

Aus der Klinik für Nephrologie
der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Vorstudie zur Definition der PAP-Intoleranz (Maskenintoleranz) bei
Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

Dissertation

zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Heinrich-Heine-Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Tim Barnekow
2026

Als Inauguraldissertation gedruckt mit der Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Heinrich-Universität Düsseldorf

gez:

Prof. Dr. med. Nikolaj Klöckner

Erstgutachter: Prof. Dr. med. Lars Christian Rump

Zweitgutachter: Prof. Dr. med. Dr. h.c. Jörg Schipper

Teile dieser Arbeit wurden veröffentlicht:

Zusammenfassung deutsch:

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist mit einer Prävalenz von ca. 50% bei Männern und 25% bei Frauen über 50 Jahren eine Volkskrankheit, die unbehandelt die Lebensqualität reduziert und das Risiko für das Auftreten kardiovaskulärer Erkrankungen steigert. Die nasale Positivdruck-Atemtherapie (PAP-Therapie) stellt gemäß aktueller Leitlinien den therapeutischen Goldstandard dar. Diese Therapie wird jedoch von mindestens 20% der Patienten nach der Ersteinstellung abgebrochen. Kriterien zur konkreten Definition der PAP-Intoleranz sind bislang nicht etabliert. Aufgrund der möglichen Komplikationen einer unbehandelten OSA ist es das Ziel dieser Arbeit, weitere Gründe für die PAP-Intoleranz herauszuarbeiten und das Verständnis für die PAP-Intoleranz weiter zu fördern. Zusätzlich soll diese Arbeit aufzeigen, dass die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus eine wirksame Alternative zur PAP-Therapie darstellt. Es wurden 36 Probanden mit OSA und einer PAP-Intoleranz rekrutiert. Alle Probanden mussten einen von uns erstellten Fragebogen zur Detektion der Gründe für die PAP-Intoleranz ausfüllen. Alle Probanden erhielten eine diagnostische Polysomnografie (PSG) vor und nach der Implantation eines Zungenschrittmachers in der der Apnoe-/Hypopnoeindex (AHI) ermittelt wurde. Ebenfalls mussten sie in diesem Rahmen den ESS- und den STOP-BANG-Fragebogen ausfüllen.

Folgende Gründe für eine PAP-Intoleranz konnten herausgefunden werden: Maskenundichtigkeit, Nasen-/Rachenprobleme, Dyskomfort, Platzangst/Panikattacken, Luftnot, Augenprobleme, Schlafstörungen, Probleme beim Wiedereinschlafen, Hustenanfälle, Reflux, unwillkürliche Handlungen und Bewegungen, Störung des Partners und Probleme bei der Lebensgestaltung.

Die Stimulationstherapie konnte den durchschnittlichen AHI von $35,25 \pm 17,89$ auf $14,48 \pm 11,92$ senken ($p < 0,001$). Der Wert im ESS konnte von $8,97 \pm 5,89$ auf $5,54 \pm 4,39$ gesenkt werden ($p < 0,001$). Der Wert im STOP-BANG konnte von $5,11 \pm 1,3$ auf $3,57 \pm 1,48$ gesenkt werden ($p < 0,001$).

Das Verständnis für die PAP-Intoleranz konnte Dank der Patientenbefragung weiter gefördert werden und es konnten relevante Gründe für einen Therapieabbruch gefunden werden. Die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus ist gemäß unseren Ergebnissen eine suffiziente Alternative zur PAP-Therapie, wenn diese nicht vertragen wird.

Zusammenfassung Englisch:

With a prevalence of approximately 50% in men, and 25% in women over 50 years of age, obstructive sleep apnea (OSA) is a widespread disease that, if left untreated, not only reduces the quality of life but also increases the risk of developing cardiovascular diseases.

According to current guidelines, nasal positive airway pressure therapy (PAP therapy) is the gold standard of treatment. However, this therapy is discontinued by approximately 20% of patients after the initialization. Criteria for the concrete definition of PAP intolerance have not yet been established. Due to the possible complications of untreated OSA, the aim of this thesis is to identify further reasons for PAP intolerance and to further promote understanding of PAP intolerance. In addition, this study is intended to show that stimulation therapy of the hypoglossal nerve is an effective alternative to PAP therapy.

Thirty-six subjects with OSA and PAP intolerance were recruited. All subjects were required to complete a questionnaire designed by us to detect the reasons for PAP intolerance. All subjects received a diagnostic polysomnography (PSG) before and after the implantation of a tongue pacemaker in which the apnea/hypopnea index (AHI) was determined. They also had to complete the ESS questionnaire and the STOP-BANG questionnaire in the context of the PSG. The following reasons for PAP intolerance have been identified: Mask leakage, nasal/throat problems, discomfort, claustrophobia/panic attacks, shortness of breath, eye problems, sleep disturbances, problems getting back to sleep, coughing fits, reflux, involuntary actions and movements, partner disturbance and lifestyle problems.

The stimulation therapy was able to reduce the average AHI from 35.25 ± 17.89 to 14.48 ± 11.92 ($p < 0.001$). The value in the ESS was reduced from 8.97 ± 5.89 to 5.54 ± 4.39 ($p < 0.001$). The STOP-BANG value was reduced from 5.11 ± 1.3 to 3.57 ± 1.48 ($p < 0.001$).

The understanding of PAP intolerance was further promoted and new relevant reasons were identified. According to our results, stimulation therapy of the hypoglossal nerve is also a sufficient alternative to PAP therapy if the latter one is not tolerated.

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index (Ereignisse/Stunde)
APAP	automatic positive airway pressure
BIPAP	biphasischer positiver Atemwegsdruck
CPAP	Continuous positive airway pressure
COPD	Chronical-obstructive-pulmonal-disease
CRP	C-reaktives Protein
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
ESS	Epworth-Sleepiness-Scale
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
IL-6	Interleukin 6
KHK	Koronare Herzkrankheit
N.	Nervus
NFκB	nuclear factor ‚kappa-light-chain-enhancer‘ of activated B-cells
M.	Musculus
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positivdruck-Atemtherapie
PEEP	Positive End Expiratory Pressure
PLMD	Periodic Limb Movement Disorder
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PLMD	Periodic limb movement disorder
SOD-2	Superoxid Dismutase 2
RAAS	Renin-Angiotensin-Aldosteron-System
RDI	Respiratory disturbance index (Ereignisse/Stunde)
REM	Rapid-Eye-Movement
RERA	Respiratory effort related Arousal
RFA	Radiofrequenzablation
RLS	Restless-Legs-Syndrom

ROS	Reaktive Sauerstoffspezies
TNF-a	Tumornekrosefaktor-alpha
UKD	Universitätsklinikum Düsseldorf
UKPS	Unterkiefer-Protrusions-Schiene

Im Rahmen der Arbeit wird zum besseren Lesefluss der generische Maskulin verwendet. Die verwendeten Ausdrücke wie Patient und Proband beinhaltet immer auch die weiblichen oder nicht binären Teilnehmenden der Studie.

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung.....	1
1.1	Definition und Pathophysiologie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms	2
1.2	Epidemiologie	6
1.3	Symptome	7
1.4	Diagnostik.....	7
1.4.1	Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)	8
1.4.2	STOP-BANG-Fragebogen	8
1.4.3	Weitere Fragebögen	9
1.4.4	Diagnosefindung und Schweregradeinteilung.....	9
1.5	Therapieoptionen	12
1.5.1	Lagerungstherapie	12
1.5.2	Unterkieferprotrusionsschiene.....	13
1.5.3	PAP-Therapie	14
1.5.4	Operative und interventionelle Therapien.....	16
1.5.5	Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus	18
1.6	Komplikationen und Folgen von nicht therapiertem OSAS.....	22
1.7	Prognose unter Therapie	22
1.8	Probleme mit der PAP-Therapie und erste Definitionen der PAP-Intoleranz – Vorgeschlagene Definitionen von Fietze et al.....	23
1.9	Ziele der Arbeit	24
2	Material und Methoden.....	24
2.1	Probandenkollektiv.....	24
2.2	Datenerhebung und Auswertung	27
2.3	Erstellung des Fragebogens für eine mögliche PAP-Intoleranz.....	28
2.4	Statistische Auswertung	31
2.5	Benutzte Software und Programme	32
2.6	Ethikvotum.....	33
3	Ergebnisse	33
3.1	Probanden.....	33
3.2	Angegebene Gründe für PAP-Intoleranz	36
3.2.1	Maskenundichtigkeit unter PAP-Therapie	36
3.2.2	Nasale Probleme unter PAP-Therapie.....	37
3.2.3	Dyskomfort unter PAP-Therapie	37
3.2.4	Probleme beim Tragen von einem Mund-/Nasenschutz, einer FFP2-Maske.....	38
3.2.5	Platzangst/ Panikattacken unter PAP-Therapie.....	39

3.2.6	Luftnot/Erstickungsangst unter PAP-Therapie.....	40
3.2.7	Hustenanfälle unter PAP-Therapie.....	40
3.2.8	Reflux unter PAP-Therapie.....	41
3.2.9	Augenprobleme unter PAP-Therapie.....	41
3.2.10	Unwillkürliche Handlungen und Bewegungen im Schlaf mit Folgen für die PAP-Therapie.....	42
3.2.11	Probleme beim Ein- und/oder Durchschlafen unter PAP-Therapie	43
3.2.12	Nächtliches Aufstehen mit Problemen danach wieder unter PAP-Therapie einzuschlafen.....	44
3.2.13	Störung des Partners durch die PAP-Therapie.....	45
3.2.14	Probleme bei der Lebensgestaltung durch die PAP-Therapie.....	46
3.2.15	Deskriptive Auswertung des Fragebogens.....	46
3.3	AHI vor und nach der Implantation eines Hypoglossusstimulators.....	48
3.4	Epworth-Sleepiness-Scale vor und nach der Implantation des Hypoglossusstimulators.....	50
3.5	STOP-BANG-Fragebogen vor und nach Implantation des Hypoglossusstimulators.....	53
4	Diskussion.....	56
4.1	Relevanz der OSAS-Therapie.....	56
4.2	Diskussion des Screeningfragebogens für eine mögliche PAP-Intoleranz.....	57
4.2.1	Vergleich mit Fietze et al.....	61
4.3	AHI unter Hypoglossusstimulation.....	62
4.4	Tagesschläfrigkeit unter Hypoglossusstimulation.....	63
4.5	Schnarchverhalten unter Hypoglossusstimulation.....	64
4.6	Limitationen dieser Studie.....	65
4.7	Schlussfolgerung.....	67
5	Literatur- und Quellenverzeichnis.....	69
6	Anhang.....	74

1 Einleitung

In den letzten Jahren konnte man einen Anstieg der Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe beobachten. Dies liegt unter anderem daran, dass weltweit immer mehr Menschen als adipös gelten [1]. Außerdem ist das zunehmende Lebensalter der Weltbevölkerung für den Anstieg der Inzidenz mitverantwortlich [2]. Der Anstieg ist von besonderer Relevanz, da die obstruktive Schlafapnoe nicht nur zu relevanten Beschwerden und Alltagsbelastungen für die Betroffenen und deren Angehörigen führt, sondern auch zu hohen Kosten für das Gesundheitssystem [3]. Auch ist sie verbunden mit einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit und einem Verlust an Lebensqualität [4]. Die obstruktive Schlafapnoe ist eine Erkrankung mit einer Prävalenz von 2-4% bei Erwachsenen im Alter von 30-60 Jahren [5]. Zwischen 35 und 65 Lebensjahren kommt es zu einem relevanten Anstieg der Inzidenz, was an dem Lebensalter und an der zunehmenden Adipositas der Bevölkerung liegt, denn beides sind Risikofaktoren für eine OSA [6, 7]. Die obstruktive Schlafapnoe ist mit einer Prävalenz von ca. 50% bei Männern und 25% bei Frauen über 50 Jahren eine Volkskrankheit. Zum einen kann die Erkrankung mit einem Verlust von Lebensqualität einher gehen, zum anderen ist die nicht therapierte obstruktive Schlafapnoe mit einem erhöhten Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie Vorhofflimmern [4, 8], der koronaren Herzkrankheit, Schlaganfall [9] und dem Tod assoziiert [10]. Prädisponierende Faktoren sind Erkrankungen, die den physiologischen Atemfluss in den oberen Luftwegen verhindern. Weiterhin spielen das metabolische Syndrom, der Konsum von Alkohol und Tabakwaren eine Rolle, die Einnahme von Sedativa scheint ebenfalls eine Rolle zu spielen [4, 7]. Therapeutisches Ziel ist die Gewährleistung eines physiologischen Atemstromes und somit die Vermeidung der Hypopnoen und Apnoen. Zusätzlich zu allen Therapien ist eine Lifestyle Modifikation, wie eine Gewichtsreduktion und das Meiden von Genussmitteln wie zum Beispiel von Alkohol und Nikotin wichtig [11, 12]. Der therapeutische Goldstandard ist die PAP-Therapie (Positivdruck-Atemtherapie) während des Schlafs. Diese kann in verschiedenen Modi durchgeführt werden: mittels des continuous positive airway pressure (CPAP) und des automatic positive airway pressure (APAP) Modus [13]. Allerdings sollten laut der aktuellen S3 Leitlinie parallel zur Einleitung einer Maskentherapie

vorhandene Grunderkrankungen therapiert werden, die den physiologischen Atemstrom behindern (z.B. Behandlung einer Septumdeviation, Entfernung von Polypen oder übergroßen Tonsillen) [14]. Sollte dies nicht zu einer Heilung der Schlafapnoe führen, kann eine operative Therapie die nötige PAP-Therapie erleichtern [10]. Vor Beginn der Therapie muss die Diagnose in einem Schlaflabor mittels Polysomnographie (PSG) gesichert werden [4, 14]. Nach Diagnosestellung sollte eine CPAP-Therapie eingeleitet werden, sie stellt die effektivste Therapie dar, zusätzlich ist die PAP-Therapie im allgemeinen sehr komplikationsarm. Obwohl die Mehrheit der Betroffenen diese Therapie gut verträgt, gibt es auch Patienten, die aus verschiedenen Gründen nicht mit der PAP-Therapie zurechtkommen. Die internationale Compliance wird lediglich auf etwa 40-60% geschätzt [14], was die Notwendigkeit suffizienter alternativer Therapien erforderlich macht. Aktuell gibt es kein etabliertes Screeningverfahren, um diese Patientengruppe herauszufiltern und ihr frühzeitig Alternativtherapien anbieten zu können. Das Ziel dieser Arbeit ist es daher, sich dem in der aktuellen Literatur noch nicht ausreichend definierten Begriff der Maskenintoleranz zu nähern. Denn obwohl sie noch nicht definiert ist, ist die Maskenintoleranz beispielsweise ein indikationsgebendes Kriterium für die Kostenübernahme eines Zungenschrittmachers, welcher bei mittel- bis schwergradiger OSA eine suffiziente Alternative zur PAP-Therapie darstellt [15, 16]. Hierbei wird durch elektrische Nervenstimulation eine Kontraktion des Zungengrundes verursacht und somit die Atemwege im Schlaf freigehalten [10]. Fietze et al. (2020) haben im Jahr 2020 erste Vorschläge für einheitliche Begriffsdefinitionen für die PAP-Intoleranz gemacht [17]. Außerdem soll ein Screeninginstrument entwickelt werden, welches Patienten mit einer möglichen PAP-Intoleranz früh erkennt und somit die Etablierung suffizienter Alternativtherapien ermöglicht. Auch soll im Rahmen dieser Arbeit sowohl die objektive Effektivität der Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus gemessen an dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) als auch die subjektive Effektivität der Patienten, gemessen an der Epworth-Sleepiness-Scale (ESS) und dem STOP-BANG-Fragebogen objektiviert werden.

1.1 Definition und Pathophysiologie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) ist eine im Schlaf auftretende Atemstörung, wobei es durch mechanische Behinderung zu einer Einschränkung des Atemflusses kommt. Eine Einteilung des Schweregrades lässt sich mit Hilfe des AHI vornehmen [18]. Für die mechanische Atemstrombehinderung ist unter anderem die im Schlaf erschlaffende Muskulatur verantwortlich. Begünstigend wirken hierbei Faktoren, die die Atmung zusätzlich behindern wie zum Beispiel eine eingeschränkte Nasenatmung, vergrößerte Rachenmandeln, eine hyperplastische Zungenanlage, eine überlange Uvula, sowie eine Retrognathie [18]. Bei der Retrognathie handelt es sich um eine Kieferfehlstellung, bei der der Unterkiefer im Verhältnis zur Schädelbasis rückverlagert ist. Der wichtigste beeinflussbare Risikofaktor ist jedoch die Adipositas. Eine Gewichtssteigerung von 10% erhöht das Erkrankungsrisiko um das sechsfache. Das ist bereits im Kindesalter zu beobachten. Adipositas trägt vor allem auf zwei Wegen zu der Pathophysiologie des OSAS bei. Zum einen durch den erhöhten Lipidrückstau im peripharyngealen Gewebe und der damit verbundenen verstärkten Kollapsneigung der Rachenmuskulatur. Zum anderen durch die erhöhte Atemanstrengung, die durch das erhöhte Bauchgewicht verursacht wird. Auch kann das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) zu Komorbiditäten führen. Es kann aufgrund von oxidativem Stress zu einer Nekrose der beta-Zellen im Pankreas kommen und somit das Manifestieren eines Diabetes mellitus begünstigen [19]. Neben oxidativem Stress spielen Leptin, ein erhöhter Sympathikotonus, Entzündungen und endotheliale Dysfunktion, welche unter anderem durch die Adipositas und die nächtliche Hypoxie verursacht sind, eine Rolle [20, 21]. Neben der Adipositas und anatomischen Faktoren spielen Rauchen, der Konsum von Alkohol, Schwangerschaft und die Chemorezeptor-Sensitivität der Atmungsregulation eine wichtige Rolle in der Pathophysiologie. Auch ist die OSA mit Erkrankungen wie Rheuma, Akromegalie, Hypothyreose oder dem polyzystischen Ovarialsyndrom vergesellschaftet [4, 7]. Des Weiteren ist das Risiko für ein OSAS bei Menschen erhöht, die an Erkrankungen leiden, welche mit einer Ödementwicklung einhergehen. Beispiele hierfür sind eine Herz-, oder Niereninsuffizienz. Bei diesen Erkrankungen kommt es nachts zu einer Umverteilung der peripheren Wassereinlagerungen von dem Ursprungsort in den Hals, was den Kollaps des Pharynx noch verstärken kann [22]. Ebenso scheint die Genetik eine Rolle zu spielen, nach Redline, Tisher und Tsteson et al. (1995)

können etwa 35% der Erkrankung auf genetische Faktoren zurückgeführt werden [23]. Wenn ein Elternteil an einem OSAS erkrankt ist, steigt das Erkrankungsrisiko für die Kinder um das zwei- bis dreifache [24].

Durch die im Schlaf kollabierten Atemwege und den gleichzeitig erhaltenen Atemantrieb kommt es bei frustraner Inspiration zu einer Weckreaktion, einem Arousal, welches die Weckreaktion im EEG darstellt [19]. Ein Arousal ist ein Auftreten von alpha-Wellen im EEG des schlafenden Patienten, welche zwischen 3 und 15 Sekunden andauern. Sie können durch äußere Reize oder intrinsischen Stress, wie eine Apnoe ausgelöst werden [25]. Physiologisch kann eine Arousal bei unter 60-jährigen bis zu 20-mal je Stunde Schlaf auftreten. Jedoch reichen schon fünf Ereignisse pro Stunde aus um den Schlaf zu fragmentieren und somit die Erholung einzuschränken, wenn dem Arousal ein Stimulus, wie zum Beispiel eine frustrane Atemaktivität zu Grunde liegt [25]. Durch das Arousal und die Sympathikusaktivierung nimmt der Muskeltonus zu und der Atemweg öffnet sich wieder. Nun kann der Atemstrom wieder passieren [18]. Durch diese häufigen Weckreaktionen kommt es zu einer Fragmentierung des Schlafes [18] und somit einer Störung seiner Erholungsfunktion. Dies kann zu einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit führen, welche mit einer 3–7-fachen Steigerung des Unfallrisikos einhergeht [26]. Die Ausprägung der Tagessymptomatik korreliert jedoch nicht streng mit der Schwere eines OSAS [4].

Diese im Schlaf auftretende Atemstörung kann mit einer Hypoxämie, einer Hyperkapnie und einer Azidose einhergehen. Durch die Hypoxämie kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung von HIF-1alpha welches die intrazellulären reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) erhöht [22]. Durch diesen oxidativen Stress können Zellen geschädigt werden. Die Erhöhung von HIF-2alpha reduziert die antioxidativen Eigenschaften von SOD2 und ist mit einer Aktivierung des sympathischen/adrenergen Nervensystems und einer systemischen Inflammation vergesellschaftet [22]. Durch ROS wird über komplexe Signalwege der Sympathikus und somit das Renin-Angiotensin-Aldosteron-System (RAAS) aktiviert und es kommt aufgrund der Katecholaminausschüttung zur Entwicklung einer arteriellen Hypertension. Zusätzlich werden Calciumkanäle aktiviert, die die

Hypertension durch die Kontraktion von glatten Muskelzellen in den Gefäßen noch verstärken [22].

Des Weiteren sorgt die Aktivierung des Sympathikus für eine Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine. Zu nennen sind unter anderem der Tumornekrosefaktor-alpha (TNF- α), Interleukin-6 und das vom IL-6 stimulierte C-reaktive Protein (CRP). Die Höhe des CRPs korreliert mit der Schwere des OSAS. Die regelmäßige Nutzung einer (n)CPAP-Therapie reduzierte die CRP-Level im Blut. Aufgrund ihrer geringen Spezifität eignen sich die Werte jedoch nicht als Marker für das kardiovaskuläre Outcome [10]. Nichtsdestotrotz spielen sie eine wichtige Rolle in der Pathogenese der endothelialen Dysfunktion [27]. Epidemiologische Studien haben einen Zusammenhang der endothelialen Dysfunktion mit dem Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen wie einem Herzinfarkt gezeigt. Neben oxidativem Stress spielt hier auch eine verminderte Bildung von Stickstoffmonoxid als Vasodilatator eine Rolle. Bei OSAS-Patienten wurde ebenfalls eine Erhöhung von dem Transkriptionsfaktor nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells (NF- κ B) gemessen. Ursache dieser Erhöhung ist die auftretende Hypoxie. Die Erhöhung von NF- κ B kann ebenfalls zu einer Aktivierung proinflammatorischer Signalwege und somit zum Auftreten von kardiovaskulären Ereignissen führen. Die erhöhten Werte können sich unter PAP-Therapie wieder normalisieren. Weiterhin spielt eine Rolle, dass die Schlaffragmentierung mit einer prothrombotischen Aktivität in Gefäßplaques verbunden ist. Ein Zusammenhang zwischen OSA und der endothelialen Dysfunktion wird vermutet und erfordert weitere eingehende Untersuchungen [27]. Es besteht jedoch eine gesicherte Verbindung zwischen einem OSAS und dem Auftreten von Vorhofflimmern, der koronaren Herzkrankheit (KHK), der arteriellen Hypertonie, insbesondere der therapieresistenten Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, Morbus Alzheimer und der Gesamtmortalität [8-10, 19, 28].

Der Zusammenhang mit einer pulmonalen Hypertonie [29], dem Diabetes mellitus [30] und der Atherosklerose [31] gelten als wahrscheinlich, aber nicht als sicher belegt. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen malignen Erkrankungen und OSA, allerdings ist noch nicht bewiesen das die CPAP-Therapie einen Einfluss auf ihren Verlauf nehmen kann [32, 33].

OSAS-Patienten haben ein erhöhtes Risiko bei chirurgischen Eingriffen, insbesondere wenn eine Vollnarkose durchgeführt werden soll [34]. Perioperativ ist bei OSAS-Patienten das Atemwegsmanagement erschwert, auch der Katecholaminbedarf kann erhöht sein. Es kann zu respiratorischem Versagen, Arrhythmien und einem Delir kommen. Diese Komplikationen können gegebenenfalls zu einer Verlegung auf die Intensivstation führen, insbesondere wenn eine postoperative Opiattherapie durchgeführt wird [34]. Dies ist besonders bei einem nicht diagnostizierten OSAS problematisch, weil sich das Risiko für Komplikationen durch Maßnahmen, wie den postoperativen Verzicht auf Opiate und die postoperative Nutzung des PAP-Gerätes senken lässt [35, 36]. Deswegen wird empfohlen die Patienten nach einem OSAS zu befragen und bei Verdacht mit dem STOP-BANG Fragebogen, als einen Bestandteil der präoperativen Anamnese, zu screenen [36].

Abzugrenzen von einer OSA ist die zentrale Schlafapnoe. Bei der zentralen Schlafapnoe liegt im Gegensatz zur obstruktiven Schlafapnoe kein Atemantrieb vor. Diese tritt im Rahmen von schweren internistischen und neurologischen Erkrankungen wie zum Beispiel der Herzinsuffizienz, sowohl bei reduzierter, als auch bei erhaltener Pumpfunktion, Schlaganfall und Vorhofflimmern auf [14].

1.2 Epidemiologie

Im Alter zwischen 30 und 60 Jahren beträgt die Inzidenz der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) bei Frauen 9% und bei Männern bis zu 24%. Die Prävalenz liegt noch höher, ca. 50% bei Männern und 25% bei Frauen über 50 Jahren und stellt damit eine Volkskrankheit dar [22]. Global sind bis zu 1 Milliarde Menschen von der OSA betroffen [37]. Young T. et al. (1993) gaben im Rahmen der Wisconsin Sleep Cohort Study an, dass 2-4% der Erwachsenen im Alter von 30 – 60 Jahren die Mindestkriterien für ein OSAS, nämlich einen AHI von > 5 und Tagesmüdigkeit, aufweisen [5, 14]. Ein wichtiger nicht zu beeinflussender Risikofaktor für die obstruktive Schlafapnoe ist das Alter [22]. Die epidemiologischen Daten beziehen sich auf ältere Daten aus den USA, Spanien, Brasilien, Hongkong, Indien und Australien [15]. Bei Adipositas, einem weiteren wichtigen Risikofaktor, wird die Prävalenz mit bis zu 70% angegeben und ist somit massiv erhöht [7, 38]. Folglich ist aufgrund des demografischen Wandels

und der zunehmenden Adipositas auch in Zukunft mit einem weiteren Anstieg der Prävalenz zu rechnen.

1.3 Symptome

Bei einem OSAS stehen symptomatisch lautes Schnarchen mit wiederkehrenden Atempausen, das anschließende Schnappen nach Luft, sowie eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit im Mittelpunkt. Für die beiden erstgenannten Symptome ist in der Regel eine Fremdanamnese zum Beispiel durch den Partner erforderlich [18]. Neben diesen klassischen Symptomen kann es noch zu weiteren Symptomen wie zum Beispiel morgendlichen Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Mundtrockenheit, nächtlichem Erwachen mit Erstickungsgefühl und damit verbundener Panik, Nachtschweiß, Konzentrationsstörungen, Leistungsminderung, Libidoverlust und Potenzstörungen, sowie einen insgesamt unruhigen Schlaf kommen. Auch wird von Persönlichkeitsstörungen im Sinne von depressiver Stimmung, Aggressivität und Interessenslosigkeit berichtet. Die Tagesschläfrigkeit geht nicht selten auch mit Sekundenschlaf im Alltag einher, welcher mit einem erhöhten Unfallrisiko vergesellschaftet ist [4, 18]. Ein Teil der OSA-Patienten erhält die Diagnose OSAS im Rahmen der Hypertonieabklärung, denn häufig ist ein erhöhter Blutdruck mit einem fehlenden nächtlichem dipping, also dem Fehlen eines physiologischen, nächtlichen Blutdruckabfalls in der Langzeitmessung hinweisend auf ein unbehandeltes OSAS [28].

Ebenso sollte bei Herzrhythmusstörungen, vor allem bei paroxysmalelem Vorhofflimmern, bei Herzinsuffizienz, einer KHK, einer respiratorischen Partial-/Globalinsuffizienz einer pulmonalen Hypertonie, einem Diabetes mellitus, einer Periodic Limb Movement Disorder (PLMD), einem Reflux, einem ischämischen Schlaganfall, sowie nächtlichen, zyklisch schwankenden Herzfrequenzen an ein OSAS gedacht werden, da diese häufig miteinander assoziiert sind [18]. Neben der Eigenanamnese spielt die Fremdanamnese eine wichtige Rolle, da einige Symptome wie lautes Schnarchen oder Apnoen eher von den Angehörigen der Patienten bemerkt werden, als von den Betroffenen selber [14].

1.4 Diagnostik

Die Verdachtsdiagnose wird, wie bereits in Abschnitt 1.3 erwähnt, unter anderem über die o.g. Anamnese gestellt. Zum Screening auf ein OSAS können mehrere Fragebögen herangezogen werden, die sich auch zum Selbsttest eignen [14]. In dieser Arbeit wurden die ESS zur Objektivierung der Tagesschläfrigkeit und der STOP-BANG Fragebogen zur Objektivierung des Schnarchverhaltens verwendet, da diese als Standardscreeninginstrumente von den Schlaflaboren bei allen Patienten durchgeführt werden. Im Folgenden werden die beiden Fragebögen kurz dargestellt.

1.4.1 Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)

Ein gängiges Instrument zum Objektivieren der Tagesschläfrigkeit ist die Epworth-Schläfrigkeitsskala [39]. Hier wird mit einem Punktwert abgefragt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, bei bestimmten Tätigkeiten einzuschlafen. Die Fragen beziehen sich auf das tägliche Leben. Sollte eine Tätigkeit in der letzten Zeit nicht ausgeführt worden sein, sollen sich die Patienten vorstellen wie hoch die Wahrscheinlichkeit gewesen wäre bei dieser Tätigkeit einzuschlafen. Die Wahrscheinlichkeit einzunicken wird wie folgt mit Punkten bewertet: 0 = würde niemals einnicken, 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken 2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken, 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken. Die abgefragten Items sind: Beim Sitzen, vor dem Fernseher, im Kino oder Theater, als Beifahrer im Auto, beim Hinlegen mittags, im Gespräch, im Sitzen nach dem Essen, im Auto vor der roten Ampel. Aus den einzelnen Items des Fragebogens wird die Summe gebildet. Erreicht der Patient einen Punktwert von ≥ 11 ist der Fragebogen auffällig und es besteht somit der hochgradige Verdacht auf ein OSAS (s.h. Abbildung 30 im Anhang) [39].

1.4.2 STOP-BANG-Fragebogen

Der STOP-BANG Fragebogen ist ein etablierter Fragebogen, welcher zum Screening auf ein OSAS angewendet wird. Er beinhaltet folgende Items: Schnarchen (Snoring), Müdigkeit (Tiredness), Beobachtung (Observed apneas) Blutdruck (High blood pressure) BMI (BMI), Alter (Age), Halsumfang bei Frauen $>40\text{cm}$, bei Männern $>43\text{cm}$ (Neck circumference) und das Geschlecht (Gender).

Der Fragebogen kann in die einzelnen Teile STOP und BANG eingeteilt werden. In der Auswertung wird jede mit „Ja“ beantwortete Frage mit einem Punkt bewertet, anschließend wird die Summe gebildet. Werden weniger als drei Fragen mit „Ja“ beantwortet besteht ein geringes Risiko für ein OSAS. Bei einem Wert über 3 Punkte besteht ein erhöhtes Risiko für ein OSAS und es sollte apparative Diagnostik folgen [40]. Die Kombination der einzelnen Fragebogenteile STOP und BANG (s.h. Abbildung 31 im Anhang) hat die höchste methodische Qualität für das OSAS-Screening [41].

1.4.3 Weitere Fragebögen

Weiterhin können der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) zur Beurteilung der Schlafqualität über einen Monat [42] und der Berlin Questionnaire zum Screening auf ein OSAS verwendet werden [43]. Wobei erwähnt werden muss, dass der PSQI nicht geeignet zu sein scheint, um auf ein obstruktives Schlafapnoesyndrom vor einer Polysomnographie zu screenen. Des Weiteren korreliert der Wert im PSQI nicht mit dem AHI [44].

1.4.4 Diagnosefindung und Schweregradeinteilung

Im nächsten diagnostischen Schritt nach der Anamnese und dem Bearbeiten von Fragebögen erfolgt die körperliche Untersuchung. Dabei wird nach anatomischen Veränderungen an den oberen Atemwegen und am Gesichtsschädel gesucht. Für die Untersuchung sollte die Expertise von Hals-Nasen-Ohrenärzten, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgen, Kieferorthopäden und spezialisierten Zahnärzten zu Hilfe genommen werden [18]. Darüber hinaus werden relevante Neben- und Begleiterkrankungen erfragt.

Als Beispiele für diese Erkrankungen sind zu nennen: Herzrhythmusstörungen, Herzinsuffizienz, arterielle Hypertonie, pulmonale Hypertonie, Diabetes mellitus, Hypothyreose, Akromegalie, Bindegewebserkrankungen (z.B. Marfan-Syndrom), die chronisch obstruktive Lungenerkrankung (COPD), sowie das Vorliegen einer respiratorischen Partial-/Globalinsuffizienz in der Blutgasanalyse. Besteht der Verdacht auf eine dieser Erkrankungen, eignen sich die 24 Stunden Blutdruck Messung, Langzeit-EKG, die transthorakale Echokardiographie, das Bestimmen von HbA1c, TSH, sowie wenn nötig die Messung von Wachstumsfaktoren zur

Diagnostik. Obligat ist der Ausschluss von neuromuskulären Erkrankungen und anderen Dys- und Parasomnien wie dem Restless-Legs-Syndrom, der Periodic Limb Movement Disorder (PLMS) und der Narkolepsie. Auch ist eine zentrale Schlafapnoe von einer obstruktiven Schlafapnoe mithilfe einer Polysomnografie abzugrenzen [18].

Zum ambulanten Screening steht eine kardiorespiratorische Polygraphie (PG) zur Verfügung. Bei der PG wird der Atemfluss, die pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung, die Herzfrequenz, Schnarchgeräusche, Atemexkursionen und die Körperlage gemessen. Der Vorteil einer PG liegt darin, dass sie von den Patienten selbstständig ambulant durchgeführt werden kann. Nach einer entsprechenden Anleitung wird dem Patienten das Gerät mit nach Hause gegeben und zu Hause in der Nacht getragen [18].

Um eine auffällige PG zu objektivieren, werden die Patienten zu einer kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) in ein Schlaflabor einbestellt, wo sie für eine Nacht stationär aufgenommen werden. Bei einer PSG sollte die Messung mindestens 6 Stunden betragen [4]. In der Nacht im Schlaflabor soll so der Apnoe/Hypopnoe-Index (AHI), der Respiratory Disturbance Index (RDI), die Anzahl von respiratory effort related arousals (RERA) und der Arousal-Index gemessen werden.

Eine Apnoe liegt vor, wenn eine Reduktion des Atemflusses von über 90%, gemessen am thermosensitiven Sensor (Thermistor oder Staudruckmessung) vor Mund und Nase, vorliegt. Das Ereignis muss über 10 Sekunden andauern und es muss eine Atemanstrengung detektierbar sein [18].

Eine Hypopnoe ist eine Reduktion der Atemamplitude um mindestens 30% welche mit Staudruck, oder alternativem Sensor gemessen wird. Hierbei gilt das das Ereignis mindestens 10 Sekunden dauert, die Amplitudenreduktion mindestens 90% des Ereignisses anhält und die Sauerstoffsättigung um über 3% abfällt, oder das Ereignis durch ein Arousal beendet wird [18].

Während einer PSG wird permanent eine Elektroenzephalografie (EEG) und eine Pulsoxymetrie abgeleitet. Das EEG wird benötigt, um Anhand der Hirnströme die Schlafstadien und Schlafphasen zu objektivieren, sowie um ein Arousal als Zeichen einer Weckreaktion im EEG zu detektieren. Hierbei treten Alphawellen für 2-15 Sekunden auf [19]. Physiologischerweise zeigt das EEG beim schlafenden Menschen Delta- (0,5-4 Hz) und Thetawellen(4-8Hz) [45].

Ein RERA ist ein Arousal durch vermehrte Atemarbeit. Es ist gekennzeichnet durch eine Abflachung des Atemsignals, welcher mit einer Erhöhung des Atemwiderstandes, bzw. einer Erhöhung der Atemarbeit einhergeht. Dieses Ereignis muss mindestens 10 Sekunden dauern und wird durch ein spezifisches Arousal beendet [18].

Für die Fragestellung nach einem Restless-Legs-Syndrom oder einer PLMD, wird bei der PSG ebenfalls die Beinbewegung im Schlaf gemessen. Um die Tiefe des Schlafes feststellen zu können, werden neben dem abgeleiteten EEG die Augenbewegungen mittels Elektrookulografie (EOG) gemessen. So kann man die Anteile an REM-Phasen im Schlaf quantifizieren [18].

Für die Diagnose obstruktive Schlafapnoe müssen andere, zum Beispiel zentrale Ursachen, differentialdiagnostisch ausgeschlossen werden [18]. Dies geschieht zum einen über die PSG, wo zentrale Apnoen detektiert werden können, als auch über die Anamnese bestimmter kardialer Vorerkrankungen wie Vorhofflimmern/-flattern, Herzinsuffizienz, sowie neurologischer Erkrankungen [14].

Die Diagnose erfolgt schließlich über die in der PSG erhobenen Werte. Diagnosegebend sind der AHI, der respiratory disturbance index (RDI) und der Sauerstoffdesaturierungsindex. Beim AHI wird der Index von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf bestimmt. Nimmt man den AHI als Diagnostikum, so gilt, dass ein normaler AHI bei unter 5 Ereignissen pro Stunde liegt [18].

Bei dem RDI werden die relevanten Apnoen und Hypopnoen pro Stunde und alle Arousals verwendet, die durch eine Erhöhung des Atemwiderstandes mit Obstruktion über 10 Sekunden einhergehen. Normal ist ein $RDI \leq 5/h$ [18]. Bei dem Sauerstoffdesaturierungsindex werden die Entsättigungen pro Stunde gemessen. Eine relevante Entsättigung liegt bei über 3% vor. Normalerweise ist der Sauerstoffdesaturierungsindex $\leq 5/h$ [18].

Der Schweregrad einer OSA kann anhand des polysomnografisch ermittelten AHI eingeteilt werden und erfolgt wie folgt:

Leichtgradig: 5-14/h

Mittelgradig: 15-29/h

Schwergradig: >30/h

[18]

1.5 Therapieoptionen

Die Therapie des OSAS kann in operative und nicht operative Therapieoptionen eingeteilt werden. Goldstandard ist aktuell die Positivdruck-Atemwegstherapie (PAP-Therapie), welche bei einem AHI > 15/h eingeleitet werden sollte [10, 15]. Bei einem AHI von 5-15 kann eine PAP-Therapie initiiert werden, wenn eine gesteigerte Tagesmüdigkeit (Punktwert im ESS >10), Einschlafneigung, Depression aufgrund von OSA, oder Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems vorliegen. [15]. Einer der Hauptrisikofaktoren für OSAS ist die Adipositas. Eine Zunahme des Körpergewichts um 10% erhöht den AHI um 32% und ein Gewichtsverlust von 10% führt zu einem Abfall des AHI um 26% [46]. Vermutlich führt das Übergewicht und die damit resultierenden Fetteinlagerungen zu einer verstärkten Kollapsneigung der oberen Atemwege [47]. Auch wenn mit der Gewichtsreduktion der Erkrankungsverlauf positiv beeinflusst werden kann, sollte dennoch bei Diagnosestellung eine PAP-Therapie eingeleitet werden, da sie deutlich effektiver ist [48]. Auch spielt das Meiden von Noxen wie Alkohol, Nikotin und sedierender Substanzen eine wichtige Rolle, denn diese können das OSAS negativ beeinflussen [11, 12, 14, 49, 50].

1.5.1 Lagerungstherapie

Verglichen mit anderen Schlafpositionen kommt es in Rückenlage häufiger zu Hypopnoen und Apnoen, der AHI ist in Rückenlage bis zu doppelt so hoch [51]. Daher kann es therapeutisch hilfreich sein, dass der Schlaf in Rückenlage vermieden wird. Hierfür gibt es verschiedene Hilfsmittel wie zum Beispiel die Rückenlage-Verhinderungsweste. Hierbei wird eine Weste einer eingenähten Rolle am Rücken zum Schlafen angezogen. Mit dieser Weste soll Schlafen in Rückenlage verhindert werden. Der RDI kann hierdurch signifikant reduziert, die durchschnittliche Sauerstoffsättigung signifikant gesteigert, die Schnarchzeit und der Arousal-Index konnten signifikant reduziert werden [52]. Auch im Punktwert

des ESS, welcher die Tagessymptomatik objektiviert, kann es durch das Tragen der Rückenlage-Verhinderungsweste zu einer signifikanten Reduktion kommen. Allerdings hat die Weste aufgrund des geringen Tragekomforts eine schlechte Therapieadhärenz [52]. Auch gibt es modernere Alternativen wie das Somnibel. Hierbei klebt der Patient sich einen Vibrationssensor auf die Stirn oder die Brust. Dieser erkennt, wenn sich der Patient während des Schlafes auf den Rücken legt und beginnt zu vibrieren. Diese Vibration soll den Schlafenden dazu motivieren die Schlafposition zu wechseln. Auch soll es so möglich sein, sich die Rückenlageposition im Schlaf abzugewöhnen. Die Werte für den AHI und die Blutsauerstoffsättigung werden durch die Anwendung dieses Devices verbessert [53].

1.5.2 Unterkieferprotrusionsschiene

Bei einem leicht- bis mittelgradigen OSAS kann dem Patienten als Alternative zur CPAP-Therapie eine Unterkieferprotrusionsschiene (UKPS), auch mandibuläre Protrusionsschiene genannt, angeboten werden. Sie wird ärztlich verschrieben und sorgt für eine Protrusion des Unterkiefers. Hierbei wird die Kollapsneigung des Pharynx reduziert [54]. Eine hohe Erfolgsrate zeigt diese Therapie bei jungen normgewichtigen Patienten, die mit bestimmten Gesichtszügen ausgestattet sind, bevorzugt weiblich sind, und unter rückenlageassoziiertem OSAS leiden [55, 56]. Auch sollte hierfür eine ausreichende Bezahnung an Ober- und Unterkiefer vorhanden sein.

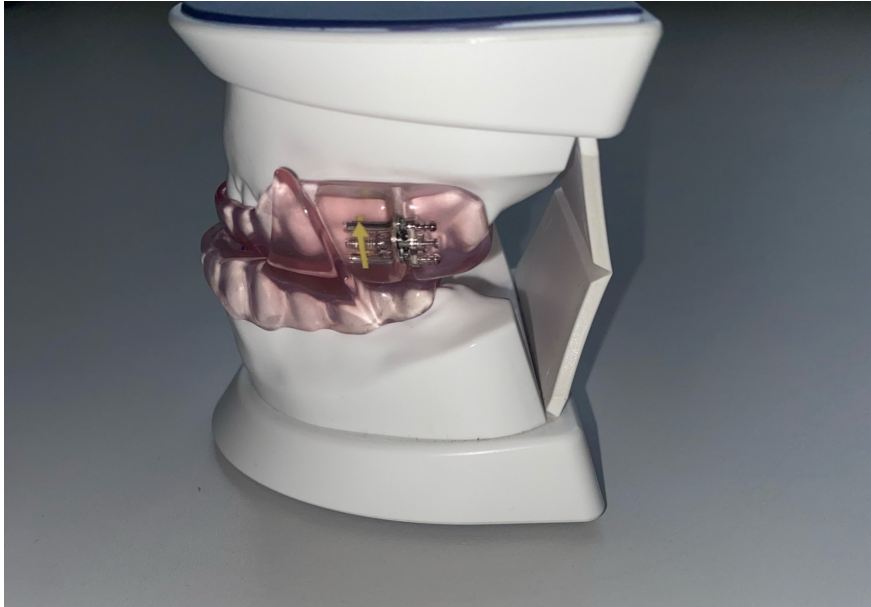


Abbildung 1 Bild einer Unterkieferprotrusionsschiene

1.5.3 PAP-Therapie

Die PAP-Therapie ist der Goldstandard bei mittel- bis schwergradiger obstruktiver Schlafapnoe [10]. Sie zeichnet sich durch die höchste Effektivität in der Therapie der OSA aus. Erstmals wurde die nasale CPAP-Therapie 1981 von Sullivan et al. beschrieben [57]. Sie verbessert den AHI, Desaturierungsindex, sowie die tiefste Sauerstoffsättigung [10]. Ebenso kommt es unter PAP-Therapie zu einer signifikanten Reduktion der Tagesschläfrigkeit, gemessen am Punktwert im ESS-Fragebogen [58].

Nach erfolgter polysomnographischer Diagnostik wird dem Patienten eine Maske angepasst. Hierbei wird, bevorzugt mithilfe einer Nasenmaske, ein erhöhter positiver endexpiratorischer Druck (PEEP) generiert, der in Expiration ein Kollabieren der Luftwege verhindert und somit einen physiologischen Atemstrom gewährleistet. Die CPAP-Therapie beeinflusst positiv die Leistungsfähigkeit, die Lebensqualität, das Schnarchen, die Fahrleistung und die kognitiven Funktionen [10].

Die PAP-Therapie hat einen deutlich positiven Einfluss auf das kardiovaskuläre Risiko: der erhöhte Blutdruck, und die nächtlich erhöhte Sympathikusaktivität werden gesenkt, wodurch das Risiko für Herzrhythmusstörungen abnimmt. [10]. Gleichzeitig erhöht sie die Insulinsensitivität und beeinflusst positiv die Langzeitmorbidity und Mortalität [59]. Weitere Vorteile sind geringe Kosten und

eine hohe Verfügbarkeit. Bei konsequenter Therapienutzung lassen sich die Kosten für das Gesundheitssystem reduzieren [3]. Allerdings gibt es Patienten, bei denen keine Therapietoleranz aufgebaut werden kann. In der Studie von Ghrairi et al. brachen 20 von 103 Patienten die CPAP-Therapie schon nach der Ersteinstellung ab. Von den übrigen Patienten nutzen 76% der Patienten die Therapie über 4 Stunden am Tag. 11 Patienten brachen die Therapie ganz ab [60]. Andere Autoren beschreiben das bis zu 50% der Patienten die empfohlene Nutzungsdauer von über 4 Stunden die Nacht verfehlen [10, 61]. Als Gründe werden unter anderem hohe Drücke, geringe Patientenschulung, Nasenatmungsbehinderung, Dyskomfort, Klaustrophobie und soziale Belange angegeben [10]. Die Compliance der PAP-Therapie beträgt laut einer Studie von Berkani et al. (2015) nach 5 Jahren 71% und 68% nach 10 Jahren. Hierbei besteht eine direkte Korrelation der Compliance mit der Schwere des OSAS [62]. Nach einer Meta-Analyse von Abuzaid et al. (2017) mit 3780 Patienten aus 4 RCT's wurde festgestellt, dass es nur bei einer PAP Nutzung von über 4 Stunden die Nacht zu einer signifikanten Reduktion von kardiovaskulären Ereignissen kam [63]. Eine Therapienutzung von unter 4 Stunden die Nacht führte zu keiner signifikanten Reduktion [63]. Dies zeigt wie wichtig die konsequente Nutzung einer PAP-Therapie ist und somit auch die Relevanz eine PAP-Unverträglichkeit früh zu erkennen, um eine OSA suffizient mit Alternativtherapien behandeln zu können. Die Kosten für die PAP-Geräte samt Zubehör werden von den gesetzlichen Krankenkassen übernommen.



Abbildung 2: Foto des Autors mit einer PAP-Maske

1.5.4 Operative und interventionelle Therapien

Ziel von operativen Therapien ist es anatomische Variationen zu beseitigen, die den physiologischen Atemstrom behindern. Bei übergroßen Tonsillen und niedrigem BMI hat die Tonsillektomie ein hohes Heilungspotential. Auch haben übergroße Tonsillen durch Verlegung der Atemwege einen negativen Einfluss auf die PAP-Therapie. Folglich kann durch eine operative Verkleinerung nicht nur das anatomische Hindernis beseitigt, sondern es kann auch die PAP-Toleranz verbessert werden. Anatomische Variationen wie zum Beispiel eine Nasenmuschelhyperplasie, oder eine Septumdeviation verschlimmern sich häufig bei einer PAP-Therapie. Allein führt die operative Korrektur zwar nicht zu einer Heilung der OSA, jedoch ermöglicht sie oftmals eine erfolgreiche CPAP-Nutzung. Neben einer Operation kann auch die topische Anwendung von Steroiden zum Abschwellen der Nasenmuscheln sinnvoll und hilfreich sein [10]. Störende Hindernisse wie Adenoide und Polypen sollten ebenfalls entfernt werden, um den physiologischen Atemstrom nicht zu behindern. Auch besteht die Möglichkeit eine übergroße Uvula operativ zu verkleinern. Anomalien an dem Kieferknochen können mittels einer Umstellungsosteotomie therapiert werden. Jedoch ist hierbei eine hohe Expertise von Nöten und die Komplikationsraten

sind deutlich erhöht. Trotzdem kann der AHI mit oben genannten Operationen um mehr als die Hälfte reduziert werden. Mittels der Uvulopalatopharyngoplastie (UPPP) kann der weiche Gaumen bei Bedarf gestrafft werden [10]. Ziel ist auch hierbei den physiologischen Atemstrom zu gewährleisten und die pharyngeale Kollapsneigung zu reduzieren. Es werden Reduktionen des AHI von 33-52% angegeben. Auch wird die Symptomatik signifikant reduziert. Zu den verfahrensspezifischen angegebenen Komplikationen gehören Schluckbeschwerden, Stimmveränderungen, Schmerzen, Geschmacksstörungen, Globusgefühl und eine velopharyngeale Insuffizienz. Bei einer Makroglossie wie sie beispielsweise bei dem Beckwith-Wiedemann-Syndrom, bei der Akromegalie, oder der Amyloidose vorkommt, besteht die Möglichkeit einer partiellen Glossektomie, bei der ein Teil der Zunge operativ entfernt wird. Diese Operation führt zu einer signifikanten Verbesserung des AHI, der nächtlichen Sauerstoffsättigung und zu einer Reduktion von Schnarchen und Tagesschläfrigkeit [10]. Eine operative Straffung des Zungengrundes scheint gerade für nicht adipöse, nicht unter einer Makroglossie leidende Patienten eine gute therapeutische Möglichkeit zu sein. Ebenso ist es möglich die Epiglottis operativ zu fixieren, wenn diese bei der PAP-Therapie angepresst wird und so die Atmung beeinträchtigt. Mit der Radiofrequenzablation (RFA) ist es möglich Strukturen im Nasenrachenraum zu verkleinern. Durch ionisierende Strahlung werden Koagulationsnekrosen und Entzündungsreaktionen ausgelöst, diese Reaktionen führen zu einer Fibrosierung und somit zu einer Gewebsversteifung und oder Gewebsreduktion. Die Erfolgsraten bei einer Anwendung am Gaumen betragen 60% und an der Zunge bis zu 83%. Die RFA kann allein, oder in Kombination mit anderen Verfahren angewendet werden. Die RFA ist kostengünstig und risikoarm. Die Tracheotomie als Therapieverfahren wird heutzutage aufgrund der damit verbundenen hohen Morbidität und Einschränkungen der Lebensqualität nicht mehr durchgeführt. Allenfalls wird sie noch sehr selten als Last-line-Therapie durchgeführt [10]. Zusammenfassend lässt sich festhalten, dass die operativen Therapien einen festen Stellenwert in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe haben. Sie sollten gemäß aktueller Empfehlungen bei allen Patienten evaluiert werden, die mit der PAP-Therapie nicht zurechtkommen. Bei dieser Patientengruppe sind zwecks Planung einer operativen Therapieoption eine gründliche Anamnese, körperliche

Untersuchung, sowie die Anwendung aufwändiger Diagnostik wie einer Schlafendoskopie obligat zur Objektivierung des Orts der Obstruktion und der Art des pharyngalen Kollapsmusters [10].

1.5.5 Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus

Dieses Stimulationssystem wird auch Zungenschrittmacher genannt und ist in Europa seit 2013 zugelassen [64]. Er wurde speziell für Patienten entwickelt, die an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden und mit der PAP-Therapie nicht zurechtkommen.

Voraussetzungen für die Implantation sind eine mittel- bis schwergradige Schlafapnoe, ein AHI von 15-65/h, sowie ein anteroposteriorer Kollaps auf Höhe des weichen Gaumens. Steffen et al. empfehlen 2020 der aktuellen S3-Leitlinie entsprechend, die ursprünglichen Indikationskriterien weiter zu fassen und empfehlen die Implantation bis zu einem BMI von 35 kg/m² [15, 65]. Der Therapieerfolg bei einem BMI unter 32 kg/m² liegt bei 80% , bei einem BMI von über 35 kg/m² nur noch bei 65% [10, 66]. Der anteroposteriore pharyngeale Kollaps muss vor der Implantation mittels einer Schlafendoskopie im Propofolschlaf nachgewiesen werden. Bei einem anderen Kollapsmuster ist die Implantation des Inspire® Devices nicht zugelassen. Des Weiteren müssen in einer polysomnographischen Untersuchung eine zentrale Schlafapnoe und eine Insomnie ausgeschlossen werden, da eine Stimulation des Nervus hypoglossus ohne vorhandenen zentralen Atemantrieb keinen therapeutischen Nutzen mit sich bringt [10]. Durch die elektrische Stimulation des motorischen Zungennerven, des Nervus hypoglossus, kontrahiert sich die Zungenmuskulatur und die Zunge wird nach rostral vorgeschoben. Wichtig ist hierbei bei Anlage der Stimulationselektrode die Retraktoren, die Muskeln M. hyoglossus und M. styloglossus von dem für die Protrusion verantwortlichen Musculus genioglossus zu separieren. Dies geschieht mithilfe eines intraoperativem Neuromonitorings. Durch die Kontraktion des M. genioglossus eröffnen sich die von anterior nach posterior kollabierten Atemwege wieder und es ist wieder ein physiologischer Atemstrom möglich. Diese Stimulation erfolgt sinnvollerweise bei Inspiration. Der Inspirationsversuch wird durch das Aggregat von einer Sensorelektrode detektiert, die hinter dem M. intercostales externus implantiert wird. Der Zungenschrittmacher wird vom Patienten eigenständig mit einer Fernbedienung

vor dem Einschlafen aktiviert und es wird eine individuell wählbare Latenzzeit von Einschalten bis zum Stimulationsbeginn eingestellt [10].

Die Implantation erfolgt in Vollnarkose und dauert in Abhängigkeit von der Erfahrung des Operateurs und der Anatomie des Patienten bis zu 3 Stunden. Im Verlauf des Nervus hypoglossus gibt es laut Heiser et al. einige anatomische Variationen, die das Auffinden und Identifizieren erschweren können [10]. Eine Implantation von Fremdmaterial bedingt immer ein erhöhtes Infektionsrisiko, deshalb ist die perioperative Antibiotikagabe essenziell.

Optimalerweise findet seitens der Anästhesie eine transnasale Intubation statt, damit man intraoperativ die Zungenbewegungen besser ohne störenden Orotrachealtubus beobachten kann.

Zum Beginn der Operation wird der Patient gelagert. Die Operation wird in Rückenlage durchgeführt, der Kopf wird mittels Schulterrolle in Dorsalextension gebracht. Zur suffizienten Mundöffnung wird ein Bissblock zwischen die linken Molaren gelegt. Als nächstes wird der Mund steril abgewaschen, wozu sich gut ein nichtalkoholisches Schleimhautdesinfektionsmittel mit Remanenzeffekt eignet. Nun wird ein System zum Neuromonitoring etabliert. Es wird eine Elektrode ca. 5cm dorsolateral von der Zungenspitze und eine Elektrode in den Mundboden platziert. Nach dem Anzeichnen der Zugangswege und Landmarken folgt das sterile Abwaschen und Abdecken. Die Operation wird mit drei Schnitten durchgeführt. Als erstes muss der Nervus hypoglossus dargestellt werden, hierzu wird ein horizontaler oberer Halsschnitt von 5-6cm Länge, circa 3 cm unter dem Unterkiefer gemacht [10]. Es wird sich vorsichtig Richtung Nerv vor präpariert, hierbei muss das Platysma durchtrennt werden. Als nächstes wird die Glandula submandibularis dargestellt und der Venter anterior des Musculus digastricus wird beginnend von seiner Sehne aus präpariert. Es folgt die Präparation des Musculus myohyoideus und seines Nervenastes. Der Mund wird zurückgezogen, es erfolgt die Exposition des Unterrandes der Glandula sublingualis. Die Vena comitans des Zielnerven kommt zum Vorschein, sie wird vom Nerv gelöst und ligiert. Der Hauptstamm des Nervus hypoglossus wird nach anteromedial verfolgt, bis man die Verzweigung der lateralen und medialen Anteile erkennt. Mithilfe von elektrischen Signalen werden die Nervenfasern identifiziert, die die Retraktoren, den M. hyoglossus und styloglossus versorgen. Diese werden

später nicht von der Stimulationselektrode innerviert. Allerdings muss sichergestellt sein, dass der M. genioglossus stimuliert wird, denn seine Funktion, die Protrusion der Zunge, stellt das therapeutische Ziel dar. Nach elektroneurographischer Kontrolle wird die Manschettenelektrode an den Nerven angebracht und an den M. digastricus angenäht. Der zweite Schnitt wird circa 5cm caudal der rechten Clavicula, circa am 2.-3. Intercostalraum gemacht. Hierbei wird eine circa 5x5cm Große subkutane Tasche oberhalb der Muskelfaszie des M. pectoralis major für das Aggregat geformt [10]. Nun folgt das Tunneln mit einem Tunnelgerät zwischen der Aggregattasche und der Stimulationselektrode am N. hypoglossus. Es folgt der Kabeldurchzug der Stimulationselektrode. Der dritte Schnitt wird palpatorisch im 5. Intercostalraum rechts mit ca. 5cm Länge gemacht. An dem Oberrand der sechsten Rippe wird stumpf eine Tasche präpariert und es wird ein ca. 5cm langer Tunnel zwischen dem äußeren und inneren Interkostalmuskel geschaffen. Das Ende des Tunnels liegt zwischen vorderer und mittlerer Clavicularlinie. Der Atmungssensor wird mit der Erfassungsseite in Richtung Lunge in den Tunnel eingeführt und anschließend an der Muskelfaszie festgenäht. Anschließend wird das Kabel des Atmungssensors in Richtung Schrittmacher getunnelt. Nachdem die Schraub- und Steckmodule gereinigt wurden, werden die Kabel an den Schrittmacher angeschlossen und entlüftet. Nun werden die Schrauben festgezogen. Es folgt die Überprüfung und die Speicherung der Atmungs- und Stimulationssignale. Nun wird die Zunge über den N. hypoglossus stimuliert. Hierbei sollte sich nun eine kräftige Protrusion der Zunge zeigen [10]. Ist dies der Fall, wird das Aggregat auf der Muskelfaszie des Musculus pectoralis major angenäht und die Kabel werden zug- und spannungsfrei in der Tasche platziert. Die laserbeschriftete Oberfläche des Schrittmachers zeigt nach ventral. Abschließend werden alle drei Wunden in mehreren Schichten geschlossen und es wird ein Druckverband angelegt. Dem Patienten wird empfohlen kräftige Bewegungen des rechten Armes und der Schulter in den ersten zwei bis drei Wochen nach der Operation zu vermeiden. Das Nahtmaterial sollte am Tag 7-10 nach der Implantation entfernt werden. Mit dem Patienten wird bei Entlassung ein Termin zur Systemaktivierung nach 4 Wochen und ein Termin zur Titration in einem Schlaflabor 3 Monate postoperativ vereinbart [10].

Die Therapieadhärenz der Patienten mit einem Zungenschrittmacher ist nach 12 Monaten laut dem STAR-Trial bei 86% [67]. Kent et al. (2016) gaben eine Nutzung von $7,0 \pm 2,2$ Stunden pro Nacht an. Die Daten wurden aus einem Follow-up nach 7,8 Monaten gewonnen [68]. Heiser et al. kamen 2017 nach einem 12 Monats Follow-up zu ähnlichen Werten, nämlich zu $6,6 \pm 2,7$ Stunden Nutzung pro Nacht [69]. Huntley et al. gaben 2017 an, dass 63,4%, bzw. 78,8% der Patienten eine Nutzungsdauer von über 40 Stunden die Woche erreichten [70].

Es gibt noch keine randomisiert-kontrollierte Studien über den Effekt auf das kardiovaskuläre Outcome bei einer Hypoglossusstimulation [10]. Diesbezüglich ist noch weitere Forschungsarbeit notwendig. Die CARDIOSA-12 Studie von Dedhia et al. (2018) untersucht in einer doppelblinden, scheinkontrollierten, randomisierten Crossover-Studie die Effekte einer Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus bei OSAS-Patienten. Allerdings stehen die Ergebnisse dieser Studie zum Zeitpunkt der Erstellung der Arbeit noch aus. Untersucht wird in der CARDIOSA-12 Studie das primäre Outcome von ambulanten 24 Stunden Blutdruckmessungen am Tage und in der Nacht, sowie Aktivität des Muskelsympathikus, die Präejektionszeit, die flussvermittelte Dilatation und die Pulswellengeschwindigkeit [71]. Allerdings wurde in einer Studie von Wooden et al. (2014) gezeigt, dass es zu einer signifikanten Reduktion des systolischen Blutdrucks unter der Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus kam. Angegeben wurden Blutdruckwerte von $129,1 \pm 16,1$ mmHg vor der Operation und $122,8 \pm 12,6$ mmHg in einem 12 Monats-Follow-up [72].

Im Allgemeinen hat die Therapie wenig Nebenwirkungen. Zu nennen sind die üblichen Komplikationen, die perioperativ auftreten können. Beispiele hierfür sind Wundheilungsstörungen und Infekte. Spezifisch kann es vereinzelt zu Zungenabrieb oder Zungenulzerationen, sowie zum Auftreten von insomnischen Beschwerden bei zu starker Stimulationsintensität kommen. Auch ist es möglich, dass die Therapie nicht den gewünschten Erfolg mit sich bringt. Diese Komplikationen sollten im Rahmen des Aufklärungsgesprächs erwähnt und dokumentiert werden.

Die Batterielaufzeit des Aggregats wird mit 10-12 Jahren angegeben [10].

1.6 Komplikationen und Folgen von nicht therapiertem OSAS

Aufgrund des am Anfang der Arbeit beschriebenen Pathomechanismus ergeben sich eine Reihe von möglichen Langzeitkomplikationen. Das nicht, oder nur unzureichend therapierte OSAS ist mit arterieller Hypertonie, Diabetes mellitus, Schlafanfall, Myokardinfarkt, Herzrhythmusstörungen und dem vorzeitigen Tod assoziiert [10]. Die sich aus der Schlafapnoe ergebenden Spätkomplikationen führen nicht nur zu einer gesundheitlichen Belastung der Betroffenen selbst, sekundär ist auch das Gesundheitssystem durch die entstehenden Komplikationen eines unzureichend therapierten OSAS finanziell belastet. Die Therapie von OSAS verursachte allein in den USA im Jahr 2015 12,4 Milliarden Dollar Kosten. Die geschätzten Kosten von nicht therapiertem OSAS betragen in den USA 149,6 Milliarden Dollar. Auch haben an OSA erkrankte Menschen im Vergleich zu nicht erkrankten ein etwa doppelt so hohes Risiko einen Arbeitsunfall zu erleiden. Psychosozial imponiert, dass die Lebensqualität deutlich eingeschränkt ist. Die zwischenmenschlichen Beziehungen und die beruflichen Leistungen sind durch die gesteigerte Tagesschläfrigkeit, die Stimmungsschwankungen und Konzentrationsstörungen belastet. Das macht deutlich, dass die frühzeitige Diagnose und Therapieinitiierung nicht nur die Lebensqualität und Lebenserwartung steigern, sondern dass mit einer adäquaten Therapie die Kosten für das Gesundheitssystem deutlich reduziert werden [10, 73].

1.7 Prognose unter Therapie

Entscheidend für die Prognose ist die effektive Therapie des OSAS. Unter PAP-Therapie kommt es zu einer signifikanten Reduktion der Sympathikusaktivität und des Blutdrucks [74]. Eine langfristige Reduktion des systolischen Blutdrucks um 2-3mmHg führt zu einer Abnahme der Mortalität um 4-8%. Jedoch ist diese Blutdruckreduktion bei PAP-Therapie abhängig von der Compliance [75]. Umso wichtiger ist es dafür zu sorgen, dass ein OSAS effektiv therapiert wird, denn ein positiver Effekt auf die Mortalität wird erst bei einer Nutzungszeit von mindestens 4 Stunden pro Nacht erreicht [10]. Laut einer Studie von Halle et al. (2017) kommt es auch unter der chirurgischen Therapie zu einer Verbesserung des kardiovaskulären Outcomes und zu einer Reduktion der Mortalität. Jedoch wird von den Autoren angemerkt, dass hierfür noch größere randomisierte,

prospektive Studien nötig sind, um einen deutlicheren Effekt zu erkennen [76]. Unter suffizienter PAP-Therapie bei schwerem OSAS kommt es zu einer Normalisierung des kardiovaskulären Risikos [19]. Um eine Aussage bezüglich der Prognose bei einer Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus treffen zu können, werden mit Spannung die Ergebnisse der CARDIOSA-12 Studie erwartet [10].

1.8 Probleme mit der PAP-Therapie und erste Definitionen der PAP-Intoleranz – Vorgeschlagene Definitionen von Fietze et al.

Fietze et al. griffen in ihrer Arbeit 2020 als Erste die Probleme, die bei einer PAP-Therapie vorkommen können auf und machten erste Vorschläge bezüglich einer einheitlichen Terminologie für eine PAP-Intoleranz [17]. Insbesondere der Begriff PAP-Intoleranz ist in der aktuellen Literatur noch nicht ausreichend charakterisiert. Von den Autoren werden verschiedene Kategorien vorgeschlagen, um diese Gründe besser zu objektivieren. Hierbei wurde sich mit Literatur, Definitionen und weiteren Hintergrundinformationen bezüglich dieser Thematik befasst. Es wurden Möglichkeiten der PAP-Nicht-Nutzung und Gründe für den Therapieabbruch aufgelistet. 2020 schlugen Fietze et al. vor, die Begriffe PAP-Nichtbenutzung, PAP-Inakzeptanz, PAP-Unverträglichkeit, PAP-Intoleranz, PAP-Versagen und PAP-Abbruch zu verwenden [17]. Gemäß der ersten Definitionsversuche von Fietze et al. liegt eine PAP-Unverträglichkeit vor, wenn während der Therapie bestimmte Komplikationen auftreten. Beispiele hierfür sind Pneumocephalus, Hypoventilation, Liquorleck, Klaustrophobie oder die Unfähigkeit die Maske korrekt anzulegen [17]. Der Begriff PAP-Inakzeptanz wird für Patienten verwendet, die die Therapie nicht akzeptieren oder ablehnen. Ein möglicher Grund hierfür kann ein fehlender Leidensdruck sein [17]. Wenn die Therapie von dem Patienten nach suffizienter Aufklärung und mindestens einer Maskenanpassung weiterhin abgelehnt wird, gehört dieser Patient nach Fietze et al. zur Gruppe der Patienten mit einer PAP-Inakzeptanz [17]. Der Begriff PAP-Intoleranz ist Patienten vorbehalten, die eine Therapie begonnen haben und diese nicht fortführen können oder wollen [17]. Wichtig hierbei ist, dass bei den Patienten eine Therapiemotivation besteht. Gründe für den Abbruch sind nach Fietze et al. unter anderem Dyskomfort, nasale Probleme, mangelnde Schlafqualität unter PAP-Therapie oder Leckagen. Weiterhin muss eine

durchschnittliche Nutzung von weniger als 4h pro Nacht über einen längeren Zeitraum vorliegen [17]. Bevor eine Intoleranz bescheinigt wird, sollte ein Optimierungsmanagement durchgeführt werden. Beispielhafte Maßnahmen sind der Wechsel des Maskentyps, das Verwenden eines Luftanfeuchters, Änderungen im PAP-Modus, die Behandlung von Pathologien im Mund-, Nasen und Rachenraum, sowie die Förderung der Schlafhygiene [17]. Von einem PAP-Versagen spricht man, wenn trotz Adhärenz und stattgehabten Optimierungsmaßnahmen ein AHI von mehr als 10 Ereignissen die Stunde verbleibt, und/oder eine relevante residuale Tagesschläfrigkeit. Auch eine Persistenz von Komorbiditäten, die zu Initiierung der Therapie führten, können ein Grund für den Abbruch sein. Beendet der Patient die begonnene Therapie eigenständig nach einem begonnenen Therapieversuch, dann spricht man von einem PAP-Abbruch [17].

1.9 Ziele der Arbeit

Das Hauptziel der Arbeit ist die Definition des Begriffs Maskenintoleranz. Hierfür wird ein validiertes Screeninginstrument in Form eines Fragebogens entwickelt, welches Patienten herausfiltern soll, die eine PAP-Therapie nicht tolerieren, um ihnen frühzeitig alternative Therapieoptionen anbieten zu können. Bezüglich der Begriffsdefinition der PAP-Intoleranz machten Fietze et al. 2020 erste Vorschläge, auf die später in dieser Arbeit differenziert eingegangen werden soll. Weitere Ziele dieser Arbeit sind es zu zeigen, dass die Stimulation des Nervus hypoglossus als Alternative zu einer PAP-Therapie ebenfalls zu einer Reduktion des AHI führt. Auch soll der subjektive Therapieprofit mithilfe des ESS-Scores objektiviert werden. Eine Reduktion des Schnarchverhaltens soll indirekt mit Hilfe des STOP-BANG-Fragebogens untersucht werden.

2 Material und Methoden

2.1 Probandenkollektiv

Die Probanden wurden aus der schlafmedizinischen Sprechstunde der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Düsseldorf rekrutiert. In die Studie wurden alle volljährigen Probanden eingeschlossen, die

selbst einwilligungsfähig sind und an obstruktiver Schlafapnoe erkrankt sind. Von den ursprünglich 51 Patienten erklärten sich 36 schriftlich, nach ausführlicher Aufklärung zur Teilnahme an der Studie bereit. Neben- und Begleiterkrankungen stellten kein Ausschlusskriterium dar. Bild- und Tonmaterialien wurden nicht erhoben. Alle Patienten hatten angegeben mit der PAP-Therapie nicht zurecht zu kommen und haben deswegen einen Hypoglossusstimulator implantiert bekommen.

Die Daten wurden aus dem digitalen Patientensystem Medico, den Patientenakten, sowie dem digitalen Archiv Pegasos und aus telefonischen Interviews erhoben. Unter den Befragten waren 29 Probanden und 6 Probandinnen. Als nicht binär hatte sich niemand identifiziert.

Tabelle 1: Geschlechterverteilung, angegeben in absoluter und prozentualer Häufigkeit

Geschlecht

	Häufigkeit	Prozent
Männlich	29	82,9
Weiblich	6	17,1
Gesamt	35	100,0

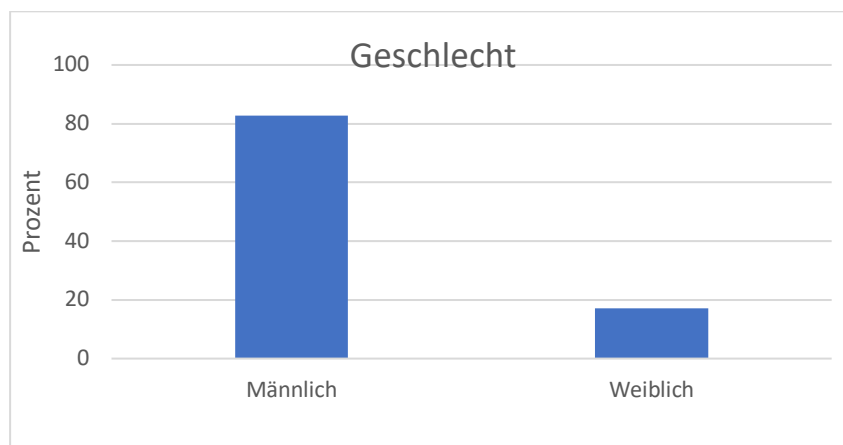


Abbildung 3: Geschlechterverteilung; Angabe in Prozent

Die Probanden waren zu dem Zeitpunkt der Implantation zwischen 36 bis 79 Jahre alt, somit ist die Spannweite 43 Jahre (Mittelwert = 60,6 Jahre, Median: 62 Jahre).

Tabelle 2: Alter in Jahren bei Implantation

Anzahl	35
Mittelwert	60,6000
Median	62,0000
Spannweite	43,00
Minimum	36,00
Maximum	79,00

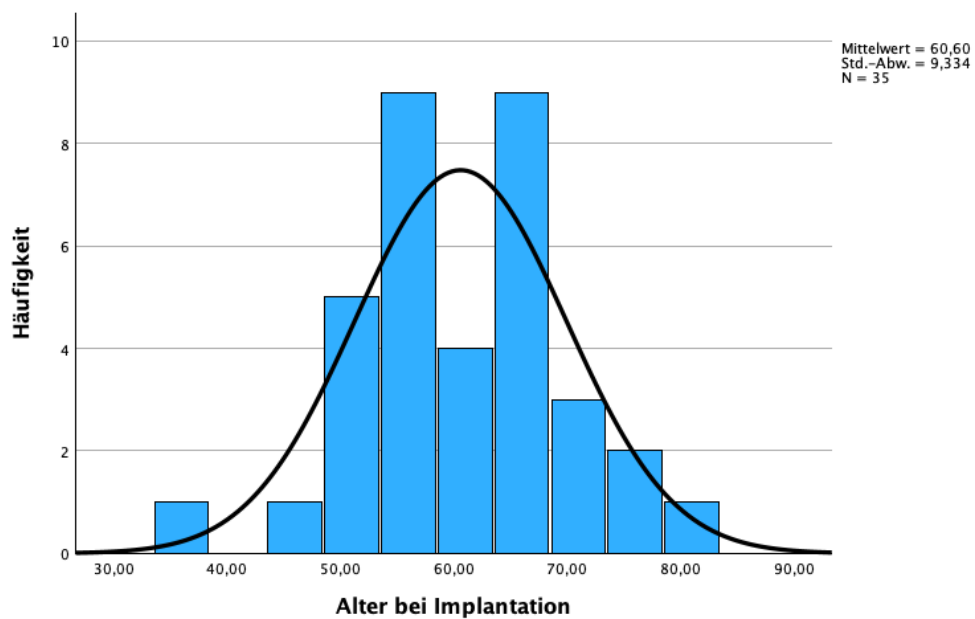


Abbildung 4 Alter bei Implantation

Der Durchschnittliche BMI bei Implantation betrug 28,06kg/m².

Tabelle 3: BMI in kg/m² bei Implantation

BMI bei Implantation

Anzahl	35
Mittelwert	28,0646
Median	27,8000
Spannweite	14,50
Minimum	19,40
Maximum	33,90

2.2 Datenerhebung und Auswertung

Die Datensammlung erfolgte aus dem digitalen Patienteninformationssystem Medico und dem digitalen Archivsystem PEGASOS, die beide am Universitätsklinikum Düsseldorf zum Zeitpunkt der Datensammlung genutzt wurden. Weiterhin wurden zwecks Datenerhebung die Dokumentation und die Akten der schlafmedizinischen Sprechstunde der HNO-Ambulanz und des Schlaflabors genutzt. Relevante Patienteninformationen wurden zunächst herausgesucht und aufgelistet. Hierbei wurde der Fokus auf das Geschlecht, das Alter bei Implantation, BMI bei Implantation, das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie zum Zeitpunkt der Implantation, dem Vorliegen von kardiovaskulären Komplikationen bei Implantation, sowie auf die von den Probanden angegebenen Gründe, nicht mit der PAP-Therapie zurechtzukommen, gelegt. In dieser Arbeit wird zwecks Vergleichbarkeit der Daten der AHI verwendet, da nicht alle Schlaflabore den RDI der Patienten bestimmt haben.

Die Patienten der Studie sollten zunächst zwecks diagnostischer Polysomnographie (also ohne PAP-Therapie oder anderer Hilfsmittel) im Schlaflabor des Universitätsklinikums Düsseldorf untersucht werden. Einige Probanden führten die Re-Diagnostik bei relevanter Entfernung heimatnah durch. Diese Untersuchung diente der Ermittlung des präoperativen AHI und dem Ausschluss eines relevanten Anteils von zentralen Apnoen. Die Probanden füllten im Rahmen dieser Untersuchung den ESS- und den STOP-BANG Fragebogen aus. Es wurde bei allen geeigneten Patienten eine Schlafendoskopie durchgeführt, um das pharyngeale Kollapsmuster zu objektivieren. Bei Vorliegen eines anterioposteriorer Kollapses, ist die Implantation eines Stimulationssystems des Nervus hypoglossus möglich. Vier Wochen nach erfolgreicher Implantation werden die Patienten zur Aktivierung des Aggregats einbestellt. Die Titration erfolgt nach drei Monaten im Rahmen einer stationären PSG. Die weiteren Kontrolluntersuchungen und Feintitrationen erfolgen nach Bedarf entweder im Schlaflabor des Universitätsklinikums Düsseldorf, oder in einem externen, wohnortnahen Schlaflabor.

Da sie einfach mit geringem Zeitaufwand von den Patienten selbstständig auszufüllen sind, werden in dieser Arbeit der ESS- und der STOP-BANG Fragebogen verwendet. Die Fragebögen dienen dazu, bei Verdacht auf ein

OSAS die Vortestwahrscheinlichkeit zu erhöhen [77]. Die erhobenen Werte wurden zur besseren Übersicht in eine Excel-Tabelle überführt.

Aus den von den Patienten angegebenen Gründen nicht mit der PAP-Therapie zurechtzukommen, wurde in mehreren Schritten ein Fragebogen mit 14 Fragen erstellt. Im Folgenden wurden die Probanden angerufen und es wurde eine Identitätsprüfung durchgeführt. Nach Validation der Identität wurde mit den Probanden ein Interview geführt. Bei fehlenden Fragebögen, zumeist wenn die Diagnostik extern durchgeführt worden ist, wurden mit den Probanden retrospektiv die Fragebögen ESS und STOP-BANG telefonisch durchgeführt und so der Datensatz aus dem Archiv vervollständigt. Die Fragebögen stammen aus dem Bestand des Schlaflabors des Universitätsklinikums Düsseldorf, wo sie routinemäßig zur Anwendung kommen. Bei der Datensammlung wurde in Absprache mit den Probanden telefonische Interviews durchgeführt, da viele Probanden angaben, sich aufgrund langer Anreisewege nicht für ein Interview im UKD vorstellen zu können. Zur Validierung wurde der entwickelte Fragebogen an den Probanden angewendet, welche unter einer PAP-Intoleranz leiden. Die einzelnen Items dieses Fragebogens wurden zur besseren Übersicht ebenfalls in die erstellte Excel Tabelle überführt. Aus den mit „Ja“ beantworteten Fragen wurde im Rahmen der Auswertung die Summe gebildet. Nachdem alle relevanten Daten in die Excel-Tabelle übertragen wurden, wurden sie zwecks statistischer Auswertung in das Programm SPSS überführt.

Sämtliche Daten wurden nach Erhebung pseudonymisiert. Der Pseudonymisierungsschlüssel wird in einem abschließbaren Schrank, im Studienzimmer der Klinik für Hals- Nasen- und Ohrenheilkunde aufbewahrt, ebenso wie auf einem passwortgeschützten PC.

2.3 Erstellung des Fragebogens für eine mögliche PAP-Intoleranz

Die Erstellung des Fragebogens (s.h. Anhang Abbildung 31) erfolgte aus den von den Probanden angegebenen Gründen nicht mit der PAP-Therapie zurecht zu kommen. Im ersten Schritt wurden alle seitens der Probanden genannten Gründe aus dem digitalen Informationssystem Medico und PEGASOS aufgelistet. Es wurde untersucht, ob es bei den angegebenen Gründen Übereinstimmungen gibt. Hiernach wurde nach der Art der angegebenen Problematik kategorisiert. Bei der

Erstellung des Fragebogens wurde Wert daraufgelegt, eine für die Probanden leicht verständliche Sprache zu wählen. Die Fragen wurden als einfache Entscheidungsfragen zum Ankreuzen formuliert, bei sechs Fragen wurde zusätzlich die Möglichkeit gegeben die bestehende Problematik zu konkretisieren (s.h. Anhang Abbildung 31). Hierbei hatten die Probanden die Möglichkeit ausgewählte Gründe anzukreuzen, oder handschriftlich einen individuellen, nicht aufgeführten Grund, anzugeben.

Bei der ersten Frage wurde nach einer Maskenundichtigkeit gefragt. In der zweiten Frage wurden alle Gründe, die sich mit Problemen des Nasen- und dem Rachenraum beschäftigen, zusammengefasst. Hier wurden den Probanden die Optionen wie "verstopfte/ laufende" Nase, chronischer Schnupfen, am Rachen herunterlaufender Schleim, eine chronisch trockene bzw. gereizte Nase, eine wunde/blutige Nasenschleimhaut, sowie ein Fremdkörpergefühl im Hals angeboten. Sollte keiner dieser Gründe zutreffen, so kann das Problem mittels eines Freitextfeldes konkretisiert werden. Die dritte Frage beschäftigt sich mit dem Thema Dyskomfort bei der PAP-Therapie. Vorgegebene Optionen hierfür sind länger bestehende Druckstellen, offene Stellen und juckende Pusteln an der Nase. Auch hier besteht die Möglichkeit das bestehende Problem handschriftlich anzugeben. Die vierte Frage beschäftigt sich mit Problemen beim Tragen eines Mund-Nasenschutzes, bzw. einer FFP2 Maske. Bei der fünften Frage wurde nach Platzangst und/oder Panikattacken unter PAP-Therapie gefragt. Die sechste Frage beschäftigt sich mit Luftnot und Erstickungsängsten unter der Therapie. In der siebten Frage wird nach Hustenanfällen unter Therapie gefragt. Ob sich unter PAP-Therapie ein Reflux entwickelt hat, wird in Frage acht ermittelt. Nach dem Bestehen von Augenproblemen im Sinne von Reizungen, Entzündungen und Epiphora wurde in Frage neun gefragt. Bei dieser Frage haben die Probanden wieder die Möglichkeit gehabt, die Gründe mit einem handschriftlichen Eintrag zu konkretisieren. Frage Zehn beschäftigt sich mit unwillkürlichen Bewegungen im Schlaf und den sich daraus ergebenden Problemen für die PAP-Therapie. Von unserer Arbeitsgruppe vorgeschlagene Gründe sind das unwillkürliche nächtliche Abziehen der Maske, die Umwicklung des Halses mit dem Schlauch, ein Abrutschen der Maske aufgrund von Lageveränderungen sowie ein unruhiger Schlaf mit häufigen Lagewechseln. Eine handschriftliche Spezifizierung der Probleme ist auch hier möglich. Die elfte

Frage zielt auf die, durch das PAP-Gerät verursachten, Probleme beim Ein- und Durchschlafen ab. Die hier vorgegebenen Gründe sind Probleme durch das Motorgeräusch, ein Pfeifen des Gerätes sowie Probleme durch den Druckaufbau. Sollte keiner der Gründe zutreffen, aber dennoch ein geräteassoziiertes Problem vorliegen, so kann der Proband dieses auch hier handschriftlich konkretisieren. Sollten bei den Patienten Probleme durch nächtliches Aufstehen mit anschließenden Einschlafproblemen bestehen, so haben sie in Frage 12 die Möglichkeit Gründe hierfür anzugeben. Bei dieser Frage wurden folgende Gründe für das nächtliche Aufstehen vorgeschlagen: Vorhandensein einer Insulinpumpe, die Notwendigkeit nächtlicher Blutzuckerkontrollen, das Nutzen eines Cyclers bei Peritonealdialyse, sowie Nykturie. Ebenso ist es möglich einen individuellen, nicht aufgeführten Grund handschriftlich anzugeben. Frage 13 und 14 zielen auf mögliche psychosoziale Probleme ab. Frage 13 wird den Angehörigen der OSA-Patienten gewidmet, sie fragt nach durch die PAP-Therapie auftretenden Beziehungsprobleme. In der 14 Frage wird nach Lebensumständen gefragt, die eine PAP-Therapie erschweren, oder unmöglich machen. Auch hierbei haben die Probanden die Möglichkeit ihre Angaben differenziert darzulegen. Vorgeschlagene Gründe sind bei Frage 14 zeitweises Leben ohne Strom, Bartträger sowie häufiges Reisen, wobei es aufwändig sein kann das PAP-Gerät mitzuführen. Sollte kein vorgeschlagener Grund zutreffen, kann der Proband selbst einen Grund angeben. Final ist so ein Fragebogen mit 14 einzelnen Fragen entstanden. Eine Gewichtung der Fragen wurde nicht durchgeführt.

Bei jeder Frage wurde berechnet, wie viele Patienten mit Ja oder Nein geantwortet haben. Aus den Ja-Antworten wurde eine Summe gebildet, die den erreichten Punktwert ergibt.

Für jede Frage wurde im Rahmen der Auswertung die Summe der mit Ja und Nein beantworteten Fragen gebildet. Die Ergebnisse wurden mithilfe eines Balkendiagramms, welches die prozentualen Häufigkeiten von Ja und Nein Antworten angibt, visualisiert.

Zur weiteren Auswertung wurden der Mittel- und der Medianwert, sowie die Spannweite mit minimalem und maximalem Punktwert berechnet. Hieraus wurden die Punktwerte, die unter die 25. 50. und 75. Perzentile fallen ermittelt. Als Wert für eine mögliche Maskenintoleranz wurde festgelegt, dass alle

Patienten, die einen Punktwert über der 25. Perzentile erreichen, ein erhöhtes Risiko für eine Maskenintoleranz aufweisen. Die Validierung erfolgte durch die Anwendung des Fragebogens an den Probanden, die an einer gesicherten PAP-Intoleranz leiden.

2.4 Statistische Auswertung

Die statistische Analyse erfolgte mittels SPSS. Als erstes wurden die patientenspezifischen Daten analysiert. Es wurden Alter zum Implantationszeitpunkt, Geschlecht, BMI deskriptiv beschrieben. Hierbei wurden Mittelwerte, der Medianwert, die Spannweite und die Standardabweichung bestimmt. Die Variablen Alter und BMI sind hierbei metrisch skaliert. Außerdem wurde berechnet wie viele Patienten zum Implantationszeitpunkt prozentual an einer arteriellen Hypertonie litten und wie viele bereits kardiovaskuläre Komplikationen entwickelt hatten. Die Variablen das Vorliegen einer Hypertonie zum Implantationszeitpunkt, sowie das Vorliegen von kardiovaskulären Komplikationen waren ordinal skaliert. Ebenfalls ordinalskaliert waren die Variablen KHK, Vorhofflimmern und Schlaganfall. Die Variable Geschlecht wurde als nominal skaliert.

Im nächsten Schritt wurde überprüft ob die Differenzen der präoperativen und postoperativen Werte des AHI, des ESS-Fragebogens und des STOP-BANG-Fragebogen normalverteilt sind. Hierzu wurde mittels SPSS der Shapiro-Wilk-Test durchgeführt.

Für die abhängige Stichprobe beim ESS-Fragebogen wurde als Nullhypothesensignifikanztest der t-Test durchgeführt, da hier laut dem Shapiro-Wilk-Test eine Normalverteilung vorlag. Die Nullhypothese war hierbei: die Zungenschrittmachertherapie führt zu keiner Änderung beim ESS, mit dem Ziel die Nullhypothese zu verwerfen.

Die Effektstärke wurde mithilfe von Cohens-d in SPSS berechnet.

Die Einteilung der Effektstärke ist nach Cohen (1988):

- Ab 0,2 klein
- Ab 0,5 mittel
- Ab 0,8 stark

[78]

Der Shapiro-Wilk-Test wurde ebenfalls bei der abhängigen Stichprobe von den Differenzen der präoperativen und postoperativen Werten bei AHI und STOP-BANG durchgeführt. Hier lag keine Normalverteilung vor. Aufgrund dessen wurde hier eine Nullhypothesensignifikanztestung mithilfe des nicht parametrischen Wilcoxon-Test's durchgeführt. Die Nullhypothese war hierbei, dass die Differenz der Medianwerte zum Zeitpunkt vor und nach der Operation null ist. Wie auch beim t-Test soll auch hierbei die Nullhypothese abgelehnt werden. Die Effektstärke wurde mittels dem Korrelationskoeffizienten r nach Cohen (1988) bestimmt.

$$r = Z/\sqrt{N}$$

Die Einteilung der Effektstärke mit dem Korrelationskoeffizienten r ist wie folgt:

- 0,1 - 0,3 = schwach
- 0,3 - 0,5 = mittel
- > 0,5 = stark

[78]

Die Variablen AHI, ESS und STOP-BANG sind metrisch skaliert. Für diese Variablen wurden der Mittelwert, der Median-, der Maximal- und Minimalwert, die Spannweite und die Standardabweichung berechnet. Die Ergebnisse dieser Berechnungen wurden mittels Tabellen und Grafiken aus SPSS visualisiert. Bei der statistischen Auswertung wurde ein Konfidenzintervall von 95% gewählt und ein p-Wert < 0,05 als statistisch signifikant gewählt.

2.5 Benutzte Software und Programme

- Medico Version 28
- PEGASOS Version on PEGAPP-WS10-001 (9.3 Patch 4 Build ea1579d951)
- Schlafdatenbank von Löwenstein medical Version 5.3.6

- Microsoft Excel Version 16.76
- Microsoft Word Version 16.76
- End Note 21 von Clarivate Version 21.2
- SPSS Statistics von IBM Version 29.0.1.0

2.6 Ethikvotum

Zum Zeitpunkt der Datenerhebung lag ein Ethikvotum vor. Die Studien-Nr. lautet: 2022-1814. Der Titel ist: Andere Forschung erstvotierend
Vorstudie zur Definition der CPAP-Intoleranz (Maskenintoleranz) bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe

3 Ergebnisse

3.1 Probanden

Insgesamt wurden 36 Probanden und Probandinnen befragt. Ursprünglich sollten 51 Probanden und Probandinnen eingeschlossen werden, jedoch konnten 15 Probanden nicht erreicht werden, oder haben die Teilnahme an der Studie abgelehnt. Ein Proband wurde nachträglich ausgeschlossen. Er erreichte in der postoperativen PSG, welche die einzige Kontrolluntersuchung war, nicht die geforderten 6 Stunden Schlaf. Eine suffiziente Titration war nicht möglich, da der Patient immerzu bei Einschalten des Aggregats erwachte. Diese Untersuchung war folglich nicht zu verwerten.

Von den Probanden wurden laut den vorliegenden Archivakten zum Zeitpunkt der OP 26 Probanden (74,3%) aufgrund einer arteriellen Hypertonie behandelt. 10 Probanden (28,6%) litten bereits an kardiovaskulären Komplikationen. Zum Zeitpunkt der Implantation hatten sieben Probanden bereits eine diagnostizierte KHK (20%), ein Proband litt unter Vorhofflimmern (2,9%). Einen Schlaganfall hatten bereits zwei Probanden erlitten (5,7%).

Tabelle 2: Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei Implantation, Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Arterielle Hypertonie bei Implantation

	Häufigkeit	Prozent
Ja	26	74,3
Nein	9	25,7
Gesamt	35	100,0

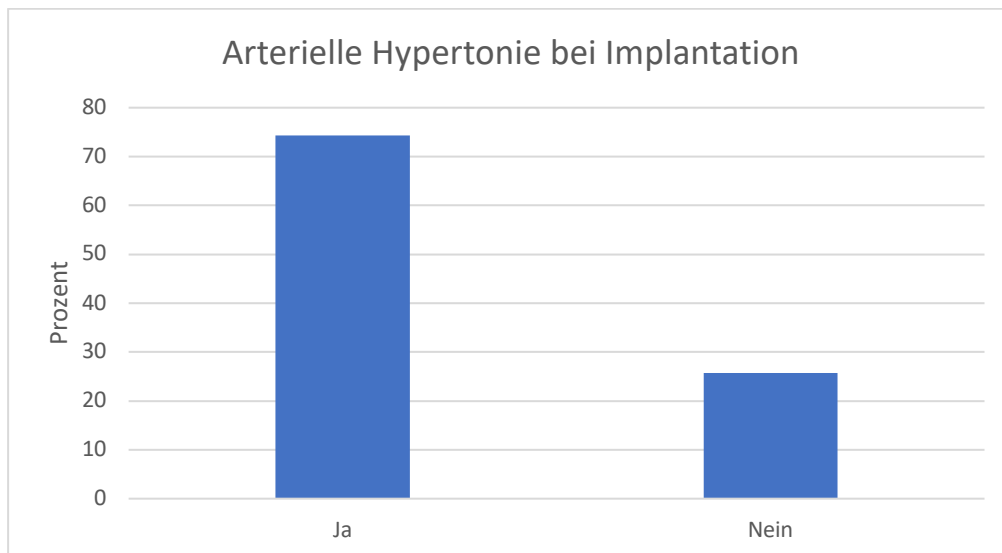


Abbildung 5: Vorliegen einer arteriellen Hypertonie bei Implantation, Angabe in Prozent

Tabelle 3: Vorliegen von kardiovaskulären Komplikationen (Koronare Herzkrankheit mit Herzinfarkt, chronischen Beschwerden infolge eines Herzinfarktes, oder eine bestehende Angina pectoris) bei Implantation, Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Kardiovaskuläre Komplikationen bei Implantation

	Häufigkeit	Prozent
Ja	10	28,6
Nein	25	71,4
Gesamt	35	100,0

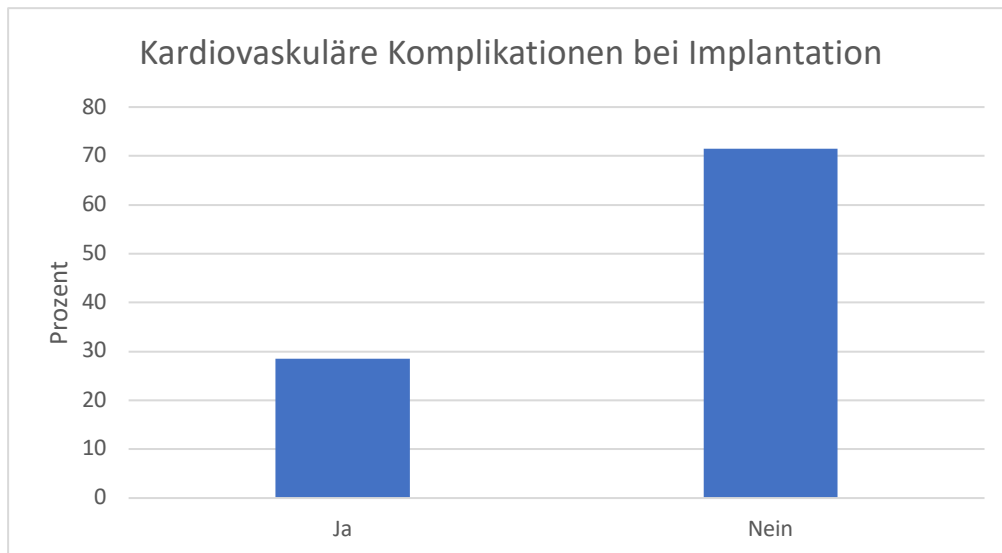


Abbildung 6: Vorliegen von kardiovaskulären Komplikationen (Koronare Herzkrankheit mit Herzinfarkt, chronischen Beschwerden infolge eines Herzinfarktes, oder eine bestehende Angina pectoris) bei Implantation, Angabe in Prozent

Tabelle 4: Vorliegen einer koronaren Herzkrankheit (Koronare Herzkrankheit mit Herzinfarkt, chronischen Beschwerden infolge eines Herzinfarktes, oder eine bestehende Angina pectoris) bei Implantation, Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Koronare Herzkrankheit			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	7	20,0	
Nein	28	80,0	
Gesamt	35	100,0	

Tabelle 5: Vorliegen von Vorhofflimmern bei Implantation Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Vorhofflimmern			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	1	2,9	
Nein	34	97,1	
Gesamt	35	100,0	

Tabelle 6: Vorliegen eines Schlaganfalles bei Implantation, Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Schlaganfall			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	2	5,7	
Nein	33	94,3	
Gesamt	35	100,0	

3.2 Angegebene Gründe für PAP-Intoleranz

Im Folgenden ist die Auswertung des von unserer Arbeitsgruppe erstellten Fragebogens zu finden.

3.2.1 Maskenundichtigkeit unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung von Frage 1 stimmten 20 Probanden und Probandinnen bei Frage 1 mit Ja (57,1%). Mit Nein stimmten 15 Probanden (42,9%).

Tabelle 7: Maskenundichtigkeit bei PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

	Häufigkeit	Prozent
Ja	20	57,1
Nein	15	42,9
Gesamt	35	100,0

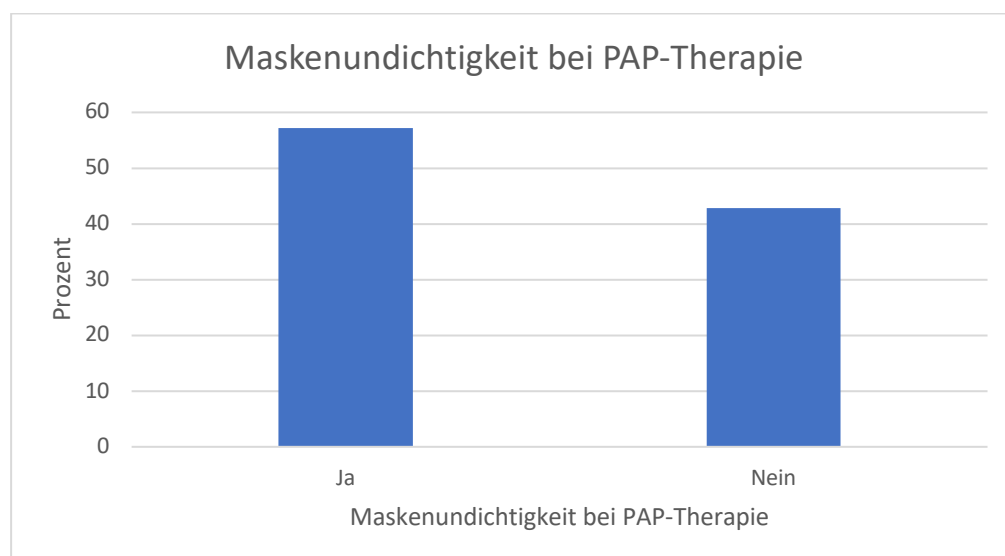


Abbildung 7: Maskenundichtigkeit bei PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.2 Nasale Probleme unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung von Frage 2 stimmten 17 Probanden und Probandinnen bei Frage 2 mit Ja (48,6%). Mit Nein stimmten 18 Probanden (51,4%).

Tabelle 8: Nasale Probleme unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Nasale Probleme unter PAP-Therapie		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	17	48,6
Nein	18	51,4
Gesamt	35	100,0

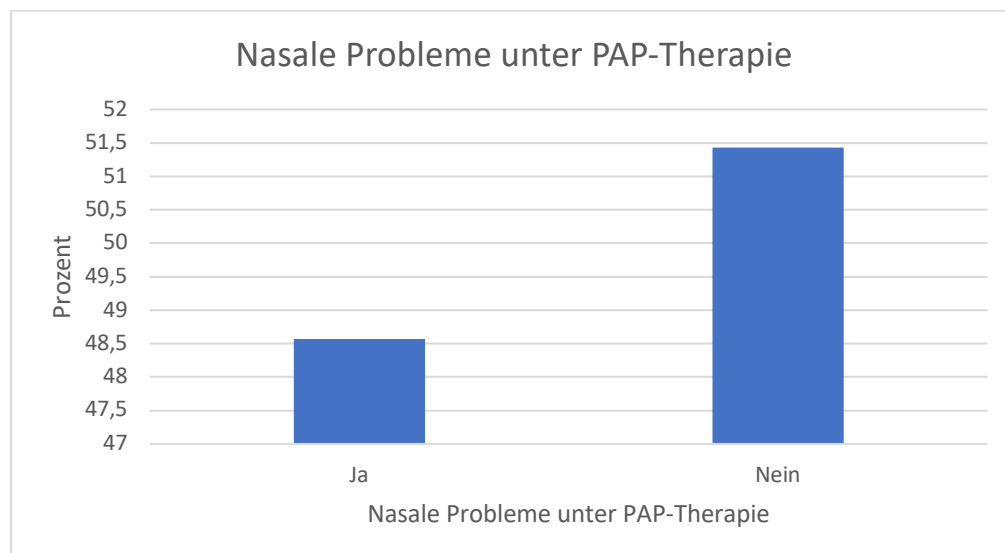


Abbildung 8: Nasale Probleme unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.3 Dyskomfort unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 9 Probanden und Probandinnen bei Frage 3 mit Ja (25,7%). Mit Nein stimmten 26 Probanden (74,3%).

Tabelle 9: Dyskomfort unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Dyskomfort unter PAP-Therapie		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	9	25,7
Nein	26	74,3
Gesamt	35	100,0

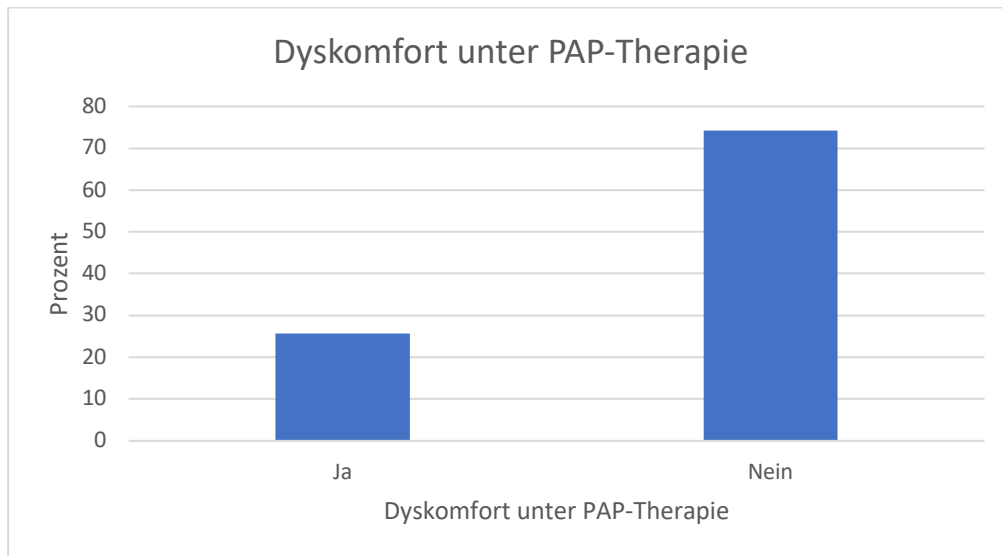


Abbildung 9: Dyskomfort unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.4 Probleme beim Tragen von einem Mund-/Nasenschutz, einer FFP2-Maske

Bei der Auswertung stimmten 8 Probanden und Probandinnen bei Frage 4 mit Ja (22,9%). Mit Nein stimmten 27 Probanden (77,1%).

Tabelle 10: Probleme beim Tragen von einem Mund-/Nasenschutz, einer FFP2-Maske: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Probleme beim Tragen von einem Mund-/Nasenschutz, einer FFP2-Maske

	Häufigkeit	Prozent
Ja	8	22,9
Nein	27	77,1
Gesamt	35	100,0

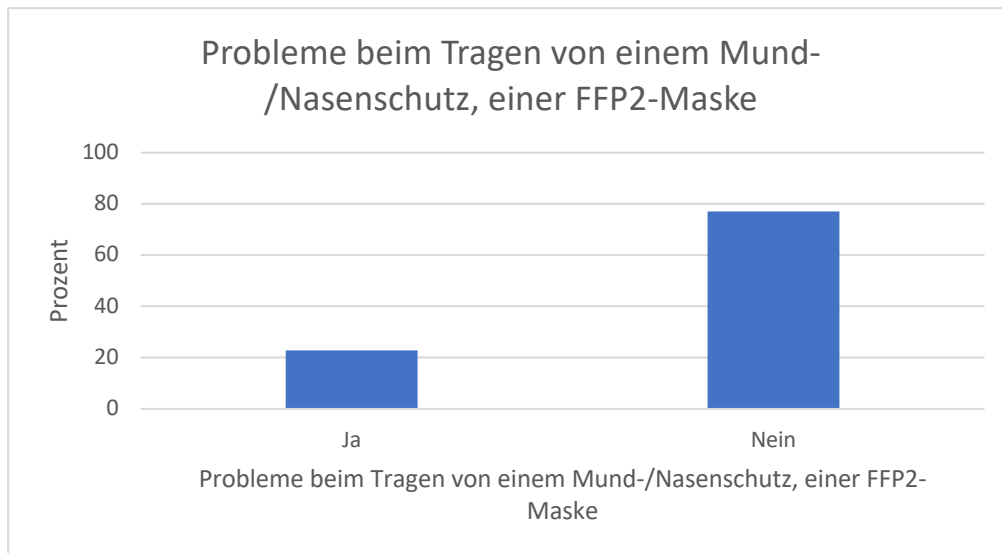


Abbildung 10: Probleme beim Tragen eines Mund-/Nasenschutzes, einer FFP2-Maske, Angabe in Prozent

3.2.5 Platzangst/ Panikattacken unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 12 Probanden und Probandinnen bei Frage 5 mit Ja (34,3%). Mit Nein stimmten 23 Probanden (65,7%).

Tabelle 11: Platzangst/Panikattacken unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Platzangst/Panikattacken unter PAP-Therapie

	Häufigkeit	Prozent
Ja	12	34,3
Nein	23	65,7
Gesamt	35	100,0

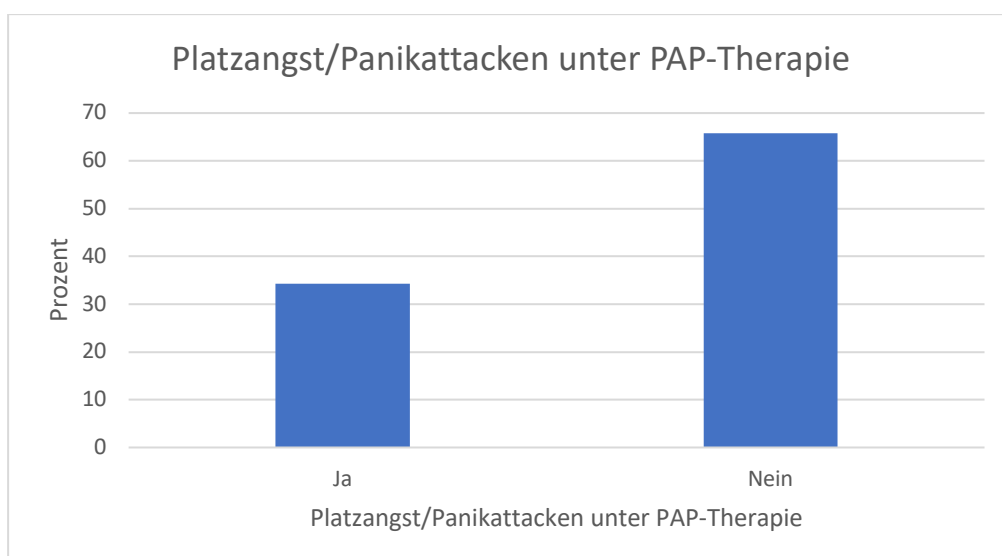


Abbildung 11: Platzangst/Panikattacken unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.6 Luftnot/Erstickungsangst unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 8 Probanden und Probandinnen bei Frage 6 mit Ja (22,9%). Mit Nein stimmten 27 Probanden (77,1%).

Tabelle 12: Luftnot/Erstickungsangst unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Luftnot/Erstickungsangst unter PAP-Therapie		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	8	22,9
Nein	27	77,1
Gesamt	35	100,0

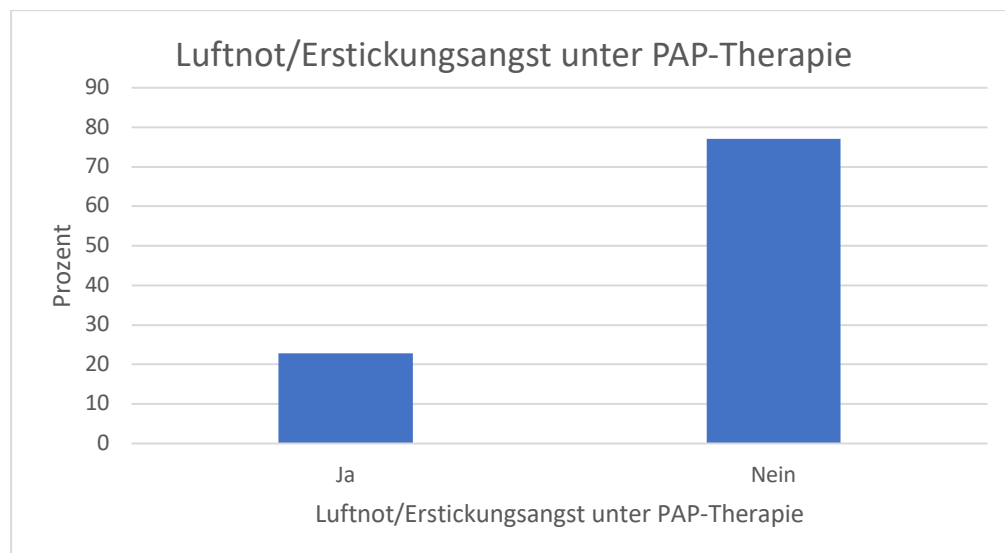


Abbildung 12: Luftnot/Erstickungsangst unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.7 Hustenanfälle unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 7 Probanden und Probandinnen bei Frage 7 mit Ja (20,0%). Mit Nein stimmten 28 Probanden (80%).

Tabelle 13: Hustenanfälle unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Hustenanfälle unter PAP-Therapie		
	Häufigkeit	Prozent
Ja	7	20,0
Nein	28	80,0
Gesamt	35	100,0

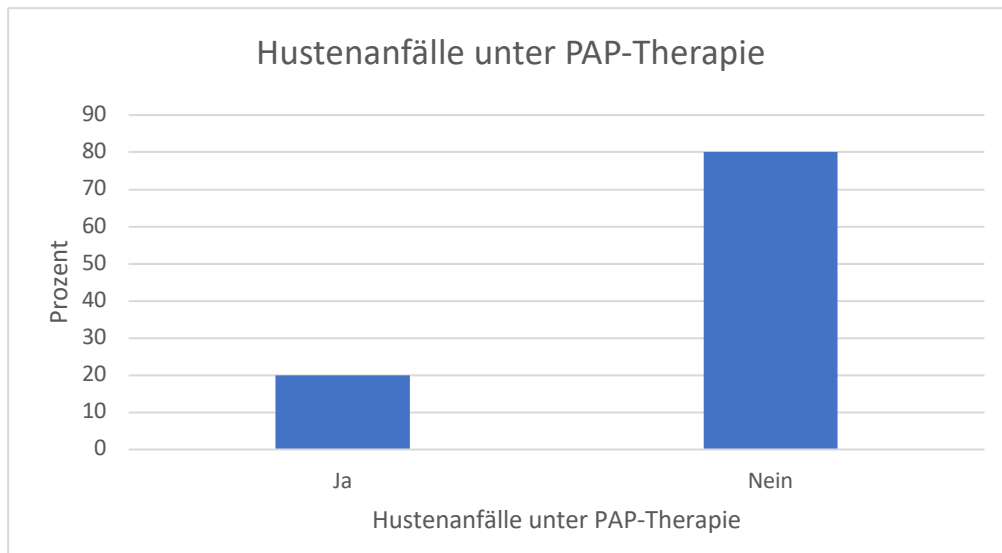


Abbildung 13: Hustenanfälle unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.8 Reflux unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 8 Probanden und Probandinnen bei Frage 8 mit Ja (22,9%). Mit Nein stimmten 27 Probanden (77,1%).

Tabelle 14: Reflux unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Reflux unter PAP-Therapie			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	8	22,9	
Nein	27	77,1	
Gesamt	35	100,0	

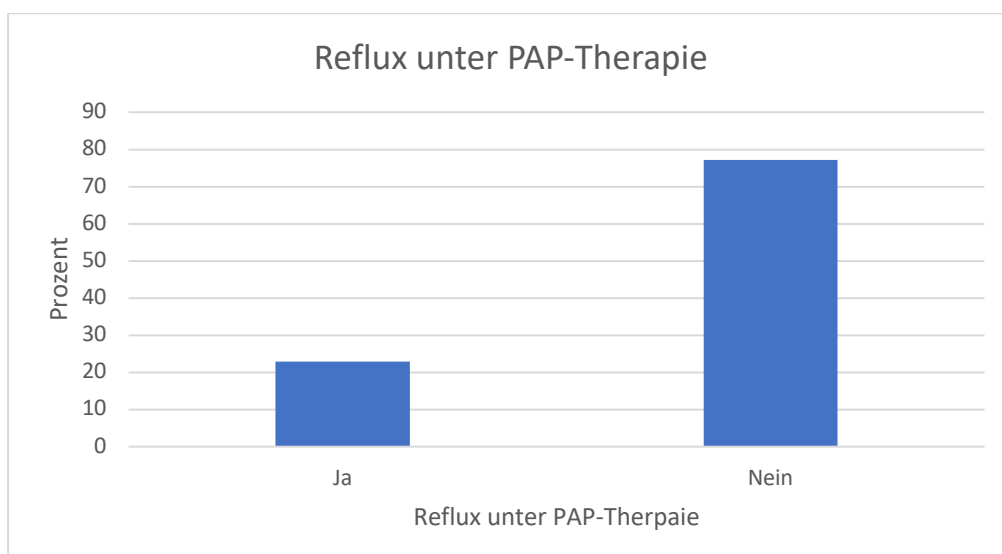


Abbildung 14: Reflux unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.9 Augenprobleme unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 11 Probanden und Probandinnen bei Frage 9 mit Ja (31,4%). Mit Nein stimmten 24 Probanden (68,6%).

Tabelle 15: Augenprobleme unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Augenprobleme unter PAP-Therapie			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	11	31,4	
Nein	24	68,6	
Gesamt	35	100,0	

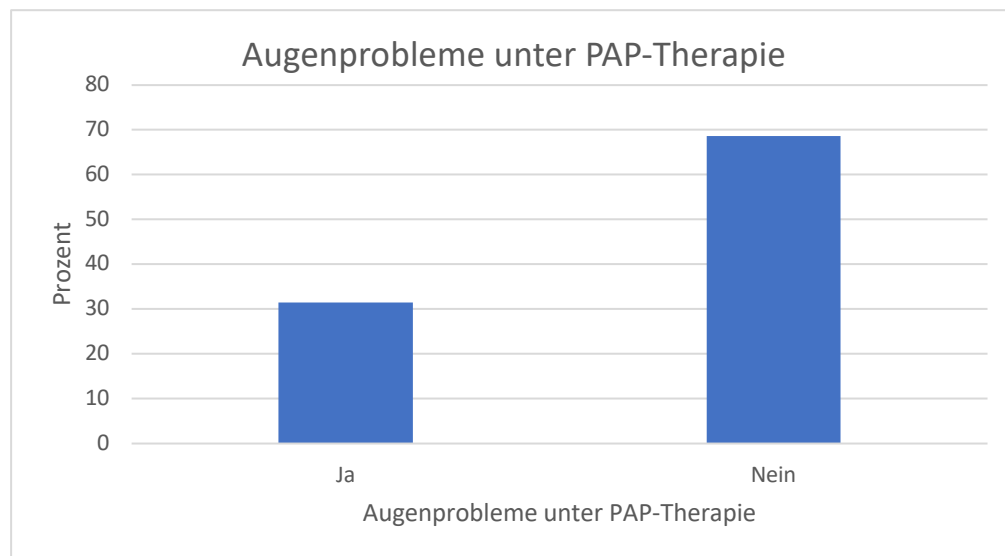


Abbildung 15: Augenprobleme unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.10 Unwillkürliche Handlungen und Bewegungen im Schlaf mit Folgen für die PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 22 Probanden und Probandinnen bei Frage 10 mit Ja (62,9%). Mit Nein stimmten 13 Probanden (37,1%).

Tabelle 16: Unwillkürliche Handlungen und Bewegungen im Schlaf mit Folgen für die PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Unwillkürliche Handlungen und Bewegungen im Schlaf mit Folgen für die PAP-Therapie			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	22	62,9	
Nein	13	37,1	
Gesamt	35	100,0	

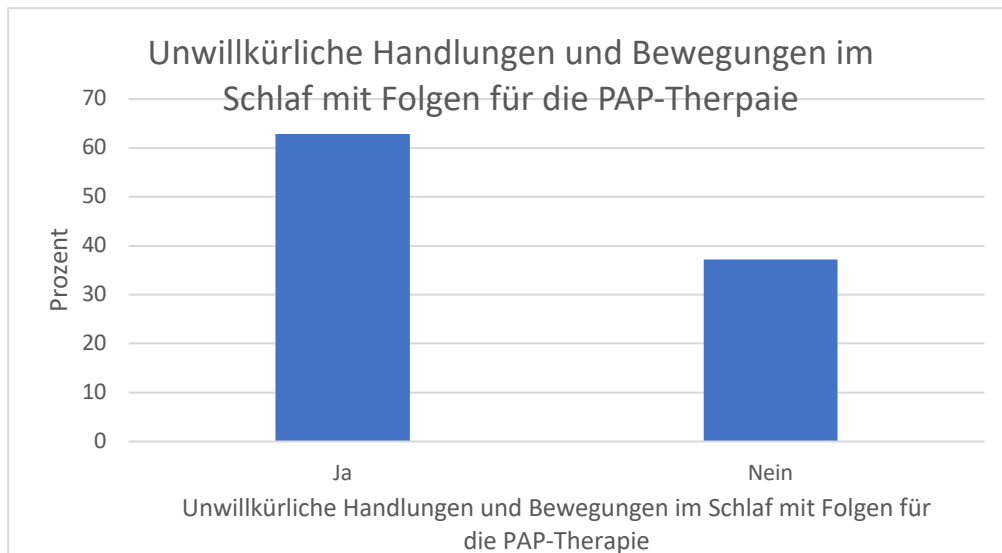


Abbildung 16: Unwillkürliche Handlungen und Bewegungen im Schlaf mit Folgen für die PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.11 Probleme beim Ein- und/oder Durchschlafen unter PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 21 Probanden und Probandinnen bei Frage 11 mit Ja (60,0%). Mit Nein stimmten 14 Probanden (40%).

Tabelle 17: Probleme beim Ein- und Durchschlafen unter PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Probleme beim Ein- und Durchschlafen unter PAP-Therapie			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	21	60,0	
Nein	14	40,0	
Gesamt	35	100,0	

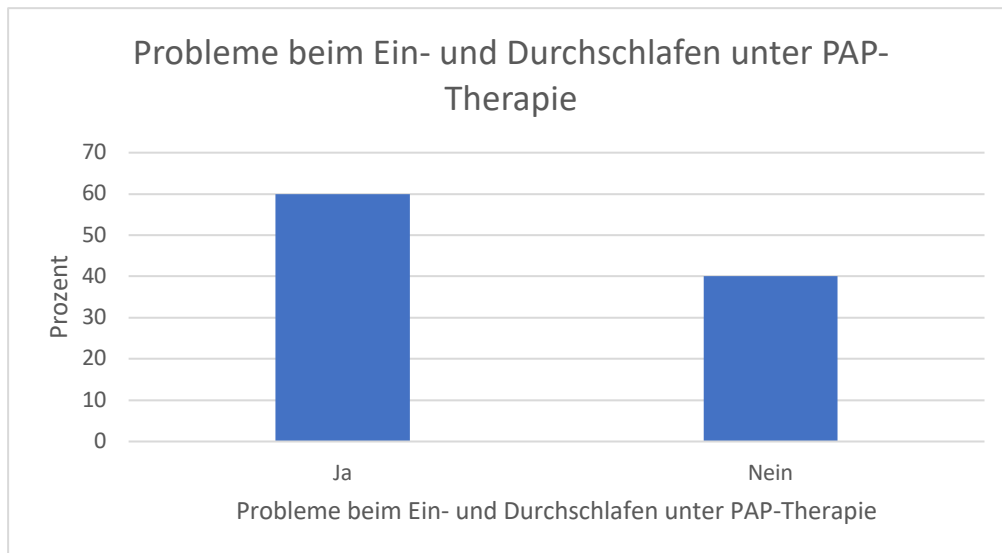


Abbildung 17: Probleme beim Ein- und Durchschlafen unter PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.12 Nächtliches Aufstehen mit Problemen danach wieder unter PAP-Therapie einzuschlafen

Bei der Auswertung stimmten 14 Probanden und Probandinnen bei Frage 12 mit Ja (40%). Mit Nein stimmten 21 Probanden (60%).

Tabelle 18: Nächtliches Aufstehen mit Problemen danach wieder unter PAP-Therapie einzuschlafen: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Nächtliches Aufstehen mit Problemen danach wieder unter PAP-Therapie einzuschlafen

	Häufigkeit	Prozent
Ja	14	40,0
Nein	21	60,0
Gesamt	35	100,0

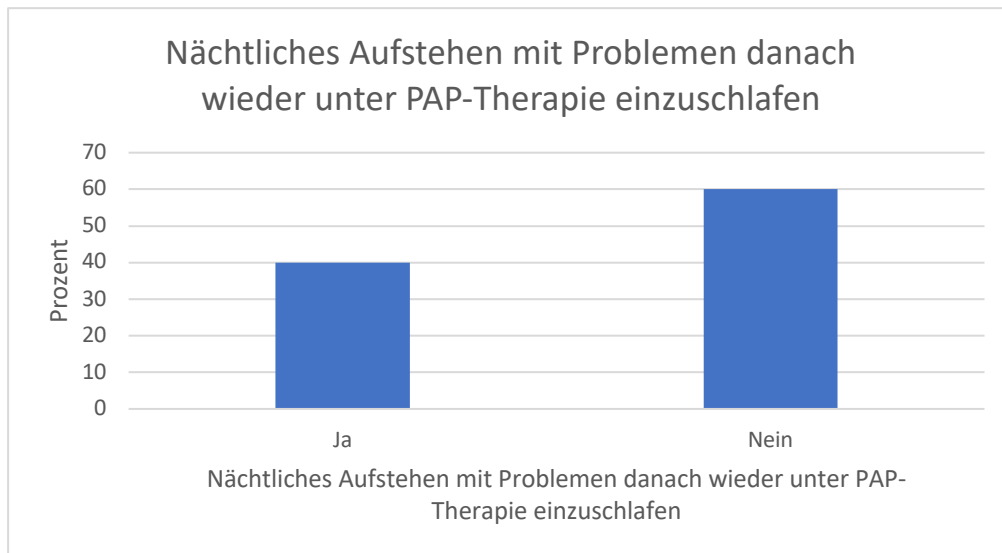


Abbildung 18: Nächtliches Aufstehen mit Problemen danach wieder unter PAP-Therapie einzuschlafen, Angabe in Prozent

3.2.13 Störung des Partners durch die PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 15 Probanden und Probandinnen bei Frage 13 mit Ja (42,9%). Mit Nein stimmten 20 Probanden (57,1%).

Tabelle 19: Störung des Partners durch die PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Störung des Partners durch die PAP-Therapie			
	Häufigkeit	Prozent	
Ja	15	42,9	
Nein	20	57,1	
Gesamt	35	100,0	

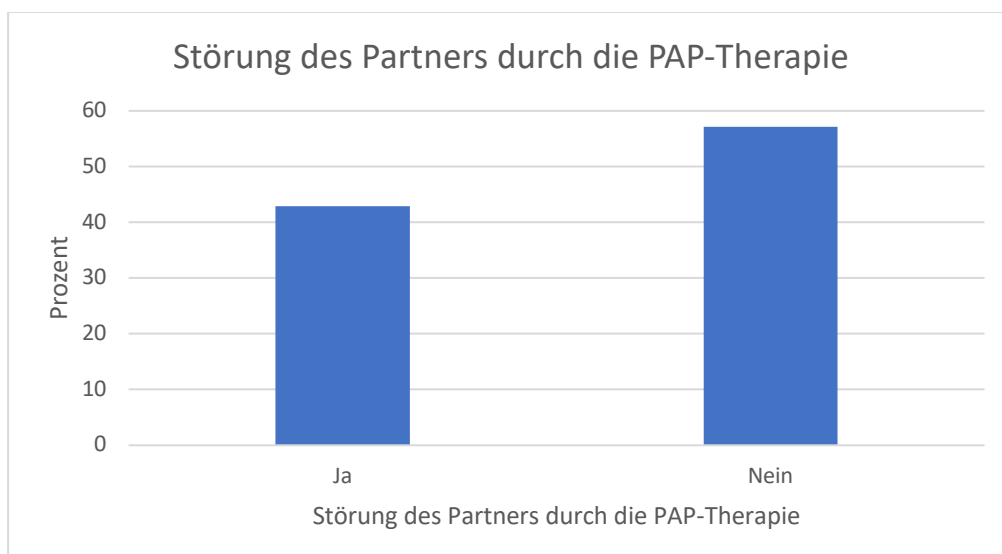


Abbildung 19: Störung des Partners durch die PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.14 Probleme bei der Lebensgestaltung durch die PAP-Therapie

Bei der Auswertung stimmten 7 Probanden und Probandinnen bei Frage 14 mit Ja (20,0%). Mit Nein stimmten 28 Probanden (80%).

Tabelle 20: Probleme bei der Lebensgestaltung durch die PAP-Therapie: Angabe von absoluter und prozentualer Häufigkeit

Probleme bei der Lebensgestaltung durch die PAP-Therapie

	Häufigkeit	Prozent
Ja	7	20,0
Nein	28	80,0
Gesamt	35	100,0

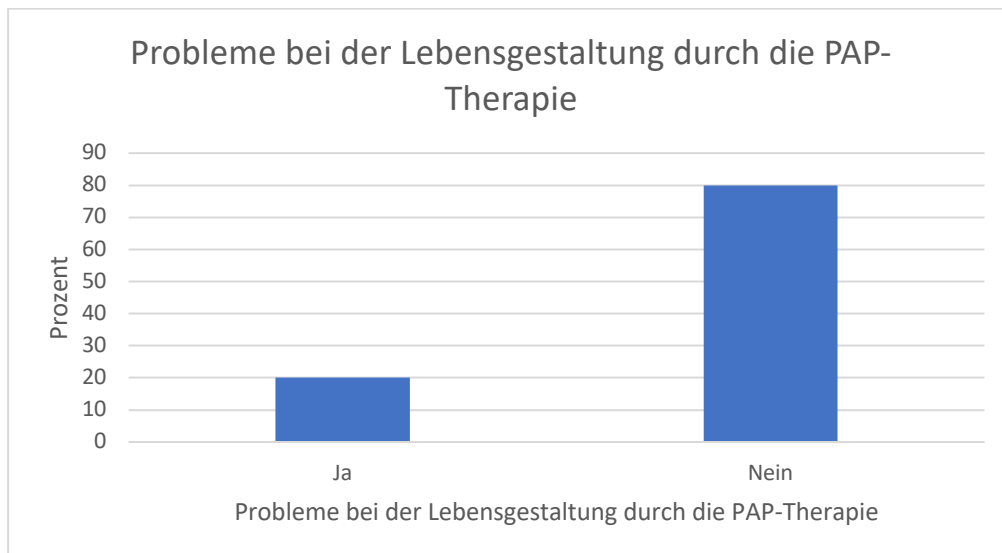


Abbildung 20: Probleme bei der Lebensgestaltung durch die PAP-Therapie, Angabe in Prozent

3.2.15 Deskriptive Auswertung des Fragebogens

Insgesamt ergab sich ein Mittelwert von $5,11 \pm 2,62$ Ja-Antworten bei der Befragung. Werte unter 3 liegen unter der 25. Perzentile, für die 50. Perzentile ist der Wert 5 bestimmt worden und Werte über 7 liegen über der 75. Perzentile. Hieraus wurde der Wert 3 für eine mögliche Maskenintoleranz hergeleitet.

Tabelle 21: Deskriptive statistische Auswertung des Fragebogens mit SPSS: Angabe von Anzahl der Probanden, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum und mit der Angabe der 25., 50. 75. Perzentile

Deskriptive Auswertung Fragebogen PAP- Intoleranz

	Gültig	35
	Fehlend	0
Mittelwert		5,11
Median		5,00
Std.-Abweichung		2,621
Spannweite		11
Minimum		0
Maximum		11
Perzentile	25	3,00
	50	5,00
	75	7,00

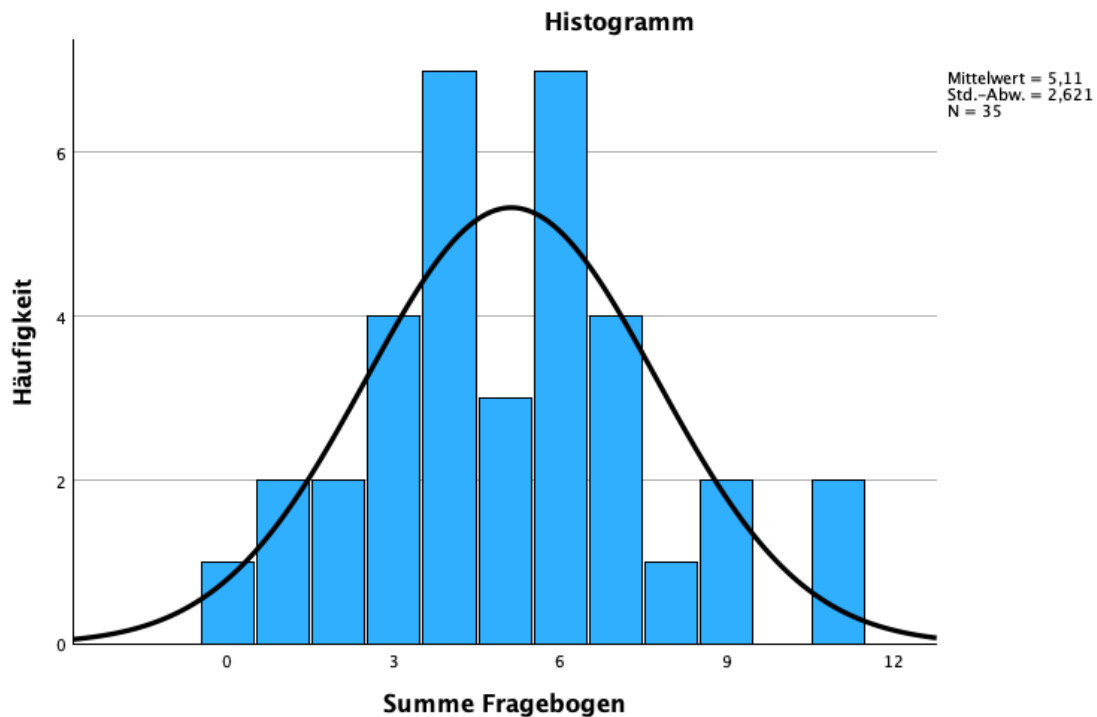


Abbildung 21: Erreichte Punktwerte im Fragebogen

3.3 AHI vor und nach der Implantation eines Hypoglossusstimulators

Verglichen wurden der AHI vor und nach Implantation. Dieser Betrag vor der Operation durchschnittlich $35,25 \pm 17,89$ Ereignisse pro Stunde und im Median 30,30 Ereignisse pro Stunde. Nach der Operation betrug der AHI im Durchschnitt $14,48 \pm 11,92$ Ereignisse pro Stunde und im Median 14,45 Ereignisse pro Stunde. Es kam zu einer durchschnittlichen Reduktion des AHI um 20,769 Ereignissen pro Stunde. Die Variable AHI in Ereignisse pro Stunde war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt. Deswegen wurde der Wilcoxon-Test zur Signifikanzprüfung angewendet. Dieser ergab einen p-Wert von $<0,001$. Die Effektstärke r nach Cohen (1988) ergab einen Wert von 0,81 und ist somit stark [78].

Tabelle 22: AHI vor und nach Implantation, Angabe von Anzahl der Probanden, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum

	AHI vor Implantation	AHI nach Implantation
Gültig	35	34
Fehlend	0	1
Mittelwert	35,2514	14,4824
Median	30,3000	14,4500
Std.-Abweichung	17,88847	11,92406
Spannweite	84,00	54,00
Minimum	16,00	,40
Maximum	100,00	54,40

	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	df	Signifikanz
Differenz Mittelwerte AHI vor und nach Implantation	,862	34	<,001

Tabelle 23: Test auf Normalverteilung: Shapiro-Wilk-Test

Hypothesentestübersicht

Nullhypothese	Test	Sig. ^{a,b}	Entscheidung
Der Median der Differenzen zwischen AHI vor Implantation und AHI nach Implantation ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	<,001	Nullhypothese ablehnen

- Das Signifikanzniveau ist ,050.
- Asymptotische Signifikanz wird angezeigt.

Tabelle 24: Wilcoxon-Test zur Signifikanzprüfung STOP-BANG vor und nach Implantation

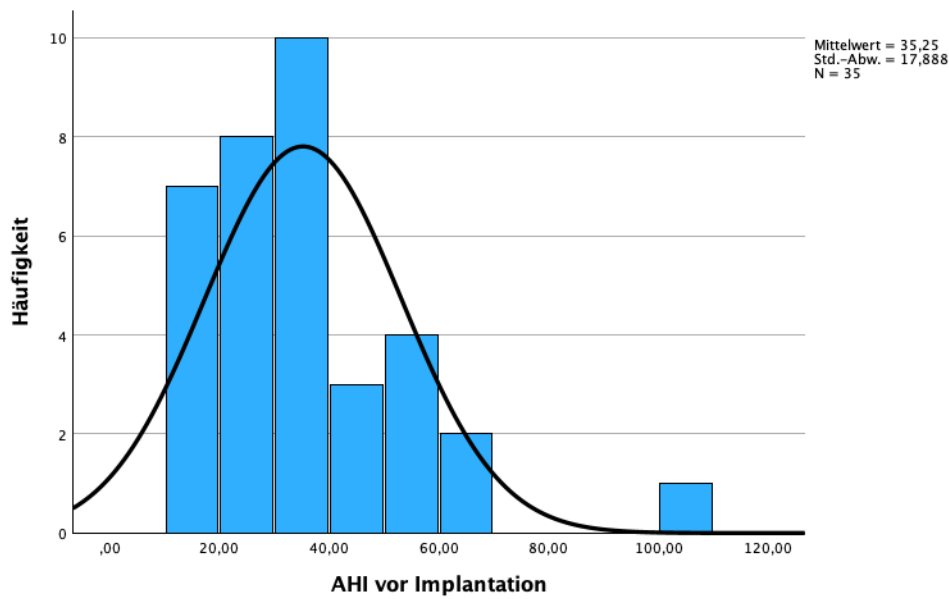


Abbildung 22: AHI vor Implantation, Anzahl der Probanden, AHI in Ereignisse/Stunde

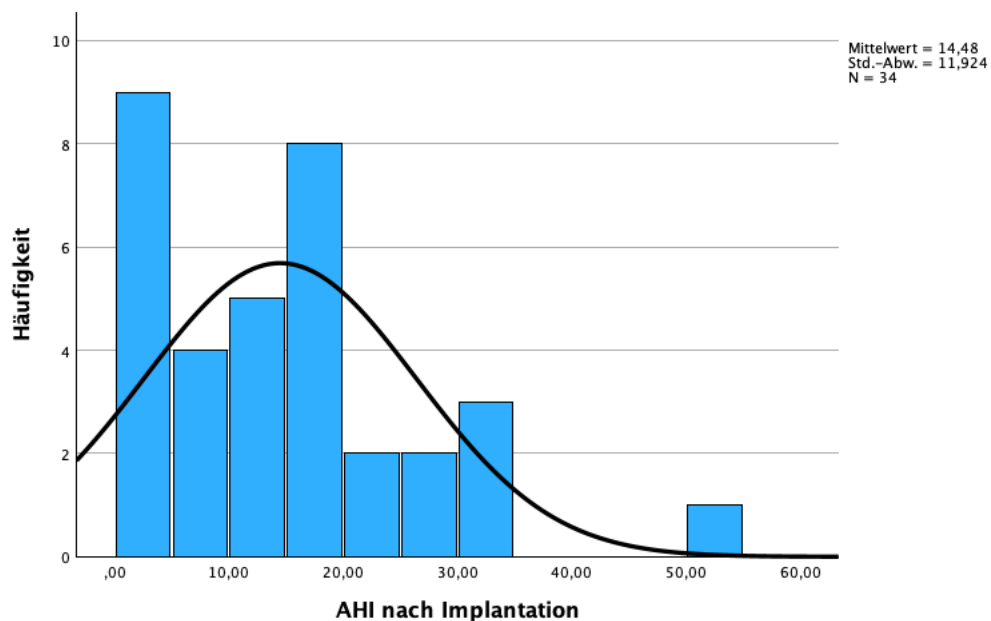


Abbildung 23: AHI nach Implantation; Anzahl der Probanden; AHI in Ereignisse/Std

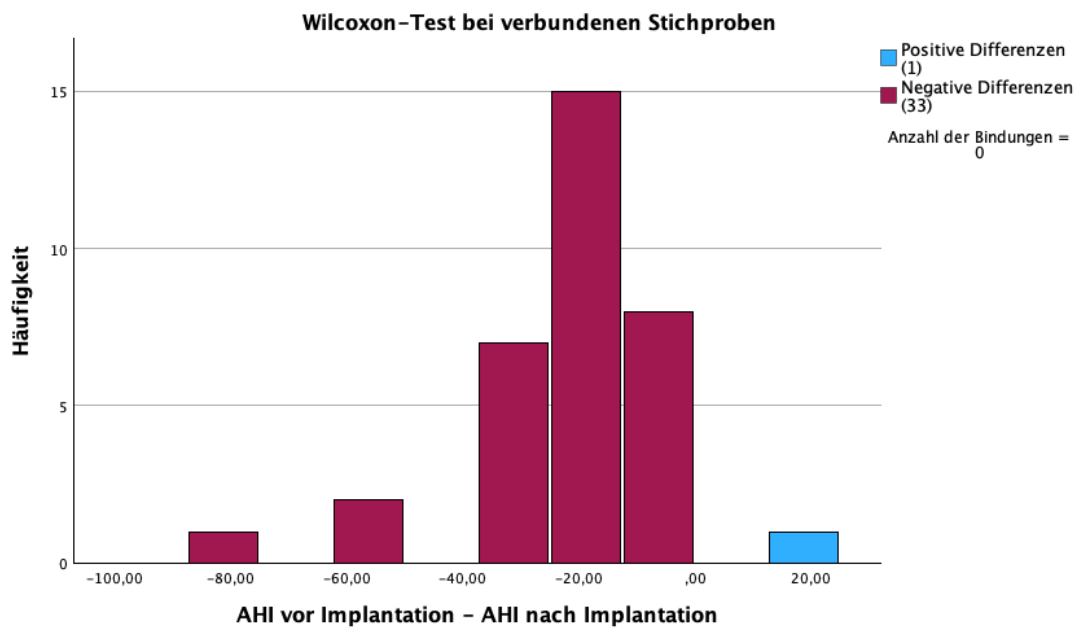


Abbildung 24: Wilcoxon Test AHI vor und nach Implantation, Anzahl der Probanden, Reduktion des AHI unter Stimulationstherapie des N. hypoglossus in Ereignisse/Stunde

3.4 Epworth-Sleepiness-Scale vor und nach der Implantation des Hypoglossusstimulators

Zur Objektivierung der Tagesschläfrigkeit wurde mit den Probanden der ESS-Fragebogen vor und nach Implantation erhoben und ausgewertet. Vor der Implantation lag der Wert im ESS durchschnittlich bei $8,97 \pm 5,89$ Punkte und im Median bei 8 Punkten. Nach der Implantation war der Wert durchschnittlich bei $5,54 \pm 4,39$ Punkte und im Median bei 6 Punkten. Der durchschnittliche Wert konnte um 3,43 Punkte gesenkt werden. Die Variable ESS war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test normalverteilt. Zur Signifikanztestung wurde deswegen ein t-Test durchgeführt. Dieser gab einen signifikanten Unterschied vor und nach der Implantation, der p-Wert war $< 0,001$ und die Änderung ist somit signifikant. Die Effektstärke nach Cohens-d beträgt 0,768 was einem moderaten Effekt entspricht.

Tabelle 25: ESS vor und nach Implantation, Angabe von Anzahl der Probanden, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum

	ESS vor Implantation	ESS nach Implantation
Gültig	35	35

Fehlend	0	0
Mittelwert	8,97	5,54
Median	8,00	6,00
Std.-Abweichung	5,894	4,388
Spannweite	19	18
Minimum	0	0
Maximum	19	18

Tabelle 26: Test auf Normalverteilung: Shapiro-Wilk-Test

	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	df	Signifikanz
Differenz Mittelwerte ESS vor und nach Implantation	,959	35	,209

Tabelle 27: t-Test zur Signifikanzprüfung ESS vor Implantation und ESS nach Implantation

	Gepaarte Differenzen					T	df	Signifikanz	
	Mittelwert	Std.-Abweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95% Konfidenzintervall der Differenz				Einseitiges p	Zweiseitiges p
				Unterer Wert	Oberer Wert				
ESS vor Implantation - ESS nach Implantation	3,43	4,46	,75	1,89	4,96	4,54	34	<,001	<,001

Tabelle 28: Angabe der Effektstärke ESS vor und nach Implantation

		Standardisierter ^a	Punktschätzung	95% Konfidenzintervall	
				Unterer Wert	Oberer Wert
ESS vor Implantation -	Cohen's d	4,461	,769	,386	1,142
ESS nach Implantation	Hedges' Korrektur	4,562	,751	,378	1,117

a. Der bei der Schätzung der Effektgrößen verwendete Nenner.
 Cohen's d verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz.
 Hedges' Korrektur verwendet die Standardabweichung einer Stichprobe der Mittelwertdifferenz und einen Korrekturfaktor.

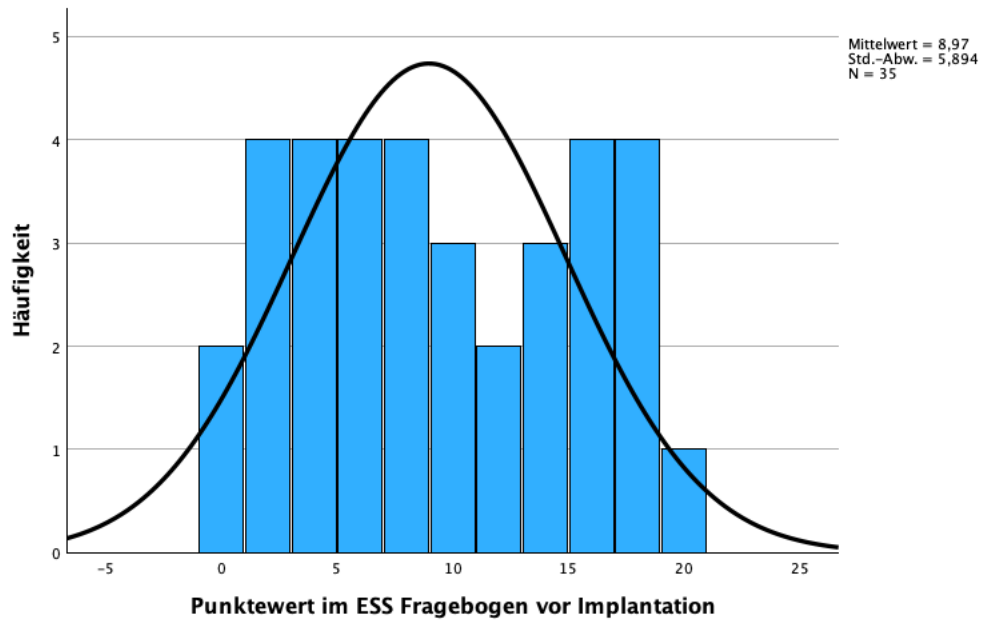


Abbildung 25: ESS vor Implantation, Anzahl der Probanden, Punktwert ESS vor Implantation

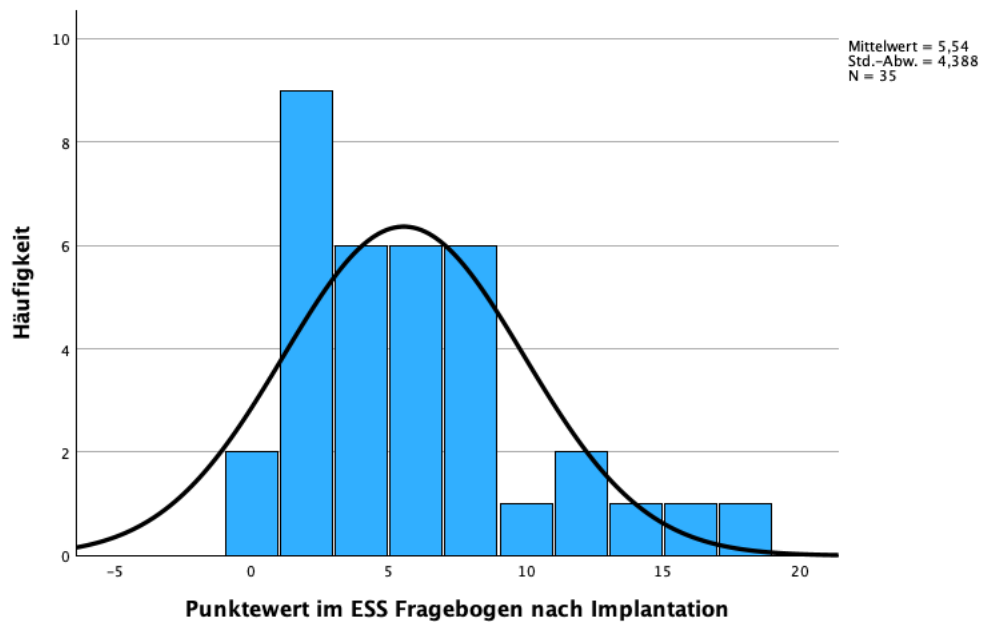


Abbildung 26: ESS nach Implantation, Anzahl der Probanden, Punktwert ESS nach Implantation

3.5 STOP-BANG-Fragebogen vor und nach Implantation des Hypoglossusstimulators

Mit dem STOP-BANG Fragebogen, welcher eigentlich dazu dient die Vortestwahrscheinlichkeit bei der OSAS-Diagnostik zu erhöhen, wurde indirekt das Schnachverhalten der Probanden untersucht. Der Fragebogen wurde hierzu vor und nach der Implantation verwendet. Die Werte vor der Implantation lagen durchschnittlich bei 5,11 Punkten \pm 1,30 Punkte und im Median bei 5 Punkten. Nach der Implantation war der Durchschnittswert: 3,57 Punkte \pm 1,48 Punkte und im Median 3 Punkte. Es kam zu einer durchschnittlichen Reduktion des Punktwertes im STOP-BANG Fragebogens von 1,54 Punkten. Die Variable STOP-BANG war gemäß dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt. Deswegen wurde der Wilcoxon-Test zur Signifikanzprüfung angewendet. Es gab einen signifikanten Unterschied, $p < 0,001$ zwischen den gemessenen Punktwerten vor und nach der Implantation. Die Effektstärke wurde mit dem Korrelationskoeffizienten r nach Cohen (1988) ermittelt und ergab einen Wert von 0,69 und ist somit stark [78].

Tabelle 29: STOP-BANG Fragebogen vor und nach Implantation Angabe von Anzahl der Probanden, Mittelwert, Median, Standardabweichung, Spannweite, Minimum und Maximum

	STOP-BANG vor Implantation	STOP-BANG nach Implantation
Gültig	35	35
Fehlend	0	0
Mittelwert	5,11	3,57
Median	5,00	3,00
Std.-Abweichung	1,301	1,481
Spannweite	8	6
Minimum	2	1
Maximum	10	7

Tabelle 30: Test auf Normalverteilung: Shapiro-Wilk-Test

	Shapiro-Wilk-Test		
	Statistik	df	Signifikanz
Differenz STOP-BANG vor und nach Implantation	,920	35	,015

31: Wilcoxon-Test zur Signifikanzprüfung STOP-BANG vor Implantation und STOP-BANG nach Implantation

Hypothesentestübersicht

	Nullhypothese	Test	Sig. ^{a,b}	Entscheidung
1	Der Median der Differenzen zwischen STOP-BANG vor Implantation und STOP-BANG nach Implantation ist gleich 0.	Wilcoxon-Test bei verbundenen Stichproben	<,001	Nullhypothese ablehnen

a. Das Signifikanzniveau ist ,050.

b. Asymptotische Signifikanz wird angezeigt.

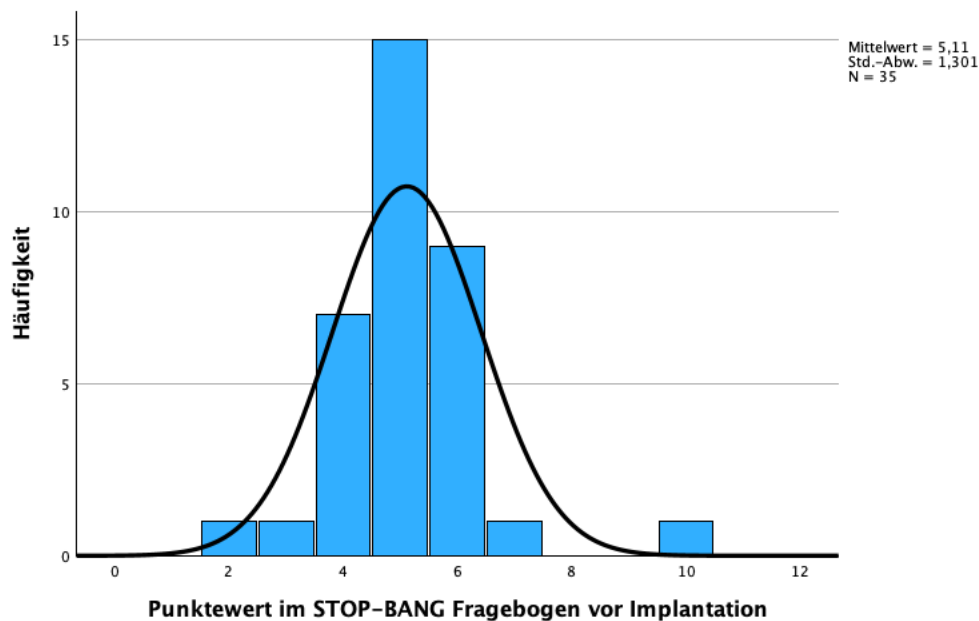


Abbildung 27: STOP-BANG vor Implantation, Anzahl der Probanden, Punktwert STOP-BANG-Fragebogen

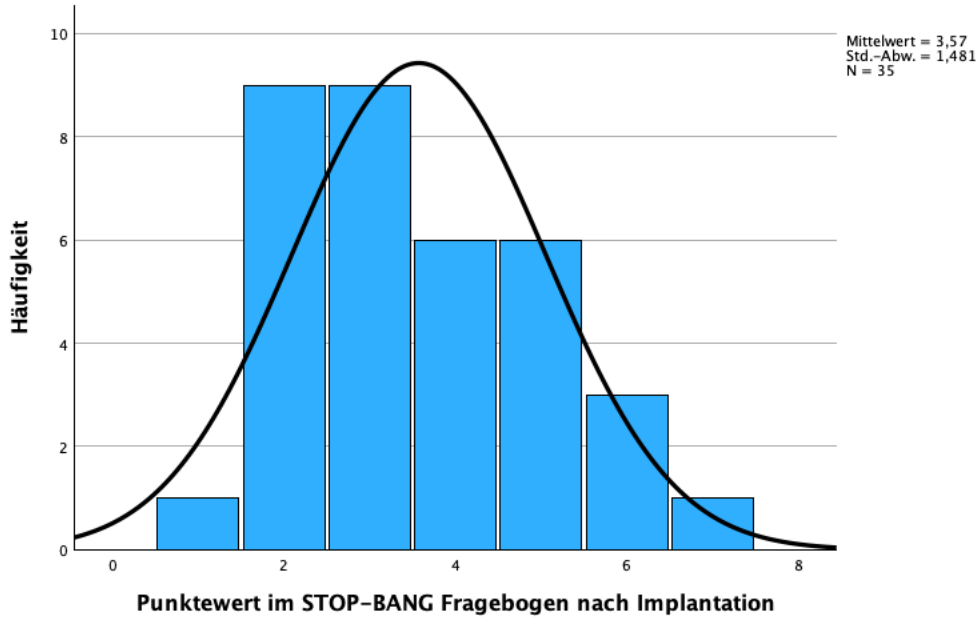


Abbildung 28: STOP-BANG nach Implantation, Anzahl der Probanden, Punktwert STOP-BANG-Fragebogen

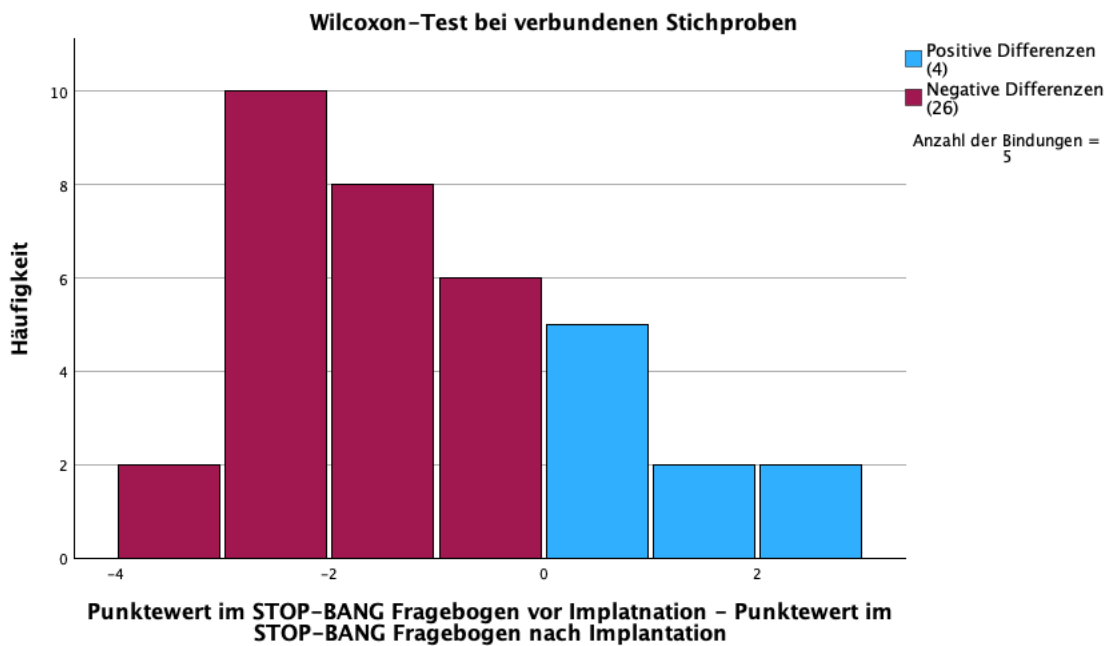


Abbildung 29: Wilcoxon Test STOP-BANG vor und nach Implantation, Anzahl der Probanden, Reduktion des STOP-BANG unter Stimulationstherapie des N. hypoglossus

4 Diskussion

4.1 Relevanz der OSAS-Therapie

Das Ziel der Vorstudie zur PAP-Intoleranz war es sich dem, in der aktuellen Literatur noch nicht ausreichend definierten, Begriff PAP-Intoleranz zu nähern und das Verständnis dieser weiter zu fördern. Nicht, oder nicht ausreichend therapiertes OSAS kann zu schwerwiegenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen führen. Der Goldstandard für die mittel-schwergradige OSA ist die PAP-Therapie [15]. Diese ist effektiv und nebenwirkungsarm wird jedoch von einem nennenswerten Anteil der Patienten nicht vertragen oder gar abgelehnt. Laut der aktuellen S3-Leitlinie brechen 5-50% der auf CPAP neu eingestellten Patienten die Therapie nach einer Woche ab, die internationale Compliance wird auf 40-60% geschätzt [14]. Das ist insofern problematisch, weil die PAP-Therapie erst nach einer Nutzungsdauer von über 4 Stunden die Nacht zu einer Reduktion des kardiovaskulären Risikos führt [60]. Weiterhin geht ein unbehandeltes OSAS mit einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit, einer eingeschränkten Lebensqualität und einer 3-7-fachen Steigerung des Unfallrisikos einher [4, 18].

Bei Implantation des Hypoglossustimulators litten bereits 26 Probanden (74,3%) unserer Studie unter einer therapiebedürftigen arteriellen Hypertonie. Bei 10 Probanden (28,6%) waren zum Zeitpunkt der Implantation bereits kardiovaskuläre Komplikationen vorhanden:

- eine KHK mit Herzinfarkt, chronische Beschwerden infolge eines Herzinfarktes, oder eine bestehende Angina pectoris (7 Probanden, 20%)
- Vorhofflimmern (1 Proband, 2,9%) oder
- Schlaganfall (2 Probanden, 5,7%)

In Deutschland wurde 2014/2015 eine Querschnittstudie mit 23.967 Befragten durchgeführt. Nach dieser Studie ergab sich eine 12-Monatsprävalenz für die arterielle Hypertonie von 31,8%. Die 12-Monatsprävalenz für über 65-jährige lag sogar bei 65,1% [79]. Die 12-Monatsprävalenz einer KHK, welche als Herzinfarkt, chronische Beschwerden infolge eines Herzinfarktes, oder als eine bestehende Angina Pectoris definiert ist, betrug laut einer Querschnittsstudie von Busch et. al 3,7% bei Frauen und 6,0% bei Männern [80]. Vorhofflimmern ist die häufigste anhaltende Herzrhythmusstörung, die Inzidenz und Prävalenz steigt mit dem

Alter an. So tritt Vorhofflimmern bei ca. 1% der unter 60-jährigen auf und bei ca. 9% der über 80-jährigen [81]. Die 12-Monatsprävalenz in Deutschland, für einen Schlaganfall, oder chronischer Beschwerden infolge eines Schlaganfalls lag 2017 insgesamt bei 1,6% [82].

Bei dem Vergleich der einzelnen Prävalenzen für das Vorliegen von arterieller Hypertonie, einer KHK, Vorhofflimmern oder eines Schlaganfalles wird deutlich, dass die Prävalenzen in der Bevölkerung niedriger sind als in unserer Studienpopulation. Das vermehrte Auftreten einer arteriellen Hypertonie und kardiovaskulärer Komplikationen bei den Probanden, die allesamt unter einer relevanten OSA leiden, zeigt mit aller Deutlichkeit die Wichtigkeit ein OSAS frühzeitig und suffizient zu therapieren und so Folgeerkrankungen zu vermeiden.

4.2 Diskussion des Screeningfragebogens für eine mögliche PAP-Intoleranz

Um sich dem Begriff der PAP-Intoleranz weiter zu nähern und den Definitionsprozess weiter zu unterstützen, wurde wie bereits erwähnt, ein Fragebogen mit 14 Items erstellt. Wie von Fitze et al. 2020 vorgeschlagen, wurde bei allen Probanden dieser Studie initial eine PAP-Therapie durchgeführt, diese wurde aber nicht vertragen. Auch bestand bei allen Probanden eine Therapiemotivation. Ebenfalls wurden bei dem Probanden Maßnahmen zur Steigerung der PAP-Adhärenz durchgeführt, diese brachten allerdings nicht den gewünschten Erfolg, weswegen bei allen Probanden im Verlauf, nach einer Schlafendoskopie, welche einen anteroposteriorem Kollaps des Pharynx zeigte, ein Zungenschrittmacher implantiert wurde. Fietze et al. gaben 2020 als mögliche Gründe für eine PAP-Intoleranz an: Druck auf den Ohren, Augentränen, unterschiedliche Form von Rhinitiden, Atemwegsverschluss bei insuffizienter Epiglottis, zentrale Hypoventilation, ein Pneumocephalus durch ein Liquorleck, eine Erhöhung des intraokularen Drucks, das Pneumoperikardium bei Neugeborenen, kardiovaskuläre, neurologische, psychiatrische oder HNO-Begleiterkrankungen, nasale Probleme, Dyskomfort, mangelnde Schlafqualität mit der PAP-Therapie, ein hoher Druckbedarf mit Maskenleckagen, oder Probleme der Expiration gegen den Therapiedruck [17]. Die Erstellung des Fragebogens zur Detektion einer möglichen Maskenintoleranz erfolgte losgelöst von den Vorschlägen von Fietze et al. (2020) mithilfe der Gründe, die unsere

Probanden für einen PAP-Intoleranz angaben, um im Anschluss gezielt Übereinstimmungen herauszustellen. Die erste Frage des Fragebogens beschäftigt sich mit der Maskenundichtigkeit unter Therapie. Diese Frage wurde von 57,1% bejaht. Diese These stimmt mit den von Fietze et. al. vorgeschlagenen Gründen überein. Auch die zweite Frage, welche sich mit Problemen beschäftigt, die den Nasen-/Rachenraum betreffen, einschließlich Rhinitis, stimmt mit den von Fietze et al. (2020) vorgeschlagenen Gründen für eine PAP-Intoleranz überein. In der Studie gaben 48,6% der Probanden an unter Problemen, die den Nasen/Rachenraum betreffen, zu leiden. Übereinstimmend mit den Vorschlägen von Fietze et. al (2020) wurden Probleme mit dem Tragekomfort als ein möglicher Grund für die PAP-Intoleranz detektiert. In der Studie gaben 25,7% an mit Dyskomfort im Sinne von Druckstellen, offenen Stellen, bzw. juckenden Pusteln Probleme zu haben. Das fünfte Item des Fragebogens entstand aus der Überlegung, dass Patienten die mit der PAP-Therapie nicht zurechtkommen, auch Probleme mit dem Tragen eines Mund- Nasenschutzes bzw. einer FFP2 Maske gehabt haben könnten. Immerhin 22,9% der Probanden bejahten dies. Da die Covid-19 Pandemie allerdings immer weiter in die Ferne rückt, es zum Zeitpunkt der Erstellung des Fragebogens keine Verpflichtungen mehr zum Tragen eines Mundnasenschutzes/einer FFP2 Maske gibt, wird die Frage zukünftig wohl keine große Rolle mehr spielen. 34,3% der Probanden gaben an unter PAP-Therapie Platzangst/Panikattacken zu haben. Auch hier zeigt sich eine Parallele zu der Arbeit von Fietze et al. (2020), dort wird sie als mögliches psychiatrisches Problem angegeben. Auch die Frage nach Luftnot/Erstickungsängste wird indirekt, über das Anpressen der Epiglottis unter PAP-Therapie erwähnt. In der Studie gaben 22,9% an, unter Luftnot/Erstickungsängsten zu leiden. Hustenanfälle unter Therapie zu haben, wurde von 20% der Befragten angegeben. Dieses Problem wird in der Arbeit von Fietze et al. (2020) nicht als Ursache für eine PAP-Intoleranz vorgeschlagen, jedoch scheint dies von Bedeutung zu sein, denn immerhin jeder 5. Proband dieser Studie war laut eigener Aussage hiervon betroffen. Die Frage nach einem durch die PAP-Therapie verursachten Reflux wurde von 22,9% der Probanden bejaht. Mutmaßlich übersteigt der PAP-Druck hierbei den Verschlussdruck des unteren Ösophagussphinkters, weshalb es zu einer Regurgitation von saurem Mageninhalt kommt, was die Beschwerden verursacht. Fietze et al. haben 2020

Reflux nicht als einen möglichen Grund für die Maskenintoleranz angegeben, jedoch scheint dieses Problem bei jedem 4. Probanden eine Rolle zu spielen und sollte dementsprechend eine Rolle in der Begriffsdefinition spielen. Augenprobleme wie Epiphora, Konjunktivitis oder Augenreizungen wurden von 31,4% der Probanden angegeben. Dies stimmt mit den Vorschlägen von Fietze et al. (2020) überein, denn auch sie gaben Augenprobleme als möglichen Grund für eine PAP-Intoleranz an. Ein großer Teil der untersuchten Probanden gab an, sich während des Schlafes im Rahmen von unwillkürlichen Handlungen und/oder Bewegungen die Maske zu entfernen, zu dislozieren oder sich beispielsweise mit dem Schlauch zu strangulieren. Dies sollte in zukünftige Überlegungen mit einbezogen werden, denn diese Frage wurde von 62,9% der in dieser Studie untersuchten Probanden mit Ja beantwortet. Ein fast genauso großer Anteil der Probanden, immerhin 60%, gab an, an durch das PAP-Gerät verursachten Problemen, zu leiden. Beispiele hierfür sind der Druckaufbau des Gerätes, das Motorengeräusch, oder das Pfeifen des Gerätes während der Therapie. Diese möglichen Gründe für eine PAP-Intoleranz finden sich auch in den Vorschlägen von Fietze et al. (2020) wieder. 40% der Probanden gaben an, dass sie nach nächtlichem Aufwachen und Aufstehen Probleme haben, wieder unter PAP-Therapie einzuschlafen. Dieses Aufstehen war bei den Teilnehmenden unserer Studie überwiegend durch Nykturie bedingt, aber es wurde auch die Notwendigkeit für nächtliche Blutzuckerkontrollen angegeben. Fietze et al. (2020) sprachen zwar von insomnischen Beschwerden, die gegebenenfalls medikamentös behandelt werden müssen, jedoch scheint die Gabe von Hypnotika bei insulinpflichtigen Diabetikern mit Hypoglykämieeigung, oder bei Patienten mit Nykturie eher nicht sinnvoll. Hierbei könnte die unkritische Hypnotikagabe zu einem Anstieg von Sturzereignissen und dem Auftreten von gefährlichen Hypoglykämien führen und ist somit nicht für jeden Patienten geeignet [83, 84]. Weiterhin haben Hypnotika ein hohes Missbrauchs- und Suchtpotential, weswegen die Verschreibung nicht leichtfertig erfolgen sollte [84]. Im Rahmen der Studie wurden psychosoziale Gründe mit einbezogen. 42,9% der Probanden gaben an, dass sich der Partner oder die Partnerin durch das PAP-Gerät gestört fühlen. Das geht mitunter so weit, dass die Probanden mit ihren Partnern nicht mehr im selben Raum schlafen konnten und die Ehe/die Beziehung hierunter gelitten hat. Dies ist zwar kein von Fietze et al. (2020)

vorgeschlagener Grund, allerdings sollten die Angehörigen nicht außer Acht gelassen werden, wenn es um eine lebenslang notwendige Therapie geht und diese dementsprechend als belastend wahrgenommen werden kann. Auch wurde den Probanden die Frage nach Problemen bei der Lebensgestaltung gestellt. 20% gaben an, dass für sie solche Probleme die PAP-Therapie unmöglich machen. Beispiele waren hier Campen und Segeln ohne Strom, sowie das häufige berufliche Verreisen und die damit verbundenen Probleme das PAP-Gerät zu transportieren. Insgesamt kam es bei der Erstellung des Fragebogens und den von Fietze et al. (2020) angegebenen Gründen zu 7 Übereinstimmung, was der Hälfte der Items des von unserer Arbeitsgruppe entwickelten Fragebogens entspricht. Ziel der Erstellung war es einen cutoff-Wert zu ermitteln ab dem eine mögliche Maskenintoleranz vorliegt. Hierzu wurde die Punkteverteilung anhand der 25., 50. und 75. Perzentile vorgenommen. Punktwerte \geq sieben sind über der 75. Perzentile. Punktwerte von ≤ 3 Punkt unter der 25. Perzentile. Als vorläufiger Risikowert für eine Maskenintoleranz wurde demnach bei drei Punkten festgelegt. Dieser Wert ist jedoch nur ein erster Versuch die PAP-Intoleranz numerisch zu objektivieren, für einen validen Risikowert bedarf es weiterer klinischer Forschung und einer regelmäßigen Evaluation. Gegebenenfalls muss der Fragebogen hierfür im Verlauf weiter angepasst werden. Im Gegensatz zu Fietze et al. 2020 fand das Vorliegen von anatomischen Besonderheiten im Nasen-/Rachenraum keine Würdigung im Screeningfragebogen, denn hierbei kann die chirurgische Therapie den Erfolg der PAP-Therapie unterstützen oder überhaupt erst ermöglichen [10]. Für die Zukunft wäre es denkbar eine Frage nach bestehenden Problemen nach erfolgter chirurgischer Therapie mit aufzunehmen. Da es bezüglich der Maskenintoleranz noch kein valides Screeninginstrument gibt, wäre die weitere Anwendung des erstellten Fragebogens an einer größeren Population notwendig, um ihn in der Praxis zu erproben und zu evaluieren. Die Validierung des Fragebogens erfolgte durch die Anwendung an den, unter einer gesicherten PAP-Intoleranz leidenden, Studienteilnehmern. Da die Probanden die Möglichkeit haben in dem Fragebogen auch nicht genannte Gründe anzugeben, besteht hier die Chance in Zukunft differenziert weitere Daten zu sammeln und sich somit der Objektivierung des Begriffs der Maskenintoleranz weiter zu nähern.

4.2.1 Vergleich mit Fietze et al.

Aufgrund der bisher nicht vorhandenen Definition einer PAP-Intoleranz in der Literatur findet im Folgenden nur ein Vergleich mit der Arbeit von Fietze et al. (2020) statt. Die in dieser Studie herausgestellten Gründe für die PAP-Intoleranz und die von Fietze et al. (2020) vorgeschlagene Gründe stimmen in folgenden Punkten überein:

- Maskenundichtigkeit
- Nasen-/Rachenprobleme
- Dyskomfort
- Platzangst/Panikattacken, von Fietze et al. als psychische Probleme angegeben
- Luftnot, indirekt unter Anpressung der Epiglottis zu finden
- Augenprobleme
- Probleme des Schlafes durch das Gerät, beispielsweise durch den Druckaufbau, oder durch Geräusche des Geräts
- Insomnische Beschwerden; in dieser Studie unter Aufstehen in der Nacht zu finden,

Gemäß den Ergebnissen unserer Studie wird vorgeschlagen die folgenden Aspekte mit in die Definition aufzunehmen:

- Hustenanfälle
- Reflux
- Unwillkürliche Handlungen und Bewegungen, die beispielsweise den Abzug der Schlafmaske, oder ein Strangulieren mit dem Schlauch zur Folge haben
- Störung des Partners durch die PAP-Therapie
- Probleme bei der Lebensgestaltung

Bei jedem der genannten Gründe hat ein relevanter Anteil der Probanden Probleme angegeben. Die prozentualen Häufigkeiten betragen für Hustenanfälle 20%, für einen durch die Therapie verursachten Reflux 22,9%, für unwillkürliche

Handlungen 62,9%, Störung des Partners 42,9% und für Probleme bei der Lebensgestaltung 20%.

Nicht mit aufgenommen werden sollten aufgrund der nicht mehr vorhandenen Empfehlungen und Verpflichtungen zum Tragen eines Mund-Nasenschutzes:

- Probleme beim Tragen eines Mund-Nasenschutzes, einer FFP2-Maske

Zusammenfassend kann man festhalten, dass es wünschenswert wäre in Zukunft weitere Studien/Recherchen zu dem Thema durchzuführen, um sich der Begriffsdefinition der Maskenintoleranz weiter zu nähern. Aufgrund der noch nicht vollständigen Definition des Begriffes PAP-Intoleranz in der Literatur besteht noch ein immenser Forschungsbedarf auf diesem Gebiet.

4.3 AHI unter Hypoglossusstimulation

Alle Probanden dieser Vorstudie, die an einer gesicherten Maskenintoleranz litten, wurden bereits einer alternativen Therapie zugeführt. Allen Probanden wurde nach frustraner PAP-Therapie ein Hypoglossusstimulator implantiert. Diese Arbeit untersuchte, ob die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus den AHI effektiv senken konnte. Um den Therapieerfolg zu objektivieren, wurde der AHI vor und nach der Implantation eines Zungenschrittmachers polysomnographisch erhoben. Die Nullhypothese „der Median der Differenzen zwischen AHI prä-OP und AHI post-OP ist gleich 0“ konnte mithilfe des Wilcoxon-Tests verworfen werden. Der p-Wert ist bei einem Wert von $< 0,001$ hoch signifikant. Die Effektstärke wurde mit Cohen's r berechnet. Hierbei wurde 0,81 errechnet und somit ein starker Effekt festgestellt. Die Patienten konnten ihren durchschnittlichen Ausgangs AHI um 20,769 Ereignisse die Stunde senken. Vergleicht man den durchschnittlichen Ausgangs-AHI von $35,25 \pm 17,89$ Ereignissen pro Stunde und den durchschnittlichen AHI nach OP von $14,8 \pm 11,92$ Ereignissen pro Stunde, so hatten die Probanden vor der Implantation im Durchschnitt eine schwere Schlafapnoe, die gemessen am AHI durchschnittlich zu einer leichten Schlafapnoe wurde. Im Durchschnitt kam es zu einer Reduktion des AHI von über 50%. Angemerkt sei, dass sich einige Patienten noch in der

Titration der Stimulationsstärke befanden und somit von einer weiteren Reduktion des AHI im Verlauf der Therapie auszugehen ist, weshalb ein weiteres Follow-up mit den Studienteilnehmern sinnvoll wäre. Eine größere Kohorte an Patienten wäre ebenfalls wünschenswert, da es Patienten gab, die teilweise einen sehr hohen Ausgangs AHI hatten und somit den initialen Durchschnitts-AHI stark erhöhten. Des Weiteren wäre es in einer größeren Kohorte möglich Subgruppen herauszuarbeiten und man könnte der Frage nachgehen was einen Super-Responder, einen Responder bzw. einen Non-Responder ausmacht. Ebenfalls führte die Größe der Kohorte mutmaßlich dazu, dass die Differenz von dem AHI vor und nach Implantation nicht normalverteilt war. Nichtsdestotrotz konnte diese Vorstudie mithilfe des Wilcoxon-Tests zeigen, dass es zu einer signifikanten Reduktion des AHI durch die Hypoglossusstimulationstherapie kommt. Dies deckt sich mit den Beobachtungen von Woodson et al. 2018, die ebenfalls eine signifikante Reduktion des AHI unter Hypoglossusstimulation nachweisen konnten. Hierbei waren die Erfolgskriterien, dass der AHI nach Implantation unter 20 Ereignisse/ Stunde, verbunden mit einer 50%igen Reduktion fällt [85]. Auch Kent et al. 2016 und Heiser et al. 2017 kamen zu ähnlichen Ergebnissen [68, 69].

Gemessen an der Reduktion des AHI vor und nach Implantation ist die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus eine effektive Therapie.

Ob es unter Hypoglossusstimulation auch zu einer Reduktion der Gesamtmortalität kommt, kann man noch nicht abschließend sagen. Hier werden die Ergebnisse der CARDIOSA-12 Studie erwartet.

4.4 Tagesschläfrigkeit unter Hypoglossusstimulation

Eine nicht, oder nicht ausreichend behandelte OSA kann zu einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit mit einer starken Einschränkung der Lebensqualität führen [4]. Aus diesem Grunde wurde bei allen Patienten dieser Studie der ESS vor und nach der Implantation untersucht. Die These war, dass die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus die Tagessymptomatik bei den Probanden positiv beeinflusst.

Zur Untersuchung, ob eine signifikante Änderung in der Tagesschläfrigkeit, also im Gesamtwert des ESS vorlag, wurde nach Prüfung auf Normalverteilung mit

dem Shapiro-Wilk-Test ein t-Test durchgeführt. Nachdem die Normalverteilung bestätigt war, zeigte der durchgeführte t-Test bei der Nullhypothese: „Die Zungenschrittmachertherapie führt zu keiner Änderung im ESS-Fragebogen“, ein hoch signifikantes Ergebnis mit einem p Wert von $<0,001$, die Nullhypothese abzulehnen. Die Effektstärke mit Cohen's-d mittels SPSS berechnet. Hierbei ist der Wert 0,768 und somit mittelstark, an der Grenze zu stark (s.h. Abschnitt 2.4). Da die Studienpopulation recht klein war und die Effektstärke an der Grenze zu stark, wäre es interessant in größeren Studien die gleiche Fragestellung zu untersuchen, um zu sehen in welche Richtung sich die Effektstärke entwickelt. Insgesamt konnte gezeigt werden, dass es zu einer signifikanten Änderung in den Punktwerten im ESS-Fragebogen nach der Implantation des Zungenschrittmachers kam. Vor der OP waren die Werte durchschnittlich bei $8,97 \pm 5,89$ und nach der OP $5,54 \pm 4,39$. Die Reduktion betrug durchschnittlich 3,43. Auch Woodson et al. (2018) beschreiben eine Reduktion des Punktwerts des ESS nach der Implantation von 4,4 nach einem Zeitraum von 5 Jahren [85]. Kent et al (2016) beschrieben eine Reduktion des ESS von $10,3 \pm 5,2$ im Durchschnitt auf $6,0 \pm 4,4$; $p < 0,01$ [68]. Heiser et. al. beschrieben 2017 einen durchschnittlichen Ausgangs ESS von $12,8 \pm 5,4$ einen durchschnittlichen ESS von $9,0 \pm 4,8$; $p < 0,001$ nach zwei und einen durchschnittlichen ESS von $7,0 \pm 4,5$; $p < 0,001$ nach sechs Monaten [69].

Die erhobenen Werte sprechen für eine signifikante Reduktion der Tagesschläfrigkeit, welches die Probanden auch unabhängig der Werte im ESS-Fragebogen mündlich beschrieben. In Bezug auf die subjektiv wahrgenommene Tagesschläfrigkeit ist die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus eine effektive Therapie. Auch wird ein deutlicher Zugewinn an Lebensqualität geäußert.

Ein weiteres Follow-up bei den Probanden dieser Vorstudie wäre dennoch sinnvoll, um die längerfristige Entwicklung der Tagessymptomatik evaluieren zu können.

4.5 Schnarchverhalten unter Hypoglossusstimulation

Der STOP-BANG Fragebogen (s.h. Anhang Abbildung 31) wurde in dieser Studie verwendet, um indirekt das Schnarchverhalten der Probanden zu untersuchen. Unsere These war, dass die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus auch

das Schnarchverhalten signifikant reduziert. Formal ist das Ziel dieses Fragebogens die Vortestwahrscheinlichkeit bei Verdacht auf OSAS zu erhöhen [77], da er jedoch viele Fragen enthält, bei denen eine Veränderung nach Implantation nicht zu erwarten sind, wie z.B. bei BMI, Geschlecht, Halsumfang und Alter, eignet er sich dennoch dafür, eine Änderung des Schnarchverhaltens nach der Implantation zu evaluieren. Das Schnarchverhalten, die Tagessymptomatik, die beobachteten Atemaussetzer können und sollten sich hingegen unter Therapie bessern. Hierzu wurde die Nullhypothese aufgestellt: Der Median der Differenzen zwischen STOP-BANG vor der OP und STOP-BANG nach der OP ist gleich 0 aufgestellt. Da die Stichprobe laut dem Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt war, wurde die Signifikanztestung mithilfe des Wilcoxon-Tests durchgeführt. Dieser ergab einen p-Wert von $< 0,001$, welcher die Nullhypothese signifikant ablehnte. Die Effektstärke errechnet über den Korrelationskoeffizienten r beträgt 0,69 und ist somit stark (s.h. Abschnitt 2.4). Der Durchschnittswert vor der OP betrug $5,11 \pm 1,30$ und nach der OP $3,57 \pm 1,48$. Die durchschnittliche Reduktion des Punktwertes im STOP-BANG Fragebogen beträgt 1,54 Punkte. Folglich kann die Stimulationstherapie des Nervus hypoglossus das Schnarchverhalten signifikant reduzieren und ist somit diesbezüglich eine effektive Therapie. Ob der Vergleich des STOP-BANG Fragebogens vor und nach Implantation eines Zungenschrittmachers zukünftig eine Rolle spielen wird bleibt zum jetzigen Zeitpunkt offen, da andere Studien, die ebenfalls die Effektivität untersuchten, den STOP-BANG Fragebogen nicht vor und nach der Implantation verglichen haben.

4.6 Limitationen dieser Studie

Eine Limitation dieser Studie ist die kleine Kohorte von 35 Probanden. In dieser Studie gab es Ausreißer, welche Extremwerte produzierten, weswegen die Differenzen der Werte vor und nach Implantation im Shapiro-Wilk-Test nicht normalverteilt waren. Eine weitere Limitation dieser Studie ist, dass nicht alle Patienten im selben Schlaflabor untersucht worden sind. Dies führte dazu, dass nicht bei allen Patienten alle relevanten schlafmedizinischen Werte und Fragebögen wie z.B. der ESS, vorlagen. Externe Schlaflabore haben den ESS-Fragebogen, im Gegensatz zu dem Schlaflabor des Universitätsklinikums

Düsseldorf, nicht standardmäßig erhoben, oder das Ergebnis nicht dokumentiert. Aus diesem Grunde wurden die Patienten gebeten sich an die Zeit vor der Operation zu erinnern und den Fragebogen retrospektiv auszufüllen. Auch haben einige Patienten ihre Titrationsnächte, sowie die postoperativen Kontroll-PSGs in heimatnahen Schlaflaboren durchführen lassen, deswegen war es bei anderen Patienten notwendig den ESS-Fragebogen nach Implantation telefonisch nachträglich zu erheben. Auch bei dem STOP-BANG-Fragebogen bestand das Problem, dass die Screening- und Titrationsnächte nicht immer in dem Universitätsklinikum Düsseldorf, sondern auch heimatnah in anderen Schlaflaboren durchgeführt wurden. Deswegen musste auch hier der Fragebogen teilweise retrospektiv erhoben werden. Jedoch war dies laut den Probanden problemlos möglich. Trotzdem birgt die retrospektive Erhebung im Rahmen der Fragebogenanalyse die Gefahr eines Recall-Bias.

Für zukünftige Studien wäre es wünschenswert, dass wirklich alle eingeschlossenen Patienten im gleichen Schlaflabor sowohl zur initialen Diagnostik als auch zu nachfolgenden Kontroll-PSGs angebunden wären.

Weiterhin beschäftigten sich andere Autoren wie Woodson et al. (2018) mit der Veränderung von Blutdruckwerten vor und während der Therapie. Hier wäre ein Vergleich der Blutdruckwerte vor und nach Implantation interessant gewesen, aber auch hier waren wir mit dem Problem der teilweise fehlenden Dokumentation konfrontiert.

Für zukünftige Studien wäre es zu empfehlen ebenfalls den RDI in die statistische Auswertung mit aufzunehmen, denn dieser beschreibt das Auftreten eines Arousals aufgrund einer Hypopnoe/Apnoe [18]. Dieser Wert wäre für weitere Studien aussagekräftiger als nur der AHI, da er Arousals miteinschließt und damit Ausdruck der Schlafragmentierung ist. In dieser Arbeit wird allerdings nur der AHI verwendet, da dieser am weitesten verbreitet ist und auch von externen Schlaflaboren erhoben und dokumentiert wurde. Der RDI war bei der Mehrheit der, in externen Schlaflaboren angebundenen, Probanden nicht angegeben und konnte daher nicht verwendet werden.

4.7 Schlussfolgerung

Die Definition der PAP-Intoleranz hat eine enorme Relevanz für die frühzeitige und effektive Therapie eines OSAS. Der Begriff der PAP-Intoleranz konnte mithilfe dieser Arbeit weiter definiert werden und es konnten Gründe für eine PAP-Intoleranz herausgestellt werden, welche für die Patienten von besonderer Relevanz zu sein scheinen. Der entwickelte Fragebogen eröffnet dem Kliniker die Möglichkeit gezielt nach Gründen für eine PAP-Intoleranz zu fragen. Auch können Mithilfe des erstellten Fragebogens weitere Daten gesammelt werden, um weitere Gründe für eine PAP-Intoleranz herauszuarbeiten umso das Verständnis für die PAP-Intoleranz weiter zu fördern. Das anzustrebende Ziel ist es mit dem Fragebogen aktiv nach Patienten mit PAP -Intoleranz zu screenen, um diese frühzeitig zu demaskieren. Hierbei wäre es hilfreich, einen numerischen Punktwert festzulegen, ab welchem eine mögliche PAP-Intoleranz vorliegt. Mit dem Zugewinn an Informationen aus dieser Studie konnte der erste Schritt ein valides Screeninginstrument zu entwickeln gegangen werden. Trotz des Zugewinns an Informationen durch die durchgeführte Studie, wird auch in Zukunft die Entscheidung für eine alternative Therapieform, eine individuelle Entscheidung bleiben. Auch nach Definition einer möglichen Risikoschwelle, die in Zukunft anhand eines Punktwerts angegeben werden könnte, kann es sein, dass auch wenn diese unterschritten wird, der Patient trotzdem eine PAP-Intoleranz aufweist. Leidet ein Patient beispielsweise unter stärkster Klaustrophobie, so kann er auch bei nur einem erreichten Punkt, also bei einem nicht Erreichen der festgelegten Risikoschwelle, nicht in der Lage sein eine PAP-Therapie durchzuführen. Am Ende wird der Fragebogen nur als Screeninginstrument einer möglichen PAP-Intoleranz dienen, die Therapieentscheidung wird individuell bleiben.

Auch in Zukunft wird die Definition der PAP-Intoleranz von großer Relevanz sein, denn aller Voraussicht nach wird die Inzidenz der obstruktiven Schlafapnoe weiter ansteigen. Geht man von einer heutigen Prävalenz von 3-7% aus, so haben, Stand September 2023, 2.538.210 - 5.922.490 Menschen in Deutschland ein behandlungsbedürftiges OSAS. Davon kommen, wenn man die von Ghrairi et al. (2018) beschriebene Therapieabbruchquote von ca. 20% verwendet, allein in Deutschland 507.642 - 1.184.498 Personen nicht mit der PAP-Therapie zurecht [60, 86]. Diese immens große Anzahl an Menschen unterstreicht noch

einmal die Wichtigkeit den Begriff PAP Intoleranz weiter zu definieren, um auch diesen Patienten eine suffiziente Therapie anbieten zu können.

In dieser Studie konnten wir zeigen, dass die Stimulation des Nervus hypoglossus eine effektive Alternativtherapie zur PAP-Therapie bei mittelschwergradiger OSAS darstellt. Es kam unter Stimulationstherapie zu einer signifikanten Reduktion des AHI, der Tagesschläfrigkeit und des Punktwertes im STOP-BANG Fragebogens. Die Frage ob es auch hierunter zu einer Reduktion der Gesamtmortalität kommt, kann zum jetzigen Zeitpunkt noch nicht abschließend beantwortet werden, es sei hier erneut auf die ausstehenden Ergebnisse der CARDIOSA-12 Studie verwiesen.

Die Zungenschrittmachertherapie wird von einem großen Teil der Patienten gut angenommen und die Patienten sind im Allgemeinen mit dem Resultat sehr zufrieden. Dies zeigt sich auch an der guten Therapieadhärenz.

Trotz der erwähnten Limitationen dieser Vorstudie konnten, wie auch in vorausgegangenen größer angelegten Studien, ähnliche Ergebnisse bezüglich der Besserung des AHI-Werts und der mittels ESS-Fragebogen gebesserten Tageschläfrigkeit dokumentiert werden.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass auf diesem Gebiet, wie bereits ausgeführt, weiterer Forschungsbedarf, wünschenswerterweise an größeren Studienpopulationen notwendig ist, um den Begriff der PAP-Intoleranz zu definieren, um somit frühzeitig eine suffiziente Therapie der obstruktiven Schlafapnoe zu gewährleisten. Darüber hinaus sollte der Screeningfragebogen den Eingang in das klinische Setting finden, um so weiter erprobt und regelmäßig re-evaluiert zu werden, um ein gutes Instrument zu Früherkennung von Patienten mit einer PAP-Intoleranz zu haben.

5 Literatur- und Quellenverzeichnis

1. Lyons, M.M., et al., *Global burden of sleep-disordered breathing and its implications*. *Respirology*, 2020. **25**(7): p. 690-702.
2. *UN world population* Available from: <https://population.un.org/wpp/Graphs/DemographicProfiles/Line/900>.
3. Mermigkis, C., I. Bouloukaki, and S.E. Schiza, *Cost-effectiveness of CPAP treatment related to cardiovascular disease in patients with severe OSAS: the Greek experience*. *Sleep Breath*, 2015. **19**(2): p. 737-739.
4. McNicholas, W.T., *Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults*. *Proc Am Thorac Soc*, 2008. **5**(2): p. 154-60.
5. Young, T., et al., *The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults*. *N Engl J Med*, 1993. **328**(17): p. 1230-5.
6. Lee, J.J. and K.M. Sundar, *Evaluation and Management of Adults with Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. *Lung*, 2021. **199**(2): p. 87-101.
7. Young, T., P.E. Peppard, and D.J. Gottlieb, *Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2002. **165**(9): p. 1217-39.
8. Gami, A.S., et al., *Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea*. *Circulation*, 2004. **110**(4): p. 364-7.
9. Dong, J.Y., Y.H. Zhang, and L.Q. Qin, *Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies*. *Atherosclerosis*, 2013. **229**(2): p. 489-95.
10. Heiser, C. and N. de Vries, *Upper Airway Stimulation in Obstructive Sleep Apnea - Best Practices in Evaluation and Surgical Management*. 2022: Springer Nature Switzerland AG 2022.
11. Stowhas, A.C., M. Lichtblau, and K.E. Bloch, *[Obstructive Sleep Apnea Syndrome]*. *Praxis (Bern 1994)*, 2019. **108**(2): p. 111-117.
12. Xanthopoulos, M.S., R.I. Berkowitz, and I.E. Tapia, *Effects of obesity therapies on sleep disorders*. *Metabolism*, 2018. **84**: p. 109-117.
13. Tingting, X., Y. Danming, and C. Xin, *Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018. **275**(2): p. 335-346.
14. *S3-Leitlinie-Schlafbezogene Atemstörungen bei Erwachsenen*. 2017; Available from: https://register.awmf.org/assets/guidelines/063-001I_S3_SBAS_2017-08_2_verlaengert_und_Hinweis_Teil-Aktualisierung_2020-07.pdf.
15. *Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atemstörungen bei Erwachsenen*. 2020; Available from: https://www.dgsm.de/fileadmin/neuigkeiten/2020/S3_SBAS_Teil-Aktualisierung_2020.pdf.
16. *Die Inspire Therapie mit dem Zungenschrittmacher – alle Informationen*. 2023 27.11.2023]; Available from: https://www.inspiresleep.de/zungenschrittmacher/?gclid=EAlaIQobChMI_syTuJH4gAMVFOfmCh0Qsw9HEAAYASAAEgKVQvD_BwE.
17. Fietze, I., et al., *Wenn CPAP nicht genutzt oder nicht vertragen wird – Vorschlag für eine standardisierte Terminologie*. *Somnologie*, 2020. **24**(2): p. 102-105.
18. Fink, G.R.e.a., *SOPs Neurologie* 2018, Georg Thieme Verlag KG.

19. Pack, A.I., *Advances in sleep-disordered breathing*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. **173**(1): p. 7-15.
20. Madkikar, N., S. Pandey, and V. Ghaisas, *Multi Level Single Stage: Barbed Reposition Pharyngoplasty and Nasal Surgery in Treatment of OSA-Our Experience*. Indian J Otolaryngol Head Neck Surg, 2019. **71**(3): p. 309-314.
21. Meliante, P.G., et al., *Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea*. Int J Mol Sci, 2023. **24**(6).
22. Lv, R., et al., *Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome*. Signal Transduct Target Ther, 2023. **8**(1): p. 218.
23. Redline, S., et al., *The familial aggregation of obstructive sleep apnea*. Am J Respir Crit Care Med, 1995. **151**(3 Pt 1): p. 682-7.
24. Gislason, T., et al., *Familial predisposition and cosegregation analysis of adult obstructive sleep apnea and the sudden infant death syndrome*. Am J Respir Crit Care Med, 2002. **166**(6): p. 833-8.
25. Peter, J.H. and H. Peter, *Arousal*, in *Enzyklopädie der Schlafmedizin*, H. Peter, et al., Editors. 2020, Springer Berlin Heidelberg: Berlin, Heidelberg. p. 1-3.
26. Orth, M., et al., [*Estimation of accident risk in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) by driving simulation*]. Pneumologie, 2002. **56**(1): p. 13-8.
27. Lui, M.M., D.C. Lam, and M.S. Ip, *Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder*. Respirology, 2013. **18**(1): p. 39-46.
28. Baguet, J.P., G. Barone-Rochette, and J.L. Pepin, *Hypertension and obstructive sleep apnoea syndrome: current perspectives*. J Hum Hypertens, 2009. **23**(7): p. 431-43.
29. Ismail, K., et al., *OSA and pulmonary hypertension: time for a new look*. Chest, 2015. **147**(3): p. 847-861.
30. Feng, Y., Z. Zhang, and Z.Z. Dong, *Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis*. NPJ Prim Care Respir Med, 2015. **25**: p. 15005.
31. Drager, L.F., V.Y. Polotsky, and G. Lorenzi-Filho, *Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis*. Chest, 2011. **140**(2): p. 534-542.
32. Campos-Rodriguez, F., et al., *Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort*. Am J Respir Crit Care Med, 2013. **187**(1): p. 99-105.
33. Nieto, F.J., et al., *Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study*. Am J Respir Crit Care Med, 2012. **186**(2): p. 190-4.
34. Vasu, T.S., R. Grewal, and K. Doghramji, *Obstructive sleep apnea syndrome and perioperative complications: a systematic review of the literature*. J Clin Sleep Med, 2012. **8**(2): p. 199-207.
35. Mutter, T.C., et al., *A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications?* Anesthesiology, 2014. **121**(4): p. 707-18.
36. Rosslein, M., et al., [*Position Paper: Perioperative Management of Adult Patients with Obstructive Sleep Apnea in ENT Surgery*]. Laryngorhinootologie, 2015. **94**(8): p. 516-23.

37. Benjafield, A.V., et al., *Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis*. *Lancet Respir Med*, 2019. **7**(8): p. 687-698.
38. Young, T., J. Skatrud, and P.E. Peppard, *Risk factors for obstructive sleep apnea in adults*. *JAMA*, 2004. **291**(16): p. 2013-6.
39. Johns, M.W., *A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale*. *Sleep*, 1991. **14**(6): p. 540-5.
40. Farney, R.J., et al., *The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index*. *J Clin Sleep Med*, 2011. **7**(5): p. 459-65B.
41. Abrishami, A., A. Khajehdehi, and F. Chung, *A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea*. *Can J Anaesth*, 2010. **57**(5): p. 423-38.
42. Buysse, D.J., et al., *The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research*. *Psychiatry Res*, 1989. **28**(2): p. 193-213.
43. Netzer, N.C., et al., *Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome*. *Ann Intern Med*, 1999. **131**(7): p. 485-91.
44. Scarlata, S., et al., *Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea*. *J Med Screen*, 2013. **20**(4): p. 220-6.
45. Huang, H., et al., *EEG-Based Sleep Staging Analysis with Functional Connectivity*. *Sensors (Basel)*, 2021. **21**(6).
46. Peppard, P.E., et al., *Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing*. *JAMA*, 2000. **284**(23): p. 3015-21.
47. Isono, S., *Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway*. *Respirology*, 2012. **17**(1): p. 32-42.
48. Lam, B., et al., *Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea*. *Thorax*, 2007. **62**(4): p. 354-9.
49. Singh, A., et al., *A study to estimate prevalence and risk factors of Obstructive Sleep Apnoea Syndrome in a semi-urban Indian population*. *Monaldi Arch Chest Dis*, 2017. **87**(1): p. 773.
50. Force, U.P.S.T. *Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults*. 2022; Available from: <https://jamanetwork.com/journals/jama/article-abstract/2798399>.
51. Cartwright, R.D., *Effect of sleep position on sleep apnea severity*. *Sleep*, 1984. **7**(2): p. 110-4.
52. Wenzel, S., et al., *[Efficacy and longterm compliance of the vest preventing the supine position in patients with obstructive sleep apnea]*. *Laryngorhinootologie*, 2007. **86**(8): p. 579-83.
53. *Somnibel Schlafpositionstrainer*. 2024; Available from: https://loewenstein.shop/homecare_de/somnibel-schlafpositionstrainer.html.
54. Ng, A.T., et al., *Effect of oral appliance therapy on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **168**(2): p. 238-41.
55. Marklund, M., H. Stenlund, and K.A. Franklin, *Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success*. *Chest*, 2004. **125**(4): p. 1270-8.

56. Liu, Y., et al., *Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea*. Am J Orthod Dentofacial Orthop, 2001. **120**(6): p. 639-47.
57. Sullivan, C.E., et al., *Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares*. Lancet, 1981. **1**(8225): p. 862-5.
58. Yamamoto, H., et al., *Long-term effects nasal continuous positive airway pressure on daytime sleepiness, mood and traffic accidents in patients with obstructive sleep apnoea*. Respiratory Medicine, 2000. **94**(1): p. 87-90.
59. McNicholas, W.T., *Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2007. **293**(4): p. R1666-70.
60. Ghrairi, H., et al., *[Adherence to treatment with continuous positive airways pressure]*. Rev Mal Respir, 2018. **35**(5): p. 531-537.
61. Weaver, T.E. and R.R. Grunstein, *Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment*. Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 173-8.
62. Berkani, K. and J. Dimet, *[Acceptability and compliance to long-term continuous positive pressure treatment]*. Rev Mal Respir, 2015. **32**(3): p. 249-55.
63. Abuzaid, A.S., et al., *Meta-Analysis of Cardiovascular Outcomes With Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients With Obstructive Sleep Apnea*. Am J Cardiol, 2017. **120**(4): p. 693-699.
64. Maurer, J.T., *Enzyklopädie der Schlafmedizin - Stimulation des Nervus hypoglossus*.
65. Steffen, A. *Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe – Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC*. 2020; Available from: <https://www.thieme-connect.de/products/ejournals/html/10.1055/a-1327-1343#N10C5E>.
66. Systems, I.M. *Inspire - Patientenhandbuch 2022*; Available from: <https://manuals.inspiresleep.com/content/widgets/manual.php?NTAzfDF8MQ==>.
67. Strollo, P.J., Jr., et al., *Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea*. N Engl J Med, 2014. **370**(2): p. 139-49.
68. Kent, D.T., et al., *Upper Airway Stimulation for OSA: Early Adherence and Outcome Results of One Center*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2016. **155**(1): p. 188-93.
69. Heiser, C., et al., *Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2017. **156**(2): p. 378-384.
70. Huntley, C., et al., *Upper Airway Stimulation for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: An Evaluation and Comparison of Outcomes at Two Academic Centers*. J Clin Sleep Med, 2017. **13**(9): p. 1075-1079.
71. Dedhia, R.C., et al., *Cardiovascular endpoints for obstructive sleep apnea with twelfth cranial nerve stimulation (CARDIOSA-12): Rationale and methods*. Laryngoscope, 2018. **128**(11): p. 2635-2643.
72. Woodson, B.T., et al., *Randomized controlled withdrawal study of upper airway stimulation on OSA: short- and long-term effect*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2014. **151**(5): p. 880-7.

73. Todea, D. and A. Herescu, *Modern and multidimensional approach of sleep apnea as a public health problem*. Clujul Med, 2013. **86**(1): p. 10-5.
74. Somers, V.K., et al., *Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea*. J Clin Invest, 1995. **96**(4): p. 1897-904.
75. Alajmi, M., et al., *Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials*. Lung, 2007. **185**(2): p. 67-72.
76. Halle, T.R., et al., *Surgical Treatment of OSA on Cardiovascular Outcomes: A Systematic Review*. Chest, 2017. **152**(6): p. 1214-1229.
77. Silva, G.E., et al., *Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales*. J Clin Sleep Med, 2011. **7**(5): p. 467-72.
78. Cohen, J., *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences (2nd Edition)*. 1988, New York.
79. Neuhauser, H., R. Kuhnert, and S. Born, *12-Monats-Prävalenz von Bluthochdruck in Deutschland*. 2017, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
80. Busch, M.A. and R. Kuhnert, *12-Monats-Prävalenz einer koronaren Herzkrankheit in Deutschland*. 2017.
81. Rolf, S., W. Motz, and D. Horstkotte, *Neue Daten zur häufigsten Herzrhythmusstörung–Epidemiologie des Vorhofflimmerns*. Der Klinikarzt, 2011. **40**(S 01): p. 7-12.
82. Busch, M.A. and R. Kuhnert, *12-Monats-Prävalenz von Schlaganfall oder chronischen Beschwerden infolge eines Schlaganfalls in Deutschland*. 2017, Robert Koch-Institut, Epidemiologie und Gesundheitsberichterstattung.
83. Zhou, S., et al., *Drug-induced fall risk in older patients: A pharmacovigilance study of FDA adverse event reporting system database*. Front Pharmacol, 2022. **13**: p. 1044744.
84. Müller, M., *Schlafstörungen aus psychiatrischer Sicht*. psychopraxis. neuropraxis, 2022. **25**(1): p. 16-25.
85. Woodson, B.T., et al., *Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes*. Otolaryngol Head Neck Surg, 2018. **159**(1): p. 194-202.
86. *Bevölkerungsstand: Amtliche Einwohnerzahl Deutschlands 2022*. 2023 [18.01.2024]; Available from: <https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Bevoelkerungsstand/inhalt.html>.
87. Chung, F., et al., *STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea*. Anesthesiology, 2008. **108**(5): p. 812-21.

6 Anhang

Epworth-Sleepiness-Scale eigene Darstellung nach Johns MW [39]

Wie leicht fällt es Ihnen, in folgenden Situationen einzuschlafen?

Gemeint ist nicht nur das Gefühl müde zu sein, sondern das wirkliche Einschlafen. Die Frage bezieht sich auf das übliche tägliche Leben der vergangenen Wochen. Auch wenn Sie einige der beschriebenen Tätigkeiten in letzter Zeit nicht ausgeführt haben., versuchen Sie sich vorzustellen, welche Wirkung diese auf Sie gehabt hätten. Wählen sie aus der folgenden Skala die für die entsprechende Frage am besten zutreffende Zahl:

- 0 = würde niemals einnicken
- 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken
- 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken

	0	1	2	3
Beim Sitzen oder Lesen				
Vor dem Fernseher				
Im Kino oder Theater				
Als Beifahrer im Auto				
Beim Hinlegen mittags				
Im Gespräch				
Im Sitzen nach dem Essen				
Im Auto vor dem Rotlicht				

Gesamte Punktzahl=

(auffällig bei ≥ 11)

Abbildung 30 Epworth-Sleepiness-Scale, eigene Darstellung

STOP-BANG eigene Darstellung nach Farney RJ et al. und Chung F et al. [40, 87]

Schnarchen	Schnarchen Sie laut (lauter als Sprechen oder hörbar durch eine geschlossene Tür	Ja	Nein
Müdigkeit	Fühlen Sie sich häufig müde oder schläfrig tagsüber	Ja	Nein
Beobachtung	Hat jemand schon beobachtet, dass Sie im Schlaf aufhören zu atmen	Ja	Nein
Blutdruck	Werden Sie oder wurden sie wegen hohem Blutdruck behandelt	Ja	Nein
BMI	Höher als 35 kg/m ²	Ja	Nein
Alter	Älter als 50 Jahre	Ja	Nein
Halsumfang	Größer als 40cm (bei Frauen), 43cm (bei Männern	Ja	Nein
Geschlecht	Männlich?	Ja	Nein
	Summen		

Abbildung 31 STOP-BANG Fragebogen, eigene Darstellung

Fragebogen PAP-Intoleranz

1) Besteht bei Ihnen eine Maskenundichtigkeit?

Ja Nein

2) Leiden Sie unter Problemen die die Nase und/oder den Nase-/Rachenraum betreffen?

Ja Nein

2a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, kreuzen Sie bitte die bei Ihnen zutreffenden Probleme an:

- verstopfte Nase; laufende Nase; chronischer Schnupfen; am Rachen herunterlaufender Schleim;
- chronisch trockene Nase; gereizte Nase; wunde/blutige Nasenschleimhaut; Fremdkörpergefühl im Hals;
- _____

3) Haben Sie Probleme mit dem Tragekomfort der Schlafmaske?

Ja Nein

3a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, kreuzen Sie bitte die bei Ihnen zutreffenden Probleme an:

- länger bestehende Druckstellen; offene Stellen; juckende Pusteln an der Nase; _____

4) Haben Sie Probleme beim Tragen eines Mund-Nasen-Schutzes/einer FFP2 Maske?

Ja Nein

5) Leiden Sie an Platzangst und/oder Panikattacken unter Ihrer Schlafmaske?

Ja Nein

6) Führt die Nutzung des Gerätes bei Ihnen zu Luftnot/Erstickungsängsten?

Ja Nein

7) Leiden Sie bei Gerätenutzung an Hustenanfällen?

Ja Nein

8) Haben Sie einen Reflux (Rückfluss von Mageninhalt in die Speiseröhre/Sodbrennen) durch die Gerätenutzung entwickelt?

Ja Nein

9) Leiden Sie bei regelmäßiger Gerätenutzung unter wiederkehrenden Augenproblemen?

Ja Nein

9a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, kreuzen Sie bitte die bei Ihnen zutreffenden Probleme an:

Augenreizungen/Bindehautentzündungen; Augentränen;
 _____?

10) Neigen Sie dazu im Schlaf unwillkürliche Handlungen und Bewegungen durchzuführen?

Ja Nein

10a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, kreuzen Sie bitte die sich daraus ergebenden Probleme an:

Abziehen der Maske; Umwicklung des Halses mit dem Schlauch; Abrutschen der Maske aufgrund von Lageveränderungen; unruhiger Schlaf; _____

11) Ergeben sich stark beeinträchtigende Störungen beim Ein- und Durchschlafen durch das Gerät (ohne Bewegungs-/Schlauchprobleme)?

Ja Nein

11a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, kreuzen Sie bitte die sich daraus ergebenden Probleme an:

Motorgeräusch; Pfeifen; Druckaufbau; _____

12) Müssen Sie nachts regelmäßig aufzustehen und haben danach Probleme wieder einzuschlafen?

Ja Nein

12a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, wählen Sie bitte einen oder mehrere der angegebenen Gründe aus:

Gerätenutzungen (Insulinpumpe; Blutzuckermessgerät;
 Cyclus; _____)
 Nächtliches Wasserlassen; _____

13) Ist Ihre Beziehung durch die Maskennutzung beeinträchtigt?

Ja Nein

14) Bestehen bei Ihnen Lebensumstände die die Maskennutzung unmöglich machen?

Ja Nein

14a) Wenn Sie „Ja“ angekreuzt haben, wählen Sie bitte einen oder mehrere der angegebenen Gründe aus:

- Zeitweises Leben ohne Strom; Barttragen; häufiges Reisen;
- _____

Summe der „Ja-Antworten“ im Fragebogen:

(Auffällig bei ≥ 3 Punkten)

Abbildung 32 Fragebogen PAP-Intoleranz

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die mich beim Erstellen meiner Doktorarbeit unterstützt haben.

Ich möchte Herrn Professor Rump meinen aufrichtigen Dank dafür aussprechen, dass er mir die Möglichkeit gegeben hat, diese Dissertation zu verfassen.

Des Weiteren möchte ich mich bei Olga und Christian für all die Unterstützung, die ständige Erreichbarkeit und die schnelle und unkomplizierte Hilfe bei Fragen und Unsicherheiten bedanken! Ohne Euch beide wäre mir die Anfertigung meiner Doktorarbeit nicht gelungen!

Auch gilt ein besonderer Dank meinem „Squat“. Es war mir eine große Freude mit euch zusammen studieren zu dürfen, all die lustigen und konstruktiven Abende haben mir sehr geholfen. Hervorheben möchte ich das offene Ohr und die ständige moralische Unterstützung von Andre, meinem ältesten und besten Freund.

Weiterhin danke ich meinen Eltern mich immer auf meinem Weg unterstützt zu haben und mir so ermöglicht zu haben, meine Ziele im Leben zu verfolgen und auch zu erreichen.

Zu guter Letzt danke ich von Herzen meiner lieben Jessy, Freundin, Lebenspartnerin und auch meiner größten Unterstützerin. Du hast all meine Launen, Hoch- und Tiefpunkte mit mir durchlebt. Zu jeder Zeit hattest du ein offenes Ohr für mich und standest mir immer mit Rat und Tat zur Seite. Auch hast du mich immer nach Kräften unterstützt und mir Kraft und Motivation für das Erreichen meiner Ziele geschenkt! Danke!