

Aus der Klinik für Hals-, Nasen-, und Ohrenheilkunde  
der Universität zu Lübeck  
Direktorin: Prof. Dr. Barbara Wollenberg

# Hypoglossus-Stimulation von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und CPAP-Intoleranz

-

## Über die radiologische Evaluation der Lage der Stimulationselektrode in der Bedeutung für die Zungenbewegung

Inauguraldissertation  
zur Erlangung der Doktorwürde  
der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von  
Anna Sophie Wozny  
aus Hamburg

Lübeck 2019

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Steffen
2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Ansgar Thümen

Tag der mündlichen Prüfung: 30.06.2020

Zum Druck genehmigt: Lübeck, den 30.06.2020

Promotionskommission der Sektion Medizin

# Inhaltsverzeichnis

|  |           |
|--|-----------|
| <b>Abkürzungsverzeichnis .....</b>   | <b>1</b>  |
| <b>Abbildungsverzeichnis .....</b>   | <b>3</b>  |
| <b>1. Einleitung .....</b>   | <b>6</b>  |
| 1.1. Die obstruktive Schlafapnoe.....  | 6         |
| 1.2. Pathophysiologie.....   | 7         |
| 1.3. Prävalenz .....   | 8         |
| 1.4. Folgeerscheinungen.....   | 9         |
| 1.5. Diagnostik .....  | 10        |
| 1.6. Therapien .....   | 11        |
| 1.6.1. Allgemeinmaßnahmen und Gewichtsreduktion.....                                     | 11        |
| 1.6.2. Überdruckbehandlung / Continuous Positive Airway Pressure .....                   | 12        |
| 1.6.3. Unterkieferprotrusionsschienen .....  | 13        |
| 1.6.4. Chirurgische Eingriffe.....   | 14        |
| 1.6.5. Hypoglossusstimulation .....  | 15        |
| 1.7. Klinisch-wissenschaftliche Fragestellung .....                                      | 18        |
| <b>2. Material und Methoden .....</b>  | <b>20</b> |
| 2.1. Studiendesign .....   | 20        |
| 2.2. Indikationsstellung zur Implantation .....  | 20        |
| 2.3. Anatomie .....  | 20        |
| 2.4. Studienablauf .....   | 21        |
| 2.5. Schlafmessung mittels Polygraphie .....   | 23        |
| 2.6. Drug-induced sedation endoscopy (DISE) .....  | 23        |
| 2.7. Epworth Sleepiness Scale (ESS) -Fragebogen.....                                     | 24        |
| 2.8. Zungenbewegungen .....  | 25        |
| 2.9. Verfahren zur Lagebestimmung der Elektroden.....                                    | 26        |
| 2.10. Statistische Methoden .....  | 31        |
| <b>3. Ergebnis .....</b>   | <b>32</b> |
| 3.1. Untersuchungspopulation.....  | 32        |
| 3.2. Korrelation AHI und Zungenbewegung .....  | 34        |
| 3.2.1. AHI kleiner oder gleich 15/h.....   | 34        |
| 3.2.2. AHI kleiner oder gleich 5/h.....  | 35        |
| 3.3. Häufigkeit der Zungenbewegungsmuster.....   | 36        |
| 3.4. Korrelation von Lage und Zungenbewegung.....  | 37        |
| 3.4.1. Erstes Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse distal des Hyoids?<br>..... | 37        |

|   |           |
|---|-----------|
| 3.4.2. Zweites Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse dichter an der Mandibula? ..... | 39        |
| 3.4.3. Drittes Kriterium: Ist die Stimulationshülse steiler als 45° Grad? .....               | 41        |
| 3.4.4. Viertes Kriterium: Erscheinen die Elektrodenkontakte miteinander verschmolzen?.....    | 43        |
| 3.4.5. Fünftes Kriterium: Geht das Kabel lateral oder medial der Elektrodenhülse ab? .....    | 44        |
| 3.4.6. Gesamtergebnisse des Einschätzungsverfahrens .....                                     | 46        |
| 3.5. Interraterreliabilität .....   | 47        |
| <b>4. Diskussion .....</b>  | <b>50</b> |
| 4.1. Untersuchungspopulation.....   | 50        |
| 4.2. Verfahren zur Lagebestimmung .....   | 51        |
| 4.2.1. Verwendung von Röntgenbildern.....   | 51        |
| 4.2.2. Anwendbarkeit und Handhabung.....  | 54        |
| 4.2.3. Erstes Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse distal des Hyoids? .....         | 55        |
| 4.2.4. Zweites Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse dichter der Mandibula? .....    | 58        |
| 4.2.5. Drittes Kriterium: Ist die Stimulationshülse steiler als 45° Grad?.....                | 60        |
| 4.2.6. Viertes Kriterium: Erscheinen die Elektrodenkontakte miteinander verschmolzen?.....    | 61        |
| 4.2.7. Fünftes Kriterium: Geht das Kabel lateral oder medial der Elektrodenhülse ab? .....    | 61        |
| 4.3. Interraterreliabilität .....   | 62        |
| 4.4. Erfassung und Auswertung .....   | 65        |
| 4.5. Gesamtbeurteilung des Einschätzungsverfahrens .....                                      | 66        |
| 4.6. Ausblick.....  | 66        |
| <b>5. Zusammenfassung.....</b>  | <b>67</b> |
| <b>6. Anhang .....</b>  | <b>69</b> |
| <b>7. Literaturverzeichnis .....</b>  | <b>71</b> |
| <b>8. Danksagung .....</b>  | <b>79</b> |
| <b>9. Lebenslauf .....</b>  | <b>80</b> |
| <b>10. Publikationsverzeichnis.....</b>   | <b>81</b> |

## **Abkürzungsverzeichnis**

|              |   |
|--------------|---|
| <b>ap</b>    | anterior-posterior  |
| <b>AHI</b>   | Apnoe-Hypopnoe-Index  |
| <b>AI</b>    | Apnoe-Index   |
| <b>AASM</b>  | American Academy of Sleep Medicine                          |
| <b>BP</b>    | Bilateral Protrusion  |
| <b>BMI</b>   | Body-Mass-Index   |
| <b>CT</b>    | Computertomographie   |
| <b>CPAP</b>  | Continuous Positive Airway Pressure                         |
| <b>CRP</b>   | C-reaktives Protein   |
| <b>DSGM</b>  | Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin |
| <b>DISE</b>  | Drug Induced Sleep Endoscopy                                |
| <b>EEG</b>   | Elektroenzephalographie                                     |
| <b>EKG</b>   | Elektrokardiogramm  |
| <b>EMG</b>   | Elektromyographie   |
| <b>EOG</b>   | Elektrookulographie   |
| <b>ESS</b>   | Epworth Sleepiness Scale                                    |
| <b>HNO</b>   | Hals-Nasen-Ohren  |
| <b>LP</b>    | Left Protrusion   |
| <b>M12</b>   | 12-Monatsnachsorge  |
| <b>MRT</b>   | Magnetresonanztomographie                                   |
| <b>MA</b>    | Mixed Activation  |
| <b>Mm.</b>   | Musculi   |
| <b>M.</b>    | Musculus  |
| <b>N.</b>    | Nervus  |
| <b>N/A</b>   | nicht anwendbar   |
| <b>OCEBM</b> | Oxford Centre for Evidence Based Medicine                   |
| <b>OSA</b>   | Obstruktive Schlafapnoe                                     |
| <b>OSAS</b>  | Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom                            |
| <b>ODI</b>   | Oxygen Desaturation Index                                   |
| <b>PG</b>    | Polygraphie   |
| <b>PSG</b>   | Polysomnographie  |
| <b>RP</b>    | Right Protrusion  |

|             |   |
|-------------|---|
| <b>SPSS</b> | Statistical Package for the Social Sciences |
| <b>UKSH</b> | Universitätsklinikum Schleswig-Holstein     |
| <b>UPS</b>  | Unterkieferprotrusionsschiene               |
| <b>UPPP</b> | Uvulopalatopharyngoplastik                  |
| <b>ZBM</b>  | Zungenbewegungsmuster                       |

## Abbildungsverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Abbildung 1:</b> Beispiel eines CPAP-Geräts mit einer passenden Maske (Mit freundlicher Genehmigung ResMed, Martinsried, Deutschland) .....   | 13 |
| <b>Abbildung 2:</b> Knöcherne Strukturen: Processus Styloideus, Hyoid und Mandibula, sowie M. palatoglossus, M. styloglossus, M. genioglossus und M. hyoglossus. ...   | 16 |
| <b>Abbildung 3:</b> Therapieeinstellungspfad bei der atmungsabhängigen Atemwegsstimulation.....  | 17 |
| <b>Abbildung 4:</b> Laterale Röntgenansicht nach Implantation der Stimulationselektrode. Als knöcherne Orientierungsstrukturen gelten die Mandibula und das Hyoid.....   | 26 |
| <b>Abbildung 5:</b> Erläuterung der Einteilung hinsichtlich einer distalen Lage. Der mittlere Kontakt liegt distal der senkrecht eingezeichneten Hilfslinie nach Implantation in der Röntgenaufnahme.....  | 27 |
| <b>Abbildung 6:</b> Erläuterung der Einteilung hinsichtlich einer Lage dichter zur Mandibula. Der mittlere Kontakt der Stimulationshülse befindet sich näher der Mandibula als zum Hyoid nach Implantation in der Röntgenaufnahme. ....  | 28 |
| <b>Abbildung 7:</b> Erläuterung der Einteilung hinsichtlich der Steilheit der Stimulationshülse von mehr oder weniger 45° Grad. Hier ein Grenzfall zur Entscheidung.....   | 28 |
| <b>Abbildung 8:</b> Erläuterung der Einteilung hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der einzelnen Elektrodenkontakte. Die Elektroden sind hier einzeln sichtbar nach Implantation und können klar voneinander abgegrenzt werden. ....   | 29 |
| <b>Abbildung 9:</b> Erläuterung der Einteilung hinsichtlich eines mehr medialen oder lateralen Verlaufs des Stimulationskabels in Bezug auf die Elektrodenkontakte. Das Kabel verläuft hier lateral. ....  | 30 |
| <b>Abbildung 10:</b> Die Entwicklung von ESS, ODI und AHI vor Implantation sowie zwölf Monate nach Implantation der Hypoglossus-Stimulationselektrode. ....  | 34 |
| <b>Abbildung 11:</b> Auf dem linken Bild ist der N. hypoglossus mit seinen Ästen zu den Muskeln, die für die Protrusion und Retraktion notwendig sind, erkennbar. Die rechte Abbildung zeigt die Position des Cuffs bei einer proximalen beziehungsweise distalen Platzierung. Während die proximale Lage zu einer Aktivierung der vier blau gekennzeichneten Muskeln führt, führt eine distale Lage des Cuffs lediglich zu einer Aktivierung der Protrusoren (grün). (nach Curado et al. 2018)..... | 58 |

## Tabellenverzeichnis

|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 1:</b> Interpretation der Interraterreliabilität anhand der Berechnung von Fleiss-Kappa nach Landis und Koch (1977).....  | 31 |
| <b>Tabelle 2:</b> Werte der Untersuchungspopulation vor Implantation. ....   | 33 |
| <b>Tabelle 3:</b> Anthropometrische Indikatoren und Werte für die Studienkohorte.....  | 33 |
| <b>Tabelle 4:</b> Anzahl der Patienten mit Therapieansprechen 12 Monate (M12) nach Implantation mit Bezug auf die Zungenbewegung bei bipolarer Elektrodenkonfiguration. Für jede einzelne Kategorie wurde Chi <sup>2</sup> -Test berechnet sowie der exakte Test nach Fisher zur Berechnung der Signifikanz..... | 35 |
| <b>Tabelle 5:</b> Beobachtete Zungenbewegungen insgesamt. Numerische Angabe der Anzahl der Patienten mit jeweiliger Zungenbewegung und prozentuale Angabe.....   | 36 |
| <b>Tabelle 6:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das erste Kriterium, einer proximalen oder distalen Lage zum Hyoid, beurteilt durch die Medizinstudentin. ....   | 37 |
| <b>Tabelle 7:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das erste Kriterium, einer proximalen oder distalen Lage zum Hyoid, beurteilt durch den Radiologen.....  | 38 |
| <b>Tabelle 8:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das erste Kriterium, einer proximalen oder distalen Lage zum Hyoid, beurteilt durch den HNO-Arzt. ....   | 38 |
| <b>Tabelle 9:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das zweite Kriterium, einer Lage des mittleren Kontakts näher zur Mandibula oder zum Hyoid, beurteilt durch die Medizinstudentin.....  | 39 |
| <b>Tabelle 10:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das zweite Kriterium, einer Lage des mittleren Kontakts näher zur Mandibula oder zum Hyoid, beurteilt durch den Radiologen. ....  | 40 |
| <b>Tabelle 11:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das zweite Kriterium, einer Lage des mittleren Kontakts näher zur Mandibula oder zum Hyoid, beurteilt durch den HNO-Arzt.....   | 40 |
| <b>Tabelle 12:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das dritte Kriterium, der Steilheit des Cuffs größer/kleiner als einem Winkel von 45° Grad, beurteilt durch die Medizinstudentin. ....  | 41 |



|  |    |
|--|----|
| <b>Tabelle 13:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das dritte Kriterium, der Steilheit des Cuffs größer/kleiner als einem Winkel von 45° Grad, beurteilt durch den Radiologen.....                 | 42 |
| <b>Tabelle 14:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das dritte Kriterium, der Steilheit des Cuffs größer/kleiner als einem Winkel von 45° Grad, beurteilt durch den HNO-Arzt. ....                  | 42 |
| <b>Tabelle 15:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung, bezogen auf das fünfte Kriterium, der Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zum Cuff, beurteilt durch die Medizinstudentin.....                        | 44 |
| <b>Tabelle 16:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung, bezogen auf das fünfte Kriterium, der Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zum Cuff, beurteilt durch den Radiologen. ....                             | 45 |
| <b>Tabelle 17:</b> Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung, bezogen auf das fünfte Kriterium, der Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zum Cuff, beurteilt durch den HNO-Arzt.....                                | 45 |
| <b>Tabelle 18:</b> Bestimmung der Interraterreliabilität anhand von Fleiss und Kappa, Korrelation zwischen den vermuteten positiven Kriterien und der Lagebestimmung durch die unterschiedlichen Rater, als auch der RP und BP. .... | 46 |
| <b>Tabelle 19:</b> Berechnung der Beurteilerübereinstimmungen der fünf Kriterien nach Fleiss-Kappa. ....   | 48 |

# 1. Einleitung

## 1.1. Die obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe zeichnet sich durch Atemaussetzer während des Schlafs aufgrund einer Verlegung der oberen Atemwege aus. Es handelt sich um eine Schlafapnoe, wenn die Atemaussetzer, Apnoen oder Hypopnoe, durch keine anderen Erkrankungen, Medikamente oder Substanzen erklärbar sind. Zu den Leitsymptomen gehören das Schnarchen, ein imperativer Schlafdrang und die Tagesschläfrigkeit.

Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) beschreibt die durchschnittliche Anzahl an Hypopnoen und Apnoen pro Stunde. Unter einer Apnoe versteht man einen Atemstillstand von mindestens zehn Sekunden. Eine Hypopnoe beschreibt eine Abnahme des Atemflusses um mindestens 50%. Zudem muss eine Desoxygenierung von mindestens 4% oder einer Weckreaktion vorliegen. Bei einem vollständigen pharyngealen Kollaps mit Atemstillstand spricht man von einer Apnoe, während bei einer Hypopnoe ein partieller Kollaps vorliegt [36]. Zur Diagnosestellung ist der AHI entscheidend, da der Index eine Objektivierung ermöglicht. Anhand des AHI und einer Zusammenschau der klinischen Symptome und komorbiden Erkrankungen kann der Schweregrad der Erkrankung bestimmt werden [36]. Die Amerikanische Gesellschaft für Schlafmedizin (AASM) unterscheidet zwischen „mild“ (AHI 5-15), „moderate“ (AHI 15-30) und „severe“ (AHI >30) [1].

Der Apnoe-Index (AI) gibt an, wie viele Apnoen durchschnittlich pro Stunde auftreten. Beim Entsättigungsindex (Oxygen Desaturation Index; ODI) handelt sich um ein Maß zur Bestimmung der Sauerstoffentsättigung im peripheren Blut. Eine Entsättigung wurde festgelegt als ein Sauerstoffabfall von  $\geq 4\%$  [60].

## 1.2. Pathophysiologie

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist definiert als obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI von  $>5/h$  und zusätzlichen Symptomen von starker Tagesschläfrigkeit.

In dieser Zeit kommt es zu einer signifikanten Reduktion des Atemflusses. Während der Sauerstoffgehalt im Blut in diesen Phasen fällt (Hypoxämie), nimmt der Kohlenstoffdioxidgehalt im Blut zu (Hyperkapnie) [29]. Die repetitiven Atempausen sind beim OSAS bedingt durch den wiederholten Kollaps der Pharynxmuskulatur.

Der Pharynx ist im Gegensatz zu den anderen Strukturen der oberen Atemwege weder durch Knochen noch durch Knorpel stabilisiert. Zumeist sind Muskeln für seine Durchgängigkeit verantwortlich. Während der Einatmung entsteht ein negativer intraluminaler Druck, der zu einer ausgeprägten Verengung der Atemwege mit partieller oder kompletter Obstruktion führen kann. Hämodynamische Folgen des veränderten intraluminalen Drucks sind ein erhöhter venöser Rückstrom und eine Linksverschiebung des intraventrikulären Septums. Diese führt zu einer verminderten linksventrikulären Füllung und einer Verminderung des Schlagvolumens, sodass synchron zu den Apnoen Blutdruckanstiege und Herzfrequenzerhöhungen zu beobachten sind [5, 53]. Um eine Obstruktion zu verhindern, kontrahieren die Pharynxmuskeln reflektorisch. Ursächlich für den Kollaps sind somit meistens eine Störung der Muskeln der oberen Atemwege, eine veränderte Pharynxanatomie oder eine veränderte reflektorische Empfindlichkeit [33]. Beim Vorliegen einer anatomischen Verengung der oberen Atemwege bedarf es eines höheren negativen intraluminalen Drucks während der Einatmung, um einen Kollaps zu vermeiden und einen adäquaten Luftstrom zu ermöglichen [33].

Erst durch Weckreaktionen, die aufgrund von Hyperkapnie und Hypoxämie ausgelöst werden, setzt die Atmung wieder ein. Die Hypoxämie, Hyperkapnie und der damit einhergehende erhöhte Atemreiz führen zu einer Aktivierung des zentralen Nervensystems. Die Muskeln öffnen den Atemweg und ermöglichen eine stabile Atmung. Aufgrund dieser Weckreaktionen kommt es zu einer Veränderung der Schlafarchitektur. Während Traum- und Tiefschlafphasen abnehmen, nehmen die leichten Schlafphasen relativ zu [2].

### 1.3. Prävalenz

Das OSAS ist ein weltweit häufig auftretendes Krankheitsbild. Schätzungsweise sind in den USA 13% der Männer sowie 6% der Frauen im Alter zwischen 30 und 70 Jahren betroffen [41]. In der Altersgruppe der 30 bis 49-Jährigen sind etwa 10% der Männer sowie 3% der Frauen von einem OSAS betroffen, wohingegen der Anteil in der Altersgruppe der 50 bis 70-Jährigen auf 17% bei den Männern und 9% bei den Frauen zunimmt [41]. Besonders häufig kann das OSAS bei übergewichtigen Männern ab dem mittleren Alter beobachtet werden [50]. Aufgrund des zunehmenden Übergewichts der Bevölkerung sowie des ansteigenden Bevölkerungsalters nimmt auch die Prävalenz stetig zu [64]. Schätzungen sprechen für einen Anstieg der Inzidenz des Krankheitsbildes zwischen 14% und 55% in den letzten 20 Jahren [41].

Verschiedene Faktoren sind prädisponierend für das OSAS. Bei 60% aller betroffenen Patienten wird ein Übergewicht beobachtet [3]. Zudem spielen Alkoholkonsum, aufgrund seiner muskelrelaxierenden Wirkung und analog Medikamente wie Opiate oder Benzodiazepine eine wesentliche Rolle. Neuromuskuläre Erkrankungen, anatomische Besonderheiten wie zum Beispiel vergrößerte Gaumenmandeln oder eine Retrognathie und eine Höhenlage über 1000m können ebenfalls prädisponierende Faktoren sein [3].

Bei Männern mit Herzinsuffizienz ist der stärkste Risikofaktor für die Entwicklung einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) das Übergewicht, definiert als ein Body-Mass-Index (BMI)  $> 30 \text{ kg/m}^2$ . Hingegen konnte bei Frauen kein signifikanter Zusammenhang zwischen der Entwicklung einer OSA und dem Gewicht festgestellt werden [54]. Bei Frauen mit Herzinsuffizienz war das Alter der wichtigste Risikofaktor für die Entwicklung einer OSA [54].

#### **1.4. Folgeerscheinungen**

Bedingt durch die Weckreaktionen während des Schlafens und der vermehrten Atemanstrengung aufgrund der wiederholten Obstruktion der oberen Atemwege, kann eine ausgeprägte Tagesmüdigkeit beobachtet werden. Diese ist neben des Schnarchens eines der wichtigsten Symptome des OSAS und prädisponierend für Verkehrsunfälle, zwischenmenschliche Probleme, eine reduzierte Produktivität und einen psychosozialen und kognitiven Abbau [13]. Es konnte nachgewiesen werden, dass das Risiko für Verkehrsunfälle um das Fünffache erhöht ist, wenn das OSAS unbehandelt bleibt [7].

Außerdem können Persönlichkeitsveränderungen (28% bis 51%), Libidoverlust und Impotenz (31% bis 47%), morgendliche Kopfschmerzen (24% bis 39%), Enuresis (3% bis 30%) und eine morgendliche Übelkeit (2% bis 9%) beim OSAS beobachtet werden [3]. Insgesamt kann es bei einer OSA zu einer Abnahme der Lebensqualität und Zunahme des Risikos für kardiovaskuläre und metabolische Erkrankungen kommen [30].

In mehreren Studien konnte beobachtet werden, dass eine unbehandelte OSA zu einer erhöhten Inzidenz der koronaren Herzkrankheit, der arteriellen Hypertonie, des Diabetes mellitus und von Schlaganfällen führen kann [32, 45, 64, 68]. Das OSAS führt zu einer chronisch intermittierenden Hypoxämie, sodass das vaskuläre Mikromilieu gestört wird und eine endotheliale Dysfunktion resultiert. Die endotheliale Dysfunktion stellt eine der Hauptrisikofaktoren kardiovaskulärer Erkrankungen dar. Bereits 1972 wurde eine Kausalität zwischen OSA und arterieller Hypertonie erstmals belegt [10]. Zahlreiche Untersuchungen haben bereits ergeben, dass das OSAS mit der arteriellen Hypertonie in Zusammenhang steht [26, 42]. Bei 35 bis 80% der OSA-Patienten lässt sich eine arterielle Hypertonie nachweisen [40]. Auch in den Leitlinien der Deutschen Hochdruckliga wird die Schlafapnoe zu einem Risikofaktor der arteriellen Hypertonie gezählt. In einer Meta-Analyse konnte gezeigt werden, dass Patienten mit einer mittelgradigen Schlafapnoe ein um ca. 2,5-fach erhöhtes Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen aufweisen [16]. Das relative Risiko für eine koronare Herzerkrankung ist bei Schlafapnoe um 27% und für eine Apoplexie um 58% erhöht [51]. Insgesamt nehmen kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität durch das Bestehen einer Schlafapnoe beachtlich zu [11].

Die koronare Herzerkrankung, Herzrhythmusstörungen sowie eine Rechts- und Linksherzhypertrophie zählen zu den kardialen Erkrankungen, die häufig mit einem OSAS assoziiert sind. Auch eine pulmonale Hypertonie sowie Nierenfunktionsstörungen können in Zusammenhang mit einer Schlafapnoe beobachtet werden [55]. Weiterführend konnte ein erhöhter C-reaktiver-Protein (CRP)-Spiegel bei Patienten mit OSAS beobachtet werden [52]. Der CRP-Wert besitzt eine hohe Spezifität und Sensitivität bei der Erkennung akuter und chronischer Entzündungen und gilt ebenfalls als Marker für ein gesteigertes kardiovaskuläres Risiko [43].

Der genaue Pathomechanismus des OSAS sowie kardiovaskuläre und metabolische Folgeerkrankungen sind bislang nicht vollständig verstanden. Man geht von einem multifaktoriellen Zusammenspiel zwischen einer erhöhten Sympathikusaktivität, endothelialer Dysfunktion, systemischer Entzündungsreaktion, metabolischer Dysregulation und Hyperkoagulabilität aus [55].

### **1.5. Diagnostik**

Zur Diagnostik eines OSAS ist zunächst die Eigen- als auch Fremdanamnese entscheidend. Betroffene Patienten berichten häufig von einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit und Leistungsminderung, während der Bettpartner lautes Schnarchen oder Atemaussetzer wahrnimmt. Berichtet der Patient von morgendlichen Kopfschmerzen, Potenzstörungen, Enuresis oder Übelkeit, so können auch dies Hinweise für das Vorliegen einer Schlafapnoe sein [3]. Bei der körperlichen Untersuchung wird zur Feststellung einer Adipositas der BMI bestimmt. Außerdem sollte auf oropharyngeale Engen, Behinderungen der Nasenatmung sowie kraniofaziale Anomalien geachtet werden. Zum Ausschluss von Differentialdiagnosen können weiterführend eine Lungenfunktionsprüfung, ein Röntgen-Thorax, eine Blutgasanalyse, Langzeit- Elektrokardiogramm (EKG), sowie Blutdruckmessungen in Ruhe und Belastung und eine allgemeine laborchemische Untersuchung des Blutbildes inklusive Schilddrüsenwerten erfolgen. Die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) gilt als Standardmethode zur Detektion von verschiedenen schlafbezogenen Atmungsstörungen. Im Sinne der Stufendiagnostik ist zumeist eine Polygraphie (PG) vorgeschaltet. Die PG zeichnet den Atemfluss, die Atmungsanstrengung, Körperlage, Sauerstoffsättigung,

Herzfrequenz und Körperlage auf. Ein wesentlicher Unterschied zur PSG ist, dass keine Elektroenzephalographie (EEG) oder Elektromyographie (EMG) zum Beispiel des Musculus mentalis aufgezeichnet wird. Daher ist keine fundierte Aussage zur Frage Wachheit oder Schlaf beziehungsweise zu Schlafstadien mittels PG möglich [36]. Bei der PSG erfolgt ein EEG, eine Elektrookulographie (EOG) zur Bestimmung der Augenbewegungen, ein EKG zur Überwachung der Herzfunktion als auch ein EMG des M. mentalis zur Bestimmung des Muskeltonus am Kinn. Außerdem werden eine transkutane, pulsoxymetrische Bestimmung der Sauerstoffsättigung sowie die Erfassung des Atemflusses oral und nasal anhand eines Thermistors und einer Nasensonde durchgeführt. Atemanstrengungen an Thorax und Abdomen können mittels Messaufnehmern an Dehnungsgürteln registriert werden. Um auch Hypoventilationen erkennen zu können, kann außerdem die Kohlenstoffdioxidkonzentration kontinuierlich bestimmt werden. Zur Registrierung von Bewegungen oder Mundöffnungen findet eine Videoaufzeichnung statt. Außerdem wird anhand von Lagesensoren am Thoraxgurt die Körperposition bestimmt. Das EMG gibt Hinweise auf Körperbewegungen. Physiologische Parameter werden mittels der PSG bei Schlafstörungen festgestellt und anhand dessen ein Schweregrad bestimmt [36]. Die Auswertung erfolgt nach Abgabe des Geräts durch das entsprechende Fachpersonal.

## **1.6. Therapien**

### **1.6.1. Allgemeinmaßnahmen und Gewichtsreduktion**

Eine Veränderung des Lebensstils stellt eine wichtige supportive Therapiemöglichkeit zur Behandlung des OSAS dar. Die Gewichtsreduktion ist besonders bei adipösen Patienten von Bedeutung. Eine Reduktion des AHI um 50% kann durch eine Abnahme des Gewichts um 10% bis 15% des ursprünglichen Gewichts erzielt werden [71]. Außerdem wird empfohlen, keinen Alkohol mehr zwei Stunden vor dem Schlafengehen zu konsumieren und auf Sedativa sowie Nikotin zu verzichten [64]. Bezüglich der Schlafposition wird empfohlen, die Rückenlage zu meiden, da diese aufgrund der Schwerkraft einen Kollaps des Pharynx begünstigt. Etwa 56% der Patienten hat eine von der Lage abhängige OSA [44]. Zur Vermeidung der Rückenlage können Lagetraining oder konstruierte Hilfsmittel hilfreich sein, solange die Schlafqualität erhalten bleibt und nicht auch in Seitenlage Atmungsstörungen vorkommen.

### **1.6.2. Überdruckbehandlung / Continuous Positive Airway Pressure**

Der Goldstandard zur Therapie des OSAS ist die Überdruckbehandlung/ Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) (**Abbildung 1**). Der kontinuierliche Überdruck verhindert die Obstruktion, indem die nasopharyngealen Atemwege offengehalten werden. Man spricht auch von einer pneumatischen Schienung durch den Überdruck. Das Ziel der Behandlung ist es Atemstörungen zu senken, um kardiovaskuläre Risiken zu reduzieren [34]. Jedoch ist die Compliance eingeschränkt. Nur wenige Patienten nutzen CPAP über die gesamte Schlafdauer, sodass viele Patienten unzureichend behandelt werden [59]. Ein schlechter und unzureichender Sitz der Maske, Engegefühl oder ein Fremdkörpergefühl können zu einem Gefühl von Unbehagen führen und stellen ein häufiges Problem dar [27]. Heutzutage kann jedoch durch die große Bandbreite an Maskentypen und Größen bis hin zur Individualmaske diese Problematik teilweise abgemildert werden. In der Regel wird die Verwendung einer Nasenmaske angestrebt. Im Falle einer Atmung durch den Mund kann eine Mund-Nasen-Maske verwendet werden. Der Vorteil dieser Maske ist, dass sie zusätzlich neben der Nase auch den Mund abdichtet. Zudem gilt es den Beatmungsdruck korrekt anzupassen. Während bei zu niedrigen Drücken weiterhin Obstruktionen auftreten, führen unnötig hohe Drücke zu Blähbauchgefühlen und vermehrten Maskenleckagen. Weitere Nebenwirkungen der CPAP Therapie können Mundtrockenheit, Hautirritationen sowie Kopfschmerzen sein [59]. Bei einem Vergleich mehrerer Studien konnte gezeigt werden, dass bei 74% bis 94% der Patienten der AHI bei Ausgangs- AHI-Werten zwischen 18/h und 40/h auf 2,4/h bis 8,0/h nach Anwendung einer CPAP-Therapie gesenkt werden konnte [35]. Ferner konnte in einer Metaanalyse aus 36 randomisierten klinischen Studien sowohl eine Verbesserung der subjektiven und objektiven Tagesschläfrigkeit, eine Verbesserung der Lebensqualität als auch eine Absenkung des diastolischen und systolischen Blutdrucks in der 24-Stunden Messung im Vergleich zur Kontrollgruppe nachgewiesen werden [19]. Des Weiteren konnte eine verbesserte Schlafarchitektur mit einem geringeren Anteil von leichten Schlafphasen, einer Zunahme von Tiefschlafphasen und eine Abnahme der Weckreaktionen nachgewiesen werden [37]. Bei der CPAP-Therapie handelt es sich lediglich um eine symptomatische Therapie, da bei Therapieunterbrechung mit einem erneuten Auftreten von Apnoen und Hypopnoen zu rechnen ist.





**Abbildung 1:** Beispiel eines CPAP-Geräts mit einer passenden Maske (Mit freundlicher Genehmigung ResMed, Martinsried, Deutschland)

### 1.6.3. Unterkieferprotrusionsschienen

Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) bewirken eine Verlagerung des Unterkiefers nach vorne, sodass der Retrolingualraum vergrößert und somit die anatomische Pharynxenge verringert wird. Anhand der mechanischen Öffnung der Atemwege nimmt der Atemwegswiderstand ab. Es konnte bei 42% der mit UPS behandelten Patienten eine Senkung des AHI unter fünf Apnoen pro Stunde beobachtet werden [18]. Langzeitdaten zeigen, dass die Therapieadhärenz von UPS über der von CPAP liegt. Allerdings variieren die Daten beachtlich [39].

Die Empfehlung für UPS gilt vor allem bei einem milden bis moderaten OSAS und CPAP-Intoleranz [31]. Als prognostisch gut gilt eine fehlende Adipositas. Dies spiegelt sich auch in der aktuellen S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und -medizin (DGSM) wieder [36]. Wie auch CPAP ein dauerhaft zu nutzendes Hilfsmittel ist, gilt dieses analog zur UPS. Entscheidend gerade bei grenzwertig gutem Zahnstatus ist die technische Ausführung der Schiene, ihre Anpassung und regelmäßige Kontrolle bezüglich Zahnfehlstellungen, Okklusionsstörungen oder auch Kiefergelenksproblemen. Ein teil- oder gar vollprothetischer Zahnersatz wird als Kontraindikation betrachtet.

#### **1.6.4. Chirurgische Eingriffe**

Zu den möglichen chirurgischen Eingriffen gehören Nasenoperationen, Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP), Umstellungsosteotomien des Kiefers, Tonsillektomien sowie die Tracheotomie [14, 36, 67].

Rhinochirurgische Maßnahmen wie Nasenseptumplastiken oder Muschelverkleinerungen können zwar die Tagesbefindlichkeit bei parallel bestehender Nasenatmungsbehinderung verbessern, allerdings haben diese Eingriffe allein kaum einen Nachweis zur Schweregradsenkung des OSAS erbracht [56, 67].

Als klassisches Verfahren gilt die UPPP mit Tonsillektomie mit ihren verschiedensten Modifikationen [67]. Für das Verfahren der Entfernung der Mandeln mit Gaumensegelraffung gibt es mittlerweile auch prospektive Multizenterstudien, in denen gegenüber einem unbehandelten Kontrollarm eine signifikante Senkung des Schweregrads erreicht wurde [6, 56]. Etwa zwei Drittel der operierten Patienten bedurften keiner weiteren Therapie [56]. Aktuell liegt für dieses Verfahren der höchste Evidenzgrad Level Ia vor [62].

Weniger Evidenz haben Zungengrundeingriffe, bei denen durch Radiofrequenztechniken, Laserchirurgie oder Anschlingen des Zungenbeins in Richtung Kinn (Hyoidsuspension) eine Weitung am Zungengrund erreicht werden soll [36, 67]. Bei diesen Eingriffen ist neben der Nachblutung auch eine Verlegung der Atemwege durch Schwellungen unbedingt zu beachten, wodurch eine besondere Sorgfalt bei der Patientenauswahl und ein ausführliches Aufklärungsgespräch dringlich erforderlich sind. Um den multilokulären Kollaps vorzubeugen ist als Zweitlinienverfahren bei Versagen konservativer Therapien ebenso eine invasive Multi-Level-Chirurgie möglich. Diese beinhaltet sowohl eine Operation am Zungengrund oder Hypopharynx mit mindestens einer Operation an Weichgaumen oder Tonsille [67]. Diese Zweitlinienverfahren gelten für Patienten bei denen eine Beatmungstherapie nicht mehr möglich ist (Oxford Centre for Evidence Based Medicine (OCEBM) -Empfehlungsgrad B) [67]. Die Ansprechrate wird mit 50 bis 70% in der Literatur angegeben [36].

Umstellungsosteotomien des Unterkiefers erzielen insgesamt gute klinische Ergebnisse. Da es sich bei diesen Eingriffen um lange invasive Operationen handelt und bei vorhandenen Zähnen sich nicht selten mehrmonatige kieferorthopädische Maßnahmen anschließen, entscheiden sich nicht viele Betroffene für dieses

Verfahren im klinischen Alltag. Nur bei 13% der operativ behandelten Patienten wird der AHI unter fünf gesenkt [18]. Somit unterliegt die chirurgische Therapie sowohl der UPS mit einer Senkung des AHIs unter fünf bei 42% als auch der CPAP Therapie mit 72% [18].

### **1.6.5. Hypoglossusstimulation**

Nach dem Versagen einer CPAP-Behandlung stellt die Hypoglossus-Stimulation im Sinne einer Zweitlinientherapie eine effektive Methode zur Behandlung eines OSAS dar. Auch bei einer der ersten Versuche zur unilateralen Stimulation des Nervus (N.) hypoglossus konnte bereits das Potenzial der Therapie aufgezeigt werden [50]. Es kam zu einer Abnahme der Apnoen, des AHIs und einer Reduktion der Enttächtigungen. Außerdem konnte ein tieferer Schlaf in den Non-REM-Phasen beobachtet werden. Nebenwirkungen traten nicht auf [50]. In einer Phase III-Multizenterstudie mit anschließender randomisierter Kontroll-Substudie konnte bei gut zwei Drittel der Patienten durch eine Stimulation eine Verbesserung der Lebensqualität, eine Abnahme der Tagesmüdigkeit sowie eine Beseitigung der Atemaussetzer gezeigt werden [60]. Patienten mit einem BMI <32kg /m<sup>2</sup>, AHI <50 und nach Ausschluss eines vollständigen konzentrischen retropalatalen Kollaps in der Endoskopie in Sedierung wurden in die Studie eingeschlossen [60]. Auch aufgrund dieser Daten wurde im April 2014 die Therapie durch die U.S. Food and Drug Administration anerkannt [21].

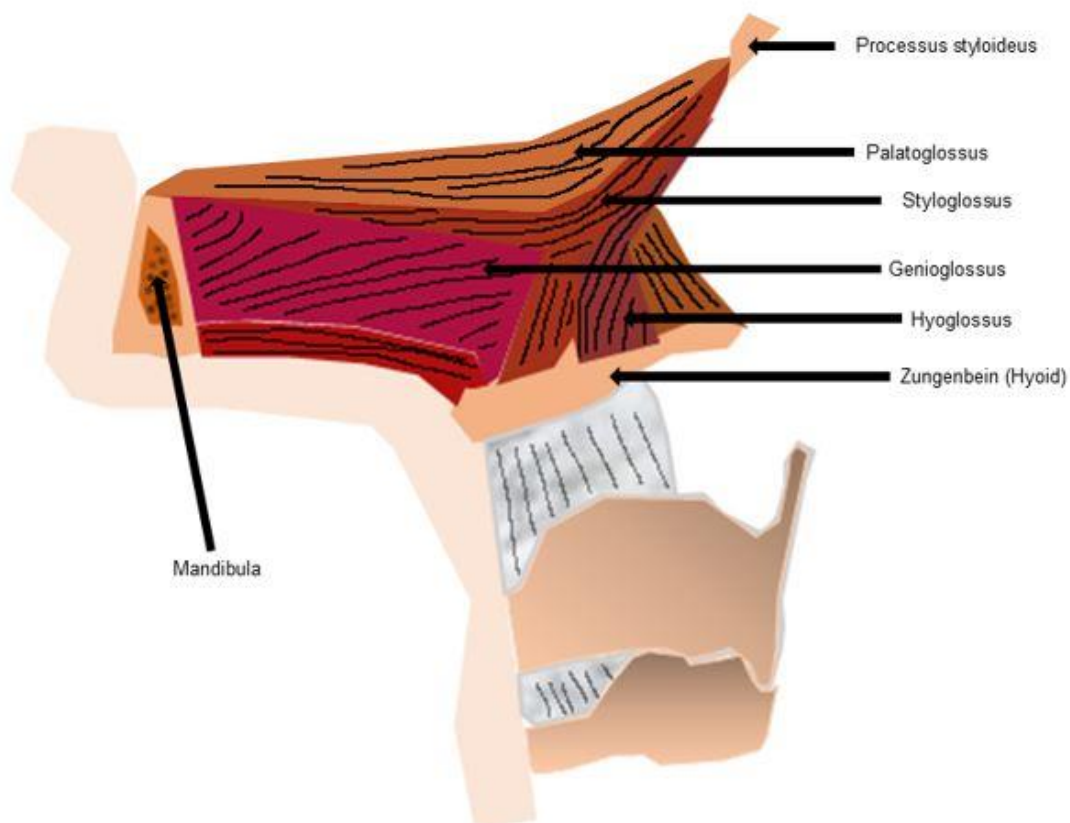
Aktuell sind zwei Systeme (ImThera®, Inspire®) der Hypoglossusnerv-Stimulation in Deutschland erhältlich, um eine Obstruktion zu verhindern. Die beiden zugelassenen Systeme unterscheiden sich in ihrer Funktionsweise. Bei dem „Upper Airway Stimulation System“ (Inspire®) findet die Stimulation atmungsabhängig statt, sodass nur die Nervenäste des Hypoglossus während der Inspiration selektiv stimuliert werden, die zu einer Protrusion der Zunge führen [24, 65]. Außerdem wird das „Palatoglossus-Coupling“ ausgelöst. Hierbei kommt es zu einer Öffnung auf Weichgaumenebene. Der M. palatoglossus ist für die muskuläre Kopplung von Zungenbasis und Velopharynx verantwortlich [20]. Bei einer Protrusion der Zunge wird auch der M. palatoglossus nach vorne gezogen, sodass sich die velare Ebene öffnet.

Bei dem „Targeted Hypoglossus Stimulation System“ (ImThera®) findet hingegen eine kontinuierliche, aber atmungsunabhängige Stimulation des proximalen N.

hypoglossus statt. Diese führt zu einer Versteifung der oberen Atemwege und verhindert somit das Kollabieren der oberen Atemwege [46].

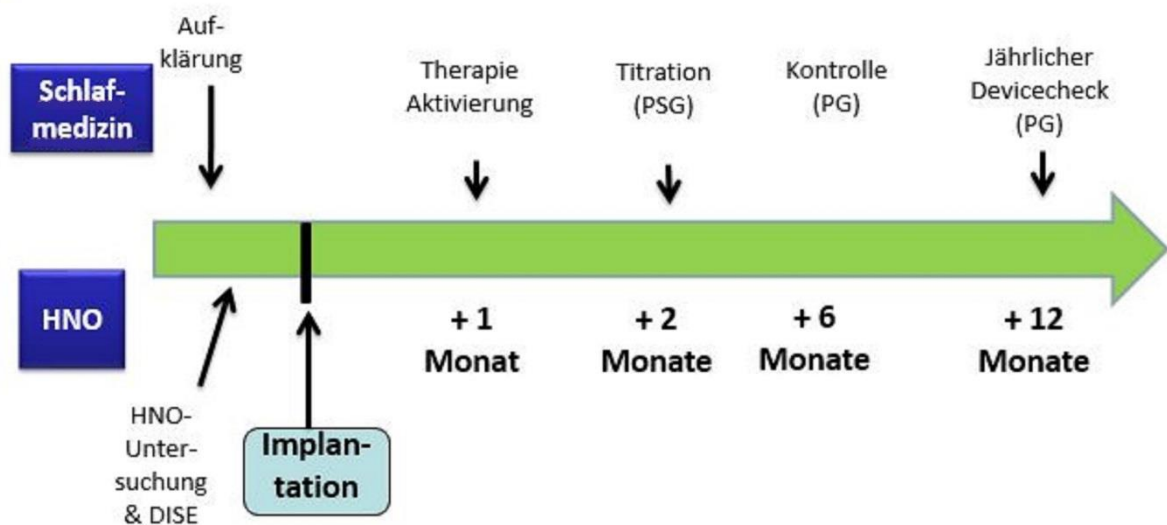
Die sorgfältige Nervidentifikation ist bei der oberen Atemwegsstimulation mit Atmungserkennung entscheidend, da die korrekte Stimulation der Protrusionsfasern sowohl zur Aufhebung der Zungengrundobstruktion führt als auch eine Weichgaumenöffnung bewirkt.

Der N. hypoglossus innerviert sowohl die Außenmuskeln der Zunge, die am Skelett ansetzen, als auch die Binnenmuskulatur. Während die Außenmuskeln für die Zungenbewegung zuständig sind, dient die Binnenmuskulatur der Verformung der Zunge. Der Musculus (M.) hyoglossus und M. styloglossus ziehen die Zunge nach hinten unten beziehungsweise hinten oben, während die Musculi (Mm.) genioglossus und geniohyoideus, sowie die horizontalen und die querverlaufenden Fasern eine Protrusion der Zunge bewirken (**Abbildung 2**). Die transversen und vertikalen Muskelfasern unterstützen die Formfestigkeit der Zunge [17, 21].



**Abbildung 2:** Knöchernen Strukturen: Processus styloideus, Hyoid und Mandibula, sowie M. palatoglossus, M. styloglossus, M. genioglossus und M. hyoglossus.

Wünschenswert ist die selektive Stimulation der Nervenfasern, die für die Protrusion und Festigkeit der Zunge verantwortlich sind unter Ausschluss der Fasern für die Retraktion der Zunge. Die Stimulation der Nervenfasern für das Zurückziehen der Zunge erhöht hingegen die Kollapsneigung des Pharynx. Die Protrusion einer steifen Zunge führt zu einem besseren Ergebnis hinsichtlich des Atemstroms [21]. Die obere Atemwegsstimulation besteht aus mehreren Therapieabschnitten: Patientenselektion inklusive Schlafendoskopie, Implantation, Aktivierung und mehrschrittiger Therapieeinstellung und –kontrolle (**Abbildung 3**).



**Abbildung 3:** Therapieeinstellungspfad bei der atmungsabhängigen Atemwegsstimulation.

Vier Wochen nach der Operation wird mit der Erstaktivierung die Schwelle festgestellt, bei welcher der Patient eine Sensation wie beispielsweise Kribbeln an der Zunge spürt. Die Schwelle wird bei einer sichtbaren Bewegung an die Frontzahnreihe heran detektiert. Letztere, die als Funktionswert titulierte Impulsstärke, dient als Beurteilungsmaß, wenn die Zungenbewegung beurteilt wird. Außerdem wird die Impulsschwelle getestet, die eine maximal tolerierbare Belastung darstellt, was als Unbehaglichkeitsschwelle bezeichnet wird [61]. Am Ende der Erstaktivierung wird die patienteneigene Fernbedienung so eingestellt, dass der Patient sich an diesen Impuls im Bereich des Funktions- bis Unbehaglichkeitsbereiches gewöhnen kann. Weitere vier Wochen später erfolgt eine polysomnographische Feinjustierung, die weitere technische Details berücksichtigt wie die Kongruenz zwischen Inspiration und Stimulation und

Elektrodenkonfiguration. Das System detektiert die Inspiration und führt eine Stimulation während der Inspirationsphase aus, sodass ein Kollaps der Atemwege verhindert werden kann. Es kann eine individuelle Startverzögerung festgelegt werden. Erst nach dieser Zeit beginnt die Stimulation des N. Sechs und zwölf Monate nach Implantation erfolgt eine klinische und polygraphische Kontrolle. Anschließend wird alljährlich eine Visite zur Schrittmacherkontrolle empfohlen, um die Einstellung gegebenenfalls anzupassen und zudem die Ladung der eingesetzten Batterie mit einer abgeschätzten Laufleistung von etwa 8 bis 10 Jahren zu prüfen. Es konnte beobachtet werden, dass sich die Zungenbewegung bei Stimulation innerhalb des ersten Jahres nach Implantation noch häufig ändern kann und zwar eher von einem bilateralen Vorschub zu einer Linksabweichung [58].

### **1.7. Klinisch-wissenschaftliche Fragestellung**

2016 gelang es in einer Studie mit vierzehn Patienten nachzuweisen, dass verschiedene Zungenbewegungen postoperativ bei Stimulation des N. hypoglossus unterschiedliche Effekte auf den AHI haben [20]. Der durchschnittliche AHI konnte von 32,5 +/- 14,2/h vor Operation auf 17,9 +/- 23,3/h nach zwei Monaten und auf 14,1 +/- 19,8/h nach sechs Monaten gesenkt werden. Zungenbewegungen nach bilateral (BP) oder nach links (right protrusion/ RP) bei Stimulation des N. hypoglossus wiesen die größten Reduktionen des AHI auf und waren mit einem besseren postoperativen Ergebnis verbunden [20]. Eine RP oder BP tritt häufig bei einer Platzierung des Cuffs, der Hülse mit der Stimulationselektrode, distal des N. hypoglossus auf. Die Platzierung des Cuffs sollte daher distal erfolgen, sodass eher die medialen, Protrusion bewirkenden Nervenfasern des N. hypoglossus, einbezogen werden, die die obliquen und horizontalen Fasern des M. genioglossus sowie die intrinsischen transversen und horizontalen Muskeln innervieren[20]. Die Lage des Cuffs der Stimulationselektroden, der um Anteile des N. hypoglossus liegt, ist somit entscheidend für das klinische Ergebnis und für die möglicherweise eher komplexe technische Einstellung im postoperativen Verlauf. Mithilfe der atemsynchronen Stimulation (Fa. Inspire® Medical) können fünf verschiedene Elektrodenkonfigurationen erzeugt werden, von denen die sogenannte bipolare Konfiguration ein sehr umschriebenes, kleines Stromfeld an den Protrusionsfasern ohne Streuwirkung auf etwaige Nervenfasern, gegebenenfalls mit

Retraktionswirkung, bewirkt. In einer vorangegangenen bizenrischen Studie konnte gezeigt werden, dass sich nicht nur die Elektrodenkonfiguration auf das resultierende Zungenbewegungsmuster auswirkt, sondern auch unter Beibehaltung der bipolaren Konfiguration der zeitliche Verlauf - hier zwischen Erstaktivierung vier Wochen postoperativ und zwölf Monate später. In mehr als der Hälfte der Patienten werden Zungenbewegungsänderungen über zwölf Monate vermutet [58]. Letzteres kann durch subtile Nervbeeinträchtigungen während der Implantation verursacht sein als auch durch eine veränderte Stromleitung des allmählich reifenden Narbengewebes zwischen Nervenfasern und Stimulationselektrode [58].

Aus dem Vorangeschriebenen wird deutlich, dass die Zungenbewegung ein entscheidender Faktor für ein Therapieansprechen ist und die Zungenbewegung wesentlich durch die Position des Stimulationscuffs an den Protrusionsfasern des N. hypoglossus bestimmt wird. Bislang gibt es kein einheitliches Verfahren zur Beschreibung der Lage des Cuffs nach Implantation.

Ziel dieser Arbeit ist es die Lage des Cuffs anhand eines neu entwickelten Einschätzungssystems im Röntgenbild reproduzierbar zu beschreiben und dabei insbesondere die Interraterreliabilität zu berücksichtigen. Des Weiteren soll in dieser Arbeit geprüft werden, ob die Zungenbewegung bei Stimulation des N. hypoglossus in bipolarer Elektrodenkonfiguration zwölf Monate nach Operation im Zusammenhang mit der Cuffposition steht. Auf diese Weise könnten, trotz guter intraoperativer Befunde, eventuell frühzeitig kritische Patientenverläufe identifiziert werden, die eine intensivere Aufmerksamkeit während der Therapieeinstellung bedürfen. Dieses hat zunehmende Bedeutung in den Zeiten, in denen die Therapieeinstellung und Nachsorge nicht unbedingt im Implantationszentrum durchgeführt wird.

## **2. Material und Methoden**

### **2.1. Studiendesign**

Bei dieser Studie handelt es sich um eine retrospektive Untersuchung, da die Röntgenbilder und die meisten Nachsorgeergebnisse zu Untersuchungsbeginn bereits vorlagen.

Eine Genehmigung durch die Ethikkommission ist erfolgt (AZ 17-300A) als Anzeige einer retrospektiven Auswertung.

### **2.2. Indikationsstellung zur Implantation**

Die Indikation zur Implantation wurde bei Versagen der Überdrucktherapie und fehlender Compliance bezüglich der CPAP-Therapie gestellt. Bedingungen für eine Teilnahme an der Studie waren außerdem ein nachgewiesener AHI größer oder gleich 15/h, sowie unter 65/h, zentraler AI kleiner 25% des totalen AI, ein Alter über 18 Jahre sowie der Ausschluss eines komplett konzentrischen Kollaps am Weichgaumen in einer Videoendoskopie unter Sedierung, gemäß dem europäischen Positionspapier für die Drug-induced sedation endoscopy (DISE) [15]. Da auch Einzelfallgenehmigungen bei Patienten mit Adipositas Grad II der WHO vorlagen, waren entgegen der Ausschlusskriterien der deutschen Postmarketstudie als Markteinführungsstudie (Phase IV) auch Kandidaten mit einem BMI über 35 kg/m<sup>2</sup> berücksichtigt worden [25, 57].

### **2.3. Anatomie**

Der N. hypoglossus ist ein somatoafferenter Nerv, der die gesamte Zungenmuskulatur versorgt. Er tritt aus dem Canalis nervi hypoglossi aus und verläuft im Bogen durch das Trigonum caroticum. Das Trigonum caroticum liegt zwischen dem M. sternocleidomastoideus, dem M. digastricus und dem oberen Bauch des M. omohyoideus. Anschließend gelangt er kranial des Hyoids zur Zunge.

Bei der Implantation wird die optimale Position des Stimulationscuffs mittels Neuromonitoring identifiziert. Bei der hier verwendeten Upper Airway Stimulation besteht die Stimulationselektrode aus drei Kontakten, die eine Stimulation über verschiedene Vektoren ermöglichen. Die Stimulationshülse wird distal auf dem N.



hypoglossus platziert. Da möglichst nur die Nervenäste stimuliert werden sollten, die zu einer Protrusion der Zunge führen, müssen intraoperativ die lateralen Äste (l-XII) von den medialen (m-XII) separiert werden. Erst im Rahmen der Hypoglossusnervstimulation erlangten die anatomischen Varianten vermehrte Aufmerksamkeit [22]. Die typische Position der Stimulationselektrode befindet sich unter dem proximalen Rand des M. mylohyoideus. Anschließend erfolgt mittels Neuromonitoring die Detektion der Nervenäste, die für die Protrusion zuständig sind. Bei korrekter Platzierung kann die Stimulationselektrode im Röntgenbild oberhalb des Hyoids vorgefunden werden. Der Impulsgenerator wurde subkutan der rechten Brust implantiert, während die Sensorelektrode zum Feststellen der Atmung zwischen der externen und internen Interkostalmuskulatur lag. Das Verbindungskabel zwischen Impulsgenerator und Stimulationselektrode verläuft nach kranial und kann ebenfalls im Röntgenbild abgebildet werden.

#### **2.4. Studienablauf**

Nach Auswahl von geeigneten Patienten und Einverständniserklärung zur Operation wurde präoperativ eine PG durchgeführt, um den AHI vor Behandlungsbeginn zu bestimmen. Außerdem wurde der Epworth-Sleepiness-Scale (ESS)-Fragebogen, ein Kurzfragebogen zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit, durch die Patienten ausgefüllt.

Die Implantation des Upper Airway Stimulation Systems (Inspire®) erfolgte durch einen Hals-Nasen-Ohren (HNO) -Chirurgen am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (UKSH) Campus Lübeck im Zeitraum von November 2012 bis Februar 2016 nach Aufklärung der Patienten.

Acht Wochen nach dem Eingriff und vier Wochen nach der Aktivierung des Zungenstimulators wurde eine Schlafmessung mittels PSG durchgeführt. Eine erneute Wiederholung der PG über zwei Nächte und ESS-Fragebogen erfolgte sechs Monate und zwölf Monate nach Implantation. Somit ist die Dokumentation der verschiedenen Zungenbewegungen nach rechts, links, einer bilateralen Bewegung, einer Retraktion oder einer gemischten Zungenbewegung bei Stimulation des N. hypoglossus einen Monat nach Implantation, sechs Monate sowie zwölf Monate später erfolgt. In dieser Studie werden lediglich die Messwerte vor Implantation in bipolarer Elektrodenkonfiguration und die Werte zwölf Monate

nach Implantation einbezogen. Das Gerät zur Hypoglossusstimulation kann in fünf verschiedenen Elektrodenkonfigurationen eingestellt werden. Die bipolare Konfiguration ist mit dem am präzisesten elektrischen Feld zur Stimulation assoziiert [58].

Zur Lagebestimmung der Elektroden wurden konventionelle Röntgenaufnahmen in zwei Ebenen (70kV, DigitalDiagnost, Philips) durchgeführt. Zur Beschreibung der Lage wurde ein neues Verfahren entworfen, das sich aus unterschiedlichen Kriterien zur Lagebestimmung zusammensetzt.

Die Anwendung des Verfahrens erfolgte durch drei unterschiedliche Beurteiler. Zum einen durch eine Medizinstudentin, die zuerst an Beispielen das entworfene Verfahren zur Lageeinschätzung erklärt bekommen hat. Die Anwendung des Verfahrens zur Lagebestimmung fand an einem handelsüblichen PC-Bildschirm in Kenntnis der Zungenbewegungen als auch der Ergebnisse statt. Zum anderen erfolgte die Anwendung durch einen Facharzt für Radiologie an einem Befundungsmonitor (RadiForce RX340, EIZO NANA O corporation, Japan) der Klinik für Radiologie am Universitätsklinikum Schleswig-Holstein (Campus Lübeck). Er war verblindet für Zungenbewegungen und Ergebnisse. Die dritte Beurteilung erfolgte durch den implantierenden HNO-Arzt an einem handelsüblichen PC-Monitor. Auch er war in Kenntnis der Ergebnisse und der Zungenbewegungen. Es erfolgte eine Einarbeitung des Radiologen und der Medizinstudentin zur Anwendung des Verfahrens durch den HNO-Arzt anhand von Beispielen. Anschließend erfolgte zur Beurteilung der neuen Methode zur Lagebestimmung der Elektroden eine Berechnung der Übereinstimmung der Ergebnisse der verschiedenen Beurteiler. Es wurde sich darauf verständigt, dass bei aller Unterschiedlichkeit der Beurteiler keiner als sogenannter Goldstandard fungiert und alle als gleichwertig betrachtet werden. Außerdem gaben die Beurteiler an, wie sicher sie sich mit ihrer Beurteilung waren, um mögliche Zufallsbeurteilungen zu demaskieren. Die Lage der Elektroden sowie die Therapieergebnisse wurden statistisch ins Verhältnis gesetzt.

Zur Auswertung wurden die Daten zwölf Monate nach Implantation gewählt, da beobachtet werden konnte, dass sich die Zungenbewegung bei Stimulation noch innerhalb eines Jahres verändern kann und um eine Bias ausschließen zu können [58].

## **2.5. Schlafmessung mittels Polygraphie**

Die ambulante PG ermöglicht die Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen. Zur Diagnostik wurde der Atemfluss mit Thermistor oder Staudrucksensor, die Sauerstoffsättigung, die Atemanstrengung mit Induktionsplethysmographie, die Pulsfrequenz und die Körperlage erfasst [36].

Zur Messung wurde in dieser Arbeit das SOMNOCheck effort (Fa. Weinmann, Hamburg) verwendet.

## **2.6. Drug-induced sedation endoscopy (DISE)**

Die DISE ist eine Diagnostikmethode zur Lokalisation eines Obstruktionsortes bei einer OSA. Während der Untersuchung wird versucht, Muster der oberen Atemwege zu detektieren und somit die Ursache für nächtliche Apnoen zu ermitteln.

Während der Schlafendoskopie erhält der Patient eine Sedierung, da der physiologische Atemwegskollaps im wachen Zustand anders ist als im schlafenden Zustand. Nur bei 25% der Untersuchungen ergibt sich eine Übereinstimmung des Ergebnisses im Wach- und Schlafzustand [8]. Bei wachen OSA Patienten hat die Untersuchung nur bedingt Nutzen, da der Weichgaumenkollaps aufgrund eines unterschiedlichen Muskeltonus während des Schlafs im Vergleich zum Wachzustand verschieden in Ort und Muster sein kann [63].

Die DISE erfolgte gemäß des Positionspapiers [15]. Dem Patienten wurde dazu in Rückenlage ein flexibles Endoskop durch die Nase eingeführt. Es erfolgte die dynamische Darstellung der anatomischen Strukturen der oberen Atemwege. Dabei galt es die Lokalisation und das Muster der Obstruktion zu ermitteln. Die Untersuchung ist besonders von Bedeutung, wenn weitere Therapiemöglichkeiten zur CPAP-Therapie erwogen werden sollen oder chirurgische Eingriffe geplant sind. Dazu zählt auch die Implantation eines Hypoglossus-Stimulators. Bereits in Voruntersuchungen wurde ein konzentrischer Weichgaumenkollaps mit einem schlechten Therapieansprechen für eine Hypoglossusstimulation assoziiert [66].

Im Vorfeld wurden die Patienten für unsere Untersuchung mittels Schlafendoskopie selektiert. Bei Patienten mit einem konzentrischen Weichgaumenkollaps erfolgte keine Implantation.

## **2.7. Epworth Sleepiness Scale (ESS) -Fragebogen**

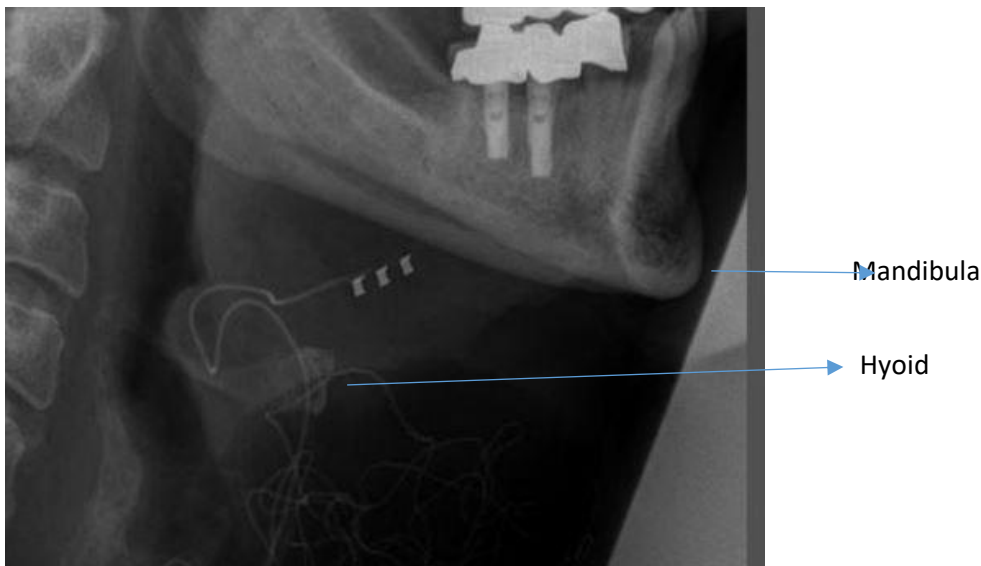
Bei der ESS handelt es sich um einen Kurzfragebogen zur Tagesschläfrigkeit. Er wurde 1991 von Murray W. Johns am Epworth Hospital in Melbourne (Australien) eingeführt und in verschiedene Sprachen übersetzt. Die deutsche Version wurde durch die DGSM veröffentlicht und wird allgemein bei Schlafstörungen und besonders der Hypersomnie angewendet. Er ermöglicht eine erste Bewertung der subjektiven Tagesschläfrigkeit. Außerdem ermöglicht er Verlaufs- und Erfolgsmessungen nach Anwendung verschiedener Therapiemöglichkeiten. Der Fragebogen beschreibt acht verschiedene Alltagssituationen, in denen eine Wahrscheinlichkeit besteht, einzuschlafen. Der Patient soll auf einer Skala von 0 bis 3 bewerten, wie wahrscheinlich es sei, dass er in einer dieser Situationen einschläft. Dabei entspricht ein Skalenwert von „0“, dass der Patient in der beschriebenen Situation niemals einschlafen würde, ein Wert von „1“ entspricht einer geringen Wahrscheinlichkeit einzuschlafen, „2“ einer mittleren Wahrscheinlichkeit und ein Skalenwert von „3“ einer hohen Wahrscheinlichkeit einzuschlafen. Anschließend werden die gewählten Werte zu einer Gesamtpunktzahl addiert. Es können zwischen 0 und 24 Punkten erreicht werden. Bislang liegen jedoch keine Normwerte vor [14]. In der deutschen Bevölkerung liegt der ESS-Mittelwert bei 5,7 +/- 3,0 Punkten, während bei Patienten mit unterschiedlichen Schlafstörungen mit einem Wert von 13,0 +/- 5,1 Punkten zu rechnen ist [4]. In einer anderen Untersuchung füllten 397 Personen zwischen 18 und 81 Jahren den ESS- Fragebogen aus [48]. Die durchschnittliche Gesamtpunktzahl in der Normalbevölkerung lag hier bei 7,7 Punkten und reichte von 0 bis 18 Punkte. Es zeigte sich kein signifikanter Unterschied zwischen Männern und Frauen in der betrachteten Bevölkerung [48]. In einer 2016 veröffentlichten Studie bearbeiteten 9711 Personen der deutschen Normalbevölkerung den ESS-Fragebogen [47]. Hierbei lag die durchschnittliche Gesamtpunktzahl bei 7,89 Punkten. Dabei zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen der männlichen und weiblichen Bevölkerung. Männer berichteten signifikant häufiger als Frauen von einer Tagesmüdigkeit. [47].

## 2.8. Zungenbewegungen

Einen Monat, sechs Monate sowie zwölf Monate nach Implantation des Stimulators wurde die Zungenbewegung bei Stimulation des N. hypoglossus unter bipolarer Konfiguration beobachtet. Nach Einsetzen des Impulses erfolgte eine Zungenbewegung, die nach rechts, links, einer bilateralen Bewegung, zu einer Retraktion oder einer gemischten Zungenbewegung kategorisiert wurde. Eine „right protrusion“ (RP) in der angloamerikanischen Literatur bedeutet, dass die Zunge aus Patientensicht nach links abweicht durch eine Zungenprotrusionsaktivierung der rechten Zungenhälfte. Diese angloamerikanische Nomenklatur läuft der deutschen entgegen, sodass eine Achtsamkeit bezüglich der hier verwendeten angloamerikanischen Nomenklatur erforderlich ist. Ebenso verhält es sich mit der „left protrusion“ (LP). Bei einer LP weicht die Zunge aus Patientensicht nach rechts ab. Es kommt zu einer Zungenverlängerung der linken Zungenhälfte. Unter „bilateral protrusion“ (BP) versteht man eine Zungenbewegung gerade nach vorne. Hier kommt es zu einer beidseitigen Zungenaktivierung mit einer Vorwärtsbewegung der Zunge ohne Abweichung zu einer Seite. Wenn keine Vorwärtsbewegung der Zunge erfolgt beziehungsweise eine Verkürzung der Zunge vorliegt, handelt es sich um eine gemischte Zungenbewegung („mixed activation“, MA). Bei einer tatsächlichen Rückwärtsbewegung der Zunge im Vergleich zu einer gemischten Zungenbewegung, bei der die Zunge auf einer bestimmten Stelle bleibt, liegt eine Retraktion der Zunge vor [20].

## 2.9. Verfahren zur Lagebestimmung der Elektroden

Zur konventionell-radiologischen Bestimmung der Lage der verschiedenen Kontakte der Stimulationselektrode wurde ein neues Verfahren entworfen. Bislang besteht kein einheitliches System zur Lagebeschreibung der Stimulationselektrode im Rahmen der Hypoglossusstimulation. Unser Verfahren setzt eine Röntgenaufnahme in zwei Ebenen nach Implantation voraus: eine Aufnahme der Halswirbelsäule seitlich unter Einblendung des Kinns sowie eine anterior-posterior (ap) Aufnahme des Halses. Anhand der Aufnahmen von lateral können die ersten drei Kriterien zur Lagebestimmung angewendet werden. Die anderen zwei Kriterien werden in der ap- Ansicht angewendet. Als wesentliche Strukturen zur Orientierung gelten die Mandibula und das Hyoid (**Abbildung 4**).



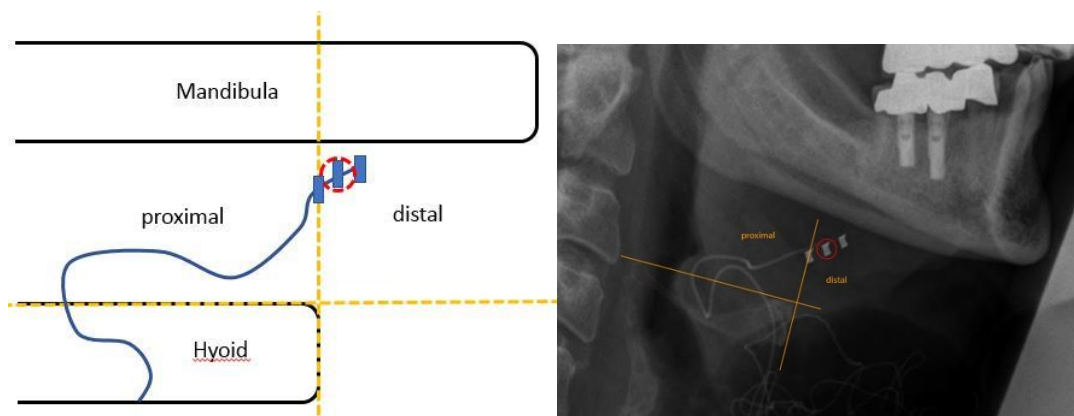
**Abbildung 4:** Laterale Röntgenansicht nach Implantation der Stimulationselektrode. Als knöchernen Orientierungsstrukturen gelten die Mandibula und das Hyoid.

### 1) Befindet sich die Stimulationshülse distal des Hyoids?

Bei dem ersten Kriterium soll entschieden werden, ob die Stimulationshülse distal oder proximal liegt. Hierfür werden zwei Hilfslinien eingezeichnet, die rechtwinklig zueinander stehen. Die erste Linie wird auf den obersten Anteilen des Hyoids eingezeichnet, während die zweite Linie dem Hyoid vorne anliegt und die erste Linie in einem rechten Winkel schneidet (**Abbildung 5**). Sofern der mittlere der drei Elektrodenkontakte im Bezug zur senkrechten Linie näher der Kinnspitze war, erfolgte die Einteilung als distal

(**Abbildung 5**). Eine proximale Einteilung erfolgte bei einer Lage des mittleren Kontaktes näher der Halswirbelsäule mit Bezug zu der zweiten Hilfslinie, die dem Hyoid vorne anliegt.

Der klinische Hintergrund war, dass bei einer mehr distalen Position des Cuffs das Risiko einer Stimulation der Nervenfasern für eine Retraktion der Zunge minimiert werden sollte. Die Nervenfasern, die eine Retraktion der Zunge bewirken, liegen in der Regel weiter proximal.

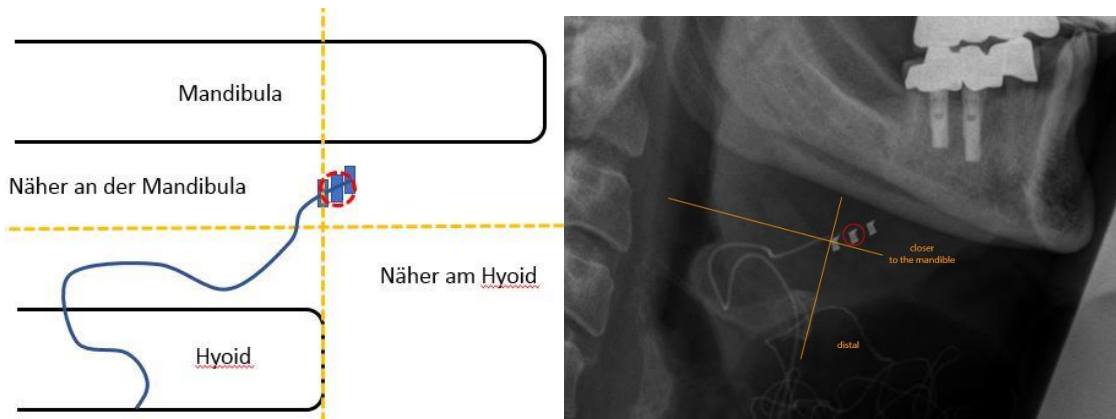


**Abbildung 5:** Erläuterung der Einteilung hinsichtlich einer distalen Lage. Der mittlere Kontakt liegt distal der senkrecht eingezeichneten Hilfslinie nach Implantation in der Röntgenaufnahme.

2) *Befindet sich die Stimulationshülse dichter an der Mandibula?*

Das zweite Kriterium bezieht sich auf den mittleren der drei Kontakte der Stimulationshülse. Es soll bestimmt werden, ob sich der mittlere Kontakt näher zur Mandibula oder zum Hyoid befindet (**Abbildung 6**). Hierzu wird eine aufsteigende Hilfslinie vom anterioren Rand des Hyoids bis zur Mandibula gezogen. Diese Linie wird dann auf der Strecke zwischen Hyoid und Mandibula halbiert. Wenn sich der mittlere Kontakt der Stimulationshülse zwischen Mandibula und der eingezogenen waagerechten Hilfslinie befindet, handelt es sich um eine Position näher der Mandibula (**Abbildung 6**).

Die klinische Annahme war, dass eine nähere Position zur Mandibula die Wahrscheinlichkeit für eine Stimulation von Nervenfasern, die für die Retraktion der Zunge verantwortlich sind, herabsetzen sollte.

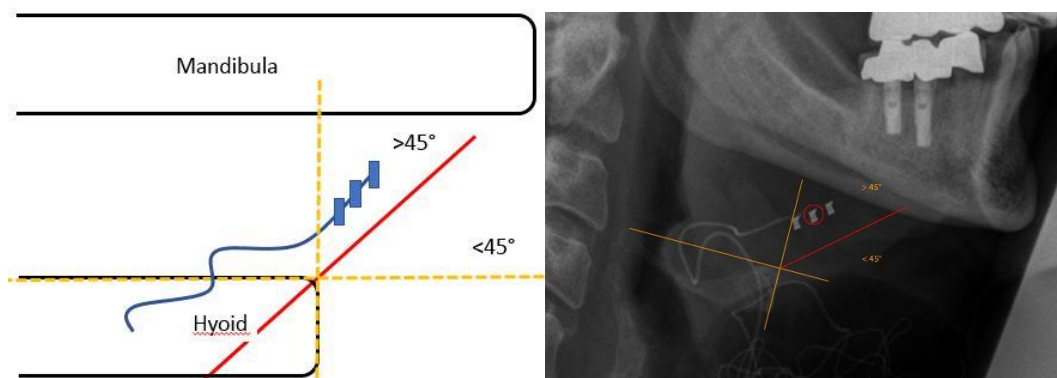


**Abbildung 6:** Erläuterung der Einteilung hinsichtlich einer Lage dichter zur Mandibula. Der mittlere Kontakt der Stimulationshülse befindet sich näher der Mandibula als zum Hyoid nach Implantation in der Röntgenaufnahme.

### 3) Ist die Stimulationshülse steiler als 45° Grad?

Das dritte Kriterium bewertet die Steilheit der Stimulationshülse (**Abbildung 7**). Wie beim ersten Kriterium wird die eine Hilfslinie dem Hyoid oben aufgezeichnet und eine dazu rechtwinklig verlaufende Linie zur Mandibula. Eine weitere Linie wurde nun durch die beiden äußeren Elektrodenkontakte gezogen. Sofern die Elektrodenlinie, als die Linie zwischen den äußeren Kontakten, links der Winkelhalbierenden lag, war das dritte Kriterium erfüllt.

Der klinische Hintergrund war, dass angenommen wurde, ein weniger steiler Verlauf, also ein Winkel kleiner 45° Grad, verringere das Risiko eine Stimulation der abgehenden Retraktoren [22].



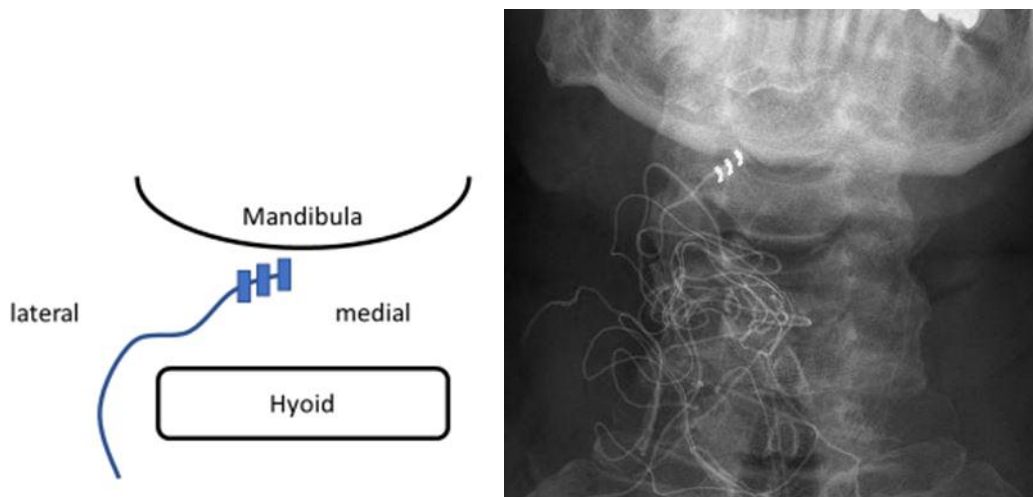
**Abbildung 7:** Erläuterung der Einteilung hinsichtlich der Steilheit der Stimulationshülse von mehr oder weniger 45° Grad. Hier ein Grenzfall zur Entscheidung.



4) *Erscheinen die Elektrodenkontakte miteinander verschmolzen?*

Bei dem vierten Kriterium soll in der ap-Röntgenaufnahme beschrieben werden, ob alle drei Kontakte einzeln sichtbar sind oder ob der Eindruck einer Verschmelzung der drei Kontakte entsteht (**Abbildung 8**).

Dieses Kriterium entstand unter der Annahme, dass bei einzeln erkennbaren Kontakten eine eher ungewöhnliche Positionierung vorliegt, da der Verlauf der Protrusionsfasern und somit auch der Verlauf der Stimulationshülse direkt auf den Betrachter ausgerichtet ist, sodass der Eindruck einer Verschmelzung der drei Elektrodenkontakte entstehen müsste.



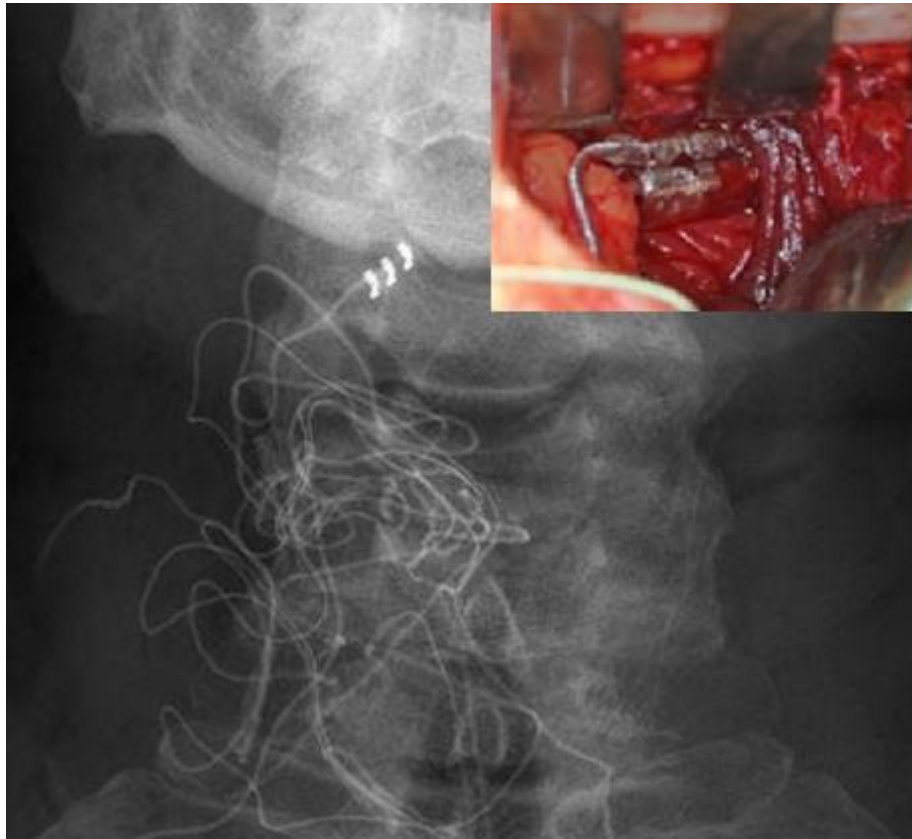
**Abbildung 8:** Erläuterung der Einteilung hinsichtlich der Abgrenzbarkeit der einzelnen Elektrodenkontakte. Die Elektroden sind hier einzeln sichtbar nach Implantation und können klar voneinander abgegrenzt werden.

5) *Geht das Kabel lateral oder medial der Elektrodenhülse ab?*

Das fünfte Kriterium bezieht sich auf die Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zur Stimulationshülse in der ap-Röntgenaufnahme. Dabei wird unterschieden, ob das Kabel medial oder lateral vom Cuff weggeführt (**Abbildung 9**).

Die Elektrodenkontakte liegen in 90° Grad Winkel der Rundung der Stimulationshülse an, sodass eine Rotation erkennbar wird am Abgangspunkt des Kabels. Eine Rotation kann die Ausrichtung des elektrischen Feldes beeinflussen. Dies kann dazu führen, dass auch dicht verlaufende Retraktionsfasern in direkter Nachbarschaft stimuliert werden

können, obwohl sie sich nicht innerhalb der Stimulationshülse befinden. Bei einer mehr lateralen Position des Kabels bezogen auf die Hülse, ist von einem elektrischen Feld in weiterer Entfernung zu den Nervenfasern, die eine Retraktion bewirken, auszugehen.



**Abbildung 9:** Erläuterung der Einteilung hinsichtlich eines mehr medialen oder lateralen Verlaufs des Stimulationskabels in Bezug auf die Elektrodenkontakte. Das Kabel verläuft hier lateral.

## 2.10. Statistische Methoden

Zur statistischen Auswertung wurde Statistical Package for Social Sciences (SPSS, Chicago, IL, USA) Version 22.0 verwendet.

Es erfolgte eine Analyse mittels der Berechnung des Mittelwerts, des Median und der Spannweite der Untersuchungspopulation.

Zur Prüfung der Signifikanz zwischen Reduktion des AHI und der Zungenbewegung erfolgte die Durchführung eines Chi<sup>2</sup>-Tests. Es wurde ein p-Wert von <0,05 festgelegt. Weiterführend wurde ein exakter Test nach Fisher durchgeführt zur Bestimmung der Signifikanz zwischen der Reduktion des AHI und der Zungenbewegung, da dieser Test auch bei einer geringen Anzahl von Beobachtungen zuverlässige Ergebnisse liefert. Auch hier wurde ein p-Wert von <0,05 festgelegt.

Zur Bewertung des neuen Verfahrens zur Lagebeschreibung des Cuffs wurde die Interraterreliabilität anhand der Berechnung von Fleiss-Kappa bestimmt. Die Interraterreliabilität meint die Übereinstimmung der Einschätzung der verschiedenen Beurteiler hinsichtlich der Lagekriterien eins bis fünf des beschriebenen Verfahrens zur Lagebestimmung. Sie gibt somit Auskunft, inwieweit verschiedene Beurteiler die Kriterien exakt gleich bewerten und misst die Objektivität beziehungsweise Raterunabhängigkeit. Die Interpretation der Fleiss-Kappa-Werte erfolgte mittels der Einteilung nach Landis und Koch (**Tabelle 1**).

|           |                          |
|-----------|--------------------------|
| <0        | Poor agreement           |
| 0,01-0,20 | Slight agreement         |
| 0,21-0,40 | Fair agreement           |
| 0,41-0,60 | Moderate agreement       |
| 0,61-0,80 | Substantial agreement    |
| 0,81-1,00 | Almost perfect agreement |

**Tabelle 1:** Interpretation der Interraterreliabilität anhand der Berechnung von Fleiss-Kappa nach Landis und Koch (1977).

Die Häufigkeiten wurden für die einzelnen Kategorien angegeben. Die Unterschiede zwischen den Daten der Kategorien wurden anhand von Chi Square oder Fisher exact Test bewertet, wenn dies möglich war aufgrund einer Pearson-Korrelation in SPSS. Ein p-Wert von kleiner 0,05 wurde festgelegt.

### 3. Ergebnis

#### 3.1. Untersuchungspopulation

Von November 2012 bis Februar 2016 wurden 36 Implantationen eines Hypoglossusstimulations-Systems (Fa. Inspire® Medical) in der HNO-Klinik des UKSH Campus Lübeck durchgeführt (**Tabelle 2**). Von den 36 Patienten waren 33 Männer und drei Frauen.

Das Alter der Untersuchungspopulation variierte zwischen 25 und 71 Jahren. Durchschnittlich waren die Teilnehmer zum Implantationszeitpunkt etwa 52 Jahre alt. Der BMI betrug anfänglich durchschnittlich 29,8 kg/m<sup>2</sup> und der Median 29,0 kg/m<sup>2</sup>. Dies entspricht gemäß der Gesellschaft für Adipositas einem Grad der Präadipositas. Die BMI-Werte der Teilnehmer variierten insgesamt zwischen 18,4kg/m<sup>2</sup> (Untergewicht) und 42,8kg/m<sup>2</sup> (Adipositas Grad 3). Auf der ESS zur Messung der Tagesschläfrigkeit erreichten die Probanden einen durchschnittlichen Wert von 13,3 Punkten. Die Punktwerte variierten jedoch zwischen 2 bis 21 Punkten. Der AHI lag vor Implantation durchschnittlich bei 32,8/h (Werte zwischen 15,3 bis 64,5, Median 27,5/h), der AI bei 16,7/h (Werte zwischen 0 bis 64,5, Median 9/h) und der ODI bei 20,6/h (Werte zwischen 1 bis 71,5, Median 14/h). Somit zeigten 55,6% eine mittelgradige OSA, während bei 44,4% der AHI größer 30/h lag.

Bei drei Patienten stand zum Zeitpunkt vor Implantation kein AI zur Verfügung. Des Weiteren fehlte bei einem Patienten der ODI zum Zeitpunkt vor der Implantation.

|                                    | Durchschnittswerte | Median | Messwertebereich            |         |
|------------------------------------|--------------------|--------|-----------------------------|---------|
|                                    |                    |        | minimal                     | maximal |
| <b>Alter<br/>in Jahren</b>         | 52,0               | 55,0   | 25,0                        | 71,0    |
| <b>Geschlecht</b>                  |                    |        | männlich: 33<br>weiblich: 3 |         |
| <b>BMI<br/>in kg/m<sup>2</sup></b> | 29,8               | 29,0   | 18,4                        | 42,8    |
| <b>ESS<br/>in Punkten</b>          | 13,3               | 13,5   | 2,0                         | 21,0    |
| <b>AHI<br/>in Ereignisse/h</b>     | 32,8               | 27,5   | 15,3                        | 64,5    |
| <b>AI<br/>in Ereignisse/h</b>      | 16,7               | 9,0    | 0                           | 64,5    |
| <b>ODI<br/>in Ereignisse/h</b>     | 20,6               | 14,0   | 1,0                         | 71,5    |

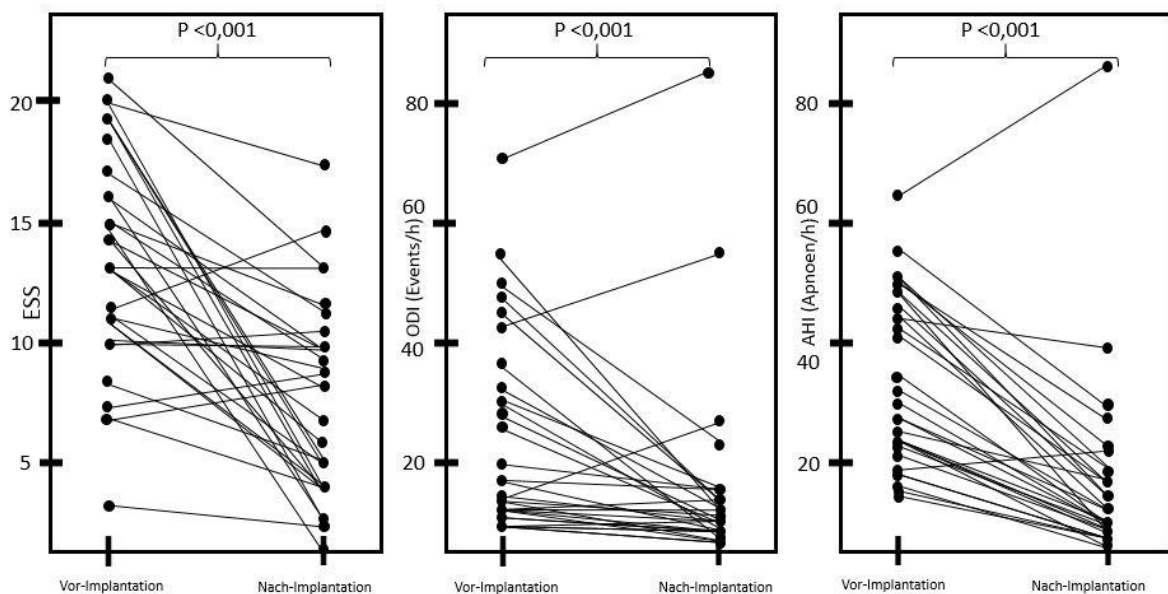
**Tabelle 2:** Werte der Untersuchungspopulation vor Implantation.

| Mittelwert/<br>Standardabweichung  | Studienpopulation n=36<br>Ausgangswerte | Studienpopulation<br>n=35<br>12. Monatskontrolle | p      |
|------------------------------------|---|--|--------|
| <b>BMI<br/>in kg/m<sup>2</sup></b> | 29,7 +/- 5,5                            | 30,2 +/- 5,1                                     | 0,728  |
| <b>ESS<br/>in Punkten</b>          | 13,3 +/- 4,5                            | 7,3 +/- 4,4                                      | <0,001 |
| <b>AHI<br/>in Ereignisse/h</b>     | 32,8 +/- 14,8                           | 15,3 +/- 16,2                                    | <0,001 |
| <b>ODI<br/>in Ereignisse/h</b>     | 20,6 +/- 17,4                           | 13,3 +/- 17,2                                    | <0,001 |

**Tabelle 3:** Anthropometrische Indikatoren und Werte für die Studienkohorte.

Beim Vergleich der Charakteristika der Untersuchungspopulation für ein OSA vor und nach 12 Monaten zeigte sich eine statistisch relevante Verbesserung des AHI,

ODI und eine Abnahme der Tagesmüdigkeit gemessen mittels ESS bei der Mehrheit der Studienteilnehmer (**Tabelle 3, Abbildung 10**). Ein Patient war nach der Erstaktivierung und früheren Kontrolle nach zwei Monaten weder telefonisch noch postalisch nach mehreren Versuchen zu erreichen und stand daher für die 12-Monatsanalyse nicht zur Verfügung.



**Abbildung 10:** Die Entwicklung von ESS, ODI und AHI vor Implantation sowie zwölf Monate nach Implantation der Hypoglossus-Stimulationselektrode.

## 3.2. Korrelation AHI und Zungenbewegung

### 3.2.1. AHI kleiner oder gleich 15/h

Ein AHI von kleiner oder gleich 15/h konnte bei 20 Patienten (57,1%) von 35 Patienten durch eine Implantation des Hypoglossusstimulators noch 12 Monate nach Implantation erreicht werden (**Tabelle 4**). Somit lag lediglich noch eine milde OSA vor. Vor Implantation erreichte keiner der Patienten einen AHI von kleiner oder gleich 15/h. Bei Patienten, die keine RP oder BP der Zungen nach 12 Monaten zeigten, war der Therapieerfolg prozentual etwas geringer. Bei Anwendung des Chi-Quadrat-Tests ( $p=0,698$ ) und des exakten Test nach Fisher ( $p=1$ ) ergab sich hierfür jedoch keine statistische Signifikanz.

|  | <b>Studien-<br/>population<br/>M12</b><br>n=35 | <b>Patienten<br/>mit RP/BP<br/>M12</b><br>n=29 | <b>Anzahl<br/>ohne<br/>RP/BP<br/>M12</b><br>n=6 | <b>Chi<sup>2</sup>-<br/>Test</b> | <b>Fisher's<br/>exact<br/>test</b> |
|--|--|--|---|----------------------------------|------------------------------------|
| <b>AHI unter 50%<br/>des<br/>Ausgangswertes<br/>und unter 20/h</b> | 26 (74,3%)                                     | 22 (75,9%)                                     | 4 (66,7%)                                       | 0,639                            | 0,999                              |
| <b>AHI kleiner 15/h</b>  | 20 (57,1%)                                     | 17 (58,6%)                                     | 3 (50,0%)                                       | 0,698                            | 1                                  |
| <b>AHI kleiner 5/h</b>   | 8 (22,9%)                                      | 7 (24,1%)                                      | 1 (16,7%)                                       | 0,692                            | 0,635                              |

**Tabelle 4:** Anzahl der Patienten mit Therapieansprechen 12 Monate (M12) nach Implantation mit Bezug auf die Zungenbewegung bei bipolarer Elektrodenkonfiguration. Für jede einzelne Kategorie wurde Chi<sup>2</sup>-Test berechnet sowie der exakte Test nach Fisher zur Berechnung der Signifikanz.

### 3.2.2. AHI kleiner oder gleich 5/h

Bei acht Patienten (22,9%) konnte mittels Implantation ein AHI von kleiner oder gleich 5/h erreicht werden (**Tabelle 4**). Folglich lag keine OSA mehr vor. Auch hier war das Therapieansprechen prozentual betrachtet bei einer BP oder RP etwas besser. Gemäß des Chi-Quadrat-Tests ( $p=0,692$ ) und des exakten Test nach Fisher ( $p=0,635$ ) lag jedoch auch hier keine statistische Signifikanz vor.

### 3.3. Häufigkeit der Zungenbewegungsmuster

Insgesamt wurden 35 Patienten in die Untersuchung nach zwölf Monaten einbezogen. Da bei der Nachuntersuchung zwölf Monate nach Implantation zwei Patientendaten bezüglich der Zungenbewegung fehlten, konnten nur die Zungenbewegungen von 33 Patienten ausgewertet werden (**Tabelle 5**). Eine RP trat bei einem Anteil von 57,1% aus. Somit zeigte über die Hälfte der Patienten nach zwölf Monaten nach Implantation eine RP. Bei 25,7% der Patienten ließ sich zwölf Monate nach Implantation eine BP, also eine Zungenbewegung gerade nach vorne heraus, beobachten. Die gewünschte RP beziehungsweise BP konnte folglich bei über 80% der Patienten beobachtet werden. Eine LP lag zwölf Monate nach Implantation bei einem Anteil von 8,6% der Patienten vor, der Anteil für die Patienten mit einer Retraktion lag ebenfalls bei 8,6%. Eine gemischte Zungenbewegung konnte nach zwölf Monaten bei keinem der untersuchten Patienten beobachtet werden.

| Zungenbewegung | Anteil in Prozent |
|----------------|-------------------|
| RP             | 57,1              |
| BP             | 25,7              |
| LP             | 8,6               |
| Retraktion     | 8,6               |
| MA             | 0                 |

**Tabelle 5:** Beobachtete Zungenbewegungen insgesamt. Numerische Angabe der Anzahl der Patienten mit jeweiliger Zungenbewegung und prozentuale Angabe.



### 3.4. Korrelation von Lage und Zungenbewegung

#### 3.4.1. Erstes Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse distal des Hyoids?

Gemäß unserer Hypothese war eine distale Implantation zum Hyoid gewünscht, um eine der bevorzugten Zungenbewegungen (RP oder BP) zu erreichen. Bei einzelner Betrachtung der Werte der Medizinstudentin erfolgte eine distale Implantation bei neun Patienten. Bei diesen Patienten lag in sieben Fällen eine RP oder BP vor. Dies entspricht einem Anteil von 77,8% (**Tabelle 6**). Lediglich zwei Patienten, bei denen eine distale Implantation erfolgte, zeigten eine Retraktion. Wenn man jedoch auch die Ergebnisse der als „sicher“ gewerteten proximalen Implantationen betrachtet, fällt auf, dass auch hier die gewünschte Zungenbewegung bei einem Anteil von 82,6% auftrat. Lediglich bei vier Patienten (17,4%) konnte eine unerwünschte Zungenbewegung beobachtet werden. Bei drei Wertungen war sich die Medizinstudentin unsicher, sodass bei der „sicheren“ Betrachtung nur 32 Patienten einbezogen worden sind. Diese „unsicheren“ Bewertungen traten lediglich in der Gruppe der proximalen Implantationen auf. Anhand dieser Werte kann kein Unterschied gesehen werden bezüglich eines häufigeren Auftretens der gewünschten Zungenbewegung bei einer distalen Implantation. Insgesamt lag bei der Mehrheit der Patienten, unabhängig von der bewertenden Person, öfter eine proximale Implantation vor.

|                          | Proximale Lage zum Hyoid | Distale Lage zum Hyoid | Proximale Lage zum Hyoid- (sicher) | Distale Lage zum Hyoid (sicher) |
|--------------------------|--------------------------|------------------------|------------------------------------|---------------------------------|
| RP+BP                    | 84,6%                    | 77,8                   | 82,6%                              | 77,8%                           |
| LP+ Retraktion+ Gemischt | 15,4%                    | 22,2%                  | 17,4%                              | 22,2%                           |

**Tabelle 6:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das erste Kriterium, einer proximalen oder distalen Lage zum Hyoid, beurteilt durch die Medizinstudentin.

Eine distale Implantation erfolgte nach Bewertung des Radiologen bei sechs Patienten. Davon konnte der Radiologe bei zwei Patienten nicht sicher einschätzen, ob eine distale oder proximale Lage zum Hyoid vorlag. Bei den vier distalen Implantationen, die der Radiologe ebenfalls als „sicher“ beurteilte, trat bei 50,0%

(**Tabelle 7**) eine der gewünschten Zungenbewegungen auf. Genauso häufig trat jedoch eine unerwünschte Zungenbewegung auf. Bei Betrachtung der lediglich „sicheren“ Einschätzungen einer proximalen Implantation stieg der Anteil der gewünschten Zungenbewegungen im Vergleich zum ersten Rater auf 90,9% (**Tabelle 7**). Hingehen unserer Hypothese traten bei Bewertung durch den Radiologen unerwünschte Zungenbewegungen bei proximaler Implantation nur zu <10% auf. Insgesamt konnte der Radiologe bei neun Patienten nicht sicher beurteilen, ob eine proximale Lage oder distale Lage zum Hyoid vorlag.

|                    | Proximale Lage zum Hyoid | Distale Lage zum Hyoid | Proximale Lage zum Hyoid (sicher) | Distale Lage zum Hyoid (sicher) |
|--------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| RP+BP              | 86,2%                    | 66,7%                  | 90,9%                             | 50,0%                           |
| LP+ Retraction+ MA | 13,8%                    | 33,3%                  | 9,1%                              | 50,0%                           |

**Tabelle 7:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das erste Kriterium, einer proximalen oder distalen Lage zum Hyoid, beurteilt durch den Radiologen.

Rater 3, der HNO-Arzt, bestimmte „sicher“ eine distale Lage bei zehn Patienten. Von diesen zehn Patienten wiesen sieben (70,0%, **Tabelle 8**) eine der gewünschten Zungenbewegungen auf, wobei eine unerwünschte Zungenbewegung nur bei drei Patienten (30,0%) beobachtet werden konnte. Auch hier kam es bei denen als „sicher“ gewerteten Ergebnissen bei proximaler Lage sogar häufiger zu einer der gewünschten Zungenbewegungen. Der HNO-Arzt war sich lediglich bei vier seiner Beurteilungen unsicher.

|                    | Proximale Lage zur Hyoid | Distale Lage zur Hyoid | Proximale Lage zur Hyoid (sicher) | Distale Lage zur Hyoid (sicher) |
|--------------------|--------------------------|------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|
| RP+BP              | 69,6%                    | 72,7%                  | 85,7%                             | 70,0%                           |
| LP+ Retraction+ MA | 30,4%                    | 27,3%                  | 14,3%                             | 30,0%                           |

**Tabelle 8:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das erste Kriterium, einer proximalen oder distalen Lage zum Hyoid, beurteilt durch den HNO-Arzt.

Anhand dieser Ergebnisse lässt sich unsere Hypothese, dass eine distale Lage des mittleren Kontaktes zur eingezeichneten senkrechten Linie eine gewünschte Zungenbewegung begünstigt beziehungsweise dass eine proximale Lage häufiger zu einer Retraktion führt, nicht bestätigen. Eine der gewünschten Zungenbewegungen trat hingegen insgesamt sogar häufiger bei einer proximalen Lage auf, während eine Retraktion häufiger bei einer distalen Lage beobachtet werden konnte. Während der HNO-Arzt und die Medizinstudentin sich nur bei drei beziehungsweise vier Beurteilungen unsicher waren, wies der Radiologe bei diesem Kriterium eine hohe Unsicherheit auf. Er war sich seiner Bewertung bei neun Patienten unsicher. Die Hypothese, dass eine distale Lage eine der gewünschten Zungenbewegungen begünstige, erreichte beurteilerunabhängig keine statistische Signifikanz (Rater 1  $p=0,639$ , Rater 2  $p=0,248$ , Rater 3  $p=0,309$ , vergleiche **Tabelle 18**).

### 3.4.2. Zweites Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse dichter an der Mandibula?

Bei der Beurteilung durch die Medizinstudentin trat eine der gewünschten Zungenbewegungen (RP oder BP) bei Betrachtung der lediglich als „sicher“ eingestuften Beurteilung etwa ebenso häufig bei einer Lage des mittleren Kontaktes näher zur Mandibula als auch zum Hyoid auf. Bei einer Lage näher der Mandibula trat eine RP oder BP zu 82,6% auf (**Tabelle 9**). Lediglich drei Beurteilungen stufte die Studentin als unsicher ein.

|                     | Näher zur Mandibula | Näher zum Hyoid | Näher zur Mandibula (sicher) | Näher zum Hyoid (sicher) |
|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|
| RP + BP             | 20 (80,0%)          | 9 (90,0%)       | 19 (82,6%)                   | 8 (88,9%)                |
| LP+ Retraktion + MA | 5 (20,0%)           | 1 (10,0%)       | 4 (17,4%)                    | 1 (11,1%)                |

**Tabelle 9:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das zweite Kriterium, einer Lage des mittleren Kontakts näher zur Mandibula oder zum Hyoid, beurteilt durch die Medizinstudentin.

Bei Verwendung der lediglich als „sicher“ gewerteten Ergebnisse durch den Radiologen lag der Anteil der gewünschten Zungenbewegung bei einer Lage näher zur Mandibula bei 82,4% und bei einer Lage näher zum Hyoid bei 88,9% (**Tabelle 10**). Insgesamt konnte eine sehr ähnliche Verteilung zwischen proximaler Lage und

distaler Lage mit Bezug auf die Zungenbewegung beobachtet werden. Bei neun Patienten (25,7%) mit vollständigem Datensatz bezüglich der Zungenbewegung und Lage konnte der auswertende Radiologe nicht sicher bestimmen, ob die mittlere Elektrode näher zu der Mandibula oder zum Hyoid lag.

|                     | Näher zur Mandibula | Näher zum Hyoid | Näher zur Mandibula (sicher) | Näher zum Hyoid (sicher) |
|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|
| RP + BP             | 80,0%               | 90,0%           | 82,4%                        | 88,9%                    |
| LP+ Retraktion + MA | 20,0%               | 10,0%           | 17,6%                        | 11,1%                    |

**Tabelle 10:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das zweite Kriterium, einer Lage des mittleren Kontakts näher zur Mandibula oder zum Hyoid, beurteilt durch den Radiologen.

Auch bei dem HNO-Arzt lag ein ähnliches Ergebnis vor. Bei einer Lage näher der Mandibula konnte eine der gewünschten Zungenbewegungen bei 81,8% der Patienten beobachtet werden. Eine unerwünschte Zungenbewegung trat lediglich bei 18,2% der Patienten auf (**Tabelle 11**). Ähnlich war der prozentuale Anteil bei einer Lage näher zum Hyoid. Lediglich vier Bewertungen wurden von ihm als „unsicher“ eingestuft.

|                     | Näher zur Mandibula | Näher zum Hyoid | Näher zur Mandibula (sicher) | Näher zum Hyoid (sicher) |
|---------------------|---------------------|-----------------|------------------------------|--------------------------|
| RP + BP             | 81,8%               | 83,3%           | 81,8%                        | 80,0%                    |
| LP+ Retraktion + MA | 18,2%               | 16,7%           | 18,2%                        | 20,0%                    |

**Tabelle 11:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das zweite Kriterium, einer Lage des mittleren Kontakts näher zur Mandibula oder zum Hyoid, beurteilt durch den HNO-Arzt.

Insgesamt erfolgte die Implantation wie gewünscht häufiger näher der Mandibula als zum Hyoid. Bei Betrachtung der „unsicheren“ Ergebnisse der Studentin und des Radiologen fällt auf, dass beide bei 25 Patienten die Lage der mittleren Elektrode näher zur Mandibula einschätzten und bei zehn Patienten näher zum Hyoid. Diese Fallzahlen waren identisch. Lediglich bei der Beurteilung wie sicher sich der jeweilige Beurteiler war, war sich die Medizinstudentin nur in drei Fällen unsicher, während der Radiologe bei neun Patienten unsicher war.

Hinsichtlich der Hypothese, dass eine Lage des mittleren Kontaktes eher zu einer der gewünschten Zungenbewegungen führe, konnte auch hier keine statistische

Signifikanz erreicht werden. (Rater 1  $p=0,478$ , Rater 2  $p=0,392$ , Rater 3  $p=0,912$ ; vergleiche **Tabelle 18**).

### 3.4.3. Drittes Kriterium: Ist die Stimulationshülse steiler als 45° Grad?

Unserer Hypothese nach sollte ein Winkel von kleiner als 45° Grad wegen der eher unwahrscheinlicheren Aktivierung von den steil verlaufenden Retraktionsfasern des N. hypoglossus mit einer der gewünschten Zungenbewegungen einhergehen. Eine Retraktion trat insgesamt seltener als die anderen Zungenbewegungen auf.

Die Medizinstudentin beschrieb bei 24 Röntgenbildern einen Winkel von kleiner als 45° Grad, jedoch war sie sich nur bei 16 ihrer Beurteilungen diesbezüglich sicher. Auf Grundlage ihrer Beurteilung kam es häufiger zu einem der gewünschten Zungenbewegungsmuster (ZBM) bei einem Winkel von kleiner als 45° Grad. Eine RP oder BP trat bei 87,5% der Patienten auf mit einem „sicheren“ eingeschätzten Winkel von kleiner 45° Grad (**Tabelle 12**).

|                     | Winkel >45° Grad | Winkel < 45° Grad | Winkel >45° Grad (sicher) | Winkel < 45° Grad (sicher) |
|---------------------|------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| RP+BP               | 72,7%            | 87,5%             | 57,1%                     | 87,5%                      |
| LP+ Retraktion + MA | 27,3%            | 12,5%             | 42,9%                     | 12,5%                      |

**Tabelle 12:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das dritte Kriterium, der Steilheit des Cuffs größer/kleiner als einem Winkel von 45° Grad, beurteilt durch die Medizinstudentin.

Bei der „sicheren“ Lageeinteilung durch den Radiologen wurden die gewünschten Zungenbewegungen bei allen Patienten mit einem Winkel von mehr als 45° Grad erreicht. Bei einem - gemäß Hypothese gewünschten - steilen Winkel von kleiner als 45° Grad wurden die gewünschten Zungenbewegungen bei 22 Patienten erzielt. Dies entspricht einem Anteil von 88,0%. Eine nicht gewünschte Zungenbewegung konnte bei einem Winkel von kleiner als 45° Grad immerhin bei drei Patienten (12,0%, **Tabelle 13**) beobachtet werden. Somit war anhand seiner Beurteilung ein Winkel von größer als 45° Grad bei Betrachtung der nur „sicheren“ Ergebnisse von Vorteil für ein gewünschtes ZBM. Bei vier Röntgenbildern (11,4%) konnte der auswertende Radiologe nicht sicher bestimmen, ob ein Winkel größer oder kleiner als 45° Grad vorlag.

|                     | Winkel >45° Grad | Winkel < 45° Grad | Winkel >45° Grad (sicher) | Winkel < 45° Grad (sicher) |
|---------------------|------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| RP+BP               | 87,5%            | 81,5%             | 100,0%                    | 88,0%                      |
| LP+ Retraktion + MA | 12,5%            | 18,5%             | 0                         | 12,0%                      |

**Tabelle 13:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das dritte Kriterium, der Steilheit des Cuffs größer/kleiner als einem Winkel von 45° Grad, beurteilt durch den Radiologen.

Auch der HNO-Arzt kam zu einem ähnlichen Ergebnis. Bei einem steilen Winkel von kleiner 45° Grad konnte bei einem Anteil von 90,9% der Patienten eine der gewünschten ZBM beobachtet werden (**Tabelle 14**). Seine Beurteilungen traf er jedoch mit der Angabe einer deutlich höheren Sicherheit. Er war sich nur bei einer seiner Einschätzungen unsicher.

|                     | Winkel >45° Grad | Winkel < 45° Grad | Winkel >45° Grad (sicher) | Winkel < 45° Grad (sicher) |
|---------------------|------------------|-------------------|---------------------------|----------------------------|
| RP+BP               | 72,7%            | 87,0%             | 72,7%                     | 90,9%                      |
| LP+ Retraktion + MA | 27,3%            | 13,0%             | 27,3%                     | 9,1%                       |

**Tabelle 14:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung bezogen auf das dritte Kriterium, der Steilheit des Cuffs größer/kleiner als einem Winkel von 45° Grad, beurteilt durch den HNO-Arzt.

Es gab eine ähnliche Verteilung der Bewertung bei der Medizinstudentin und dem HNO-Arzt, bevor die Einschätzung der Sicherheit der Beurteilung angegeben wurde. Beide beurteilten bei elf Patienten, dass ein Winkel von größer als 45° Grad vorlag sowie ein Winkel von kleiner als 45° Grad bei 24 Patienten. Der HNO-Arzt gab jedoch deutlich häufiger an, sich seiner Bewertung auch sicher zu sein. Während er sich lediglich bei einem Röntgenbild unsicher war, war die Studentin sich bei zwölf Bewertungen unsicher. Die Lageeinschätzungen des Radiologen wichen von den anderen Beurteilern ab. Dennoch gab der Radiologe an, sich ebenfalls nur in vier Fällen seiner Bewertung unsicher zu sein. Prozentual gesehen waren die Ergebnisse bezüglich eines Winkels von kleiner als 45° Grad und einer der gewünschten Zungenbewegungen ähnlich, eine Signifikanz konnte dennoch auch hier nicht erreicht werden (Rater 1 p=0,282, Rater 2 p=0,692, Rater 3 p=0,309, vergleiche **Tabelle 18**).

#### **3.4.4. Viertes Kriterium: Erscheinen die Elektrodenkontakte miteinander verschmolzen?**

Gemäß unserer klinischen Annahme vermuteten wir eine eher ungewöhnliche Positionierung der Elektroden, wenn diese einzeln erkennbar waren. Tatsächlich gab die Medizinstudentin nur bei einem Röntgenbild eine optische Verschmelzung der Elektroden an. Der Patient zu diesem zugehörigen Röntgenbild wies eine nicht gewünschte Zungenbewegung auf. Bei allen anderen einbezogenen Röntgenbildern lag keine optische Verschmelzung vor.

Nach Beurteilung des Radiologen lag bei keinem der Röntgenbilder eine optische Verschmelzung der drei Elektrodenkontakte vor. Der p-Wert konnte hier nicht berechnet werden, beziehungsweise war nicht anwendbar (N/A), bei konstanten Werten (**Tabelle 18**).

Der HNO-Arzt und die Medizinstudentin gaben eine optische Verschmelzung der drei Kontakte jeweils in einem Fall an. Jedoch handelte es sich dabei nicht um die identischen Röntgenbilder. Bei dem vom HNO-Arzt bewerteten Patientenröntgenbild mit Verschmelzung lag eine der gewünschten Zungenbewegungen vor (100,0%). Der Radiologe wertete hingegen die Elektroden in keinem Fall als optisch verschmolzen. Da in der Mehrheit der betrachteten Bilder keine optische Verschmelzung der Elektroden vorlag, scheint dieses Kriterium kaum von Relevanz zu sein.

Unserer Hypothese nach sollte eine Verschmelzung der Elektroden eine Protrusion der Zunge begünstigen. Jedoch trat nur bei dem vom HNO-Arzt gewerteten Patienten mit einer Verschmelzung im Röntgenbild auch ein bevorzugtes ZBM auf. Dennoch konnte auch bei einzeln sichtbaren Kontakten auf dem Röntgenbild gute prozentuale Werte für eine der gewünschten Zungenbewegungen beurteilerunabhängig erreicht werden. Die gewünschte Verschmelzung konnte kaum beobachtet werden. Eine Signifikanz konnte folglich keinesfalls erreicht werden. Alle Beurteiler waren sich ihrer Beurteilungen bezogen auf dieses Kriterium sehr sicher. Lediglich die Studentin und der Radiologe gaben eine Unsicherheit ihrer Beurteilung in jeweils einem Fall an.

### 3.4.5. Fünftes Kriterium: Geht das Kabel lateral oder medial der Elektrodenhülse ab?

Die Medizinstudentin gab eine sichere Beurteilung einer lateralen Lage des abführenden Kabels bei 23 Patienten an. Davon wiesen 22 Patienten eine der gewünschten Zungenbewegungen auf, während der prozentuale Anteil der unerwünschten ZBM bei einer medialen Lage des abführenden Kabels höher war (66,7%, **Tabelle 15**). Bei sechs Röntgenbildern konnte die Studentin keine sichere Aussage bezüglich der Lage des abführenden Kabels angeben. Bei den als „sicher“ gewerteten Beurteiler bezüglich des fünften Kriteriums durch die Studentin lag der Anteil der gewünschten Zungenbewegungen bei 95,7%.

|                    | Laterale Lage des abführenden Kabels | Mediale Lage des abführenden Kabels | Laterale Lage des abführenden Kabels (sicher) | Mediale Lage des abführenden Kabels (sicher) |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| RP+BP              | 92,6%                                | 40,0%                               | 95,7%   | 33,3%  |
| LP+ Retraktion+ MA | 7,4%                                 | 60,0%                               | 4,3%  | 66,7%  |

**Tabelle 15:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung, bezogen auf das fünfte Kriterium, der Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zum Cuff, beurteilt durch die Medizinstudentin.

Bei 93,3% der Patienten mit lateralem Abgang des abführenden Kabels lag nach Angaben des Radiologen eine der begünstigten Zungenbewegungen vor (**Tabelle 16**). Eine mediale Lage führte bei keinem Patienten zu einer der gewünschten Zungenbewegungen. Bei der „sicheren“ Lageeinteilung durch den Radiologen stieg der Anteil der Patienten mit den gewünschten Zungenbewegungen auf 96,6% an (**Tabelle 16**). Bei drei Röntgenbildern konnte der Radiologe nicht sicher bestimmen, ob es sich um eine laterale oder mediale Lage des abführenden Kabels handelte. Bei den beiden Röntgenbildern mit medialer Lage des abführenden Kabels war der bewertende Radiologe unsicher bezüglich seiner Entscheidung.



|                    | Laterale Lage des abführenden Kabels | Mediale Lage des abführenden Kabels | Laterale Lage des abführenden Kabels (sicher) | Mediale Lage des abführenden Kabels (sicher) |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| RP+BP              | 93,3%                                | 0                                   | 96,6%   | 0  |
| LP+ Retraktion+ MA | 6,7%                                 | 100,0%                              | 3,4%  | 0  |

**Table 16:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung, bezogen auf das fünfte Kriterium, der Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zum Cuff, beurteilt durch den Radiologen.

Bei den „sicheren“ Beurteilungen durch den HNO-Arzt war der prozentuale Anteil der gewünschten und unerwünschten ZBM ähnlich wie bei den anderen beiden Beurteilern. Er gab jedoch häufiger eine mediale Lage des abführenden Kabels an und war sich dessen auch häufiger sicher. Dies führte dazu, dass in der Beurteilung des HNO-Arzt auch eine mediale Lage des abführenden Kabels häufiger zu einer gewünschten Zungenbewegung führte. Bei den „sicheren“ Beurteilungen lag bei einer lateralen Lage des abführenden Kabels eine RP oder BP mit einem Anteil von 94,1% vor (**Table 17**). Er war sich bei zehn seiner Beurteilung unsicher.

|                    | Laterale Lage des abführenden Kabels | Mediale Lage des abführenden Kabels | Laterale Lage des abführenden Kabels (sicher) | Mediale Lage des abführenden Kabels (sicher) |
|--------------------|--------------------------------------|-------------------------------------|---|--|
| RP+BP              | 95,5%                                | 55,6%                               | 94,1%   | 75,0%  |
| LP+ Retraktion+ MA | 4,5%                                 | 44,4%                               | 5,9%  | 25,0%  |

**Table 17:** Zusammenhang zwischen der Lage und der Zungenbewegung, bezogen auf das fünfte Kriterium, der Lage des abführenden Kabels im Verhältnis zum Cuff, beurteilt durch den HNO-Arzt.

Insgesamt trat in dieser Kategorie bei allen Beurteilern ein höherer prozentualer Anteil eine der gewünschten ZBM auf. Eine Signifikanz konnte lediglich bei den Bewertungen durch den Radiologen ( $p < 0,001$ , **Table 18**) erreicht werden.

### 3.4.6. Gesamtergebnisse des Einschätzungsverfahrens

|   | Fleiss´<br>kappa | Korrelation<br>Rater 1                | Korrelation<br>Rater 2                    | Korrelation<br>Rater 3                |
|---|------------------|---------------------------------------|---|---------------------------------------|
| <b>Distal des Hyoids?</b><br>(Abbildung 5)<br>Sichere Wertung<br>Rate der RP/BP         | 0,62             | 0,079/0,639<br>91,7%<br>77,8%         | 0,192/0,248<br>75,0%<br>50,0%             | 0,172/0,309<br>91,4%<br>70,0%         |
| <b>Dichter an der Mandibula?</b><br>(Abbildung 6)<br>Sichere Wertung<br>Rate der RP/BP  | 0,875            | 0,119/0,478<br>91,7%<br>82,6%         | 0,143/0,392<br>72,2%<br>82,4%             | 0,019/0,912<br>91,4%<br>81,8%         |
| <b>Steiler als 45°?</b><br>(Abbildung 7)<br>Sichere Wertung<br>Rate der RP/BP           | 0,886            | 0,179/0,282<br>66,7%<br>87,5%         | 0,067/0,692<br>88,9%<br>88,0%             | 0,172/0,309<br>94,3%<br>90,9%         |
| <b>Verschmolzene Kontakte?</b><br>(Abbildung 8)<br>Sichere Wertung<br>Rate der RP/BP    | -0,0112          | 0,385/ <b>0,018</b><br>100%<br>87,1%  | N/A<br>97,0%<br>87,1%                     | 0,080/0,656<br>100%<br>100%           |
| <b>Stimulationskabe I lateral</b><br>(Abbildung 9)<br>Sichere Wertung<br>Rate der RP/BP | 0,294            | 0,465/ <b>0,003</b><br>81,8%<br>95,7% | 0,564/ <b>&lt;0,001</b><br>90,9%<br>96,6% | 0,442/ <b>0,006</b><br>68,8%<br>94,1% |

**Tabelle 18:** Bestimmung der Interraterreliabilität anhand von Fleiss und Kappa, Korrelation zwischen den vermuteten positiven Kriterien und der Lagebestimmung durch die unterschiedlichen Rater, als auch der RP und BP.

Die drei Beurteiler waren sich bezüglich ihrer Einschätzung einer distalen Lage der mittleren Elektrode zum Hyoid zu 91,7%, 75,0% und 91,4% sicher (**Tabelle 18**). Eine RP oder BP lag bei zwischen 50,0% bis 77,8% der Patienten vor, bei denen die Lage der mittleren Elektrode als „sicher“ distal des Hyoids bewertet wurde. Eine

Lage näher zur Mandibula wurde als „sicher“ zwischen 72,2% und 91,7% bewertet. Bei einer als „sicher“ bewerteten Lage näher der Mandibula trat eine RP oder BP bei allen Beurteilern zu ca. 82% auf. Es konnte dennoch keine statistische Signifikanz erreicht werden. Bei den „sicheren“ Einschätzungen zur Beurteilung eines Winkels von steiler 45° Grad, schwankten die „sicheren“ Auswertungen Beurteiler abhängig zwischen 66,7% und 94,3%. Dennoch lagen auch hier, bei der ausschließlichen Betrachtung der „sicheren“ Einschätzungen, die prozentualen Anteile für eine der gewünschten Zungenbewegungen nahe beieinander (zwischen 87,5% und 90,9%). Statistische Signifikanz wurde nicht erreicht. Beurteiler 1 und 3 waren sich alle ihrer Bewertungen bezogen auf das vierte Kriterium, einer optischen Verschmelzung der Elektroden, sicher (100%). Beurteiler 2 ist sich 97% seiner Einschätzungen sicher. Der Anteil einer RP und BP lag zwischen 87,1% und 100%, wenn lediglich die „sicheren“ Einschätzungen einbezogen werden. Eine statistische Signifikanz bestand nicht. Ein lateraler Abgang des Stimulationskabels konnte Beurteiler abhängig „sicher“ zwischen 68,8% und 90,9% beurteilt werden. Wenn eine „sichere“ Einschätzung vorlag, lag der Anteil der beobachteten gewünschten Zungenbewegungen eng beieinander (zwischen 94,1% und 96,6%). Eine statistische Signifikanz wurde bei Beurteiler zwei erreicht.

### 3.5. Interraterreliabilität

In Bezug auf das erste Kriterium konnte der Radiologe (Rater 2), hinsichtlich ob eine proximale beziehungsweise distale Lage des mittleren Kontaktes im Röntgenbild vorlag, in 75% der Fälle eine als „sicher“ eingeschätzte Bewertung treffen. Der HNO-Oberarzt (Rater 3) und die Medizinstudentin (Rater 1) gaben an, sich ihrer Lagebewertung zu 91,4% bzw. 91,7% sicher zu sein (**Tabelle 18**). Auch beim zweiten Kriterium lag der Radiologe mit seiner Sicherheitseinschätzung von 72,2% hinter dem HNO-Oberarzt (91,4%) und der Medizinstudentin (91,7%). Er war sich somit am unsichersten, ob tatsächlich eher eine Lage näher der Mandibula oder des Hyoids vorlag (**Tabelle 18**). Bei der Beschreibung des Winkels über beziehungsweise kleiner als 45° Grad gab der HNO-Oberarzt die Sicherheit seiner Bewertung zu 94,3% an, gefolgt von dem Radiologen mit 88,9% und der Medizinstudentin mit 66,7% (**Tabelle 18**). Beim vierten Kriterium gaben der HNO-Oberarzt und die Medizinstudentin eine Sicherheit ihrer Lagebestimmung von 100%

an. Der Radiologe war sich bei einem Röntgenbild seiner Einschätzung nicht sicher. Seine Einschätzungssicherheit lag bei 97% (**Tabelle 18**). Bezüglich der Lage des abführenden Kabels traf der Radiologe seine Einschätzungen mit der größten Sicherheit von 90,9%, gefolgt von der Medizinstudentin mit 81,8% und dem HNO-Oberarzt von 68,8% (**Tabelle 18**).

| Kriterium    | Kappa  | Kappa „sicher“ |
|--------------|--------|----------------|
| 1. Kriterium | 0,642  | 0,620          |
| 2. Kriterium | 0,789  | 0,875          |
| 3. Kriterium | 0,767  | 0,886          |
| 4. Kriterium | -0,022 | -0,011         |
| 5. Kriterium | 0,495  | 0,294          |

**Tabelle 19:** Berechnung der Beurteilerübereinstimmungen der fünf Kriterien nach Fleiss-Kappa.

Die Beurteilerübereinstimmungen wurden mittels Fleiss Kappa berechnet (**Tabelle 19**). Die Übereinstimmung beim ersten Kriterium betrug nach Fleiss Kappa 64,2%. Bei Einrechnung der mit von allen Beurteilern als „sicher“ gewerteten Einschätzungen, lag Kappa bei 62,0%. Somit lag nach der Interpretation von Landis und Koch im Jahre 1977 in beiden Fällen eine „substantial agreement“ vor. Eine Übereinstimmung von 78,9% gab es bei Kriterium zwei. Dies entsprach nach Landis und Koch ebenfalls einer „substantial agreement“. Das zweite Kriterium beschreibt, ob der mittlere Kontakt näher zur Mandibula oder zum Hyoid liegt. Bei Berechnung der nur als „sicher“ gewerteten Angaben stieg die Übereinstimmung auf 87,5%. Dies entspricht einem „almost perfect agreement“ nach Landis und Koch. Das dritte Kriterium beschreibt die Steilheit des Cuffs. Hier zeigte sich eine Übereinstimmung von 76,7% und somit ebenfalls eine „substantial agreement“. Bei alleiniger Betrachtung der als „sicher“ gewerteten Angaben konnte eine Übereinstimmung von 88,6% erreicht werden, also einem „almost perfect agreement“. Eine negative Übereinstimmung zeigte sich beim vierten Kriterium. Das vierte Kriterium beschreibt, ob die Kontakte einzeln zu erkennen sind oder ob der Eindruck einer Verschmelzung entsteht. Auch bei alleiniger Einbeziehung der „sicheren“ Werte konnte die negative Übereinstimmung nur geringfügig verbessert werden. Nach Landis und Koch lag beim vierten Kriterium keine Übereinstimmung vor. Bei dem fünften Kriterium, ob das abführende Kabel medial oder lateral vom Cuff wegführt,

konnte eine Übereinstimmung der Bewertung der drei Beurteiler von 49,5% errechnet werden. Dies entspricht nach Landis und Koch einer „moderate agreement“. Bei Einbeziehung der nur als „sicher“ gewerteten Werte sank die Interraterreliabilität auf 29,4% („fair agreement“).

Somit variierten die Übereinstimmungen zwischen den einzelnen Kriterien und damit auch die Reproduzierbarkeit der Ergebnisse. Während das zweite Kriterium die höchste Übereinstimmung aufwies, fanden wir die niedrigste Übereinstimmung bei Kriterium fünf. Kriterium vier zeigte keinerlei Übereinstimmung.

## 4. Diskussion

### 4.1. Untersuchungspopulation

In dieser Untersuchung wurden Röntgenbilder von 36 Implantationen bezüglich der vermuteten Assoziation der Stimulationscufflage und günstig bewerteten Zungenbewegungen ausgewertet. Eine kleine Fallzahl erlaubt einzelnen Ausreißern stärker ins Gewicht zu fallen und somit das Signifikanzniveau zu beeinflussen. Dies erfordert eine kritische Betrachtung der Ergebnisse und erschwert eine Verallgemeinerung auf die Grundgesamtheit.

Da die Hypoglossusstimulation derzeit sehr kostenintensiv ist, erst eine Zweittherapie ist und insgesamt auch verhältnismäßig wenig angewendet wird, kann eine Stichprobe von 36 Implantationen als gute Studiengröße angesehen werden, um erste Untersuchungsansätze im Sinne einer Pilotierung zu erproben. Die Untersuchungspopulation erwies sich als sehr homogen. Während 33 Patienten Männer waren, wurde nur bei drei Frauen die Implantation durchgeführt. Dieser Verteilungsunterschied zwischen den Geschlechtern ist für das OSAS typisch. Erst ab dem höheren Alter gleichen sich die Prävalenzen zwischen Männern und Frauen an. Ursächlich hierfür wird die Hormonveränderung nach der Menopause diskutiert [36]. Der BMI der Untersuchungspopulation variierte zwischen 18,4 kg/m<sup>2</sup> und 42 kg/m<sup>2</sup> und kann ein Einflussfaktor bezüglich der Implantation darstellen. Bei weniger zervikalen Fettgewebe ist eine bessere und einfachere Implantation durch die bessere Nervidentifizierung möglich. In den meisten Studien wurde die Hypoglossusstimulation bei Patienten mit einem BMI von kleiner als 35kg/m<sup>2</sup> angewendet. In unserer Studie mit konsekutiver Rekrutierung wurden auch Patienten mit einem höheren BMI eingeschlossen. Im Jahr 2018 wurden in einer Untersuchung ebenfalls Patienten mit einem höheren BMI bei Hypoglossusstimulation berücksichtigt [28]. In der Untersuchung aus 2018 hatten 40 der untersuchten Patienten einen BMI von größer als 32kg/m<sup>2</sup>, während 113 Patienten einen BMI unter 32kg/m<sup>2</sup> aufwiesen. Es wurde kein Unterschied zwischen den Kohorten und deren Ergebnisse bezogen auf den postoperativen AHI, die Sauerstoffsättigung, die Tagesmüdigkeit und den operativen Erfolg gefunden [28]. Bei Patienten mit einem höheren BMI ist entscheidend, dass streng die Ausschlusskriterien bei der DISE für einen Zungenschrittmacher beachtet werden. Ein kurzer Hals und ein größerer Halsumfang erschweren die Implantation. Somit

können auch Patienten mit einem höheren BMI von der Hypoglossusstimulation profitieren. Ein geringerer Halsumfang sei ein prädiktiver Wert zur Vorhersage für den Erfolg der Behandlung [28].

Insgesamt betrug in unserer Untersuchung die Lost-Follow-Up-Rate 2,78%. Lediglich ein Patient führte nicht mehr die PG nach zwölf Monaten durch. Gründe gab der Patient nicht an. Zusätzlich fehlte das Röntgenbild in ap Ebene von zwei weiteren Patienten. Insgesamt konnte in unserer Kohorte eine statistisch relevante Reduktion der gemessenen OSA-Parameter als auch der subjektiven Tagesschläfrigkeit erreicht werden. Diese Ergebnisse sind mit vorangegangenen Untersuchungen vergleichbar, obwohl in dieser Kohorte auch Patienten mit einem höheren BMI und stärkerer Ausprägung des AHI eingeschlossen wurden [23].

## **4.2. Verfahren zur Lagebestimmung**

### **4.2.1. Verwendung von Röntgenbildern**

In unserer Untersuchung wurden Röntgenbilder zur Lagebestimmung eingesetzt. Bereits durch eine Kopfdrehung oder Mundöffnung der Patienten während der Röntgenaufnahme kann es zu Fehlern bei der Bewertung kommen. Dies führt dazu, dass unser Verfahren zur Bestimmung der Lage störanfällig ist. Bei der Linea mylohyoidea handelt es sich um eine Linie des Mandibula-Corpus. Sie ist der Ansatzpunkt für den M. mylohyoideus. Die Linea mylohyoidea lässt sich im konventionellen Röntgenbild nicht darstellen, dabei ist sie während der Implantation der Stimulationselektrode von anatomischer Bedeutung. Die typische Cuffposition befindet sich unter dem proximalen Rand des M. mylohyoideus. Dies soll zeigen, dass auch andere Faktoren, die nicht mittels Röntgenbild dargestellt werden können, eine Rolle bei der Cuffimplantation spielen. Somit bietet das Röntgenbild nur eine eingeschränkte Aussagekraft, wenn eine Lagebeschreibung des Cuffs erfolgen soll.

In anderen Untersuchungen wurde bereits versucht, anatomische Prädiktoren zu finden, um einen Therapieerfolg durch eine Hypoglossusstimulation vorherzusagen [49]. Hierfür wurde eine Computertomographie (CT) durchgeführt. Es erfolgte eine Bildgebung ohne Stimulation und anschließend mit Stimulation über fünf Sekunden während der Inspiration. Der Mund blieb während der Untersuchung geschlossen. Es wurde die Hypothese verfolgt, dass bei Therapieansprechen eine weitere

Atemwegsöffnung retroglossal, also am Zungenansatz, eine deutlichere Hyoidbewegung zur Mandibula als auch eine größere anteriore Bewegung in der posterioren, inferioren Zungenregion erfolgt. Anhand der CT-Bildgebung konnten zusätzliche Faktoren wie das Atemvolumen und die Distanz zwischen hartem Gaumen und dem Ansatz der Epiglottis bestimmt werden. Außerdem konnten weitere Messungen erfolgen, um beispielsweise das Volumen des Weichteilgewebes zu bestimmen oder eine kraniofaziale Analyse durchzuführen. Die Unterschiede zwischen den Patienten mit und ohne Therapieerfolg waren, dass die Patienten mit Therapieerfolg ein signifikant kleineres Volumen des weichen Gaumens vor Therapiebeginn aufwiesen sowie bei Stimulation eine Vergrößerung des retroglossalen Atemwegs (Region am Zungenansatz), eine Verkleinerung der Distanz zwischen Mandibula und Hyoid und eine deutlichere anteriore Verschiebung der Zunge zeigten. Die Ergebnisse der anderen Messungen bezüglich des Weichteilgewebes oder der kraniofazialen Unterschiede waren bei Therapieansprechern und Versagern ähnlich. Auch hier wurde die Limitation von CT Bildern hervorgehoben. Anhand der Bilder konnte nicht vorausgesagt werden, welcher Patient auf die Therapie ansprechen würde. Außerdem konnte anhand der CT- Bildgebung nicht das Zungenfett bestimmt werden. Hier wären weitere Studien mit Magnetresonanztomographie (MRT)-Bildgebung notwendig, um den Einfluss des Zungenfetts auf ein Therapieansprechen zu beurteilen. Außerdem erfolgte die Bildgebung nur während der Wachphasen, sodass keine Aussage zu einer Stimulation während des Schlafens getroffen werden konnte [49].

Weiterführend wurde in einer anderen Untersuchung 2018 die Hypothese untersucht, ob eine präoperative MRT das Therapie-Outcome bei einer Upper Airway Stimulation prognostizieren kann, da mittels MRT auch Weichteilgewebe gut dargestellt werden kann [1]. Diese Untersuchung unterstützt die zuvor vorgestellte Hypothese, dass ein kleines Volumen des Weichgaumens ohne Stimulation mit einem besseren Therapieergebnis einhergeht [1, 49]. Es wurden 25 Patienten in die retrospektive Analyse eingeschlossen. Der Therapieerfolg wurde definiert als AHI <15/h. In der MRT wurde sowohl der anterior-posteriore Durchmesser als auch der latero-laterale Durchmesser auf retropalataler und retrolingualer Ebene gemessen. Diese beiden Durchmesser wurden in einen Zusammenhang gebracht, da vermutete wurde, dass ein größerer anterior-posteriore Durchmesser eher zu einem konzentrischen oder lateralen Kollaps führt. Es ergab sich jedoch kein signifikanter



Unterschied im Verhältnis des anterior-posterioren und latero-lateralen Durchmessers auf Höhe des Weichgaumens und des Zungengrundes, sodass eine MRT als Screening für ein mögliches Therapieansprechen nicht vielversprechend scheint [1].

Unsere Untersuchung mittels Röntgenbilder in zwei Ebenen ist im Vergleich zum CT Bild deutlich limitiert. Während im CT bereits nur ungenügend eine Aussage zu Weichteilstrukturen getroffen werden konnte, lässt dies ein Röntgenbild nicht zu und stellt nur knöcherne Strukturen dar. Außerdem können keine Volumina aus zwei Ebenen gemessen werden. Eine Schnittbildgebung ist hier durchaus genauer. In einer Schnittbildgebung hätten gegebenenfalls noch weitere Kriterien zur Lageeinschätzung entwickelt werden können. Eine CT benötigt jedoch aufgrund der Strahlenbelastung eine entsprechende Rechtfertigung, die in der initialen Situation nicht vorhanden war. Selbst im Rahmen einer Studie ist der vermutete Nutzen für den jeweiligen Patienten zu gering, als dann die Strahlenbelastung ethisch vertretbar erscheint. Zusätzlich wären dann neben den CT-Kosten auch die notwendigen Probandenversicherungen zu diskutieren. In unserer Untersuchung musste in Kauf genommen werden, dass während der Erstellung des Röntgenbildes keine konsequente Durchführung bezüglich beispielsweise einer Kopfkippung zur Seite oder Mundöffnung gewährleistet war. Besonders postoperativ haben die meisten Patienten Schmerzen oder tragen einen Verband, der zu einer Kopfschiefhaltung führt. Eine Röntgendarstellung bleibt aber dennoch Standard, um eine spätere Lageveränderung der Elektroden zu beurteilen.

Da auch eine MRT Untersuchung als Screening für ein mögliches Therapieansprechen nicht geeignet zu sein scheint, bleibt weiterhin die Schlafendoskopie entscheidend zur Indikationsstellung und Abschätzung eines Therapieerfolgs der Hypoglossusstimulation. Da das Implantat, welches bei den hier untersuchten 36 Patienten eingesetzt wurde, auch nicht MRT tauglich ist, ist eine MRT mit bereits implantiertem System nicht zulässig. Wesentlicher Grund ist das potentielle Risiko, dass sich in einem starken Magnetfeld Hitze am Stimulationscuff bilden könnte, die dann zu Nervenschäden am N. hypoglossus führen könnte.

#### **4.2.2. Anwendbarkeit und Handhabung**

Damit ein Verfahren angewandt wird, sollte es gut verständlich sein, einfach umsetzbar, möglichst wenig Zeit in Anspruch nehmen und einen Mehrgewinn darstellen. Das erste Kriterium unseres Lagebestimmungsverfahrens beschreibt die Lage des mittleren der drei Kontakte. Da die Hilfslinie, die dem Hyoid im rechten Winkel vorne an liegt, als Hilfestellung dient, kann dieses Kriterium relativ gut, einfach und zügig bestimmt werden. In unserer Untersuchung waren bei diesem Kriterium die Studentin als auch der HNO-Arzt lediglich in drei Röntgenbilder unsicher hinsichtlich ihrer Bewertung. Das zweite Kriterium bezieht sich auf die Lage des mittleren der drei Kontakte. Die Bestimmung, ob dieser näher zu Mandibula oder Hyoid liegt, ließ sich mit einer guten Sicherheitsangabe durch die beurteilende Studentin und den HNO-Arzt bestimmen. Beim Hyoid und Mandibula handelt es sich um zwei feste, sich direkt gegenüber liegende Objekte, sodass der Abstand leicht und sicher bestimmt werden kann. Das dritte Kriterium hingegen stellt sich als schwieriger zu bestimmen dar. Zum einen ist es schwieriger hinsichtlich der Verständlichkeit und zum anderen auch anspruchsvoller zu bestimmen. Dass gedankliche Ziehen einer Linie zwischen den beiden äußeren Kontakten sollte im Wesentlichen gut durchführbar sein. Die anschließende Einschätzung der Steilheit des Cuffs, ob ein Winkel von größer oder kleiner als  $45^\circ$  Grad vorliegt, kann in grenzwertigen Fällen äußerst schwierig sein. Dennoch gaben der HNO-Arzt als auch der Radiologe an, bei diesem Kriterium sich sicher in der Beurteilung zu fühlen. Insgesamt lässt sich anhand dieser Kriterien die Lage in seitlicher Ebene gut bestimmen. Zur Beschreibung der Lage in der ap Aufnahme dienen die Kriterien vier und fünf unseres Lagebestimmungsverfahrens. Kriterium vier zielt auf eine optische Verschmelzung der Elektrodenkontakte im Röntgenbild ab. Dies lässt sich schnell und einfach über Augenmaß bestimmen. Hier gaben alle Beurteiler eine hohe Sicherheit ihrer Wertung an. Kriterium fünf bezieht sich auf die Lage des abführenden Kabels. Dieses ist mit Bezug auf das Verständnis etwas anspruchsvoller, lässt sich aber in der Regel gut und leicht bestimmen. Dennoch fühlten sich die Beurteiler bei diesem Kriterium am unsichersten in ihrer Bewertung. Jedoch bleibt anzumerken, dass die Interpretation der Auswertungsanweisungen unterschiedlich gedeutet werden können. Als Beispiel nehmen wir das erste Kriterium. Hier heißt es: „ Die erste Linie wird auf den obersten Anteilen des Hyoids eingezeichnet.“ Hier ist der vordere Anteil des Hyoids gemeint. Es könnten jedoch

auch die kranialen Hyoidanteile, mindestens des vorderen und hinteren Hyoids, gemeint sein, sodass Auswertungsanweisungen präziser sein müssten.

Trotz guter Übereinstimmung zwischen den Bewertungen der Beurteiler zeigte sich eine schwankende Reliabilität. Dies kann aufgrund einer geringen Varianz zustande kommen. Wenn die Lage sich mittig verhält, kann man nur durch eine Messung zu einem eindeutigen Ergebnis kommen. Bei Beurteilungen, die nicht als „sicher“ in der Bewertung eingestuft wurden, liegt eine 50% Ratewahrscheinlich bei zwei Variablen vor. Der HNO-Chirurg war insgesamt eher sicher bei seinen Beurteilungen. Dies mag daran liegen, dass er auch das Training durchgeführt hat und sich maßgeblich das Bewertungssystem überlegt hat. Wider aller Erwartung war der Radiologe, der über die besten Monitore verfügte und am häufigsten Röntgenbilder in seinem Alltag befundet, am unsichersten in seinen Beurteilungen. Es lässt sich vermuten, dass durch eine Wiederholung des Ratertrainings, als auch durch häufigere Anwendungen bei einer größeren Kohorte die Sicherheit bezüglich der Bewertungen zugenommen hätte.

Unser Beurteilungssystem war dichotom, um eine möglichst gute Handhabung im klinischen Alltag zu gewähren. Ein anderer Entwurf möglicher Kriterien, die mehr als zwei Möglichkeiten zur Bewertung eines Kriteriums zulassen, hätte womöglich andere Ergebnisse gebracht.

#### **4.2.3. Erstes Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülse distal des Hyoids?**

Das Kriterium wurde gewählt, da davon ausgegangen wird, dass eine distale Lage der Stimulationselektrode ein geringeres Risiko birgt, eine Aktivierung der bereits proximal abgehenden Retraktionsfasern zu bewirken, sodass häufiger günstig bewertete ZBM resultieren. Bei Betrachtung der Gesamtzahl der Implantation erfolgte eine proximale Implantation des mittleren Kontaktes wesentlich häufiger als eine distale Implantation, obwohl eine distale Lage gewünscht war.

Es zeigte sich, dass abhängig vom Beurteiler (Radiologe, HNO-Arzt, Medizinstudentin), in 77,8%, 50,0% und 70,0% (**Tabelle 18**) eine RP oder BP bei einer distalen Lage des mittleren Kontaktes der Stimulationselektrode vorlag. Hier zeigte sich ein mäßiger prädiktiver Vorhersagewert für eine RP oder BP, welche

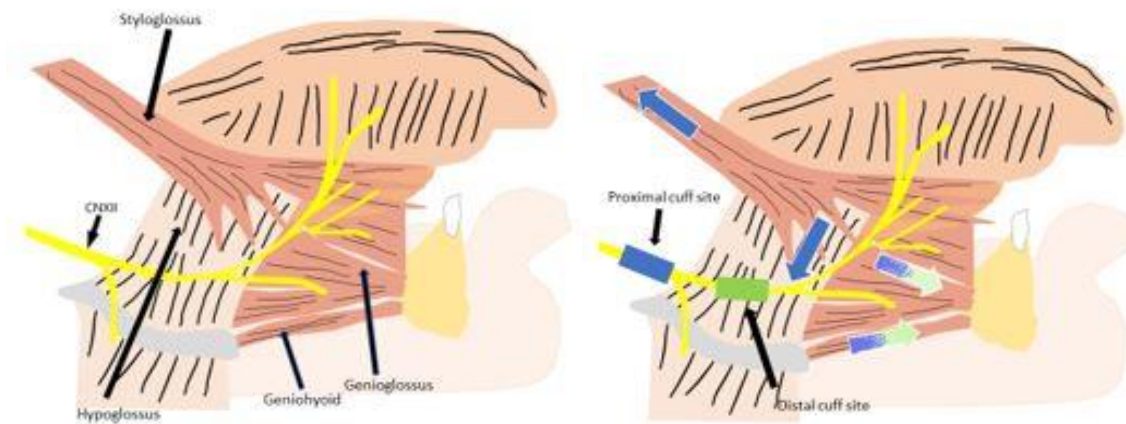
jedoch keine statistische Signifikanz erreichte. Im Widerspruch zu der Hypothese, dass eine proximale Lage eher ungünstig ist und vermehrt eine Retraktion der Zunge bewirkt, konnte unabhängig vom Beurteiler bei der Patientenkohorte mit einer proximalen Lage des vorderen Kontaktes ebenfalls eine RP oder BP erzielt werden. Beim Hinzuziehen der lediglich als „sicher“ gewerteten Ergebnisse in Bezug auf eine proximale Lage des vorderen Kontaktes stieg der Anteil dieser Kohorte mit einer RP oder BP teilweise weiter an. Hingegen dessen wurde bei unserer Hypothese eine distale Lage bevorzugt. Hier lag der Anteil der RP oder BP zwischen 50,0% bis 77,8%. Im Verhältnis zu der Gesamtkohorte trat bei einer proximalen Lage eine unerwünschte Zungenbewegung seltener auf als bei der distalen Lage. Außerdem war bei einer distalen Lage des vorderen Kontaktes vermehrt eine Retraktion der Zunge festzustellen, während bei einer proximalen Implantation seltener eine Retraktion auftrat. Eine Retraktion der Zunge wird dennoch nicht nur durch eine proximale oder distale Lage des vorderen Kontaktes bestimmt. Auch andere Lagefaktoren, die gleichzeitig bestehen, können eine Retraktion begünstigen. Anzunehmen ist, dass eine Röntgenuntersuchung nicht genau genug ist, um eine genaue Lagebeschreibung der Stimulationselektrode zu machen.

Es ist zu bemerken, dass in der Gesamtzahl der Implantationen nur selten eine distale Implantation vorlag, sodass sich auch keine statistische Signifikanz ableiten ließ.

Das Röntgenbild gibt keine Aussage über den Verlauf des N. hypoglossus, da sich dieser in einem Röntgenbild nicht darstellen lässt. Der N. hypoglossus ist komplex aufgebaut [22]. Er setzt sich aus verschiedenen Ästen zusammen. Insbesondere ist eine Stimulation der medialen Äste (m-XII) gewünscht, die die transversen und vertikalen Muskeln innervieren als auch die obliquen und horizontalen Fasern des M. genioglossus. Auch der erste Ast des Hirnnerven C1 sollte in die Stimulation eingeschlossen werden. Aufgrund der komplexen Anatomie der medialen und lateralen Nervenäste des N. hypoglossus und der anatomischen Variabilität zwischen den Patienten kann ein Röntgenbild keine sichere und belastbare Aussage über die konkrete Lage wiedergeben und welche Äste stimuliert werden. Anhand des Röntgenbildes kann somit zwar eine Aussage getroffen werden, ob eher eine proximale oder distale Lage der Elektrode vorliegt. Auch kann

postoperativ keine sichere Aussage getroffen werden aufgrund der individuellen und komplexen Anatomie des Nervens, ob eine der gewünschten Zungenbewegungen zu erwarten ist. Es kann mithilfe unseres Einschätzungssystems lediglich eine Aussage bezüglich einer möglichen Wahrscheinlichkeit für eine der gewünschten Zungenbewegungen getroffen werden. 2016 wurde in einer anderen Untersuchung ein anderer Ansatz gewählt [22]. Um möglichst eine RP oder BP nach Implantation zu erreichen, wurde eine Hilfestellung im Sinne einer Klassifikation zur Optimierung der chirurgischen Implantation entworfen. Diese Klassifikation setzt sich durch drei Subkategorien zusammen. Die erste Klassifikation differenziert drei verschiedene anatomische Verläufe der intrinsischen transversalen und vertikalen Muskeln. Je nach entsprechendem Verlauf der Muskelfasern wird die Implantation erschwert. In der Klassifikation des Hirnnervens C1 gibt es drei verschiedene Subtypen. Die dritte Klassifikation bezieht sich auf den letzten Ast des Hypoglossus und beinhaltet ebenfalls zwei Subtypen. Aufgrund der komplexen Neuroanatomie und anatomischer Variabilität bleibt jedoch die optimale Platzierung der Elektroden trotz des Wissens um verschiedene anatomische Nerven- und Muskelverläufe, eingegliedert in ein Klassifikationssystem, schwierig [22].

In unserer Untersuchung verwendeten wir das Inspire Medical System®. Bei diesem System wird der Cuff mit der Elektrode um den distalen Abschnitt des Hypoglossusnerven platziert. Bei einem anderen System, dem ImThera®, wird hingegen der Cuff um den proximalen Anteil des N. hypoglossus platziert (**Abbildung 11**). Dies führt dazu, dass beim Inspire® System der M. genioglossus und M. geniohyoid stimuliert werden und zu einer Protrusion der Zunge führen. Beim ImThera® werden im Vergleich der M. styloglossus, M. hyoglossus, M. genioglossus und M. geniohyoid stimuliert, also sowohl Muskeln, die eine Protrusion als auch eine Retraktion (M. styloglossus und M. hyoglossus) bewirken. Das Inspire® System führt zur einer Atemwegsdilatation, jedoch nicht zu einer Abnahme der Kollapsneigung [12]. Das ImThera® System senkt hingegen die Kollapsneigung, führt jedoch zu keiner Atemwegsdilatation [12]. Dies legt nahe, dass Zungenprotrusoren effektiver in der Aufrechterhaltung der Atemwegsdurchgängigkeit sind, wenn sie gemeinsam mit Retraktoren aktiviert werden, da diese Antagonisten zu einer Steifigkeit und Stabilität der Zunge führen [12].



**Abbildung 11:** Auf dem linken Bild ist der N. hypoglossus mit seinen Ästen zu den Muskeln, die für die Protrusion und Retraktion notwendig sind, erkennbar. Die rechte Abbildung zeigt die Position des Cuffs bei einer proximalen beziehungsweise distalen Platzierung. Während die proximale Lage zu einer Aktivierung der vier blau gekennzeichneten Muskeln führt, führt eine distale Lage des Cuffs lediglich zu einer Aktivierung der Protrusoren (grün). (nach Curado et al. 2018).

Als allgemeine Handlungsempfehlung bei Implantationstraining des Herstellers Inspire Medical – ohne, dass diese durch Studien gestützt ist - gilt die Elektrodenhülle etwa auf einer Linie zu platzieren, die zwischen dem Vorderrand vom Zungenbein bis zum Unterkiefer gezogen wird. Im Falle, dass die Elektrodenhülle weiter proximal liegt, also dichter zur Halswirbelsäule hin, könnten mehr Retraktionsfasern aktiviert werden. Sollte jedoch die Elektrodenhülle weiter am Kinn platziert werden, ist es möglich, dass die horizontale Nervenfasern des M. genioglossus nicht mitstimuliert wird.

#### **4.2.4. Zweites Kriterium: Befindet sich die Stimulationshülle dichter der Mandibula?**

Unserer Hypothese nach ist die Lage näher zur Mandibula vorteilhaft, da das Risiko reduziert wird, Nerven, die eine Retraktion bewirken, zu stimulieren. Bei mehreren Patienten erfolgte eine Implantation der mittleren Elektrode näher zur Mandibula. Bei einer deutlich geringeren Anzahl an Implantationen lag eine Lage näher zum Hyoid vor.

Eine RP beziehungsweise BP lag bei einer Lage des mittleren Kontaktes näher zur Mandibula, abhängig vom Beurteiler, bei 82,6%, 82,4% und 81,8% (**Tabelle 4**) vor. Diese Ergebnisse lagen trotz unterschiedlicher Beurteiler sehr nah beieinander. Bei der Medizinstudentin und dem Radiologen lag ein guter prädiktiver Vorhersagewert ( $p=0,493$ ,  $p=0,407$ ) ohne statistische Signifikanz vor.

Auch bei der Lage näher zum Hyoid traten die bevorzugten Zungenbewegungen häufig auf. Aufgrund der kleinen Untersuchungspopulation und der insgesamt wenigen Implantationen näher zum Hyoid ( $n=10$ ), lässt sich jedoch kein Ergebnis ableiten.

Das Röntgenbild gibt keine Aussage über den individuellen Verlauf des N. hypoglossus, sodass der Verlauf nur vermutet werden kann. Folglich erscheint es derzeit nicht sinnvoll anhand eines Röntgenbildes zusätzliche Daten für eine belastbare Vorhersage für ein Therapieansprechen ableiten zu wollen.

Weidenbecher entwickelte eine modifizierte Operationstechnik, um die Lage des distalen Hypoglossusnerven besser ermitteln zu können [69]. Der Hypoglossusnerv wurde dafür wie gewohnt freigelegt. Als nächstes wurde der M. mylohyoideus zurückgezogen und etwa zwei Zentimeter des posterioren M. mylohyoideus gespalten, um den distalen N. hypoglossus besser für die Implantation freilegen zu können. Anschließend wurde ein selbstsichernder Haken unter der Sehne des M. digastricus und dem Ramus mandibulae platziert, um die Freilegung und die Dissektion des distalen N. hypoglossus zu erleichtern. Es erfolgte ein Neuromonitoring zur Auswahl der Nervenäste, die in die Stimulation mit einbezogen werden sollten. Anhand eines bipolaren Nervenstimulators wurden die Äste, die für eine Protrusion zuständig sind, von den Nervenästen für eine Retraktion unterschieden. Bei der Stimulation des distalen N. hypoglossus können die Aktionspotenziale der transversen und obliquen Fasern des M. genioglossus die geringeren Aktionspotenziale des M. hypoglossus maskieren und so ein falsches Sicherheitsgefühl bei der Platzierung des Cuffs vermitteln. Kenntnisse über die Anatomie des N. hypoglossus sind entscheidend, um kleinere Nervenäste zu identifizieren. Eine Spaltung des M. mylohyoideus erleichtert die Freilegung des distalen N. hypoglossus, sodass der Operateur die kleinen Nervenäste besser sehen kann, anstatt ausschließlich auf die Nervenstimulation vertrauen zu müssen [69].

Aufgrund der anatomischen Variabilität des N. hypoglossus, ist eine intraoperative Optimierung der Cufflage unabdingbar. Ein postoperatives Röntgenbild kann eine grobe Dislokation des Cuffs erkennen. Aufgrund des individuellen Nervenverlaufs kann jedoch keine sichere Aussage zu einer vermeintlichen optimalen Lage getroffen werden. Generell wird zum Ende jeder Implantation eine Systemprüfung aller implantierter Komponenten durchgeführt, so auch in unserer Untersuchung, die eine Beurteilung der Zungenbewegung bei verschiedenen Elektrodenkonfigurationen berücksichtigen sollte [58]. Anschließend können auch noch Korrekturen der Cufflage durchgeführt werden.

#### **4.2.5. Drittes Kriterium: Ist die Stimulationshülse steiler als 45° Grad?**

Wir wählten dieses Kriterium, da wir davon ausgingen, dass ein Winkel von  $>45^\circ$  Grad eher eine Retraktion bewirkt.

Eine der gewünschten Zungenbewegungen lag bei 87,5%, 88,0% und 90,9%, abhängig vom Beurteiler, bei einem Winkel von kleiner als  $45^\circ$  Grad vor. Auch diese Ergebnisse liegen nah beieinander. Die Medizinstudentin und der HNO-Arzt erreichten gute prädiktive Vorhersagewerte ( $p=0,295$ ,  $p=0,323$ ) ohne statistische Signifikanz (**Tabelle 18**).

Bei zwischen 57,0% bis 100,0% der Kohorte mit einem Winkel von größer als  $45^\circ$  Grad lag ebenfalls eine der gewünschten Zungenbewegungen vor. Unerwünschte ZBM traten bei Betrachtung der Ergebnisse der Medizinstudentin als auch des HNO-Arztes, unabhängig vom Winkel, etwa gleich häufig auf. Somit lässt sich aus unseren erhobenen Daten kein Vorteil aus einem Winkel von kleiner als  $45^\circ$  Grad ableiten. Dieses Ergebnis könnte ebenfalls mit der kleinen Untersuchungspopulation zusammenhängen. Außerdem ist dieses Kriterium anspruchsvoller in der Auswertung ohne einen Befundungsmonitor.



#### **4.2.6. Viertes Kriterium: Erscheinen die Elektrodenkontakte miteinander verschmolzen?**

Dieses Kriterium wurde gewählt, da wir davon ausgingen, dass Nervenfasern, die für eine Protrusion der Zunge zuständig sind, sich in ap Ansicht auf einer optischen Linie befinden und somit der Eindruck einer Verschmelzung der einzelnen Kontakte entsteht.

Da in kaum einem postoperativen Röntgenbild eine optische Verschmelzung vorlag, können die vorliegenden Zahlen nicht ausgewertet werden. Somit hat dieses Kriterium in unserer Untersuchung auch keinen Vorhersagewert für eine gewünschte Zungenbewegung. Leider hat sich die Hypothese, dass eine Verschmelzung regelmäßig auftritt, nicht bestätigt. Auch hier mangelt es an einer Genauigkeit der Röntgenuntersuchung. Bereits durch eine Kopfkippung des Patienten beispielsweise aufgrund von postoperativen Schmerzen entsteht ein anderes Röntgenbild. Bei einer Optimierung der Durchführung des Röntgenbildes wäre vielleicht eine optische Verschmelzung häufiger zu beobachten gewesen.

#### **4.2.7. Fünftes Kriterium: Geht das Kabel lateral oder medial der Elektrodenhülse ab?**

Das Kriterium einer distalen Lage des abführenden Kabels wurde gewählt mit der Überlegung, dass ein größerer Abstand des erzeugten elektrischen Feldes zu den Nervenfasern eher eine Protrusion als eine Retraktion der Zunge bewirken würde und somit ein vorteilhafter Effekt einer distalen Lage des abführenden Kabels bewiesen wäre.

Insgesamt konnte bei deutlich mehr Patienten nach Implantation eine laterale Lage als eine mediale Lage des abführenden Kabels beobachtet werden.

Eine der gewünschten Zungenbewegungen lag bei 95,7%, 96,6% und 94,1% der Patienten vor, bei denen gleichzeitig eine distale Lage des abführenden Kabels beobachtet werden konnte. Insgesamt erreichten alle Rater gute prädiktive Vorhersagewerte. Der Wert des Radiologen erreichte statistische Signifikanz.

Da das Kriterium des lateral abführenden Kabels Signifikanz erreichte, erscheint es sinnvoll, dass der Operateur den Cuff in die entsprechende Richtung dreht,

nachdem eine Platzierung um die gewünschten Nervenfasern erfolgt ist. Dazu erfolgt eine Drehung des Stimulationskabels nach lateral zur Oberfläche hin, sodass eine Miterregung der angelagerten Retraktionsfasern des N. hypoglossus minimiert wird.

### **4.3. Interraterreliabilität**

Die Reliabilität beschreibt die Verlässlichkeit eines Verfahrens und von Messungen. Angestrebt wird eine hohe Verlässlichkeit und somit eine hohe Güte des Bestimmungsverfahrens. Die Interraterreliabilität beschreibt die Verlässlichkeit bei mehreren Beurteilern. Es gilt, dass Beurteiler austauschbar sein sollen und die Unterschiede hinsichtlich der Bewertung entsprechend gering sind [70]. Wenn dies gegeben ist, kann von einer hohen Präzision ausgegangen werden, sodass keine Bewertung durch verschiedene Rater nötig ist [70]. Somit ist eine Beurteilung verlässlich, wenn andere Rater zu einer ähnlichen Bewertung kommen. Verschiedene Ursachen können eine mangelnde Übereinstimmung begründen. Unterschiede im Wissensstand und klinischer Erfahrung, unterschiedliche Monitore, mit denen die Bewertungen vorgenommen wurden, abweichender Zeiteinsatz bezüglich der Bewertung, variierende Kenntnisse bezüglich der Ergebnisse der Zungenbewegungen, mangelnde Stabilität des Beurteilers in der Anwendung des Beurteilungssystems, externe Einflussfaktoren wie z.B. Lärm sowie eine fehlerhafte Anwendung des Verfahrens können beispielsweise Ursachen sein. In unserer Untersuchung bewerteten drei Beurteiler das Verfahren zur Lagebestimmung des Cuffs mit unterschiedlichem Wissenstand: eine Medizinstudentin, ein HNO-Chirurg sowie ein Radiologe. Die verschiedenen Beurteiler verfügten jedoch alle über medizinische und anatomische Grundkenntnisse. Auch die Verwendung von unterschiedlichen Monitoren zur Bewertung kann als eine mögliche Fehlerquelle gewertet werden. Befundungsmonitore der Radiologie erlauben eine deutlich höhere Auflösung sowie Messung von Distanzen. Der HNO-Chirurg als auch die Medizinstudentin führten ihre Beurteilung lediglich anhand des Augenmaßes an handelsüblichen Bildschirmen durch. Folglich können sich Wahrnehmungsfehler einschleichen, da nicht jeder über das gleiche Augenmaß verfügt. Die Kenntnis zur Zungenbewegung kann außerdem auch eine Fehlerquelle darstellen. Vorgegangene Informationen können Ergebnisse beeinflussen und zu einem Erwartungseffekt im Sinne von „hypothesenkonformen Einschätzungen“ führen [70]. Eine andere mögliche Fehlerquelle kann ein unzureichendes „Ratertraining“

sein, sodass es zu einer fehlerhaften Anwendung kommen kann [70]. In unserer Untersuchung wurde das oben beschriebene Verfahren angewandt, das eine leichte und verständliche Anwendung ermöglicht. Außerdem fand ein Training zur Beurteilung anhand von Beispielen, geleitet durch den HNO-Chirurgen statt, sodass die Wahrscheinlichkeit für eine fehlerhafte Anwendung reduziert wurde. Es fand ein sogenanntes Ratertraining statt. Ein Ratertraining ist eine Maßnahme, um die Variabilität zwischen Ratern zu reduzieren und somit die Reliabilität und Validität der Ergebnisse zu steigern. Schriftliche Anweisungen zur Auswertung ermöglichen hingegen weiterhin einen Handlungsspielraum und lassen keine Nachfragen zu. Es gilt somit mögliche Störfaktoren zu eliminieren und eine Mehrdeutigkeit des Bewertungssystems zu verhindern, damit Diagnostikeffekte nachgewiesen werden können und nicht durch eine hohe Variabilität womöglich verdeckt werden. Es fand lediglich ein Ratertraining statt. In der Literatur gibt es verschiedene Konzepte, um das Training zu verbessern. Nach Castorr werden drei Trainingsphasen unterschieden: ein Ratertraining zur Anwendung, eine Beurteilung der Leistung des jeweiligen Raters am Trainingsende und eine Wiederholung des Trainings zur Aufrechterhaltung einer hohen Interraterreliabilität [9]. Der HNO-Chirurg hat die Medizinstudentin als auch den Radiologen getrennt geschult. Jedes Training fand unter anderen Bedingungen statt und kann sich unterscheiden, sodass dies auch eine Fehlerquelle darstellen könnte. Eine hohe Interraterreliabilität spricht für eine hohe Verlässlichkeit des Verfahrens. Formal muss eine hohe Interraterreliabilität nicht auch eine hohe Genauigkeit der Bewertung messen, da sich verschiedenste Fehlerquellen einschleichen können und eine Übereinstimmung auch immer zufällig sein kann. In einer anderen Untersuchung sollte beispielsweise untersucht werden, ob ein abdominelles konventionelles Röntgenbild eine verlässliche Diagnostik ist, um Obstipationen bei Kindern mit Symptomen der unteren Harnwege zu erkennen [38]. Die jeweiligen Röntgenbilder von 80 Patienten wurden durch sechs Beurteiler beurteilt [38]. Zwei waren erfahrende Kinderurologen, dazu kamen ein Kinderradiologe und drei Kinderkrankenschwestern mit unterschiedlicher Erfahrung. Es fand jedoch kein Ratertraining statt. Insgesamt zeigte sich die Tendenz, dass Beurteiler mit mehr Erfahrung im Gebiet der Kinderurologie häufiger in ihrer Beurteilung übereinstimmen als weniger erfahrene Beurteiler [38]. Auch unsere Rater stammten aus verschiedenen Fachbereichen und hatten unterschiedliche klinische Erfahrungen in der Beurteilung von Röntgenbildern aus

dem Gebiet der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde. Anzunehmen wäre, dass der HNO-Chirurg in der Trainerfunktion als auch mit der meisten Erfahrung bezüglich der praktischen Implantation eine schnellere und sicherere Beurteilung als die anderen Rater treffen könnte. Andererseits war der Radiologe überlegen in der Interpretation von Röntgenbildern. Zur Vermeidung dieser Unterschiede bezüglich der unterschiedlichen klinischen Erfahrung wäre es sinnvoll gewesen, die Interraterreliabilität zwischen beispielsweise mehreren Radiologen zu messen. Es gibt unterschiedliche Ansätze, um die Beurteilerübereinstimmung zu ermitteln. Die prozentuale Übereinstimmung zwischen Beurteilern, den Kappa-Koeffizienten, Interclass-Korrelation, Spearman-Rang oder die Pearson-Produkt-Moment Korrelation sind verschiedene statistische Verfahren, um die Interraterreliabilität zu bestimmen. Wir haben in unserer Untersuchung den Kappa-Koeffizienten verwendet. Hiermit lässt sich unter Einbeziehung der ebenfalls zufälligen Beurteilungen die Übereinstimmung zwischen mehreren, unabhängigen Ratern bestimmen.

#### **4.4. Erfassung und Auswertung**

Bezüglich der Durchführung ist anzumerken, dass es sich um eine kleine Untersuchungspopulation handelt. Eine Kohortenzahl von 36 Patienten lässt keine Schlüsse auf eine größere Gesamtheit zu. Insbesondere für Gruppenanalysen und komplexere statistische Auswertungen eignet sich die kleine Kohortenzahl nur bedingt, wobei hier lediglich ein einfaches, dichotomes Modell vorlag. Die Untersuchungsdaten wurden in Lübeck gesammelt, sodass optimaler Weise nur ein Untersucher die Daten erhoben als auch ausgewertet hat. Bezüglich der Zungenbewegung wäre hier eine Videoanalyse sinnvoll, um bei Bedarf die Zungenbewegungen erneut produzieren zu können. Zukünftige Feinanalysen von mehreren Bewegungsdimensionen der Zunge könnten weiterführend bessere Ergebnisse liefern. Lediglich der Radiologe und die Medizinstudentin waren in unsere Untersuchung bezüglich des Ergebnisses der Zungenbewegung verblindet. Eine Verblindung verhindert, dass eine Erwartungshaltung die Beurteilung beeinflusst und möglicherweise verfälscht. Mittlerweile gibt es zahlreiche Auswertungen, um prognostisch relevante Parameter für ein Therapieansprechen herauszuarbeiten, jedoch nur selten unter radiologischen Aspekten [23, 49]. Wir versuchten mithilfe von standardisierten Parametern die postoperativen Röntgenbilder zu beurteilen und die mögliche Zungenbewegung vorherzusagen. Da sich in den ersten Monaten das ZBM noch ändern kann, schlossen wir nur Patienten ein, die noch mindestens 12 Monate nach Implantation nachverfolgt werden konnten. Es galt den Verzerrungsaspekt zu minimieren, da das elektrische Feld durch beispielsweise Voltstärke, Elektrodenkonfiguration oder zeitlichen Verlauf nach Implantation beeinflusst werden kann [58]. Wir haben in unserer Untersuchung keine Assoziation zwischen der Lage der Elektrodenhülse und dem Therapieansprechen im Sinne einer Reduktion der Atmungsstörungen im AHI oder ODI gesucht, da hier mehrere Störfaktoren wie beispielsweise ein Übergewicht, ein lateraler Kollaps des Oropharynx in der Schlafendoskopie oder die Öffnung einer vorhandenen Weichgaumenobstruktion unter Stimulation zum Trage gekommen wären. Weiterführend verzichteten wir auf eine Multifaktoranalyse, da sich nur bei unserem fünften Kriterium eine Assoziation mit einem Therapieansprechen im Sinne einer der gewünschten Zungenbewegungen zeigte.

#### **4.5. Gesamtbeurteilung des Einschätzungsverfahrens**

Insgesamt war es nur eingeschränkt möglich von einem der Röntgenbilder mittels unserer Kriterien auf eine Zungenbewegung zu schließen. Die Vorhersage der prognostisch gewünschten ZBM anhand eines postoperativen Röntgenbildes war nur beim fünften Kriterium, ob das Stimulationskabel lateral oder medial der Elektrodenhülle abgeht, möglich. Dennoch variierte bei diesem Kriterium die Sicherheit der Einschätzung abhängig vom Beurteiler zwischen 68,8% und 90,9%, sodass die Beurteilung mittels Röntgenbild als schwieriger einzustufen gilt. Somit ist ein Röntgenbild nicht indiziert, um eine Zungenbewegung vorherzusagen, die mit einem besseren Therapieergebnis assoziiert ist. Ein postoperatives Röntgenbild ist dennoch entscheidend und gerechtfertigt, um die Lage der Stimulationselektrode nach Implantation zu dokumentieren und eine Dislokation auszuschließen.

#### **4.6. Ausblick**

Weiterhin gilt es weitere Ansätze zu verfolgen, um einen Therapieerfolg durch eine Stimulation in der optimalen Position vorherzusagen. Hier sind insbesondere die Ansätze interessant, die bereits intraoperativ auf eine Optimierung der Cufflage abzielen, um für den Patienten das beste Therapieergebnis zu erreichen. Da die Zungenbewegungen einer RP und BP häufiger bei einer Drehung des abführenden Stimulationskabels nach lateral auftraten, kann empfohlen werden, bei der Implantation auf diese Endlage hin die Elektrodenhülle zu drehen, um eine Miterregung von Retraktionsfasern des N. hypoglossus zu vermeiden.

Postoperative Ansätze dienen hingegen dem Kenntniserwerb einer gewünschten Lage und können auf einen komplexeren Einstellungsverlauf hinweisen, ohne dass aber an der eigentlichen Cufflage noch Korrekturen vorgenommen werden können. Hier sind Schnittbildgebungen einer Röntgenuntersuchung überlegen. Dennoch muss eine Strahlenbelastung des Patienten mit einem möglichen Kenntniserwerb in Relation gesetzt werden.

## 5. Zusammenfassung

Bereits in groß angelegten Kohortenstudien konnte gezeigt werden, dass die Hypoglossusstimulation zu einer effektiven Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) sowie zur Reduktion von Tagesschläfrigkeit führt. Sie stellt eine gute Alternative bei CPAP-Intoleranz dar. In vorangegangenen Untersuchungen konnte belegt werden, dass es eine Assoziation zwischen Therapieerfolg und ausgelöster Zungenbewegung gibt. Die Zungenbewegungen werden unterteilt in „right protrusion“ (RP), „bilateral protrusion“ (BP), left protrusion (LP), mixed activation (MA) und eine Retraktion, wobei die RP und BP mit einem guten Therapieansprechen assoziiert sind. Derzeit wird versucht, weitere Prädiktoren für ein gutes Therapieansprechen bei der Hypoglossusstimulation zu ermitteln. In die Untersuchung wurden 36 Patienten an der Universität zu Lübeck zwischen November 2012 bis Februar 2016 eingeschlossen. Vor Implantation wurden Daten zu Alter, BMI und der Tagesschläfrigkeit mittels ESS-Fragebogen erhoben. Außerdem erfolgte eine ambulante Polygraphie zur Bestimmung von AHI und ODI. Nach Implantation des Hypoglossusstimulators wurde als tradierter klinischer Standard ein Röntgenbild in zwei Ebenen durchgeführt, um die Lage des Cuffs zu bestimmen. Anschließend erfolgte zwölf Monate nach Implantation im Rahmen einer Therapiekontrolle eine erneute Polygraphie. Das Ziel war es, ein dichotomes Lageeinschätzungssystem des Cuffs mittels postoperativer Röntgenbilder zu entwickeln und festzustellen, ob es einen Zusammenhang für eine günstige Zungenbewegung zwölf Monate nach Implantation gibt. Das Einschätzungssystem bezog sich auf fünf verschiedene Lageangaben im Röntgenbild. Eine Anwendung erfolgte durch drei unabhängige Personen, einen HNO-Arzt, einen Radiologen sowie eine Medizinstudentin. Mittels Hypoglossusstimulation konnte eine deutliche Verbesserung des AHI, ODI und der Reduktion der Tagesschläfrigkeit in der Mehrheit der eingeschlossenen Patienten erzielt werden. Insgesamt wurde eine der gewünschten Zungenbewegungen bei 82,9% der Patienten dokumentiert. Zwischen den Beurteilern lag bei vier von fünf Kriterien unseres Einschätzungssystems eine gute Übereinstimmung vor. Eine der gewünschten Zungenbewegungen konnte am häufigsten bei dem Kriterium des lateral abführenden Kabels beobachtet werden. Lediglich hier wurde eine statistische Signifikanz erreicht. Somit kann empfohlen werden, bei der Implantation die Elektrodenhülle zu drehen, sodass das abführende Stimulationskabel nach lateral zeigt. Bei den anderen Kriterien konnte kein

Zusammenhang mit einer der gewünschten Zungenbewegungen beobachtet werden. Das Bewertungssystem ließ somit keine Vorhersage über eine mögliche Zungenbewegung zu. Ein postoperatives Röntgenbild kann dennoch empfohlen werden, um die Lage des Cuffs zu dokumentieren und eine Dislokation auszuschließen. Weiterhin gilt es andere Einflussfaktoren zu ermitteln, die eine Vorhersage des Therapieerfolgs der Hypoglossusstimulation ermöglichen.



## 6. Anhang

### Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum: .....

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

**Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?**

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

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

| Situation   | Wahrscheinlichkeit einzunicken |
|---|--------------------------------|
| Im Sitzen lesend  | ① ① ② ③                        |
| Beim Fernsehen  | ① ① ② ③                        |
| Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag) | ① ① ② ③                        |
| Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause                                   | ① ① ② ③                        |
| Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen  | ① ① ② ③                        |
| Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten   | ① ① ② ③                        |
| Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen   | ① ① ② ③                        |
| Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen                        | ① ① ② ③                        |
| Bitte nicht ausfüllen   | Summe                          |



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn  
PD Dr. med. Armin Steffen  
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
HNO-Schlaf Labor

im Hause

#### **Ethik-Kommission**

Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Stellv. Vorsitzender:  
Herr Prof. Dr. med. Frank Gieseler  
Universität zu Lübeck  
Ratzeburger Allee 160  
23538 Lübeck

Geschäftsstelle:  
Dr. phil. A. Hüppe  
Tel.: +49 451 500 51217  
Fax: +49 451 500 3026  
ethikkommission@uni-luebeck.de

**Aktenzeichen: 17-300A**

Datum: 09. Oktober 2017

#### **Anzeige einer retrospektiven Datenanalyse von Patienten mit Nervus-hypoglossus-Stimulator Hier: Ihr Schreiben vom 02. Oktober**

Sehr geehrter Herr Dr. Steffen,

mit Ihrem o.g. Schreiben informieren Sie die Ethik-Kommission über Ihr geplantes Vorhaben.  
Es sollen die Daten der Lübecker Teilnehmer am der Studie „Inspire® System zur Stimulation der oberen Atemwege“ (Az 14-084) retrospektiv ausgewertet werden.

Unter der Voraussetzung, dass eine frühstmögliche Anonymisierung der Daten erfolgt, nimmt die Ethik-Kommission das von Ihnen in Ihrem Anschreiben beschriebene Vorhaben zustimmend zur Kenntnis.

Mit freundlichem Gruß

  
Prof. Dr. med. Alexander Katalinic  
Vorsitzender

## 7. Literaturverzeichnis

1. Abrams N, Gurusurthy P, Frydrychowicz A, Buzug T, Pawlak D, Hasselbacher K, Steffen A (2018) Kann anhand einer präoperativen MRT das Therapie-Outcome bei Upper Airway Stimulation prognostiziert werden? *Somnologie* 2018(22): 8-9
2. Behrbohm H, Kaschke O, Nawka T (2009) *Kurzlehrbuch Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde*, 1.Auflage, Thieme: 153
3. Berghaus A, Rettinger G, Böhme G (1996) *Duale Reihe Hals-Nasen-Ohrenheilkunde*, 1. Aufl, Hippokrates, Stuttgart
4. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW (1999) German Version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration* 66(5): 440–447
5. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabson JL, Summer WR, Permutt S, Weisfeldt ML (1980) Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation* 61(3): 626–633
6. Browaldh N, Friberg D, Svanborg E et al. (2011) 15-year efficacy of uvulopalatopharyngoplasty based on objective and subjective data. *Acta Otolaryngol* 131(12): 1303–1310
7. Burks SV, Anderson JE, Bombyk M, Nerfeldt P (2016) Nonadherence with Employer-Mandated Sleep Apnea Treatment and Increased Risk of Serious Truck Crashes. *Sleep* 39(5): 967–975
8. Campanini A, Canzi P, De Vito A, Dallan I, Montevecchi F, Vicini C (2010) Awake versus sleep endoscopy: personal experience in 250 OSAHS patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.*(30 (2)): 73–77
9. Castorr AH, Thompson KO, Ryan JW, Phillips CY, Prescott PA, Soeken KL (1990) The process of rater training for observational instruments: Implications for interrater reliability. *Res Nurs Health* 13(5):311-318
10. Coccagna G, Mantovani M, Brignani F, Parchi C, Lugaresi E (1972) Continuous recording of the pulmonary and systemic arterial pressure during sleep in syndromes of hypersomnia with periodic breathing. *Bull Physiopathol Respir (Nancy) Sep-Oct*;8(5):1159-1172
11. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP (2004) Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 25(9):735-741

12. Curado TF, Oliven A, Sennes LU, Polotsky VY, Eisele D, Schwartz AR (2018) Neurostimulation Treatment of OSA. *Chest*. 154(6):1435-1447
13. Day R, Gerhardstein R, Lumley A, Roth T, Rosenthal L (1999) The behavioral morbidity of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 41(5): 341–354
14. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (2007) Epworth-Schläfrigkeitsskala
15. De Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, Bosi M, Braghiroli A, Campanini A, de Vries N, Hamans E, Hohenhorst W, Kotecha BT, Maurer J, Montevecchi F, Piccin O, Sorrenti G, Vanderveken OM, Vicini C (2014) European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath* 18(3): 453–465
16. Dong J-Y, Zhang Y-H, Qin L-Q (2013) Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 229(2): 489–495
17. Drenckhahn D, Waschke K (2008) Taschenbuch Anatomie, 1. Auflage, Elsevier Urban&Fischer: 170-246
18. Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM, Hiller JE (2007) An analysis of the evidence-practice continuum: is surgery for obstructive sleep apnoea contraindicated? *J Eval Clin Pract* 13(1): 3–9
19. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ (2006) Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*(1): CD001106
20. Heiser C, Maurer JT, Steffen A (2016) Functional outcome of tongue motions with selective hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 20(2): 553–560
21. Heiser C, Hofauer B, Lozier L, Woodson BT, Stark T (2016) Nerve monitoring-guided selective hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope* 126(12):2852-2858
22. Heiser C, Knopf A, Hofauer B (2017) Surgical anatomy of the hypoglossal nerve: A new classification system for selective upper airway stimulation. *Head Neck* 39(12): 2371–2380
23. Heiser C, Steffen A, Boon M, Hofauer B, Doghramji K, Maurer JT, Sommer JU, Soose R, Strollo PJ Jr, Schwab R, Thaler E, Withrow K, Kominsky A, Larsen C, Kezirian EJ, Hsia J, Chia S, Harwick J, Strohl K, Mehra R; ADHERE registry

- investigators (2019) Post-approval upper airway stimulation predictors of treatment effectiveness in the ADHERE registry. *Eur Respir J* 53(1)
24. Heiser C, Edenharter G, Bas M, Wirth M, Hofauer B (2017) Palatoglossus coupling in selective upper airway stimulation. *Laryngoscope* 127(10):E378-E383
  25. Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, Sommer JU, Seitz A, Steffen A (2017) Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 156(2):378-384
  26. Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J (1994) Sleep Apnea and Hypertension. A Population-based Study. *Ann Intern Med* 120(5): 382
  27. Hu S-T, Yu C-C, Lee P-S, Tsao LI (2014) Life experiences among obstructive sleep apnoea patients receiving continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Nurs* 23(1-2): 268–278
  28. Huntley C, Steffen A, Doghramji K, Hofauer B, Heiser C, Boon M (2018) Upper Airway Stimulation in Patients With Obstructive Sleep Apnea and an Elevated Body Mass Index: A Multi-institutional Review. *Laryngoscope* 128(10): 2425–2428
  29. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A (2014) Adult obstructive sleep apnoea. *The Lancet* 383(9918): 736–747
  30. Levy P, Bonsignore MR, Eckel J (2009) Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. *Eur Respir J* 34(1): 243–260
  31. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J (2004) Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*(4): CD004435
  32. Lopez-Jimenez F, Sert Kuniyoshi FH, Gami A, Somers VK (2008) Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *Chest* 133(3): 793–804
  33. Malhotra A, White DP (2002) Obstructive sleep apnoea. *The Lancet* 360(9328): 237–245
  34. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG (2005) Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure. An observational study. *The Lancet* 365(9464): 1046–1053

35. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W (2012) Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J* 39(5): 1241–1247
36. Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Randerath W, Rösslein M, Sitter H, Stuck BA. DGSM Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung (2017) S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 20(S2): 97–180
37. McArdle N, Kingshott R, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ (2001) Partners of patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Effect of CPAP treatment on sleep quality and quality of life. *Thorax* 56(7): 513–518
38. Moylan S, Armstrong J, Diaz-Saldano D, Saker M, Yerkes EB, Lindgren BW (2010) Are abdominal x-rays a reliable way to assess for constipation? *J Urol* 184(4 Suppl): 1692–1698
39. Nerfeldt P, Friberg D (2016) Effectiveness of Oral Appliances in Obstructive Sleep Apnea with Respiratory Arousals. *J Clin Sleep Med* 12(8): 1159–1165
40. Parati G, Lombardi C, Hedner J, Bonsignore MR, Grote L, Tkacova R, Levy P, Riha R, Bassetti C, Narkiewicz K, Mancina G, McNicholas WT; European Respiratory Society; EU COST ACTION B26 members. (2012) Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens* 30(4): 633–646
41. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol* 177(9): 1006–1014
42. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J (2000) Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med*. 342(19):1378-84
43. Puri R, Nissen SE, Libby P, Shao M, Ballantyne CM, Barter PJ, Chapman MJ, Erbel R, Raichlen JS, Uno K, Kataoka Y, Nicholls SJ (2013) C-reactive protein, but not low-density lipoprotein cholesterol levels, associate with coronary atheroma regression and cardiovascular events after maximally intensive statin therapy. *Circulation* 128(22): 2395–2403

44. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Dun L, de Vries N (2013) The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea-a review of the literature. *Sleep Breath* 17(1): 39–49
45. Robinson GV, Pepperell JCT, Segal HC, Davies RJ, Stradling JR (2004) Circulating cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnoea: data from randomised controlled trials. *Thorax* 59(9): 777–782
46. Rodenstein D, Rombaux P, Lengele B, Dury M, Mwenge GB (2013) Residual effect of THN hypoglossal stimulation in obstructive sleep apnea: a disease-modifying therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 187(11): 1276–1278
47. Sander C, Hegerl U, Wirkner K, Walter N, Kocalevent RD, Petrowski K, Glaesmer H, Hinz A (2016) Normative values of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), derived from a large German sample. *Sleep Breath* 20(4): 1337–1345
48. Sauter C, Danker-Hopfe H (2010) The Epworth Sleepiness Scale in a rural German population: P342 European Sleep Research Society, Environment 103, *J Sleep Res* 19 Sup2: 108
49. Schwab RJ, Wang SH, Verbraecken J, Vanderveken OM, Van de Heyning P, Vos WG, DeBacker JW, Keenan BT, Ni Q, DeBacker W (2018) Anatomic predictors of response and mechanism of action of upper airway stimulation therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 41(4): 1-12
50. Schwartz AR, Bennett ML, Smith PL, De Backer W, Hedner J, Boudewyns A, Van de Heyning P, Ejnell H, Hochban W, Knaack L, Podszus T, Penzel T, Peter JH, Goding GS, Erickson DJ, Testerman R, Ottenhoff F, Eisele DW (2001) Therapeutic Electrical Stimulation of the Hypoglossal Nerve in Obstructive Sleep Apnea. *Head & Neck Surgery*(127(10)): 1216–1223
51. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM (2001) Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163(1): 19–25
52. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, Somers VK (2002) Elevated C-Reactive Protein in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 105(21): 2462–2464
53. Shiomi T, Guilleminault C, Stoohs R, Schnittger I. (1991) Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 100(4): 894–902

54. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD (1999) Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med* 160(4): 1101–1106
55. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation (2008) Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*(118): 1080–1111
56. Sommer UJ, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörmann K, Maurer JT, Stuck BA (2016) Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea. *Dtsch Arztebl Int* 113(1-02): 1–8
57. Steffen A, Sommer JU, Hofauer B, Maurer JT, Hasselbacher K, Heiser C (2018) Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *Laryngoscope* 128(2):509-515
58. Steffen A, Kilic A, König I, Suurna MV, Hofauer B, Heiser C (2018) Tongue motion variability with changes of Upper Airway Stimulation electrode configuration and effects on treatment outcomes. *Laryngoscope* 128(8):1970-1976
59. Stradling JR, Davies RJ (2000) Is more NCPAP better? *Sleep*. 23 Suppl 4:150-153
60. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, , Feldman N, Knaack L, Strohl KP, STAR Trial Group (2014) Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370(2): 139–149



61. Strollo PJ Jr, Gillespie MB, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Woodson BT, Verbraecken J, Vanderveken OM, Goetting MG, Feldman N, Chabolle F, Badr MS, Randerath W, Strohl KP; Stimulation Therapy for Apnea Reduction (STAR) Trial Group (2015) Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months. *Sleep* 38(10): 1593–1598
62. Stuck BA, Ravesloot MJL, Eschenhagen T, de Vet HCW, Sommer JU (2018) Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea – A systematic review. *Sleep Med.* 50: 152-165
63. Trudo FJ, Gefter WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ (1998) State-related Changes in Upper Airway Caliber and Surrounding Soft-Tissue Structures in Normal Subjects. *Am J Respir Crit Care Med.*(158(4)): 1259–1270
64. Usmani ZA, Chai-Coetzer CL, Antic NA, McEvoy RD (2013) Obstructive sleep apnoea in adults. *Postgrad Med J* 89(1049): 148–156
65. Van de Heyning PH, Badr MS, Baskin JZ, Cramer Bornemann MA, De Backer WA, Dotan Y, Hohenhorst W, Knaack L, Lin HS, Maurer JT, Netzer A, Odland RM, Oliven A, Strohl KP, Vanderveken OM, Verbraecken J, Woodson BT (2012) Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 122(7): 1626–1633
66. Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, Anders C, de Vries N, Van de Heyning PH (2013) Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 9(5): 433–438
67. Verse T, Dreher A, Heiser C, Herzog, M, Maurer JT, Pirsig W, Rohde K, Rothmeier N, Sauter A, Steffen A, Wenzel S, Stuck BA (2016) Leitlinie: "HNO-spezifische Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei Erwachsenen" Kurzfassung. *ArGe Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie.* HNO 64(5): 310–319
68. Wang X, Bi Y, Zhang Q, Pan F (2013) Obstructive sleep apnoea and the risk of type 2 diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Respirology* 18(1): 140–146
69. Weidenbecher M, Tamaki A, Cabrera C, Strohl K (2019) Improved exposure of the hypoglossal branches during hypoglossal nerve stimulator implantation:

Clinical outcomes of twenty patients at a single institution. Clin Otolaryngol. 44(1):72-76

70. Wirtz M, Caspar F (2002) Beurteilerübereinstimmung und Beurteilerreliabilität. Methoden zur Bestimmung und Verbesserung der Zuverlässigkeit von Einschätzungen mittels Kategoriensystemen und Ratingskalen. Hogrefe 13-248
71. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002) Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med 165(9): 1217–1239

## **8. Danksagung**

Ich danke Prof. Dr. Barbara Wollenberg für die Möglichkeit, an der Klinik für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde in Lübeck die Promotion durchzuführen. Weiterhin danke ich meinem Doktorvater und Betreuer PD Dr. Armin Steffen für zahlreiche Ratschläge und Hilfestellungen bei der Bearbeitung dieser Dissertationsarbeit. Zudem gilt mein Dank PD Dr. Jan Peter Goltz (Klinik für Radiologie und Nuklearmedizin), der als Beurteiler die Daten nach Anwendung des neuen Verfahrens zur Lagebestimmung als Radiologe beurteilt hat. Auch gilt mein Dank Prof. Dr. Inke R. König (Institut für Medizinische Biometrie und Statistik), die mit Hilfestellungen bezüglich der Auswertung sowie Berechnung der Übereinstimmungen einen essentiellen Beitrag geleistet hat.

Des Weiteren danke ich meiner Familie und meinen Freunden für die wertvolle Unterstützung.

## 9. Lebenslauf

### Persönliche Daten

Name: Anna Sophie Wozny  
Geburtsdatum: 31.12.1989  
Anschrift: Kronshagener Weg 48  
24116 Kiel  
Geburtsort: Hamburg  
Staatsangehörigkeit: deutsch  
Eltern: Elke Müller-Wozny  
Dr. H.-W. Wozny



### Arbeit

Seit 10/2017  
Universitätsklinikum Schleswig-Holstein, Campus  
Kiel, Assistenzärztin, Innere Medizin

### Studium

2010-2012  
Studium der Humanmedizin an der Universität  
Ulm  
- 09/2012 Erster Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung

2012-2017  
Studium der Humanmedizin an der Universität  
zu Lübeck  
- 04/16 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen  
Prüfung  
- 06/17 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

2016-2019  
Dissertation „Hypoglossus-Stimulation  
von Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und  
CPAP-Intoleranz -Über die radiologische  
Evaluation der Lage der Stimulationselektrode in  
der Bedeutung für die Zungenbewegung“

### Schulbildung

Schulabschluss: Allgemeine Hochschulreife, 15.06.2009

2000-2009  
Emilie-Wüstenfeld-Gymnasium, Hamburg

## **10. Publikationsverzeichnis**

Steffen A, Wozny AS, König I, Goltz JP, Wollenberg B, Hasselbacher K (2019):  
Die obere Atemwegsstimulation bei obstruktiver Schlafapnoe - Kann die  
radiologische Lage des Stimulationscuffs die Zungenbewegung vorhersagen?  
HNO, Deutsche Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-  
Chirurgie, Springer Verlag, akzeptiert am 16.06.2019

Hasselbacher K, Wozny AS, Goltz JP, König IR, Wollenberg B, Steffen A (2018):  
Upper airway stimulation in obstructive sleep apnea -Can radiological cuff control  
predict tongue movement? 9<sup>th</sup> International Surgical Sleep Society Meeting, 5.-7.  
April 2018, München, Kurzvortrag