

**Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Priv.-Doz. Dr. med. K.-L. Bruchhage**

**Therapie der obstruktiven Schlafapnoe bei CPAP-Intoleranz durch
die Nervus hypoglossus-Stimulation
-
Impulskonfigurationen und Impedanzen**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

vorgelegt von

Stephanie Jeschke

aus Neubrandenburg

Lübeck 2021

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Steffen

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Lutz Welker

Tag der mündlichen Prüfung: 23.09.2021

Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 23.09.2021

- Promotionskommission der Sektion Medizin -

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	I
Abbildungsverzeichnis	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Die obstruktive Schlafapnoe in der Klassifikation schlafbezogener Atmungsstörungen.....	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Klinik und Symptome	3
1.4 Komplikationen und Folgeerkrankungen	3
1.5 Diagnostik	5
1.6 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe	5
1.6.1 Konservative Therapieverfahren	6
1.6.2 Apparative Therapieverfahren	6
1.6.2.1 Überdrucktherapie.....	6
1.6.2.2 Unterkieferprotrusionsschiene	8
1.6.2.3 Lagetherapie.....	8
1.6.3 Operative Therapieverfahren.....	9
1.6.3.1 Resektive Operationsverfahren	9
1.6.3.2 Nicht-resektive Operationsverfahren	10
1.6.3.3 Nervus hypoglossus-Stimulation	11
1.7 Ziel der Arbeit.....	13
2 Material und Methoden	15
2.1 Studiendesign und Ethikkommission	15
2.2 Patientenselektion.....	15
2.3 Epworth Sleepiness Scale.....	16
2.4 Polygraphie und Polysomnographie	16
2.5 Schlafendoskopie (Drug induced sleep endoscopy)	18
2.6 Nervus hypoglossus-Stimulator.....	20
2.6.1 Die Implantation eines Nervus hypoglossus-Stimulators	21
2.6.2 Elektrodenkonfigurationen	23
2.6.3 Impulskonfigurationen.....	25
2.6.4 Impedanzen.....	25
2.6.5 Schwellenwerte	26

2.7	Ablauf der Studie	27
2.8	Statistische Verfahren.....	27
3	Ergebnisse	28
3.1	Kohorte und Verlaufsentwicklung.....	28
3.2	Stimulationsschwellen bei verschiedenen Impulskonfigurationen und gleichen Elektrodenkonfigurationen	32
3.3	Analyse der Spannweiten der Impulsstufen zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle in verschiedenen Impuls- und Elektrodenkonfigurationen.....	34
3.4	Analyse der Impedanzen.....	36
4	Diskussion	40
4.1	Limitationen der Studie	47
5	Zusammenfassung	50
6	Anhang.....	52
6.1	Epworth Sleepiness Scale.....	52
7	Literaturverzeichnis.....	53
8	Danksagung	69
9	Lebenslauf.....	70
10	Publikationsverzeichnis	72

Abkürzungsverzeichnis

90 33	Impulskonfiguration mit 90 μ s und 33 Hz
120 40	Impulskonfiguration mit 120 μ s und 40 Hz
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
APAP	Automatic continuous positive airway pressure
BiPAP	Biphasic positive airway pressure
BMI	Body-Mass-Index
CPAP	Continuous positive airway pressure
DISE	Drug induced sleep endoscopy
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und -medizin
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FT	„function threshold“, Funktionsschwelle
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders Version 3
M12	12-Monatskontrolle nach Implantation
M24	24-Monatskontrolle nach Implantation
M48	48-Monatskontrolle nach Implantation
M60	60-Monatskontrolle nach Implantation
MMA	Maxillo-mandibuläres Advancement
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	Positive airway pressure

PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
RFT	Radiofrequenztherapie
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SHIP	Study of Health in Pomerania
ST	„sub-discomfort threshold“, Unbehaglichkeitsschwelle
TE-UPPP	Tonsillektomie und Uvulopalatopharyngoplastik
UAS	Upper airway stimulation
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UKSH	Universitätsklinikum Schleswig-Holstein

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Komponenten des Nervus hypoglossus-Stimulators (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc., 2019).....	12
Abbildung 2: Kardiorespiratorische Polysomnographie mit Darstellung des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrokulogramms (EOG), der Muskelaktivität im Elektromyogramm (EMG), Elektrokardiogramm (EKG) und atmungsbezogener Parameter (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Schlafstörungen, Heft 27, 2005).	17
Abbildung 3: Fernbedienung für ein Nervus hypoglossus-Stimulationssystem (Mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America).	20
Abbildung 4: Darstellung der Stimulationselektrode mit den drei Elektroden der Stimulationshülse („Cuff“). (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc. 2019).....	21
Abbildung 5: Darstellung des medialen und lateralen Anteiles des Nervus hypoglossus (Steffen et al. 2015).	22
Abbildung 6: Positionierung der Elektrode um die medialen Anteile des Nervus hypoglossus (Klinik für HNO-Heilkunde, UKSH Lübeck).....	22
Abbildung 7: Darstellung der drei Hautschnitte mit aufgelegtem IPG subklavikulär rechts bei bereits erfolgtem Tunneln der Kabel (Steffen et al. 2015).	23
Abbildung 8: Darstellung der unipolaren Elektrodenkonfigurationen: [- - -] (links), [off – off] (Mitte) und [- off -] (rechts). Der IPG bildet einen Pluspol (+) und die Stimulationselektrode mit den unterschiedlich geschalteten Elektroden bildet jeweils den Minuspol (-), daraus resultieren unterschiedlich große elektrische Felder (Mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America).	24
Abbildung 9: Darstellung der bipolaren Elektrodenkonfigurationen: [+ - +] (links), [- + -] (rechts). Die Elektroden der Stimulationselektrode bilden dabei Minus- (-) und Pluspol (+), IPG nicht involviert. (Mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America).	24
Abbildung 10: Exemplarische Darstellung von automatisch gemessenen Impedanzen in Ω bei 1,5 V und 2,0 V für verschiedene Elektrodenkonfigurationen [+ - +], [- off -] und [off – off] (Klinik für HNO-Heilkunde, UKSH Lübeck).	25
Abbildung 11: Zeitpunkt der Datenerhebung der Kohorte von 76 Patienten.	28
Abbildung 12a: Verteilung der regelmäßig genutzten Elektrodenkonfiguration und Abbildung 12b: Verteilung der regelmäßig genutzten Impulskonfiguration.	29
Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Schweregradeinteilung der OSA prätherapeutisch (links) und in der Kontrolle unter Therapie mit einem Nervus hypoglossus-Stimulator (rechts).	32
Abbildung 14: Vergleich zwischen Impulskonfigurationen 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für das Erreichen der Funktionsschwelle bei drei verschiedenen Elektrodenkonfigurationen (Box-Plots).....	33

Abbildung 15: Vergleich zwischen Impulskonfigurationen 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für das Erreichen der Unbehaglichkeitsschwelle bei drei verschiedenen Elektrodenkonfigurationen (Box-Plots).....	33
Abbildung 16: Darstellung der Abstände jeweils in 0,1 V-Schritten zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwellenwerten.	35
Abbildung 17: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwellen (FT) für 90 μ s 33 Hz von [+ - +] zu [off – off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 2,0 V von [+ - +] zu [off – off] mit $r = -0,25$	37
Abbildung 18: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwelle (FT) für 120 μ s 40 Hz von [+ - +] zu [off – off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 2,0 V von [+ - +] zu [off – off] mit $r = -0,26$	37
Abbildung 19: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwellen (FT) bei 90 μ s 33 Hz von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 1,5 V von [+ - +] zu [off - off] mit $r = -0,13$	38
Abbildung 20: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwellen (FT) bei 120 μ s 40 Hz von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 1,5 V von [+ - +] zu [off - off] mit $r = -0,17$	38
Abbildung 21: Darstellung verschiedener Stimulationsmöglichkeiten der spinal cord stimulation (SCS) (nach Tronnier 2016).....	44

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Verschiedene PAP-Therapie-Einstellungen im Überblick.....	7
Tabelle 2: Möglichkeiten der Impulseinstellungen für Breite und Frequenz des Impulses.	25
Tabelle 3: Daten für jeweils (n) Patienten zu BMI, ESS, AHI, ODI und Nutzungsdauer zu den angegebenen Zeitpunkten mit Mittelwert \pm Standardabweichung (jeweils 1. Zeile), Median und Spannweite (jeweils 2. Zeile) sowie p-Wert für den Median-Wert.....	31
Tabelle 4: Medianwerte der Impulsstufen für verschiedene Elektroden- / Impulskonfigurationen.	35
Tabelle 5: p-Werte und Korrelationskoeffizient r für das jeweilig untersuchte Verhältnis bei Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für die Funktionsschwelle (FT).	39
Tabelle 6: p-Werte und Korrelationskoeffizient r für das jeweilig untersuchte Verhältnis bei Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für die Unbehaglichkeitsschwelle (ST).....	39

1 Einleitung

1.1 Die obstruktive Schlafapnoe in der Klassifikation schlafbezogener Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) treten ausschließlich oder überwiegend im Schlaf auf. Sie werden durch eine Störung der zentralen Atmungsregulation und/oder Störung des Muskeltonus der oberen Atemwege verursacht. Sie beeinträchtigen die Erholungsfunktion des Schlafes.

Die International Classification of Sleep Disorders Version 3 (ICSD-3) unterscheidet fünf diagnostische Kategorien. Die Bezeichnungen orientieren sich an den Mustern der im Schlaf gestörten Atmung bzw. dem zu Grunde liegenden Pathomechanismus. Zu den fünf Hauptgruppen zählen die obstruktive Schlafapnoe, die zentrale Schlafapnoe, die schlafbezogenen Hypoventilationen, die schlafbezogene Hypoxie sowie isolierte Symptome und Normvarianten. Insgesamt werden 18 Krankheitsbilder beschrieben (Mayer et al. 2017).

Die obstruktive Schlafapnoe beim Erwachsenen (OSA) wird durch einen kompletten oder partiellen Kollaps der oberen Atemwege verursacht. Dies zeigt sich in Apnoen und Hypopnoen. Bei einem Atemstillstand von mindestens 10 Sekunden Dauer spricht man von einer Apnoe. Hypopnoen sind gekennzeichnet durch eine Abnahme des Atemflusses $\geq 30\%$ oder der Atemfrequenz mit einem Sauerstoffsättigungsabfall im peripheren Blut um mehr als drei Prozentpunkte oder durch das Auftreten von Arousals (Weckreaktionen) (Richard et al. 2012). Der thorakale Atemantrieb ist dabei erhalten. Die zentrale Schlafapnoe ist dagegen charakterisiert durch ein Sistieren der Atemanstrengungen sowie des Atemflusses durch eine Störung des Atemzentrums. Thorakale bzw. abdominelle Atembewegungen bleiben durch eine zeitweise fehlende Innervation der Atemmuskulatur aus.

Eine OSA wird durch den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ermittelt. Dieser ergibt sich aus der Summe von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde bezogen auf die Zeit des gesamten Schlafes. Bei einem AHI $> 15/h$ oder $\geq 5/h$ in Kombination mit entsprechender beeinträchtigender klinischer Symptomatik oder relevanter Komorbidität wie beispielsweise arteriellem Hypertonus oder Depression liegt eine

OSA vor. Der AHI gibt gemäß der Einteilung durch die Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ den Schweregrad der OSA an:

- Leichtgradige OSA AHI von 5 bis \leq 15/h
- Mittelgradige OSA AHI von $>$ 15 bis \leq 30/h
- Schwergradige OSA AHI $>$ 30/h

1.2 Epidemiologie

Laut S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) von 2017 wurde in den vergangenen 20 Jahren ein Anstieg der Prävalenz von OSA um 14 bis 55 % verzeichnet. Hierbei handelt es sich um ältere Ergebnisse von Untersuchungen, welche vorrangig in den USA, Spanien, Brasilien, Hongkong, Indien und Australien durchgeführt wurden. Somit findet sich beispielsweise in der Wisconsin-Studie (Wisconsin Sleep Cohort) eine OSA mit klinischer Symptomatik bei 2 bis 4 % der Erwachsenen zwischen 30 und 60 Jahren. 58 % der Patienten waren adipös (Young et al. 1993). Aktuell finden sich epidemiologische Daten und Untersuchungen für verschiedene Kontinente. Benjafield et al. gaben für 30- bis 69-jährige Erwachsene weltweit 936 Millionen Betroffene für eine OSA mit einem $AHI \geq 5/h$ an. Weiterhin erbrachte die Literaturrecherche, dass etwa 425 Millionen unter einer mittelgradigen OSA leiden würden. Die Anzahl der Betroffenen ist am höchsten in China, gefolgt von den USA, Brasilien und Indien (Benjafield et al. 2019).

In den USA sind etwa 13 % der Männer und 6 % der Frauen betroffen (Peppard et al. 2013). Unabhängig davon ist bei Patienten mit Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die Prävalenz 2- bis 3-fach höher als in der Normalbevölkerung. Das Auftreten einer OSA ist erhöht bei Patienten mit arterieller Hypertonie (Wang et al. 2019) und steigt mit zunehmendem Alter (Young et al. 2002; Punjabi 2008). Als weitere prädisponierende Faktoren gelten ein hoher Body-Mass-Index (BMI), kraniofaziale Besonderheiten, Rauchen, Alkohol, Schwangerschaft und vorbestehende Erkrankungen wie Rheuma, Akromegalie, Hypothyreose oder das polyzystische Ovarialsyndrom (Young et al. 2002; McNicholas 2008). Eine genetische Ätiologie wird vermutet und ist Bestandteil aktueller Forschung (Varvarigou et al. 2011).

In Deutschland wird seit 1997 die SHIP (Study of Health in Pomerania) Studie zur Kohortenanalyse bezüglich Prävalenz- und Inzidenzraten von Krankheiten,

subklinischen Störungen und Risikofaktoren durchgeführt. Im Rahmen dieser Studie wurden bei bisher 1.264 Probanden eine nächtliche Polysomnographie (PSG) untersucht sowie schlafassoziierte Fragebögen erhoben: Epworth Sleepiness Scale (ESS, s. **Kapitel 2.3**), Insomnia Severity Index, Pittsburgh Sleep Quality Index und Restless Legs Syndrome-Diagnostic Index. In ersten Ergebnissen zeigte sich hier eine hohe Prävalenz in der Allgemeinbevölkerung, wobei Männer signifikant häufiger betroffen sind. Ein Zusammenhang mit dem BMI, Komorbiditäten und anderen Krankheiten sowie differenziertere Zusammenhänge werden zukünftig untersucht (von Mengden et al. 2011; Stubbe et al. 2016; Ewert et al. 2017).

1.3 Klinik und Symptome

Das führende Symptom der OSA ist die ausgeprägte Tagesmüdigkeit. Sie kann zu Sekundenschlaf und vom Patienten ungewollten Schlafepisoden führen (Black 2003; Stuck et al. 2009; Stuck et al. 2020). Die nächtlichen Atempausen führen zum Erwachen, welches von vegetativer Symptomatik mit beispielsweise Herzfrequenz- und Blutdruckanstieg sowie Schwitzen begleitet wird. Zudem können morgendliche oder nächtliche Cephalgien auftreten. Im Laufe der Erkrankung führen die chronische Schläfrigkeit und der nichterholbare Schlaf zu einer Verminderung der kognitiven Leistungsfähigkeit sowie zu Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen (Ferini-Strambi et al. 2003).

Weitere Symptome sind lautes, unregelmäßiges Schnarchen, Palpitationen, Nykturie, Nachtschweiß, Enuresis, Würgen oder Keuchen.

Häufig wird fremdanamnestisch über Atemaussetzer berichtet. Eine Beeinträchtigung der Lebensqualität und auch sozialen Kompatibilität kann sich außerdem durch depressive Verstimmung bzw. Stimmungsschwankungen zeigen (Ohayon 2003; Peppard et al. 2006).

1.4 Komplikationen und Folgeerkrankungen

Das Ausmaß der nächtlichen Atmungsstörungen und die Tagesschläfrigkeit sind verantwortlich für mögliche Komplikationen der OSA. Stuck et al. zeigten 2009, dass es im Laufe der Erkrankung zu schwerwiegenden Langzeitschäden und damit verbunden zu erhöhter kardiovaskulärer Morbidität und erhöhter Mortalität kommen kann (Stuck et al. 2009).

Die OSA gilt als unabhängiger Risikofaktor für die Entwicklung einer arteriellen Hypertonie (Somers et al. 2008). Bei 64 % der von Pedrosa et al. untersuchten Patienten wurde als Ursache einer sekundären und resistenten Hypertonie die OSA ermittelt (Pedrosa et al. 2011).

Marin et al. konnten 2012 zeigen, dass ein höherer AHI mit höherem BMI, höherem systolischen und diastolischen Blutdruck, höheren Plasmaglukose- und Gesamtcholesterinwerten einhergeht (Marin et al. 2012). Das Risiko für kardiovaskuläre Begleiterkrankungen ist somit insbesondere bei Patienten unter 70 Jahren erhöht. 58 % der von Gottlieb et al. untersuchten männlichen Patienten mit einem AHI ≥ 30 /h hatten eine höhere Wahrscheinlichkeit, eine Herzinsuffizienz zu entwickeln im Vergleich zu Patienten ohne OSA (Gottlieb et al. 2010). Bei Patienten mit Herzinsuffizienz und unbehandelter OSA besteht eine signifikant höhere Mortalität im Vergleich zu Herzinsuffizienzpatienten ohne OSA (Wang et al. 2007). Zudem bestätigt sich ein höheres Risiko für koronare Herzerkrankung und Vorhofflimmern (Gami et al. 2007; Gottlieb et al. 2010). Im Vergleich zu Patienten ohne OSA zeigte sich bei Patienten mit einem mittel- bis schwergradigen OSA-Syndrom ein zweifach höheres Risiko für einen Schlaganfall (Dong et al. 2013).

Des Weiteren haben OSA-Patienten eine stärkere Insulinresistenz, höhere Prävalenzen für Hyperglykämie und Diabetes mellitus Typ II (Punjabi et al. 2002; Punjabi et al. 2004; Reichmuth et al. 2005). Feng et al. konnten beispielsweise bei 15 bis 30 % der OSA-Patienten einen Diabetes mellitus Typ II nachweisen (Feng et al. 2015). Eine OSA wird bei 87 % der Typ-II-Diabetiker vermutet (Foster et al. 2009). Eine Begünstigung einer Übergewichtsentwicklung wird durch chronische Hyperkapnie und Arousals und damit einhergehender Leptin- sowie Insulinresistenz bedingt. Zudem konnte ein erhöhter Ghrelinspiegel gemessen werden. Durch dieses wachstumshormonähnliche Peptid werden Appetit und die Produktion von proinflammatorischen Zytokinen gesteigert (Meyhöfer et al. 2018).

Es besteht außerdem eine drei- bis siebenfach erhöhte Unfallwahrscheinlichkeit im Straßenverkehr (McNicholas 2008). Bei OSA-Patienten kann die exzessive Tagesschläfrigkeit kognitive Beeinträchtigungen und Sekundenschlaf in unpassenden Situationen hervorrufen. Dabei zeigten Karimi et al., dass die Wahrscheinlichkeit des Auftretens eines Unfallereignisses nicht durch den

Schweregrad der OSA gemessen am AHI vorhersagbar ist. Jedoch kann ein $ESS \geq 16$ (s. **Kapitel 2.3**) für die Risikoeinschätzung hilfreich sein (Karimi et al. 2015).

1.5 Diagnostik

Die Diagnostik der OSA dient der Erfassung von Schweregrad, begleitenden Störungen und Abschätzung des Risikos von Folgeerkrankungen. Diagnostische Instrumente sind Anamnese, klinische Untersuchung, Erfassung des BMI, Fragebögen zur Selbstbeurteilung (z. B. ESS), Vigilanztests, ambulante und stationäre Mehrkanal-Geräte, Videoaufzeichnung, klinische Labordiagnostik und apparative Leistungsdiagnostik.

Die Notwendigkeit einer apparativen Diagnostik kann durch die Prättestwahrscheinlichkeit festgelegt werden. Basierend auf dem Vorliegen von Symptomen, Beschwerden und Komorbiditäten kann hierdurch eine hohe oder erhöhte Wahrscheinlichkeit für eine OSA abgeschätzt werden. Die überwachte kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG, s. **Kapitel 2.4**) ist das Grundinstrument der schlafmedizinischen Diagnostik. Schlafstörungen mit Veränderungen der physiologischen Parameter werden untersucht und es können quantitative Aussagen über den Schweregrad der schlafbezogenen Erkrankung erfolgen. Vereinfachte portable Systeme sind Polygraphie-Systeme (s. **Kapitel 2.4**) mit vier bis sechs Kanälen ohne Ableitung eines Elektroenzephalogramms (EEG). Gemäß der S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen“ werden Diagnoseverfahren je nach Fall individuell kombiniert. Eine Polygraphie (PG) allein soll nur bei hoher Prättestwahrscheinlichkeit für den diagnostischen Nachweis und zur Beurteilung des OSA-Schweregrades eingesetzt werden. Die PSG ist bei niedriger Prättestwahrscheinlichkeit indiziert. Zudem können zur Differentialdiagnostik der Ursachen der OSA zahnärztliche, fachradiologische, kieferorthopädische Untersuchungen sowie die Vorstellung in der Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie erfolgen (Mayer et al. 2017; Stuck et al. 2020).

1.6 Therapie der obstruktiven Schlafapnoe

Die Therapie der OSA richtet sich nach dem Schweregrad und der klinischen Symptomatik, insbesondere der Tagesschläfrigkeit und der dadurch verursachten Beeinträchtigungen, Komorbiditäten und auch des Berufes des Patienten. Man

unterscheidet konservative, apparative und chirurgische Therapieoptionen, welche sowohl bi- als auch multimodal miteinander kombiniert werden können (Stuck et al. 2020)

1.6.1 Konservative Therapieverfahren

Zu den konservativen Therapiemaßnahmen zählt das Einhalten einer Schlafhygiene. Diese dient gleichzeitig als grundlegende Empfehlung im Sinne der multimodalen Therapie. Es sollte ein regelmäßiger Schlafrhythmus eingehalten werden. Schlafdefizit, Alkohol, Nikotin, zu große Mahlzeiten sowie sedierende und relaxierende Medikamente vor dem Schlafengehen sollten gemieden werden.

Die Gewichtsreduktion spielt ebenso eine wesentliche Rolle. So zeigten Peppard et al., dass ein Gewichtsverlust von 10 % des Körpergewichtes eine Abnahme des AHI um 26 % bewirken kann. Umgekehrt sahen sie bei einer Gewichtszunahme um 10 % einen Anstieg des AHI um etwa 32 % bzw. ein sechsfach erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines mittel- bis schwergradigen OSA-Syndroms (Peppard et al. 2000).

Eine medikamentöse Therapie der OSA wird nicht empfohlen (Stuck et al. 2020). Aktuell ist in der Europäischen Union das Medikament Solriamfetol für Narkoleptiker und OSA-Patienten zugelassen worden, welches zusätzlich zur Erstlinientherapie der OSA mit residueller Tagesschläfrigkeit eingesetzt werden kann. Der duale Dopamin- und Noradrenalin-Reuptake-Inhibitor erhöht dabei unterstützend die Wachsamkeit und vermindert die Tagesschläfrigkeit (Schweitzer et al. 2019).

1.6.2 Apparative Therapieverfahren

1.6.2.1 Überdrucktherapie

Die nächtliche Überdruckbeatmung „positive airway pressure“ (PAP) ist in Form des kontinuierlichen PAP-Modus „continuous PAP“ (CPAP) die Standardtherapie für alle Schweregrade der OSA und somit am häufigsten eingesetzt (Giles et al. 2006). Mit Hilfe des CPAP-Gerätes und einer nasalen bzw. Mund-Nase-Maske wird hierbei ein kontinuierlicher Überdruck in den oberen Atemwegen erzeugt. **Tabelle 1** gibt einen Überblick hinsichtlich der verschiedenen PAP-Therapieoptionen.

PAP-Modus	Beschreibung der Gerätefunktion
CPAP (Continuous positive airway pressure)	Das Gerät hält kontinuierlich den Überdruck um ein Kollabieren der oberen Atemwege zu verhindern.
APAP (Automatic continuous positive airway pressure)	Das Gerät misst per Sensor permanent den Druck, der notwendig ist, um ein Kollabieren der oberen Atemwege zu vermeiden. Automatische Druckanpassung in den vorgegebenen Druckgrenzen zur Therapie mit niedrigst möglichem Druck.
BiPAP (Biphasic positive airway pressure)	Zwei Phasen zur Erzeugung eines höheren Druckes beim Einatmen als beim Ausatmen. Dadurch Erleichterung des Ausatmens gegen den Gerätedruck.

Tabelle 1: Verschiedene PAP-Therapie-Einstellungen im Überblick.

Die Indikation zur Einleitung einer Positivdrucktherapie besteht bei einem $AHI \geq 15/h$ bzw. einem $AHI \geq 5/h$ mit mindestens einem der folgenden Symptome: Exzessive Hypersomnie ($ESS > 10$) oder Einschlafen in monotonen Situationen, kognitive Defizite oder Depression durch die SBAS, Vorliegen mindestens einer Herz-Kreislauf-Erkrankung wie beispielsweise arterieller Hypertonie oder Z. n. Apoplex. In Ausnahmefällen kann die PAP-Therapie auch bei einem $AHI < 5/h$ begonnen werden, wenn die Symptomatik trotz Diagnostik und Behandlung anderer Erkrankungen bestehen bleiben sollte (Stuck et al. 2020).

Die manuelle Druckeinstellung erfolgt in einem Schlaflabor unter Kontrolle mittels PSG. In der Regel werden zur adäquaten Druckeinstellung zwei aufeinanderfolgende Nächte benötigt. Bei bestimmten Subgruppen von Patienten kann eine PAP-Therapieeinleitung auch ambulant an einem schlafmedizinischen Zentrum und ohne PSG-Kontrolle erfolgen (Stuck et al. 2020).

Als Therapieerfolge kann man unter CPAP-Nutzung eine Senkung des mittleren Blutdruckes vor allem bei Patienten mit schwergradiger OSA und bereits zuvor bekannter medikamentös geführter Hypertonie, die signifikante Reduktion des vaskulären Risikos und der Tagesschläfrigkeit sowie Steigerung der Lebensqualität verzeichnen (Pepperell et al. 2002). Eine aktuelle Analyse von PAP-Geräten in Deutschland zeigte bei einer guten Langzeitnutzung eine geringere Mortalität sowie eine niedrigere Hospitalisierungsrate als vor der PAP-Einstellung (Woehrle et al. 2020).

1.6.2.2 Unterkieferprotrusionsschiene

Die nichtinvasive intraorale Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) erweitert und stabilisiert die oberen Atemwege durch Vorverlagerung des Unterkiefers. Die erzeugte Spannung des suprahyoidalen Gewebes vergrößert den Atemweg auf Höhe des Velums, des Zungengrundes und der Epiglottis. Die UPS kann als Alternative bei leicht- bis mittelgradiger OSA eingesetzt werden bzw. bei Patienten mit CPAP-Intoleranz. Sie sollte interdisziplinär mit zahn- und schlafmedizinischer Expertise angepasst werden (Stuck et al. 2020).

Aktuelle Studien belegen eine vergleichbare Effektivität der UPS und CPAP-Therapie in Bezug auf Tagesmüdigkeit, neurokognitive Funktion, Bluthochdruck und Lebensqualität. Hinsichtlich der AHI-Reduktion zeigt sich allerdings eine Überlegenheit der Überdruckbehandlung insbesondere bei mittel- bis schwergradiger OSA (Li et al. 2013). Gagnadoux et al. führten einen Vergleich durch, bei welchem Patienten sowohl UPS als auch CPAP-Therapie nach individueller Anpassung für jeweils acht Wochen ausprobierten. Anschließend konnte eine höhere Compliance bei Nutzung einer UPS im Vergleich zu einer CPAP-Therapie nachgewiesen werden und mehr als 70 % der Probanden würden die UPS einer Überdrucktherapie vorziehen (Gagnadoux et al. 2009). Laut Entscheidung des Gemeinsamen Bundesausschusses G-BA vom 20.11.2020 (G-BA 2020, IQWiG 2020) ist diese Therapiemethode aufgrund der Evidenzlage zur Therapieüberlegenheit der UPS gegenüber einer Nichtbehandlung bzw. einer Nichtunterlegenheit der UPS gegenüber PAP-Verfahren wieder im Prozess der Kostenübernahme gesetzlicher Krankenkassen eingebunden.

1.6.2.3 Lagetherapie

Vor allem bei leichtgradiger OSA kann eine Lageabhängigkeit vorliegen (Ravesloot et al. 2013). Apnoen/Hypopnoen können vermehrt in Rückenlage auftreten. Der AHI kann bei diesen Patienten durch das Anlegen einer Rückenlage-Verhinderungsweste um 44 % gesenkt werden, jedoch zeigte sich bei dieser Therapieoption eine geringe Patientencompliance (Wenzel et al. 2007).

Weiterhin existieren Smartphone-Apps, die bei auf der Brust fixiertem Smartphone die Rückenlage erkennen und durch Vibrationssignale den Patienten zu einem Wechsel der Schlafposition veranlassen (Haas et al. 2017, Ravesloot et al. 2017).

1.6.3 Operative Therapieverfahren

Auf Grund der qualitativ hochwertigeren Studienlage und besseren Erfolgsergebnisse ist derzeit die PAP-Versorgung der Goldstandard und somit Erstlinientherapie in der Behandlung der OSA (Kitipornchai et al. 2019; Stuck et al. 2020). Chirurgische Verfahren können als alleinige Alternative oder unterstützend zu einer anderen Therapieoption in Betracht gezogen werden. Dabei sollte für jede Intervention separat geprüft werden, welches chirurgische Verfahren für eine suffiziente Therapie in Frage käme.

Ein operativer Therapieerfolg ist durch eine Reduktion des AHI um mindestens 50 % auf $< 20/h$ gekennzeichnet (Sher et al. 1996). Grundsätzlich gilt, dass der operative Erfolg in Bezug auf den AHI mit steigendem BMI und steigendem Ausgangs-AHI geringer ausfällt. Zur Auswahl stehen invasive und minimal-invasive Eingriffe (Verse et al. 2015).

Die DGSM unterscheidet in ihrer S3-Leitlinie von 2017 und entsprechender Überarbeitung von 2020 resektive, nicht-resektive und gesichtsverlagernde Operationsmethoden. Als Ultima ratio ist die Tracheotomie anzusehen. Camacho et al. zeigten diesbezüglich eine Reduktion des AHI von einem präoperativen Mittelwert von $92/h \pm 34,8/h$ auf postoperativ $17,3/h \pm 20,5/h$ sowie positive Effekte auf die Tagesschläfrigkeit (Camacho et al. 2014).

Im weiteren Sinne sind bariatrische Verfahren durch die resultierende Gewichtsreduktion und damit einhergehend positive Beeinflussung weiterer Aspekte des metabolischen Syndroms ebenfalls chirurgische OSA-Verfahren. So zeigten Timmerman et al. eine Remission der moderaten bis schweren OSA bei 72,2 % der untersuchten Patienten, welche sich einer Sleeve-Gastrektomie unterzogen hatten (Timmerman et al. 2019). Die bariatrische Chirurgie gilt es insbesondere bei hohen Adipositasausprägungen, Komorbiditäten der Adipositas und frustraner konservativer multimodaler Adipositasstherapie in Betracht zu ziehen (Seyfried et al. 2018).

1.6.3.1 Resektive Operationsverfahren

Durch diese Operationsverfahren werden mittels Resektion im Bereich der oberen Atemwege Behinderungen des Luftflusses bzw. Obstruktionen beseitigt. Hierzu zählt insbesondere die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP). Bei der UPPP wird

muskelschonend überschüssiges Gewebe des Velums und der Uvula entfernt (Pirsig et al. 1989). Eine Kombination mit einer beidseitigen Tonsillektomie (TE-UPPP) ist bei noch vorhandenen Tonsillen Standard (Won et al. 2008). Eine bizenstrische, randomisierte Studie von 2016 bestätigte eine effektive und sichere Therapie durch TE-UPPP bei nur gering übergewichtigen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe und oropharyngealer Obstruktion. Hier benötigten 64,5 % der Patienten nach operativer Intervention keine weitere OSA-Therapie mehr (Sommer et al. 2016). Vor allem bei zunehmender Tonsillen- und abnehmender Zungengröße zeigen sich gute Ergebnisse, so dass eine Prognose des Therapieerfolges durch präoperatives anatomiebasiertes Staging oder einer Schlafendoskopie (Drug induced sleep endoscopy, DISE, s. **Kapitel 2.5**) besser möglich ist als durch die Schweregradeinteilung der OSA (Li et al. 2006; Green et al. 2019). Es existieren verschiedene Modifikationen der UPPP, es bedarf jedoch weiterer Studien, um konkrete Vergleiche untereinander vornehmen zu können (Verse et al. 2015).

1.6.3.2 Nicht-resektive Operationsverfahren

Die nicht-resektiven Verfahren sind gekennzeichnet durch die Verlagerung von Pharynxstrukturen oder des Gesichtsskeletts und das Einbringen von Implantaten zur Reduktion der Kollapsneigung des pharyngealen Atemweges.

Die Radiofrequenztherapie (RFT) und die Weichgaumenimplantate gelten als minimalinvasive Verfahren mit geringeren Nebenwirkungen im Vergleich zu resektiven Operationen (Verse et al. 2015; Mayer et al. 2017). Weder für die RFT des Weichgaumens noch des Zungengrundes zeigen sich erfolgreiche Effekte auf die OSA (Bäck et al. 2009, Mayer et al. 2017). Choi et al. konnten für Weichgaumenimplantate eine signifikante Reduktion des Schnarchens und des AHI bei leicht- bis mittelgradiger OSA verzeichnen (Choi et al. 2013). Auch hier sind weitere Studien notwendig um vor allem Aussagen über Langzeitergebnisse treffen zu können.

Es besteht die Möglichkeit einer Kombination der minimalinvasiven Verfahren im Sinne einer minimalinvasiven Multi-Level-Chirurgie Die Indikation sollte sich auf die leichtgradige OSA beschränken, da sich beispielsweise in Kombination aus RFT von Weichgaumen und Zungengrund keine wesentliche Verbesserung des AHI im Vergleich zur alleinigen Zungengrundbehandlung zeigt (Verse et al. 2015).

Die Vergrößerung des pharyngealen Atemweges und Erhöhung des pharyngealen Muskeltonus können durch Osteotomien mit einer Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer (maxillo-mandibuläres Advancement, MMA) erzielt werden. Bei angeborenen Fehlbildungen (z. B. Pierre-Robin-Sequenz), anatomischen Besonderheiten wie mandibulärer Retrognathie und damit verbundenem engen sagittalen Gesichtsschädel oder Mikrogenie, jedoch auch bei normognathen Patienten kann sich diese Therapie als hocheffizient erweisen (Stuck et al. 2020). Holty und Guilleminault zeigten beispielsweise in einer Meta-Analyse eine Reduktion des AHI um 86 % nach MMA mit geringen Nebenwirkungen und hoher Patientenzufriedenheit (Holty und Guilleminault 2010). Ein Jahr postoperativ nach MMA bei geeigneten Patienten konnte im Vergleich zur einjährigen CPAP-Therapie ein ähnlich guter Effekt auf den AHI verzeichnet werden (Vicini et al. 2010).

1.6.3.3 Nervus hypoglossus-Stimulation

Als weiteres operatives Verfahren gilt die Implantation eines Nervus hypoglossus-Stimulators zur selektiven atemsynchronen oberen Atemwegsstimulation (upper airway stimulation, UAS). Die Implantation kann als Zweitlinientherapie bei Patienten erwogen werden, bei denen eine CPAP-Therapie nicht durchführbar ist (Steffen et al. 2020; Stuck et al. 2020). Die CPAP-Intoleranz ergibt sich meist durch häufige Maskenleckagen, Engegefühle oder Platzangst. Es sollten anatomische Besonderheiten wie u. a. hypertrophe Tonsillen als Ursache für die OSA vor einer Implantation ausgeschlossen werden. Die präoperative Durchführung einer Schlafendoskopie (s. **Kapitel 2.5**) zum Ausschluss eines komplett konzentrischen Kollapses auf Weichgaumenebene ist verpflichtend für die atmungssynchrone UAS (Vanderveken et al. 2013; Stuck et al. 2020). Durch Stimulation des XII. Hirnnerven wird der M. genioglossus als wesentlicher Atemwegsöffner aktiviert, sodass die Atemwegsfunktionsstörung bei OSA-Patienten direkt behoben werden kann (Steffen et al. 2015).

In **Abbildung 1** sind die Komponenten dargestellt: Die interkostal liegende Detektionselektrode am rechten Torso ist mit dem batteriebetriebenen implantierbaren Pulsgenerator (IPG) verbunden; die Stimulationselektrode befindet sich am distalen Ende des Nervus hypoglossus.

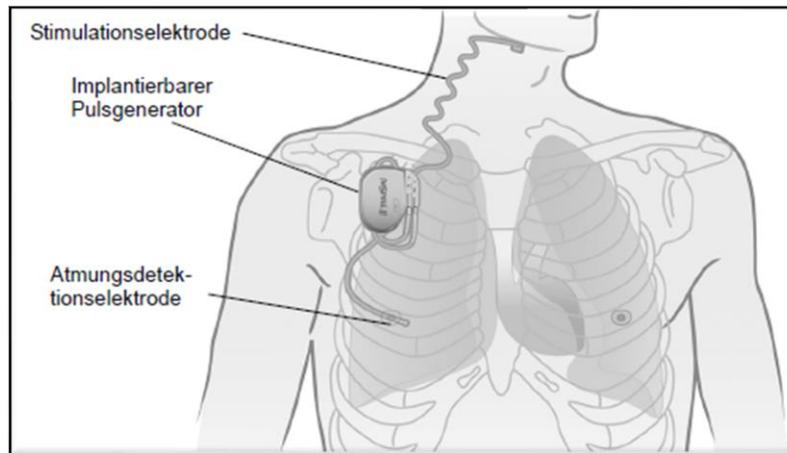


Abbildung 1: Komponenten des Nervus hypoglossus-Stimulators (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc., 2019).

Durch den Drucksensor der Detektionselektrode werden die geänderten Druckverhältnisse des Atmungszyklus an den IPG weitergeleitet. Nach Verarbeitung der Daten induziert der IPG die atemsynchrone Stimulation des Nervus hypoglossus mit Hilfe der Stimulationselektrode. Der erzeugte Impuls wird über die Elektrodenhülle („Cuff“, s. **Abbildung 4, Kapitel 2.6**) an die distalen Äste des Nervus hypoglossus weitergeleitet. Die dadurch erfolgende Protrusion der Zunge und die Mundbodenaktivierung werden durch Stimulation der Mm. geniohyoideus, genioglossus und der Zungenbinnenmuskulatur verursacht, sodass die Atemwegobstruktion reduziert wird. Auf Grund der retrahierenden Wirkung der Mm. hyoglossus und styloglossus sollten diese nicht stimuliert werden (Heiser et al. 2016a). Strollo et al. zeigten eine erfolgreiche Reduktion des AHI von 68 % und des Oxygen Desaturation Index (ODI) von 70 % ein Jahr nach Implantation (Strollo et al. 2014). Der ODI gibt die Anzahl an Ereignissen pro Schlafstunde an, in welchen der Sauerstoffgehalt des Blutes gegenüber des Ausgangswertes um mehr als 3 % sinkt. Die 2018 veröffentlichte Studie von Woodson et al. belegte ebenfalls gute Langzeitergebnisse fünf Jahre nach Implantation einer UAS. Eine Reduktion des AHI um mindestens 50 % auf unter 20/h konnte bei 75 % der untersuchten Patienten bestätigt werden. Zudem stiegen die Lebensqualität und der ESS konnte nach fünf Therapiejahren bei 78 % der Probanden unter 10 dokumentiert werden. Bettpartner berichteten darüber hinaus von einer Reduktion des Schnarchens. Bei 90 % der Patienten war 60 Monate nach Implantation sogar gar kein oder nur geringes Schnarchen störend (Woodson et al. 2018). Diese Ergebnisse zeigten sich in der aktuellen Literatur

auch für das deutsche Gesundheitssystem in der Langzeitbetrachtung (Steffen et al. 2020).

Der Erfolg der Therapie ist abhängig von der exakten Positionierung der Stimulationselektrode, sodass intraoperativ ein Nervenmonitoring erfolgen sollte. Dies dient der Erkennung der Nervenfasern, die eine Protrusion hervorrufen und zum Ausschluss der für die Therapie effektmindernden Fasern der Zungenretraktion. Somit können gezielt die gewünschten Nervenanteile durch die Elektrode umschlossen werden (Heiser et al. 2016a; Heiser et al. 2016b; Heiser et al. 2016c).

Die Elektrode ermöglicht den Aufbau eines Reizungsgebietes, welches je nach Konfiguration eine unterschiedliche Größe aufweisen kann. Durch die Vielfalt der Elektrodenkonfigurationen (s. **Kapitel 2.6.2**) und der technischen Parameter (s. **Kapitel 2.6.3**) entstehen unterschiedliche Zungenbewegungs- bzw. Öffnungsmuster der oberen Atemwege (Steffen et al. 2018).

1.7 Ziel der Arbeit

Die atemsynchrone Stimulation des Nervus hypoglossus gilt als empfohlene Therapie bei mittel- bis schwergradiger OSA und Ineffektivität oder Intoleranz der CPAP-Therapie (Steffen et al. 2020; Stuck et al. 2020). Langzeitstudien belegen eine stabile objektive und auch subjektive Verbesserung der OSA sowie eine geringe Komplikationsrate (Woodson et al. 2018; Steffen et al. 2019; Constantino et al. 2020). Die multizentrische German Post-Market Study zeigte für die Kontrolle drei Jahre nach Implantation eines Stimulators eine stabile AHI-Reduktion auf unter 15/h bei 68 % der Patienten bei insgesamt regelmäßiger Nutzung von etwa 45 h pro Woche (Steffen et al. 2019).

Der notwendige Impuls für die Zungenbewegung wird durch einen in Volt (V) gemessenen Stimulationsgrad ausgelöst und als Amplitude bezeichnet (Programmierhandbuch Inspire Medical Systems, Inc. 2019). Dieser ist in seiner Intensität variabel, so dass mit einer höheren Amplitude ein intensivierter Impuls erzeugt werden kann. Der Impuls selbst besteht dabei aus mehreren Mikroimpulsen. In der Standardeinstellung ist die Impulskonfiguration mit einer Impulsbreite von je 90 μ s und einer Frequenz von 33 Hz definiert. Eine alternative Einstellung bietet die Erhöhung der Werte auf 120 μ s und 40 Hz, von welcher eine

generelle Absenkung der zur Zungenbewegung notwendigen Amplitude vermutet wird.

Um die einzelnen Schwellenwerte (s. **Kapitel 2.6.5**) zu erreichen, bedarf es einer bestimmten Stimulationsamplitude bzw. Impulsstärke. Es ist zudem möglich, automatisch gemessene Impedanzwerte für einige Elektrodenkonfigurationen (s. **Kapitel 2.6.4**) bei mehreren definierten Spannungen zwischen den drei Metallkontakten der Stimulationshülse zu dokumentieren.

Ziel dieser Arbeit ist die Analyse, ob bei Patienten mit Nervus hypoglossus-Stimulator die Umstellung der Impulskonfiguration von der Standardeinstellung 90 μ s 33 Hz auf 120 μ s 40 Hz Vorteile in Bezug auf die benötigte Stimulationsamplitude bewirken und dadurch eine insgesamt größere Spannweite der Impulsstufen zwischen den Schwellenwerten erreicht werden kann. Weiterhin soll überprüft werden, ob ein möglicher Zusammenhang zwischen automatisiert gemessenen Impedanzen und individuell gemessenen Schwellenwerten bei verschiedenen Impuls- und Elektrodenkonfigurationen besteht.

2 Material und Methoden

2.1 Studiendesign und Ethikkommission

In der vorliegenden Arbeit handelt es sich um eine retrospektive klinische Kohortenstudie, welche an der Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie des Universitätsklinikum Schleswig-Holsteins (UKSH) Campus Lübeck, und der Universität zu Lübeck durchgeführt wurde.

Alle Verfahren, die in dieser Studie verwendet wurden, entsprachen den ethischen Standards. Die lokale Ethikkommission (AZ 17-300A; Ethikkommission Universität zu Lübeck, Deutschland) hatte diese retrospektive Studie genehmigt. Von allen einzelnen Teilnehmern wurde die informierte Zustimmung vor Studienbeginn eingeholt.

2.2 Patientenselektion

Es wurden sämtliche Patienten eingeschlossen, die einen Nervus hypoglossus-Stimulator (System Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America) in der Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie der Universität zu Lübeck erhalten hatten. Einschlusskriterium war die mindestens ein Jahr zurückliegende Implantation und Aktivierung des Stimulators, so dass ein Implantationszeitraum von 11/2012 bis 10/2017 berücksichtigt wurde.

Gemäß der Zulassungskriterien und der gültigen Kostenzulassungsvereinbarungen des UKSH Campus Lübeck im Rahmen des Verfahrens für „Neue Untersuchungs- und Behandlungsverfahren/NUB“ erfolgte vor der Implantation zum Ausschluss eines komplett konzentrischen Kollapses des Weichgaumens eine medikamentös induzierte Schlafendoskopie (s. **Kapitel 2.5**). Der AHI lag präoperativ zwischen 15 und 65/h. Weniger als 25 % des totalen Apnoe-Index (AI) durften gemischte oder zentrale Apnoen sein. Der AI gibt die Anzahl der pro Stunde gemessenen Atempausen an. Ein hohes Übergewicht war kein Ausschlusskriterium, so dass in Einzelfallentscheidungen eine Versorgung mit dem Zungenstimulator bei einem BMI von $> 35 \text{ kg/m}^2$ möglich war.

Die Datenerhebung erfolgte im Rahmen der alljährlichen Kontrolluntersuchungen.

2.3 Epworth Sleepiness Scale

Für die nicht-apparative Diagnostik der OSA stehen einige Patientenfragebögen zur Verfügung. Das weltweit am häufigsten genutzte Instrument ist der Epworth Sleepiness Scale (ESS, s. **Anhang**), welcher 1991 von Johns eingeführt wurde. Der Standardfragebogen dient der Erfassung der Tagesschläfrigkeit und besteht aus insgesamt acht Fragen (Johns 1991). Diese geben Alltagssituationen wieder, bei denen die Einschlafneigung durch den Patienten auf einer Skala zwischen 0 und 3 bewertet werden soll:

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

Die Summe gibt Aufschluss über die Beeinträchtigung des Patienten und die Wahrscheinlichkeit einer schlafbezogenen Atmungsstörung. Werte ≥ 10 Punkten gelten als Kriterium für exzessive Tagesschläfrigkeit (Sander et al. 2016). Es existiert eine deutschsprachige Normierungsprüfung mit ebenfalls suspekter Grenze von 10 Punkten (Sauter et al. 2007).

In einer deutschlandweiten Studie zwischen 2011 und 2014 gaben bei den 9.711 untersuchten Personen Männer eine höhere Tagesschläfrigkeit an als Frauen mit Ausnahme der Untersuchungsgruppe der ≤ 39 -Jährigen. Bei älteren Personen war der ESS höher, so dass ein Anstieg der Tageschläfrigkeit im Alter vermutet werden kann (Sander et al. 2016).

Zu verschiedenen Zeitpunkten kann der ESS als Verlaufs- und auch Therapiekontrolle genutzt werden.

2.4 Polygraphie und Polysomnographie

Die Polygraphie (PG) dient der ambulanten Aufzeichnung einiger schlafbezogener Parameter und somit zur Beurteilung des Schlafes. Die untersuchten Patienten erhielten im Rahmen der Studie ein portables Gerät zum jeweiligen Kontrollzeitpunkt und eine Erläuterung zur selbstständigen Nutzung. In der häuslichen Umgebung wurde das PG-Gerät für eine Nacht angelegt. Das Ziel der polygraphischen Untersuchung ist es, eine mindestens sechsstündige

Schlafphase aufzuzeichnen. Die Auswertung und Validierung erfolgt nach Rückgabe im Schlaflabor durch spezielle Computersoftware und geschultes Fachpersonal.

Durch Staudruckmessungen über einen Drucksensor in einer nasalen Sauerstoffbrille werden Atemfluss und Schnarchgeräusche registriert. Somit werden Apnoen und Hypopnoen erkannt. Zusätzlich werden durch Pulsoxymetrie die Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz aufgezeichnet, so dass eine genauere Beurteilung der Atemaussetzer möglich wird. Lageabhängige Ereignisse werden durch Aufzeichnung der Körperlage detektiert. Die Messung der abdominellen und thorakalen Atembewegungen durch verschiedene Messsensoren dient der Erkennung einer Atemanstrengung. Somit kann auch durch eine ambulante PG zwischen zentralen und obstruktiven Apnoephasen unterschieden werden. Die für diese Studie zur Messung genutzten mobilen Geräte waren MiniScreen Plus (Heinen und Löwenstein, Bad Ems, Deutschland) und SOMNOCheck effort (Weinmann GmbH, Hamburg, Deutschland).

Eine Polysomnographie (PSG) wird unter stationären Bedingungen in der Regel in einem Schlaflabor durchgeführt. Hierbei wird neben o.g. Parametern zusätzlich ein Elektromyogramm (EMG) zur Beurteilung der Muskelaktivität, Elektrokardiogramm (EKG), Elektrookulogramm (EOG) und Elektroenzephalogramm (EEG) abgeleitet, so dass Apnoe- bzw. Hypopnoeepisoden letztlich verschiedenen Schlafphasen zugeordnet werden können (**Abbildung 2**).

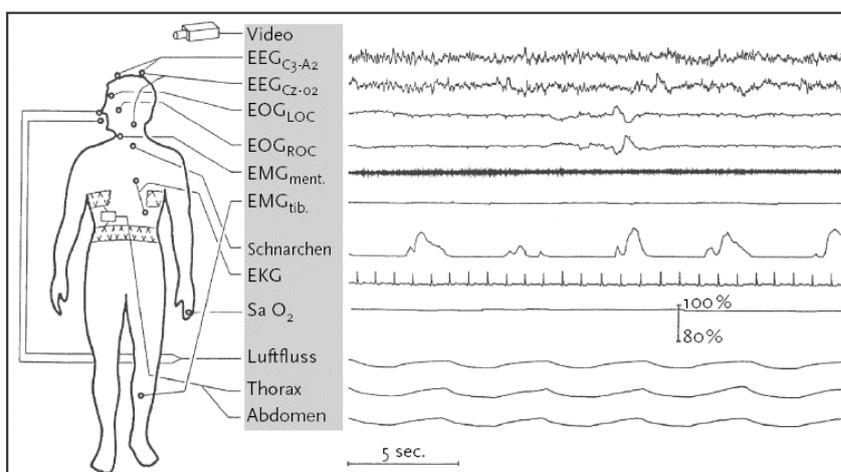


Abbildung 2: Kardiorespiratorische Polysomnographie mit Darstellung des Elektroenzephalogramms (EEG), des Elektrookulogramms (EOG), der Muskelaktivität im Elektromyogramm (EMG), Elektrokardiogramm (EKG) und atemungsbezogener Parameter (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, Schlafstörungen, Heft 27, 2005).

2.5 Schlafendoskopie (Drug induced sleep endoscopy)

Die Drug induced sleep endoscopy (DISE) wurde 1991 von Croft und Pringle als nasoendoskopische Technik zur direkten visuellen Bewertung der oro- und hypopharyngealen Anatomie bei OSA-Patienten vorgestellt (Croft und Pringle 1991).

Seit den 2000ern zeigte sich eine intensivere Auseinandersetzung und Renaissance der Untersuchungsmethode. Die Schlafendoskopie dient dabei der Erkennung von Obstruktionsmustern und -ebenen, welche auf Grund des unterschiedlichen Muskeltonus beim schlafenden Patienten vom Wachzustand abweichen können. Bei CPAP-Intoleranz ist vor allem vor chirurgischen Eingriffen die Prüfung alternativer Therapieoptionen durch die DISE indiziert (Vanderveken et al. 2013; Blumen et al. 2017a; Blumen et al. 2017b).

Der Patient wird bei Durchführung einer DISE durch Medikamente in einen künstlichen Schlaf versetzt. Midazolam und Propofol sind die am häufigsten eingesetzten Substanzen, teilweise auch in Kombination (Blumen et al. 2017a).

Die DISE erfolgte bei allen in dieser Untersuchung eingeschlossenen Patienten vor Implantation des Nervus hypoglossus-Stimulators standardmäßig nach dem Positionspapier Europäischer Experten auf dem Gebiet der Schlafendoskopie zur medikamenteninduzierten Sedierungsendoskopie (De Vito et al. 2014). Der Patient befindet sich im Operationssaal in Rückenlage. Zunächst wird bei Bewusstsein das flexible Endoskop endonasal eingeführt und bei wachem Zustand der etwaige Effekt des aktiven Zungenvorschubs auf die oropharyngeale Ebene bzw. den Weichgaumen beobachtet. Anschließend erfolgt die Sedierung durch die Kollegen der Anästhesie mittels Propofol. Das Nasopharyngoskop wird erneut eingeführt und zeichnet die einzelnen anatomischen relevanten Abschnitte auf. Somit werden die Strukturen von Nasopharynx und Hypopharynx bis zum Larynx in mehreren Einheiten beobachtet und videodokumentiert. Eine stabile Sequenz aus Schnarchen, Sauerstoffentsättigungen und obstruktiven Hypopnoen/Apnoen gilt als ein Zyklus.

Unter den verschiedenen Bewertungssystemen der DISE hat sich in der Klinik für HNO-Heilkunde und Kopf-Hals-Chirurgie des UKSH Campus Lübeck die international genutzte VOTE-Klassifikation durchgesetzt (Kezirian et al. 2011). Es werden die Strukturen, die am häufigsten zu einer Behinderung bzw. Obstruktion

der oberen Atemwege beitragen, mit Hilfe einer Schweregradeinteilung und durch das Muster der Obstruktion bewertet.

Die Strukturen umfassen das **Velum** (Weichgaumen, Uvula, seitliche Rachenwand auf Höhe des Velopharynx), Seitenwände des **Oropharynx** (Tonsillen, seitliche Rachenwand), Zungengrund (**Tongue base**) und **Epiglottis (VOTE)**. Das Ausmaß der Obstruktion auf der jeweiligen Ebene wird nach folgender Einteilung bestimmt:

0: keine Obstruktion und keine Vibration

1: partielle Obstruktion mit Vibration

2: komplette Obstruktion (Kollaps)

X: nicht beurteilbar

Die Obstruktionsmuster werden wiederum unterschieden in anterior posterior, lateral und konzentrisch. Hierbei bedeutet ein anterior posteriores Muster, dass sich die vorderen Strukturen gegen die Rachenhinterwand bewegen, während sich bei einem lateralen Muster die seitlichen Strukturen nach medial verlagern. Ein konzentrisches Obstruktionsmuster ist definiert durch die Kombination aus beiden Verlegungen der Atemwege (Kezirian et al. 2011).

Patienten mit einem komplett konzentrischen Weichgaumenkollaps zeigen ein schlechtes Ansprechen auf die Stimulationstherapie des N. hypoglossus (Vanderveken et al. 2013), so dass für dieses Patientengut mithilfe der DISE rechtzeitig ein unnötiger chirurgischer Eingriff verhindert wird. Diese Konstellation eines komplett konzentrischen Weichgaumenkollapses taucht bei 20 bis 25 % der Patienten mit PAP-Nutzungsproblemen auf. Übergewicht beeinflusst die Prävalenz positiv. Durch vorherige Gaumenoperationen (z. B. (TE-)UPPP) kann das Kollapsmuster insofern verändert werden, dass postoperativ ein anterior posteriorer Kollaps vorliegt und somit eine Stimulationstherapie des N. hypoglossus empfohlen werden kann (Hasselbacher et al. 2018).

2.6 Nervus hypoglossus-Stimulator

Wie in **Kapitel 1.6.3.3** beschrieben, besteht der Nervus hypoglossus-Stimulator als implantierbares System aus drei Komponenten. Hierzu zählen die Detektionselektrode, der IPG und die Stimulationselektrode. Über eine Fernbedienung (**Abbildung 3**) kann eine Steuerung durch den Patienten eigenständig vorgenommen und dadurch die Intensität des Impulses verändert werden.



Abbildung 3: Fernbedienung für ein Nervus hypoglossus-Stimulationssystem (Mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America).

Durch ihren interkostalen Drucksensor erkennt die Detektionselektrode Druckänderungen und entspricht einem Piezoelement. Die entstehende mechanische Energie wird in ein elektrisches Signal umgewandelt und die Information zum IPG weitergeleitet.

Der IPG befindet sich kaudal der rechten lateralen Klavikula, empfängt die Informationen über die Atmung durch die Detektionselektrode und dient gleichzeitig der Impulsgebung für die Stimulationselektrode. Am IPG wird die Programmierung und Einstellung der jeweiligen technischen Parameter vorgenommen. Die enthaltene Batterie hat eine Lebensdauer von 8 bis 10 Jahren.

Die Stimulationselektrode (**Abbildung 4**) befindet sich als Manschette um die distalen Fasern des N. hypoglossus. An der Innenseite befinden sich drei Elektroden, über welche nach Impulsgebung ein elektrisches Feld aufgebaut und somit die Stimulation der von der Manschette umschlossenen Fasern ausgelöst wird. Die Verlegung der Atemwege wird dadurch verhindert (Steffen et al. 2015).



Abbildung 4: Darstellung der Stimulationselektrode mit den drei Elektroden der Stimulationshülse („Cuff“). (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc. 2019).

2.6.1 Die Implantation eines Nervus hypoglossus-Stimulators

Die Implantation eines Nervus hypoglossus-Stimulators erfolgt in Vollnarkose. Zunächst wird ein Neuromonitoring angelegt, damit die Nervenfasern zur Mundbodenaktivierung und Protrusion der Zunge für die korrekte Positionierung der Stimulationselektrode identifiziert werden können (Steffen et al. 2015). Die Platzierung von zwei paarigen Nadelelektroden (18 mm) ermöglicht die Überwachung von M. genioglossus sowie der Retraktoren M. styloglossus und M. hyoglossus (Heiser et al. 2016b).

Insgesamt sind drei Hautschnitte notwendig. Der erste Hautschnitt erfolgt horizontal etwa einen Zentimeter unterhalb der rechten Mandibula. Nach Durchtrennen des Platysmas wird der Venter anterior des M. digastricus aufgesucht. Nach Identifikation der Sehne des M. digastricus am Hyoid wird die Vorderkante der Glandula submandibularis sowie der hintere Bereich des M. mylohyoideus dargestellt. Durch das Zurückziehen des M. mylohyoideus wird der M. hyoglossus sichtbar, auf welchem sich der Hauptast des N. hypoglossus darstellen lässt. Darüber liegt häufig die große Ranin-Vene (V. comitans des N. hypoglossus), welche ligiert werden sollte (Maurer et al. 2012).

Anschließend werden wie in **Abbildung 5** dargestellt, die Aufzweigungen in mediale und laterale Anteile überprüft und mittels Neuromonitoring die Fasern für die Protrusionsbewegung ermittelt. Die lateralen Anteile innervieren die Retraktoren, die medialen die intrinsischen Muskeln und den M. genioglossus als Hauptprotrusor. Die medialen und lateralen Anteile werden voneinander separiert. Nach Stimulation mit sichtbarer Zungenprotrusion in Verbindung mit der Abwesenheit der EMG-Aktivität der Retraktoren sowie Bestätigung der EMG-

Aktivität der Protrusoren wird die Stimulationselektrode am medialen Ast positioniert (**Abbildung 6**) (Maurer et al. 2012).



Abbildung 5: Darstellung des medialen und lateralen Anteiles des Nervus hypoglossus (Steffen et al. 2015).



Abbildung 6: Positionierung der Elektrode um die medialen Anteile des Nervus hypoglossus (Klinik für HNO-Heilkunde, UKSH Lübeck).

Eine zusätzliche Erweiterung der oberen Atemwege kann durch das Einschließen von C1-Segment-Fasern des Plexus cervicalis in die Manschette bewirkt werden. Hierdurch wird der M. geniohyoideus stimuliert, wodurch das Hyoid nach anterosuperior gezogen wird. Jedoch zeigte eine Studie von Kumar et al., dass es keinen Benefit durch das Einbeziehen von C1-Segment-Fasern gab, so dass dieser Einschluss kontrovers diskutiert wird (Kumar et al. 2020).

Intraoperativ kann dann die Stimulationselektrode an den IPG angeschlossen werden für eine Teststimulation. Hierdurch wird ein erster Eindruck über das Zungenbewegungsmuster gewonnen. Ein gutes Ansprechen wird dabei einer Zungenbewegung nach geradeaus oder links zugeschrieben, so dass bei unzufriedenstellenden Mustern eine Repositionierung der Stimulationselektrode erfolgen kann (Heiser et al. 2016a; Steffen et al. 2018). Die Elektrode wird abschließend über einen Anker mittels Naht am M. digastricus befestigt.

Der zweite Hautschnitt wird kaudal der rechten lateralen Klavikula zur Platzierung des IPG angelegt. Hierfür wird eine etwa fünf mal sechs Zentimeter messende subkutane Tasche präpariert, in welche der IPG oberhalb der Faszie des M. pectoralis eingesetzt wird (Maurer et al. 2012).

Der letzte Hautschnitt wird zur Platzierung der Detektionselektrode zwischen dem vierten und sechsten Interkostalraum rechts auf Höhe der Axillar- bis Medioklavikularlinie angelegt (**Abbildung 7**). Zwischen innerem und äußerem

Interkostalmuskel, erkennbar am Wechsel der Muskelfaserrichtung, wird der Sensor der Druckelektrode eingebracht. Die Befestigung erfolgt über einen weiteren Anker mit Nähten im subkutanen Gewebe.



Abbildung 7: Darstellung der drei Hautschnitte mit aufgelegtem IPG subklavikulär rechts bei bereits erfolgtem Tunneln der Kabel (Steffen et al. 2015).

Um die Detektionselektrode mit ihrem Ansteckstift an den Steckeranschluss des IPG anzuschließen, erfolgt das Tunneln der Elektrode auf subkutaner Ebene. Anschließend wird vom submandibulären Hautschnitt auf subplatysmaler Ebene bis zum IPG getunnelt, so dass der IPG mit beiden Komponenten über je ein Kabel miteinander verbunden ist.

2.6.2 Elektrodenkonfigurationen

Je nach Schaltung der drei Elektroden innerhalb der Manschette, welche um den N. hypoglossus positioniert ist, sind fünf verschiedene Konfigurationen möglich.

Dabei kann eine Elektrode eingeschaltet und damit einen negativen (-) bzw. positiven Pol (+) bilden oder ausgeschaltet (off) sein. Es ergeben sich somit bipolare und unipolare Einstellungsmöglichkeiten. Zu den unipolaren Versionen zählen „Minus-Minus-Minus“ [- - -], „Off-Minus-Off“ [off – off] und „Minus-Off-Minus“ [- off -]. Bipolare Einstellungen sind „Plus-Minus-Plus“ [+ - +] und „Minus-Plus-Minus“ [- + -]. Der Stromfluss findet vom Minus- zum Pluspol statt.

Die Einstellung der Elektrodenkonfiguration bestimmt dabei die Größe des elektrischen Feldes (Johnson et al. 2020, **Abbildungen 8 und 9**). In den unipolaren Elektrodenkonfigurationen fungiert die Elektrodenmanschette als negativer Pol und der IPG wird zum positiven Pol. Somit entsteht ein im Vergleich

zu den bipolaren Elektrodenkonfigurationen größeres elektrisches Feld und resultierend eine insgesamt stärkere Stimulation des N. hypoglossus.

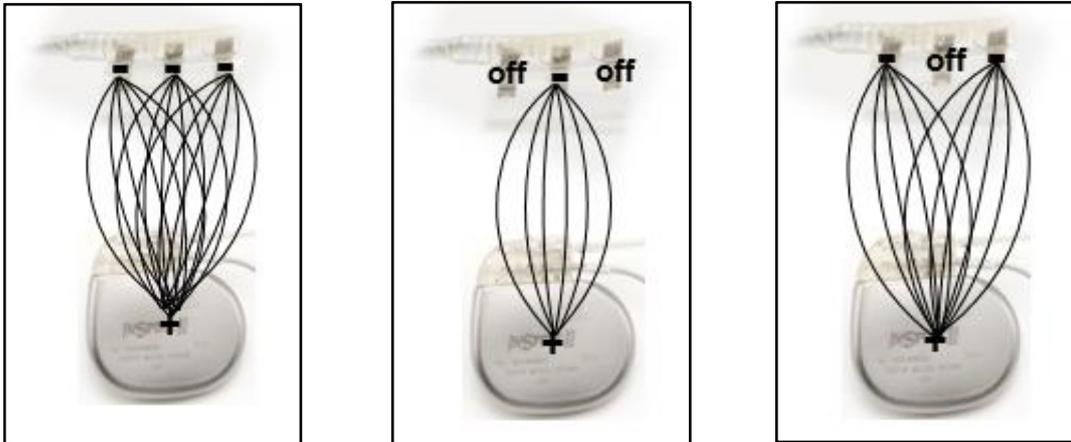


Abbildung 8: Darstellung der unipolaren Elektrodenkonfigurationen: [- - -] (links), [off – off] (Mitte) und [- off -] (rechts). Der IPG bildet einen Pluspol (+) und die Stimulationselektrode mit den unterschiedlich geschalteten Elektroden bildet jeweils den Minuspol (-), daraus resultieren unterschiedlich große elektrische Felder (Mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America).

Die bipolaren Elektrodenkonfigurationen entwickeln auf Grund des positiven und negativen Poles innerhalb der Manschette das elektrische Feld. Dieses ist dementsprechend kleiner, da der IPG hier nicht einbezogen wird.



Abbildung 9: Darstellung der bipolaren Elektrodenkonfigurationen: [+ - +] (links), [- + -] (rechts). Die Elektroden der Stimulationselektrode bilden dabei Minus- (-) und Pluspol (+), IPG nicht involviert. (Mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems, Inc. Minneapolis, United States of America).

Die klinisch relevanten Elektrodenkonfigurationen sind [+ - +], [- - -] und [off – off] und werden am häufigsten für die Therapie verwendet.

2.6.3 Impulskonfigurationen

Die Charakterisierung eines durch den Nervus hypoglossus-Stimulator ausgelösten Impulses erfolgt durch die Impulsbreite und -frequenz.

Die Impulsbreite gibt die zeitliche Dauer eines einzelnen Impulses an. Bei größerer Impulsbreite kann der Strom tiefer ins Gewebe dringen. Die Frequenz ist die Anzahl der Impulse pro Sekunde und wird in Hertz (Hz) angegeben.

Der Stimulator bietet verschiedene Einstellungsmöglichkeiten, so dass sich unterschiedliche Impulskonfigurationen ergeben. Die Standardeinstellung ist mit einer Impulsbreite von 90 μs und einer -frequenz von 33 Hz definiert. Mögliche alternative Versionen sind in **Tabelle 2** dargestellt und können theoretisch beliebig kombiniert werden:

Parameter	Mögliche Werte
Impulsbreite in μs	30, 60, 90, 120, 150, 180, 210
Impulsfrequenz in Hz	20, 25, 30, 33, 40

Tabelle 2: Möglichkeiten der Impulseinstellungen für Breite und Frequenz des Impulses.

In dieser Arbeit wurden Messungen bei 90 μs 33 Hz und 120 μs 40 Hz vorgenommen. Die Impulskonfiguration 120 μs 40 Hz gilt als akzeptierte Alternative zur Standardeinstellung mit einer höheren Impulsbreite und -frequenz.

2.6.4 Impedanzen

Der Nervus hypoglossus-Stimulator bietet die Möglichkeit der automatisierten Impedanzmessung, wobei vom Hersteller zumeist die Messung bei 1,5 V und 2,0 V empfohlen wird. Diese Daten können für die Elektrodenkonfiguration [+ - +], [- off -] und [off - off] ermittelt werden (**Abbildung 10**).

Impedanz (Ohm)			
V	<input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/> <input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
1.5	1322	739	1157
2.0	1457	705	1180

Abbildung 10: Exemplarische Darstellung von automatisch gemessenen Impedanzen in Ω bei 1,5 V und 2,0 V für verschiedene Elektrodenkonfigurationen [+ - +], [- off -] und [off - off] (Klinik für HNO-Heilkunde, UKSH Lübeck).

Mathematisch gibt die Impedanz in Ohm (Ω) das Verhältnis von Spannung zu Stromstärke an und ist der elektrische Widerstand, welcher der Stimulationsenergie entgegensteht (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical System, Inc. 2019). Höhere Impedanzen bedeuten eine niedrigere Flussrate des Stromes. Technisch kann anhand der Telemetrieinheit nicht bei besonders hohen ($> 7.000 \Omega$) oder besonders niedrigen Impedanzen ($< 200 \Omega$) weiter differenziert bzw. gemessen werden. Mithilfe von Impedanz-Messungen kann eine Beurteilung bezüglich der korrekten Funktion der Sonden, Messelektroden und der Verbindung zwischen den Sonden erfolgen (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc. 2019).

2.6.5 Schwellenwerte

In dieser Arbeit wurden Schwellenwerte für jeden Patienten bei verschiedenen Einstellungen gemessen, dokumentiert und analysiert. Um die jeweiligen Werte zu ermitteln, ist ein bestimmter Stimulationsgrad bzw. bestimmte Amplitude notwendig (s. **Kapitel 1.7**; Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc. 2019).

Die Sensibilitätsschwelle („sensation threshold“) ist der Amplitudenwert, bei welchem der Patient die Stimulation zum ersten Mal spürt. Es ist vom Untersucher bei dieser Stufe selten eine Aussage über eine Bewegung der Zunge möglich.

Die Funktionsschwelle („function threshold“, FT) gibt den Stimulationsgrad an, bei dem die Zunge aus der Ruhelage bis an die Frontzähne mobilisiert wird.

Die Unbehaglichkeitsschwelle („sub-discomfort threshold“, ST) charakterisiert den Wert, welcher mit einer Bewegung der Zunge einhergeht, jedoch vom Patienten als unangenehm empfunden wird. Eine Steigerung der Amplitude ist nur mit Schmerzen möglich. Der wahrgenommene Schmerzreiz kann eine Zungenbewegungsänderung verursachen. Im Schlaf werden zumeist höhere Amplituden toleriert, allerdings können diese zum Erwachen führen und so die Erholbarkeit negativ beeinflussen. Die Unterscheidung zwischen Artefakt und tatsächlicher Apnoe durch eine PSG stellt dabei eine Herausforderung dar (Hofauer et al. 2017).

2.7 Ablauf der Studie

Es wurden Patienten mit einem bereits implantierten Nervus hypoglossus-Stimulator bei therapiebedürftiger OSA untersucht. Sowohl präoperativ als auch zu den jeweiligen Nachsorgeterminen nach Implantation erfolgten die ausführliche Anamnese zur aktuellen Symptomatik der OSA, zu Nebenerkrankungen und zur aktuellen Medikamenteneinnahme sowie die HNO-ärztliche Untersuchung. Die Erfassung der Tagesschläfrigkeit gelang zu den jeweiligen Untersuchungen durch die Erhebung des ESS. Größe und Gewicht wurden zur Bestimmung des BMI dokumentiert.

Die Aktivierung des Nervus hypoglossus-Stimulators erfolgte standardmäßig einen Monat nach Implantation. Die Erhebung der Daten zum Erstellen der Studie fand mindestens ein Jahr nach Implantation und Aktivierung des Stimulators (M12) bzw. bei den bereits länger implantierten Patienten zur jeweiligen jährlichen Nachsorgekontrolle (M24, M36, M48 oder M60) statt. Die Daten wurden bei allen Patienten unabhängig von der jeweiligen individuellen festen Einstellung des Stimulators bei den verschiedenen Elektrodenkonfigurationen [+ - +], [- - -], [off – off] und [- off -] und Impulskonfigurationen (90 μ s 33 Hz vs. 120 μ s 40 Hz) für die Sensibilitäts-, Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle erhoben. Außerdem wurden die gemessenen Impedanzen bei 1,5 V und 2,0 V erfasst. Zudem wurden zur Verzeichnung des Therapieerfolges zu den Zeitpunkten der Nachsorge ODI, AHI, und AI ermittelt. Dies gelang durch ambulante Polygraphien. Die Nutzungsdauer wurde über die Möglichkeit der Implantatauslesung bestimmt. Hierbei wurde durch die telemetrische Auslesung die Wochenstundennutzung errechnet.

2.8 Statistische Verfahren

Die Erstellung und Auswertung der Daten sowie Berechnungen erfolgten mit SPSS Version 25 und Microsoft Office Excel 365. Für die Überprüfung der statistischen Relevanz wurden Spearman-Korrelationen berechnet und das Signifikanzniveau für $p < 0,05$ festgelegt. Die Ergebnisse wurden zudem graphisch mit Hilfe von Box-Plots und Streudiagrammen untersucht. Die Erstellung der statistischen Berechnungen erfolgte in Kontrolle durch das Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck (Prof. Dr. I. R. König).

3 Ergebnisse

3.1 Kohorte und Verlaufsentwicklung

Unter Berücksichtigung der in **Kapitel 2.2** beschriebenen Kriterien der Patientenselektion waren grundsätzlich 85 Patienten zu erfassen, von denen 76 im Studiensinn untersucht werden konnten. Gründe für die Nichtteilnahme waren: Bei fünf implantierten Patienten war der Kontrolltermin M12 außerhalb des Studienzeitraumes, zwei Patienten waren verstorben, ein Patient erschien nicht zu den Nachkontrollen, und ein weiterer Patient lehnte im Verlauf die weitere Studienteilnahme ab. Von den insgesamt 76 eingeschlossenen Patienten waren 66 Personen männlich und 10 weiblich. Das durchschnittliche Alter bei Implantation des Nervus hypoglossus-Stimulators betrug 53,7 Jahre mit einer Spannweite zwischen 28 und 77 Jahren.

Zur Datenauswertung nach Implantation wurden die jeweils aktuellsten Messwerte verwendet. Somit wurden die Daten bei mehr als der Hälfte der Patienten ein Jahr (M12) nach Implantation erhoben (n = 45), gefolgt von M24 (n = 16), M36 (n = 11) und M48 (n = 3). Von einem Patienten wurden die relevanten Parameter 60 Monate nach Implantation registriert (**Abbildung 11**).

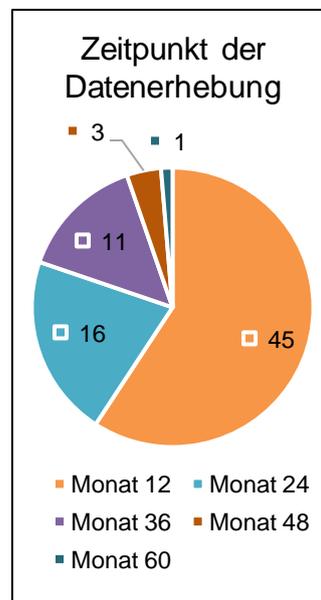


Abbildung 11: Zeitpunkt der Datenerhebung der Kohorte von 76 Patienten.

Die regelmäßig genutzte und somit dauerhaft programmierte Elektrodenkonfiguration war bei dem Großteil der Patienten [+ - +] (n = 35). 29 Patienten hatten die Einstellung [- - -], gefolgt von [off - off] (n = 11) und ein Patient nutzte den Nervus hypoglossus-Stimulator mit der Konfiguration [- off -] (**Abbildung 12a**).

Die programmierte Impulsconfiguration war für mehr als die Hälfte der Patienten die Standardeinstellung 90 μ s 33 Hz (n = 60). Dreizehn Patienten nutzten den Stimulator fest mit 120 μ s 40 Hz, zwei Patienten benötigten 120 μ s 33 Hz für optimale Zungenbewegungsmuster und ein Patient war mit der Impulsconfiguration 90 μ s 40 Hz versorgt (**Abbildung 12b**).

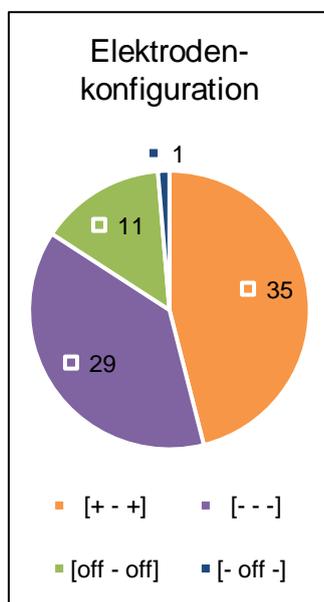


Abbildung 12a: Verteilung der regelmäßig genutzten Elektrodenkonfiguration.

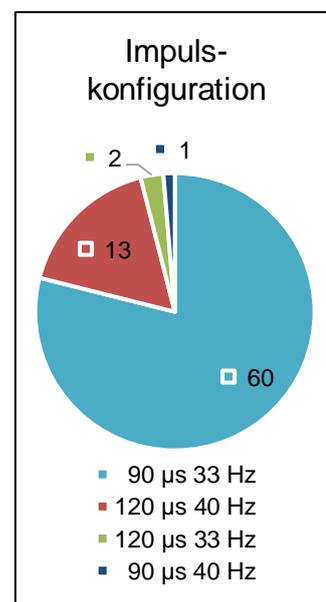


Abbildung 12b: Verteilung der regelmäßig genutzten Impulsconfiguration.

Zu den verschiedenen Nachsorgezeitpunkten der jährlichen Kontrolle zeigten sich eine stabile Reduktion der Tagesschläfrigkeit im ESS, des Schweregrads der OSA als AHI und ODI bei einer insgesamt hohen Nutzung des Implantats (**Tabelle 3**).

Der BMI vor Implantation lag im Median bei 29,4 kg/m² und hat sich im Untersuchungszeitraum für die Gesamtkohorte nicht relevant verändert.

Der ESS betrug initial im Median 14 Punkte und konnte auf 6 Punkte reduziert werden ($p < 0,001$) (**Tabelle 3**). 71,1 % der Patienten hatten vor Therapiebeginn einen ESS-Wert von über 10, unter Nutzung des Nervus hypoglossus-Stimulators ergab sich bei 74 % der Patienten ein ESS-Wert von unter 10. Somit kann eine

subjektive Verbesserung der Tagesschläfrigkeit auf nicht suspektes Niveau belegt werden (s. **Kapitel 2.3**).

Eine Reduktion des AHI konnte von 27,0/h im Median vor Implantation auf 13,6/h verzeichnet werden ($p < 0,001$) (**Tabelle 3**).

Im Therapieansprechen gemäß Sher-Kriterien (Halbierung des Ausgangs-AHI und finaler AHI unter 20/h, s. **Kapitel 1.6.3**) zeigte sich ein Therapieerfolg für das Gesamtkollektiv von 71 %.

Die ODI-Werte waren ebenfalls regredient und sprechen für eine suffiziente Therapie der OSA. Der Medianwert von 15/h vor Implantation konnte auf 9/h gesenkt werden ($p = 0,01$) (**Tabelle 3**).

Die Nutzungsdauer in unserer Kohorte war sehr hoch mit einer mittleren Nutzung von etwa 40 h/Woche. 89,5 % der Patienten nutzten den Stimulator durchschnittlich mehr als drei Stunden pro Nacht, 85,5 % mehr als vier Stunden pro Nacht (**Tabelle 3**). In PAP-Analysen entsprechen vier Stunden Nutzung einer Mindestzeit, um einen Effekt auf Tagesschläfrigkeit und schlafbezogene Lebensqualität zu erzielen (Weaver und Grunstein 2008).

	Vor Implantation n = 76	Zusammenfassung M12 – M60 n = 76	M12 n = 45	M24 n = 16	M36 n = 11	M48 n = 3	M60 n = 1
BMI in kg/m ²	29,5 ± 4,2 29,4 (20-42,8)	29,6 ± 4,4 29,1 (21,5-44,5) p = 0,3	29,0 ± 3,5 29,0 (21,5-36,8) p = 0,9	31,1 ± 6,2 30,9 (24-44,5) p = 0,04	29,8 ± 4,7 30,4 (24-38,8) p = 0,6	27,7 ± 5,5 29,0 (21,7-32,4)	26,8
ESS in Punkten	13,5 ± 4,7 14,0 (2-22)	7,6 ± 5,0 6,0 (0-20) p < 0,001	8,3 ± 5,4 7,0 (0-20) p < 0,001	6,6 ± 4,8 6,0 (0-17) p = 0,001	6,3 ± 3,6 6,0 (3-16) p = 0,01	6,0 ± 4,4 4,0 (3-11)	4,0
AHI in Ereignisse/h	30,0 ± 11,6 27,0 (5-57)	18,6 ± 15,7 13,6 (0-67,5) p < 0,001	20,7 ± 17,3 16,1 (1-67,5) p < 0,001	19,0 ± 12,5 15,5 (3-45) p = 0,004	n = 10 7,8 ± 6,4 7,5 (0-19) p = 0,005	18,8 ± 21,7 11,0 (2-43,3)	9,8
ODI in Ereignisse/h	18,5 ± 12,4 15,0 (1-54)	15,9 ± 16,2 9,0 (0-60) p = 0,01	17,8 ± 17,1 11,0 (0-60,4) p = 0,62	17,6 ± 16 10,5 (3-48,8) p = 0,02	n = 10 5,6 ± 5,4 4,5 (0-17) p = 0,005	14,4 ± 20,6 3,0 (2-38,1)	2,0
Nutzungsdauer in h/Woche	-	40,0 ± 12,9 42,5 (8-65)	42,2 ± 12,0 43,0 (15-65)	35,5 ± 12,4 35,5 (10-56)	40,3 ± 15,4 46,0 (8-56)	28,7 ± 17,6 19,0 (18-49)	45,0

Tabelle 3: Daten für jeweils (n) Patienten zu BMI, ESS, AHI, ODI und Nutzungsdauer zu den angegebenen Zeitpunkten mit Mittelwert ± Standardabweichung (jeweils 1. Zeile), Median und Spannweite (jeweils 2. Zeile) sowie p-Wert für den Median-Wert.

Insgesamt zeigte sich in unserer Kohorte ein guter Effekt auf die OSA durch die Therapie mit dem Nervus hypoglossus-Stimulator. Initial lag bei mehr als der Hälfte der Patienten definitionsgemäß eine mittelgradige OSA vor. Prozentual lag bei 14,5 % der Patienten durch die Therapie ein AHI unter 5/h vor, bei 38 % konnte eine leichtgradige OSA dokumentiert werden (**Abbildung 13**).

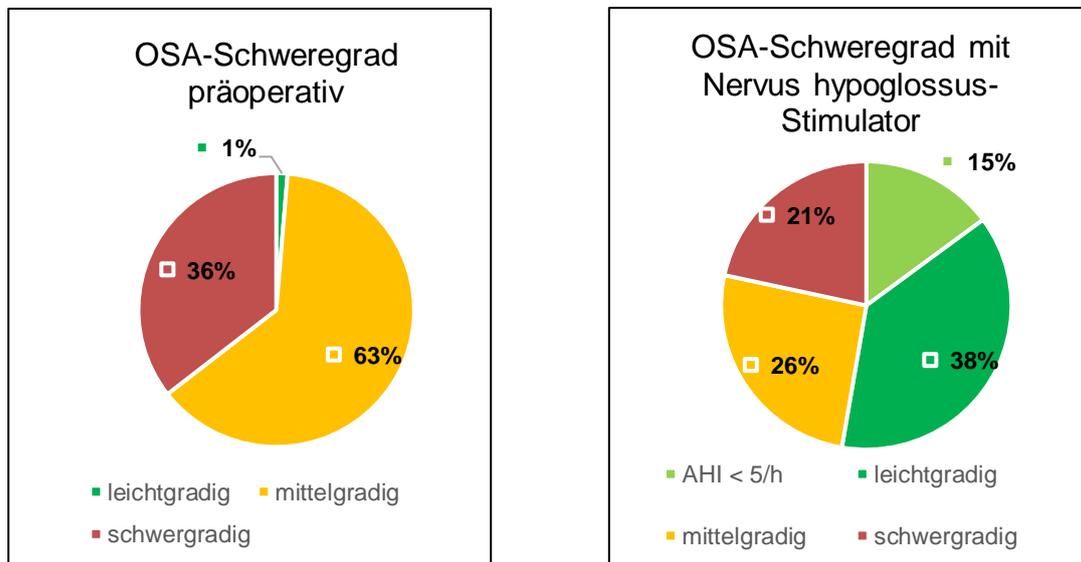


Abbildung 13: Prozentuale Verteilung der Schweregradeinteilung der OSA prätherapeutisch (links) und in der Kontrolle unter Therapie mit einem Nervus hypoglossus-Stimulator (rechts).

3.2 Stimulationsschwellen bei verschiedenen Impulskonfigurationen und gleichen Elektrodenkonfigurationen

In dieser Studie wurde die Umstellung der Impulskonfiguration von standardmäßig 90 μ s und 33 Hz auf 120 μ s und 40 Hz für die jeweiligen relevanten Elektrodenkonfigurationen [+ - +], [- - -] und [off – off] analysiert.

Hierbei zeigte sich für jede untersuchte Elektrodenkonfiguration, dass die Funktionsschwelle in der Standard-Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz erst nach einem höheren Stimulus als in 120 μ s 40 Hz erreicht wird ($p < 0,001$) (**Abbildung 14**).

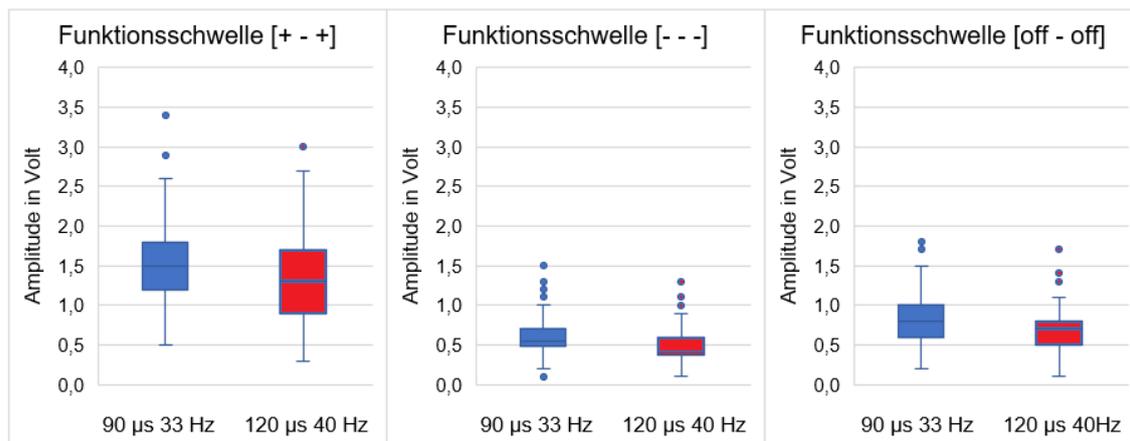


Abbildung 14: Vergleich zwischen Impulskonfigurationen 90 µs 33 Hz und 120 µs 40 Hz für das Erreichen der Funktionsschwelle bei drei verschiedenen Elektrodenkonfigurationen (Box-Plots).

Gleiches galt für die untersuchten Werte für das Erreichen der Unbehaglichkeitsschwelle ($p < 0,001$) (**Abbildung 15**).

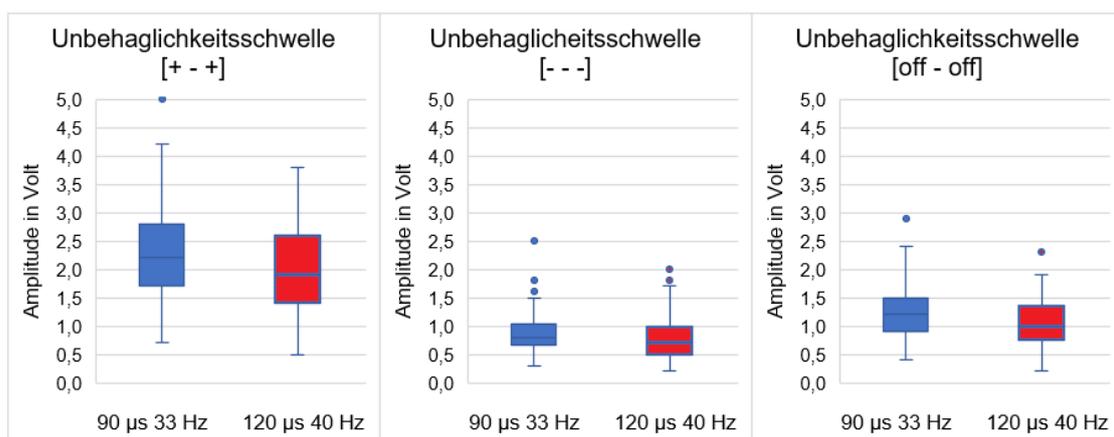


Abbildung 15: Vergleich zwischen Impulskonfigurationen 90 µs 33 Hz und 120 µs 40 Hz für das Erreichen der Unbehaglichkeitsschwelle bei drei verschiedenen Elektrodenkonfigurationen (Box-Plots).

Insgesamt zeigte sich, dass in der unipolaren Elektrodenkonfiguration [- - -] sowohl für die Standard-Impulskonfiguration als auch die geprüfte Alternative die geringste Voltzahl für das Erreichen der Funktions- (Median 0,5 V bei 90 µs 33 Hz und 0,4 V bei 120 µs 40 Hz) aber auch der Unbehaglichkeitsschwelle (Median 0,8 V bei 90 µs 33 Hz und 0,7 V bei 120 µs 40 Hz) notwendig war. Die bipolare Elektrodenkonfiguration [+ - +] dagegen brauchte im Median mit 1,5 V bei 90 µs 33 Hz und 1,3 V bei 120 µs 40 Hz die höchsten Voltzahlen für das Erreichen der Funktionsschwelle bzw. mit einem Median von 2,2 V in Standard-

Impulsconfiguration und 1,9 V bei 120 μ s 40 Hz das Realisieren der Unbehaglichkeitsschwelle.

Für zwei Patienten der Kohorte konnten in der bipolaren Elektrodenkonfiguration [+ - +] keine Werte für Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle ermittelt werden, da aus technischen Problemen mit einzelnen Elektrodenplatinen bis zu einer Stimulation mit 5,0 V keine Zungenprotrusion ausgelöst werden konnte.

3.3 Analyse der Spannweiten der Impulsstufen zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle in verschiedenen Impuls- und Elektrodenkonfigurationen

Patienten mit implantiertem Nervus hypoglossus-Stimulator haben die Möglichkeit, über eine Fernbedienung selbstständig die Amplitude bzw. Voltstärke für den Impuls auszuwählen. Die Grundeinstellung erfolgt hier bei Erstaktivierung des Stimulators einen Monat nach Implantation und wird im Rahmen der klinischen Nachsorgen regelmäßig kontrolliert. Bei Bedarf erfolgt eine Anpassung, damit die für den Patienten notwendigen Grenzen der Amplitude programmiert sind. Das Einstellen eines bestimmten Bereiches ist notwendig, um eine zu starke bzw. zu schwache Reaktion zu verhindern und dementsprechend eine suffiziente Therapie zu gewährleisten. In 0,1 V-Schritten kann die Programmierung vorgenommen werden und durch den Patienten mit der Fernbedienung die Auswahl der benötigten Impulsamplitude durch Erhöhen oder Erniedrigen in jeweils 0,1 V-Schritten im definierten Bereich erfolgen.

Für die einzelnen Elektrodenkonfigurationen wurde der Abstand zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle analysiert. Somit konnte die Spannweite der Impulsstufen (eine Stufe entspricht 0,1 V) ermittelt werden (**Tabelle 4**).

Elektroden- konfiguration	Impuls- konfiguration	Impulsstufen (Median)
[+ - +]	90 μ s 33 Hz	7
[+ - +]	120 μ s 40 Hz	7
[- - -]	90 μ s 33 Hz	4
[- - -]	120 μ s 40 Hz	4
[off – off]	90 μ s 33 Hz	4
[off – off]	120 μ s 40 Hz	4

Tabelle 4: Medianwerte der Impulsstufen für verschiedene Elektroden- / Impulskonfigurationen.

Es gab keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Impulsstufen zwischen 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für gleiche Elektrodenkonfigurationen.

In der bipolaren Elektrodenkonfiguration [+ - +] zeigten sich im Median sieben Stufen zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle für beide Impulskonfigurationen. Unipolar war der Abstand in beiden Einstellungen [- - -] und [off – off] geringer mit insgesamt vier Stufen (**Abbildung 16**).

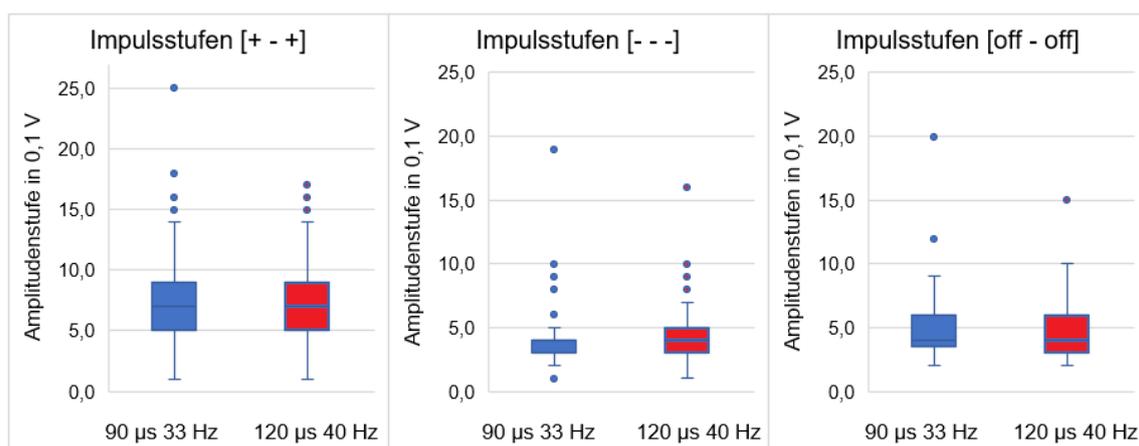


Abbildung 16: Darstellung der Abstände jeweils in 0,1 V-Schritten zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwellenwerten.

Die bipolare Elektrodenkonfiguration bietet demzufolge eine größere Spannweite mit einem breiteren Einstellungsbereich für die Stimulationstherapie.

3.4 Analyse der Impedanzen

Der Hersteller ermöglicht bei einer Amplitude von 1,5 V und 2,0 V automatische Messungen der Impedanzen in den Elektrodenkonfigurationen [+ - +], [- off -] und [off - off]. Dabei ist die Elektrodenkonfiguration [- off -] zwar technisch einstellbar, aber ohne klinische Relevanz (s. **Kapitel 2.6.2**). Die dritte Elektrodenkonfiguration [- - -], welche neben [+ - +] und [off - off] im Versorgungsalltag oft verwendet wird (**Abbildung 12a**) kann nicht für die Impedanzmessung separat genutzt werden. Eine Impedanzmessung $< 200 \Omega$ spricht für einen Kurzschluss zwischen den Sondenleitern. Impedanzen $> 7.000 \Omega$ werden nicht weiter unterschieden. In unserer Studie sind Messwerte zwischen 200Ω und 7.000Ω möglich gewesen, bei Werten $> 7.000 \Omega$ und normalem Zungenbewegungseffekt erfolgte die Dokumentation des Wertes 7.000Ω .

Es wurde untersucht, ob das Verhältnis der Impedanzen zwischen der bipolaren [+ - +] und unipolaren Elektrodenkonfiguration [off - off] eine Aussage über das Verhältnis der jeweiligen Funktionsschwellen zwischen bipolarer und unipolarer Elektrodenkonfiguration ermöglicht. Dies wurde für die automatisch gemessenen Impedanzen bei jeweils 1,5 V und 2,0 V sowohl für die Impulskonfiguration $90 \mu\text{s}$ 33 Hz als auch $120 \mu\text{s}$ 40 Hz überprüft. Dabei zeigte sich für die Untersuchung mit Impedanzmessung bei 2,0 V ein statistisch relevanter Zusammenhang jeweils für die Standardeinstellung $90 \mu\text{s}$ 33 Hz ($p = 0,04$) und die Alternative $120 \mu\text{s}$ 40 Hz ($p = 0,02$) (**Abbildungen 17 und 18**).

Nach Cohen kann durch den ermittelten Korrelationskoeffizienten r eine erste Abschätzung bezüglich der Effektstärke erfolgen (Cohen, 1992):

$r = 0,1$	schwacher Effekt
$r = 0,3$	mittlerer Effekt
$r = 0,5$	starker Effekt

Es ergibt sich eine negative Korrelation zwischen dem Verhältnis der Funktionsschwellen von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 2,0 V von [+ - +] zu [off - off] sowohl für die Messung bei $90 \mu\text{s}$ 33 Hz ($r = -0,25$) als auch $120 \mu\text{s}$ 40 Hz ($r = -0,26$).

Damit lässt sich für die in **Abbildung 17** und **18** dargestellten Verhältnisse mit einem $r = -0,25$ bzw. $r = -0,26$ ein mittlerer Effekt erkennen.

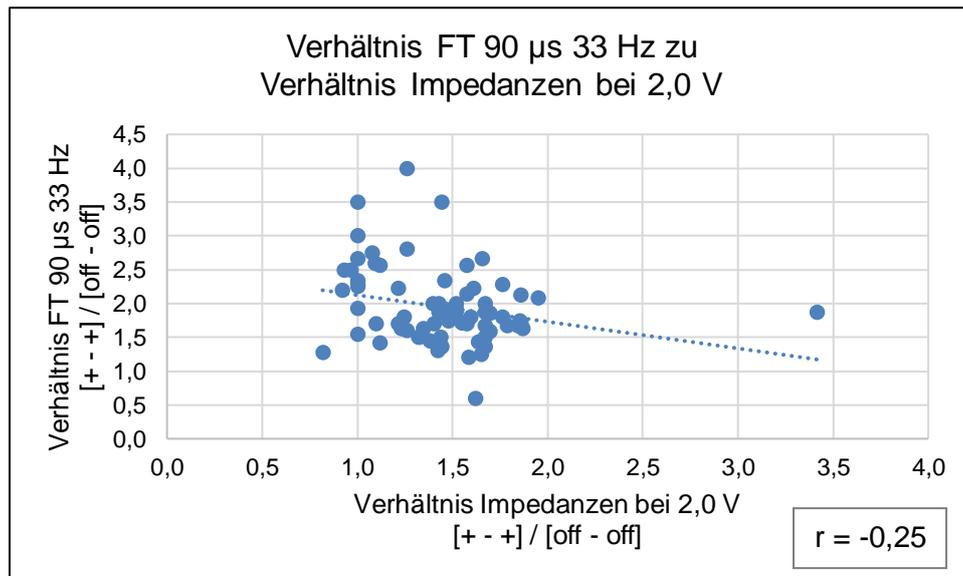


Abbildung 17: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwellen (FT) für 90 µs 33 Hz von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 2,0 V von [+ - +] zu [off - off] mit $r = -0,25$.

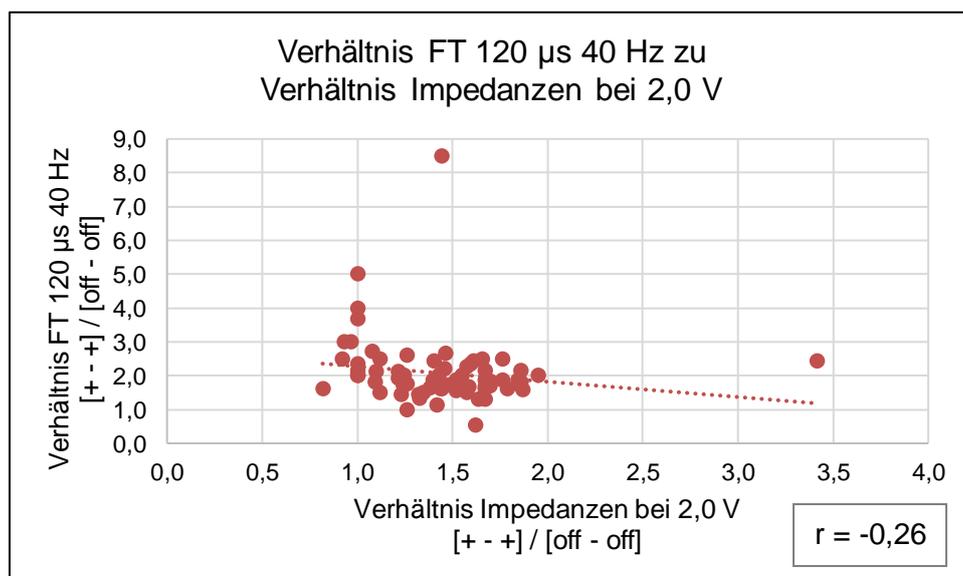


Abbildung 18: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwelle (FT) für 120 µs 40 Hz von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 2,0 V von [+ - +] zu [off - off] mit $r = -0,26$.

Ein ähnlicher Zusammenhang zeigte sich in der Untersuchung für die Funktionsschwellen bei den Impedanzen bei 1,5 V, allerdings ohne statistische Relevanz ($p = 0,27$ für 90 µs 33 Hz und $p = 0,16$ für 120 µs 40 Hz). In der Bewertung der Effektstärke nach Cohen ergibt sich für die überprüfte Fragestellung der bei 1,5 V gemessenen Impedanzen ein schwacher Effekt (Tabelle 5 sowie Abbildungen 19 und 20).

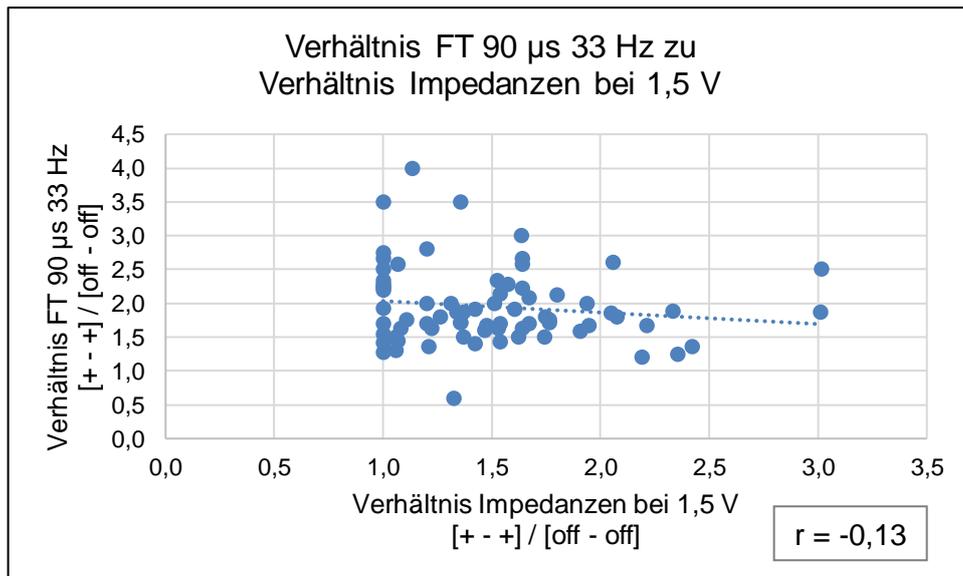


Abbildung 19: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwellen (FT) bei 90 μ s 33 Hz von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 1,5 V von [+ - +] zu [off - off] mit $r = -0,13$.

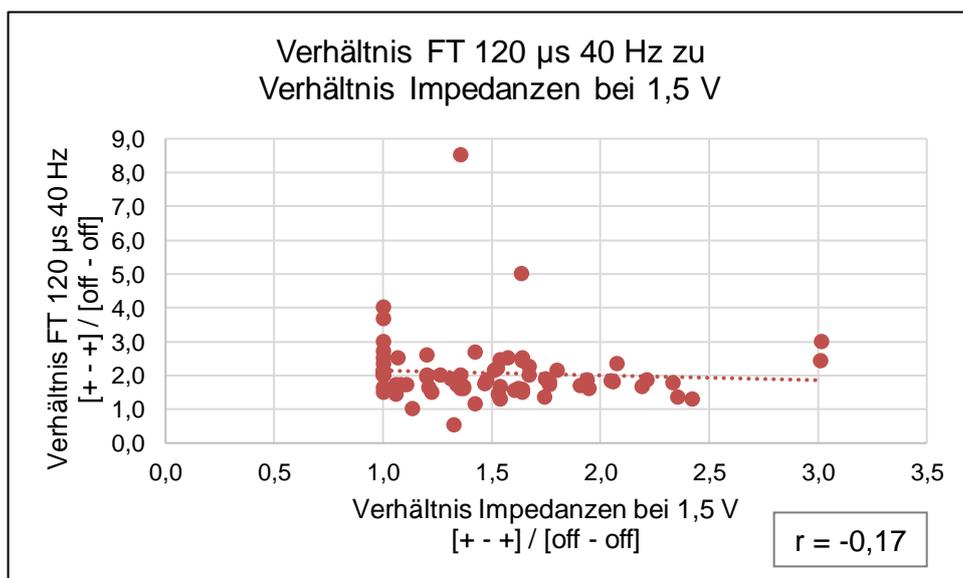


Abbildung 20: Graphische Darstellung vom Verhältnis der Funktionsschwellen (FT) bei 120 μ s 40 Hz von [+ - +] zu [off - off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 1,5 V von [+ - +] zu [off - off] mit $r = -0,17$.

Tabelle 5 zeigt abschließend eine Übersicht der untersuchten Verhältnisse für die Funktionsschwellen.

Überprüftes Verhältnis	p-Wert für Impuls-konfiguration	Korrelationskoeffizient r
Verhältnis FT [+ - +] / [off - off] zu Verhältnis Impedanzen bei 1,5 V [+ - +] / [off - off]	90 μ s 33 Hz p = 0,27	90 μ s 33 Hz r = -0,13
	120 μ s 40 Hz p = 0,16	120 μ s 40 Hz r = -0,17
Verhältnis FT [+ - +] / [off - off] zu Verhältnis Impedanzen bei 2,0 V [+ - +] / [off - off]	90 μ s 33 Hz p = 0,04	90 μ s 33 Hz r = -0,25
	120 μ s 40 Hz p = 0,02	120 μ s 40 Hz r = -0,26

Tabelle 5: p-Werte und Korrelationskoeffizient r für das jeweilig untersuchte Verhältnis bei Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für die Funktionsschwelle (FT).

Für die Untersuchung der Unbehaglichkeitsschwelle ergab sich kein statistischer Zusammenhang sowohl bei den Impedanzen bei 1,5 V als auch 2,0 V für beide Impulskonfigurationen (**Tabelle 6**).

Überprüftes Verhältnis	p-Wert für Impuls-konfiguration	Korrelationskoeffizient r
Verhältnis ST [+ - +] / [off - off] zu Verhältnis Impedanzen bei 1,5 V [+ - +] / [off - off]	90 μ s 33 Hz p = 0,19	90 μ s 33 Hz r = -0,19
	120 μ s 40 Hz p = 0,23	120 μ s 40 Hz r = -0,14
Verhältnis ST [+ - +] / [off - off] zu Verhältnis Impedanzen bei 2,0 V [+ - +] / [off - off]	90 μ s 33 Hz p = 0,16	90 μ s 33 Hz r = -0,17
	120 μ s 40 Hz p = 0,15	120 μ s 40 Hz r = -0,17

Tabelle 6: p-Werte und Korrelationskoeffizient r für das jeweilig untersuchte Verhältnis bei Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz und 120 μ s 40 Hz für die Unbehaglichkeitsschwelle (ST).

4 Diskussion

Die Stimulation des N. hypoglossus als chirurgische Therapie der OSA hat sich in den letzten Jahren zu einem erfolgreichen Verfahren etabliert. Die UAS bewirkt das Offenhalten der oberen Atemwege, ohne die anatomischen Strukturen des Oro- oder Hypopharynx durch Geweberesektionen wie bei der UPPP zu verändern. Der Stimulator bietet verschiedene technische Einstellungsmöglichkeiten bezüglich der Elektroden- und Impulskonfiguration, wodurch unterschiedliche Auswirkungen u. a. auf Schwellenwerte beobachtet werden können.

Strollo et al. belegten 2014 mit der STAR-Studie erste gute Langzeiteffekte der UAS-Therapie ein Jahr nach Implantation, bestätigt durch Woodson et al. mit einer 5-Jahres-Kontrollstudie der nahezu gleichen Kohorte (Strollo et al. 2014; Woodson et al. 2018). Erste Langzeitergebnisse aus der German Post-Market Study zeigten auch für den deutschen Raum erfolgreiche Ergebnisse mit einem AHI < 15/h bei 68 % der Patienten drei Jahre nach erfolgter Nervus hypoglossus-Stimulator-Implantation (Steffen et al. 2019b). Eine weitere Langzeitstudie, die einen Vergleich der verschiedenen Implantationssysteme bietet, bestätigt die erfolgreiche und komplikationslose Therapie durch die obere Atemwegsstimulation (Constantino et al. 2020). Hierbei zeigten sich für die auch in unserer Klinik verwendeten atmungssynchronen Stimulatoren ähnlich gute Ergebnisse mit einer erfolgreichen AHI-Reduktion nach Sher-Kriterien fünf Jahre nach Implantation bei im Median 59,2 % der Patienten. In diesen Arbeiten wurden zumeist die Standardeinstellungen des Stimulators genutzt, so dass bislang der technische Aspekt der Impulskonfiguration in der wissenschaftlichen Debatte vollkommen unterrepräsentiert ist.

Bei der hier dargestellten Kohorte handelt es sich um eine typische Konstellation von Patientencharakteristik bezüglich des Übergewichts und Schlafapnoeschweregrads (**Tabelle 3**) sowie Therapieansprechen (**Abbildung 13**), so dass trotz des monozentrischen Designs grundsätzliche Aussagen über die Therapie getroffen werden können. Der AHI konnte im Median von 27/h auf 13,6/h reduziert werden, was sich mit den Ergebnissen vorheriger Kohortenstudien deckt. Die STAR-Studie beispielsweise zeigte eine Reduktion des AHI von im Median 29,3/h auf 9,0/h in der M12-Kontrolle (Strollo et al. 2014).

Auch die German Post-Market Study und ADHERE-Studie weisen ähnliche Auswertungen auf (Steffen et al. 2019b; Thaler et al. 2019). Ein Teil der in unserer Studie erhaltenen Ergebnisse wurden im Sinne einer Langzeitbeobachtung nach drei, vier oder sogar fünf Jahren erhoben. Dies ist hervorzuheben, da allenfalls Zwei-Jahresdaten aus Zentrumspublikationen wie einer Studie, welche UAS-Therapie in Kombination mit UPPP-TE untersuchte (Steffen et al. 2019a), Drei-Jahres-Nachsorgeergebnisse aus der German Post-Market Study (Steffen et al. 2019b) und sogar nur eine einzige Publikation zu Fünf-Jahresdaten der STAR-Studie (Woodson et al. 2018) existieren. Statistische Relevanz zeigte sich für die Verbesserung des ESS und ODI (**Tabelle 3**). Eine weitere monozentrische Publikation mit einzelnen Vier-Jahresdaten liegt vor, die bessere Ergebnisse vermuten lässt (Zhu et al. 2020). Dennoch ist die Follow-up-Rate hier unklar. Somit lässt sich eine gute Langzeitstabilität auch durch diese Studie als Alltagskohorte vermuten. Von den 85 im Untersuchungszeitraum berücksichtigten implantierten Patienten, die die Studienkriterien erfüllten (s. **Kapitel 2.2**) konnten 76 hier untersucht werden. Diese Quote von 89 % und die Gründe für die Nichtteilnahme (s. **Kapitel 3.1**) zeigen, dass somit überschaubare Verzerrungen für die Teilnahme vorliegen, was die Belastbarkeit der aufgeführten Daten erhöht.

Eine ausführliche Untersuchung alternativer Impulskonfigurationen wurde in bisherigen Studien nicht durchgeführt, sondern der Fokus auf die Entwicklung einzelner Parameter zur Belegung der erfolgreichen Therapie gelegt. Hier sind die Elektrodenkonfigurationen (Steffen et al. 2018) und die Atmungssensorik hervorzuheben (Steffen et al. 2020). Unsere Arbeit vergleicht verschiedene Impuls- und Elektrodenkonfigurationen, um die technischen Möglichkeiten und damit ggf. einhergehenden Verbesserungen der Stimulationstherapie zu überprüfen. Bei allen Parametern, die verändert werden können, ist das Hauptziel, den besten Kompromiss zwischen wirksamer Schlafapnoereduktion und Impulstoleranz für den Patienten zu erreichen. Während die Umstellung der Elektrodenkonfiguration beispielsweise relativ deutliche Veränderungen bewirken kann, so ist über die Impulskonfiguration eher eine Feinjustierung möglich. Diese vermag entscheidend für die regelmäßige Nutzung des Stimulators zu sein.

Es wurden Patienten berücksichtigt, bei denen die Implantation des Nervus hypoglossus-Stimulators mindestens ein Jahr zurücklag. Aus anderen Studien ist bekannt, dass innerhalb des ersten Jahres noch Änderungen in Bezug auf

Funktion und Zungenbewegung u. a. auf Grund von postoperativen fibrotischen Umlagerungen um den Nervus hypoglossus möglich sind. Ab zwölf Monaten nach der Implantation zeigt sich ein weitgehend stabiles Muster (Steffen et al. 2018). Somit hätte zwar die Einbeziehung von Patienten zum Nachsorgezeitpunkt der Halbjahreskontrolle die Fallzahl erhöht, aber die Verlässlichkeit der Daten durch dieses Phänomen wäre gesunken. Zudem gilt es zu beachten, dass bei nicht wenigen Patienten sechs Monate nach der Implantation die Therapieoptimierung noch nicht abgeschlossen ist. Demgegenüber stehen andere Nachsorgeanalysen, die stabile Impulsstärken für die Sensibilitätsschwelle (s. **Kapitel 2.6.5**) für einen jahrelangen Zeitraum beobachten (Zhu et al. 2020). Allerdings handelt es sich hierbei zum einen um Mittelwerte, die ggf. relevante individuelle Abweichungen nicht erfassen, zum anderen sind für die klinische Anwendung die im Alltag beobachteten Veränderungen der Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle entscheidender.

In den klinischen Beobachtungen unseres Implantationszentrums bei den jährlichen Nachsorgen entschieden wir, dass nicht alle Kombinationen der Impulskonfiguration wie z. B. $120\ \mu\text{s}$ 33 Hz (s. **Kapitel 2.6.3**) wegen des zeitlichen Untersuchungsrahmens und auch der Gefahr von Ermüdungserscheinungen durch zu lange Stimulation am Patienten geprüft werden konnten. Die Auswahl der Kombination $120\ \mu\text{s}$ und 40 Hz erfolgte in Hinblick auf die vom Hersteller propagierte und bereits häufig genutzte Alternative in der klinischen Praxis. Selbstverständlich wäre es in zukünftigen Untersuchungen z. B. durch wiederholte Einzelmessungen bei den gleichen Patienten an verschiedenen Tagen spannend zu untersuchen, inwieweit sich andere Frequenz- und Impulsbreitenkombinationen in den Schwellenwerten unterscheiden würden.

Die Elektrodenkonfiguration ist der Parameter, welcher die Größe des elektrischen Feldes festlegt. Es ist also nachvollziehbar, dass wie in **Kapitel 3.2** dargestellt, die unipolaren Elektrodenkonfigurationen durch das größere elektrische Feld kleinere Amplituden benötigen, um definierte Schwellenwerte zu erreichen. Mit Umstellung der Impulskonfiguration auf $120\ \mu\text{s}$ 40 Hz können die Schwellenwerte in allen relevanten Elektrodenkonfigurationen bereits bei niedrigeren Amplituden erreicht werden. Durch die höhere Impulsbreite gelangt der Impuls tiefer in das Gewebe, wodurch die niedrigere Amplitude ausreicht, um den gewünschten Effekt auszulösen. In einer Studie zur Charakterisierung bestimmter

Stimuluseigenschaften wurden 1995 von Brull und Silverman ähnliche Erkenntnisse gewonnen. Es wurde die Stimulation des M. adductor pollicis mit Hilfe verschiedener Elektrodenplatzierungen am Unterarm und unterschiedlicher Elektroden- und Impulskonfigurationen untersucht. Dabei stellte sich heraus, dass sowohl die Elektrodenpolarität als auch die Eigenschaften des Stimulus (festgelegt durch Höhe der Amplitude und Impulsdauer) wesentlichen Einfluss auf den erzeugten Stimulus nehmen. So war die erzeugte Antwort besser ausgeprägt, wenn die negative Elektrode distal geschaltet ist, unabhängig vom Abstand zwischen den geschalteten Polen. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass der erzeugte Stimulus stärker ausgeprägt war, wenn die Amplitude oder die Impulsbreite erhöht wurden. Sowohl eine Erhöhung der Amplitude bei gleicher Impulsbreite als auch eine Erhöhung der Impulsbreite bei gleichbleibender Amplitude führten zu einer Erhöhung des resultierenden Signales. Gleiches galt für das Erreichen der Unbehaglichkeitsschwelle in diesem Beispiel (Brull und Silverman 1995). Trotz intensiver Literaturrecherche ließen sich keine weiteren Publikationen zur Impulsbreite bzw. -frequenz bei Neurostimulationen identifizieren.

In den letzten Jahrzehnten hat die Neurostimulation in mehreren Fachbereichen neue Therapieoptionen ermöglicht. Klinische Einsatzmöglichkeiten der funktionellen Elektrostimulation sind beispielsweise die Nutzung von Herz- und Atemschrittmachern, Cochleaimplantaten oder die Stimulation von peripheren Nerven zur Schmerztherapie, der Harnblase, Beckenbodenmuskulatur und Extremitäten bei querschnittsgelähmten oder tetraplegischen Patienten (Kern 2014).

Als therapeutische Option hat sich die Neurostimulation somit ebenfalls in anderen Fachgebieten zu einem vielversprechenden Verfahren entwickelt. Neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer oder Morbus Parkinson, Bewegungsstörungen oder auch andere psychiatrische Erkrankungen können durch die tiefe Hirnstimulation (deep brain stimulation) bestimmter Areale in ihrer Symptomatik gelindert werden. Freund et al. untersuchten bei einem Patienten mit parkinsonassoziertem dementiellen Syndrom den Therapieverlauf nach bilateraler Implantation von je zwei Elektroden in den acetylcholinproduzierenden Nucleus basalis Meynert und den Nucleus subthalamicus. Hierbei ergaben sich bessere Ergebnisse bezüglich der geprüften kognitiven Leistung unter Nutzung von

niedrigen Stimulationsraten bei einer Frequenz von 20 Hz. Mit Nutzung einer höheren Rate von 50 Hz gingen die Untersucher eher von einer Aktivierung der inhibitorischen Fasern aus, so dass mit diesen Werten keine Verbesserung der kognitiven Aktivität erreicht werden konnte (Freund et al. 2009).

Die Behandlung von Schmerzsyndromen kann durch periphere Nervenstimulation erfolgen. Dabei werden Elektroden entweder perkutan in der Nähe eines Nerven oder direkt subepineural implantiert. Die epidurale Rückenmarksstimulation (spinal cord stimulation) kann wie in **Abbildung 21** dargestellt dabei beispielsweise in verschiedenen Einstellungen erfolgen:

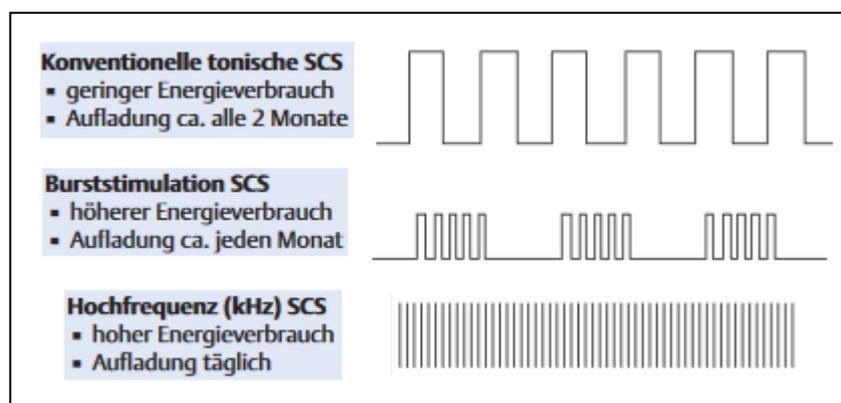


Abbildung 21: Darstellung verschiedener Stimulationsmöglichkeiten der spinal cord stimulation (SCS) (nach Tronnier 2016).

Die Burststimulation hat den Vorteil, dass der Patient keine Parästhesien wahrnimmt. Die Stimulation erfolgt dabei salvenartig in einer Frequenz von 40 Hz und mit fünf aufeinanderfolgenden Reizen mit 500 Hz in einer Impulsbreite von 1 ms. Das Interstimulationsintervall beträgt 1 ms (Tronnier 2016). De Ridder et al. zeigten 2015, dass eine Umstellung von der standardmäßig genutzten tonischen Stimulation auf eine Burststimulation mit besserer Schmerzreduktion einherging. Bei Therapieversagen der konventionellen tonischen Stimulation erbrachte die Nutzung der Stimulation durch Bursts bei 62,5 % der Patienten eine deutliche Schmerzreduktion. Die Hochfrequenzstimulation wird mit Frequenzen zwischen 1 und 10 kHz durchgeführt, wodurch der Depolarisationseffekt genutzt und durch die Refraktärphase das Schmerzempfinden gesenkt wird (Tronnier 2016). Aus dem genutzten Stimulationsmuster ergeben sich ein unterschiedlicher Energieverbrauch und unterschiedlich häufige Notwendigkeiten zum Aufladen des Impulsgenerators.

Die wie in unserer Studie belegten niedrigeren notwendigen Amplituden bei der Nutzung der Impulskonfiguration 120 μ s 40 Hz lassen eine bessere Toleranz bei Patienten vermuten, welche recht sensibel auf die Stimulationstherapie reagieren. Die Alternativeinstellung ermöglicht die Vermeidung unnötig hoher Voltzahlen. Gegebenenfalls könnte dadurch die Batterielebensdauer, die im Durchschnitt laut Hersteller mit 10,7 Jahren beschrieben ist, positiv beeinflusst werden.

Eine Vergrößerung der Impulsstufen und somit größerer Spielraum für die Einstellung der tolerierten Amplitude konnte mit einer Umstellung auf 120 μ s 40 Hz in unserer Kohorte nicht gezeigt werden. Auch dies erklärt sich durch die Umstrukturierung des Impulses mit resultierender größerer Eindringtiefe und auch früherem Erreichen der Unbehaglichkeitsschwelle im Vergleich zur Standardeinstellung 90 μ s 33 Hz. Die Studie von Brull und Silverman belegt diesen Sachverhalt ebenfalls (Brull und Silverman 1995). Es lässt sich in beiden Impulskonfigurationen die größte Spannweite der Impulsstufen für die bipolare Elektrodenkonfiguration [+ - +] nachweisen. Mit dieser Einstellung hat der Patient den größten Spielraum bezüglich der Auswahl der Impulsintensität, bis die Unbehaglichkeitsschwelle erreicht wird. Gerade bei den unipolaren Elektrodenkonfigurationen (**Tabelle 4**) ist die fixe Stufe von immer 0,1 V-Unterschied häufig eine Einschränkung, da z. B. 0,8 V [- - -] gerade so eine Zungenprotrusion bewirken, aber 1,0 V bereits unangenehm sein können. Zudem ist die Empfindlichkeit gegenüber der Impulsstärke nicht nur individuell, sondern auch intraindividuell durch z. B. Schlafdruck oder Alkohol beeinflusst. Somit wäre ein Vorteil darin v. a. für Patienten zu sehen, denen eine große Spannweite eine Sicherheit gibt, dass definitiv kein schmerzhafter Impuls ausgelöst werden kann. Dadurch ist ein positiver Effekt auf die individuelle Nutzungsdauer möglich.

Ein weiterer Aspekt der hier vorliegenden Arbeit galt den automatisch gemessenen Impedanzen bei 1,5 V und 2,0 V. Laut Hersteller führt eine Messung der Impedanzen bei 2,0 V zu einer höheren Genauigkeit, könnte für den Patienten jedoch schneller als unangenehm empfunden werden (Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc. 2019). Der gemessene Wert gibt dabei Auskunft über die Funktion der Sonden: Werte < 200 Ω deuten auf einen Kurzschluss zwischen beiden Sondenleitern und Werte > 7.000 Ω auf eine Unterbrechung des Stromkreises hin. In beiden Fällen wäre die Stimulation unterbrochen und keine Bewegung sichtbar. Die Impedanzmessung wird vom

Hersteller bisher für die Elektrodenkonfigurationen [+ - +], [off – off] und [- off -] angeboten. Für die beiden klinisch relevanten untersuchten Impulskonfigurationen [+ - +] und [off – off] konnte hier ein statistischer Zusammenhang gezeigt werden zwischen dem Verhältnis der Funktionsschwellen aus [+ - +] und [off – off] und dem Verhältnis der Impedanzen bei 2,0 V aus [+ - +] und [off – off] (**Abbildungen 17 und 18**). Ein hoher Zahlenwert des Verhältnisses der automatisch gemessenen Impedanzen bei [+ - +] und [off – off] für 2,0 V bedeutet einen niedrigen Wert für das Verhältnis der Funktionsschwellen bei [+ - +] zu [off – off]. Ist die gemessene Impedanz für [+ - +] etwa doppelt so groß wie bei [off – off], so kann von einer 1,5- bis 2-fach höheren Amplitude der Funktionsschwelle bei [+ - +] als bei [off – off] ausgegangen werden. Dies zeigte sich sowohl für die Standardeinstellung mit der Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz als auch die Alternative 120 μ s 40 Hz. Gleichzeitig lässt das Ergebnis die Interpretation dahingehend zu, dass bei der Elektrodenkonfiguration [+ - +] nicht nur höhere Amplituden zum Erreichen der jeweiligen Stimulationsschwelle notwendig sind, sondern sich auch höhere Impedanzen ableiten lassen als bei [off – off]. Eine Erklärung hierfür ist, dass die bipolare Elektrodenkonfiguration ein kleineres elektrisches Feld erzeugt und eine höhere Amplitude zum Erreichen eines Schwellenwertes notwendig wird. Dadurch wird auch ein größerer elektrischer Widerstand aufgebaut, der durch hohe Impedanzen angegeben wird.

Die Impedanz wird einerseits durch die Distanz zwischen den Nervenfasern und den Metallkontakten, die eher 90° und nicht 360° in der Stimulationshülse angeordnet sind, bestimmt, andererseits durch die Leitfähigkeit des Gewebes zwischen den Metallkontakten und den Nervenfasern. Direkt bei der Implantation handelt es sich dabei im Wesentlichen um Kochsalzspülflüssigkeit oder Blut, so dass die Leitfähigkeit sehr hoch ist. Später sinkt die Leitfähigkeit, je mehr sich über die Monate eine bindegewebige Narbenzone ausbildet. Dieses ist also individuell und bei der Operation wenig beeinflussbar. Bei der Erstaktivierung vier bis sechs Wochen nach der Implantation könnte man aus dem jeweiligen Schwellenwert bei der bipolaren Elektrodenkonfiguration und der automatischen Impedanzmessung mit deutlich weniger Testen die entsprechenden Schwellenwerte für andere Elektrodenkonfigurationen abschätzen können. Dieses würde den Zeitaufwand bei der Erstaktivierung reduzieren und einer möglichen Übermüdungsbeeinflussung des Patienten vorbeugen. Kliniken, deren Neurostimulationsprogramm sich erst im

Aufbau befindet, hätten einen zusätzlichen Orientierungsrahmen, um abnorme Fälle zu identifizieren. Die Impedanzmessung ermöglicht somit eine Vorhersage über die Höhe der Schwellenwerte. Dies sollte den Hersteller dahingehend motivieren, die Messung der Impedanz auch für die Elektrodenkonfiguration [- - -] anzubieten.

Eine ähnliche graphische Darstellung konnte bei gleicher Vorgehensweise mit den Impedanzen bei 1,5 V erzielt werden, so dass sich hier ein Trend vermuten, aber keine statistische Relevanz nachweisen lässt (**Abbildungen 19 und 20**). Eine Ursache könnten die ungenaueren Messungen bei 1,5 V, wie durch den Hersteller beschrieben, sein. Da Impulse von mehr als 2,0 V gerade bei unipolaren Einstellungen sehr oft unangenehm wären, würden regelhafte Messungen von Impedanzen bei 2,5 V oder höher in der üblichen Nachsorge nicht vertretbar sein.

In bisherigen durchgeführten Studien wurde den verschiedenen Möglichkeiten der Impulskonfigurationseinstellung wenig Aufmerksamkeit zugetragen. Diese Arbeit soll deswegen auch dazu ermutigen, mithilfe des Prüfens alternativer Einstellungen durch gegebene Kombinationsvielfalt die bestmögliche individuelle Konfiguration für Patienten zu finden, bei denen die Standardeinstellungen unzureichende Ergebnisse liefern.

4.1 Limitationen der Studie

An dieser Stelle soll auf einige wichtige Grenzen hingewiesen werden, die bei der Interpretation unserer klinischen Studie berücksichtigt werden müssen. Die Studie wurde in retrospektivem Design durchgeführt. Die Kohorte bestehend aus 76 Patienten ist für eine Therapieoption, welche zum Studienzeitraum in wenigen deutschen Zentren angeboten und durchgeführt wird, sehr groß, wenn man andere monozentrische Studien bedenkt. Die Datenerhebung der Patienten erfolgte zu unterschiedlichen Zeitpunkten (M12, M24, M36, M48 und M60). Hierdurch ergibt sich eine Limitation, da trotz weitgehender Stabilität in den Zungenbewegungen und Messwerten (Steffen et al. 2018) ggf. kleine Änderungen zwischen beispielsweise M12 und M24 oder M36 auftreten könnten.

Die Studie wurde nicht verblindet durchgeführt, so dass ein Beobachter-Bias vorliegt. Es handelt sich teils um Messwerte, die auch subjektiv beeinflussbar sind: Ein z. B. angespannter Patient mit Sorge vor zu starkem Impuls könnte durch seine Verkrampfung einen geringeren Zungenvorschub bei der Funktionsschwelle

aufweisen als ein eher unbeeindruckter Patient. Bei höheren Impulsstärken, insbesondere nahe der Unbehaglichkeitsschwelle, ist die Zungenprotrusion vornehmlich durch den Stimulator bestimmt und der Patient hat kaum Kontrolle über die Zunge. Daher trifft diese subjektive Komponente des Patienten lediglich bei den niedrigen Impulsstärken zu.

Die Einschätzung, ob eine Zungenbewegung die Kriterien einer Funktionsschwelle erfüllt, bedarf einer gewissen Lernkurve. Da es sich um die Erfassung durch einen einzelnen Arzt handelt, der seit mehreren Jahren die Nachsorgesprechstunde betreut, ist dieses nicht führend. Dennoch könnte die Studienqualität gesteigert werden, indem verschiedene Impulsstärken nahe der Funktionsschwelle z. B. videodokumentiert werden, um dann durch mehrere Untersucher eine Voltstärke festzulegen. Da es sich hier aber um eine Auswertung von Alltagsdaten der Routinenachsorge handelt, wurde dieser organisatorische Aufwand nicht unternommen. Um ggf. zukünftige Studien valider zu gestalten, sollte dieser Punkt berücksichtigt werden.

Eine weitere Einschränkung der Studie besteht in der automatischen Impedanzmessung. Der Hersteller gibt an, dass Werte $> 7.000 \Omega$ und $< 200 \Omega$ außerhalb des Messbereiches des IPG liegen würden. Impedanzen werden aber weiterhin angezeigt und gelten ab einer Höhe von 7.000Ω als Hinweis auf eine Unterbrechung des Stromkreises mit resultierend fehlender Stimulation. In unserer Kohorte gab es häufig Werte über 7.000Ω mit sichtbarer erfolgreicher Zungenprotrusion, so dass keine Hinweise auf einen offenen Stromkreis oder eine Fehlfunktion erkennbar waren. Somit wurden diese Werte trotz der hohen Impedanzen als 7.000Ω in die Untersuchung einbezogen. Sofern der Hersteller diese Beschränkung aufheben würde, könnten zukünftig konkretere Werte auch in Grenzsituationen erhoben werden.

Wie bereits ausgeführt, ist die automatische Impedanzmessung zur technischen Überprüfung vor allem der einzelnen Elektrodenkontakte in der Stimulationshülse gedacht. Somit werden nicht alle Elektrodenkonfigurationen erfasst, so dass in dieser Arbeit lediglich die Relation zwischen [+ - +] und [off - off] herangezogen werden konnte. Stünde [- - -] für die Impedanzmessung zur Verfügung, könnten die Relationen zwischen [+ - +] und [- - -] sowie zwischen [off - off] und [- - -]

ebenfalls berechnet werden, um auch hierüber die zu erwartenden Schwellenwerte bei [- -] abzuschätzen.

5 Zusammenfassung

Für OSA-Patienten mit CPAP-Intoleranz gilt die atemsynchrone Stimulation der oberen Atemwege als effektive Therapieoption. Der Stimulator bietet dabei zahlreiche Einstellungen der technischen Parameter, von denen in vorherigen Studien nur wenige in größeren Kohorten untersucht wurden. In dieser Arbeit wurden zur Prüfung weiterer Einstellungsoptionen die Umstellung von Impuls- und Elektrodenkonfiguration und Untersuchung der Impedanzen vorgenommen.

In diese Studie wurden 76 Patienten aufgenommen, bei denen die Implantation und Aktivierung des Nervus hypoglossus-Stimulators mindestens ein Jahr zurücklag. Die Implantation, Aktivierung des Stimulators einen Monat nach der Operation und die jährlichen Nachsorgen erfolgten in der HNO-Klinik der Universität zu Lübeck mit der regelhaften Erfassung von Übergewicht, Schlafapnoeschweregrad unter Stimulation sowie der Auswirkung auf die Tagesschläfrigkeit. Zu den Kontrollterminen wurden die Studiendaten mit Messung der Schwellenwerte, Impedanzen bei 1,5 V und 2,0 V für Funktions- und Unbehaglichkeitsschwellen für jeweils jede Elektrodenkonfiguration und die Impulskonfigurationen 90 μ s 33 Hz sowie 120 μ s 40 Hz erhoben und dokumentiert.

Insgesamt zeigte sich in der Kohorte ein gutes Therapieansprechen. Die Schlafapnoe und Tagesschläfrigkeit konnten statistisch relevant reduziert werden. Die erfolgreiche Senkung des AHI nach Sher-Kriterien konnte insgesamt bei 71 % der Patienten erreicht werden, was im internationalen Kontext normal ist und diese Kohorte als stellvertretend qualifiziert.

Die Umstellung der Impulskonfiguration auf 120 μ s 40 Hz hatte zur Folge, dass in allen relevanten Elektrodenkonfigurationen niedrigere Impulsstärken zum Erreichen der Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle benötigt wurden. Insgesamt zeigte sich im Vergleich mit der Standard-Impulskonfiguration 90 μ s 33 Hz in allen Elektrodenkonfigurationen kein Unterschied bezüglich der Spannweiten zwischen Funktions- und Unbehaglichkeitsschwelle. Die Darstellung des Verhältnisses der Impedanzen zwischen der Elektrodenkonfiguration [+ - +] und [off – off] bei 2,0 V bietet eine Möglichkeit der Einschätzung des Verhältnisses der Funktionsschwellen zwischen der Elektrodenkonfigurationen [+ - +] und [off – off]. Der Untersucher kann somit eine erste Vorstellung benötigter Werte und

damit Erkenntnis über den Einstellungsumfang der Amplitudengrenzen des Stimulators gewinnen.

Mit diesen Ergebnissen können erstmals verlässliche Angaben zur Verfügung gestellt werden, um in Grenzwertsituationen einen besseren Kompromiss zwischen notwendigem Impuls zur OSA-Reduktion und Impulstoleranz mit guter Nutzbarkeit für die Patienten zu erreichen. Diese Daten können gerade in der Langzeitbetreuung die Behandler motivieren, über diese technischen Parameter eine Feinjustierung vorzunehmen. Die Bedeutung des Verhältnisses aus Impedanzmessung und Schwellenwert liegt in der rascheren Identifizierung von definierten Impulsstärken zur Therapieeinstellung und in der Erkennung abnormer Konstellationen, wodurch frühzeitig technische Funktionsabweichungen erfasst werden können.

6 Anhang

6.1 Epworth Sleepiness Scale

Code: _____

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 = *mittlere* Wahrscheinlichkeit einzunicken
3 = *hohe* Wahrscheinlichkeit einzunicken

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

7 Literaturverzeichnis

Bäck LJ, Liukko T, Rantanen I, Peltola JS, Partinen M, Ylikoski J, Mäkitie AA: Radiofrequency surgery of the soft palate in the treatment of mild obstructive sleep apnea is not effective as a single-stage procedure: A randomized single-blinded placebo-controlled trial. *Laryngoscope*. 2009 Aug;119(8):1621-7. doi: 10.1002/lary.20562. (2009)

Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pepin J-L, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A: Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019 Aug;7(8):687-698. doi: 10.1016/S2213-2600(19)30198-5. Epub 2019 Jul 9. (2019)

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM: American Academy of Sleep Medicine: Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172. (2012)

Black J: Sleepiness and residual sleepiness in adults with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2003 Jul 16;136(2-3):211-20. doi: 10.1016/s1569-9048(03)00083-1. (2003)

Blumen M, Bequignon E, Chabolle F: Drug-induced sleep endoscopy: A new gold standard for evaluating OSAS? Part I: Technique. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis*. 2017 Apr;134(2):101-107. doi: 10.1016/j.anorl.2016.11.005. Epub 2017 Mar 6. (2017a)

Blumen M, Bequignon E, Chabolle F: Drug-induced sleep endoscopy: A new gold standard for evaluating OSAS? Part II: Results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017 Apr;134(2):109-115. doi: 10.1016/j.anorl.2016.12.004. Epub 2017 Mar 6. (2017b)

Brull SJ, Silverman DG: Pulse width, stimulus intensity, electrode placement, and polarity during assessment of neuromuscular block. *Anesthesiology.* 1995 Oct;83(4):702-9. doi: 10.1097/00000542-199510000-00009. (1995)

Camacho M, Certal V, Brietzke SE, Holty JE, Guilleminault C, Capasso R: Tracheostomy as treatment for adult obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope.* 2014 Mar;124(3):803-11. doi: 10.1002/lary.24433. Epub 2013 Nov 7. (2014)

Choi JH, Kim SN, Cho JH: Efficacy of the Pillar implant in the treatment of snoring and mild-to-moderate obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Laryngoscope.* 2013 Jan;123(1):269-76. doi: 10.1002/lary.23470. Epub 2012 Aug 2. (2013)

Cohen J: Statistical Power Analysis. *Current Directions in Psychological Science,* 1(3), 98–101. doi: 10.1111/1467-8721.ep10768783. (1992)

Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, Casale M, Baptista P: Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep and Breathing* 2020 Jun;24(2):399-411. doi: 10.1007/s11325-019-01923-2. Epub 2019 Aug 15. (2020)

Croft CB, Pringle M: Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 1991 Oct;16(5):504-9. doi: 10.1111/j.1365-2273.1991.tb01050.x. (1991)

Dong JY, Zhang YH, Qin LQ: Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 2013 Aug;229(2):489-95. doi: 10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026. Epub 2013 May 3. (2013)

De Ridder D, Lenders MW, De Vos CC, Dijkstra-Scholten C, Wolters R, Vancamp T, Van Looy P, Van Havenbergh T, Vanneste S: A 2-center comparative study on tonic versus burst spinal cord stimulation: amount of responders and amount of pain suppression. *Clin J Pain*. 01 May 2015; 31(5):433-7. doi: 10.1097/AJP.000000000000129. (2015)

De Vito A, Llatas MC, 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, Vicin C: European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath* 2014 Sep;18(3):453-65. doi: 10.1007/s11325-014-0989-6. Epub 2014 May 26. (2014)

Ewert, R.; Ittermann, T.; Bollmann, T.; Spielhagen, T.; Dörr, M.; Schäper, C.; Warnke, C.; Obst, A.; Friedrich, N.; Felix, S.; Markus, M.; Piontek, M.; Penzel, T.; Fietze, I.; Glos, M.; Stubbe, B.; Desole, S.; Kaczmarek, S.; Schmidt, C.; Völzke, H.; Gläser, S.: Pneumologisch relevante Daten aus der „Study of Health in Pomerania“ (SHIP) – eine Übersicht zu den Kohorten, Methoden und ersten Ergebnissen, *Pneumologie* 2017 Jan;71(1):17-35. doi: 10.1055/s-0042-117461. Epub 2017 Jan 23. (2017)

Feng Y, Zhang Z, Dong ZZ: Effects of continuous positive airway pressure therapy on glycaemic control, insulin sensitivity and body mass index in patients with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *NPJ Prim Care Respir Med*. 2015 Feb 26;25:15005. doi: 10.1038/npjpcrm.2015.5. (2015)

Ferini-Strambi L, Baietto C, Di Gioia MR, Castaldi P, Castronovo C, Zucconi M, Cappa SF: Cognitive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea (OSA): partial reversibility after continuous positive airway pressure (CPAP). *Brain Res Bull.* 2003 Jun 30;61(1):87-92. doi: 10.1016/s0361-9230(03)00068-6. (2003)

Foster GD, Borradaile KE, Sanders MH, Millman R, Zammit G, Newman AB, Wadden TA, Kelley D, Wing RR, Pi-Sunyer FX, Reboussin D, Kuna ST, Sleep AHEAD Research Group of Look AHEAD Research Group: A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med.* 2009 Sep 28;169(17):1619-26. doi: 10.1001/archinternmed.2009.266. (2009)

Freund HJ, Kuhn J, Lenartz D, Mai JK, Schnell T, Klosterkoetter J, Sturm V: Cognitive functions in a patient with Parkinson-dementia syndrome undergoing deep brain stimulation. *Arch Neurol.* 2009 Jun;66(6):781-5. doi: 10.1001/archneurol.2009.102. (2009)

Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL, Trzepizur W, Racineux JL: Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2009 Oct;34(4):914-20. doi: 10.1183/09031936.00148208. Epub 2009 Mar 26. (2009)

Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK: Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Feb 6;49(5):565-71. doi: 10.1016/j.jacc.2006.08.060. Epub 2007 Jan 22. (2007)

Gemeinsamer Bundesausschuss G-BA, Unterausschuss Methodenbewertung des Gemeinsamen Bundesausschusses, https://www.g-ba.de/downloads/40-268-7093/2020-11-20_MVV-RL_Unterkieferprotrusionsschiene-OZA_ZD.pdf , letzter Zugriff am 13.04.2021

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD001106. doi: 10.1002/14651858.CD001106.pub2. (2006)

Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E: Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010 Jul 27;122(4):352-60. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801. Epub 2010 Jul 12. (2010)

Green KK, Kent DT, D'Agostino MA, Hoff PT, Lin H-S, Soose RJ, Gillespie MB, Yaremchuk KL, Carrasco-Llatas M, Woodson BT, Jacobowitz O, Thaler ER, Barrera JE, Capasso R, Yung Liu S, Hsia J, Mann D, Meraj TS, Waxman JA, Kezirian EJ: Drug-Induced Sleep Endoscopy and Surgical Outcomes: A Multicenter Cohort Study. *Laryngoscope.* 2019 Mar;129(3):761-770. doi: 10.1002/lary.27655. Epub 2018 Dec 27. (2019)

Haas D, Birk R, Maurer JT, Hörmann K, Stuck BA, Sommer JU: Treatment of supine position-related obstructive sleep apnea with smartphone applications. *HNO.* 2017 Feb;65(2):148-153. doi: 10.1007/s00106-016-0330-8. (2017)

Handbuch für Programmiergerät, Inspire Medical Systems, Inc. (2019)

Hasselbacher K, Seitz A, Abrams N, Wollenberg B, Steffen A: Complete concentric collapse at the soft palate in sleep endoscopy: what change is possible after UPPP in patients with CPAP failure? *Sleep Breath.* 2018 Dec;22(4):933-938. doi: 10.1007/s11325-018-1657-z. Epub 2018 May 16. (2018)

Heiser C, Maurer JT, Steffen A: Functional outcome of tongue motions with selective hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2016 May;20(2):553-60. doi: 10.1007/s11325-015-1237-4. Epub 2015 Aug 28. (2016a)

Heiser C, Thaler E, Boon M, Soose RJ, Woodson BT: Updates of operative techniques for upper airway stimulation. *Laryngoscope*. 2016 Sep;126 Suppl 7:S12-6. doi: 10.1002/lary.26158. (2016b)

Heiser C, Hofauer B, Lozier L, Woodson BT, Stark T: Nerve monitoring-guided selective hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope*. 2016 Dec;126(12):2852-2858. doi: 10.1002/lary.26026. Epub 2016 Jun 27. (2016c)

Hofauer B, Philip P, Wirth M, Knopf A, Heiser C: Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2017 Dec;21(4):901-908. doi: 10.1007/s11325-017-1519-0. Epub 2017 May 31. (2017)

Holty JE, Guilleminault C: Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2010 Oct;14(5):287-97. doi: 10.1016/j.smrv.2009.11.003. Epub 2010 Mar 2. (2010)

Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen. IQWiG-Abschlussbericht N18-03. 07.05.2020, <https://www.iqwig.de/de/projekte-ergebnisse/projekte/nichtmedikamentoese-verfahren/n-projekte/n18-03-unterkieferprotrusionsschiene-bei-leichter-bis-mittelgradiger-obstruktiver-schlafapnoe-bei-erwachsenen.9673.html>, letzter Zugriff am 13.04.2021

Johns MW: A new method for measuring daytime sleepiness. The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5. doi: 10.1093/sleep/14.6.540. (1991)

Karimi M, Hedner J, Häbel H, Nerman O, Grote L: Sleep apnea-related risk of motor vehicle accidents is reduced by continuous positive airway pressure: Swedish Traffic Accident Registry data. *Sleep*. 2015 Mar 1;38(3):341-9. doi: 10.5665/sleep.4486. (2015)

Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N: Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011 Aug;268(8):1233-1236. doi: 10.1007/s00405-011-1633-8. Epub 2011 May 26. (2011)

Kitipornchai L, Cistulli P, Sarkissian L, G Mackay S: An update on the current management of adult obstructive sleep apnoea. *Aust J Gen Pract*. 2019 Apr;48(4):182-186. doi: 10.31128/AJGP-10-18-4749. (2019)

Kumar AT, Vasconcellos A, Boon M, Huntley C: Inclusion of the first cervical nerve does not influence outcomes in upper airway stimulation for treatment of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2020 May;130(5):E382-E385. doi: 10.1002/lary.28256. Epub 2019 Aug 28. (2020)

Li HY, Wang PC, Lee LA, Chen NH, Fang TJ: Prediction of uvulopalatopharyngoplasty outcome: anatomy-based staging system versus severity-based staging system. *Sleep*. 2006 Dec;29(12):1537-41. doi: 10.1093/sleep/29.12.1537. (2006)

Li W, Xiao L, Hu J: The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2013 Jul;58(7):1184-95. doi: 10.4187/respcare.02245. Epub 2013 Jan 3. (2013)

Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, Barbé F, Vicente E, Wie Y, Nieto FJ, Jelic S: Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012 May 23;307(20):2169-76. doi: 10.1001/jama.2012.3418. (2012)

Maurer JT, Van de Heyning P, Lin H-S, Baskin J, Anders C, Hohenhorst W, Woodsen BT: Operative technique of upper airway stimulation: an implantable treatment of obstructive sleep apnea. *Oper Tech Otolaryngol Head Neck Surg* 2012;23:227–233. (2012)

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. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin DGSM S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie (Berl)*. 2017;21(4):290-301. doi: 10.1007/s11818-017-0136-2. Epub 2017 Nov 7. (2017)

McNicholas WT: Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):154-60. doi: 10.1513/pats.200708-118MG. (2008)

Meyhöfer S, Steffen A, Kalscheuer H, Wilms B & Schmid SM: Konservative Therapie der Adipositas. *Somnologie* 2018 22:106–111. <https://doi.org/10.1007/s11818-018-0159-3>. (2018)

Ohayon MM: The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. *J Clin Psychiatry* 64, 1195-1200. (2003)

Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J: Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21. doi: 10.1001/jama.284.23.3015. (2000)

Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T: Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166(16):1709-15. doi: 10.1001/archinte.166.16.1709. (2006)

Peppard Paul E., Terry Young, Jodi H. Barnett, Mari Palta, Erika W. Hagen, Khin Mae Hla: Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol.* 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342. Epub 2013 Apr 14. (2013)

Pepperell JC¹, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, Davies RJ: Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet.* 2002 Jan 19;359(9302):204-10. doi: 10.1016/S0140-6736(02)07445-7. (2002)

Pirsig W, Schafer J, Yildiz F, Nagel J: Uvulopalatopharyngoplastik ohne Komplikationen: eine Modifikation nach Fujita. *Laryngorhinootologie* 1989; 68 (11): 585– 590. doi: 10.1055/s-2007-998408. (1989)

Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL: Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Mar 1;165(5):677-82. doi: 10.1164/ajrccm.165.5.2104087. (2002)

Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE: Sleep Heart Health Study Investigators: Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004 Sep 15;160(6):521-30. doi: 10.1093/aje/kwh261. (2004)

Punjabi NM: The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15; 5(2): 136–143. doi: 10.1513/pats.200709-155MG. (2008)

Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T: Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005 Dec 15;172(12):1590-5. doi: 10.1164/rccm.200504-637OC. Epub 2005 Sep 28. (2005)

Ravesloot MJ, van Maanen JP, Dun L, de Vries N: The undervalued potential of positional therapy in position-dependent snoring and obstructive sleep apnea-a review of the literature. *Sleep Breath.* 2013 Mar;17(1):39-49. doi: 10.1007/s11325-012-0683-5. Epub 2012 Mar 24. (2013)

Ravesloot MJ, Benoist L, van Maanen P, de Vries N: Novel Positional Devices for the Treatment of Positional Obstructive Sleep Apnea, and How This Relates to Sleep Surgery. Lin H-C (ed): *Sleep-Related Breathing Disorders. Adv Otorhinolaryngol.* Basel, Karger, 2017, vol 80, pp 28-36. <https://doi.org/10.1159/000470819>. (2017)

Sander C, Hegerl U, Wirkner K, Walter N, Kocalevent RD, Petrowski K, Glaesmer H, Hinz A: Normative values of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), derived from a large German sample. *Sleep Breath.* 2016 Dec;20(4):1337-1345. doi: 10.1007/s11325-016-1363-7. Epub 2016 May 27. (2016)

Sauter C, Popp R, Danker-Hopfe H, Büttner A, Wilhelm B, Binder R, Böhning W, Weeß H-G: Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale. *Somnologie.* 11, 272–278 (2007). <https://doi.org/10.1007/s11818-007-0322-8>. (2007)

Schweitzer PK, Rosenberg R, Zammit GK, Gotfried M, Chen D, Carter LP, Wang H, Lu Y, Black J, Malhotra A, Strohl KP; TONES 3 Study Investigators: Solriamfetol for Excessive Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea (TONES 3). A Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019 Jun 1;199(11):1421-1431. doi: 10.1164/rccm.201806-1100OC. (2019)

Seyfried S, Maurer JT, Galata C, Vassilev G, Otto M: Adipositaschirurgie im Kontext der Schlafmedizin. *Somnologie* 22, 251–256 (2018). <https://doi.org/10.1007/s11818-018-0166-4>. (2018)

Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, Kerleroux J, Beauchet O, Celle S, Maudoux D, Pichot V, Laurent B, Barthélémy JC.: Cognitive function and sleep related breathing disorders in a healthy elderly population: the SYNAPSE study. *Sleep*. 2010 Apr;33(4):515-21. doi: 10.1093/sleep/33.4.515. (2010)

Sher AE, Schechtman KB, Piccirillo JF: The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 1996 Feb;19(2):156-77. doi: 10.1093/sleep/19.2.156. (1996)

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: 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*. 2008 Sep 2;118(10):1080-111. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.107.189375. Epub 2008 Aug 25. (2008)

Sommer UJ, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hörmann K, Maurer JT, Stuck BA: Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea. *Dtsch Arztebl Int*. 2016 Jan 11;113(1-02):1-8. doi: 10.3238/arztebl.2016.0001. (2016)

Steffen A, Heiser C, Herzog M, Bergler W, Rothmeier N, Maurer JT: Upper Airway Stimulation in Obstructive Sleep Apnea. *Laryngorhinootologie*. 2015 Apr;94(4):E2. doi: 10.1055/s-0035-1549956. Epub 2015 May 19. (2015)

Steffen A, Kilic A, König IR, Suurna MV, Hofauer B, Heiser C: Tongue motion variability with changes of upper airway stimulation electrode configuration and effects on treatment outcomes. *Laryngoscope*. 2018 Aug;128(8):1970-1976. doi: 10.1002/lary.27064. Epub 2017 Dec 27. (2018)

Steffen A, Abrams N, Suurna M, Wollenberg B, Hasselbacher K: Upper-Airway Stimulation Before, After, or Without Uvulopalatopharyngoplasty: A Two-Year Perspective. *Laryngoscope*. 2019 Feb;129(2):514-518. doi: 10.1002/lary.27357. (2019a)

Steffen A, Sommer JU, Maurer JT, Abrams N, Hofauer B, Heiser C: Long-term follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2019 Sep 4. doi: 10.1007/s11325-019-01933-0. (2019b)

Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath SD, Maurer JT, Günther E, Woehrle H, Löhler J, Randerath W: Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe. Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinootologie* 14 Dec 2020, 100(1):15-20. doi: 10.1055/a-1327-1343. (2020)

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: Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):139-49. doi: 10.1056/NEJMoa1308659. (2014)

Stubbe B, Penzel T, Fietze I, Obst A, Garcia C, Zimmermann S, Diecker B, Glos M, Schmidt CO, Lau K, Piontek M, Hegenscheid K, Dober J, Berger K, Szentkiralyi A, Felix SB, Schäper C, Gläser S, Völzke H, Ewert R: Polysomnography in a Large Population Based Study-the Study of Health in Pomerania Protocol. *J Sleep Disord Manag* 2:010. doi.org/10.23937/2572-4053.1510010. (2016)

Stuck BA, Maurer JT, Schredl M, Weeß HG: *Praxis der Schlafmedizin, Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern*, Springer Verlag, Berlin, 2.Aufl., 129-180. (2009)

Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, Herkenrath SD, Hofauer B, Maurer JT, Mayer G, Orth M, Penzel T, Randerath W, Sommer JU, Steffen A & Wiater A: Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 2020 24:176–208, <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00257-6>. (2020)

Thaler E, Schwab R, Maurer J, Soose R, Larsen C, Stevens S, Stevens D, Boon M, Huntley C, Doghramji K, Waters T, Kominsky A, Steffen A, Kezirian E, Hofauer B, Sommer U, Withrow K, Strohl K, Heiser C: Results of the ADHERE Upper Airway Stimulation Registry and Predictors of Therapy Efficacy. *Laryngoscope*. 2020 May;130(5):1333-1338. doi: 10.1002/lary.28286. Epub 2019 Sep 14. (2019)

Timmerman M, Basille D, Basille-Fantinato A, Baud ME, Rebibo L, Andrejak C, Jounieaux V, Lalau JD: Short-Term Assessment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Remission Rate after Sleeve Gastrectomy: a Cohort Study. *Obes Surg*. 2019 Nov;29(11):3690-3697. doi: 10.1007/s11695-019-04110-0. (2019)

Tronnier V: Neuromodulation zur Schmerztherapie – was ist sinnvoll? *Neurochirurgie* Scan 2016; 04(01): 63 – 81. doi: 10.1055/s-0041-107748. (2016)

Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, Anders C, de Vries N, Van de Heyning PH: Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013 May 15;9(5):433-8. doi: 10.5664/jcsm.2658. (2013)

Varvarigou V, Dahabreh U, Malhotra A, Kales SN: A Review of Genetic Association Studies of Obstructive Sleep Apnea: Field Synopsis and Meta-Analysis. *Sleep*. 2011 Nov 1; 34(11): 1461–1468. doi: 10.5665/sleep.1376. (2011)

Verse T, Dreher A, Heiser C, Herzog M, Maurer JT, Pirsig W, Rohde K, Rothmeier N, Sauter A, Steffen A, Wenzel S, Stuck BA: ArGe Schlafmedizin der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (2015) Leitlinie: Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. AWMF online, Stand: September 2015. Online verfügbar unter: www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/017-069k_S2e_Obstruktive_Schlafapnoe_Erwachsene_2015-12.pdf

Vicini C, Dallan I, Campanini A, De Vito A, Barbanti F, Giorgiomarrano G, Bosi M, Plazzi G, Provini F, Lugaresi E: Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Otolaryngol*. Jan-Feb 2010;31(1):14-20. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.09.002. Epub 2009 Mar 6. (2010)

von Mengden I, Blau A, Zimmermann S, Diecker B, Biró C, Rieger I, Lau K, Obst A, Völzke H, Ewert R, Glos M, Penzel T, Fietze I: Die SHIP Studie: erste epidemiologische Ergebnisse zur Schlafapnoe. *Pneumologie* 2011; 65 - A16. doi: 10.1055/s-0031-1273041. (2011)

Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD: Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 2007 Apr 17;49(15):1625-1631. doi: 10.1016/j.jacc.2006.12.046. Epub 2007 Apr 2. (2007)

Wang S, Niu X, Zhang P, Su D, Zhang J, Liu W: Analysis of OSAS incidence and influential factors in middle-aged and elderly patients with hypertension. *Minerva Med.* 2019 Apr;110(2):115-120. doi: 10.23736/S0026-4806.18.05635-5. Epub 2018 Apr 24. (2019)

Weaver TE, Grunstein RR: Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):173-8. doi: 10.1513/pats.200708-119MG. (2008)

Wenzel S, Smith E, Leiacker R, Fischer Y: Efficacy and Longterm Compliance of the Vest Preventing the Supine Position in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Laryngorhinootologie.* 2007 Aug;86(8):579-83. doi: 10.1055/s-2007-966179. (2007)

Woehrle H, Schoebel C, Oldenburg O, Young P, Fietze I, Ficker JH, Bischoff-Everding C, Libutzki B & Arzt M: Low long-term mortality in patients with sleep apnoea and positive airway pressure therapy: analysis of a large German healthcare database. *Somnologie.* 2020 24:151–158 <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00259-4>. (2020)

Woodson BT, Strohl KP, Soose RJ, Gillespie MB, Maurer JT, de Vries N, Padhya TA, Badr MS, Lin HS, Vanderveken OM, Mickelson S, Strollo PJ Jr: Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: 5-Year Outcomes. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2018 Jul;159(1):194-202. doi: 10.1177/0194599818762383. Epub 2018 Mar 27. (2018)

Won CHJ, Li KK, Guilleminault C: Surgical treatment of obstructive sleep apnea: upper airway and maxillomandibular surgery. *Proc Am Thorac Soc.* 2008 Feb 15;5(2):193-9. doi: 10.1513/pats.200708-121MG. (2008)

Young T, Palta M, Dempsey J et al: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993 Apr 29;328(17):1230-5. doi: 10.1056/NEJM199304293281704. (1993)

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 May 1;165(9):1217-39. doi: 10.1164/rccm.2109080. (2002)

Zhu Z, Hofauer B, Wirth M, Heiser C; Long-term changes of stimulation intensities in hypoglossal nerve stimulation. *J Clin Sleep Med.* 2020 Oct 15;16(10):1775-1780. doi: 10.5664/jcsm.8320. (2020)

8 Danksagung

In erster Linie möchte ich Herrn Prof. Dr. med. Armin Steffen herzlich danken für die Möglichkeit der Anfertigung dieser Arbeit, die wiederkehrenden motivierenden Worte in den richtigen Momenten, die geduldige Beantwortung meiner Fragen und das Vertrauen in die Durchführung und Auswertung dieser Studie.

Gleichzeitig geht ein großer Dank an Nicole Behn, ohne deren Fleiß diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre und die bei Unklarheiten sofort mit einer Lösung verfügbar war.

Ich danke Herrn PD Dr. med. K.-L. Bruchhage für die Unterstützung und Motivation zur Durchführung dieser Arbeit an seiner Klinik.

Des Weiteren möchte ich mich bei den Mitarbeitern des Schlaflabores der Universität zu Lübeck für die gute Zusammenarbeit und den amerikanischen Kollegen für den wissenschaftlichen Input sowie Ideen für das Thema bedanken. Vielen Dank ebenso an Frau Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke König für die Prüfung der statistischen Ausarbeitung und die hilfreichen Hinweise.

Meiner Familie gilt ein großer herzlicher Dank für die uneingeschränkte Unterstützung. Danke für die offenen Ohren, konstruktiven Vorschläge und das Interesse an dieser Arbeit.

Bei meinen Freunden möchte ich mich ebenfalls für das hilfreiche Zuhören, die Motivation und die wertvollen Ratschläge bedanken.

9 Lebenslauf

Name Stephanie Jeschke

E-Mail stephanie.jeschke@uksh.de

Geb. 29.09.1990 in Neubrandenburg



Ausbildung

2009 – 2017 Studium der Humanmedizin an der Universität Leipzig
Abschluss: Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung 27.06.2017

2001 – 2009 Gymnasium Carolinum Neustrelitz
Abschluss: Abitur

1999 – 2001 Grundschule „Kletterrose“ Burg Stargard

1997 – 1999 2. Grundschule Neubrandenburg

Berufliche Laufbahn und Praktika

Seit 10/2017 Weiterbildung zur Fachärztin für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
am UKSH Campus Lübeck

09.09.2017 Approbation

2016 – 2017 Praktisches Jahr

- Klinikum St. Georg Leipzig, Innere Medizin: Gastroenterologie und Hämato-/Onkologie (05/2016 - 09/2016)
- Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (09/2016 - 12/2016)
- Klinikum St. Georg Leipzig, Chirurgie: Neurochirurgie und Allgemein-/Viszeralchirurgie (12/2016 - 04/2017)

- 2013 – 2015 Famulaturen
- Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Endokrinologie und Nephrologie (2013)
 - Diakonissenkrankenhaus Leipzig, Klinik für Allgemein- und Viszeralchirurgie (2014)
 - Internistische Hausarztpraxis Dr. Pooyeh in Neubrandenburg (2014)
 - Klinikum St. Georg Leipzig, Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde (2015)
 - Universitätsklinikum Leipzig, Klinik und Poliklinik für Dermatologie, Venerologie und Allergologie (2015)
- 2009/2010 Pflegepraktika am Dietrich Bonhoeffer Klinikum Neubrandenburg, Klinik für Innere Medizin (Onkologie und Pulmologie)

Kenntnisse und Fähigkeiten

- Sprachkenntnisse Deutsch – Muttersprache
Englisch – fließend in Wort und Schrift
Französisch – Basiskenntnisse
Latein – Abschluss Latinum (2009)
- EDV-Kenntnisse Textverarbeitung, Tabellenkalkulation, Präsentationsprogramme, Statistikprogramme

10 Publikationsverzeichnis

Steffen A, Jeschke S, Soose RJ, Hasselbacher K, König IR: Impulse configuration in hypoglossal nerve stimulation in obstructive sleep apnea: the effect of modifying pulse width and frequency. *Neuromodulation: Technology at the Neural Interface*, akzeptiert am 30.03.2021. Impact factor 4.029.

Vortrag „Die Impulskonfiguration bei der oberen Atemwegsstimulation bei obstruktiver Schlafapnoe – Mehr Zungenbewegung für weniger Volt?“ im Rahmen des Deutschen HNO-Kongresses 2019

Steffen A, König IR, Baptista PM, Abrams N, Jeschke S, Hasselbacher K: Home Sleep Testing to Direct Upper Airway Stimulation Therapy Optimization for Sleep Apnea. *Laryngoscope*. 2020 Aug 31. doi: 10.1002/lary.29043. Online ahead of print. PMID: 32865831 IF 2,465. (2020)

Jeschke S, Hegenbart U, Vogler J, Wienstroth S, Tilz RR, Steffen A: Neurostimulation des Nervus hypoglossus bei einem Patienten mit Amyloidose der Zunge. *Laryngorhinootologie*, in Begutachtung.