Mayer, G.; Arzt, M.; Braumann, B.; Ficker, J. H.; Fietze, I.; Frohnhofen, H. et al. (2017): S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen“. In: *Somnologie* 20 (S2), S. 97–180. DOI: 10.1007/s11818-016-0093-1.

Metes, A.; Hoffstein, V.; Mateika, S.; Cole, P.; Haight, J. S. (1991): Site of airway obstruction in patients with obstructive sleep apnea before and after uvulopalatopharyngoplasty. In: *The Laryngoscope* 101 (10), S. 1102–1108. DOI: 10.1288/00005537-199110000-00013.

Morales Divo, C.; Selivanova, O.; Mewes, T.; Gosepath, J.; Lippold, R.; Mann, W. J. (2009): Polysomnography and ApneaGraph in patients with sleep-related breathing disorders. In: *ORL; journal for oto-rhino-laryngology and its related specialties* 71 (1), S. 27–31. DOI: 10.1159/000165683.

Oeverland, B.; Akre, H.; Kvaerner, K. J.; Skatvedt, O. (2005): Patient discomfort in polysomnography with esophageal pressure measurements. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 262 (3), S. 241–245. DOI: 10.1007/s00405-004-0792-2.

- Punjabi, N. M. (2007): The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 5 (2), S. 136–143. DOI: 10.1513/pats.200709-155MG.
- Randerath, W. J.; Verbraecken, J.; Andreas, S.; Bettega, G.; Boudewyns, A.; Hamans, E. et al. (2011): Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. In: *The European respiratory journal* 37 (5), S. 1000–1028. DOI: 10.1183/09031936.00099710.
- Ratnavadivel, R.; Chau, N.; Stadler, D.; Yeo, A.; McEvoy, R. D.; Catcheside, P. G. (2009): Marked reduction in obstructive sleep apnea severity in slow wave sleep. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 5 (6), S. 519–524.
- Rodriguez-Bruno, K.; Goldberg, A. N.; McCulloch, C. E.; Kezirian, E. J. (2009): Test-retest reliability of drug-induced sleep endoscopy. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 140 (5), S. 646–651. DOI: 10.1016/j.otohns.2009.01.012.
- Rollheim, J.; Osnes, T.; Miljeteig, H. (1999): The sites of obstruction in OSA, identified by continuous measurements of airway pressure and flow during sleep: ambulatory versus in-hospital recordings. In: *Clinical otolaryngology and allied sciences* 24 (6), S. 502–506.
- Rollheim, J.; Tvinnereim, M.; Sitek, J.; Osnes, T. (2001): Repeatability of sites of sleep-induced upper airway obstruction. A 2-night study based on recordings of airway pressure and flow. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 258 (5), S. 259–264.
- Schnider, T. W.; Minto, C. F.; Gambus, P. L.; Andresen, C.; Goodale, D. B.; Shafer, S. L.; Youngs, E. J. (1998): The influence of method of administration and covariates on the pharmacokinetics of propofol in adult volunteers. In: *Anesthesiology* 88 (5), S. 1170–1182.
- Senaratna, C. V.; Perret, J. L.; Lodge, C. J.; Lowe, A. J.; Campbell, B. E.; Matheson, M. C. et al. (2017): Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population. A systematic review. In: *Sleep medicine reviews* 34, S. 70–81. DOI: 10.1016/j.smr.2016.07.002.
- Sforza, E.; Chapotot, F.; Pigeau, R.; Buguet, A. (2008): Time of night and first night effects on arousal response in healthy adults. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the*

International Federation of Clinical Neurophysiology 119 (7), S. 1590–1599. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.010.

Shepard, J. W., JR; Thawley, S. E. (1990): Localization of upper airway collapse during sleep in patients with obstructive sleep apnea. In: *The American review of respiratory disease* 141 (5 Pt 1), S. 1350–1355.

Siddiqui, F.; Walters, A. S.; Goldstein, D.; Lahey, M.; Desai, H. (2006): Half of patients with obstructive sleep apnea have a higher NREM AHI than REM AHI. In: *Sleep medicine* 7 (3), S. 281–285. DOI: 10.1016/j.sleep.2005.10.006.

Singh, A.; Al-Reefy, H.; Hewitt, R.; Kotecha, B. (2008): Evaluation of ApneaGraph in the diagnosis of sleep-related breathing disorders. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 265 (12), S. 1489–1494. DOI: 10.1007/s00405-008-0685-x.

Somers, V. K.; White, D. P.; Amin, R.; Abraham, W. T.; Costa, F.; Culebras, A. et al. (2008): Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/american College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). In: *Circulation* 118 (10), S. 1080–1111. DOI: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375.

Stuck, B. A.; Maurer, J. T.; Schredl, M.; Weeß, H.-G. (2013): *Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern ; Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie ; mit 36 Tabellen.* Unter Mitarbeit von Boris Stuck, Joachim T. Maurer, Michael Schredl, H.-G Weeß und Leonie Fricke-Oerkermann. 2. Aufl. Berlin, Heidelberg: SpringerMedizin.

Tschopp, K. (2009): Stellenwert der nächtlichen Manometrie der oberen Luftwege bei Schnarchen und obstruktiver Schlafapnoe. In: *HNO kompakt* 17 (6), S. 1–8.

Tvinnereim, M.; Mitic, S.; Hansen, R. K. (2007): Plasma radiofrequency preceded by pressure recording enhances success for treating sleep-related breathing disorders. In: *The Laryngoscope* 117 (4), S. 731–736. DOI: 10.1097/MLG.0b013e31803250f0.

- Vanderveken, O. M.; Maurer, J. T.; Hohenhorst, W.; Hamans, E.; Lin, H.-S.; Vroegop, A. V. et al. (2013): Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 9 (5), S. 433–438. DOI: 10.5664/jcsm.2658.
- Vito, A. de; Carrasco Llatas, M.; Vanni, A.; Bosi, M.; Braghiroli, A.; Campanini, A. et al. (2014): European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 18 (3), S. 453–465. DOI: 10.1007/s11325-014-0989-6.
- White, D. P. (2005): Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 172 (11), S. 1363–1370. DOI: 10.1164/rccm.200412-1631SO.
- Woodson, B. T.; Wooten, M. R. (1992): A multisensor solid-state pressure manometer to identify the level of collapse in obstructive sleep apnea. In: *Otolaryngol Head Neck Surg* 107 (5), S. 651–656. DOI: 10.1177/019459989210700507.
- Younes, M. (2004): Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 169 (5), S. 623–633. DOI: 10.1164/rccm.200307-1023OC.
- Young, T.; Shahar, E.; Nieto, F. J.; Redline, S.; Newman, A. B.; Gottlieb, D. J. et al. (2002): Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults. The Sleep Heart Health Study. In: *Archives of Internal Medicine* 162 (8), S. 893–900.
- Yu, R.; Li, W.; Huo, H.; Shen, P.; Tian, X. (2011): Short daytime ApneaGraph for initial case selection of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome before surgery. In: *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 268 (11), S. 1663–1669. DOI: 10.1007/s00405-011-1564-4.