

Aus der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde
der Universität zu Lübeck
Direktor: Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Bruchhage

**Über den Einfluss der Protrusionsschientherapie beim obstruktiven Schlafapnoe-
Syndrom unter Berücksichtigung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität**



Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde
der Universität zu Lübeck

-Aus der Sektion Medizin-

vorgelegt von

Greta Sophie Papenfuß

aus Kiel

Lübeck 2025

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Armin Steffen
Ko-Betreuer: Prof. Dr. med. Alex Frydrychowicz
2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jan Küchler

Tag der mündlichen Prüfung: 8.12.2025
Zum Druck genehmigt. Lübeck, den 12.12.2025

Promotionskommission der Sektion Medizin

Meiner Familie

Aus Lesbarkeitsgründen wird in dieser Doktorarbeit keine gendergerechte Sprache verwendet. Die folgende Arbeit ist ausschließlich in männlicher Form verfasst, spricht jedoch gleichermaßen alle Geschlechtsidentitäten an, falls nicht gesondert angegeben.

Inhaltsverzeichnis

I. Abkürzungsverzeichnis	7
II. Abbildungsverzeichnis	8
III. Tabellenverzeichnis	9
1. Einleitung	10
1.1 Ätiologie und Klinik des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms	10
1.2 Diagnostik des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms	10
1.3 Epidemiologie	11
1.4 Risikofaktoren	12
1.5 Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms	12
1.5.1 Konservative Therapieformen	12
1.5.2 Nächtliche Überdrucktherapie	12
1.5.3 Unterkieferprotrusionsschiene	14
1.5.4 Operative Verfahren	15
1.6 Schlafapnoe-assoziierte Erkrankungen	16
1.7 Polysomnografische Parameter	16
1.7.1 Apnoe-Hypopnoe-Index	16
1.7.2 Schlafstadien	17
1.7.3 Weitere Schlafparameter: Schlaflatenz, Gesamtschlafzeit, Sauerstoffsättigung	18
1.8 First-Night-Effekt	18
1.9 Nacht-zu-Nacht-Variabilität	18
1.10 Rückenlageabhängigkeit	20
1.11 REM-Abhängigkeit	20
1.14 Zielsetzung der Arbeit	21
2. Material und Methoden	22
2.1 Studiendesign	22
2.2 Patientenselektion	22
2.3 Studienprotokoll	23
2.4 Messmethoden	24
2.4.1 Kategorisierung	24
2.4.2 Funktionsweise und Anwendung der peripheren arteriellen Tonometrie	25
2.4.4 Herstellung und Anpassung der Unterkieferprotrusionsschiene	26
2.4.5 Functional Outcomes of Sleep Questionnaire	27
2.4.6 Epworth Sleepiness Scale	27
2.5 Statistische Verfahren	28

3. Ergebnisse	29
3.1 Charakterisierung der Studienpopulation	29
3.2 Verlauf der Schlafparameter unter Zahnschientherapie	30
3.3 Entwicklung patientenrelevanter Endpunkte im Therapieverlauf	32
3.4 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität unter Zahnschientherapie	33
3.4.1 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des Gesamt-Apnoe-Hypopnoe-Index	33
3.4.2 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität im Rückenlageschlaf	36
3.4.3 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität im REM-Schlaf	36
3.5 Zusammenhang der Nacht-zu-Nacht-Variabilität mit patientenrelevanten Endpunkten	36
3.6 Prädiktoren der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des Apnoe-Hypopnoe-Index	37
4. Diskussion	38
5. Zusammenfassung	45
6. Literaturverzeichnis	47
7. Anhang	58
7.1 Genehmigung Ethikantrag	58
7.2 Functional Outcomes of Sleep Questionnaire	59
7.3 Epworth Sleepiness Scale	61
8. Publikationen	62
9. Danksagung	63

I. Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
BMI	Body Mass Index
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V.
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FOSQ	Functional outcomes of sleep questionnaire
IQA	Interquartilsabstand
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Mean O2	durchschnittliche Sauerstoffsättigung
Min O2	minimale Sauerstoffsättigung
M0	Ausgangsmessung ohne Unterkieferprotrusion
M60	Messung mit Unterkieferprotrusion von 60%
M80	Messung mit Unterkieferprotrusion von 80%
ODI	oxygen desaturation index (Sauerstoffentsättigungsindex)
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PAP	Positive Airway Pressure
PAT	Periphere Arterielle Tonometrie
PSG	Polysomnografie
REM	Rapid Eye Movement
REM-AHI	Apnoe-Hypopnoe Index im REM-Schlaf
REM-Anteil	Anteil des REM-Schlafes an der Gesamtschlafzeit
REM-Zeit	verbrachte Schlafzeit im REM-Schlaf
RDI	respiratory distress index
SaO2t90	verbrachte Schlafzeit mit Sauerstoffsättigung unter 90%
\tilde{x}	Median

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Pathomechanismus Strömung beim OSAS (Mit freundlicher Genehmigung der ©HICAT GmbH)	14
Abbildung 2: Wirkprinzip und resultierende Strömung durch eine Unterkieferprotrusionsschiene (Mit freundlicher Genehmigung der ©HICAT GmbH)	14
Abbildung 3: Exemplarisches WatchPAT® Gerät (Mit freundlicher Genehmigung ©Neuwirth Medical Products GmbH)	25
Abbildung 4: Anwendung des WatchPAT® (Mit freundlicher Genehmigung ©Neuwirth Medical Products GmbH)	25
Abbildung 5: Bissgabel mit Zahnmodell (von oben) (Quelle: eigene Aufnahme)	26
Abbildung 6: Bissgabel mit Zahnmodell (seitlich) (Quelle: eigene Aufnahme)	26
Abbildung 7: Therapieschiene "Optisleep" (Mit freundlicher Genehmigung © HICAT GmbH)	26
Abbildung 8: Verlauf der Teilnehmerzahl und Analysen	29
Abbildung 9: Entwicklung der typischen Schlafapnoe-Indizes unter Therapie mit 60% bzw. 80% Protrusion	30
Abbildung 10: Verteilung der Schweregradkategorien des OSAS - n=17 - für drei von 20 Personen konnten keine Angaben gemacht werden, n=19 - für eine von 20 Personen konnten keine Angaben gemacht werden	31
Abbildung 11: Einwicklung der FOSQ- und ESS-Ergebnisse unter Therapie mit 60% bzw. 80% Protrusion	32
Abbildung 12: Vergleich der prozentualen Verteilung der Kategorien des FOSQ der Messungen M0, M60, M80	32
Abbildung 13: Vergleich der prozentualen Verteilung der Kategorien des ESS der Messungen M0, M60, M80	32
Abbildung 14: Vergleich der Beträge der AHI-Differenzen zwischen den einzelnen Nächten zwischen den Messungen M0, M60 und M80	33
Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm: Ausgangsmessungen (n=17)	35
Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm: 60% Protrusion (n=19)	35
Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramm: 80% Protrusion (n=19)	35
Abbildung 18: Vergleich der Beträge der AHI-Differenzen zwischen den Nächten zwischen den Schweregraden des OSAS im Verlauf der Messungen M0, M60 und M80	37

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1:	Medianwerte (\bar{x}), Interquartilsabstand (IQR) und p-Werte der Messungen M0, M60, M80: Fettdruck für p-Wert <0,05	30
Tabelle 2:	Prozentuale Verteilung der Schweregradeinteilung des OSAS (=obstruktives Schlafapnoe-Syndrom) – \bar{x} = anhand des Medians des AHI aus Nacht 1 und 2 berechnete Schweregrade; n=20	34

1. Einleitung

1.1 Ätiologie und Klinik des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) ist eine häufig vorkommende schlafbezogene Atmungsstörung. Es ist gekennzeichnet durch wiederkehrende Episoden eines teilweisen oder vollständigen Kollapses der oberen Atemwege während des Schlafs (IQWiG, 2020; Remmers et al., 1978). Die Erschlaffung der Muskulatur, vorbestehende Einengungen oder pathologische Strömungsverhältnisse in den Atemwegen führen dazu, dass die Atemwege bei entsprechend prädisponierten Patienten im Schlaf nicht mehr entgegen des negativen Drucks, der bei der Einatmung entsteht, offengehalten werden kann (IQWiG, 2020). Dies führt zu vermindertem Luftstrom oder Atempausen, die in der Folge wieder intermittierende Hypoxie, fragmentierten Schlaf, Blutdruckschwankungen und erhöhte Aktivität des sympathischen Nervensystems auslösen (IQWiG, 2020). Die Tagesschläfrigkeit resultiert als führendes klinisches Symptom, welches wiederum Leistungsdefizite verursacht und die soziale Kompatibilität sowie die Lebensqualität reduziert (DGSM, 2017). Im Wachzustand kann es außerdem zu Erschöpfung, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen oder depressiven Störungen kommen (DGSM, 2017). Unter Einbeziehung der Fremdanamnese können Atemstillstände erhoben werden (DGSM, 2017). Mehr als 95% der Betroffenen schnarchen (DGSM, 2017). Beschwerden wie häufiges nächtliches Erwachen, Nachtschweiß, nächtliche Palpitationen und nächtliche bzw. morgendliche Kopfschmerzen können ebenfalls berichtet werden (DGSM, 2017).

Gemäß der 2014 erschienenen „International classification of sleep disorders-Edition 3“ werden schlafbezogene Atmungsstörungen in 5 Diagnosekategorien unterteilt (American Academy of Sleep Medicine, 2014; Mayer et al., 2017). Dazu zählen neben der obstruktiven Schlafapnoe noch die zentrale Schlafapnoe, schlafbezogene Hypoventilation, schlafbezogene Hypoxie sowie isolierte Symptome und Normvarianten.

1.2 Diagnostik des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

Die Diagnostik bei dem Verdacht auf ein OSAS erfolgt in Deutschland nach einem etablierten Stufenschema der „Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin“ (DGSM, 2017; Stuck et al., 2020).

Begonnen wird mit der Eigen- und Fremdanamnese unter Einbeziehung standardisierter Fragebögen (z.B. Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI), STOP-Bang, Berlin Questionnaire) (Stuck et al., 2020).

Es folgt die klinische Untersuchung, um anatomische Veränderungen an den oberen Atemwegen und am Gesichtsschädel zu identifizieren, die als Ursachen in Frage kommen können (Stuck et al., 2020).

Im Zentrum der apparativen Diagnostik stehen sowohl die Polygrafie als auch die Polysomnografie. Die Polygrafie wird bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit, die mittels gezielter Anamnese erhoben wird, zur Diagnostik eines OSAS eingesetzt (Stuck et al., 2020). Der Goldstandard und die Referenzmethode der Wahl, die Polysomnografie, wird durchgeführt, wenn die Ergebnisse der Polygrafie nicht eindeutig sind oder ein persistierender Verdacht bei unauffälliger Polygrafie besteht (Stuck et al., 2020). Bei diesen

beiden Untersuchungen werden verschiedene etablierte Messwerte des Schlafes, der Atmung, des Herzens und der Bewegungen des Patienten über verschiedene Techniken aufgezeichnet. Dazu gehören der Atemfluss, das Schnarchen, die Atmungsanstrengung, die Sauerstoffsättigung, die Körperlage und Videos. Bei der Polysomnografie werden meist zusätzlich während des Schlafes ein Elektroenzephalogramm, Elektrookulogramm, Elektromyogramm und ein Elektrokardiogramm abgeleitet (Stuck et al., 2020). Diese Messungen erlauben im Zusammenspiel die quantitative Bewertung des Schlafes, der Schlafstörungen und der mit dem Schlaf assoziierten Erkrankungen. Diese laborgebundene Diagnostik der Polysomnografie ist personal- und kostenintensiv sowie technisch komplex.

Es wurden 2020 neue Empfehlungen von der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. veröffentlicht. Danach werden nun alternativ auch Systeme mit peripherer arterieller Tonometrie für die Diagnostik des OSAS bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit empfohlen, da sie eine gute Evidenz beim diagnostischen Nachweis und der Schweregradbestimmung aufweisen (Stuck et al., 2020).

Das OSAS wird entsprechend des internationalen Klassifikationssystems „International classification of sleep disorders-Edition 3“ diagnostiziert, wenn andere Schlafstörungen, Erkrankungen, Medikamente oder andere Substanzen als Auslöser ausgeschlossen werden können und entweder ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von $\geq 15/h$ Gesamtschlafzeit (Apnoe-Hypopnoe-Ereignis jeweils $\geq 10s$) oder ein AHI von $\geq 5/h$ Gesamtschlafzeit mit typischer klinischer Symptomatik, wie z.B. Schnarchen oder Tagesschläfrigkeit nachgewiesen wird (Fietze et al., 2019). Das OSAS wird nach konventionellen Schwellenwerten mittels AHI in drei verschiedene Schweregrade eingeteilt: leichtgradiges OSAS liegt ab einem AHI von $\geq 5/h$ Gesamtschlafzeit vor, mittelgradiges OSAS ab einem AHI von $\geq 15/h$ und schwergradiges OSAS ab einem AHI von $\geq 30/h$ (Fietze et al., 2019).

1.3 Epidemiologie

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine häufige und weltweit verbreitete Erkrankung (Benjafield et al., 2019). Nach aktuellen Schätzungen haben weltweit rund 936 Millionen Erwachsene im Alter von 30-69 Jahren eine obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI von >5 (Benjafield et al., 2019). Die Länder mit den meisten Betroffenen waren China, gefolgt von den USA, Brasilien und Indien (Benjafield et al., 2019). Mit steigendem Alter steigt tendenziell auch die Prävalenz der Erkrankung (Fietze et al., 2019; Punjabi, 2008). Auch in Deutschland ist das OSAS eine weit verbreitete Erkrankung (Fietze et al., 2019; Völzke, 2012). 46% einer bevölkerungsbasierten Stichprobe von 10.000 Personen wiesen ein leichtes bis schweres (AHI ≥ 5), 21% ein mittleres bis schweres (AHI ≥ 15) und 8% ein schweres (AHI ≥ 30) OSAS auf (Fietze et al., 2019).

Eine deutliche Restunsicherheit zur präzisen Abschätzung der Prävalenz verbleibt jedoch, da meist eine große Variabilität der genutzten Diagnosekriterien und Diagnostikmethoden besteht.

1.4 Risikofaktoren

Nach Angaben der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM) sind Faktoren, welche die Auftretenswahrscheinlichkeit von obstruktiver Schlafapnoe erhöhen, vor allem Übergewicht mit Fetteinlagerung, Alter, männliches Geschlecht und kraniofaziale Besonderheiten oder Atemwegsanomalien, wie z.B. eine Tonsillenhypertrophie, welche den Atemfluss der oberen Atemwege behindern (DGSM, 2017). Weitere Risikofaktoren sind das Rauchen und der Alkoholkonsum, sowie eine Schwangerschaft als passagere Lebensphase (DGSM, 2017).

1.5 Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms

1.5.1 Konservative Therapieformen

Im Vordergrund der Therapie eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms steht die Behandlung einer möglicherweise zugrundeliegenden Erkrankung, wie z.B. die Operation einer Tonsillenhypertrophie. Es sollten auch die vorliegenden Risikofaktoren minimiert werden. Dazu zählt unter anderem die Gewichtsreduktion bei vorliegendem Übergewicht (DGSM, 2017). Eine entsprechende Schlafhygiene sollte vor weiteren Therapieschritten sichergestellt sein (Verse et al., 2007). Empfohlen werden dazu regelmäßige Schlaf-Wach-Zeiten, der Verzicht auf den Konsum von Stimulanzien wie Nikotin, Kaffee oder Alkohol direkt vor dem Schlafengehen und die Reduktion des Medienkonsums beispielsweise über Smartphones, TV und Internet auf ein Minimum (Verse et al., 2007). Da bestimmte Schlafpositionen wie die Rückenlage ein OSAS bedingen oder aggravieren können, zählt zur Schlafhygiene auch eine entsprechende Lagetherapie mit bevorzugtem Schlaf auf der Seite statt auf dem Rücken (DGSM, 2017; Skinner et al., 2008).

1.5.2 Nächtliche Überdrucktherapie

Bei der nächtlichen kontinuierlichen Überdruckbeatmung „Continuous Positive Airway Pressure“ (CPAP) wird durch einen Luftkompressor kontinuierlicher Überdruck erzeugt, welcher über ein Schlauch-Masken-System den gesamten Atemweg des Betroffenen offenhält. Dadurch wird die Sauerstoffversorgung während des Schlafes gewährleistet und verhindert in der Folge durch nächtliche Sauerstoffabfälle bedingte Stressreaktionen.

Die Indikation für die PAP („Positive Airway Pressure“) - Therapie sollte in Zusammenschau aller Befunde, einschließlich von Anamnese, schlafmedizinischem Befund sowie Begleiterkrankungen erfolgen (DGSM, 2017). In der Regel ist diese Therapie erst ab einem AHI von $\geq 15/h$ Schlafzeit indiziert, also ab einem mittleren Schweregrad (DGSM, 2017). Jedoch kann auch eine PAP Therapie ab einem AHI von 5-15/h erwogen werden, wenn eines oder mehrere folgender Symptome zutreffen: exzessive Tagesschläfrigkeit (ESS >10 Punkte) oder Einschlafen in monotonen Situationen, kognitive Defizite oder Zeichen einer Depression als Folge einer schlafbezogenen Atmungsstörung oder aber Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie z.B. eine arterielle Hypertonie, koronare Herzkrankheit, Herzrhythmusstörungen oder ein stattgehabter Schlaganfall (DGSM, 2017). Bei einem AHI von $<5/h$ ist eine PAP Therapie nur in Ausnahmefällen indiziert, wenn die genannte Symptomatik trotz Diagnostik und Behandlung anderer Erkrankungen bestehen bleibt (DGSM, 2017). Sowohl das unter unbehandeltem OSAS erhöhte Risiko für arterielle

Hypertonie als auch für kardiovaskuläre Ereignisse und Mortalität lassen sich nachweislich durch PAP Therapie senken (Fava et al., 2014; Young et al., 2008).

Für den optimalen Therapieerfolg muss das Gerät konsequent jede Nacht angewendet werden, was mit verschiedenen Problemen assoziiert sein kann. Diese reichen von Druckstellen oder Leckagen im Bereich der Maske, störenden Geräuschen durch das PAP-Gerät bis hin zu Angstzuständen bei der Benutzung (DGSM, 2017). Eine daraus resultierende reduzierte Compliance des Patienten führt zu einem persistierenden hohen Risiko der Folgeerkrankungen. Beinahe jeder zweite Patient bricht die Behandlung mit PAP wieder ab (Engleman and Wild, 2003; Wolkove et al., 2008). Die Compliance der Überdrucktherapie kann weiterhin durch das Auftreten einer Rhinitis sicca (chronisch trockene Nasenschleimhaut) und/oder einer Xerostomie (abnorme Trockenheit der Mundhöhle) vermindert werden (Nilius et al., 2016). Bei solchen Beschwerden kann eine Wärmebefeuchtung im PAP-Gerät und ein beheizbarer Beatmungsschlauch Abhilfe schaffen und die Compliance so tendenziell verbessern (Nilius et al., 2016).

Durch die Überdrucktherapie sinken Morbidität und Mortalität, wodurch das Outcome der Patienten verbessert wird (Nilius et al., 2016). Aufgrund beispielsweise verminderter Tagesschläfrigkeit wird die Lebensqualität ebenfalls verbessert.

Es gibt Hinweise darauf, dass Patienten mit leichtem OSAS mit höherer Wahrscheinlichkeit eine schlechtere Compliance aufweisen, als Patienten mit höhergradigem OSAS (Madbouly et al., 2014). Jedoch bewirkt die PAP Therapie auch bei weniger schwer Betroffenen klinisch relevante funktionelle Verbesserungen (Weaver et al., 2012).

Eine Studie von Weaver et al. weist einen eindeutigen Zusammenhang zwischen der Effektivität der PAP Therapie und den Stunden der PAP Anwendung in der klinischen Routine nach und untermauert damit die zunehmende Evidenz, dass eine erhöhte nächtliche Anwendung zu besseren klinischen Ergebnissen führt (Weaver et al., 2007). Ab einer Verwendung der PAP Therapie von mehr als 7 Stunden scheint es jedoch keine weitere Verbesserung mehr zu geben, obwohl bei zunehmender Anwendung eine kontinuierliche Verbesserung der Tagesschläfrigkeit erreicht werden kann (Weaver et al., 2007).

Außerdem lässt sich bei bis zu 50% der mit PAP therapierten OSAS Patienten, selbst bei als optimal angesehener therapeutischer Anwendung von PAP für 6 oder mehr Stunden pro Nacht, eine Restschläfrigkeit nachweisen (Weaver et al., 2007). In Tierversuchen wurden Hinweise auf eine mögliche Erklärung für die Restschläfrigkeit bei behandelter obstruktiver Schlafapnoe gefunden. Nachgewiesen wurde, dass chronisch intermittierende Hypoxie eine irreversible oxidative Schädigung von Neuronen in den Schlaf-Wach-Regionen des Gehirns bewirkt, sodass es zu anhaltender Schläfrigkeit kommen kann (Veasey et al., 2004).

1.5.3 Unterkieferprotrusionsschiene

Die Unterkieferprotrusionsschiene ist eine nicht invasive Ober- und Unterkieferschiene, die meist über einen seitlichen Verbund den Unterkiefer kontinuierlich um einen bestimmten Prozentwert der maximal möglichen Protrusion während des Tragens im Mund nach vorne schiebt. Im Schlaf werden durch diesen Vorschub des Unterkiefers auch der Zungenkörper und -grund nach vorne gehalten, also die Rachengeometrie verändert, der auftretende negative Druck im Atemweg reduziert und so der Kollaps der Atemwege verringert bzw. die apnoischen Ereignisse reduziert (Epstein et al., 2009; Fan et al., 2020).

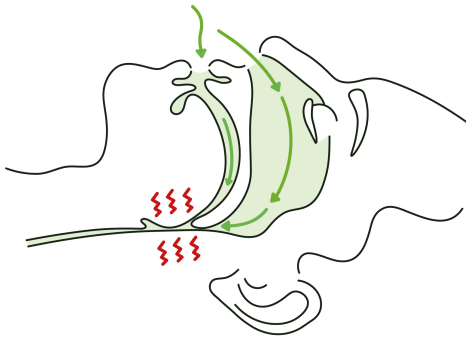


Abbildung 1:
Pathomechanismus Strömung beim OSAS
(Mit freundlicher Genehmigung der ©HICAT GmbH)

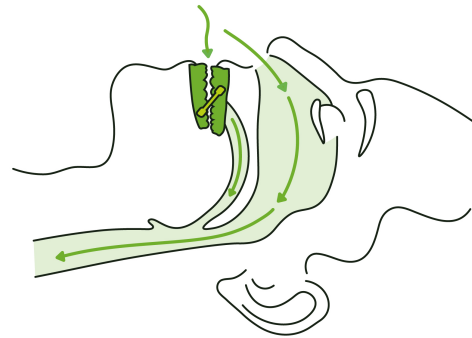


Abbildung 2:
Wirkprinzip und resultierende Strömung durch eine
Unterkieferprotrusionsschiene (Mit freundlicher
Genehmigung der ©HICAT GmbH)

Die Wirksamkeit der Zahnschiene hängt vom Grad der Protrusion, also dem Ausmaß des Unterkiefervorschubs, ab und muss unter Berücksichtigung der Schonung von Kiefergelenken und Zähnen gewählt werden (Banhiran et al., 2018; Hoekema, 2006; Kastoer et al., 2016; Petri et al., 2008). Gängig ist ein Vorschub des Unterkiefers von 50% bis 80%. Es gibt Hinweise darauf, dass eine AHI Verbesserung nicht zwingend proportional zum stärkeren Unterkiefervorschub verläuft, beziehungsweise nicht der einzige Faktor ist, der die Wirksamkeit der Zahnschientherapie beeinflusst (Bartolucci et al., 2016). Ein neuer Forschungsansatz zur Verbesserung der Therapie ist die nicht invasive Bestimmung des optimalen patienten-individuellen Vorschubs mittels MRT basierter Strömungssimulation, was in der Zukunft dann eventuell auch die Vorhersage des Behandlungserfolgs ermöglichen könnte (Fan et al., 2020; Gurumurthy et al., 2017; Kreft et al., 2024).

Einige bisherige Studien und Übersichtsarbeiten belegen die Überlegenheit der Überdruckbeatmung gegenüber anderen Therapieansätzen zur Reduktion des AHI bei mittel- und schwergradigem OSAS (DGSM, 2017; IQWiG, 2020). Zusätzlich gibt es jedoch auch Studien, die auf einen vergleichbaren Effekt der Zahnschientherapie in Bezug auf Tagesschläfrigkeit, Bluthochdruck, kardiovaskuläre Mortalität sowie Lebensqualität hinweisen (Bratton et al., 2015; Li et al., 2013; Phillips et al., 2013).

Die Indikation für eine Unterkieferprotrusionsschiene besteht vor allen Dingen bei leicht- bis mittelgradigem OSAS alternativ zum Überdruckverfahren, insbesondere bei Patienten mit einem BMI $<30 \text{ kg/m}^2$ und lageabhängiger Schlafapnoe (DGSM, 2017). Ebenso ist ein Einsatz bei Adipositas (BMI $>30 \text{ kg/m}^2$) indiziert, wenn die PAP-Therapie erfolglos war oder aus anderen Gründen, wie persönlicher Ablehnung, Incompliance oder Intoleranz der

Maske nicht in Frage kommt (DGSM, 2017). Zur Ermittlung, ob eine Unterkieferprotrusionsschiene indiziert ist, ist zuvor eine Einschätzung des Zahnstatus nötig (Stuck et al., 2020). Die Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene stellt eine individuell anpassbare und wirksame Therapieoption neben der PAP Therapie dar, welche von den meisten Patienten gut toleriert wird (Sutherland et al., 2014). Die eindeutige Empfehlung zu Gunsten der Nutzung einer Unterkieferprotrusionsschiene als Alternative zur PAP-Therapie ist der S3 Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Fachgesellschaften e.V. zu entnehmen (DGSM, 2017).

Der Gemeinsame Bundesausschuss hat am 20.11.2020 in Berlin den Beschluss gefasst, dass Unterkieferprotrusionsschienen als Zweitlinientherapie zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe Bestandteil der vertragsärztlichen Versorgung werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020). Dieser Beschluss trat am 24.02.2021 in Kraft (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020).

Potentielle Nebenwirkungen dieser Therapieform können Kiefergelenksbeschwerden und Zahnschäden sein, welche mit dem Protrusionsgrad zunehmen (Doff et al., 2013, 2012). Die Zahnschiene zwingt den Unterkiefer in eine Vorwärts- und Abwärtsposition, sodass die Fasern der Kieferschließmuskeln und des Ligamentums temporomandibulare gedehnt werden, was zu einer Belastung dieser Muskeln und des retrodiskalen Gewebes führt (Doff et al., 2012). Dadurch können eine erhöhte Empfindlichkeit oder Schmerzen in den Strukturen des Kiefergelenkes ausgelöst werden, denen unter anderem mit Übungsmaßnahmen entgegnet werden kann (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V., 2021; Doff et al., 2012).

1.5.4 Operative Verfahren

In Abhängigkeit von Anatomie, Art und Ort der Obstruktion stehen dem Behandler eine Reihe von invasiven und minimalinvasiven Verfahren zur Verfügung. Nach der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V. (DGSM) werden die Operationsmethoden gemäß aktueller S3-Leitlinie in 3 Gruppen eingeteilt: resektive, nicht resektive und gesichtsskelettverlagernde Verfahren (DGSM, 2017).

Die Uvulopalatopharyngoplastik, als ein Beispiel für resektive Verfahren, kann eine AHI Reduktion von bis zu 60% bewirken (Browaldh et al., 2013). Die Tonsillektomie kann als alleinige Therapie oder in Kombination mit einer Uvulopalatopharyngoplastik als Alternative zur PAP Beatmung durchgeführt werden (DGSM, 2017). Das Nebenwirkungsprofil operativ resektiver Verfahren umfasst sowohl peri- und postoperative Komplikationen, als auch langanhaltende Nebenwirkungen, wie Veränderung der Stimme oder Schluckbeschwerden (Caples et al., 2010).

Nicht resektive Verfahren beinhalten Weichgaumenimplantate, die Radiofrequenzchirurgie des Weichgaumens und des Zungengrundes, die Hyoidsuspension, die Zungensuspension und die Stimulationstherapie der oberen Atemwege (DGSM, 2017). Zur Stimulationstherapie zählt die Implantation eines Nervus-Hypoglossus-Stimulators. Die elektrische Neurostimulation des Nervus hypoglossus erfolgt über ein System mit 3 Komponenten. Der Atemzyklus wird mittels Drucksensor am Brustkorb detektiert, welcher das Signal weiter an einen implantierbaren Pulsgenerator gibt, sodass die Stimulationselektrode eine atemsynchrone und unilaterale Stimulation am Ende des

Nervus hypoglossus ausführen kann. Dies führt zu einer Aktivierung des Mundbodens, womit die zugrundeliegende Funktionsstörung der Atemwegsmuskulatur bei OSAS Patienten behoben werden soll (DGSM, 2017; Steffen et al., 2022).

Osteotomien zur Vorverlagerung des Ober- und Unterkiefers werden zur Gruppe der gesichtsskelettverlagernden Verfahren zugeordnet. Verwendung finden sie vor allem bei angeborenen Fehlbildungen oder anatomischen Besonderheiten der oberen Atemwege (DGSM, 2017). Es wird von langanhaltenden Besserungen des AHI um 86% berichtet (Holty and Guilleminault, 2010). In der Wirksamkeit wird nahezu kein Unterschied zur Ventilationstherapie beschrieben (Pirklbauer et al., 2011; Vicini et al., 2010).

1.6 Schlafapnoe-assoziierte Erkrankungen

Die Verlegung der Atemwege führt akut zu einer Unterbrechung des Atemluftstroms, was wiederum nach einer Latenzphase eine schockartige Weckreaktion bewirkt, welche mit der Ausschüttung von Stresshormonen verbunden ist. Der qualitativ und quantitativ verminderte Nachtschlaf, die daraus folgende Tagesmüdigkeit und die exzessive Freisetzung von Stresshormonen wirken erheblich beeinträchtigend und krankheitsauslösend, da die zur Regeneration notwendigen Tiefschlafzyklen reduziert sind oder ganz fehlen (Lee-Chiong, 2005).

So wird ein OSAS häufig von arterieller Hypertonie begleitet, insbesondere von therapieresistenter oder schwer einstellbarer Hypertonie mit fehlender Nachtabsenkung, welche unter anderem die Grundlage für weitere chronische kardiovaskuläre Erkrankungen bildet (Fava et al., 2014; Marin et al., 2012; Pedrosa et al., 2011; Somers et al., 2008). Auch gibt es unter anderem Assoziationen der obstruktiven Schlafapnoe mit der koronaren Herzkrankheit, dem Vorhofflimmern, mit Schlaganfällen und Herzinsuffizienz (Dong et al., 2013; Gottlieb et al., 2010; Qureshi et al., 2015). Zudem gibt es eine hohe Koinzidenz von OSAS und Typ-2-Diabetes mellitus (Aurora and Punjabi, 2013; Shaw et al., 2008).

Eine Besonderheit bei OSAS Patienten mit Tagesschläfrigkeit ist die erhöhte Unfallwahrscheinlichkeit im Straßenverkehr durch ungewolltes Einschlafen (George and Smiley, 1999; Pietzsch et al., 2019). Tagesschläfrigkeit ist jedoch nicht pathognomonisch für das OSAS sondern tritt als Begleitsymptom vieler anderer Erkrankungen und Umstände auf (DGSM, 2017).

Da vor allen Dingen ein nicht diagnostiziertes und unbehandeltes OSAS mit zuvor genannten Komorbiditäten verbunden ist, ist eine effiziente Diagnose und frühzeitige Behandlung von großer Bedeutung (Kohler et al., 2011; Loke et al., 2012). Sie kann dazu beitragen, die damit verbundene Morbidität und Mortalität zu reduzieren und somit in Folge auch eine Senkung der Kosten im Gesundheitssystem zu bewirken (Yalamanchali et al., 2013).

1.7 Polysomnografische Parameter

1.7.1 Apnoe-Hypopnoe-Index

In der schlafmedizinischen Forschung ist der AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) das am weitesten verbreitete Maß für die Klassifikation des OSAS-Schweregrades. Er wird unter anderem genutzt, um den Erfolg therapeutischer Interventionen zu dokumentieren und in

epidemiologischen Studien die OSAS-Prävalenz zu erfassen. Der Apnoe-Hypopnoe-Index gibt die Anzahl der obstruktiven respiratorischen Ereignisse der oberen Atemwege je Stunde Schlafzeit an (DGSM, 2017). Zu den berücksichtigten obstruktiven respiratorischen Ereignissen zählen hierbei Apnoen und Hypopnoen. Als eine Apnoe bei Erwachsenen wird das Ereignis gewertet, wenn ein Abfall der Spitzensignalauslenkung, also eine Atempause mit der Verringerung des Atemflusses, um $\geq 90\%$ des Ausgangswertes vor dem Ereignis unter Verwendung eines oronasalen thermischen Sensors, eines PAP-Geräteflusses oder eines alternativen Apnoesensors für ≥ 10 Sekunden vorliegt (Berry et al., 2012). Nach einer Überarbeitung des Bewertungshandbuchs der American Academy of Sleep Medicine 2012 finden aktuell mehrere Werte in der Hypopnoe-Definition Verwendung. Die empfohlene Hypopnoe-Definition erfordert einen Abfall des Atemflusses um $\geq 30\%$ für ≥ 10 Sekunden in Verbindung mit einer Sauerstoffentsättigung von $\geq 3\%$ bzw. $\geq 4\%$ oder alternativ einem Arousal (Weckreaktion im EEG) (Berry et al., 2012). Sowohl die Grenze von $\geq 3\%$ als auch die von $\geq 4\%$ Sättigungsabfall findet in der aktuellen Wissenschaft Verwendung, jedoch muss beachtet werden, dass der niedrigere Grenzwert von 3% im Gegensatz zu 4% den AHI erheblich erhöhen kann (Berry et al., 2012). Eine Vergleichbarkeit veröffentlichter Studienergebnisse ist somit nicht immer gegeben, da für sie häufig unterschiedliche Definitionen von Hypopnoe angewendet wurden, die zu erheblich unterschiedlich hohen AHI-Werten führen können (Ruehland et al., 2009). Des Weiteren wurde herausgefunden, dass Hypopnoen mit Sauerstoffsättigungsabfall mit einem erhöhten kardiovaskulären Risiko assoziiert sind, jedoch bei Hypopnoen ohne Sättigungsabfall bislang kein Nachweis eines erhöhten Risikos nachgewiesen werden konnte (Arzt, 2020; Punjabi et al., 2008). Dadurch ist die prognostische Bedeutung des AHI von der Definition der Hypopnoe abhängig, was auch für die Indikationsstellung einer Therapie eine Rolle spielt (Arzt, 2020). Daher müssen die Schwellenwerte für die Feststellung des Vorliegens und des Schweregrads eines OSAS, sowie für die Ableitung der gesundheitsbezogenen Folgen des OSAS, auf die verwendete Hypopnoe-Definition abgestimmt sein (Berry et al., 2012).

Der „Respiratory disturbance index“ (RDI) und der „Oxygen desaturation index“ (ODI) sind zwei weitere Indizes, die Verwendung in der Schlafmedizin finden. Sie sind jedoch klar abzugrenzen vom Begriff des Apnoe-Hypopnoe-Index, da sie unterschiedliche Ereignisse zusammenfassen. Der RDI ergibt sich aus der Summe aus RERAs (respiratory effort related arousal) und dem AHI, geteilt durch die Anzahl der getesteten Stunden Schlaf (Berry et al., 2012). Der ODI, auch Sauerstoffsättigungsindex, gibt die Zahl der Sauerstoffabfälle um eine bestimmte Prozentzahl, seit 2012 sind $\geq 3\%$ als Grenze empfohlen, pro Stunde Schlafzeit an (Berry et al., 2012).

1.7.2 Schlafstadien

Die Auswertung der Schlafstadien stellt ebenfalls einen wichtigen Teil der Schlafmedizin dar und wird auch im Rahmen der OSAS-Diagnostik mittels Polysomnografie vorgenommen. Die heute noch gängigen Auswahlkriterien für das Schlaf-EEG zur Ermittlung der Schlafstadien sind 1968 von Rechtschaffen und Kales aufgestellt worden (Rechtschaffen et al., 1968). Pro Nachtschlaf eines Erwachsenen werden ca. 4-5 Schlafzyklen durchlaufen und jeder Schlafzyklus besteht wiederum aus Non-REM-Schlaf, inklusive der Schlafstadien S1, S2, S3, S4, sowie REM-Schlaf (Rechtschaffen et al., 1968). Dem REM-Schlaf kommt dabei eine besondere Bedeutung zu, da er EEG-Aktivitäten ähnlich

dem Wachzustand aufweist trotz hoher Weckschwelle (Rechtschaffen et al., 1968). Namensgebend ist seine typische Charakteristik: die unregelmäßigen, in Salven auftretenden, schnellen Bewegungen des Augenbulbus (Lee-Chiong, 2005).

1.7.3 Weitere Schlafparameter: Schlaflatenz, Gesamtschlafzeit, Sauerstoffsättigung

Die Schlaflatenz ist die Zeit, die benötigt wird vom Wachzustand bis zum Zeitpunkt des Einschlafens. Die Gesamtschlafzeit wird von Beginn des Stadium S1 bis zum Zeitpunkt des Erwachens gemessen. Die Sauerstoffsättigung des Blutes wird zur Diagnostik der Schlafapnoe mittels Pulsoxymetrie gemessen (Berry et al., 2012). Verbreitet ist die anschließende Aufschlüsselung der Werte in die mittlere und die niedrigste Sauerstoffsättigung während des Schlafes.

1.8 First-Night-Effekt

In früheren Studien konnte bei Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen eine bemerkenswerte Variabilität zwischen den Aufzeichnungen der ersten und der zweiten Nacht der Schlafstudie festgestellt werden. Dieses Phänomen, das gemeinhin als "First-Night-Effekt" bezeichnet wird, wird von vielen verschiedenen Autoren beschrieben (Curcio et al., 2004; Le Bon et al., 2001; Tamaki et al., 2005).

Der First-Night-Effekt ist unter anderem durch Reduktion der REM (Rapid Eye Movement)-Schlafzeit und der Gesamtschlafzeit, reduzierte Schlafeffizienz, erhöhte Schlaflatenz und längere REM-Latenz in der ersten Nacht im Kontrast zur zweiten Nacht gekennzeichnet (Curcio et al., 2004; Gerlach and Sanner, 2017; Newell et al., 2012; Tamaki et al., 2005). Diese Veränderungen der Schlafarchitektur können auf die ungewohnte Umgebung eines Schlaflabors mit Unbehagen durch Elektroden oder die Beobachtung durch das betreuende Personal zurückgeführt werden (Le Bon et al., 2001; McCall and McCall, 2012; Tamaki et al., 2005). Bei Messungen im häuslichen Umfeld mittels Technik der peripheren arteriellen Tonometrie ließ sich bislang kein Hinweis für einen First-Night-Effekt finden (Tschopp et al., 2021).

Einige Studien, die den First-Night-Effekt untersuchten, beschrieben auch einen „paradoxen“ oder „umgekehrten“ First-Night-Effekt (Hauri and Olmstead, 1989; McCall and McCall, 2012; Yalciner et al., 2017). Dieser zeichnet sich durch eine verringerte Einschlafzeit, eine verringerte REM-Latenz, einen höheren Anteil an REM Schlaf und eine höhere Schlafeffizienz in der ersten Nacht im Labor aus im Vergleich zu den darauf folgenden Nächten (Hauri and Olmstead, 1989).

1.9 Nacht-zu-Nacht-Variabilität

Studien, die den Schlaf der Patienten in mehr als zwei konsekutiven Nächten beobachteten, konnten zusätzlich zum First-Night-Effekt auch in den weiteren Nächten anhaltende intra-individuelle Veränderungen des AHI, beziehungsweise des OSAS-Schweregrades, zeigen (Bittencourt et al., 2001; Laing and Fichter, 2002; Prasad et al., 2016; Quan et al., 2002; Stöberl et al., 2017). Die Nacht-zu-Nacht-Variabilität scheint ein allgemeines Phänomen zu

sein, das während des Schlafs unabhängig von der angewandten Aufzeichnungsmethode auftritt (Aarab et al., 2009; Sforza et al., 2019; Tschopp et al., 2021).

Insbesondere Betroffene mit leichtem obstruktiven Schlafapnoesyndrom standen in letzter Zeit im Fokus der Schlafapnoeforschung, da sich in einigen Studien die Tendenz zeigte, dass die leichtgradige Form der Erkrankung mit einer erhöhten Nacht-zu-Nacht-Variabilität einhergeht (Lechat et al., 2023b; Prasad et al., 2016; Punjabi et al., 2020; Quan et al., 2002; Sforza et al., 2019; Stöberl et al., 2017). Dieser Trend konnte jedoch in einer Metaanalyse noch nicht nachgewiesen werden (Roeder et al., 2020). Einige andere Studien fanden entweder keine Assoziation oder sogar einen gegenteiligen Zusammenhang (Aarab et al., 2009; Bittencourt et al., 2001; Laing and Fichter, 2002). Fettleibigkeit, Rauchen und finanzielle Belastung wurden unter anderem als mögliche Faktoren für erhöhte Nacht-zu-Nacht Variabilität identifiziert (Zheng et al., 2012). Alter, Geschlecht, BMI und Gesamtschlafzeit scheinen eher keinen Einfluss auf die Nacht-zu-Nacht-Variabilität zu nehmen (Laing and Fichter, 2002; Prasad et al., 2016; Quan et al., 2002).

Die verbrachte Zeit in einer bestimmten Schlafposition sage einem früheren Bericht zufolge nicht die Nacht-zu-Nacht-Variabilität voraus (Laing and Fichter, 2002). Jedoch gibt es Hinweise darauf, dass es vor allen Dingen bei Schlaf in Rückenlage und in REM-Schlafphasen zu verminderter Effektivität der Kompensationsmechanismen kommt, die sonst dem Kollaps der oberen Atemwege beim OSAS entgegenwirken (Laing and Fichter, 2002; Yalciner et al., 2017; Younes, 2003). Somit könnten die verbrachte Schlafzeit in Rückenlage bzw. im REM-Schlaf eine wichtige Rolle im Mechanismus der beobachteten Variabilität der respiratorischen Ereignisse spielen (Roeder et al., 2020; Yalciner et al., 2017). Die Bedeutung der beschriebenen Nacht-zu-Nacht-Variabilität für die Diagnostik ist Gegenstand aktueller Forschung. Es ist gängige Praxis, zur Diagnosestellung oder zum Ausschluss einer obstruktiven Schlafapnoe, eine einzige diagnostische Schlafparametermessung zu verwenden (Stuck et al., 2020). Ein solcher Einzeltest erfordert eine hohe Sensitivität der Testmethode und eine stabile Erkrankung, um eine niedrige Rate an falsch-negativen oder falsch-positiven Tests zu gewährleisten. Die in vielen Studien nachgewiesene intraindividuelle Nacht-zu-Nacht-Variabilität der respiratorischen Ereignisse kann demnach zu Fehldiagnosen oder Fehlklassifikation von Patienten mit Verdacht auf OSAS führen (Roeder et al., 2020; Stöberl et al., 2017; Tschopp et al., 2021). Der OSAS Schweregrad wird in der ersten Nacht oftmals unterschätzt (Levendowski et al., 2009; Sforza et al., 2019; Yalciner et al., 2017). Jeder 10. symptomatische Patient könnte so laut einer Meta-Analyse mit einer einzigen Messung übersehen werden und somit keinen Zugang zur Therapie erhalten, obwohl diese indiziert wäre (Roeder et al., 2020). Eine weitere Metaanalyse, die Studien mit Labormessungen verglich, kam auf bis zu 25% übersehene Diagnosen, so wäre jeder 4. Betroffene falsch negativ diagnostiziert (Kapur et al., 2017). Die Schlafparametermessung über mehr als 2 Nächte ermöglicht laut Prasad et al. auch keine zuverlässigere Diagnose bei Patienten mit OSAS Verdacht, da die Variabilität über die Nächte bestehen bleibt: ein erweitertes häusliches portables Monitoring über mehr als 2 Nächte sei demnach keine wirksame Strategie zur Reduzierung von Diagnosefehlern (Prasad et al., 2016). Sogar das Gegenteil könnte eintreten: eine steigende Anzahl von Schlafuntersuchungen könnte zu einer erhöhten falsch-positiven Diagnoserate und somit zu unnötiger Behandlung führen (Prasad et al., 2016).

1.10 Rückenlageabhängigkeit

Verstärkt durch die Schwerkraft, fällt insbesondere in Rückenlage der Zungenrand an die Rachenhinterwand, was aber nicht bei allen OSAS-Betroffenen vorkommt. Es gibt jedoch Hinweise darauf, dass einige OSAS-Patienten eine vorwiegend lageabhängige Schlafapnoe aufweisen (Tschopp et al., 2021; Yalciner et al., 2017). Die Prävalenz dieser wird auf 30% bis 50% der OSAS-Patienten geschätzt (Güven et al., 2013; Oksenberg et al., 1997; Stuck et al., 2020). Von einer lageabhängigen obstruktiven Schlafapnoe im klassischen Sinne wird erst ausgegangen, wenn der AHI in Rückenlage mindestens doppelt so hoch ist wie in Nicht-Rückenlage (Cartwright, 1984). Dieser sogenannte Cartwright Index, der den Rückenlage-AHI ins Verhältnis zum Nicht-Rückenlage-AHI setzt, findet seit der Arbeit von Cartwright Anwendung in der klinischen Abschätzung der Lageabhängigkeit (Cartwright, 1984). Yalciner et al. weisen darauf hin, dass jedoch nicht unbedingt der Rückenlage-AHI zu einer Änderung des Gesamt-AHI führt, da dieser nicht signifikant variiert zwischen verschiedenen Nächten, sondern dass es einen Zusammenhang zwischen verbrachter Schlafzeit in Rückenlage und dem Gesamt-AHI gibt, und somit auch der Nacht-zu-Nacht-Variabilität (Yalciner et al., 2017).

1.11 REM-Abhängigkeit

So wie für die Rückenlage, lässt sich auch ein Bezug zwischen REM-Schlaf und erhöhtem AHI herstellen. Die OSAS-Patienten mit REM-Bezug, bei denen respiratorische Ereignisse ausschließlich oder überwiegend in der REM-Phase auftreten, machen schätzungsweise 10% bis 36% aller OSAS-Fälle aus (Haba-Rubio et al., 2005; Resta et al., 2005). Mehrere Studien fanden eine höhere Prävalenz an OSAS-Patienten mit REM-Bezug bei weiblichen im Vergleich zu männlichen Probanden (Koo et al., 2008; O'connor et al., 2000; Su et al., 2012). Diagnostiziert wird das REM bezogene OSAS anhand der allgemein akzeptierten Definition des Verhältnisses von REM-AHI zu Nicht-REM-AHI, wenn es >2 entspricht, analog zur Rückenlageabhängigkeit nach Cartwright (Su et al., 2012). Auch OSAS-Patienten mit REM-Bezug profitieren nachweislich von einer Behandlung mit einer PAP-Therapie (Su et al., 2012). Ebenso lässt sich unter Therapie mit Unterkieferprotrusionsschienen auch eine Reduktion des REM-AHI nachweisen (Naismith et al., 2005).

1.14 Zielsetzung der Arbeit

Nach der aktuellen Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften-S3-Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf“ 2017 wird die jährliche Überprüfung des Therapieeffekts der Unterkieferprotrusionsschiene empfohlen (DGSM, 2017). Wenn die Tendenz einer erhöhten Nacht-zu-Nacht-Variabilität bei klinisch leichtem OSAS, welche ohne Therapie vereinzelt nachgewiesen werden konnte, auch unter Therapie mit Zahnschiene bestünde, so hätte dies erhebliche Auswirkungen auf die Interpretation der Ergebnisse bzw. die Durchführung solcher Therapiekontrollen (Prasad et al., 2016; Tschopp et al., 2021). Die Auswirkung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität auf die Interpretation von Therapiekontrollen sind, der vorhandenen Literatur nach, noch nicht üblicher Bestandteil wissenschaftlicher Studien gewesen. Problematisch könnte bei der Beurteilung von Therapiekontrollen sein, dass es zwar einen beobachteten Unterschied zwischen prä- und posttherapeutischen Ergebnisvariablen gibt, dieser jedoch nicht notwendigerweise einen therapeutischen Effekt widerspiegelt. Der Effekt könnte auch mit dem natürlichen Verlauf der Störung, der biologischen Fluktuation, also der Nacht-zu-Nacht-Variabilität, oder der Art der Behandlung zusammenhängen. Eine große Nacht-zu-Nacht-Variabilität könnte also zu einer Fehldiagnose des OSAS oder einer falschen Bewertung der Behandlungseffekte führen.

Ziel dieser Studie ist es daher, den Behandlungseffekt von Unterkieferprotrusionsschienen auf die Nacht-zu-Nacht-Variabilität unter Berücksichtigung verschiedener Protrusionsgrade und patientenbezogener Ergebnisse zu untersuchen. Weiterhin sollen diesbezügliche Einflussfaktoren, wie z.B. der Schweregrad näher betrachtet werden. Die vorliegende Arbeit beschäftigt sich daher mit der Untersuchung von Nacht-zu-Nacht-Variabilität im Hinblick auf folgende Fragestellungen:

1. Hat die Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene einen Einfluss auf eine mögliche Nacht-zu-Nacht-Variabilität unter Berücksichtigung verschiedener Protrusionsgrade und patientenbezogener Ereignisse?
2. Haben Patientenmerkmale und schlafapnoetypische Ausgangsmesswerte einen Einfluss auf die Nacht-zu-Nacht-Variabilität?

2. Material und Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um ein Satellitenprojekt der klinisch prospektiven Interventionsstudie „In-Silico-Simulation der Luftströmung im virtuellen Schlaflabor und experimentelle Evaluation patientenindividueller Protrusionsschienen für die Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (I-SLEEP)“. Dieses Projekt wurde gefördert durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung/German Federal Ministry of Education and Research im Rahmen des Förderprogramms „Individualisierte Medizintechnik“ (BMBF-Förderkennzeichen: 13GW0276B).

2.2 Patientenselektion

Die Studie wurde in der Klinik für Hals-Nasen-Ohren Heilkunde an der Universitätsklinik Lübeck zwischen Mai 2019 und August 2021 in Übereinstimmung mit den Prinzipien des Good Clinical Practice und der Erklärung von Helsinki durchgeführt. Das Studienprotokoll wurde am 07.02.2019 durch die lokale Ethikkommission genehmigt (Aktenzeichen 19-021) **(7.1 Genehmigung Ethikantrag)**.

Nach schriftlichem Einverständnis, dem Vorliegen aller Einschlusskriterien sowie fehlendem Nachweis von Ausschlusskriterien, erfolgte der Einschluss von 25 Patienten mit obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom.

Einschlusskriterien:

- gesichertes obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
- Alter ≥ 18 Jahre
- Indikation für Unterkieferprotrusionsschientherapie

Ausschlusskriterien:

- Nicht einwilligungsfähige Person oder Person mit Betreuer in medizinischen Belangen
- Kontraindikation für eine Therapie mit Unterkieferprotrusionsschiene (z.B. Kiefergelenksprobleme, herausnehmbarer Zahnersatz)
- Teilnahme an anderen Studien, falls diese den Zeitplan und die Therapie eines OSAS beeinflussen
- Schwangerschaft

Aufgrund der Hauptstudie mit MRT-Untersuchung (I-SLEEP) außerdem:

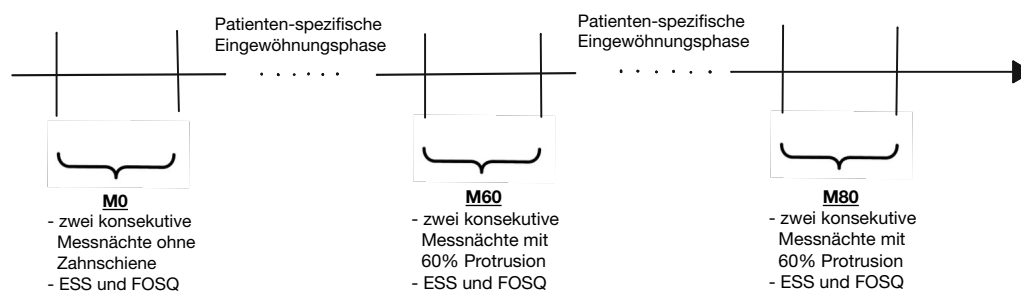
- Herzschrittmacher oder eisenhaltige Fremdkörper, Prothesen oder Implantate, die MRT-Fähigkeit nicht gewährleisten
- Personen mit schwerer Platzangst

2.3 Studienprotokoll

In dieser Studie wurden insgesamt 25 Patienten mit OSAS im Rahmen der üblichen Krankenversorgung durch die Lübecker HNO-Klinik für die Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene identifiziert und eingeschlossen. Nach Prüfung der Studienkriterien erfolgte die zahnärztliche Vorstellung in der Klinik für Mund-, Kiefer- und Gesichtschirurgie des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein, Campus Lübeck zur Überprüfung einer geeigneten Kiefergelenkfunktion und des Zahnstatus. Die hier entnommenen Abdrücke wurden an den Kooperationspartner HICAT GmbH, Bonn, zur Fertigung der Zahnschienen verschickt. Alle Patienten wurden persönlich in den Gebrauch des Polygrafiegerätes WatchPAT® und der Zahnschiene eingewiesen. Ihnen wurde geraten, weiterhin ihren regelmäßigen Schlafgewohnheiten zu folgen, um repräsentative Messungen zu erhalten. Nach dieser Anleitung nahmen die Teilnehmer die Messungen zu drei Zeitpunkten (Ausgangswert, bei 60% und bei 80% ihrer maximalen Protrusion, eingestellt in der Klinik) über jeweils 2 konsekutive Nächte mittels portabler Polygrafie mit dem WatchPAT® in ihrer häuslichen Umgebung vor.

Zur Ausgangswertbestimmung erfolgten die Schlafparametermessungen in zwei konsekutiven Nächten ohne Schiene und die Ersterfassung der patientenbezogenen Ergebnisse im Sinne einer auf Fragebögen gestützten Anamnese zur Erfassung der prätherapeutischen krankheitsspezifischen schlafbezogenen Lebensqualität sowie der Tagesschläfrigkeit mittels FOSQ und ESS. Mit mehrwöchigem Abstand jeweils wurde die Entwicklung der Schlafparameter, der Lebensqualität sowie der Tagesschläfrigkeit der Patienten unter Zahnschientherapie sowohl bei 60% als auch 80% Vorschub der maximalen Unterkieferprotrusion mittels Polygrafie und genannten Fragebögen protokolliert. Vor den jeweiligen Therapiemessungen führten die Patienten selbstständig eine patientenindividuell ausreichende Gewöhnungsphase für das nächtliche Tragen der Schiene durch.

Durchgeführte Messungen:



Aufgezeichnet und berechnet wurden pro Messnacht folgende Parameter: die Gesamtschlafzeit, der AHI der gesamten Nacht, der AHI in den REM-Schlafphasen, der AHI in der Rückenlagezeit, der Sauerstoffsättigungsindex (ODI), die mittlere Sauerstoffsättigung, die geringste Sauerstoffsättigung, die Zeit mit einer Sauerstoffsättigung <90%, die Schlafeffizienz, die prozentuale Verteilung aller Schlafphasen, die Schlaflatenz, die REM-Latenz und der Anteil an Rückenschlaf.

Die Messergebnisse wurden automatisch mit dem proprietären, validierten, rechnerbasierten Algorithmus des WatchPAT® ausgewertet (siehe auch 2.4.2).

2.4 Messmethoden

2.4.1 Kategorisierung

Für diese Studie wurde das OSAS nach konventionellen Schwellenwerten mittels AHI in drei Schweregrade eingeteilt (siehe 1.2).

Ein rückenlageabhängiges oder REM-Schlaf abhängiges OSAS wurde zugeordnet, wenn der AHI in Rückenlage bzw. im REM-Schlaf mindestens doppelt so hoch war wie in Nicht-Rückenlage bzw. im Nicht-REM-Schlaf.

Um ein Therapieansprechen zu identifizieren, gibt es verschiedene Ansätze, die benutzt werden können. Als Therapieerfolg gilt unter anderem die Reduktion des Schlafapnoe Schweregrades oder eine Reduktion der Schlafapnoe nach Bartolucci et al. 2016, die sich aus folgender Berechnung ergibt:

$$\frac{\text{mittlerer AHI zu Beginn der Behandlung} - \text{mittlerer AHI nach der Behandlung}}{\text{mittlerer AHI zu Beginn der Behandlung}}$$

Berechnet wird somit der durchschnittliche Prozentsatz der Verbesserung von 0 bis 1, wobei 1 für vollständige Heilung steht.

2.4.2 Funktionsweise und Anwendung der peripheren arteriellen Tonometrie



Abbildung 3: Exemplarisches WatchPAT® Gerät (Mit freundlicher Genehmigung ©Neuwirth Medical Products GmbH)



Abbildung 4: Anwendung des WatchPAT® (Mit freundlicher Genehmigung ©Neuwirth Medical Products GmbH)

Das genutzte Heimmonitoring (WatchPAT®) ist ein nicht invasives, am Handgelenk, Finger und in Teilen auf der Brust getragenes, ambulantes Schlafstudiengerät, das verschiedene Techniken zur Beurteilung von schlafbezogenen Atmungsstörungen nutzt. Dieses Gerät analysiert mittels peripherer arterieller Tonometrie, Puls, Oxymetrie, Aktimetrie, Körperposition, Schnarchen und Brustbewegungen die Schlafparameter wie AHI, RDI und ODI auf der Basis der Gesamtschlafzeit, sowie die gesamte Schlafarchitektur. Der am Finger befestigte Plethysmograf ermittelt über die selektive Messung peripherer arterieller Volumenänderung, die durch α -adrenerge Rezeptoren der vaskulären glatten Muskulatur vermittelt werden, eine Erhöhung der Aktivität des autonomen Nervensystems (Yalamanchali et al., 2013). Die periphere arterielle Volumenänderung ist also mit der durch die Obstruktion bedingten Weckreaktion assoziiert, wodurch indirekt Apnoen und Hypopnoen detektiert werden können (Schneider et al., 2000; Yalamanchali et al., 2013). So erfolgt letztendlich die Extraktion des Atemflusses und der Atmungsanstrengung aus dem modifizierten Fingerpuls (Stuck et al., 2020). Diese Informationen werden mit der Pulsoxymetrie (Erkennung der Sauerstoffentsättigung) zusammengeführt und dann in Verbindung mit der Herzfrequenz durch einen vorentwickelten Algorithmus ausgewertet (Yalamanchali et al., 2013).

Die periphere arterielle Tonometrie stellt, verglichen mit dem aktuellen Goldstandard der im Schlaflabor durchgeführten Polysomnografie, eine praktikable Alternative zur Diagnostik einer klinisch vermuteten obstruktiven Schlafapnoe dar (Hedner et al., 2011; Kenny et al., 2007; Stuck et al., 2020; Yalamanchali et al., 2013; Zhang et al., 2020). Seit 2017 ist die periphere arterielle Tonometrie von der American Academy of Sleep Medicine als ambulante Polysomnografie zugelassen, seit 2020 auch von der DGSM bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit empfohlen (Kapur et al., 2017; Stuck et al., 2020). Im Gegensatz zu bei der Polysomnografie notwendigen umfangreichen Verkabelung an Kopf und Beinen, sind die Patienten bei der Heimmonitor-Technik mittels peripherer arterieller Tonometrie weniger eingeschränkt, eine von ihnen favorisierte Körperposition, wie zum Beispiel eine Bauchlage, einzunehmen. Das portable Monitoring ermöglicht also die Messungen im gewohnten Umfeld der Patienten mit wiederum nur minimalen Abweichungen zu ihren sonstigen Schlafgewohnheiten durch die Messtechnik, sodass ein möglicher First-Night-Effekt weitestgehend minimiert wird (Levendowski et al., 2009) oder sogar gar nicht mehr nachweisbar ist (Tschopp et al., 2021).

2.4.4 Herstellung und Anpassung der Unterkieferprotrusionsschiene

Mittels einer sogenannten Bissgabel erfolgt die Festlegung der Protrusionslage des Unterkiefers am Patienten. Aus der Normalnullstellung, als 0° Protrusion festgelegt, werden die Patienten gebeten, den Unterkiefer maximal nach vorne zu schieben, was dann eine 100% Protrusion markiert. Von dieser individuellen maximalen Protrusion können dann Teilprotrusionen, wie z.B. 60% und 80%, bestimmt werden. Das in **Abbildung 5** und **Abbildung 6** dargestellte Modell zeigt die Abformung der Zähne eines Patienten in Kombination mit der Bissgabel. Die am Modell noch vorhandenen vier Kugelapplikationen je Seite und zwei an der Front dienen als MRT-Markierungen für die MRT-Lageuntersuchung der Hauptstudie I-SLEEP. Die Abformung der Zähne wurde zusammen mit den entsprechenden Protrusionsangaben an das Labor bzw. den Fertigungspartner für die Zahnschienen übergeben.

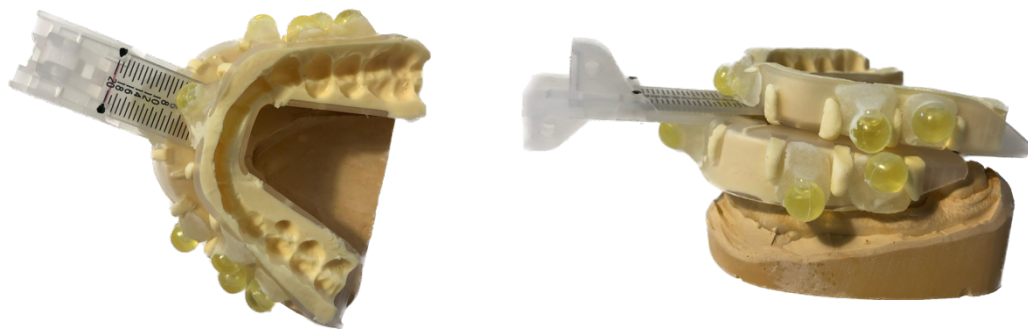


Abbildung 5: Bissgabel mit Zahnmodell (von oben) (Quelle: eigene Aufnahme) Abbildung 6: Bissgabel mit Zahnmodell (seitlich) (Quelle: eigene Aufnahme)

Die in dieser Studie genutzten Zahnschienen sind die patienten-individuellen Therapieschienen „Optisleep“ der Firma HICAT GmbH, Bonn.



Abbildung 7: Therapieschiene "Optisleep"
(Mit freundlicher Genehmigung © HICAT GmbH)

Die in der Studie verwendeten Protrusionsgrade von 60% und 80% wurden auf Grundlage der zu der Zeit verbreiteten Handhabung und der schlussendlich 2021 veröffentlichten Behandlungsrichtlinie vom Gemeinsamen Bundesausschuss gewählt, die einen Vorschub von mindestens 50% empfiehlt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021; IQWiG, 2020).

2.4.5 Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

In den letzten Jahren haben sich die OSAS-Forschung und die Entscheidungsträger im Gesundheitswesen, über technisch bedingte Parameter wie AHI und ODI hinaus, zunehmend auf patientenbezogene Ergebnisse konzentriert und damit die Patientenperspektive in die Bewertung des OSAS mit einbezogen.

Der hier genutzte FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire) ist ein krankheitsspezifischer Fragebogen mit 30 Fragen. Mittels dieses Fragebogens sollen die Auswirkungen von Störungen übermäßiger Schläfrigkeit auf verschiedene Aktivitäten des täglichen Lebens und die Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben untersucht werden. Fünf verschiedene Kategorien werden abgefragt: allgemeine Produktivität, Vigilanz, soziales Leben, Aktivitätsniveau und sexuelle Beziehungen (Weaver et al., 1997). Die benannten fünf Subskalen enthalten verschiedene Items, deren Werte jeweils von eins bis vier reichen. Aus den Mittelwerten der Items jeder Subskala wird ein mittlerer Gesamtwert gebildet, der zwischen fünf und 20 liegt, wobei niedrigere Werte eine schlechtere Lebensqualität bedeuten (Weaver et al., 2007). Ein Gesamtwert von weniger als 17,9 wurde als Grenzwert für auffällige Werte im FOSQ identifiziert, während ein höherer Wert als vorteilhaft für die schlafbezogene Lebensqualität gilt (Weaver et al., 2007).

2.4.6 Epworth Sleepiness Scale

Der ebenfalls verwendete ESS (Epworth Sleepiness Scale) ist ein Fragebogen mit acht Items, der das Vorhandensein pathologischer Tagesschläfrigkeit untersucht. Im Test wird die Testperson gebeten, auf einer Vier-Punkte-Skala die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in acht verschiedenen Situationen zu bewerten, die im täglichen Leben häufig vorkommen (Johns, 1991). Der ESS-Score ist die Summe der acht Item-Scores und kann von null bis 24 variieren (Johns, 1991). Er liefert ein Maß für die durchschnittliche Schlafneigung des Probanden im täglichen Leben. Der Referenzbereich gesunder Personen wurde empirisch auf null bis zehn festgelegt, so werden Werte über zehn im ESS-Fragebogen als pathologisch bzw. auffällig gewertet; zudem liegt eine Validierung für die deutschsprachige Version vor (Johns and Hocking, 1997; Sauter et al., 2007).

2.5 Statistische Verfahren

Die Erstellung und Auswertung der Daten wurden unter der Verwendung der Software Jamovi Version 2.0.0 und Microsoft Office Excel 365 durchgeführt. Die vorliegende Arbeit ist eine Machbarkeitsstudie, wodurch sich die Auswahl der Stichprobengröße begründet. Für die demografischen Variablen wurden deskriptive Statistiken berechnet. Das Signifikanzniveau betrug für alle angewendeten statistischen Tests jeweils $\alpha=0,05$. Die metrischen Daten sind als Median (\tilde{x}) und dem Interquartilsabstand (IQA) angegeben, falls nicht gesondert gekennzeichnet. Die kategoriellen Daten werden als Häufigkeiten berichtet.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße und der optischen Prüfung auf Normalität mittels Q-Q Plot kann die Normalverteilung nicht angenommen werden. Aus diesem Grund wurden für die weiteren statistischen Auswertungen der Signifikanz nicht parametrische Tests verwendet: kontinuierliche Variablen wurden zwischen jeweils zwei aufeinanderfolgenden Nächten und zwischen dem Ausgangswert und den beiden Nachuntersuchungszeitpunkten bei 60 % (M60) und 80 % (M80) Protrusion entweder mit dem Mann-Whitney-U-Test oder dem Friedman-Test (ANOVA mit wiederholten Messungen) ausgewertet.

Die Ergebnisse wurden auch grafisch mit Hilfe von Box-Plots und Bland-Altman-Plots analysiert. Die Bland-Altman-Plots nutzten wir, um die Variabilität der beiden aufeinanderfolgenden Nächte im Hinblick auf die Variabilität von Nacht zu Nacht zu prüfen. Außerdem wurde im Rahmen der vorliegenden Arbeit die statistische Korrelation zwischen mehreren Parametern mithilfe des Spearman's-Korrelationskoeffizienten und des Pearsons-Korrelationskoeffizienten analysiert: zwischen der Nacht-zu-Nacht-Variabilität (unter Verwendung der AHI-Differenzen zwischen den Nächten) und der Höhe des AHI bzw. der OSAS-Schweregradkategorien. Die Ergebnisse werden deskriptiv und explorativ betrachtet.

Die statistischen Berechnungen erfolgten nach Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck (Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke R. König).

Mindestens vier von sechs geplanten Messnächten mussten erfolgreich abgeschlossen werden um zur Analyse zugelassen zu werden. Zwischenzeitlich fehlende Einzelwerte wurden in den jeweiligen Auswertungen als fehlend markiert und die verbleibenden Werte bzw. Teilnehmer als Anzahl (n) angegeben und die Ergebnisse in Relation dazu gesetzt.

3. Ergebnisse

3.1 Charakterisierung der Studienpopulation

Insgesamt wurden 25 Patienten in die Studie eingeschlossen. Die Datensätze von 5 Patienten konnten aufgrund fehlender Messungen nicht verwendet werden, sodass 20 Datensätze für die endgültige Analyse verblieben (**Abbildung 8**).

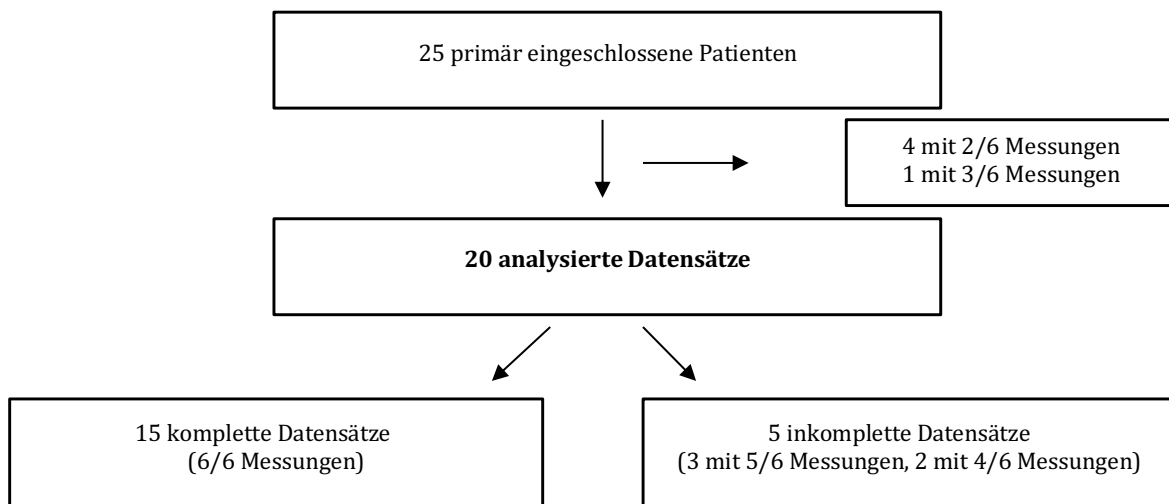


Abbildung 8: Verlauf der Teilnehmerzahl und Analysen

Die Geschlechterverteilung des Patientenkollektivs war nahezu ausgewogen (9/20 weiblich). Die Probanden waren mittleren Alters mit einem Medianwert von 49 (IQA 16,3) Jahren und hatten einen medianen Body-Mass-Index von 27,1 (4,7) kg/m². 80% der Probanden nutzten vorher eine PAP-Therapie. Bei einem Fünftel der Patienten erfolgte in der Anamnese eine Tonsillektomie wegen OSAS oder anderer Indikationen.

Der Ausgangswert des AHI für das gesamte Patientenkollektiv betrug 18,3 (17,7)/h. Der mittlere ODI betrug zu Beginn der Studie 6,4 (11,9)/h, der mittlere FOSQ-Wert 13,6 (6,3) Punkte und der mittlere ESS-Wert 12,5 (8,0) Punkte (**Tabelle 1**).

Der überwiegende Teil der Teilnehmer wies zu Studienbeginn ein leicht- oder mittelgradiges OSAS auf (**Abbildung 10**). Bei drei von 20 Probanden war aufgrund technischer Probleme keine Angabe möglich.

30% (6/20) der Patienten hatten ein lageabhängiges OSAS und 50% (10/20) ein OSAS mit REM-Bezug in den Ausgangswerten (siehe 1.10 und 1.11).

3.2 Verlauf der Schlafparameter unter Zahnschientherapie

Die Ergebnisse der Entwicklung der einzelnen Schlafparameter unter Therapie sowie die zugehörigen p -Werte des Friedman Testes sind in **Tabelle 1** dargestellt.

Tabelle 1: Medianwerte (\bar{x}), Interquartilsabstand (IQR) und p -Werte der Messungen M0, M60, M80: Fettdruck für p -Wert $< 0,05$

	Ausgangsmessung (\bar{x} (IQA))	60% Protrusion (\bar{x} (IQA))	80% Protrusion (\bar{x} (IQA))	p -Werte des Friedman Testes M0 zu M60	p -Werte des Friedman Testes M0 zu M80	p -Wert des Friedman Testes M60 zu M80
FOSQ (in Punkten)	13,6 (6,3) (n=19)	18,2 (4,5) (n=18)	16,6 (6,6) (n=18)	0,09	0,029	1
ESS (in Punkten)	12,5 (8,0) (n=20)	8,0 (10,0) (n=18)	10 (9,0) (n=17)	0,197	0,008	0,564
Gesamtschlafzeit (in h)	6,3 (1,0) (n=19)	6,6 (1,9) (n=19)	6,2 (0,7) (n=19)	0,346	0,637	1
AHI	18,3 (17,7) (n=17)	11,2 (5,5) (n=19)	12,9 (18,0) (n=19)	0,012	0,317	0,637
REM-AHI	23,4 (20,0) (n=20)	20,4 (17,7) (n=18)	17,7 (24,8) (n=18)	0,593	0,052	0,593
Nicht-REM-AHI	11,4 (13,0) (n=17)	5,3 (5,1) (n=17)	5,2 (8,0) (n=16)	0,033	0,013	0,593
Rückenlage-AHI	24,9 (17,8) (n=18)	15,7 (9,0) (n=18)	17,9 (20,5) (n=19)	0,096	0,564	0,796
Nicht-Rückenlage-AHI	9,9 (11,8) (n=16)	9,1 (8,4) (n=17)	8,3 (10,5) (n=19)	1	0,405	0,617
ODI	6,4 (11,9) (n=17)	3,7 (2,75) (n=19)	3,3 (6,7) (n=19)	0,012	0,046	0,617
Mittlere O2-Stättigung (in %)	95 (1,0) (n=20)	94,5 (1,0) (n=19)	94,0 (1,5) (n=19)	0,739	0,058	0,439
Minimale O2-Sättigung (in %)	87 (6,5) (n=20)	89,5 (5,8) (n=19)	88,5 (4,3) (n=19)	0,197	0,046	1
SaO2t90 (in %)	0,3 (0,9) (n=20)	0 (0,4) (n=19)	0,1 (0,3) (n=19)	0,021	0,058	0,317
REM-Zeit (in h)	1,8 (0,3) (n=17)	1,7 (0,7) (n=18)	1,5 (0,8) (n=18)	0,005	0,071	0,317
Schlafzeit in Rückenlage (in h)	2,4 (1,1) (n=18)	3,1 (2,8) (n=17)	3,4 (2,1) (n=19)	0,197	0,029	1
REM-Anteil (in %)	29,4 (3,2) (n=20)	29,3 (7,8) (n=18)	25,7 (8,1) (n=18)	0,285	0,071	0,046
Rückenlage- Anteil (in %)	39,3 (24,0) (n=19)	50,4 (35,8) (n=18)	50,8 (34,0) (n=19)	0,197	0,029	0,796

Auffällig war eine Besserung der meisten Schlafapnoe-typischen Indizes, wie dem AHI und ODI, unter einer Therapie mit 60% Vorschub und erneut leichter Verschlechterung unter der sich anschließenden Therapie mit 80% Vorschub der Schiene (**Tabelle 1; Abbildung 9**). Trotzdem blieben die Werte unter 80% Vorschub meist besser als in der Ausgangsmessung.

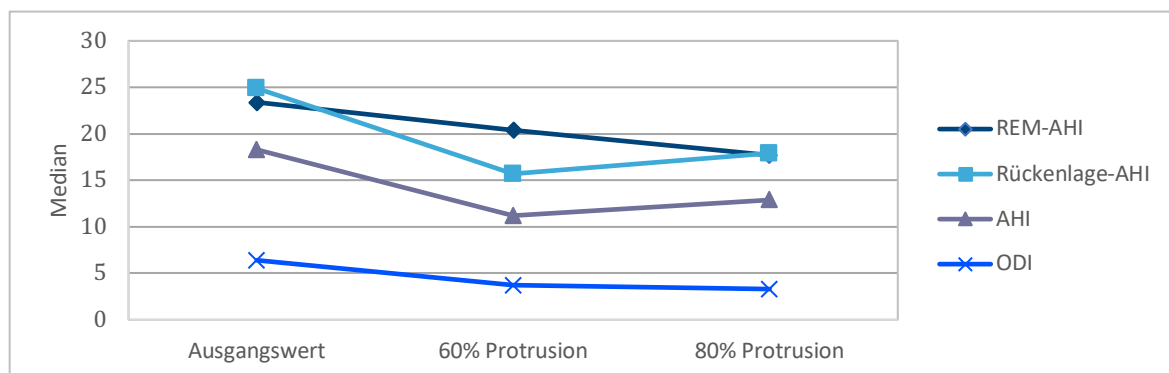


Abbildung 9: Entwicklung der typischen Schlafapnoe-Indizes unter Therapie mit 60% bzw. 80% Protrusion

Die Gesamtschlafzeit, der REM-AHI, der Rückenlage-AHI und der Nicht-Rückenlage-AHI sowie die mittlere Sauerstoffsättigung erwiesen sich im Verlauf aller 3 Messpaare als nicht statistisch relevant unterschiedlich. Außer des zunehmenden Anteils des Schlafs in Rückenlage bei 80% Protrusion, gab es keine relevante Veränderung des Zeitanteils mit REM-Schlaf oder in Rückenlage.

Die Änderung der Schweregradkategorie ist ein möglicher Parameter zur Beurteilung des Therapieerfolgs. Für die Wirksamkeit der Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene in dieser Studie spricht eine Reduktion der Schweregradkategorie in 45% der Fälle (9/20), wobei sich bei einem Probanden der Schweregrad um zwei Kategorien verringerte. Dagegen war eine Erhöhung der Schweregradkategorie in 5% (1/20) unter 60% Vorschub zu verzeichnen. Bei 30% (6/20) der Probanden konnte keine Änderung ihrer Schweregradkategorie unter dieser Therapieeinstellung festgestellt werden. Unter 80% Vorschub im Vergleich zur Ausgangsmessung kam es in 35% der Fälle (7/20) zur Reduktion der Schweregradkategorie und in 15% (3/20) zu einer Erhöhung. Bei zwei Probanden kam es zu einer zweifachen Verringerung der Schweregradkategorie und bei einem Probanden zu einer Erhöhung der Schweregradkategorie um zwei Stufen. Bei 30% (6/20) kam es zu keiner Änderung der Schweregradkategorie von der Ausgangsmessung zu 80% Vorschub-Therapie. Von 60% Therapie zu 80% Therapie verringerten nur 15% (3/20) ihre Schweregradkategorie, während 45% (9/20) keine Änderung ihrer Schweregradkategorie und 30% (6/20) sogar eine Erhöhung dieser zeigten. Bei zwei dieser Probanden kam es unter der Therapie zu einer zweifachen Erhöhung der Schweregradkategorie zwischen 60% und 80% Therapie. Zusammenfassend lässt sich also sagen, dass der Anteil der Patienten mit leichter oder keiner OSA unter Therapie zunahm, jedoch bei der höchsten Protrusion geringer war als bei 60% Protrusion.

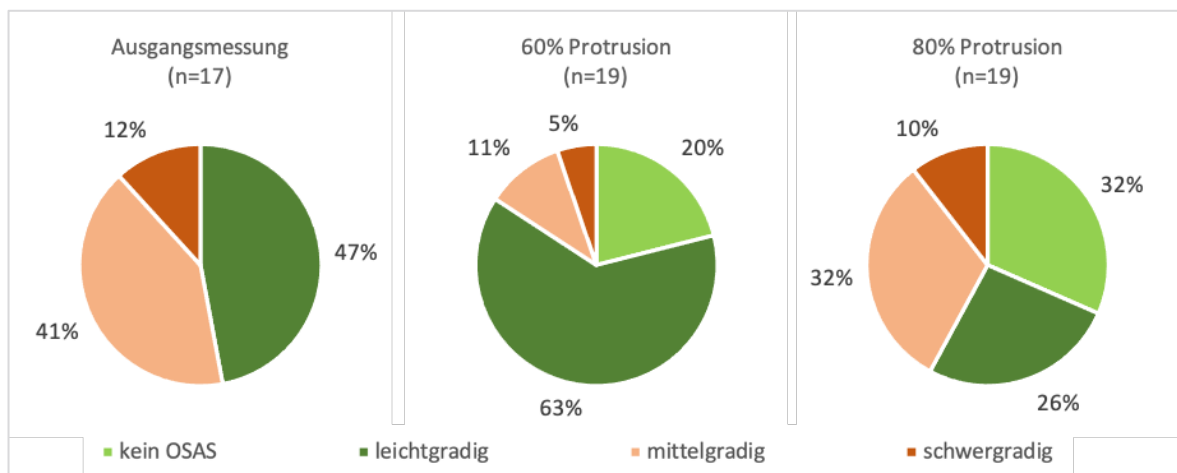


Abbildung 10: Verteilung der Schweregradkategorien des OSAS - n=17 - für drei von 20 Personen konnten keine Angaben gemacht werden, n=19 - für eine von 20 Personen konnten keine Angaben gemacht werden

Nach den Kriterien von Bartolucci et al. (siehe Kapitel 2.4.1) wird bei 65% (13/20) der Patienten die 60% Protrusionstherapie im Vergleich zur Ausgangsmessung als Erfolg eingestuft, bei 15% (3/20) lässt sich ein negativer Effekt beobachten. Unter 80% Therapie lässt sich im Vergleich zur Ausgangsmessung eine Erfolgsquote von 50% (10/20) und bei 30% (6/20) ein negativer Effekt verzeichnen. Von 60% zu 80% Vorschub werden 40% (8/20) als erfolgreich therapiert eingestuft und bei 50% (10/20) wird ein negativer Effekt beobachtet.

3.3 Entwicklung patientenrelevanter Endpunkte im Therapieverlauf

Unter Therapie lässt sich ein Rückgang der Tagesschläfrigkeit im ESS und eine Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität im FOSQ erkennen, wobei diese jeweils bei 80% Protrusion statistisch relevant sind ($p=0,029$ bzw. $p=0,008$) (Tabelle 1; Abbildung 11).

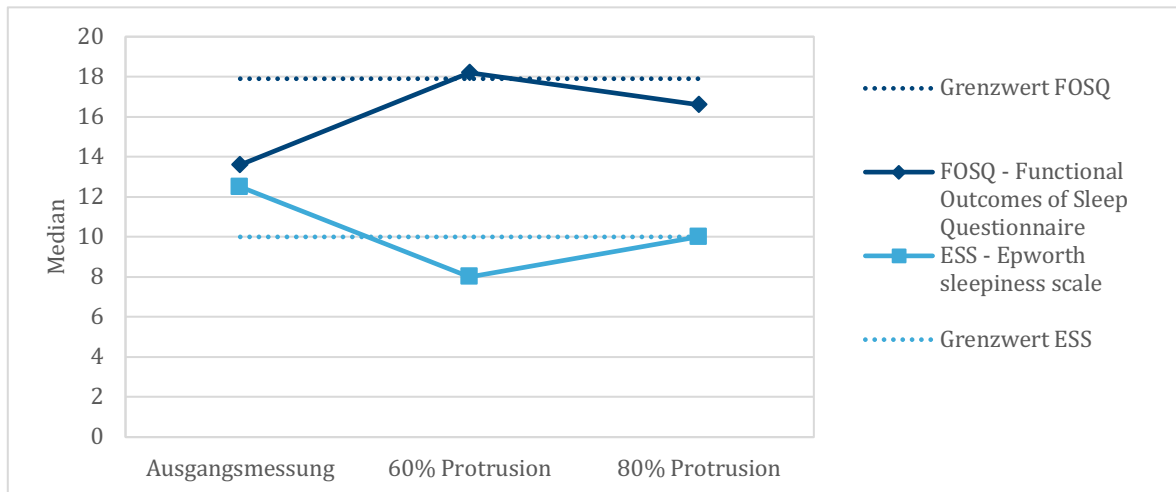


Abbildung 11: Entwicklung der FOSQ- und ESS-Ergebnisse unter Therapie mit 60% bzw. 80% Protrusion

Bei 70% (14/20) der Kohorte wurde zu Beginn der Studie ein FOSQ-Wert unter <17,9 Punkten ermittelt, als Hinweis auf eine verminderte schlafbezogene Lebensqualität (siehe 1.12). Unter Therapie mit 60% Vorschub reduziert sich dieser Anteil auf 40% der Kohorte. Von der Ausgangsmessung zur 80% Messung reduziert sich der Anteil der Patienten mit verminderter Lebensqualität nur auf 50% (Abbildung 12).

Unter Berücksichtigung, dass im Gegensatz zum FOSQ beim ESS höhere Werte mit einer zunehmenden Pathologie einhergehen, verhält es sich beim ESS ähnlich (Abbildung 13). Vor Therapie hatten 65% (13/20) ein erhöhtes ESS-Testergebnis von >10 Punkten, unter Therapie mit 60% Vorschub nur noch 35% der Teilnehmer (siehe 1.13). Unter 80% Vorschub war der ESS-Wert wieder bei 40% der Probanden erhöht, jedoch weiterhin weniger Auffällige als vor der Therapie.

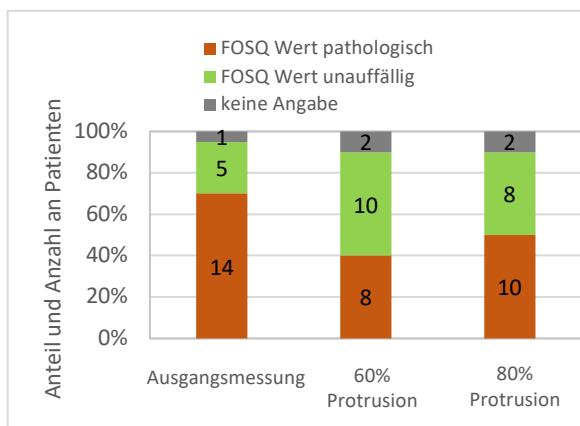


Abbildung 12: Vergleich der prozentualen Verteilung der Kategorien des FOSQ der Messungen M0, M60, M80

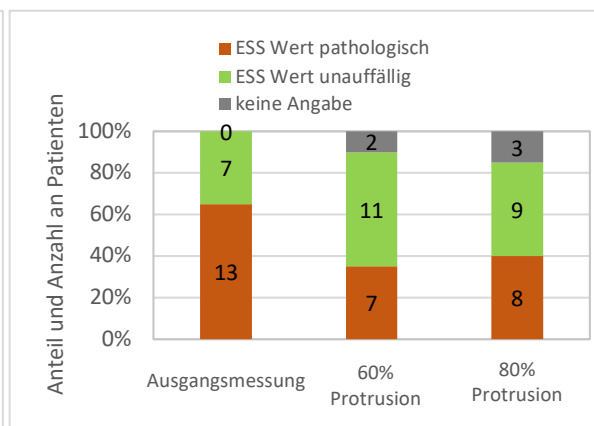


Abbildung 13: Vergleich der prozentualen Verteilung der Kategorien des ESS der Messungen M0, M60, M80

3.4 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität unter Zahnschientherapie

3.4.1 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des Gesamt-Apnoe-Hypopnoe-Index

Bezüglich des AHI unterschieden sich die Ergebnisse der beiden Ausgangsmessnächte (n=17) statistisch signifikant voneinander ($p=0,029$). Der Median der AHI-Differenzen zwischen den Nächten betrug 4,8 (IQA 4,6) Ereignisse/h in der Ausgangsmessung (n=17). Ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen den Nächten 1 und 2 ist jedoch unter Therapie sowohl mit 60% Vorschub als auch mit 80% Vorschub nicht mehr nachweisbar. Der Median der AHI-Differenzen war unter 60% Vorschub (n=19) mit 3,1 (6,7) Ereignisse/h bzw. für die 80% Messung (n=19) mit 4,0 (5,9) Ereignisse/h geringer als in den Ausgangsmessungen.

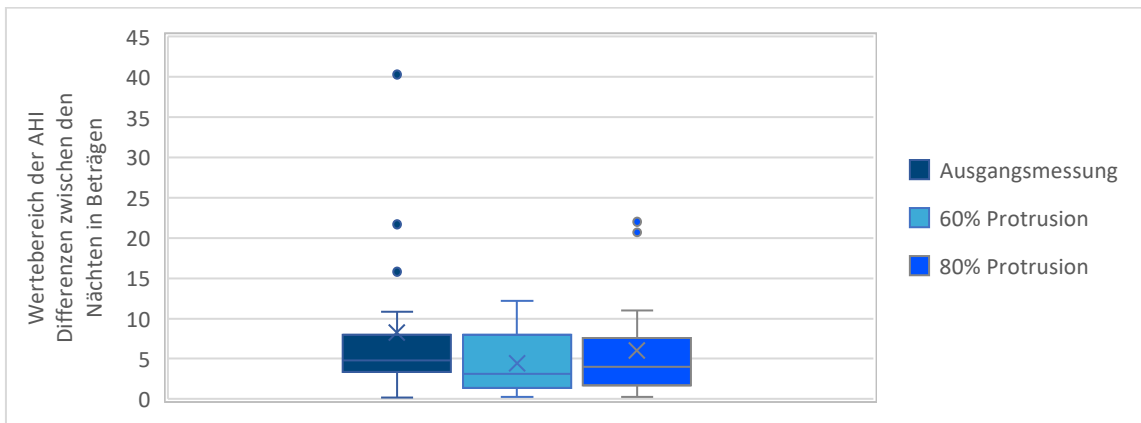


Abbildung 14: Vergleich der Beträge der AHI-Differenzen zwischen den einzelnen Nächten zwischen den Messungen M0, M60 und M80

Eine positive Korrelation jeweils zwischen dem AHI der ersten und zweiten Nacht war bei allen 3 Messungen gegeben ($r= 0,761;0,737;0,779, p<0,001$).

Die Beträge der Differenzen des AHI zwischen den Nächten unterscheiden sich nicht relevant von M0 zu M60 zu M80, dennoch ist eine Tendenz erkennbar (**Abbildung 14**). Die Reproduzierbarkeit der Messergebnisse einzelner Nächte schien demnach unter Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene zu steigen.

Eine weitere Analyse erfolgte, um herauszufinden, bei wie vielen Patienten es zu einem Wechsel zwischen den Schlafapnoeschweregradklassen von Nacht zu Nacht kommt. Aus der Zuordnung der Probanden zu den verschiedenen Schweregraden von der ersten zur zweiten Nacht unter Verwendung der Grenzwerte zur Definition des Vorliegens des OSAS (siehe Kapitel 1.2 bzw. 2.4.1) lassen sich dabei zu den verschiedenen Messzeitpunkten (Ausgangsmessung, 60% Protrusion, 80% Protrusion) folgende Punkte herausarbeiten (**Tabelle 2**): Die Einstufung der Patienten nach dem Schweregrad des OSAS ergab, dass in der ersten Nacht der Ausgangsmessung 35% (7/20) als leicht (≥ 5 AHI < 15) und 50% (10/20) als mittelschwer (≥ 15 AHI < 30) eingestuft wurden und kein Patient eine schwere Apnoe (AHI ≥ 30) aufwies. Von der ersten zur folgenden Nacht änderten 45% (9/20) ihre Einstufung. Davon wechselten 8 Patienten zu einer schwereren Einstufung und einer zu einer leichteren Einstufung. Im Vergleich dazu wechselten unter 60% Therapie nur 40% (8/20) Patienten zwischen den Nächten die Schweregradkategorie. Unter 80% Therapie wiederum 50% (10/20).

Tabelle 2: Prozentuale Verteilung der Schweregradeinteilung des OSAS (=obstruktives Schlafapnoe-Syndrom) – \bar{x} = anhand des Medians des AHI aus Nacht 1 und 2 berechnete Schweregrade; n=20

	Ausgangsmessung			60% Protrusion			80% Protrusion		
	Nacht 1	Nacht 2	\bar{x}	Nacht 1	Nacht 2	\bar{x}	Nacht 1	Nacht 2	\bar{x}
Kein OSAS	10%	5%	---	30%	20%	20%	30%	25%	30%
Leichtgradiges OSAS	35%	30%	40%	40%	50%	60%	25%	30%	25%
Mittelgradiges OSAS	50%	30%	35%	20%	20%	10%	30%	25%	30%
Schwergradiges OSAS	---	25%	10%	5%	5%	5%	10%	15%	10%
Keine Angabe	5%	10%	15%	5%	5%	5%	5%	5%	5%
Kategorieänderung gegenüber der Vornacht		45%			40%			50%	

Zur weiteren Aufbereitung der individuellen Variabilität zwischen den AHI-Werten in der ersten und zweiten Nacht unter den verschiedenen Schieneneinstellungen wurde der Plot von Bland und Altman (1986) verwendet. Eine beträchtliche Nacht-zu-Nacht Variabilität wurde gefunden (**Abbildung 15-17**). Das Bland-Altman-Diagramm basiert auf dem Verhältnis zwischen dem Mittelwert zweier Einzelwerte und der Differenz zwischen diesen Werten. Durch die Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung dieser Differenzen ist es möglich, die Konfidenzgrenzen für diese Differenzen zu berechnen (Bland and Altman, 1990). Zunächst wurden die Mittelwerte der AHI-Werte jeweils der ersten und zweiten Nacht der Ausgangsmessung, der 60% Messung und der 80% Messung gegenüber der Differenz zwischen diesen Werten aufgetragen. Das 95% Konfidenzintervall der Differenzen der Ausgangsmessung betrug $[-28,53;16,02]$, in der 60% Messung $[-12,56;9,99]$ und in der 80% Messung $[-19,24;13,12]$. Dies weist auf eine große Abweichung in der Ausgangsmessung hin, die sich unter Therapie mit 60% Vorschub deutlich verkleinert und unter Therapie mit 80% Vorschub wieder etwas vergrößert, jedoch immer noch reduziert im Gegensatz zur Abweichung in den Ausgangsmessungen.

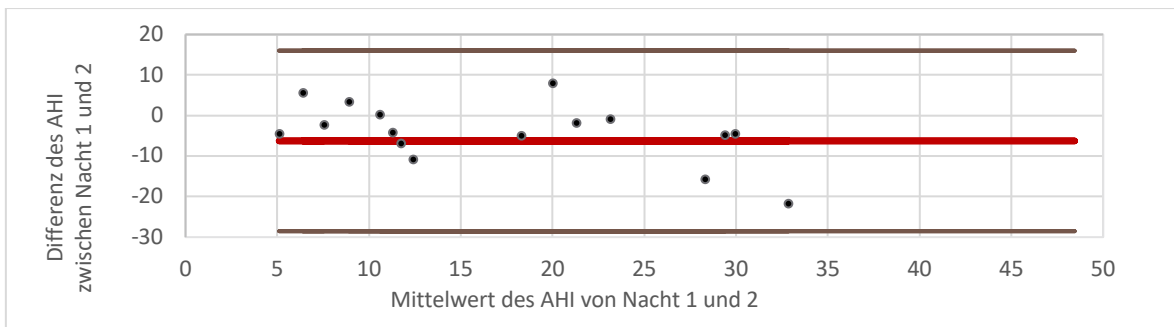


Abbildung 15: Bland-Altman-Diagramm: Ausgangsmessungen (n=17)

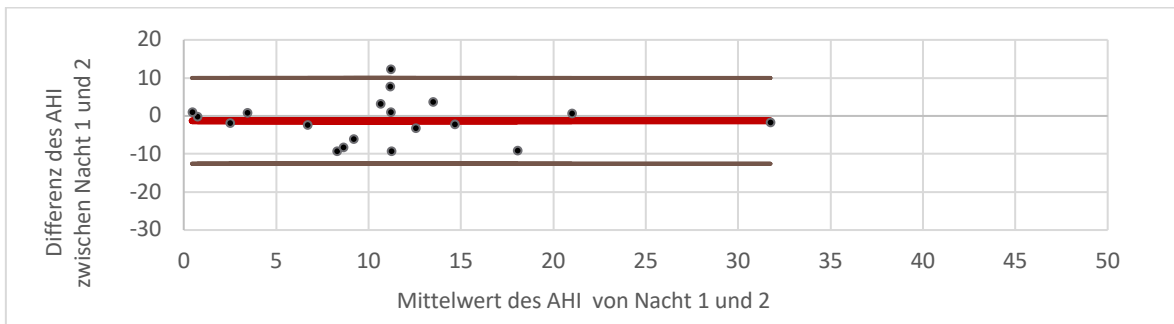


Abbildung 16: Bland-Altman-Diagramm: 60% Protrusion (n=19)

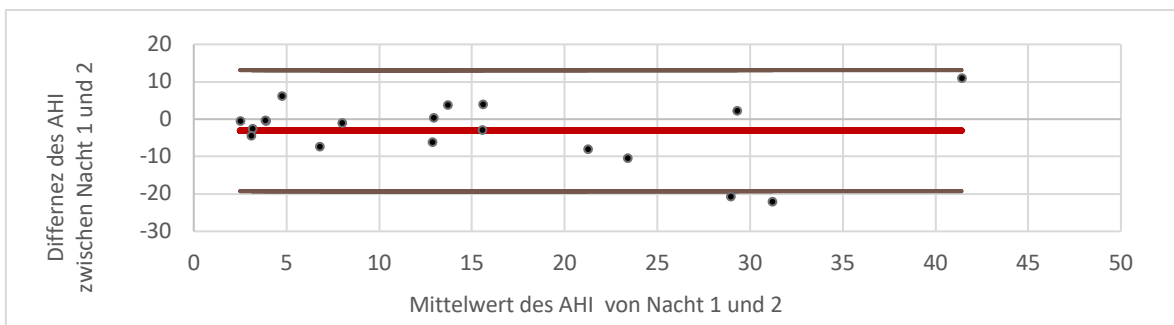


Abbildung 17: Bland-Altman-Diagramm: 80% Protrusion (n=19)

3.4.2 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität im Rückenlageschlaf

Beim Rückenlage-AHI (M0 $p=0,052$, M60 $p=0,317$, M80 $p=0,059$) gibt es keine statistisch relevanten Unterschiede zwischen den Nächten zu allen Messzeitpunkten. Unter 60% Vorschub waren jedoch die verbrachte Zeit und der Schlafanteil in Rückenlage statistisch relevant unterschiedlich voneinander zwischen den Nächten ($p=0,046$). Weitere relevante Unterschiede in der Schlafzeit in Rückenlage oder im Anteil des Rückenlageschlafes wurden nicht gefunden.

Weiterhin wurden auch hier mittels Bland Altman-Plots jeweils die Abweichungen der Werte des Rückenlage-AHI und des Rückenlageanteils von Nacht 1 zu Nacht 2 untersucht. Auffällig war bei der Auswertung der Abweichungen der Werte des Rückenlage-AHI zwischen den einzelnen Nächten, dass diese unter Therapie mit 60% und 80% zunahmen bis zu einer Abweichung mit einem 95% Konfidenzintervall von -52,22 bis 39,45 unter 80% Protrusion.

Bezüglich des Rückenlageanteils sinkt die Abweichung eher unter den Therapiemaßnahmen.

3.4.3 Entwicklung der Nacht-zu-Nacht-Variabilität im REM-Schlaf

Der REM-AHI (M0 $p=0,09$, M60 $p=0,225$, M80 $p=0,317$) war nicht statistisch relevant unterschiedlich zwischen den Nächten zu allen Messzeitpunkten. In der Ausgangsmessung war jedoch die verbrachte Schlafzeit im REM-Schlaf relevant unterschiedlich zwischen den Nächten ($p=0,029$). Es wurden keine weiteren relevanten Unterschiede in der Schlafzeit im REM-Schlaf oder im Anteil des REM-Schlafes gefunden.

Weiterhin wurden mittels Bland Altman-Plots die Abweichung des REM-AHI und des REM-Anteils von Nacht 1 zu Nacht 2 untersucht. Bezüglich des REM-AHI sinkt die Abweichung eher unter den Therapiemaßnahmen. Die Abweichung des REM-Anteils lässt keine Tendenz erkennen, sie bleibt unter Therapie in etwa gleich zur Ausgangsmessung.

3.5 Zusammenhang der Nacht-zu-Nacht-Variabilität mit patientenrelevanten Endpunkten

Mittels Mann-Whitney U-Test wurde auf einen Zusammenhang zwischen Nacht-zu-Nacht Variabilität des AHI und einem auffälligen FOSQ- oder ESS-Wert geprüft. Nur unter 80% Therapie fiel auf, dass Personen mit einem nicht pathologischen Ergebnis im ESS-Fragebogen eine signifikant höhere Nacht-zu-Nacht Variabilität aufwiesen als Personen, die ein ESS-Ergebnis von >10 hatten ($p=0,036$).

In der Korrelationsmatrix gab es keinen Nachweis für eine positive oder negative Korrelation zwischen der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des AHI und den Ergebnissen des FOSQ bzw. ESS.

Inhaltlich stimmig ergab sich eine Korrelation zwischen schlechter schlafbezogener Lebensqualität im FOSQ und erhöhter Tagesschläfrigkeit im ESS zu allen drei Messzeitpunkten (M0: Spearman's Rangkorrelationskoeffizient -0,825 ($p<0,001$), M60: -0,867 ($p<0,001$), M80 -0,683 ($p=0,004$)).

3.6 Prädiktoren der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des Apnoe-Hypopnoe-Index

Um eine mögliche Aussage bezüglich der Vorhersagbarkeit erhöhter Nacht-zu-Nacht-Variabilität eines Patienten treffen zu können, um somit in die Diagnostik mit einfließen zu lassen, wurden klinische Patientenparameter diesbezüglich untersucht. Ein schwergradiges OSAS war in der Ausgangsmessung statistisch relevant mit einer höheren Nacht-zu-Nacht Variabilität des AHI assoziiert als ein nicht schwergradiges OSAS ($p=0,015$). Unter 60% Protrusion wiesen diejenigen mit leichtem OSAS eine statistisch höhere Nacht-zu-Nacht Variabilität auf ($p=0,007$), unter 80% Protrusion jedoch wieder die schwergradig Betroffenen ($p=0,023$) (**Abbildung 18**).

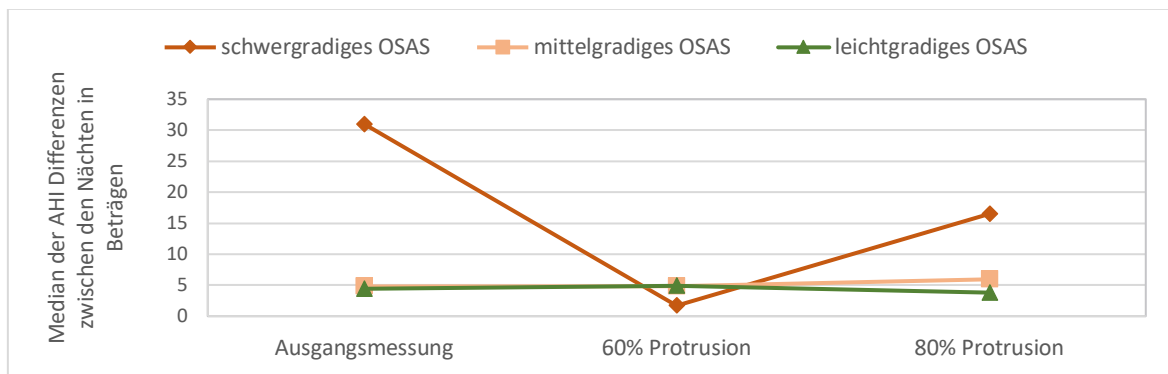


Abbildung 18: Vergleich der Beträge der AHI-Differenzen zwischen den Nächten zwischen den Schweregraden des OSAS im Verlauf der Messungen M0, M60 und M80

Die Rückenlage- und REM-Schlaf-Abhängigkeit nach Cartwright, mögliche Weichgaumensteifheit beeinflussende Operationen wie die Tonsillektomie oder vorangegangene PAP-Therapie sowie Übergewicht als BMI wurden in Zusammenhang mit der Nacht-zu-Nacht-Variabilität ebenfalls geprüft, jedoch konnten sie nicht als statistisch relevant unterschiedlich identifiziert werden. Es fanden sich ebenso keine relevanten geschlechtsspezifischen Unterschiede.

Mittels Korrelationsmatrix wurden die erfassten Schlafparameter auf Korrelation mit der Nacht-zu-Nacht Variabilität des AHI untersucht. Es ließ sich eine positive Korrelation mittels des Pearson-Korrelationskoeffizienten zwischen dem Mittelwert des AHI der Ausgangsmessung und dem Betrag der AHI-Differenz zwischen den Nächten der Ausgangsmessung nachweisen ($r=0,738$, $p<0,001$). Somit nehmen wir für unsere Stichprobe an, dass bei zunehmendem AHI in der Ausgangsmessung der Betrag der Differenz des AHI und somit die Nacht-zu-Nacht-Variabilität zwischen den Nächten steigt.

Weitere mögliche Korrelationen aller protokollierten Parameter untereinander, unabhängig von der Nacht-zu-Nacht-Variabilität, wurden mittels Pearson-Korrelationskoeffizient überprüft. Auffällig wurde zusätzlich die Korrelation des Alters mit einigen OSAS-definierenden Schlafdaten: je höher das Lebensalter der Person, desto höher war der AHI in M60 ($r=0,650$, $p=0,003$) und M80 ($r=0,623$, $p=0,004$), desto höher der ODI in allen 3 Messungen ($r=0,510$, $p=0,036$; $r=0,607$, $p=0,006$; $r=0,461$, $p=0,047$), desto höher der REM-AHI in M60 ($r=0,596$, $p=0,012$) und M80 ($r=0,659$, $p=0,006$) und desto höher der FOSQ in M0 ($r=0,460$, $p=0,047$).

4. Diskussion

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist die schlafbezogene Atmungsstörung mit der höchsten Inzidenz (Benjafiel et al., 2019). Der Pathomechanismus der Erkrankung kann zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen, weshalb die sichere Diagnose und rechtzeitige Behandlung dieser Patienten für die Erhaltung ihrer Lebensqualität sehr wichtig sind (DGSM, 2017). In vorangegangenen Studien wurde die beim OSAS relevante intraindividuelle Nacht-zu-Nacht-Variabilität der respiratorischen Ereignisse untersucht, welche zu Fehldiagnosen, einer falschen Klassifizierung von Patienten mit Verdacht auf OSAS oder einer verpassten Therapieindikation führen kann (Tschopp et al., 2021).

Dies ist eine der wenigen Studien, die die Auswirkungen der Behandlung mit der Unterkieferprotrusionsschiene und ihrer Anpassungen auf die nächtliche Variabilität des AHI und die von den Patienten berichteten Ergebnisse im Verlauf der Therapieanpassung untersucht.

Die hier erfasste Kohorte war zu Beginn der Studie überwiegend leicht bis mittelschwer vom OSAS betroffen. Dies entspricht einer typischen Kohorte für die Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene (DGSM, 2017; IQWiG, 2020). Im Verlauf der Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene ließ sich analog zu vorherigen Studien mit der Unterkieferprotrusionsschiene eine deutliche Reduktion der schlafapnoetypischen Parameter (AHI, ODI) beobachten (IQWiG, 2020). Ebenfalls ist in dieser Studie eine deutliche Reduktion der Anzahl der Patienten mit mittlerem oder schwerem OSAS zu verzeichnen, die also unter Therapie in eine niedrigere Schweregradkategorie gewechselt haben oder bei denen unter Therapie laut Definition anhand des AHI-Wertes gar kein OSAS mehr nachweisbar ist. Eine leichte Verschlechterung der schlafapnoetypischen Parameter unter 80% im Vergleich zur 60% Protrusionstherapie deutet auf einen überschießenden Therapieeffekt hin (**Abbildung 9**). Auch im Vergleich der Schweregradkategorien sind bei 60% Therapie mehr Patienten klinisch OSAS frei oder zeigen nur noch ein leichtes OSAS, als unter der 80% Therapie. Ebenso werden die Erfolgskriterien nach Bartolucci zwar grundsätzlich zu beiden Messzeitpunkten der Therapie von mehr Patienten erfüllt als ohne Therapie, jedoch werden auch hier bei 60% Therapie mehr Patienten als erfolgreich therapiert eingestuft als unter 80% Protrusion.

Es ist ein bekanntes Phänomen, dass zu starker Unterkiefervorschub ins Gegenteil umschlagen kann. Bei zu starker Unterkieferprotrusion überwiegen vermutlich die Nebenwirkungen der Zahnschienen-therapie, wie z.B. Kiefergelenksbeschwerden, die eine erneute Verschlechterung der Schlafqualität mit sich bringen (Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V., 2021; Doff et al., 2013, 2012; Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021). Eine weitere mögliche Erklärung wäre, dass die Pharynxwände sich bei zu starker Protrusion erneut jedoch in der anderen Richtung wieder annähern und man so letztendlich eine Okklusionsstörung in die andere Richtung herbeiführt. Die Ermittlung der Einstellungsparameter der Schiene durch individuelles Titrieren zum Erreichen eines optimalen Therapieerfolges bei gleichzeitiger Reduktion der Nebenwirkungen wird wahrscheinlich ein wesentlicher Teil der Therapieplanung bleiben. Es ist aber davon auszugehen, dass es in Zukunft durch auf künstlicher Intelligenz basierenden Systemen oder durch MRT-Messungen der individuellen

Strömungsverhältnisse im Mund-Nasenraum in Vorbereitung der Therapie zu einer weiteren Optimierung bzw. Effizienzsteigerung kommen wird (Kreft et al., 2024).

Anhand der Daten der vorliegenden Arbeit lässt sich ebenfalls diskutieren, welche Therapiemarker einen potentiellen Therapieerfolg am verlässlichsten darstellen. Die Verwendung von Schweregradkategorien erscheint vielversprechend, jedoch sollte beachtet werden, dass es schnell zu einem Wechsel der Schweregradkategorie kommen kann, sofern sich der Ausgangswert bereits nah am Rand einer Kategorie befindet. Somit bewirkt eine Reduktion des AHI-Wertes um wenige Punkte bereits einen Wechsel der Schweregradkategorie, ohne dass ein tatsächlicher klinischer Unterschied bemerkbar wird. Die oft verwendeten und allgemein als Definition für erfolgreiche Behandlung anerkannten Sher-Kriterien zur Erfolgsabschätzung einer OSAS-Therapie sind hier wegen der hohen Anzahl von Patienten mit einem AHI <20/h bereits zu Beginn dieser Studie nicht gut anwendbar, was das limitierte Einsatzgebiet dieses Parameters veranschaulicht (Sher et al., 1996). Daher wurden hier die Schweregradkategorie und die Erfolgskriterien nach Bartolucci verwendet (Bartolucci et al., 2016). Bartolucci bezieht sowohl die rechnerische Differenz zwischen den Nächten als auch eine Relation zum Ausgangswert mit ein. Darüber hinaus ist jedoch zu bedenken, dass eine statistisch signifikante Veränderung des AHI-Wertes nicht zwangsläufig auch eine klinisch relevante Veränderung darstellt. Diese ist letztendlich vom verantwortlichen Kliniker zu bestimmen und muss auch medizinisch objektiviert werden, was unter Zuhilfenahme der von uns genutzten Fragebögen leichter quantifiziert werden kann.

Auch die durch benannte Fragebögen protokollierte Tagesschläfrigkeit (ESS) und schlafbezogene Lebensqualität (FOSQ) der Teilnehmer besserte sich deutlich unter der Zahnschienen-therapie. Unter 60% Protrusionstherapie verbesserten 30% der Kohorte ihre FOSQ-Fragebogenwerte auf einen nicht pathologischen Wert. Diese Verbesserungen verblieben auch unter 80% Therapie ähnlich gut und es ließ sich kein statistisch relevanter Unterschied zwischen den verschiedenen Protrusionsgraden nachweisen. Studien, die die Erstlinientherapie mittels Überdrucktherapie untersuchten, konnten einen vergleichbaren Effekt der Therapie auf den FOSQ-Wert beobachten (Walia et al., 2017). Auch das Ergebnis des ESS hat sich, kongruent zu den Ergebnissen des Instituts für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen, unter Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene verbessert (IQWiG, 2020). Ein eindeutiger Nutzen der Unterkieferprotrusionsschiene für die Aktivitäten des täglichen Lebens sowie Teilhabe am beruflichen und sozialen Leben, untersucht mittels FOSQ, konnte in vorheriger Metaanalyse im Unterschied zu dieser Studie jedoch nicht nachgewiesen werden (IQWiG, 2020).

Passend zum Wirkmechanismus der Unterkieferprotrusionsschiene, die das Zurückfallen der Zunge während des Schlafes verhindert, sinkt der AHI in Rückenlage unter Therapie, während der Anteil in Rückenlage und die Schlafzeit in Rückenlage steigen. Denkbar als Erklärungsansatz wäre hier, dass die Einnahme der Rückenlage im Schlaf nun wieder deutlich unbedenklicher ist und somit unterbewusst nicht mehr so häufig verhindert wird. Da es durch die Therapie zu weniger Apnoe- und Hypopnoe-Ereignissen mit z.B. Arousal-Reaktionen in diesen Phasen kommt, kommt es dementsprechend zu weniger Schlafunterbrechungen und somit mehr Schlafzeit in Rückenlage.

Ein Parameter, der sich nicht signifikant durch die Therapie veränderte, ist die Gesamtschlafzeit. Obwohl die Qualität des Schlafes durch die Therapie wahrscheinlich gebessert ist -objektivierbar an verbesserten AHI- und FOSQ-Werten-, ist jedoch nicht automatisch eine in dieser Studiengröße und Nachsorgezeit sichtbare Verlängerung der Gesamtschlafzeit erkennbar.

Die Untersuchung der Ergebnisse der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des AHI mittels verschiedener statistischer Verfahren lässt in dieser Studie eine erhöhte Nacht-zu-Nacht-Variabilität in den Ausgangsmessungen im Vergleich zu den Messungen unter Therapie erkennen.

Auch hier lässt sich der Effekt der Übertherapie bei 80% Vorschub vermuten, da die AHI-Differenzen bei 80% Protrusion erneut leicht erhöht gegenüber den Werten bei der Messung mit 60% Protrusion sind. Eine Behandlung mit der Unterkieferprotrusionsschiene schien die Nacht-zu-Nacht-Variabilität in dieser Studie zu reduzieren. Es ließe sich demnach mutmaßen, dass die Nacht-zu-Nacht-Abweichung von einer guten Therapieeinstellung abhängig ist.

Mit der vorliegenden Studie wurde ebenfalls untersucht, ob eine höhere Nacht-zu-Nacht-Variabilität bei OSAS die klinisch sichtbaren Behandlungseffekte beeinträchtigen könnte. In dieser Studie konnte kein relevanter Einfluss der Variabilität zwischen den Nächten auf die schlafbezogene Lebensqualität oder die Tagesschläfrigkeit nachgewiesen werden. Dies kann als Hinweis darauf betrachtet werden, dass eine erhöhte Nacht-zu-Nacht-Variabilität nicht zwangsläufig mit einer schlechteren schlafbezogenen Lebensqualität und erhöhter Tagesschläfrigkeit einhergehen muss, wie es vielleicht zu vermuten wäre. Diese Erkenntnis sollte bei der Beurteilung von Ergebnissen zukünftiger Studien berücksichtigt werden, wenn es um die Bewertung und den Vergleich von patientenbezogenen Ergebnissen verschiedener Teilnehmer mit unterschiedlich hoher Nacht-zu-Nacht-Variabilität bzw. Schweregrad geht.

Um die Frage zu beantworten, ob anhand vorbestehender Ausgangsmesswerte beziehungsweise Patientenparameter eine Aussage bezüglich der Vorhersagbarkeit erhöhter Nacht-zu-Nacht-Variabilität eines Patienten getroffen werden kann, wurden verschiedene Parameter diesbezüglich untersucht. So könnte man bei Patienten, die gefährdet sind bezüglich einer hohen Nacht-zu-Nacht-Variabilität, gezielt mehrere Messnächte etablieren, um eine verlässlichere Aussage über ihre Diagnose oder ihren Therapieverlauf zu erlangen.

Überraschenderweise konnten wir in der Ausgangsmessung lediglich bei schwerem OSAS eine Assoziation zu höherer Nacht-zu-Nacht-Variabilität finden. Je höher der AHI-Wert war, desto höher war auch die Differenz des AHI zwischen den Messnächten. In dieser Kohorte zeigte sich also eine höhere Nacht-zu-Nacht-Variabilität je höher der AHI bzw. der Schweregrad war. Ähnliche Ergebnisse wurden in der Vergangenheit veröffentlicht, bei denen ein ähnlicher Trend bei höhergradigem OSAS beobachtet wurde (Aarab et al., 2009; Bittencourt et al., 2001; Laing and Fichter, 2002). Somit kann die vorliegende Studie die Ergebnisse zu einer Assoziation zwischen dem OSAS Schweregrad und der Nacht-zu-Nacht-Variabilität bestätigen.

Unter Therapie mit 60% Protrusion hatten die leichtgradig Betroffenen eine höhere Nacht-zu-Nacht-Variabilität als die schwergradig Betroffenen. Unter 80% wiesen jedoch wieder

die schwergradig erkrankten Patienten eine höhere Variabilität zwischen den Nächten auf. Auch hier lässt sich der Effekt der Übertherapie bei 80% Vorschub vermuten, da die Werte eher wieder denen der Ausgangsmessungen ohne Therapie entsprechen.

Es lässt sich anhand dieser Studie jedoch vorerst keine Aussage zur Kausalität treffen. In den Ausgangsmessungen waren zwar Schwergradige vermehrt von hoher Nacht-zu-Nacht-Variabilität betroffen, ob die Reduktion dieser im Verlauf jedoch durch die Therapie an sich zurück geht oder aufgrund der Reduktion der Anzahl an schwergradig Betroffenen stattfindet, konnte zu diesem Zeitpunkt noch nicht analysiert werden.

Was jedoch aus den Ergebnissen an wichtiger Erkenntnis gewonnen werden kann, ist eine weitreichende Bedeutung bei der Auswertung von Messungen zur OSAS-Diagnosestellung und bei Therapieerfolgskontrollen im Sinne potentieller Fehldiagnosen und Fehlklassifikationen der Krankheitsschwere, besonders bei Ergebnissen, die aus Einzelmessungen gewonnen werden.

Zu differenzieren gilt es bei gemessener AHI-Reduktion zwischen tatsächlichem Therapieerfolg durch konsequentes Tragen der Unterkieferprotrusionsschiene mit adäquatem Protrusionsgrad und vermeintlichem Therapieerfolg durch eine hohe Nacht-zu-Nacht-Variabilität der Schlafparameter, beispielsweise durch unzureichendes Tragen der Schiene oder eine zu hoch gewählte Protrusion. Eine messbare Besserung der schlafapnoetypischen Parameter im Vergleich zur Vergleichsnacht vor Therapie könnte nämlich auch, bei schwerem OSAS dieser Studie nach mit erhöhter Wahrscheinlichkeit, Nacht-zu-Nacht-Variabilität assoziiert sein, bei gleichzeitig möglicherweise gar nicht angeschlagener Therapie oder nicht durchgeführter Therapie beispielsweise durch Incompliance. Somit besteht die Gefahr, ein Messergebnis fälschlicherweise als Therapieerfolg zu verzeichnen, besonders bei der Aufzeichnung von nur einer Messnacht. Es könnte demnach zur Fehleinschätzung des eigentlichen Krankheitsausmaßes und damit einem Unterschätzen von chronischer oder kumulativer Exposition gegenüber nächtlichem Sauerstoffdefizit und Schlafragmentierung kommen.

Generell geben diese Studienergebnisse jedoch den Hinweis darauf, dass die Messung unter Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene eher verlässlicher ist als die Messung ohne Therapie bzw. die Messung zur Diagnosestellung, sich also näher an dem tatsächlichen durchschnittlichen Krankheitsausmaß zum jeweiligen Zeitpunkt befindet. Wie auch in anderen Studien geschlussfolgert, sollte demnach bei der Beratung von Patienten zu möglichen Behandlungsmöglichkeiten, der Berichterstattung über Erfolge therapeutischer Interventionen und der Gestaltung wissenschaftlicher Forschung eine solche Variabilität berücksichtigt werden (Tschopp et al., 2021).

Der AHI im REM-Schlaf, der REM-Schlaf-Anteil und die REM-Schlafzeit sanken unter Therapie. Der REM bezogene AHI zeigte jedoch von Beginn, also auch in den Ausgangsmessungen schon eine gute Reproduzierbarkeit von Nacht zu Nacht, die unter Therapie sogar noch weiter stieg. Dies könnte ein Hinweis darauf sein, dass die Nacht-zu-Nacht-Variabilität eher nicht durch den REM bezogenen AHI gefördert wird.

Im Einklang mit vorherigen Studien konnte keine Assoziation zwischen Rückenlage-abhängigem OSAS und erhöhter Nacht-zu-Nacht-Variabilität nachgewiesen werden (Bliwise et al., 1991; Laing and Fichter, 2002).

In Übereinstimmung mit früheren Berichten fanden wir keinen Hinweis darauf, dass Übergewicht, das Geschlecht, eine vorausgegangene Weichgaumenoperationen oder PAP-Therapie in der Vergangenheit signifikante Determinanten für eine erhöhte Nacht-zu-Nacht-Variabilität sind (Bliwise et al., 1991; Prasad et al., 2016; Quan et al., 2002). Die Assoziation dieser Parameter mit der Nacht-zu-Nacht-Variabilität sind jedoch in dieser kleinen Stichprobe schwer zu analysieren und interpretieren, so dass eine nicht erfasste Einflussnahme nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann.

Zusätzlich konnte gezeigt werden, dass je höher das Lebensalter der Probanden war, desto höher waren der AHI und ODI auch unter Therapie und desto höher der FOSQ auch ohne Therapie. In Zusammenhang betrachtet wäre eine mögliche Erklärung dafür, dass in höherem Alter zwar tendenziell höhere Schweregrade erreicht werden, der Einfluss auf die schlafbezogene Lebensqualität jedoch weniger gravierend erscheinen. Eine Ursache könnten vermehrte Kompensationsmöglichkeiten sein wie z.B. die Möglichkeit für Mittagsschlaf etc. in fortgeschrittenem Alter, welche bedingt durch die Lebensumstände eher in höherem Alter zu Verfügung stehen und einen nächtlichen Schlafmangel in Teilen ausgleichen können.

Die Stärken dieser Studie sind das prospektive Design und die Nutzung eines Heimmonitorings auf Grundlage der peripheren arteriellen Tonometrie anstatt der Polysomnographie im Schlaflabor, um sowohl realistischere Ergebnisse zu Hause zu erzielen und um darüber hinaus einfachere Hygieneanforderungen, die u.a. während der COVID-Pandemie herrschten, erfüllen zu können (Levendowski et al., 2009). Es ist denkbar, wie auch andere Autoren zuvor betonten, dass wiederholte, nicht störende Messungen in der vertrauten Schlafumgebung eines Patienten ein vielversprechender Weg sind, um den Schlaf besser zu quantifizieren und obstruktive Schlafapnoe zu diagnostizieren (Tschopp et al., 2021). Nachteil dessen ist sicherlich die mangelnde Kontrolle bekannter Störfaktoren im ambulanten Setting, wie die Einnahme von Alkohol und Sedativa (Simou et al., 2018). Eine stärkere Verwendung solcher Mittel in den Messnächten könnte zu höheren RDI-Werten, Veränderungen in der Schlafarchitektur und einer größeren Variabilität zwischen den Studiennächten führen (Simou et al., 2018).

Die Verwendung von jeweils nicht mehr als 2 Messnächten zur Beurteilung der Variabilität wurde gewählt, da in bisherigen Studien kein Effekt auf die Nacht-zu-Nacht-Variabilität durch eine weitere Erhöhung der Anzahl der Messnächte nachgewiesen werden konnte (Prasad et al., 2016).

Einschränkungen bei der Interpretation der Daten, die für zukünftige Forschung berücksichtigt werden sollten, ergeben sich aus verschiedenen Gründen. Obwohl der AHI der klinische Goldstandard für diesen Zweck ist, sind seine Grenzen als Einzelwert bekannt (Berry et al., 2012). Ebenso werden in der Literatur verschiedene Grenzwerte z.B. für den AHI genutzt, was besonders bei der Vergleichbarkeit der Studien eine große Einschränkung darstellt (Roeder et al., 2020). Potentielle Überweisungs- und Selektionsverzerrungen können bestehen und somit sind die Ergebnisse dieser Studie möglicherweise nicht auf alle Populationen zu verallgemeinern, in denen eine Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene durchgeführt wird.

Die I-SLEEP-Studie, auf der dieses Satellitenprojekt basiert, wurde vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert (BMBF-Förderkennzeichen 13GW0276B). Die hier

vorgestellte Teilanalyse war nicht Teil der Förderung, so dass der Sponsor keinen Einfluss auf die Gestaltung oder Durchführung dieser Forschung hatte.

Die Fallserie wurde an einer kleinen Patientenkohorte durchgeführt. Grund dafür ist der anfängliche Proof-of-Concept-Ansatz der zugrundeliegenden I-SLEEP-Studie, die sich auf Veränderungen der oberen Atemwegsabmessungen konzentriert. Wegen dieses Konzeptcharakters und zusätzlich aufgrund des hohen gesundheitlichen Risikos, welches ein Therapieverzicht im Rahmen einer Studie bergen würde, war keine Kontrollgruppe geplant.

Um eine noch bessere Vergleichbarkeit zwischen Ausgangsmessungen und Therapiemessungen zu gewährleisten, hätte man auch die Ausgangsmessungen mit eingesetzter Zahnschiene bei 0% Protrusion einplanen können. Da die Ausgangsmessungen jedoch vor Zahnschienenherstellung aufgezeichnet wurden, da die Erstellung dieser Schiene eine gewisse Zeit in Anspruch nahm, war das in diesem Fall nicht praktikabel. Eine Verblindung der Probanden war aufgrund der Offensichtlichkeit des Therapiegerätes und dessen spürbarer Einstellung nicht durchführbar.

Der unerwartete Befund, dass eine 60% Protrusion zu einer größeren Verbesserung führte als eine 80% Protrusion, war nicht zwingend vorhersehbar. Mit unseren Daten und dem Befund eines dosisabhängigen Effekts könnten die Auswirkungen in einer randomisierten Studie abgeschätzt und die Gruppengrößen entsprechend geplant werden. Künftige Studien mit Randomisierung könnten weitere interessante Erkenntnisse liefern. Es lässt sich jedoch nicht mit Sicherheit ausschließen, dass der hier gesehene Trend mit dem Studiendesign zusammenhängt, da alle Probanden zunächst die 60% Messung vornahmen bevor die 80% Messung erfolgte. Insbesondere für patientenbezogene Ergebnisse könnten sich in einer randomisierten Crossover-Studie, die sich nicht auf 60 % Protrusion zuerst und 80 % Protrusion zuletzt beschränkt, andere Effekte zeigen.

Für eine Erweiterung des Studienkonzeptes in der Zukunft wäre die Verwendung kleinschrittigerer Protrusionsgrade wie zum Beispiel in 10% Schritten ab 50% Protrusion bis 90% denkbar, um eine detailliertere Auswertung bezüglich der Wirkung und des Umkehrpunktes, an dem die maximalen Vorteile der Protrusion erreicht sind und womöglich ins Gegenteil umschlagen, vornehmen zu können. So ließe sich auch die Frage beantworten, bis zu welchem Protrusionsgrad und ob die Verbesserung des AHI proportional zur Erhöhung des Unterkiefervorschubs ist.

Letztendlich beobachteten wir eine gleichmäßige Verteilung der fehlenden Werte und Messungen über die drei Messzeitpunkte hinweg, ohne dass es im Verlauf der Therapie zu einem signifikanten Verlust von Teilnehmern kam. Es gab keine nennenswerten Abbrüche oder erhöhte Abwesenheiten in Abhängigkeit vom Grad der Protrusion. Heute gibt es jedoch Unterkieferprotrusionsschienen-Anwendungen, die den Gebrauch bzw. die Therapietreue bewerten oder, was für die Bewertung der nächtlichen Variabilität noch interessanter ist, einen Atemstörungsindex pro nächtlichem Gebrauch des MAD berechnen (Pépin et al., 2020). Diese Konzepte waren zu Beginn unserer Studie noch zu experimentell, bieten aber neue Möglichkeiten für mehr Erkenntnisse über die Nacht-zu-Nacht-Variabilität in der Therapie mit einer Unterkieferprotrusionsschiene.

Des Weiteren gilt es zu diskutieren, welcher Wert einen passenden Parameter für die Nacht-zu-Nacht-Variabilität darstellt, der eventuell auch studienübergreifend verwendet

werden kann, um Vergleichbarkeit zu schaffen. In Ermangelung eines solchen Parameters wurden hier mehrere Rechenansätze verwendet, gegenübergestellt und miteinander verglichen.

Weiterhin wäre klinisch interessant und relevant, ob eine erhöhte Nacht-zu-Nacht-Variabilität Einfluss auf das Risiko der Entstehung kardiovaskulärer Erkrankungen ausübt, die bekanntermaßen als häufige Folge eines unzureichend therapierten OSAS im Gespräch sind. Somit hätte die Variabilität zwischen den Nächten nicht nur eine Konsequenz für die Therapiebeurteilung, sondern auch direkt für das Outcome des Patienten (O'Connor et al., 2009). Erste Studien diesbezüglich haben bereits stattgefunden (Lechat et al., 2023a).

Prospektive Studien werden weiterhin benötigt, um die Einflussfaktoren und die klinische Bedeutung möglicher langfristiger gesundheitlicher Auswirkungen der Nacht-zu-Nacht Variabilität beim OSAS besser zu verstehen.

5. Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom ist die schlafbezogene Atmungsstörung mit der höchsten Inzidenz (Benjafiel et al., 2019). Der Pathomechanismus der Erkrankung kann zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen, weshalb die sichere Diagnose und rechtzeitige Behandlung dieser Patienten für die Erhaltung ihrer Lebensqualität sehr wichtig ist (DGSM, 2017). Die Unterkieferprotrusionsschiene ist eine gut etablierte Behandlungsoption für das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Die Schienen werden vorzugsweise für Patienten mit leichtem bis mittelschwerem OSAS in Betracht gezogen. Bei diesen wurde in der Vergangenheit eine höhere Nacht-zu-Nacht-Variabilität beschrieben (Prasad et al., 2016; Stöberl et al., 2017).

Ziel dieser Studie war es, den Behandlungseffekt der Unterkieferprotrusionsschiene auf die Nacht-zu-Nacht-Variabilität unter Berücksichtigung verschiedener Protrusionsgrade und patientenbezogener Ergebnisse zu bestimmen, da eine erhöhte Nacht-zu-Nacht-Variabilität negative Auswirkungen auf das Patienten Outcome haben könnte.

Hierfür wurde eine prospektive Kohortenanalyse von Patienten vor Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene und mit 60% und 80% der maximalen Unterkieferprotrusion durchgeführt. Die Schlafparameter wurden dabei mit einem Heimschlafstest in jeweils zwei aufeinanderfolgenden Nächten gemessen. Die Messung der patientenbezogenen Ergebnisse umfasste die Epworth Sleepiness Scale (ESS) und die schlafbezogene Lebensqualität (FOSQ).

Untersucht wurde eine Kohorte von 20 Patienten mit leichtem Übergewicht (Body-Mass-Index 27,1 (Interquartilsabstand (IQA) 16,3) kg/m²), einem überwiegend leichtem bis mittelschwerem OSAS (Apnoe-Hypopnoe-Index/AHI 18,3 (IQA 17,7) /h) und erhöhtem ESS von 12,5 (IQA 8,0). Bei 60%, nicht aber bei 80% Protrusion, reduzierte sich der AHI relevant auf 11,2 (IQA 5,5) /h bzw. 12,9 (IQA 18,0) /h ($p=0,01$ bzw. $p=0,32$). Der ESS verbesserte sich auf 8,0 (IQA 10,0) Punkte bzw. 10 (IQA 9,0) unter Therapie. Die Untersuchung der Ergebnisse der Nacht-zu-Nacht-Variabilität des AHI lässt in dieser Studie eine reduzierte Nacht-zu-Nacht-Variabilität in den Therapiemessungen, abhängig vom Grad der Protrusion, im Vergleich zu den Ausgangsmessungen erkennen. Der Median der AHI-Differenzen als Parameter für die Nacht-zu-Nacht-Variabilität zwischen den beiden Nächten bei Baseline, 60 % und 80 % Protrusion verringerte sich von 4,8 auf 3,1 bzw. 4,0. Diese Werte stehen im Einklang mit den Ergebnissen der Bland-Altman-Analyse. Die Veränderungen patientenbezogener Ergebnisse, gemessen am FOSQ und ESS, werden nicht sichtbar von der Nacht-zu-Nacht-Variabilität beeinflusst, sondern von den allgemeinen Veränderungen des OSAS. Eine höhere Nacht-zu-Nacht-Variabilität zu Beginn der Studie war mit schwerem OSAS assoziiert ($p=0,02$), nicht jedoch mit dem Geschlecht, Übergewicht oder dem Status nach Tonsillektomie.

Was aus den Ergebnissen an wichtiger Erkenntnis gewonnen werden kann, ist eine weitreichende Bedeutung für potentielle Fehldiagnosen, Fehlklassifikation der Krankheitsschwere und für die Auswertung von Therapieerfolgskontrollen. Es gilt, bei einer Therapieerfolgskontrolle zwischen tatsächlichem Therapieerfolg durch konsequentes Tragen der Unterkieferprotrusionsschiene mit adäquatem Protrusionsgrad und vermeintlichem Therapieerfolg durch eine hohe Nacht-zu-Nacht-Variabilität der Schlafparameter durch beispielsweise Incompliance beim Tragen der Schiene oder eine zu hoch gewählte Protrusion zu differenzieren. Generell geben diese Studienergebnisse den Hinweis darauf, dass die Messung unter Therapie mit der Unterkieferprotrusionsschiene grundsätzlich eher verlässlicher ist als die Messung ohne Therapie bei Diagnosestellung, sich also näher an dem tatsächlichen durchschnittlichen Krankheitsausmaß zum jeweiligen Zeitpunkt befindet.

Dass eine erhöhte Nacht-zu-Nacht-Variabilität nicht zwangsläufig mit einer schlechteren schlafbezogenen Lebensqualität und erhöhter Tagesschläfrigkeit einhergehen muss, sondern dass diese vor allen Dingen von allgemeinen OSAS-Veränderungen abhängen, könnte man sich in zukünftigen Studien zu Nutze machen, wenn es um die Bewertung und den Vergleich von patientenbezogenen Ergebnissen verschiedener Teilnehmer mit unterschiedlich hoher Nacht-zu-Nacht-Variabilität bzw. Schweregrad geht.

6. Literaturverzeichnis

- Aarab, G., Lobbezoo, F., Hamburger, H.L., Naeije, M., 2009. Variability in the Apnea-Hypopnea Index and Its Consequences for Diagnosis and Therapy Evaluation. *Respiration* 77, 32–37. <https://doi.org/10.1159/000167790>
- American Academy of Sleep Medicine (Ed.), 2014. International classification of sleep disorders, 3. ed. ed. American Acad. of Sleep Medicine, Darien, Ill.
- Arzt, M., 2020. Update – schlafbezogene Atmungsstörungen. *Somnologie* 24, 28–38. <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00239-8>
- Aurora, R.N., Punjabi, N.M., 2013. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir. Med.* 1, 329–338. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(13\)70039-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(13)70039-0)
- Banhiran, W., Assanasen, P., Nopmaneejumrudlers, C., Nujchanart, N., Srechareon, W., Chongkolwatana, C., Metheetrairut, C., 2018. Adjustable thermoplastic oral appliance versus positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope* 128, 516–522. <https://doi.org/10.1002/lary.26753>
- Bartolucci, M.L., Bortolotti, F., Raffaelli, E., D’Antò, V., Michelotti, A., Alessandri Bonetti, G., 2016. The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. *Sleep Breath.* 20, 911–919. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1307-7>
- Benjafield, A.V., Ayas, N.T., Eastwood, P.R., Heinzer, R., Ip, M.S.M., Morrell, M.J., Nunez, C.M., Patel, S.R., Penzel, T., Pépin, J.-L., Peppard, P.E., Sinha, S., Tufik, S., Valentine, K., Malhotra, A., 2019. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir. Med.* 7, 687–698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
- Berry, R.B., Budhiraja, R., Gottlieb, D.J., Gozal, D., Iber, C., Kapur, V.K., Marcus, C.L., Mehra, R., Parthasarathy, S., Quan, S.F., Redline, S., Strohl, K.P., Ward, S.L.D., Tangredi, M.M., 2012. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 8, 597–619. <https://doi.org/10.5664/jcsm.2172>
- Bittencourt, L.R., Suchecki, D., Tufik, S., Peres, C., Togeiro, S.M., Bagnato, M.C., Nery, L.E., 2001. The variability of the apnoea-hypopnoea index. *J. Sleep Res.* 10, 245–251. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00255.x>
- Bland, J.M., Altman, D.G., 1990. A note on the use of the intraclass correlation coefficient in the evaluation of agreement between two methods of measurement. *Comput. Biol. Med.* 20, 337–340. [https://doi.org/10.1016/0010-4825\(90\)90013-f](https://doi.org/10.1016/0010-4825(90)90013-f)
- Bliwise, D.L., Benkert, R.E., Ingham, R.H., 1991. Factors associated with nightly variability in sleep-disordered breathing in the elderly. *Chest* 100, 973–976. <https://doi.org/10.1378/chest.100.4.973>

- Bratton, D.J., Gaisl, T., Schlatter, C., Kohler, M., 2015. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir. Med.* 3, 869–878. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00416-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00416-6)
- Browaldh, N., Nerfeldt, P., Lysdahl, M., Bring, J., Friberg, D., 2013. SKUP3 randomised controlled trial: polysomnographic results after uvulopalatopharyngoplasty in selected patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 68, 846–853. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2012-202610>
- Caples, S.M., Rowley, J.A., Prinsell, J.R., Pallanch, J.F., Elamin, M.B., Katz, S.G., Harwick, J.D., 2010. Surgical Modifications of the Upper Airway for Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep* 33, 1396–1407.
- Cartwright, R.D., 1984. Effect of sleep position on sleep apnea severity. *Sleep* 7, 110–114. <https://doi.org/10.1093/sleep/7.2.110>
- Curcio, G., Ferrara, M., Piergianni, A., Fratello, F., De Gennaro, L., 2004. Paradoxes of the first-night effect: a quantitative analysis of antero-posterior EEG topography. *Clin. Neurophysiol.* 115, 1178–1188. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.12.018>
- Deutsche Gesellschaft für Zahn-, Mund- und Kieferheilkunde e.V., 2021. S1-Leitlinie Die Unterkieferprotrusionsschiene (UPS): Anwendung in der zahnärztlichen Schlafmedizin beim Erwachsenen.
- DGSM, 2017. S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“.
- Doff, M.H.J., Finnema, K.J., Hoekema, A., Wijkstra, P.J., de Bont, L.G.M., Stegenga, B., 2013. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects. *Clin. Oral Investig.* 17, 475–482. <https://doi.org/10.1007/s00784-012-0737-x>
- Doff, M.H.J., Veldhuis, S.K.B., Hoekema, A., Slater, J.J.R.H., Wijkstra, P.J., de Bont, L.G.M., Stegenga, B., 2012. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on temporomandibular side effects. *Clin. Oral Investig.* 16, 689–697. <https://doi.org/10.1007/s00784-011-0555-6>
- Dong, J.-Y., Zhang, Y.-H., Qin, L.-Q., 2013. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 229, 489–495. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2013.04.026>
- Engleman, H.M., Wild, M.R., 2003. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med. Rev.* 7, 81–99. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0197>
- Epstein, L.J., Kristo, D., Strollo, P.J., Friedman, N., Malhotra, A., Patil, S.P., Ramar, K., Rogers, R., Schwab, R.J., Weaver, E.M., Weinstein, M.D., Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine, 2009. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 5, 263–276.

Fan, Y., Dong, J., Tian, L., Inthavong, K., Tu, J., 2020. Numerical and Experimental Analysis of Inhalation Airflow Dynamics in a Human Pharyngeal Airway. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 17. <https://doi.org/10.3390/ijerph17051556>

Fava, C., Dorigoni, S., Dalle Vedove, F., Danese, E., Montagnana, M., Guidi, G.C., Narkiewicz, K., Minuz, P., 2014. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest* 145, 762–771. <https://doi.org/10.1378/chest.13-1115>

Fietze, I., Laharnar, N., Obst, A., Ewert, R., Felix, S.B., Garcia, C., Gläser, S., Glos, M., Schmidt, C.O., Stubbe, B., Völzke, H., Zimmermann, S., Penzel, T., 2019. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences – Results of SHIP-Trend. *J. Sleep Res.* 28, e12770. <https://doi.org/10.1111/jsr.12770>

Gemeinsamer Bundesausschuss, 2021. Bekanntmachung eines Beschlusses des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Behandlungsrichtlinien: Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe vom: 06.05.2021 [WWW Document]. URL <https://www.bundesanzeiger.de/pub/de/amtliche-veroeffentlichung?3> (accessed 9.9.23).

Gemeinsamer Bundesausschuss, 2020. Beschluss des Gemeinsamen Bundesausschusses über eine Änderung der Richtlinie Methoden vertragsärztliche Versorgung: Unterkieferprotrusionsschiene bei obstruktiver Schlafapnoe [WWW Document]. URL https://www.g-ba.de/downloads/39-261-4576/2020-11-20_MVV-RL_Unterkieferprotrusionsschiene-OSA_BAnz.pdf (accessed 2.20.22).

George, C.F., Smiley, A., 1999. Sleep apnea & automobile crashes. *Sleep* 22, 790–795.

Gerlach, M., Sanner, B., 2017. [Guidelines in Practice: The New S3 Guideline “Sleeping Disorders - Sleep-Related Abnormal Breathing”]. *Laryngorhinootologie*. 96, 685–690. <https://doi.org/10.1055/s-0043-114750>

Gottlieb, D.J., Yenokyan, G., Newman, A.B., O’Connor, G.T., Punjabi, N.M., Quan, S.F., Redline, S., Resnick, H.E., Tong, E.K., Diener-West, M., Shahar, E., 2010. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation* 122, 352–360. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.901801>

Gurumurthy, P., Hagen, C., Ulloa, P., Koch, M.A., Buzug, T.M., 2017. Session 53. Modelling and simulation IV. *Biomed. Eng. Biomed. Tech.* 62. <https://doi.org/10.1515/bmt-2017-5096>

Guven, S.F., Ciftci, B., Lakadamyali, H., Ciftci, T.U., 2013. The high dependency of supine position in obstructive sleep apnea. *Saudi Med. J.* 34, 147–152.

Haba-Rubio, J., Janssens, J.-P., Rochat, T., Sforza, E., 2005. Rapid Eye Movement-Related Disordered Breathing. *Chest* 128, 3350–3357. <https://doi.org/10.1378/chest.128.5.3350>

Hauri, P.J., Olmstead, E.M., 1989. Reverse first night effect in insomnia. *Sleep* 12, 97–105. <https://doi.org/10.1093/sleep/12.2.97>

- Hedner, J., White, D.P., Malhotra, A., Herscovici, S., Pittman, S.D., Zou, D., Grote, L., Pillar, G., 2011. Sleep Staging Based on Autonomic Signals: A Multi-Center Validation Study. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 7, 301–306. <https://doi.org/10.5664/JCSM.1078>
- Hoekema, A., 2006. Efficacy and comorbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review and preliminary results of a randomized trial. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 10, 102–103. <https://doi.org/10.1007/s11325-005-0048-4>
- Holty, J.-E.C., Guilleminault, C., 2010. Maxillomandibular advancement for the treatment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med. Rev.* 14, 287–297. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2009.11.003>
- IQWiG, 2020. Mandibular advancement device in mild to moderate obstructive sleep apnoea in adults: IQWiG Reports – Commission No. N18-03, Institute for Quality and Efficiency in Health Care: Extracts. Institute for Quality and Efficiency in Health Care (IQWiG), Cologne (Germany).
- Johns, M., Hocking, B., 1997. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep* 20, 844–849. <https://doi.org/10.1093/sleep/20.10.844>
- Johns, M.W., 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540–545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
- Kapur, V.K., Auckley, D.H., Chowdhuri, S., Kuhlmann, D.C., Mehra, R., Ramar, K., Harrod, C.G., 2017. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 13, 479–504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- Kastoer, C., Dieltjens, M., Oorts, E., Hamans, E., Braem, M.J., Van de Heyning, P.H., Vanderveken, O.M., 2016. The Use of Remotely Controlled Mandibular Positioner as a Predictive Screening Tool for Mandibular Advancement Device Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea through Single-Night Progressive Titration of the Mandible: A Systematic Review. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 12, 1411–1421. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6202>
- Kenny, P.P., Christine, G.G., David, J.T., 2007. A comparison of polysomnography and the WatchPAT in the diagnosis of obstructive sleep apnea. *Otolaryngol. Neck Surg.* 137, 665–668. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.03.015>
- Kohler, M., Stoewhas, A.-C., Ayers, L., Senn, O., Bloch, K.E., Russi, E.W., Stradling, J.R., 2011. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 184, 1192–1199. <https://doi.org/10.1164/rccm.201106-0964OC>

Koo, B.B., Dostal, J., Ioachimescu, O., Budur, K., 2008. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 12, 259–264.

<https://doi.org/10.1007/s11325-007-0161-7>

Kreft, L., Mohr, N., Seele, S., Grünberg, D., Hagen, C., Ibbeken, A.J., Zell, F., Steffen, A., Papenfuß, G.S., Frydrychowicz, A., Kirstein, U., Hakim, S.G., Buzug, T.M., 2024. Pilot analysis of MAGNETIC RESONANCE IMAGING-based contributors to patient-centred optimization of mandibular advancement devices in obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* e14382. <https://doi.org/10.1111/jsr.14382>

Laing, U., Fichter, J., 2002. [Screening measurements for sleep apnea: is a single measurement enough?]. *Pneumol. Stuttg. Ger.* 56, 673–678. <https://doi.org/10.1055/s-2002-35551>

Le Bon, O., Staner, L., Hoffmann, G., Dramaix, M., San Sebastian, I., Murphy, J.R., Kentos, M., Pelc, I., Linkowski, P., 2001. The first-night effect may last more than one night. *J. Psychiatr. Res.* 35, 165–172. [https://doi.org/10.1016/S0022-3956\(01\)00019-X](https://doi.org/10.1016/S0022-3956(01)00019-X)

Lechat, B., Loffler, K.A., Reynolds, A.C., Naik, G., Vakulin, A., Jennings, G., Escourrou, P., McEvoy, R.D., Adams, R.J., Catcheside, P.G., Eckert, D.J., 2023a. High night-to-night variability in sleep apnea severity is associated with uncontrolled hypertension. *Npj Digit. Med.* 6, 1–8. <https://doi.org/10.1038/s41746-023-00801-2>

Lechat, B., Scott, H., Manners, J., Adams, R., Proctor, S., Mukherjee, S., Catcheside, P., Eckert, D.J., Vakulin, A., Reynolds, A.C., 2023b. Multi-night measurement for diagnosis and simplified monitoring of obstructive sleep apnoea. *Sleep Med. Rev.* 72, 101843. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2023.101843>

Lee-Chiong, T. (Ed.), 2005. *Sleep: A Comprehensive Handbook: Lee-Chiong/Sleep: A Comprehensive Handbook.* John Wiley & Sons, Inc., Hoboken, NJ, USA. <https://doi.org/10.1002/0471751723>

Levendowski, D., Steward, D., Woodson, B.T., Olmstead, R., Popovic, D., Westbrook, P., 2009. The impact of obstructive sleep apnea variability measured in-lab versus in-home on sample size calculations. *Int. Arch. Med.* 2, 2. <https://doi.org/10.1186/1755-7682-2-2>

Li, W., Xiao, L., Hu, J., 2013. The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respir. Care* 58, 1184–1195. <https://doi.org/10.4187/respcare.02245>

Loke, Y.K., Brown, J.W.L., Kwok, C.S., Niruban, A., Myint, P.K., 2012. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ. Cardiovasc. Qual. Outcomes* 5, 720–728. <https://doi.org/10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783>

Madbouly, E.M., Nadeem, R., Nida, M., Molnar, J., Aggarwal, S., Loomba, R., 2014. The role of severity of obstructive sleep apnea measured by apnea-hypopnea index in predicting compliance with pressure therapy, a meta-analysis. *Am. J. Ther.* 21, 260–264. <https://doi.org/10.1097/MJT.0b013e318249a09d>

Marin, J.M., Agusti, A., Villar, I., Forner, M., Nieto, D., Carrizo, S.J., Barbé, F., Vicente, E., Wei, Y., Nieto, F.J., Jelic, S., 2012. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA* 307, 2169–2176.

<https://doi.org/10.1001/jama.2012.3418>

Mayer, G., Arzt, M., Braumann, B., Ficker, J.H., Fietze, I., Frohnhofen, H., Galetke, W., Maurer, J.T., Orth, M., Penzel, T., Pistner, H., Randerath, W., Rösslein, M., Sitter, H., Stuck, B.A., 2017. German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter “Sleep-Related Breathing Disorders in Adults,” short version. *Somnologie* 21, 290–301.

<https://doi.org/10.1007/s11818-017-0136-2>

McCall, C., McCall, W.V., 2012. Objective vs. Subjective Measurements of Sleep in Depressed Insomniacs: First Night Effect or Reverse First Night Effect? *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 8, 59–65. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1664>

Naismith, S.L., Winter, V.R., Hickie, I.B., Cistulli, P.A., 2005. Effect of Oral Appliance Therapy on Neurobehavioral Functioning In Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *J. Clin. Sleep Med.* 01, 374–380. <https://doi.org/10.5664/jcsm.26365>

Newell, J., Mairesse, O., Verbanck, P., Neu, D., 2012. Is a one-night stay in the lab really enough to conclude? First-night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry Res.* 200, 795–801.

<https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.07.045>

Nilius, G., Franke, K.J., Domanski, U., Schroeder, M., Ruhle, K.H., 2016. Effect of APAP and heated humidification with a heated breathing tube on adherence, quality of life, and nasopharyngeal complaints. *Sleep Breath. Schlaf Atm.* 20, 43–49.

<https://doi.org/10.1007/s11325-015-1182-2>

O’connor, C., Thornley, K.S., Hanly, P.J., 2000. Gender Differences in the Polysomnographic Features of Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 161, 1465–1472. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.161.5.9904121>

O’Connor, G.T., Caffo, B., Newman, A.B., Quan, S.F., Rapoport, D.M., Redline, S., Resnick, H.E., Samet, J., Shahar, E., 2009. Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 179, 1159–1164. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1809OC>

Oksenberg, A., Arons, E., Radwan, H., Silverberg, D.S., 1997. Positional vs Nonpositional Obstructive Sleep Apnea Patients: Anthropomorphic, Nocturnal Polysomnographic and Multiple Sleep Latency Test Data. *Chest* 112, 629–639.

<https://doi.org/10.1378/chest.112.3.629>

Pedrosa, R.P., Drager, L.F., Gonzaga, C.C., Sousa, M.G., de Paula, L.K.G., Amaro, A.C.S., Amodeo, C., Bortolotto, L.A., Krieger, E.M., Bradley, T.D., Lorenzi-Filho, G., 2011. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertens. Dallas Tex* 1979 58, 811–817.

<https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>

- Pépin, J.-L., Letesson, C., Le-Dong, N.N., Dedave, A., Denison, S., Cuthbert, V., Martinot, J.-B., Gozal, D., 2020. Assessment of Mandibular Movement Monitoring With Machine Learning Analysis for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Netw. Open* 3, e1919657. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2019.19657>
- Petri, N., Svanholt, P., Solow, B., Wildschjødtz, G., Winkel, P., 2008. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J. Sleep Res.* 17, 221–229. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.2008.00645.x>
- Phillips, C.L., Grunstein, R.R., Darendeliler, M.A., Mihailidou, A.S., Srinivasan, V.K., Yee, B.J., Marks, G.B., Cistulli, P.A., 2013. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 187, 879–887. <https://doi.org/10.1164/rccm.201212-2223OC>
- Pietzsch, J.B., Richter, A.-K., Randerath, W., Steffen, A., Liu, S., Geisler, B.P., Wasem, J., Biermann-Stallwitz, J., 2019. Clinical and Economic Benefits of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a European Setting. *Respir. Int. Rev. Thorac. Dis.* 98, 38–47. <https://doi.org/10.1159/000497101>
- Pirklbauer, K., Russmueller, G., Stiebellehner, L., Nell, C., Sinko, K., Millesi, G., Klug, C., 2011. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *J. Oral Maxillofac. Surg. Off. J. Am. Assoc. Oral Maxillofac. Surg.* 69, e165-176. <https://doi.org/10.1016/j.joms.2011.01.038>
- Prasad, B., Usmani, S., Steffen, A.D., Van Dongen, H.P.A., Pack, F.M., Strakovsky, I., Staley, B., Dinges, D., Maislin, G., Pack, A.I., Weaver, T.E., 2016. Short-Term Variability in Apnea-Hypopnea Index during Extended Home Portable Monitoring. *J. Clin. Sleep Med.* 12, 855–863. <https://doi.org/10.5664/jcsm.5886>
- Punjabi, N.M., 2008. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.* 5, 136–143. <https://doi.org/10.1513/pats.200709-155MG>
- Punjabi, N.M., Newman, A.B., Young, T.B., Resnick, H.E., Sanders, M.H., 2008. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: an outcome-based definition of hypopneas. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 177, 1150–1155. <https://doi.org/10.1164/rccm.200712-1884OC>
- Punjabi, N.M., Patil, S., Crainiceanu, C., Aurora, R.N., 2020. Variability and Misclassification of Sleep Apnea Severity Based on Multi-Night Testing. *Chest* 158, 365–373. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.01.039>
- Quan, S.F., Griswold, M.E., Iber, C., Nieto, F.J., Rapoport, D.M., Redline, S., Sanders, M., Young, T., 2002. Short-Term Variability of Respiration and Sleep During Unattended Nonlaboratory Polysomnography—The Sleep Heart Health Study. *Sleep* 25, 8–14. <https://doi.org/10.1093/sleep/25.8.8>
- Qureshi, W.T., Nasir, U.B., Alqalyoobi, S., O’Neal, W.T., Mawri, S., Sabbagh, S., Soliman, E.Z., Al-Mallah, M.H., 2015. Meta-Analysis of Continuous Positive Airway Pressure as a Therapy of Atrial Fibrillation in Obstructive Sleep Apnea. *Am. J. Cardiol.* 116, 1767–1773. <https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2015.08.046>

Rechtschaffen, A., Kales, A., University of California, L.A., Brain Information Service, National Institute of Neurological Diseases and Blindness (U.S.), 1968. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. United States Government Printing Office, Washington, DC.

Remmers, J.E., deGroot, W.J., Sauerland, E.K., Anch, A.M., 1978. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J. Appl. Physiol.* 44, 931–938. <https://doi.org/10.1152/jappl.1978.44.6.931>

Resta, O., Carpagnano, G.E., Lacedonia, D., Gioia, G.D., Giliberti, T., Stefano, A., Bonfitto, P., 2005. Gender difference in sleep profile of severely obese patients with obstructive sleep apnea (OSA). *Respir. Med.* 99, 91–96. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2004.05.014>

Roeder, M., Bradicich, M., Schwarz, E.I., Thiel, S., Gaisl, T., Held, U., Kohler, M., 2020. Night-to-night variability of respiratory events in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Thorax* 75, 1095–1102. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214544>

Ruehland, W.R., Rochford, P.D., O'Donoghue, F.J., Pierce, R.J., Singh, P., Thornton, A.T., 2009. The New AASM Criteria for Scoring Hypopneas: Impact on the Apnea Hypopnea Index. *Sleep* 32, 150–157. <https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.150>

Sauter, C., Popp, R., Danker-Hopfe, H., Büttner, A., Wilhelm, B., Binder, R., Böhning, W., Weeß, H.-G., and the Vigilance Task Group of the German Sleep Research Society, 2007. Normative values of the German Epworth Sleepiness Scale: Results from a multicenter study. *Somnologie - Schlaforschung Schlafmed.* 11, 272–278. <https://doi.org/10.1007/s11818-007-0322-8>

Schneider, H., Schaub, C.D., Chen, C.A., Andreoni, K.A., Schwartz, A.R., Smith, P.L., Robotham, J.L., O'Donnell, C.P., 2000. Effects of arousal and sleep state on systemic and pulmonary hemodynamics in obstructive apnea. *J. Appl. Physiol. Bethesda Md* 1985 88, 1084–1092. <https://doi.org/10.1152/jappl.2000.88.3.1084>

Sforza, E., Roche, F., Chapelle, C., Pichot, V., 2019. Internight Variability of Apnea-Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea Using Ambulatory Polysomnography. *Front. Physiol.* 10, 849. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00849>

Shaw, J.E., Punjabi, N.M., Wilding, J.P., Alberti, K.G.M.M., Zimmet, P.Z., International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention, 2008. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res. Clin. Pract.* 81, 2–12. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2008.04.025>

Sher, A.E., Schechtman, K.B., Piccirillo, J.F., 1996. The Efficacy of Surgical Modifications of the Upper Airway in Adults With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep* 19, 156–177. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.2.156>

Simou, E., Britton, J., Leonardi-Bee, J., 2018. Alcohol and the risk of sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med.* 42, 38–46. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.005>

Skinner, M.A., Kingshott, R.N., Filsell, S., Taylor, D.R., 2008. Efficacy of the “tennis ball technique” versus nCPAP in the management of position-dependent obstructive sleep apnoea syndrome. *Respirol. Carlton Vic* 13, 708–715. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2008.01328.x>

Somers, V.K., White, D.P., Amin, R., Abraham, W.T., Costa, F., Culebras, A., Daniels, S., Floras, J.S., Hunt, C.E., Olson, L.J., Pickering, T.G., Russell, R., Woo, M., Young, T., 2008. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *J. Am. Coll. Cardiol.* 52, 686–717. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2008.05.002>

Steffen, A., Heiser, C., Galetke, W., Herkenrath, S.-D., Maurer, J.T., Günther, E., Stuck, B.A., Woehrle, H., Löhler, J., Randerath, W., 2022. Hypoglossal nerve stimulation for obstructive sleep apnea: updated position paper of the German Society of Oto-Rhino-Laryngology, Head and Neck Surgery. *Eur. Arch. Oto-Rhino-Laryngol. Off. J. Eur. Fed. Oto-Rhino-Laryngol. Soc. EUFOS Affil. Ger. Soc. Oto-Rhino-Laryngol. - Head Neck Surg.* 279, 61–66. <https://doi.org/10.1007/s00405-021-06902-6>

Stöberl, A.S., Schwarz, E.I., Haile, S.R., Turnbull, C.D., Rossi, V.A., Kohler, M., 2017. Night-to-night variability of obstructive sleep apnea. *J. Sleep Res.* 26, 782–788. <https://doi.org/10.1111/jsr.12558>

Stuck, B.A., Arzt, M., Fietze, I., Galetke, W., Hein, H., Heiser, C., Herkenrath, S.D., Hofauer, B., Maurer, J.T., Mayer, G., Orth, M., Penzel, T., Randerath, W., Sommer, J.U., Steffen, A., Wiater, A., 2020. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen: AWMF-Registernummer 063-001 – Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM). *Somnologie* 24, 176–208. <https://doi.org/10.1007/s11818-020-00257-6>

Su, C.-S., Liu, K.-T., Panjapornpon, K., Andrews, N., Foldvary-Schaefer, N., 2012. Functional outcomes in patients with REM-related obstructive sleep apnea treated with positive airway pressure therapy. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 8, 243–247. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1902>

Sutherland, K., Vanderveken, O.M., Tsuda, H., Marklund, M., Gagnadoux, F., Kushida, C.A., Cistulli, P.A., 2014. Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 10, 215–227. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3460>

Tamaki, M., Nittono, H., Hayashi, M., Hori, T., 2005. Examination of the first-night effect during the sleep-onset period. *Sleep* 28, 195–202. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.2.195>

Tschopp, S., Wimmer, W., Caversaccio, M., Borner, U., Tschopp, K., 2021. Night-to-night variability in obstructive sleep apnea using peripheral arterial tonometry: a case for multiple night testing. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* <https://doi.org/10.5664/jcsm.9300>

- Veasey, S.C., Davis, C.W., Fenik, P., Zhan, G., Hsu, Y.-J., Pratico, D., Gow, A., 2004. Long-term intermittent hypoxia in mice: protracted hypersomnolence with oxidative injury to sleep-wake brain regions. *Sleep* 27, 194–201. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.2.194>
- Verse, T., de la Chaux, R., Dreher, A., Fischer, Y., Grundmann, T., Hecksteden, K., Hörmann, K., Hohenhorst, W., Ilgen, F., Kühnel, T., Mahl, N., Maurer, J., Pirsig, W., Roth, B., Siegert, R., Stuck, B., 2007. Leitlinie: Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. *Laryngo-Rhino-Otol.* 87, 192–204. <https://doi.org/10.1055/s-2007-966213>
- Vicini, C., Dallan, I., Campanini, A., De Vito, A., Barbanti, F., Giorgiomarrano, G., Bosi, M., Plazzi, G., Provini, F., Lugaresi, E., 2010. Surgery vs ventilation in adult severe obstructive sleep apnea syndrome. *Am. J. Otolaryngol.* 31, 14–20. <https://doi.org/10.1016/j.amjoto.2008.09.002>
- Völzke, H., 2012. Study of Health in Pomerania (SHIP). *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung - Gesundheitsschutz* 55, 790–794. <https://doi.org/10.1007/s00103-012-1483-6>
- Walia, H.K., Thompson, N.R., Katzan, I., Foldvary-Schaefer, N., Moul, D.E., Mehra, R., 2017. Impact of Sleep-Disordered Breathing Treatment on Quality of Life Measures in a Large Clinic-Based Cohort. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 13, 1255–1263. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6792>
- Weaver, T.E., Laizner, A.M., Evans, L.K., Maislin, G., Chugh, D.K., Lyon, K., Smith, P.L., Schwartz, A.R., Redline, S., Pack, A.I., Dinges, D.F., 1997. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep* 20, 835–843.
- Weaver, T.E., Maislin, G., Dinges, D.F., Bloxham, T., George, C.F.P., Greenberg, H., Kader, G., Mahowald, M., Younger, J., Pack, A.I., 2007. Relationship Between Hours of CPAP Use and Achieving Normal Levels of Sleepiness and Daily Functioning. *Sleep* 30, 711–719.
- Weaver, T.E., Mancini, C., Maislin, G., Cater, J., Staley, B., Landis, J.R., Ferguson, K.A., George, C.F.P., Schulman, D.A., Greenberg, H., Rapoport, D.M., Walsleben, J.A., Lee-Chiong, T., Gurubhagavatula, I., Kuna, S.T., 2012. Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 186, 677–683. <https://doi.org/10.1164/rccm.201202-0200OC>
- Wolkove, N., Baltzan, M., Kamel, H., Dabrusin, R., Palayew, M., 2008. Long-term compliance with continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Can. Respir. J.* 15, 365–369. <https://doi.org/10.1155/2008/534372>
- Yalamanchali, S., Farajian, V., Hamilton, C., Pott, T.R., Samuelson, C.G., Friedman, M., 2013. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea by Peripheral Arterial Tonometry: Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol. Neck Surg.* 139, 1343. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2013.5338>
- Yalciner, G., Babademez, M.A., Gul, F., 2017. Association of sleep time in supine position with apnea-hypopnea index as evidenced by successive polysomnography. *Sleep Breath.* 21, 289–294. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1401-5>

Younes, M., 2003. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 168, 645–658. <https://doi.org/10.1164/rccm.200302-2010C>

Young, T., Finn, L., Peppard, P.E., Szklo-Coxe, M., Austin, D., Nieto, F.J., Stubbs, R., Hla, K.M., 2008. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 31, 1071–1078.

Zhang, Z., Sowho, M., Otvos, T., Sperandio, L.S., East, J., Sgambati, F., Schwartz, A., Schneider, H., 2020. A comparison of automated and manual sleep staging and respiratory event recognition in a portable sleep diagnostic device with in-lab sleep study. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 16, 563–573. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8278>

Zheng, H., Sowers, M., Buysse, D.J., Consens, F., Kravitz, H.M., Matthews, K.A., Owens, J.F., Gold, E.B., Hall, M., 2012. Sources of Variability in Epidemiological Studies of Sleep Using Repeated Nights of In-Home Polysomnography: SWAN Sleep Study. *J. Clin. Sleep Med. JCSM Off. Publ. Am. Acad. Sleep Med.* 8, 87–96. <https://doi.org/10.5664/jcsm.1670>

7. Anhang

7.1 Genehmigung Ethikantrag



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck · Ratzeburger Allee 160 · 23538 Lübeck

Herrn
PD Dr. med. Steffen
Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde

im Haus

nachrichtlich:
Frau Prof. Dr. med. Wollenberg, Direktorin der Klinik für HNO

Ethik-Kommission

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

Sachbearbeitung: Frau Janine Erdmann
Tel.: +49 451 3101 1008
Fax: +49 451 3101 1024

ethikkommission@uni-luebeck.de

Aktenzeichen: 19-021

Datum: 13. Februar 2019

Sitzung der Ethik-Kommission am 07. Februar 2019

Antragsteller: Herr PD Dr. Steffen

Titel: In-Silico-Simulation der Luftströmung im virtuellen Schlaflabor und experimentelle Evaluation patientenindividueller Protrusionsschienen für die Therapie der obstruktiven Schlafapnoe (I-SLEEP)

Sehr geehrter Herr Dr. Steffen,

der Antrag wurde unter berufsethischen, medizinisch-wissenschaftlichen und berufsrechtlichen Gesichtspunkten geprüft.

Die Kommission hat nach der Berücksichtigung der folgenden **Hinweise** keine Bedenken: Die Überlassung der Zahnschiene kann nicht als Nutzen der Studienteilnahme dargestellt werden, ihre Wirksamkeit ist noch nicht abschließend nachgewiesen. Es handelt sich dabei auch nicht um eine Aufwandsentschädigung. Die Studie ist nicht als eigennützig darzustellen. Das Recht auf Löschung von Daten bei Widerruf ist unabdingbar. Um Datenlöschung zu vermeiden, müssten die Daten anonymisiert werden. Über mögliche Nachteile von Zusatzbefunden ist zu informieren. Die Kommission empfiehlt die statistische Analyse der Validierung des mathematischen Modells an Patientendaten vorab festzulegen (vgl. DIN EN ISO 14155 A.7, DIN 5275, DIN EN 13612 soweit anwendbar).

Bei Änderung des Studiendesigns sollte der Antrag erneut vorgelegt werden.

Über alle schwerwiegenden oder unerwarteten und unerwünschten Ereignisse, die während der Studie auftreten, ist die Kommission umgehend zu benachrichtigen. Die Deklaration von Helsinki in der aktuellen Fassung fordert in § 35 dazu auf, jedes medizinische Forschungsvorhaben mit Menschen zu registrieren. Daher empfiehlt die Kommission grundsätzlich die Studienregistrierung in einem öffentlichen Register (z.B. unter www.clinicaltrials.gov).

Die ärztliche und juristische Verantwortung des Studienleiters und der an der Studie teilnehmenden Ärzte bleibt entsprechend der Beratungsfunktion der Ethikkommission durch unsere Stellungnahme unberührt.

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

Mit freundlichen Grüßen


Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Herr Prof. Dr. Katalinic (Soz.med. u. Epidemiologie, Vorsitzender)
 Hr. Prof. Dr. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Hr. Prof. Habermann (Chirurgie, Biobank)
 Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie)
 Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte u. Wissenschaftsforschung)
 Fr. Farries (Arbeitsgericht Eutin)
 Herr Prof. Dr. Köpke (Pflegerforschung)
 Hr. Prof. Dr. Lauten (Kinder- u. Jugendmedizin)

Frau Martini (Caritas)
 Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
 Herr Prof. Obleser (Psychologie)
 Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie)
 Hr. Prof. Dr. Rehmann-Sutter (MGWF)
 Hr. Schneider (Landgericht Lübeck)

Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
 Hr. PD Dr. Vonthein (Med. Biometrie u. Statistik)

7.2 Functional Outcomes of Sleep Questionnaire

Der verwendete Fragebogen basiert auf (Weaver et al., 1997).

Wenn in diesem Fragebogen die Begriffe „schläfrig“ oder „müde“ verwendet werden, wird damit das Gefühl beschrieben, dass Sie Ihre Augen nicht offen halten können, Ihr Kopf schwer wird und Sie einschlafen möchten oder dass Sie das dringende Bedürfnis haben, ein Nickerchen zu machen. Diese Begriffe beziehen sich nicht auf die Art der Müdigkeit oder Erschöpfung, die Sie nach einer sportlichen Aktivität empfinden.

Die Fragen in diesem FOSQ-Fragebogen werden mithilfe der Zahlen 0 bis 4 beantwortet.

Antwortschlüssel

0= Ich tue dies aus anderen Gründen nicht; 1= Ja, extrem; 2= Ja, ziemlich; 3= Ja, etwas; 4= Nein

1. Fällt es Ihnen im Allgemeinen schwer, sich auf Ihre Aktivitäten zu konzentrieren, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
2. Fällt es Ihnen im Allgemeinen schwer, sich an Dinge zu erinnern, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
3. Fällt es Ihnen schwer, Ihre Mahlzeiten zu beenden, weil sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
4. Fällt Ihnen die Beschäftigung mit einem Hobby (z.B. Nähen, Beschäftigung mit Sammlungen, Gartenarbeit) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
5. Fallen Ihnen Hausarbeiten (z.B. Putzen, Wäschewaschen, Müll hinausbringen, Reparaturarbeiten) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
6. Fällt Ihnen das Autofahren auf kurzen Strecken (weniger als 160 km) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
7. Fällt Ihnen das Autofahren auf langen Strecken (mehr als 160 km) schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
8. Fallen Ihnen Besorgungen schwer, weil Sie schläfrig oder zu müde sind, um Auto zu fahren oder öffentliche Transportmittel zu benutzen? 0 1 2 3 4
9. Fällt es Ihnen schwer, Geldgeschäfte und Schreibearbeiten zu erledigen (z.B. Ausstellen von Schecks, Bezahlen von Rechnungen, Buchführung, Ausfüllen von Steuerformularen usw.), weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
10. Fällt Ihnen die Ausübung Ihrer bezahlten oder ehrenamtlichen Tätigkeit schwer, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
11. Fallen Ihnen Telefongespräche schwer, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
12. Fällt es Ihnen schwer, sich zu unterhalten, wenn Sie von Ihrer Familie oder von Freunden besucht werden, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4

13. Fällt es Ihnen schwer, sich zu unterhalten, wenn Sie Ihre Familie oder Freunde besuchen, weil Sie dabei schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
14. Fällt Ihnen die Erledigung von Dingen für Ihre Familie oder für Freunde schwer, weil Sie zu schläfrig oder zu müde sind? 0 1 2 3 4
15. Ist die Beziehung zu Ihrer Familie, Freunden oder Arbeitskollegen belastet, weil Sie schläfrig oder müde sind? 1 2 3 4
Antworten nur mit 1, 2, 3 oder 4
16. Fällt es Ihnen schwer, Gymnastik oder Sport zu treiben, weil Sie zu schläfrig oder zu müde sind? 0 1 2 3 4
17. Fällt es Ihnen schwer, einen Film oder ein Video anzusehen, weil Sie zu schläfrig oder zu müde sind? 0 1 2 3 4
18. Finden Sie kein Vergnügen an Theateraufführungen oder Vorträgen, weil Sie zu schläfrig oder zu müde werden? 0 1 2 3 4
19. Können Sie Konzerte nicht genießen, weil Sie schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
20. Fällt es Ihnen schwer fernzusehen, weil Sie schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
21. Fällt es Ihnen schwer, an Gottesdiensten, Treffen, Gruppen- oder Vereinsaktivitäten teilzunehmen, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
22. Fällt es Ihnen schwer, abends so aktiv zu sein, wie Sie gerne wären, weil Sie schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
23. Fällt es Ihnen schwer, morgens so aktiv zu sein, wie Sie gerne wären, weil Sie schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
24. Fällt es Ihnen schwer, am Nachmittag so aktiv zu sein, wie Sie gerne wären, weil Sie schläfrig oder müde werden? 0 1 2 3 4
25. Fällt es Ihnen schwer, mit Altersgenossen mitzuhalten, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
26. Verwenden Sie bitte die folgende Skala. Wie würden Sie Ihr allgemeines Aktivitätsniveau einstufen? 1 2 3 4
1= Sehr gering, 2= Gering, 3= Mittel, 4= Hoch
27. Ist die intime oder sexuelle Beziehung mit Ihrem Partner belastet, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
28. Ist Ihr Wunsch nach Intimitäten oder Sex beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
29. Ist Ihre sexuelle Erregbarkeit beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4
30. Ist Ihre Orgasmusfähigkeit beeinträchtigt, weil Sie schläfrig oder müde sind? 0 1 2 3 4

7.3 Epworth Sleepiness Scale

Der verwendete Fragebogen basiert auf (Johns, 1991).

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

1. Im Sitzen lesend 0 1 2 3
2. Beim Fernsehen 0 1 2 3
3. Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag) 0 1 2 3
4. Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause 0 1 2 3
5. Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen 0 1 2 3
6. Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten 0 1 2 3
7. Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen 0 1 2 3
8. Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen 0 1 2 3

8. Publikationen

Papenfuß, G.S., König, I.R., Hagen, C. *et al.* Mandibular device treatment in obstructive sleep apnea -A structured therapy adjustment considering night-to-night variability night-to-night variability in mandibular devices. *Sleep Breath* (2024).

<https://doi.org/10.1007/s11325-024-03134-w>

Kreft, L., Moor, N., Seele, S., Grünberg, D., Hagen, C., Ibbeken, A.J., Zell, F., Steffen, A., Papenfuß, G.S., Frydrychowicz, A., Kirstein, U., Hakim, S.G., Buzug, T.M., - Pilot analysis of MRI-based contributors to patient-centered optimization of mandibular advancement devices in obstructive sleep apnea. *Journal of Sleep Research* (2024)

<https://doi.org/10.1111/jsr.14382>

9. Danksagung

Ich danke an erster Stelle der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde der Universität zu Lübeck unter der Leitung von Prof. Dr. med. Karl-Ludwig Bruchhage für die Möglichkeit der Promotion. Mein ganz besonderer Dank gilt meinem Doktorvater und Betreuer Prof. Dr. med. Armin Steffen, nicht nur für die Idee und Bereitstellung des Themas, der Ermöglichung der Durchführung der Arbeit und ständiger Bereitschaft zum Gedankenaustausch, sondern auch für die außerordentlich gute wissenschaftliche Betreuung und persönliche Unterstützung.

Ebenso danke ich dem gesamten Projektteam I-SLEEP, insbesondere Dr. Christina Hagen, ohne deren Antrag und Engagement das Hauptprojekt nicht möglich gewesen wäre.

Danke an die Firma HICAT GmbH, Bonn, welche als Industriepartner in diesem Forschungsprojekt die Schiene „Optisleep“ für alle Teilnehmer zur Verfügung stellte.

Außerdem danke ich Nicole Behn für die angenehme und unkomplizierte Zusammenarbeit bei der Datenerhebung und dem Informationsaustausch, sowie Prof. Dr. Inke R. König vom Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck für die biometrische Beratung.

Meiner Freundin und Kommilitonin J.S. gilt mein Dank für die Vermittlung des Kontakts zu meinem Doktorvater.

Der größte Dank gebührt meinen Eltern, die mich stets in meinen Plänen und Zielen gefördert haben, mir auf meinem bisherigen Lebensweg viele Möglichkeiten eröffnet haben und mir jederzeit ihre geduldige und uneingeschränkte Unterstützung gaben. Ebenso bedanke ich mich bei meinem Bruder, meinen drei Omas, meinem Freund und seiner Mutter sowie meinen Freunden, die mich durchweg bestärkt und ermutigt haben. Ich danke euch von Herzen für die offenen Ohren, konstruktiven Vorschläge, das Korrekturlesen und das Interesse an dieser Arbeit.