

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

**Nervus hypoglossus-Stimulation von Patienten mit
obstruktiver Schlafapnoe und CPAP-Intoleranz**

-

**Einfluss von Elektrodenkonfigurationen und Impulsstärke
auf die Atemwegsöffnung in der Wach- und Schlafendoskopie**

Inauguraldissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde der Universität zu Lübeck

- Aus der Sektion Medizin -

Vorgelegt von

Dominik Edward Pawlak

aus Steinheim

Lübeck 2021

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

2. Berichtstatter: Prof. Dr. med. Christoph Helmchen

Tag der mündlichen Prüfung: 24.1.2022

zum Druck genehmigt. Lübeck, den 24.1.2022

-Promotionskommission der Sektion Medizin

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis.....	I
Abbildungsverzeichnis.....	III
Tabellenverzeichnis.....	V
1 Einleitung.....	1
1.1 Definition Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom.....	1
1.2 Epidemiologie.....	2
1.3 Funktionelle Anatomie der oberen Atemwege sowie Pathophysiologie der Obstruktiven Schlafapnoe.....	3
1.4 Ätiologie.....	4
1.5 Symptome und Komplikationen der obstruktiven Schlafapnoe.....	6
1.6 Diagnostik.....	7
1.7 Therapie.....	9
1.8 Atemgesteuerte selektive Hypoglossus-Nerv-Stimulation.....	12
1.9 Grund und Ziel der Studie.....	14
2 Material und Methoden.....	15
2.1 Studienpopulation und Studiendesign.....	15
2.2 Studienablauf.....	15
2.2.1 Schwellenwerte und Elektrodenkonfiguration.....	15
2.2.2 Wach- und Schlafendoskopie.....	17
2.2.3 Vermessung der Endoskopieebenen.....	18
2.3. Validierung der Ergebnisse.....	20
2.4. Statistische Verfahren.....	21
3 Ergebnisse.....	23
3.1 Überblick.....	23
3.2 Veränderung der Pharynxöffnung unter unterschiedlichen Elektrodenkonfigurationen und Impulsstärken.....	25

3.3 Vergleich der Pharynxöffnung zwischen dem nativen und stimulierten Zustand sowie Berechnung der Vergrößerungsfaktoren.....	27
3.4 Verteilung der Proband*innen mit der effektivsten Atemwegsöffnung unter allen Stimulationsbedingungen innerhalb der anatomischen Ebenen.....	29
3.4.1 Prozentuale Verteilung der Proband*innen während der Wachendoskopie mit 100% FT und 125% FT.....	29
3.4.2 Prozentuale Verteilung der Proband*innen während der DISE mit 100% FT und 125% FT	30
3.5 Korrelation zwischen den Vergrößerungsfaktoren aller Messgrößen und der demographischen Parametern des Proband*innenkollektivs.....	32
3.6 Übereinstimmungen der Stimulationseffekte zwischen der Wachendoskopie und DISE	33
3.6.1 Übereinstimmung von Stimulationseffekten zwischen der Wachendoskopie und DISE beim Wechsel der Impulsstärke unter Beibehaltung der Elektrodenkonfiguration	33
3.6.2 Übereinstimmung von Stimulationseffekten zwischen der Wachendoskopie und DISE beim Wechsel der Elektrodenkonfiguration unter Beibehaltung der Impulsstärke	34
4 Diskussion.....	36
5 Limitationen der Studie.....	40
6 Zusammenfassung	43
7 Literaturverzeichnis.....	45
Anlage.....	55
Danksagung.....	57
Publikationsverzeichnis	58

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
BMI	Body Mass Index
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
Cross	Cross-Sectional Area, Öffnungsfläche
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
DISE	Drug Induced Sleep Endoscopy
E	Epiglottis
EK	Elektrodenkonfiguration
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FT	Functional Threshold
GBA	Der Gemeinsame Bundesausschuss
HNS	Hypoglossus-Nerv-Stimulation
ICSD-3	Internationale Klassifikation der schlafbezogenen Atemstörungen
M0	Ausgangszeitpunkt nach Implantation des Hypoglossus-Nerv- Stimulators
M2	Zeitpunkt zwei Monate nach Implantation des Hypoglossus- Nerv-Stimulators
M6	Zeitpunkt sechs Monate nach Implantation des Hypoglossus- Nerv-Stimulators
M12	Zeitpunkt zwölf Monate nach Implantation des Hypoglossus- Nerv-Stimulators
MW	Mittelwert
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe Syndrom
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
REM	Rapid Eye Movement
RFT	Radiofrequenztherapie

SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD	Standardabweichung
sUAS	Selective Upper Airway Stimulation
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
V	Velum
VF	Vergrößerungsfaktor
VOTE	Velum, Oropharynx, Tonguebase, Epiglottis
ZG	Zungengrund

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1	Alle drei anatomischen Ebenen in chronologischer Reihenfolge. Velum (oben), Zungengrund (mittig) und Epiglottis (unten), im nativen (erste und dritte Spalte) und stimulierten Zustand (zweite und vierte), sowie Einzeichnung der Querschnittsfläche (gelb).....19
Abbildung 2	Berechnung der Größenverhältnisse für native Messgrößen (n) sowie stimulierte Messgrößen (s) zur Endoskopiegesamtgröße (links, grün) in Pixel, sowie Berechnung der Vergrößerungsfaktoren zwischen der nativen und stimulierten Querschnittsfläche (gelb).....20
Abbildung 3	Darstellung des Datensatzes exemplarisch an einem Probanden. Aus Übersichtgründen nur für eine Endoskopieform und eine Untersuchungsebene. Ergebnisse in der letzten Spalte liefern jeweils eine Pixeleinheit für die ausgemessene Öffnungsfläche im nativen sowie stimulierten Zustand (100 % FT, 125% FT). Somit sind hier in den dunkelgrauen Spalten nur vier von insgesamt 72 Daten exemplarisch dargestellt.....21
Abbildung 4	Einschätzung der Interratervariabilität mittels eines Bland-Altman plots. Graphische Korrelation zwischen der Differenz (y-Achse) sowie des Durchschnitts (x-Achse) aller Ergebnisse von Untersucher 1 und 2.....22
Abbildung 5	Illustration einer Stimulationssituation auf Velumebene. Links zeigt die Velumebene im unstimulierten Zustand. In der Mitte wird mittels +-+ Konfiguration und 100% FT stimuliert. Dabei ist keine eindeutige Zunahme der Öffnungsfläche zu beobachten. Eine signifikante Erweiterung der Öffnungsfläche ist jedoch rechts unter 100% FT mit - - - Konfiguration zu beobachten...26
Abbildung 6	Verteilung aller nativen Werte der Öffnungsgrößen sowie der Ergebnisse nach Stimulation, während der Wachendoskopie (links) bzw. DISE (rechts) in Form von Boxplots. Bei der hier dargestellten Messgröße handelt es sich um die Querschnittsfläche in % zur Endoskopiefläche unter der Stimulation mit +-+. Die weißen Boxplots stehen für die nativen Werte (keine Stimulation), die vor jeder Stimulationsänderung unterschiedlich groß ausfielen. Die hellgrauen Boxplots stehen für die Stimulation mit 100% FT und die dunkelgrauen Boxplots für die Werte unter der Stimulation mit 125% FT. Die Ausreißer sind aus Übersichtgründen entfernt worden.....28

Abbildung 7	Darstellung der prozentualen Verteilung der Proband*innen, die mit den jeweiligen Elektrodenkonfigurationen (+-+, o-o, ---) den größten Öffnungseffekt aufweisen. Der Öffnungseffekt ist hierbei nur auf die Querschnittfläche bezogen. Verteilung unter allen Stimulationsbedingungen (100% FT, 125% FT Spalten im Wechsel) und Endoskopieformen (Wachendoskopie links, DISE rechts).....	32
Anhang 1	Verteilung aller nativen Werte der Öffnungsgrößen sowie der Ergebnisse nach Stimulation, während der Wachendoskopie (links) bzw. DISE (rechts) in Form von Boxplots. Bei der hier dargestellten Messgröße handelt es sich um die Querschnittsfläche in % zur Endoskopiefläche unter der Stimulation mit o-o (obere Zeile), sowie - - - (untere Zeile). Die weißen Boxplots stehen für die nativen Werte (keine Stimulation), die vor jeder Stimulationsänderung unterschiedlich groß ausfielen. Die hellgrauen Boxplots stehen für die Stimulation mit 100% FT und die dunkelgrauen Boxplots für die Werte unter der Stimulation mit 125% FT. Die Ausreißer sind aus Übersichtsgründen entfernt worden.....	56
Anhang 2	Ethikvotum AZ 16-189.....	57

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1	Demographische Daten sowie Schwere der Schlafapnoe des Patientenkollektivs vor (M0), sowie sechs nach Monate Postimplantation (M6).....25
Tabelle 2	Stimulation in der Wachendoskopie unter Berücksichtigung der Impulsstärken sowie Elektrodenkonfigurationen: Darstellung der Querschnittsfläche im Pharynx, auf den Ebenen Velum, Zungengrund und Epiglottis, im Verhältnis zur Gesamtendoskopiefläche.....27
Tabelle 3	Stimulation in der Schlafendoskopie unter Berücksichtigung der Impulsstärken sowie Elektrodenkonfigurationen: Darstellung der Querschnittsfläche im Pharynx, auf den Ebenen Velum, Zungengrund und Epiglottis, im Verhältnis zur Gesamtendoskopiefläche.....27
Tabelle 4	Stimulationseffekt auf allen anatomischen Ebenen (Velum, Zungengrund, Epiglottis) mit allen Elektrodenkonfigurationen (+++, o-o, - - -) und Impulsstärken (100% FT, 125% FT). Dargestellt als Mittelwert der Vergrößerungsfaktoren für die Querschnittsfläche mit Standardabweichung. Links im Wachzustand, rechts mit DISE. Impulsweite und Frequenz mit 90µs bzw. 33 Hz.....30
Tabelle 5	Anwendung der Spearmankorrelation zwischen den Vergrößerungsfaktoren und demographischen Charakteristika bzw. polysomnographischen Parametern der Proband*innen. Aufzählung der statistisch relevanten Ergebnisse auf allen Ebenen, mit allen Stimulationseinstellungen sowie Endoskopieformen für das Proband*innenkollektiv mit bzw. ohne Voroperationen.....34
Tabelle 6	Übereinstimmung der Stimulationseffekte zwischen Wachendoskopie und DISE für alle Messgrößen auf allen anatomischen Ebenen beim Wechsel der Impulsstärke von 100 % auf 125 % FT und Beibehalten der jeweiligen Elektrodenkonfiguration (+++, o-o oder - - -).....35
Tabelle 7	Übereinstimmung der Stimulationseffekte zwischen Wachendoskopie und DISE für alle Messgrößen auf allen anatomischen Ebenen während der Stimulation mit 100% FT (oder 125% FT) und dem Wechsel der Elektrodenkonfiguration von +++ zu o-o, von +++ zu - - - oder von o-o zu - - -, bzw. andersrum.....36

1 Einleitung

1.1 Definition Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom

Schlafstörungen sind eine große, heterogene Gruppe an somnologischen Erkrankungen. Sie lassen sich laut der AASM (American Academy of Sleep Medicine) in sieben Hauptkategorien unterteilen (Sateia, 2014). Innerhalb dieser Kategorisierung findet sich die Gruppe der Schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) die, neben den Insomnien und dem Restless-Legs-Syndrom, den größten Teil schlafmedizinischer Erkrankungen darstellen (Randerath et al., 2014). In der ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders Version 3), herausgegeben von der AASM, können SBAS, unter Berücksichtigung der im Schlaf gestörten Atmung und des Pathomechanismus, in fünf Kategorien unterteilt werden. Diese können erneut in weitere Untergruppen gegliedert werden und insgesamt 18 Krankheitsbilder beschreiben (Mayer et al., 2017). Die DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin) orientiert sich ebenfalls anhand dieser Kategorisierung. Innerhalb dieser Unterteilung macht die obstruktive Schlafapnoe (OSA) den Großteil aller Fälle aus (Schmidt et al., 2012), was wiederum die Bedeutung der Diagnostik und Therapie im Hinblick auf die gesundheitlichen, ökonomisch-wirtschaftlichen und sozialen Konsequenzen dieser Erkrankung unterstreicht. Die OSA ist durch repetitive und regelmäßige Verlegung der oberen Atemwege während des Schlafens gekennzeichnet (Chan et al., 2010; Dedhia et al., 2015; Lieberman, 2009; Malhotra und White, 2002). Bei der Verlegung der oberen Atemwege handelt es sich um einen kompletten oder partiellen Kollaps der Schlundmuskulatur (Safiruddin et al., 2015) der auf mehreren Ebenen auftreten kann (Borek et al. 2012). Dies kann zu Schnarchen, Atemaussetzern und Sauerstoffentsättigungen führen, die wiederum in subjektiv nicht wahrnehmbaren Weckreaktionen, sogenannten Arousals, enden können. (Hofauer et al., 2018; Orth et al., 2013; Saul et al., 2015; Strollo et al., 2014; Thaler et al., 2020). Der Apnoe-Hypopnoe-Index, auch als AHI abgekürzt, umfasst alle Apnoen, also eine Reduktion des Atemflusses um $> 90\%$ von mindestens 10 Sekunden Dauer, und alle Hypopnoen als Reduktion des Atemflusses um 30% und einen Abfall der Sauerstoffsättigung um $\geq 4\%$ oder Reduktion des Atemflusses um 50% und Abfall

der Sauerstoffsättigung um $\geq 3\%$ oder Auftreten eines mit der Hypopnoe assoziierten Arousals. Aus dem Verhältnis der Gesamtereignisse pro Schlafenszeit und der Gesamtschlafenszeit ergibt sich dann der Index pro Stunde. Mildes OSA entspricht einem AHI von 5-15/h, moderates OSA von 15-30/h und schweres OSA einem AHI von $> 30/h$ (Lieberman, 2009; Mayer et al., 2017). Ein OSA kann dann diagnostiziert werden, wenn ein AHI $> 15/h$ oder ein AHI $> 5/h$ in Kombination mit einem typischen Leitsymptom auftritt, wenn keine anderen Schlafstörungen, Erkrankungen oder Medikamente Auslöser dieser Atmungsstörung sind. Die Anzahl an Sauerstoffsättigungsabfällen $> 4\%$ innerhalb einer Stunde werden mit Hilfe des ODI, der für Oxygen Desaturation Index steht, angegeben (Mayer et al., 2017).

1.2 Epidemiologie

Epidemiologische Daten bezüglich der Prävalenz von SBAS stammen in den meisten Fällen aus den USA, Asien oder einigen Ländern Europas wie Spanien und Schweden (Franklin und Lindberg, 2015). Allein in den USA soll die Prävalenz in den letzten Jahrzehnten mit 6% bei Frauen und 13% bei Männern zugenommen haben (Hofauer et al., 2018; Peppard et al., 2013) Aktuellere Literaturanalysen, die sich mit den Daten zu Prävalenzen aus 17 verschiedenen Artikeln befassten und fehlende Daten aus einigen Ländern mittels bestimmter Algorithmen und Berechnungen extrapolierten, ergaben, dass weltweit ca. eine Milliarden Erwachsene im Alter von 30 bis 69 Jahren an OSA leiden, wovon ca. die Hälfte moderates bis schwerwiegendes OSA aufweisen (Benjafeld et al., 2019). In Anbetracht der Tatsache, dass das Auftreten von SBAS mit verschiedenen Faktoren assoziiert wird, wie dem Rauchen von Zigaretten, dem Konsum von Alkohol und den Krankheitsbildern des metabolischen Syndroms wie Fettleibigkeit, Bluthochdruck, Glukosetoleranz- und Fettstoffwechselstörungen (Franklin und Lindberg, 2015) und alle diese Faktoren regionalen, ethnischen als auch kulturellen Unterschieden unterliegen, erschwert es allgemeine Vergleiche der Krankheitshäufigkeit zu ziehen. So tritt beispielsweise OSA bei Afroamerikanern häufiger und bereits im jüngeren Alter auf als bei der weißen Bevölkerung (Lieberman, 2009; Malhotra und White, 2002). Für Deutschland repräsentativ können u.a. die epidemiologischen Ergebnisse der SHIP-Kohorte (Study of Health in Pomerania) zur Prävalenz von Risikofaktoren und Erkrankungen dienen (Völzke,

2012). Die Kohorte zeigte bereits bei 1208 Teilnehmern, dass 50% eine milde OSA (definiert als $AHI \geq 5/h$) und 24% eine moderate OSA (definiert als $AHI \geq 15/h$) aufwiesen (Laharnar et al. 2017). Die epidemiologischen Daten zeigen auch Unterschiede in Bezug auf nicht beeinflussbare Faktoren wie Alter und Geschlecht. So sind Männer häufiger von OSA betroffen als Frauen und die Häufigkeit schlafbezogener Atemstörungen nimmt bei beiden Geschlechtern mit steigendem Alter zu (Laharnar et al. 2017). Die unterschiedlichen Ergebnisse der bereits durchgeführten und noch folgenden Studien waren bzw. werden ein Resultat variierender Studiendesigns und des stetigen Wandels epidemischer Einflussfaktoren sein (Franklin und Lindberg 2015).

1.3 Funktionelle Anatomie der oberen Atemwege sowie Pathophysiologie der Obstruktiven Schlafapnoe

Um die Pathophysiologie von OSA und die daraus resultierenden Therapieziele zu verstehen ist das Wissen über den Aufbau und die Funktion der oberen Atemwege notwendig. Die oberen Atemwege lassen sich anatomisch in Naso-, Oro-, und Hypopharynx unterteilen (Schünke et al., 2012). Zusammen mit der Pharynxmuskulatur spielen die oberen Atemwege eine wichtige Rolle in der Stimmbildung, dem Sprechen, dem Schluckakt und der Atmung (Cori et al., 2018; Mediano et al., 2019). Um diese Funktionen aufrecht zu erhalten ist ein komplexes Zusammenspiel verschiedener Muskelgruppen notwendig. Da es sich beim Rachenraum, aufgrund der anatomischen Gegebenheiten um eine flexible Struktur handelt, die negativen, intraluminalen Drücken während der Inspiration ausgesetzt ist, spielt die Gruppe der dilatativen Muskeln eine unentbehrliche Rolle (Cori et al., 2018; Mediano et al., 2019). Es gibt um die 20 Dilatatoren, wobei dem Musculus genioglossus eine große, klinische Bedeutung zugesprochen wird (Malhotra und White, 2002; Mediano et al., 2019). Der M. genioglossus gehört zu den extrinsischen Zungenmuskeln dessen Ursprung die Mandibula ist und dessen Ansatz mit seinen Fasern den Zungenkörper bilden. Innerviert wird der M. genioglossus durch die medialen Äste des Nervus hypoglossus, beeinflusst durch eigenes Verhalten bzw. Verhaltensmuster, periphere und zentrale Chemorezeptoren und lokale Mechanorezeptoren (Malhotra und White, 2002).

Seine Aufgabe ist die Zungenprotrusion (horizontale Fasern) und Zungendepression (transversale Fasern) (Schünke et al., 2012) wodurch der retroglossale Raum erweitert wird. Vermutet wird eine Kopplung zwischen der Zungenbasis und dem Velopharynx über den Musculus palatoglossus, sodass es auch retropalatal durch Zungenprotrusion zu einer Erweiterung kommt (Heiser et al., 2016 und 2017b). Da die Aktivität des M. genioglossus im Schlaf sinkt und dadurch der Widerstand der oberen Atemwege steigt, verhindert eine Erhöhung der Muskelaktivität die Kollapsneigung während des Schlafens (Mediano et al. 2019). In den oberen Atemwegen fehlt somit eine passive Unterstützung, wie sie beispielsweise in der Trachea durch Knorpelspangen gewährleistet wird. Wie zuvor erwähnt, ist der Pharynx in der Inspiration negativen Drücken ausgesetzt und tendiert zum Kollaps, sodass permanent ein Gleichgewicht zwischen verengenden und erweiternden Muskelkräften auf den Pharynx wirkt (Mediano et al., 2019; Strutz et al., 2010). Wenn die verengenden Kräfte überwiegen, kommt es während des Schlafens zu einer Obstruktion der Atemwege, hervorgerufen durch einen Tonusverlust der Pharynxmuskulatur, durch pharyngeale Fetteinlagerungen oder anatomische Morphologien (vergrößerte Tonsillen, Uvula, Gaumen, Zunge, Dysgnathie), die anschließend zu einem Abfall der Sauerstoffsättigung im Blut, einem verstärkten Atemantrieb und zu Weckreaktionen führen (Hufschmidt et al., 2017; Keymel et al., 2013; Peppard et al., 2013; Strutz et al., 2010). Diese Arousals führen zu einer Sympathikusaktivierung, einhergehend mit einer Blutdruck- und Herzfrequenzsteigerung, die wiederum negative Auswirkungen auf das Herzkreislauf-, Gefäß- und metabolische System zur Folge haben (Orth et al., 2013).

1.4 Ätiologie

Im Schlaf konnte bei gesunden Proband*innen mittels EMG festgestellt werden, dass die Aktivität des M. genioglossus in Erwiderung auf negativen, intraluminalen Druck höher ist als bei Patient*innen mit OSA (Dedhia et al., 2015). Durch die reduzierte Aktivität der oberen Atemwegsdilatatoren kommt es zum Kollaps der oberen Atemwege (Bender, 2016; Bossenmayer und Sanner, 2014; Keymel et al., 2013). Die Ursache der neuromuskulären Dysfunktion ist unklar, kann jedoch im

Zusammenhang mit intermittierender Hypoxämie, systemischer Inflammation oder aufgrund eines durch Schnarchen induzierten Vibrationstraumas entstehen (Dedhia et al., 2015; Keymel et al., 2013). Begünstigt wird die Kollapsneigung durch intraluminalen, negativen Druck während der Inspiration und positiven, äußeren Druck, beispielsweise durch Fettdepots oder anatomische Größenvariationen pharyngealer Strukturen (Dreher et al., 2012; Malhotra und White, 2002) wodurch es zu einer Reduktion der funktionellen Residualkapazität kommt (Keymel et al., 2013). Zu den Hauptrisikofaktoren für die Entwicklung eines OSAS gehören das männliche Geschlecht (Malhotra und White, 2002), zurückzuführen auf die Fettverteilung in der oberen Körperhälfte, die niedrigere tonische Aktivität des M. genioglossus und kraniofaziale Morphologien, die eine extrathorakale Atemwegsobstruktion begünstigen (Orth et al. 2007). Steigendes Alter stellt einen weiteren, nicht beeinflussbaren Risikofaktor dar (Orth et al. 2007). Übergewicht gilt als allgemein anerkannter Risikofaktor für die Entwicklung eines OSAS (Chan et al., 2010; Dreher et al., 2012; Malhotra und White, 2002). Allein eine Gewichtszunahme von 10% erhöht das Risiko für ein moderates bis schweres OSAS um den Faktor 6 (Keymel et al., 2013). Die Ursache hierfür sind die bereits erwähnten Fettdepots, die eine Atemwegsobstruktion begünstigen. Bei nicht übergewichtigen Patient*innen werden anatomische Ursachen in den oberen Atemwegen, wie vergrößerte Tonsillen, tiefstehende Gaumensegel oder nasale Obstruktionen als Ursachen gesehen (Dreher et al., 2012; Mediano et al., 2019). Weitere vermeidbare, auf Verhaltensweisen zurückzuführende Risikofaktoren sind der Genuss von Alkohol und Rauchen (Lieberman, 2009; Malhotra und White, 2002), die Einnahme von Medikamenten wie Schlafmittel, Sedativa und Muskelrelaxantien, (Saul et al., 2015), eine mangelnde Schlafhygiene (Schmidt et al., 2012), das Schlafen in Rückenlage (Ravesloot et al., 2021) und weniger relevante Risikofaktoren wie Hypothyreose, Akromegalie und die exogene Zufuhr von Testosteron (Fava et al., 2011). Zudem haben postmenopausale Frauen eine dreifach höhere Häufigkeit eines leicht bis mittelgradigen AHI als prämenopausale Frauen (Malhotra und White, 2002; Orth et al., 2018). Nachkommen von Eltern mit OSA haben ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko, im Vergleich zu Nachkommen mit gesunden Eltern, OSA zu entwickeln, ohne dass ein spezifisches Gen hierfür detektiert wurde (Mayer et al., 2017).

1.5 Symptome und Komplikationen der obstruktiven Schlafapnoe

Das Leitsymptom von OSAS ist sehr unspezifisch und gibt keinen direkten Hinweis auf die Erkrankung. Patient*innen berichten meistens beim Hausarzt von Tagesmüdigkeit, die mit erhöhter Einschlafneigung am Tag einhergeht (Saul et al., 2015, Lee-Chiong, 2011). Ein weiteres Symptom, das von Patient*innen berichtet wird bzw. fremdanamnestisch durch Schlafpartner*innen eruiert werden kann, ist das Schnarchen mit Atempausen während des Schlafens (Hufschmidt et al. 2017). Nicht selten klagen Betroffene auch über morgendlicher Mundtrockenheit oder neurologischen Beschwerden wie Kopfschmerzen, Konzentrationsschwäche, Einschränkungen des Lang- und Kurzzeitgedächtnisses und affektive Störungen, die möglicherweise auf die Fragmentierung des physiologischen Schlafes und somit auf eine Störung der Schlafarchitektur zurückzuführen sind (Lieberman 2009). Nachgewiesen ist, dass Frauen häufiger über OSA-atypische Symptome wie Ein- und Durchschlafstörungen klagen (Orth et al. 2007). Diese eher unspezifischen Symptome können Komplikationen hervorrufen, die sich sowohl auf den Körper als auch auf das Privat- und Arbeitsleben der Patient*innen auswirken und zu Einschränkungen der Lebensqualität führen können. Während es sich bei Tagesschläfrigkeit, Schnarchen, Arousals, temporäre Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks, nächtliche Palpitationen, morgendliche Kopfschmerzen, Hypoxämie und Hyperkapnie (Fava et al., 2011) um kurzfristige Folgeerscheinungen von OSAS handelt, kann diese SBAS auch zu langfristigen und gravierenden Folgen führen (Mayer et al., 2017). Dabei weist die Schlafstörung, auf lange Sicht betrachtet, Auswirkungen auf metabolische, kardiovaskuläre und neurologische Erkrankungen auf (Eastwood et al., 2011). Aufgrund der chronisch rezidivierenden Hypoxämien und Arousals kommt es zu einem erhöhten Sympathikustonus (Bender, 2016) der wiederum metabolische und hormonelle Veränderungen, oxidativen Stress, Inflammationen, endotheliale Schäden, Atherosklerose und Hyperkoagulabilität hervorruft. Die metabolischen Veränderungen können in Insulinresistenz, Glukoseintoleranz und anschließend in einen Typ-2-Diabetes resultieren (Chan et al., 2010; Fava et al., 2011). Die erhöhte Insulinresistenz ist sowohl bei adipösen als auch nicht-adipösen OSAS-Patienten nachweisbar (Schober et al., 2008). Diese Merkmale ebnen den Weg zur

Entstehung kardiovaskulärer Komorbiditäten wie der arteriellen Hypertonie (Keymel et al., 2013), von der die Hälfte bis zu zwei Drittel aller OSA-Patient*innen betroffen sind (Lieberman, 2009; Orth et al., 2013), einer KHK und pulmonalen Hypertonie (Hufschmidt et al., 2017) aber auch Herzrhythmusstörungen wie Vorhofflimmern (Orth et al., 2013). So können zerebrale Ischämien bis hin zu embolischen Schlaganfällen auftreten (Saul et al., 2015). Umgekehrt können Schlaganfälle, die das Atmungszentrum betreffen auch zu SBAS führen (Orth et al., 2013), wenn man bedenkt, dass 70-95% aller Schlaganfallpatient*innen unter OSAS leiden (Fava et al., 2011). Weitere neurologische bzw. psychiatrische Defizite sind neurokognitive Störungen mit Einschränkung der Merkfähigkeit, Depressionen, affektive Störungen, verringerte Libido (Bender, 2016; Heiser et al., 2017a; Lieberman, 2009) und ein vierfach erhöhtes Risiko zur Entwicklung eines postoperativen Deliriums, was besonders bei älteren Patienten eine wesentliche Rolle spielt (Pulz, 2012). In Hinblick auf die sozialen Konsequenzen ist festgestellt worden, dass die verminderte Leistungsfähigkeit ein ca. fünffach höheres Risiko zur Entstehung von Verkehrsunfällen bei nichttherapierten OSA-Patient*innen führen kann (Burks et al., 2016). In monotonen Situationen bilden die Müdigkeit und der imperative Schlafdrang ein Sicherheitsrisiko und führen zur Einschränkung der Reaktionszeit, Wahrnehmung, Entscheidungsfindung, nicht nur im Straßenverkehr, sondern auch bei der Arbeit, sodass eine gesteigerte Eigen- und Fremdgefährdung vorliegt (Bonsignore et al., 2021). Aus sozialmedizinischer Sicht sind somit gutachterliche Fragestellungen zur Fahrtüchtigkeit und Arbeitsfähigkeit der Patient*innen erforderlich (Orth et al., 2002). So werden mit unbehandelten OSA-Patient*innen nicht nur hohe Gesundheitskosten, aufgrund der Beanspruchung doppelt so hoher Gesundheitsleistungen im Vergleich zu Nicht-OSA-Patient*innen, sondern auch zusätzlich ökonomische Kosten bezüglich Arbeits- und Verkehrsunfällen assoziiert (Lieberman, 2009).

1.6 Diagnostik

Es wird geschätzt, dass ca. 80-90% der OSA-Fälle undiagnostiziert bleiben (Lieberman, 2009). Unter Berücksichtigung der Tatsache, dass die Leitsymptome von OSA sehr unspezifisch sind und zu Fehlinterpretationen führen können, ist es

umso wichtiger ein effektives Diagnostikkonzept zu entwickeln. Die Richtlinien zur Therapie und Differenzialdiagnose von SBAS sind im Jahr 2004 von dem GBA (Der Gemeinsame Bundesausschuss) geregelt worden und beziehen sich auf Atmungsstörungen, die zu bedrohlichen kardiorespiratorischen Veränderungen oder Beeinträchtigung der Schlafqualität führen können (Randerath et al., 2014). Der GBA legt somit auch fest, unter welchen Bedingungen eine PG (Polygraphie) oder PSG (Polysomnographie) durchgeführt werden soll. In der Anlage A, Abschnitt Nr. 3, §3 ist ein vierteiliges Stufenschema zu finden:

- Stufe 1 beinhaltet die Anamnese und Fremdanamnese des Schlaf-/Wachverhaltens, ggf. unter Einbeziehung von Fragebögen wie z.B. dem Epworth Sleepiness Scale (ESS), der eine gute Erfassung der subjektiven Einschlafneigung erlaubt (Johns, 1991).

- Stufe 2 beinhaltet die klinische Untersuchung im Hinblick auf Störungen des Herz-Kreislaufsystems, des Stoffwechsels, des Hormonhaushalts und neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen.

- Stufe 3 bezieht sich auf die weitere diagnostische Abklärung mittels kardiorespiratorischer Polygraphie sofern durch Stufe 1 und 2 typische Befunde einer SBAS vorliegen.

- Wenn die Stufen 1-3 keine Entscheidung bezüglich einer passenden Therapie liefern, wird in Stufe 4 eine PSG in einem Zeitraum von mindestens sechs Stunden durchgeführt (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006; Randerath et al., 2014).

Die PG sollte, bei hoher Vortestwahrscheinlichkeit und wenn keine Verzögerung für die Therapieeinleitung entsteht, der PSG stets vorgeschaltet sein (Saul et al., 2015), da auf eine PSG verzichtet werden kann, sofern die PG eine hohe Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer OSA ergibt (Randerath et al., 2014). Therapieeinleitung und Kontrollen müssen jedoch mittels PSG erfolgen (Randerath et al., 2014), die als Goldstandard für die OSA-Diagnostik gilt (Chan et al., 2010). Einige Patient*innen profitieren von einer weiteren diagnostischen Untersuchung in Form einer Schlafendoskopie. Vor etwa 30 Jahren ist die Schlafendoskopie oder auch DISE (drug induced sleep endoscopy) erstmalig beschrieben worden (Croft

und Pringle, 1992) und dient bis heute als effektives Hilfsmittel zur Identifizierung obstruktiver Strukturen der oberen Atemwege. Dass die Kollapsneigung während eines natürlichen und eines medikamenteninduzierten Schlafes miteinander vergleichbar sind und eine bestimmte Korrelation aufweisen, konnte durch Studien belegt werden (Eastwood et al., 2011). Für die DISE etablierte sich die VOTE-Klassifikation zur Beschreibung der Verengungen, die auf den anatomischen Ebenen, nämlich dem Velum, dem Oropharynx, dem Zungengrund und der Epiglottis auftreten. Dabei werden der Grad sowie die Form der Obstruktion mittels dieser Klassifikation beschrieben (Vito et al., 2014). So kann das Fehlen einer konzentrischen Verengung auf Velumbene einen Therapieerfolg der sUAS vorhersagen und dient als obligatorisches Kriterium für die Schrittmachertherapie (Vanderveken et al., 2013).

1.7 Therapie

Zielsetzung der Therapie von OSAS ist ein erholsamer Schlaf, Besserung der Schlafarchitektur mit ausreichendem REM- und Tiefschlaf, Beseitigung der respiratorischen Ereignisse, Normalisierung der Schlafparameter, Verbesserung der klinischen Symptome und somit auch der Lebensqualität (Mayer et al., 2017). Es gibt verschiedene Möglichkeiten und Therapieansätze wie allgemeine Verhaltensmaßnahmen, die Verwendung intraoraler Hilfsmittel, die Überdruckbeatmung und operative Verfahren, die wiederum in resektive, nichtresektive und gesichtsskelettverlängernde Maßnahmen unterteilt werden (Hufschmidt et al., 2017; Mayer et al., 2017).

Die CPAP-Therapie gilt bis heute als Goldstandard und Mittel der ersten Wahl zur Therapie von OSA (Mayer et al., 2017). Sie zählt zu der am häufigsten angewandten Therapieform beim OSAS und führt als pneumatische Schienung zur Reduktion der Obstruktionen, des Schnarchens, der Tagesmüdigkeit und der OSA-assoziierten Komplikationen (White et al., 2001). Die Indikation für eine CPAP-Therapie ergibt sich aus der Anamnese, der Klinik und den apparativen Befunden und die Therapie wird bei einem AHI > 15/h eingeleitet. Erwogen werden kann außerdem eine Therapieeinleitung bei einem AHI von 5 bis 15/h und typischen Symptomen oder

ausgewiesenen Komorbiditäten wie Depressionen oder kardiovaskuläre Erkrankungen. Nach dem Beschluss des GBA erfolgt eine Ersteinstellung nach gesicherter Indikation in der Regel in zwei aufeinanderfolgenden Nächten unter polysomnographischer Überwachung. Die erste Therapieverlaufskontrolle erfolgt in sechs Monaten nach Therapieeinleitung mittels PG. Weitere, regelmäßige Kontrollen erfolgen bei Auftreten von Komplikationen und können bei schwerwiegenden Problemen um eine PSG erweitert werden (Gemeinsamer Bundesausschuss, 2006). Es ist belegt, dass die Überdruckbeatmungstherapie sowohl den systolischen als auch den diastolischen, arteriellen Blutdruck und den Bedarf an Antihypertensiva deutlich senken kann (Fava et al., 2011; Orth et al., 2013). Der Erfolg dieser Therapie ist jedoch von der Nutzungsdauer und der Compliance der Patient*innen abhängig (Mayer et al., 2017; Lieberman 2009; Saul et al., 2015). Leider ist die Compliance der Patient*innen sehr gering und liegt international ungefähr bei 40-60% (Mayer et al., 2017; Eastwood et al., 2011; Hofauer et al. 2017; Saul et al., 2015) bei einem Behandlungsziel von vier Stunden pro Nacht (Heiser et al., 2017a). Es gibt verschiedene Faktoren, die die Therapietreue negativ beeinflussen wie z.B. die störenden Geräusche und trockenen Schleimhäute, die durch das Beatmungsgerät erzeugt werden, die äußeren Hautreizungen und Druckstellen durch die Maske, Klaustrophobie, aber auch soziale Eigenschaften wie Familien- und Beschäftigungsstand (Ritter et al., 2018). So brechen 5-50% der neu eingestellten Patient*innen die Therapie in den ersten sieben Tagen ab (Mayer et al., 2017). Die Akzeptanz und Therapietreue kann durch leisere Geräte, verbesserte Maskentechnik, Atemluftbefeuchter, temporär eingestellte Druckabsenkung besonders in der Einschlafphase, Schulung und regelmäßige Nachsorge verbessert werden (Ritter et al., 2018).

Zu den konservativen Therapieansätzen gehört u.a. die Gewichtsreduktion. Eine 10-15%ige Gewichtsreduktion kann bis zu einer 50%igen AHI-Reduktion bei männlichen, übergewichtigen Patienten führen (Hufschmidt et al., 2017), sodass allen adipösen Patient*innen mit OSAS eine Empfehlung zur Gewichtsreduktion ausgesprochen wird (Keymel et al., 2013). Zusätzlich hat die Gewichtsreduktion einen positiven Einfluss auf die kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität, als auch auf die Beatmungstherapie (Saul et al., 2015). Zwar kann eine Gewichtsreduktion OSA bei einigen, übergewichtigen Patient*innen eliminieren, jedoch wird dies nur

als supportive Maßnahme zur definitiven OSA-Therapie gesehen (Peppard et al., 2013). Weitere begleitende Maßnahmen sind eine ausreichende Schlafhygiene, eine Optimierung der Schlafposition und der Verzicht auf üppige Mahlzeiten, Alkohol oder sedierende Medikamente vor dem Schlafengehen (Saul et al., 2015; Schmidt et al., 2012). Unter den konservativen Behandlungen gehört die Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) zu den Maßnahmen mit der höchsten Erfolgsquote (Bender, 2016). Die UPS dient als Therapiealternative zu CPAP und ist für Patient*innen mit leichtem bis mittelschwerem OSAS geeignet (Saul et al., 2015). Hinsichtlich der Tagesschläfrigkeit, dem Leitsymptom der OSA, zeigt die Schiene einen deutlichen Nutzen im Vergleich zu Placebo und keinen Nachteil gegenüber einer CPAP-Therapie (IQWiG, 2020). Sie sorgt für eine Vorverlagerung des Unterkiefers und vergrößert somit den Atemwegsquerschnitt auf der retroglossalen und retropalatalen Ebene, reduziert die Kollapsneigung des Pharynx und den AHI, zeigt sich jedoch im Vergleich zur CPAP-Therapie insgesamt unterlegen (Keymel et al., 2013).

Alle chirurgischen Verfahren haben gemein, dass sie eine Gewebestraffung bzw. eine Lumenerweiterung des Rachens bewirken (Stuck et al., 2020). Zu den resektiven Maßnahmen gehört u.a. die Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP). Mit ihr können durch Resektion überschüssiger Schleimhaut des Velums, unter Schonung der Muskulatur, Obstruktionen in retropalataler Ebene reduziert werden. Häufig wird eine UPPP mit einer Tonsillektomie kombiniert, besonders dann, wenn eine Vergrößerung der Tonsillen zur Obstruktion beiträgt (Keymel et al., 2013). Je nach Definition hat die UPPP eine Erfolgsrate von 52% (bei AHI Reduktion $<20/h$ oder AHI Reduktion um 50%), von 34% (bei AHI Reduktion $<10/h$) bzw. 16% (bei AHI Reduktion $<5/h$) (Elshaug et al., 2007; Stuck et al., 2018). Als nicht restriktives und minimalinvasives Verfahren ist die interstitielle Radiofrequenztherapie (RFT) des Weichgaumens oder Zungengrunds zu nennen mit der eine thermische Gewebeschrumpfung bei entsprechender Gewebehypertrophie erzeugt wird (Geißler und Guntinas-Lichius, 2016; Saul et al. 2015). Im Vergleich mit der CPAP-Therapie können bezüglich der Lebensqualität ähnlich gute Verbesserungen erzielt werden, jedoch ist die RFT hinsichtlich des AHI unterlegen (Keymel et al., 2013). Eine maxillo-mandibuläre Umstellungsosteotomie stellt sich als gesichtsskelettverlängernde Maßnahme der Überdruckbeatmung als vergleichbar

wirksam dar (Randerath et al., 2014). Mit der Osteotomie kommt es zur Vorverlagerung von Ober- und Unterkiefer und dadurch zur Vergrößerung des pharyngealen Atemwegs und Erhöhung des pharyngealen Muskeltonus (Stuck et al., 2020), jedoch hat dies mehrere kieferorthopädische Nachsorgebehandlungen und kosmetische Auswirkungen zur Folge (Saul et al., 2015).

1.8 Atemgesteuerte selektive Hypoglossus-Nerv-Stimulation

Eine Möglichkeit für Patienten mit mittelschwerem bis schwerem OSAS ist die Hypoglossus-Nerv-Stimulation (HNS) (Strollo et al., 2014). Mit ihr lässt sich der Nervus hypoglossus elektrisch stimulieren, wodurch es zu einer Aktivierung des M. genioglossus und anschließend zur Aufhebung der Atemwegsobstruktion kommt. Dabei ist zu beachten, dass der N. hypoglossus unterschiedliche Muskelgruppen innerviert, die auch eine Zungenretraktion hervorrufen können (Strollo et al., 2014). Eine gezielte Rekrutierung der medialen Nervenäste ist daher notwendig, um eine effektive Protrusion zu gewährleisten. Das Ziel ist eine selektive Stimulation, auch selective upper airway stimulation genannt, mit der die Protrusoren aktiviert und die Retraktoren ausgeschlossen werden (Heiser et al., 2018). Der Zungenschrittmacher besteht aus einem implantierten Pulsgenerator der infraklavikulär, unterhalb der Haut und über dem Musculus pectoralis implantiert wird (Strollo et al. 2014). Ebenso wird ein Sensor in den vierten Interkostalraum zwischen der externen und internen Interkostalmuskulatur positioniert. Eine Stimulationselektrode wird an den distalen Nervenästen des N. hypoglossus, die für die Innervation des M. genioglossus und der transversalen und horizontalen, intrinsischen Zungenmuskulatur zuständig ist, platziert (Heiser et al., 2016). Die Thoraxexkursion wird während der Atmung bzw. der Atemanstrengung durch den Sensor detektiert, durch den implantierten Pulsgenerator analysiert und an die Stimulationselektrode weitergeleitet, sodass eine atemsynchrone Stimulation des N. hypoglossus stattfindet (Strollo et al., 2014). Mithilfe von Machbarkeitsstudien konnten Kriterien erstellt werden, die die Patienten erfüllen sollten, um eine höhere Chance auf ein Therapieansprechen zu haben. Zu diesen Kriterien gehören ein mittelschweres bis schweres OSA (AHI 15 bis 50/h), ein BMI < 32kg/m² und der Ausschluss einer konzentrischen, pharyngealen Obstruktion (Van de Heyning et al.,

2012). Nachdem der Schrittmacher implantiert wurde, wird das System nach vierwöchiger Einheilungszeit aktiviert und individuelle Einstellungen wie die Elektrodenkonfigurationen und Impulsstärke werden eingerichtet (Strollo et al., 2014). Diese Elektrodenkonfigurationen erzeugen unterschiedlich große, elektrische Stimulationsfelder, die wiederum verschiedene Effekte auf die motorischen Äste des N. hypoglossus und somit unterschiedliche Auswirkungen auf die Muskelgruppen erreichen. So kann es in einigen Fällen dazu kommen, dass aus einem unzureichendem Therapieansprechen durch Wechsel der Elektrodenkonfiguration eine Besserung erzielt werden kann (Steffen et al., 2018). Nach einer einmonatigen Nutzung findet die erste Titrationsnacht im zweiten Monat (M2) statt, anschließend finden im sechsten (M6) und zwölften Monat (M12) polygraphische Therapiekontrollen statt (Steffen et al., 2019). Mittels Polygraphien konnte als Variante zum M2-Zeitpunkt gezeigt werden, dass 26% der Patient*innen einen suffizienten AHI aufwiesen und es keine polysomnographische Änderung der Stimulationsparameter bedurfte, während es bei 22% zu einer Änderung der Impulsstärke kam (Steffen et al., 2020). Die HNS zeigt ihre Effektivität in großen Patient*innenkollektiven und weist ein hohes Evidenzniveau auf (Steffen et al., 2021b). Diese Effektivität macht sich bemerkbar in der Verbesserung der Lebensqualität und des subjektiven Wohlbefindens, als auch in der Reduktion des AHI, wie es die STAR-Studie (Stimulation Treatment for Apnea Reduction) und die ADHERE-Registerstudie (Adherence and Outcome of Upper Airway Stimulation for OSA International Registry) zeigen (Steffen et al., 2021b). Im Hinblick auf die zuvor genannten metabolischen Komplikationen, die im Rahmen von OSA auftreten können, konnten bereits nach zwölfmonatiger Therapie mit dem HNS positive Auswirkungen auf die Glucosetoleranz und periphere Insulin-Resistenz nachgewiesen werden (Steffen et al., 2018b). Ein großer Vorteil des HNS gegenüber den anderen chirurgischen Eingriffen, ist die Tatsache, dass es sich dabei um eine Prozedur handelt, die anpassbar ist (Dedhia et al., 2015). Nachteile sind die hohen Kosten, die Batteriewechsel als Impulsgeneratöraustausch nach etwa 6 bis 10 Jahren, die Kontraindikation für MRT-Untersuchungen und das Misserfolgsrisiko bezüglich der Reduktion des objektivierbaren Schlafapnoeschweregrads, der Tagesschläfrigkeit und des Schnarchens (Dedhia et al., 2015; Hasselbacher et al., 2018).

1.9 Grund und Ziel der Studie

Innerhalb der letzten sechs Jahre konnten diverse Untersuchungen zur HNS durch prospektive Multicenter-Studien, bestärkt durch retrospektive Untersuchungen größerer Kohortenstudien, die Verbesserungen objektivierbarer, polysomnographischer Schlafparameter, als auch subjektiver Messungen der Lebensqualität belegen (Bohorquez et al., 2020; Steffen et al., 2021b). Um diese Verbesserungen jedoch zu gewährleisten, ist eine individuelle Einstellung und Konfiguration unterschiedlicher Parameter notwendig. Der Impulsgenerator bietet mehrere Optionen zur Stimulationsveränderung: die Stimulationsstärke (Safiruddin et al., 2015), die Elektrodenkonfiguration (Steffen et al., 2018; Johnson et al., 2021), die Atmungserkennung (Steffen et al., 2021b) oder auch die Impulscharakteristik (Steffen et al., 2021a). Wie auch in anderen Studien machten sich Safiruddin und Kollegen die Technik der DISE zu Nutze, um die Veränderungen der Öffnungsflächen unter unterschiedlichen Impulsstärken zu messen (Safiruddin et al., 2015). Die bisherigen Studien und Untersuchungen zeigten jedoch nur Stimulationen innerhalb der klinisch verbreitetsten bipolaren Elektrodenkonfiguration. Thaler und Kollegen beschrieben Größenveränderungen der pharyngealen Öffnungsflächen unter Stimulation mit unterschiedlichen Elektrodenkonfigurationen, jedoch mit nur einer Stimulationsstärke während der Therapieaktivierung einen Monat nach Implantation (Thaler et al., 2020). Ziel dieser Arbeit ist es daher herauszufinden, wie sich die Öffnungsflächen innerhalb der anatomischen Ebenen unter Veränderung der Impulsstärke und der Elektrodenkonfigurationen verhalten, um dann mögliche Standards zu entwickeln. Dabei untersuchten wir die Stimulationsoptionen sowohl unter den Bedingungen der Wach- als auch der Schlafendoskopie, um mögliche Unterschiede oder Gemeinsamkeiten festzustellen. Mit Hilfe dieser Ergebnisse und weiteren demographischen Parametern könnten sowohl diagnostische Maßnahmen als auch therapeutische Schritte für bestimmte Patient*innengruppen zielgerichteter eingeleitet werden. So könnten beispielsweise Empfehlungen zu einer günstigeren und risikoärmeren Wachendoskopie gegenüber einer Schlafendoskopie mit höheren Kosten und logistischem Aufwand ausgesprochen werden oder bestimmte Elektrodenkonfigurationen die bipolare Standardeinstellung ablösen.

2 Material und Methoden

2.1 Studienpopulation und Studiendesign

Bei dieser Studie handelte es sich um eine prospektive, einarmige Kohortenstudie bei der alle Patient*innen mit einem HNS vom Unternehmen Inspire Medical Systems versorgt worden sind. Die Implantation des HNS wurde nach bereits zuvor etablierten Kriterien wie dem schlafendoskopischen Ausschluss eines konzentrischen Kollapses der Velumbene, einer AHI-Grenze von 15-65/h, sowie der Intoleranz gegenüber einer CPAP-Therapie (Heiser et al., 2017c) durchgeführt. Anders als bei Jahresdaten der German-Post-Market Studie (Steffen et al., 2019) wurden Implantationen auch bei Patient*innen mit einem BMI größer 35 kg/m² durchgeführt. Die konsekutive Evaluation der Patient*innen wurde jedoch der German-Post Market Studie angeglichen und in der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Universitätsklinikums Schleswig-Holstein in Lübeck nach sechsmonatiger Nutzungsdauer (M6) und bereits stattgehabter Polygraphie durchgeführt. Insgesamt wurden für die Untersuchungen 30 Proband*innen, die ihre HNS-Implantation in dem Zeitraum zwischen Juli 2016 und Mai 2017 implantiert bekommen haben, rekrutiert. Im Rahmen der Deklaration von Helsinki und der Genehmigung der Ethikkommission der Universität zu Lübeck, unterschrieben alle Proband*innen die Einverständniserklärung für die Untersuchungen (AZ 16-189, **Anhang 2**).

2.2 Studienablauf

2.2.1 Schwellenwerte und Elektrodenkonfiguration

Vor Beginn der endoskopischen Untersuchung zur Halbjahreskontrolle erfolgte die Ermittlung der aktuellen Schwellenwerte mittels telemetrischer Auslesung zwischen implantierten Impulsgenerator und der Tablet-Steuerungseinheit. Insgesamt waren für jede*n Patient*in insgesamt drei Schwellenwerte in Volt zu ermitteln:

- Empfindungsschwelle (Sensation threshold/ST): Die niedrigste Voltstärke, bei der die Patient*innen eine elektrische Sensation spüren, es jedoch in der Regel zu keiner Bewegung der Zunge kommt.

- Funktioneller Schwellenwert (Functional threshold/FT): Bei dieser Stimulationsstärke wird ein Zungenvorschub knapp über die unteren Frontzähne hinaus erzeugt.
- Unbehaglichkeitsschwelle (Subdiscomfort threshold/SDT): Dieser Schwellenwert steht für die Impulsstärke die von den Patient*innen als unangenehm empfunden und eine weitere Steigerung nicht toleriert wird bzw. wahrscheinlich Schmerzen verursacht.

Die Ermittlung dieser Schwellenwerte wurden für drei Elektrodenkonfigurationen bei allen Patient*innen durchgeführt und anschließend im Durchführungsprotokoll dokumentiert. Es ist bekannt, dass unterschiedliche Elektrodenkonfigurationen zu unterschiedlichen Stromfeldern und auch Zungenbewegungsmustern führen (Steffen et al., 2018a; Johnson et al., 2021). Da in unserer Studie eine Stimulation unter endoskopischer Kontrolle mit mehreren Stimulationsstärken geprüft werden sollte, wurde zusätzlich zum zuvor ermittelten FT (100% FT) der 125%ige FT-Wert (125% FT) berechnet. Dabei wurde darauf geachtet, dass sich 125% FT unterhalb der Unbehaglichkeitsschwelle befindet. Dies traf auf alle rechnerisch ermittelten Werte zu, sodass mit jeder 125% FT Impulsstärke stimuliert werden konnte. Der HNS dieser Studie bietet die Möglichkeit mit insgesamt fünf verschiedenen Elektrodenkonfigurationen zu stimulieren. Für die Untersuchungen fokussierte man sich auf die drei gängigsten Einstellungen „PlusMinusPlus“ (+--), „OffMinusOff“ (o-o) sowie „MinusMinusMinus“ (- - -). Bei der Stimulation spielt das Zusammenspiel zwischen dem IPG und der am N. hypoglossus angelegten Stimulationsmanschette, die wiederum aus drei Elektroden besteht, eine wesentliche Rolle. Je nachdem, ob eine der drei Elektroden ausgeschaltet (o) oder als Plus- (+) bzw. Minuspol (-) aktiviert wird, werden unterschiedlich große Stimulationsfelder erzeugt. Bipolare Elektrodenkonfigurationen wie +--, erzeugen ein elektrisches Stimulationsfeld innerhalb der Stimulationsmanschette, während bei den unipolaren Konfigurationen o-o und - - - der IPG als Pluspol dient und sich somit das Stimulationsfeld vergrößert und sich der Effekt der Stimulation verstärkt.

2.2.2 Wach- und Schlafendoskopie

Die Wachendoskopie fand unmittelbar vor der DISE statt. Nach Einbringen eines Tupfers mit Licocain in den unteren Nasengang für wenige Minuten, erfolgte die Einführung eines flexiblen Endoskops durch die Nase. Unter Stimulation mit jeweils beiden Impulsstärken und Einstellung aller drei Konfigurationen wurden die drei anatomischen Ebenen Velum, Zungengrund als auch Epiglottis betrachtet und videodokumentiert. Dabei wurde darauf geachtet, dass sowohl eine Videaufnahme (AIDA, Karl Storz, Tuttlingen, Germany) des nativen als auch des stimulierten Zustandes erfolgte. Wenn die Untersuchung seitens der Patient*innen nicht toleriert worden ist, wurde diese abgebrochen. Die Schlafendoskopie erfolgte unter Berücksichtigung des European position paper on drug-induced sedation endoscopy (Vito et al., 2014). Hierfür wurden die Proband*innen in den Operationssälen in Rückenlage auf einen flachen Operationstisch positioniert. Durch die Anästhesie erfolgte die intravenöse Verabreichung von Propofol, die für eine Sedierung notwendig war, bei der das Erwecken der Proband*innen durch leises Reden nicht hervorgerufen werden konnte. Wie bei den Wachaufnahmen erfolgte auch hier die Verabreichung eines Lokalanästhetikums im Nasopharynx. Nach der nasalen Einführung des Endoskops wurden zunächst alle anatomischen Ebenen gemäß der VOTE-Klassifikation im nativen, nicht stimulierten Zustand betrachtet. Danach erfolgten alle weiteren Videosequenzen beginnend mit +++ und der 100% FT Impulsstärke bis unter diesen Einstellungen alle Ebenen während einer Stimulation und im nicht stimulierten Zustand aufgenommen werden konnten. Fortgesetzt wurden die Aufnahmen mit der gleichen Elektrodenkonfiguration, jedoch mit 125% FT. Es folgten die Videosequenzen für o-o und zuletzt für - - -. Die Standard-Impulseinstellung für alle Patient*innen betrug 90 μ s für die Impulsdauer und 33 Hz für die Impulsfrequenz, welche bei allen Patienten zu diesem Zeitpunkt unverändert vorlag.

2.2.3 Vermessung der Endoskopieebenen

Nach der Durchführung aller Videosequenzen wurden diese direkt gespeichert, chronologisch durchnummeriert und entsprechend den eingestellten Stimulationsoptionen gekennzeichnet. Die Archivierung wurde mit der chronologischen Proband*innennummer anonymisiert. Alle Videosequenzen wurden am Rechner mittels VLC Player untersucht (2.2.6. Umbrella, Paris, France). Das Programm ermöglichte es die Videosequenzen in unterschiedlicher Geschwindigkeit abzuspielen und Momentaufnahmen mit Hilfe der Screenshot-Funktion festzuhalten, wodurch Situationen der Stimulation bzw. Nicht-Stimulation (nativ) auf beliebiger, anatomischer Ebene inspiziert werden konnten (**Abbildung 1**).

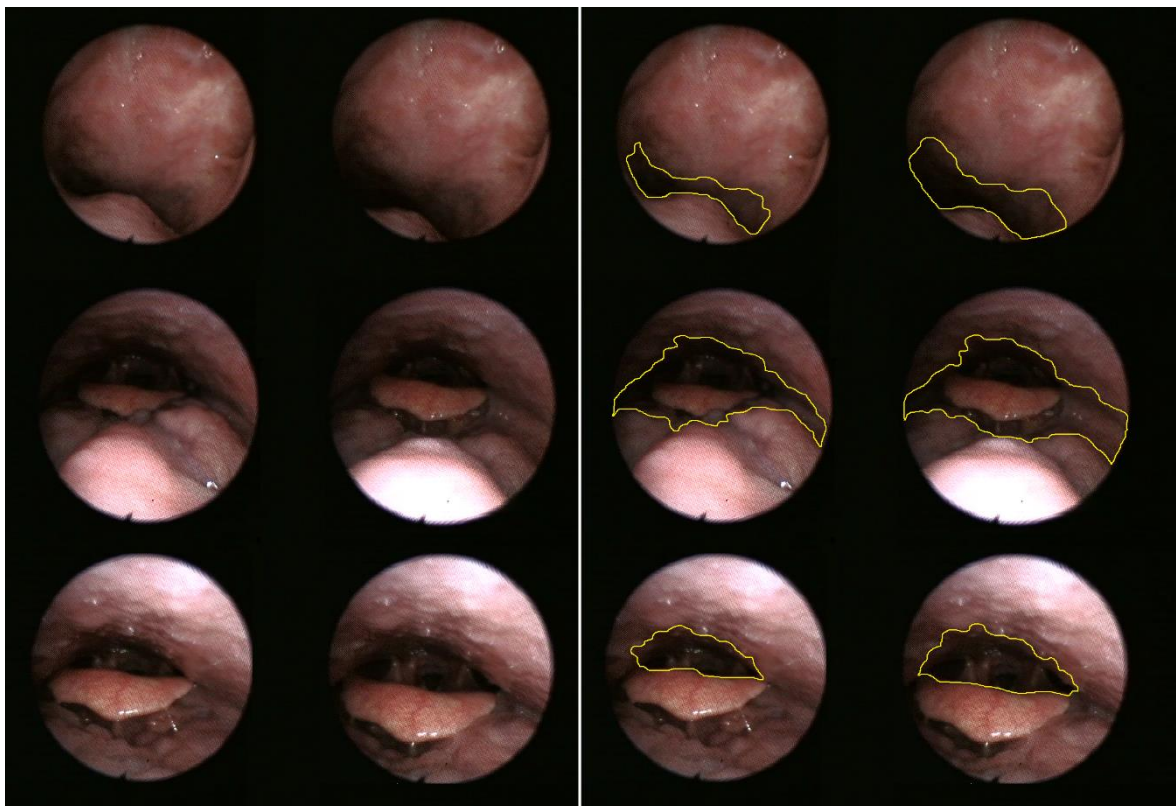


Abbildung 1:

Alle drei anatomischen Ebenen in chronologischer Reihenfolge. Velum (oben), Zungengrund (mittig) und Epiglottis (unten), im nativen (erste und dritte Spalte) und stimulierten Zustand (zweite und vierte), sowie Einzeichnung der Querschnittsfläche (gelb).

Die erstellten Screenshots konnten im weiteren Verlauf nach dem Messverfahren wie bei Borek und Kollegen (Borek et al., 2012) bearbeitet werden. Mit Hilfe von Image J (1.51k, NIH, USA) war es möglich die Öffnungsfläche des Pharynx einzuzichnen und in Pixel auszumessen (**Abbildung 1**). Um die Ausmessungen aller Proband*innen miteinander vergleichen zu können, ermittelte man für jeden Screenshot die gesamte Endoskopiefläche um diese dann anschließend mit der gesuchten Messgröße in Relation zu setzen (**Abbildung 2**). Des Weiteren wurden die dann berechneten Verhältnisse, sowohl im stimulierten als auch nativen Zustand erneut in Relation gesetzt, um den Vergrößerungsfaktor (VF) zu errechnen (**Abbildung 2**).

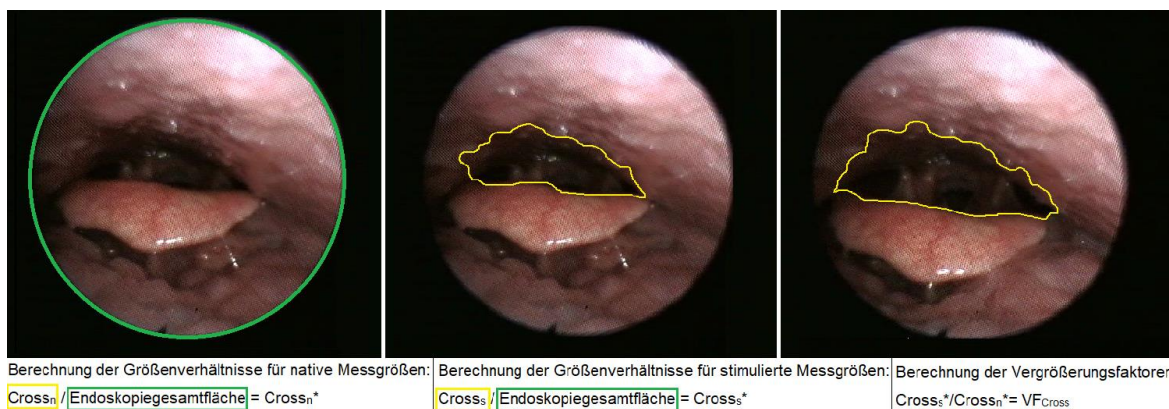


Abbildung 2:

Berechnung der Größenverhältnisse für native Messgrößen sowie stimulierte Messgrößen zur Endoskopiegesamtgröße (links, grün) in Pixel, sowie Berechnung der Vergrößerungsfaktoren zwischen der nativen (mittig) und stimulierten (rechts) Querschnittsfläche (gelb).

* = Größenverhältnis; n = nativ; s = stimuliert; VF = Vergrößerungsfaktor

Bei drei anatomischen Ebenen (Velum, Zungengrund, Epiglottis), drei Elektrodenkonfigurationen (+++, o-o, - - -), einer Messgröße (Cross), zwei Stimulationszuständen (nativ, stimuliert) sowie zwei Impulsstärken (100% FT, 125% FT) konnten somit für jede*n Patient*in, sofern alle Einstellungen toleriert worden sind und jedes Videomaterial ausgewertet werden konnte, im Wach- als auch DISE-Zustand insgesamt 72 Daten aus zwölf Videos und 72 Screenshots je Proband*in zur weiteren Auswertung erfasst werden (**Abbildung 3**).

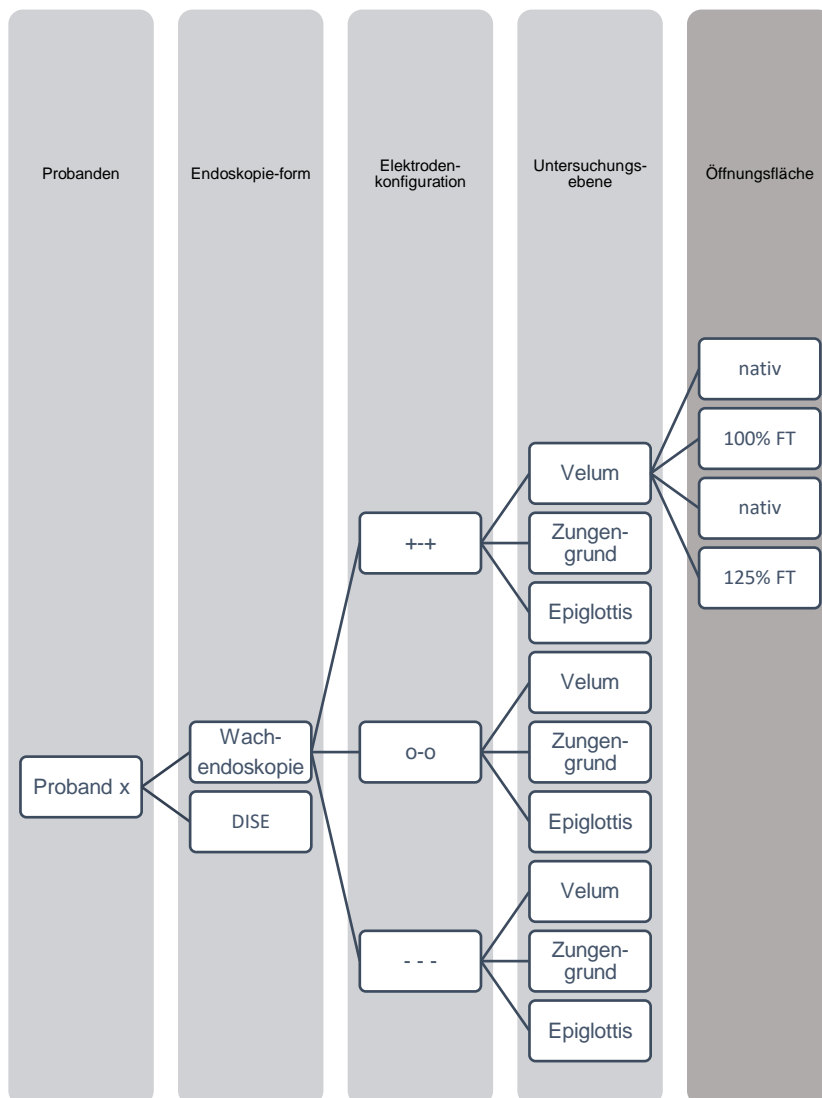


Abbildung 3:

Darstellung des Datensatzes exemplarisch an einem Probanden. Aus Übersichtgründen nur für eine Endoskopieform und eine Untersuchungsebene. Ergebnisse in der letzten Spalte liefern jeweils eine Pixeleinheit für die ausgemessene Öffnungsfläche im nativen sowie stimulierten Zustand (100 % FT, 125% FT). Somit sind hier in den dunkelgrauen Spalten nur vier von insgesamt 72 Daten exemplarisch dargestellt.

Cross = Querschnittsfläche; FT = functional threshold

2.3. Validierung der Ergebnisse

Während die Endoskopie von einer*m Beobachter*in durchgeführt worden ist, erfolgte die Analyse des Videomaterials durch zwei unabhängige Beobachter*innen zu zwei unterschiedlichen Zeitpunkten, mit Hilfe der gleichen Bearbeitungsprogramme und nach dem gleichen Protokoll. Die zusätzliche Analyse des Video- und Bildmaterials erfolgte durch Hilfe von Dominique Bohorquez und

Erika R. Thaler (Department of Otolaryngology, University of Miami Miller School of Medicine, Miami, Florida, USA bzw. Department of Otorhinolaryngology- Head and Neck Surgery, University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA). Die Ergebnisse der Erst- sowie der Zweitmessung wurden anschließend gegenübergestellt und die arithmetischen Mittelwerte sowie die Differenzen der beiden Messreihen wurden berechnet. Diese Ergebnisse wurden dann graphisch, in Form eines Bland-Altman-Plots aufgetragen, um die Übereinstimmung der beiden Beobachter*innen darzustellen (**Abbildung 4**).



Abbildung 4:

Einschätzung der Interratervariabilität mittels eines Bland-Altman plots. Graphische Korrelation zwischen der Differenz (y-Achse) sowie des Durchschnitts (x-Achse) aller Ergebnisse von Untersucher 1 und 2.

2.4. Statistische Verfahren

Für die statistische Analyse wurden IBM SPSS Statistics (Version 22, New York, USA) und Microsoft Excel (Office 365 ProPlus, Redmond, WA, USA) genutzt. Der Wilcoxon-Rangsummen-Test fand zum Vergleich der Parameter vor und nach

Stimulation Gebrauch, während der Spearman-Korrelations-Test zum Vergleich der Stimulationsergebnisse mit den demographischen Eigenschaften der Proband*innengruppe Verwendung fand. Für die statistische Relevanz wurde ein p-Wert von $< 0,05$ für alle statistischen Auswertungen festgelegt. Die Beratung für die statistischen Verfahren erfolgte durch Prof. Dr. I. R. König (Institut für Medizinische Biometrie und Statistik der Universität zu Lübeck).

3 Ergebnisse

3.1 Überblick

Im Zeitraum von Juli 2016 bis Mai 2017 wurde den 30 teilnehmenden Proband*innen ein Hypoglossusstimulator implantiert. Zwischen Dezember 2016 und November 2017 erfolgte die zeitgerechte Wiedervorstellung zur 6-Monatsnachsorge. Alle 30 erhielten eine DISE, während 26 Proband*innen zudem mit der Wachendoskopie untersucht wurden. Vier Proband*innen lehnten dieses ab bzw. es standen ablauftechnische Ursachen dagegen. Die Geschlechterverteilung innerhalb der gesamten Gruppe hatte ein Männer/Frauen-Verhältnis von fünf zu eins (**Tabelle 1**). Circa die Hälfte aller Proband*innen hatte sich bereits im Vorfeld einem chirurgischen Eingriff im Sinne einer UPPP, einer TE oder beidem unterzogen. Bezogen auf das Durchschnittsalter zeigte sich ein mittlerer Altersgipfel bei einer zumeist übergewichtigen bis adipösen Kohorte. Im Vergleich zum initialen Ausgangswert vor sechs Monaten (M0) konnte der AHI durchschnittlich um die Hälfte reduziert werden. Etwa Dreiviertel der Proband*innen litten unter einem moderaten OSAS, wohingegen der Rest einen AHI von größer 30 pro Stunde vor Implantation aufwies. Über die telemetrische Auslesung zeigte sich mit rechnerisch 49 Wochenstunden eine hohe Nutzung (**Tabelle 1**).

	Wachendoskopie		DISE	
	n		n	
Alle Proband*innen	26		30	
Weibliche Probandinnen	5		5	
Männliche Probanden	21		25	
Proband*innen mit OP (UP3/TE)	13		16	
Proband*innen ohne OP	13		14	
	MW	SD	MW	SD
Alter (in Jahren)	55.4	± 7.9	54.7	± 9.0
BMI_M0 (in kg/m ²)	30.1	±3.2	29.9	± 3.3
BMI_M6 (in kg/m ²)	29.5	± 5.6	30.1	± 3.6
ESS_M0 (in Punkten)	12.4	± 4.6	12.4	± 4.5
ESS_M6 (in Punkten)	8.6	± 5.0	8.9	± 5.2
AHI_M0 (in Ereignissen pro Stunde)	27.8	± 8.3	26.8	± 9.0
AHI_M6 (in Ereignissen pro Stunde)	13.6	± 11.6	12.6	± 11.1
Nutzung_M6 (in Stunden pro Wochen)	49.0	± 13.9	48.5	± 13.3

Tabelle 1:

Demographische Daten sowie Schwere der Schlafapnoe des Patientenkollektivs vor (M0), sowie sechs Monate nach Portimplantation (M6).

UP3= Uvulopalatopharyngoplasty; TE= Tonsillectomy; BMI= Body-Mass Index; ESS= Epworth Sleepiness Scale; AHI= Apnea-Hypopnea index; n = Anzahl; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Insgesamt wurden 328 Videosequenzen von zwei Beobachter*innen analysiert. Mit Hilfe des Bland-Altman Plots bei dem der Durchschnitt sowie die Differenz aller Ergebnisse beider Untersucher*innen gegeneinander aufgetragen wurden, konnte das Ausmaß der Interrater-Variabilität bzw. die Schwankungsbreite der Abweichungen graphisch dargestellt werden. In diesem Fall konnte gezeigt werden, dass sich mehr als 99,9% der Ergebnisse im vereinbarten Toleranzbereich befanden (**Abbildung 4**). Die hier eingesetzte Messmethode wies auf eine sehr hohe Zustimmung der Ergebnisse beider Beobachter*innen hin, sodass für weitere Analysen mit den Ergebnissen nur eines Untersuchers fortgefahren werden konnte. Bei fast allen Patient*innen sorgte eine Stimulation mit der Impulsstärke von 100 bzw 125% FT für eine Öffnung oder Erweiterung der pharyngealen Öffnungsfläche. Das Ausmaß der Öffnung zeigte, abhängig von der Elektrodenkonfiguration, der Impulsstärke sowie dem Wach- bzw. Schlafzustand, deutliche Unterschiede zwischen den anatomischen Ebenen, als auch innerhalb einer Ebene (**Abbildung 5**). Es galt diese Unterschiede im Weiteren zu untersuchen und zu vergleichen.

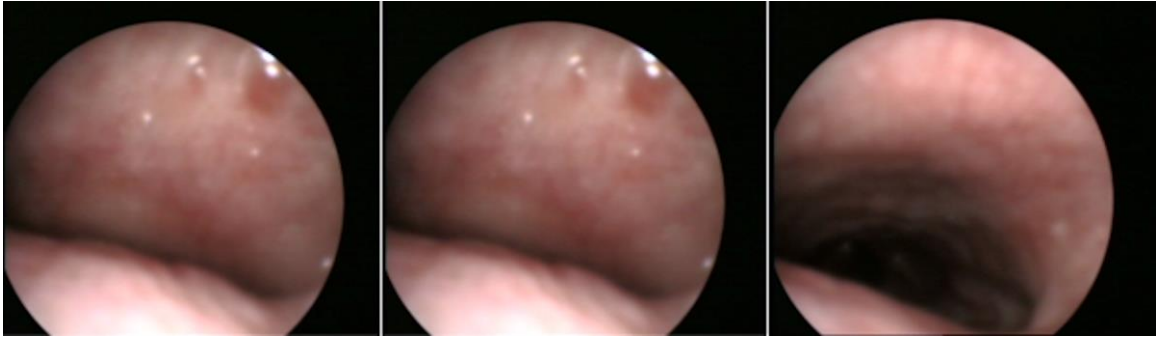


Abbildung 5:

Illustration einer Stimulationssituation auf Velumbene. Links zeigt die Velumbene im unstimulierten Zustand. In der Mitte wird mittels +++ Konfiguration und 100% FT stimuliert. Dabei ist keine eindeutige Zunahme der Öffnungsfläche zu beobachten. Eine signifikante Erweiterung der Öffnungsfläche ist jedoch rechts unter 100% FT mit - - - Konfiguration zu beobachten.

FT = functional threshold

3.2 Veränderung der Pharynxöffnung unter unterschiedlichen Elektrodenkonfigurationen und Impulsstärken

Im direkten Vergleich zwischen dem unstimulierten Ausgangswert sowie der stimulierten Parameter konnte für alle Ergebnisse eine statistisch relevante Vergrößerung innerhalb der jeweiligen Konfiguration und Ebene gemessen werden ($p < 0,01$; **Tabelle 2, 3**). Anhand der Spannweite der Ergebnisse, die hier mit Hilfe von Boxplots dargestellt wurde (**Abbildung 6, Anhang 1**), war zu erkennen, dass eine stärkere Impulsstärke nicht automatisch mit einer stärkeren Öffnung einhergeht. Aus der graphischen Darstellung (**Abbildung 6, Anhang 1**) wurde deutlich, dass die Anzahl von Kollapsereignissen unter DISE-Bedingungen größer war als unter Wachendoskopien.

EK	Ebene	unstimuliert	Stimulation mit 100%	<i>p</i> -Wert	unstimuliert	Stimulation mit 125%	<i>p</i> -Wert
		<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>		<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>	
+++	Velum	4,2 ± 4,7	7,9 ± 4,9	0,000	4,8 ± 4,6	8,4 ± 6,3	0,000
	Zungengrund	15 ± 6,3	24 ± 10,7	0,000	14,3 ± 8,1	25,4 ± 13,5	0,000
	Epiglottis	3,1 ± 2,2	7,9 ± 6,3	0,000	3,2 ± 3	9,3 ± 7,7	0,000
o-o	Velum	4,3 ± 4,5	7,4 ± 5,6	0,000	4,5 ± 4,1	9,2 ± 5,2	0,000
	Zungengrund	13,6 ± 8,2	22,4 ± 14	0,000	10,1 ± 6,1	21,3 ± 11,6	0,000
	Epiglottis	3,4 ± 2,2	7,8 ± 5,3	0,000	2,6 ± 1,5	7,9 ± 3,7	0,000
---	Velum	3,7 ± 3,2	7,9 ± 4,3	0,000	6 ± 3,8	9,1 ± 5,4	0,000
	Zungengrund	13,9 ± 6,1	22,9 ± 10,8	0,000	12,9 ± 8	23 ± 12,2	0,000
	Epiglottis	2,8 ± 2,1	7,8 ± 5,5	0,000	2,6 ± 2,3	7,8 ± 5	0,000

Tabelle 2

Stimulation in der Wachendoskopie unter Berücksichtigung der Impulsstärken sowie Elektrodenkonfigurationen: Darstellung der Querschnittsfläche im Pharynx, auf den Ebenen Velum, Zungengrund und Epiglottis, im Verhältnis zur Gesamtendoskopiefläche.

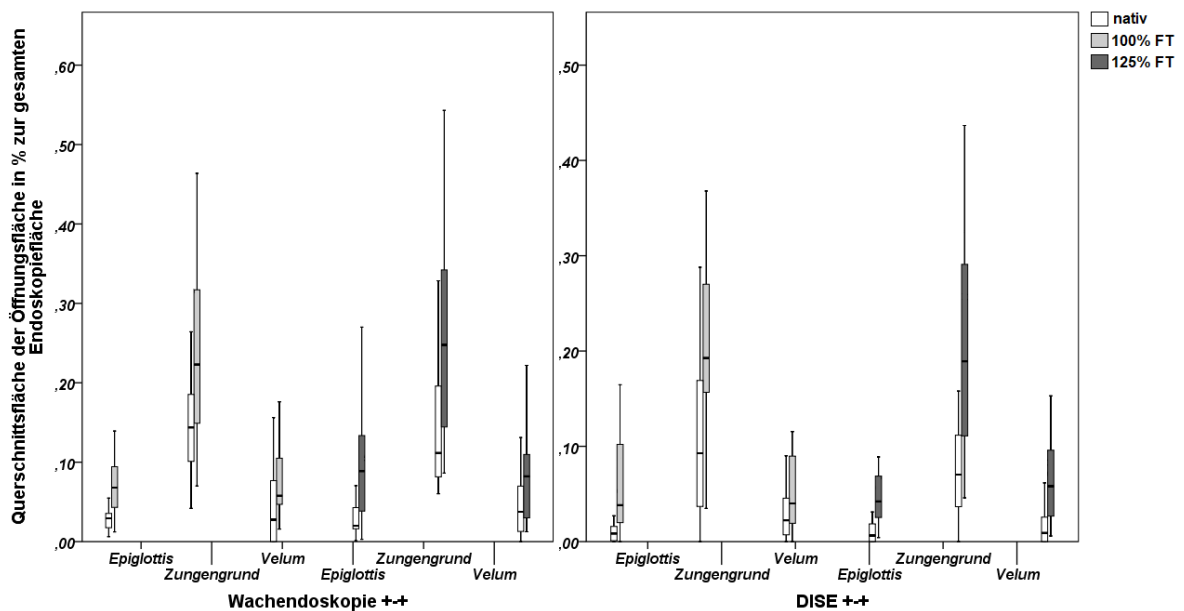
EK = Elektrodenkonfiguration; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung;

EK	Ebene	unstimuliert	Stimulation mit 100%	<i>p</i> -Wert	unstimuliert	Stimulation mit 125%	<i>p</i> -Wert
		<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>		<i>MW ± SD</i>	<i>MW ± SD</i>	
+++	Velum	3,4 ± 4,1	6,3 ± 7	0,000	2 ± 2,6	7,1 ± 6	0,000
	Zungengrund	10,2 ± 8,3	21,4 ± 9,6	0,000	9,1 ± 9	20,6 ± 11,7	0,000
	Epiglottis	1,8 ± 2,7	6,4 ± 5,8	0,000	1,6 ± 3	5,9 ± 5,3	0,000
o-o	Velum	1,7 ± 2	6,6 ± 5,4	0,000	2,8 ± 4,5	9,2 ± 9,5	0,000
	Zungengrund	10,9 ± 9,2	21,7 ± 11,5	0,000	11,2 ± 8,4	20,7 ± 7,7	0,000
	Epiglottis	1,9 ± 2,1	6,3 ± 4,8	0,000	1,8 ± 1,9	6 ± 3,4	0,000
---	Velum	2,7 ± 4,9	6,6 ± 7,6	0,000	3,8 ± 5,1	8,6 ± 9,3	0,000
	Zungengrund	11,3 ± 8	21,9 ± 11,5	0,000	11,4 ± 8	22,7 ± 10,6	0,000
	Epiglottis	2 ± 1,6	5,6 ± 5,3	0,000	2 ± 1,8	7,2 ± 4,2	0,000

Tabelle 3

Stimulation in der Schlafendoskopie unter Berücksichtigung der Impulsstärken sowie Elektrodenkonfigurationen: Darstellung der Querschnittsfläche im Pharynx, auf den Ebenen Velum, Zungengrund und Epiglottis, im Verhältnis zur Gesamtendoskopiefläche.

EK = Elektrodenkonfiguration; MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung;



Abbildungen 6:

Verteilung aller nativen Werte der Öffnungsgrößen sowie der Ergebnisse nach Stimulation, während der Wachendoskopie (links) bzw. DISE (rechts) in Form von Boxplots. Bei der hier dargestellten Messgröße handelt es sich um die Querschnittsfläche in % zur Endoskopiefläche unter der Stimulation mit +++. Die weißen Boxplots stehen für die nativen Werte (keine Stimulation), die vor jeder Stimulationsänderung unterschiedlich groß ausfielen. Die hellgrauen Boxplots stehen für die Stimulation mit 100% FT und die dunkelgrauen Boxplots für die Werte unter der Stimulation mit 125% FT. Die Ausreißer sind aus Übersichtsgründen entfernt worden.

FT = functional threshold

3.3 Vergleich der Pharynxöffnung zwischen dem nativen und stimulierten Zustand sowie Berechnung der Vergrößerungsfaktoren

Die Öffnung der Pharynxquerschnittsfläche fällt unter Stimulation auf allen Ebenen sowie unter den drei Elektrodenkonfigurationen sowohl in der Wach- als auch der Schlafendoskopie unterschiedlich aus (**Tabelle 4**).

Mit einer Stimulation von 100% FT schien die bipolare Elektrodenkonfiguration während der Wachendoskopie auf der Velumebene den größten Effekt vorzuweisen. Zusätzlich fiel auf, dass die Velumebene von allen Elektrodenkonfigurationen am meisten profitierte. Die Epiglottis hingegen zeigte die größte Wirksamkeit der Stimulation unter 100% FT mit - - -. Auf der Zungengrundebene zeigten alle Elektrodenkonfigurationen einen ähnlich geringen Effekt hinsichtlich des Durchschnittswertes. Ähnlich sah es bezüglich des

Zungengrundes unter einer Stimulation mit 125% FT aus. Hier fielen die Stimulationseffekte ebenfalls niedrig aus. Auch die Epiglottis wies unter diesen Stimulationsbedingungen für alle drei Elektrodenkonfigurationen einen ähnlichen Effekt auf. Dahingegen profitierte die Velumbene unter der höheren Impulsstärke am meisten von der o-o Konfiguration. In Zusammenschau der Ergebnisse der Wachendoskopie nahm die Querschnittsfläche auf fast allen Ebenen sowie unter allen Elektrodenkonfiguration unter Steigerung der Impulsstärke von 100 % FT auf 125 % FT zu. Statistisch relevant zeigten sich im direkten Vergleich zwischen 100% und 125% FT alle Werte auf Zungengrundebene sowie unter Stimulation mit +++ und o-o auf Epiglottishöhe ($p < 0,05$).

Während der DISE wiesen die Impulsstärken und Elektrodeneinstellungen beträchtliche Unterschiede innerhalb der unterschiedlichen Konfigurationen auf (**Tabelle 4**). Deutlich wurde dies während der Stimulation mit der o-o Konfiguration. Hier präsentierten sich unter 100% FT außergewöhnlich große Werte auf Zungengrund- und Epiglottishöhe. Die Stimulationen unter 125% FT hingegen fiel, anders als auf den anderen Ebenen, deutlich kleiner aus. Die Velumbene hatte unter der Stimulation mit +++ den einzigen, statistisch relevanten Wert im direkten Vergleich zwischen den beiden Impulsstärken. Im weiteren Vergleich schien zwischen den Wach- und Schlafendoskopien die Stimulationen während des Schlafens in den meisten Fällen wirksamer zu sein.

EK	Ebene	Stimulation mit 100%	Stimulation mit 125%	p-Wert	Stimulation mit 100%	Stimulation mit 125%	p-Wert
		MW ± SD	MW ± SD		MW ± SD	MW ± SD	
+++	Velum	6,3 ± 8,1	2,4 ± 1,7	0,130	2 ± 1,4	7,6 ± 11	0,002
	Zungengrund	1,6 ± 0,5	1,9 ± 0,8	0,048	3,5 ± 3,3	5,3 ± 8,4	0,719
	Epiglottis	2,8 ± 2,1	3,6 ± 3,6	0,051	10,9 ± 16	7,7 ± 7,4	0,792
o-o	Velum	4,9 ± 9,9	7,9 ± 16,6	0,123	7,9 ± 10,9	8,9 ± 16,7	0,721
	Zungengrund	1,7 ± 0,4	2,5 ± 2,4	0,003	43,4 ± 115,5	2,8 ± 2,2	0,304
	Epiglottis	2,3 ± 1	4 ± 3,6	0,015	26,2 ± 58,1	9,3 ± 15,9	0,191
- - -	Velum	4,3 ± 5,1	1,8 ± 1	0,083	10,9 ± 20,2	8,7 ± 15	0,517
	Zungengrund	1,7 ± 0,4	2 ± 0,8	0,034	2,8 ± 2	3,7 ± 5	0,738
	Epiglottis	3,4 ± 3,7	3,8 ± 1,9	0,066	4,7 ± 6,3	15 ± 31,5	0,144

Tabelle 4:

Stimulationseffekt auf allen anatomischen Ebenen (Velum, Zungengrund, Epiglottis) mit allen Elektrodenkonfigurationen (+++, o-o, - - -) und Impulsstärken (100% FT, 125% FT). Dargestellt als Mittelwert der Vergrößerungsfaktoren für die Querschnittsfläche mit Standardabweichung. Links im Wachzustand, rechts mit DISE. Impulsweite und Frequenz mit 90µs bzw. 33 Hz.

EK = Elektrodenkonfiguration; SD = Standardabweichung

3.4 Verteilung der Proband*innen mit der effektivsten Atemwegsöffnung unter allen Stimulationsbedingungen innerhalb der anatomischen Ebenen

3.4.1 Prozentuale Verteilung der Proband*innen während der Wachendoskopie mit 100% FT und 125% FT

Ein weiterer Schritt zur Beurteilung des Stimulationseffektes war die Ermittlung der Anzahl der Proband*innen, die von den jeweiligen Elektrodenkonfigurationen auf allen der drei anatomischen Ebenen am meisten profitierten (**Abbildung 7**). Während der Stimulation mit 100% FT zeigten über alle Ebenen hinweg die meisten Proband*innen dieses Kollektivs die größte Zunahme der Öffnungsfläche mit der bipolaren Konfiguration ++-. Genauer betrachtet, profitierten jedoch auf Zungengrund- und Epiglottishöhe die gleiche Anzahl an Proband*innen von der bipolaren als auch der - - - Konfiguration. Mit 125% FT dominierte auf Velum und Zungengrundebene die o-o Konfiguration. Die bipolare Elektrodenkonfiguration schien hier besonders auf den kaudaleren anatomischen Ebenen bei den wenigsten Proband*innen die größte Zunahme der Öffnungsfläche zu bewirken.

3.4.2 Prozentuale Verteilung der Proband*innen während der DISE mit 100% FT und 125% FT

Während der Schlafendoskopie dominierte die bipolare Elektrodenkonfiguration unter 100% FT und 125% FT deutlich auf der Zungengrund- als auch Epiglottisebene. Anders als bei der Wachendoskopie profitierten die wenigsten von dieser Konfiguration auf Velumhöhe. Hier kamen besonders die unipolaren Elektrodenkonfigurationen in ihrer Wirksamkeit zum Vorschein. Wenn man die Gesamtzahl aller Proband*innen, unter Berücksichtigung der Stimulationsbedingungen (Wachendoskopie, DISE, 100 %FT, 125% FT) sowie der verschiedenen Ebenen zusammenzählte, wiesen die meisten Patient*innen mit +++ gefolgt von o-o und anschließend - - - den größten Stimulationseffekt auf.

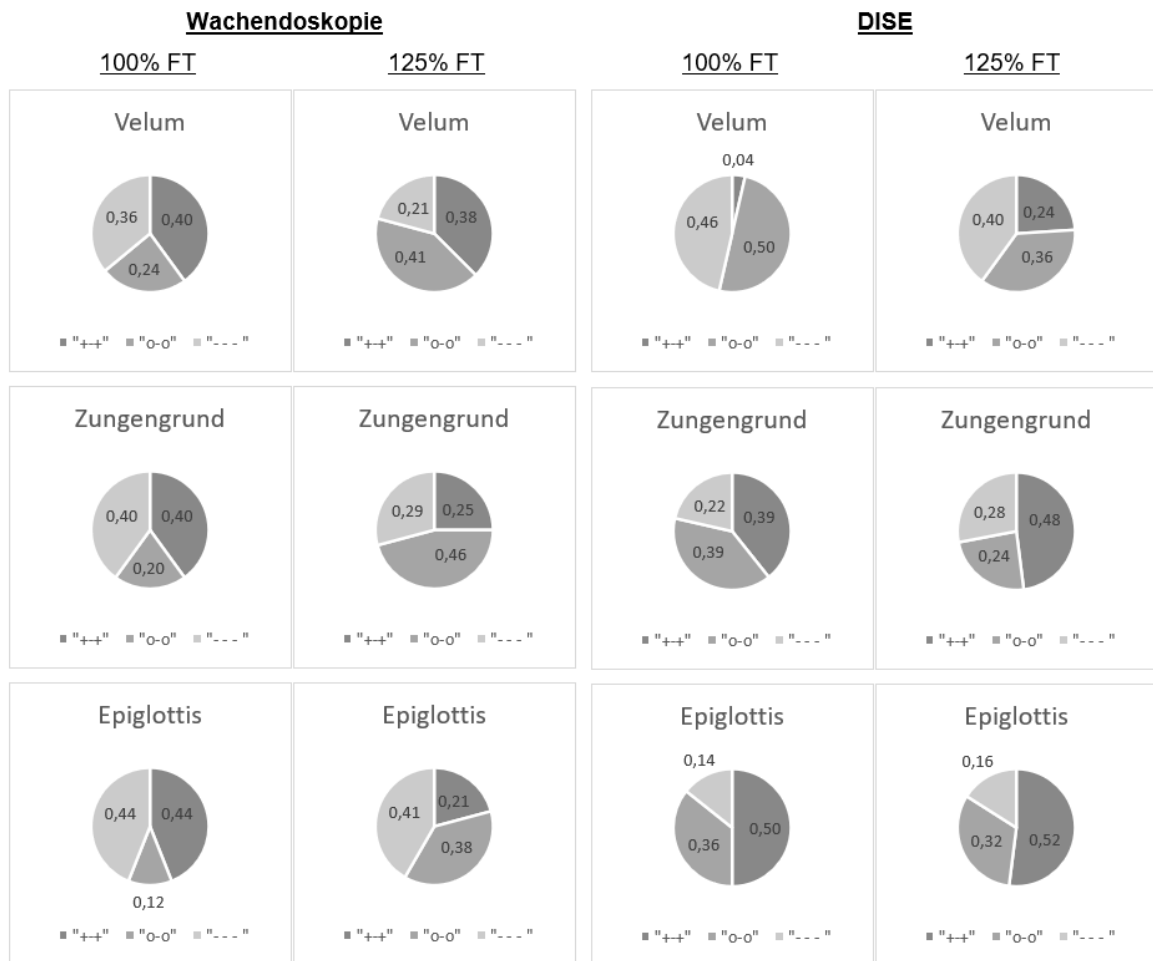


Abbildung 7:

Darstellung der prozentualen Verteilung der Proband*innen, die mit den jeweiligen Elektrodenkonfigurationen (+++, o-o, ---) den größten Öffnungseffekt aufweisen. Der Öffnungseffekt ist hierbei nur auf die Querschnittfläche bezogen. Verteilung unter allen Stimulationsbedingungen (100% FT, 125% FT Spalten im Wechsel) und Endoskopieformen (Wachendoskopie links, DISE rechts)

FT = functional threshold

3.5 Korrelation zwischen den Vergrößerungsfaktoren aller Messgrößen und der demographischen Parametern des Proband*innenkollektivs

Während der Untersuchungen wurde deutlich, dass bestimmte Stimulationseinstellungen unterschiedlich stark ausgeprägte Effekte innerhalb der Kohorte auslösten. Es stellte sich die Frage, welche demographischen und anthropometrischen Eigenschaften der Patient*innen für diese unterschiedlichen Auswirkungen verantwortlich waren. Die Korrelation wurde genutzt, um einen möglichen Zusammenhang zwischen den Messdaten und einer spezifischen Patientencharakteristik zu identifizieren. Aufgelistet wurden aus Übersichtsgründen nur statistisch relevante Korrelationen (**Tabelle 5**). Die Korrelationen erfolgten zwischen den Vergrößerungsfaktoren, während einer Stimulation mit FT 100% bzw. 125% und den demographischen Charakteristika, Status einer früheren Weichgaumenoperation, BMI und AHI. Die Werte des BMI, und AHI wurden jeweils zum Zeitpunkt M0 und M6 bestimmt und ebenfalls in die Korrelationen mit einbezogen. Die Werte der hier ermittelten Zusammenhänge bewegten sich alle in einem Bereich von 0,5 und 0,9 und wiesen somit formell einen starken Zusammenhang auf. Ein p-Value von $< 0,05$ wurde als statistisch relevant und ein p-Value von $< 0,01$ als hoch statistisch relevant definiert.

Bezüglich des BMI fiel auf, dass keine Korrelationen bei Patient*innen ohne Weichgaumenoperationen ermittelt werden konnten. Die größtenteils negativen Korrelationen sah man bei den operierten Patient*innen während der Wachmessungen, als auch der Schlafendoskopie, jedoch nur mit +-+ und o-o.

Zwischen dem AHI und der Vergrößerungsfaktoren konnten in allen Endoskopiezuständen und auch in beiden Patientengruppen Zusammenhänge gesehen werden, wobei sich allerdings nur negative Korrelationen zeigten. Mit - - - sah man negative Korrelation bei nicht operierten und mit o-o bei operierten Patient*innen.

Somit kann nicht anhand des OSA-Schweregrad im AHI und Übergewicht auf eine bestöffnende Elektrodenkonfiguration geschlossen werden.

Parameter	Korrelationen bei Proband*innen ohne OP	Korrelationen bei Proband*innen mit OP
AHI_M0 AHI_M6	-0,717 (wach; E; - - -; 100% FT)	-0,633(wach; E; o-o; 100% FT) -0,742 (wach; E; o-o; 125% FT) -0,621 (DISE; ZG; o-o; 100% FT)
BMI_M0 BMI_M6		-0,564 (DISE; V; +++; 100% FT) -0,627 (wach; ZG; +++; 100% FT) -0,612 (DISE; V; o-o; 100% FT) 0,543 (DISE; ZG; +++; 125%FT)

Tabelle 5:

Anwendung der Spearmankorrelation zwischen den Vergrößerungsfaktoren und demographischen Charakteristika bzw. polysomnographischen Parametern der Proband*innen. Aufzählung der statistisch relevanten Ergebnisse auf allen Ebenen, mit allen Stimulationseinstellungen sowie Endoskopieformen für das Proband*innenkollektiv mit bzw. ohne Voroperationen.

V = Velum; ZG = Zungengrund; E = Epiglottis; FT = functional threshold; AHI = apnoe hypopnoe index, BMI = body mass index; M0 = bei Implantation, M6 = 6 Monate nach Implantation,

3.6 Übereinstimmungen der Stimulationseffekte zwischen der Wachendoskopie und DISE

3.6.1 Übereinstimmung von Stimulationseffekten zwischen der Wachendoskopie und DISE beim Wechsel der Impulsstärke unter Beibehaltung der Elektrodenkonfiguration

Zwischen der Wachendoskopie und der DISE erfolgte zudem die Prüfung möglicher Übereinstimmungen der individuellen Ergebnisse. Hierzu wurden die einzelnen Messdaten einer*s jede*n Proband*in, nicht die Durchschnittswerte der Messreihen, in der jeweiligen Konfiguration, anatomischen Ebene und Impulsstärke mit dem DISE- bzw. Wach-Pendant verglichen. Ein Vergleich galt dann als Übereinstimmung, wenn der Wechsel von 100% FT auf 125% FT sowohl während der Wachendoskopie als auch während der DISE zu einem größeren bzw. kleineren Vergrößerungsfaktor geführt hatte (**Tabelle 6**). Gleiches galt beim Wechsel der Elektrodenkonfigurationen von +++ zu o-o, +++ zu - - - und o-o zu - - - und umgekehrt (**Tabelle 7**).

Bei der Untersuchung der Querschnittsfläche konnten diverse Übereinstimmungen zwischen der Wachendoskopie und DISE während eines Impulsstärkenwechsels von 100% FT auf 125% FT innerhalb der drei Elektrodenkonfigurationen und der drei anatomischen Ebenen gesehen werden (**Tabelle 6**). Während die Übereinstimmungen auf Epiglottisebene unter +++ mit 65% am größten waren, zeigte die Velumhöhe mit der gleichen Konfiguration bei allen Messungen der Querschnittsfläche mit knapp 40% die geringsten Übereinstimmungen zwischen den beiden Endoskopieformen. Die beiden unipolaren Konfigurationen wiesen die größte Kongruenz auf Zungengrundebene auf.

Ebene	Wechsel von 100% FT zu 125% FT mit +++	Wechsel von 100% FT zu 125% FT mit o-o	Wechsel von 100% FT zu 125% FT mit - - -
Velum	0.39	0.46	0.44
Zungengrund	0.43	0.52	0.48
Epiglottis	0.65	0.40	0.44

Tabelle 6:

Übereinstimmung der Stimulationseffekte zwischen Wachendoskopie und DISE für alle Messgrößen auf allen anatomischen Ebenen beim Wechsel der Impulsstärke von 100 % auf 125 % FT und Beibehalten der jeweiligen Elektrodenkonfiguration (+++, o-o oder - - -).

3.6.2 Übereinstimmung von Stimulationseffekten zwischen der Wachendoskopie und DISE beim Wechsel der Elektrodenkonfiguration unter Beibehaltung der Impulsstärke

Zur Analyse der Kongruenz aller Stimulationseffekte zwischen den beiden Endoskopiemethoden, galt es nicht nur den Wechsel von Voltstärken, sondern auch den Wechsel der Elektrodenkonfigurationen unter Fortführung der jeweiligen Impulsstärke zu untersuchen. Hier waren unter 100% FT und 125% FT jeweils unterschiedlich große Spannweiten zu sehen (**Tabelle 7**). Wenn man die Übereinstimmungen der beiden Impulsstärken miteinander verglich, schien die Kongruenz zwischen der Wach- und Schlafendoskopie unter 100% FT größer zu sein. Auch wurde deutlich, dass der Wechsel der Elektrodenkonfigurationen besonders dann eine höhere Übereinstimmung zwischen den Endoskopieformen aufwies, wenn sich die Größen der elektrischen Felder weniger voneinander unterschieden. Der Wechsel zwischen den unipolaren Konfigurationen oder

zwischen +++ zu o-o zeigte somit eine größere Übereinstimmung als der Wechsel von +++ zu - - -.

Ebene	Wechsel von +++ zu o-o mit 100% (125%) FT	Wechsel von +++ zu - - - mit 100% (125%) FT	Wechsel von o-o zu - - - mit 100% (125%) FT
Velum	0.44 (0.64)	0.40 (0.36)	0.58 (0.58)
Zungengrund	0.56 (0.45)	0.28 (0.52)	0.64 (0.44)
Epiglottis	0.48 (0.64)	0.67 (0.61)	0.46 (0.72)

Tabelle 7:

Übereinstimmung der Stimulationseffekte zwischen Wachendoskopie und DISE für alle Messgrößen auf allen anatomischen Ebenen während der Stimulation mit 100% FT (oder 125% FT) und dem Wechsel der Elektrodenkonfiguration von +++ zu o-o, von +++ zu - - - oder von o-o zu - - -, bzw. andersrum.

4 Diskussion

Mit dieser Arbeit wurde das erste Mal der Effekt der selektiven oberen Atemwegsstimulation im direkten Vergleich zwischen Wach- und Schlafendoskopien unter Berücksichtigung verschiedener Kombinationen der verstellbarer Optionen sowie der Impulsstärke und der Elektrodenkonfigurationen, beschrieben. Vorherige Publikationen konzentrierten sich meist auf eine der verstellbaren Einstellungen, entweder auf die Elektrodenkonfigurationen (Jenks et al., 2020; Meleca und Kominsky, 2020; Steffen et al., 2018) oder die Impulsstärken (Safiruddin et al., 2015) und führten ihre Methoden häufig in nur einer Endoskopieform - der Wachendoskopie oder DISE - durch.

Mit dem Pionierbericht von Safiruddin et al. aus dem Jahre 2014 ist deutlich gezeigt worden, dass eine Erhöhung der Stimulationsamplitude, also der Impulsstärke, zu einer Zunahme der Öffnungsfläche im Schlaf führt. Auch wenn einige Arbeiten mittels Polysomnographien aufzeigen konnten, dass trotz Hypoglossusstimulation weniger Arousals auftraten als im nativen, nicht stimulierten Zustand (Bohorquez et al., 2020; Hofauer et al., 2017), zeigt die klinische Erfahrung, dass höhere Impulsstärken zu häufigeren Wachreaktionen führen. Zusätzlich können stärkere Impulsamplituden eine niedrigere Toleranz der Patienten sowie kürzere Nutzungsdauer der Therapiemethode bewirken. Diese Arbeit zeigte jedoch, dass eine Stimulation mit einer höheren Amplitude, hier eine 25% höhere Impulsstärke als die individuell ermittelte FT Amplitude, in den meisten Fällen in einer erhöhten Durchgängigkeit der Atemwege resultierten (**Tabelle 4**), ohne dass die Impulsstärken die individuelle Unbehaglichkeitsschwelle erreichten. Die Amplitudenänderung schien jedoch bei jeder*m Patient*in und auf jeder anatomischer Ebene unterschiedliche und individuelle Effekte hervorzurufen (**Abbildung 5**).

Während der Stimulation mit den drei Elektrodenkonfigurationen konnten unterschiedlich ausgeprägte Effekte beobachtet werden. In dieser Arbeit wurde dies durch die besonders auffälligen Ergebnisse mit der o-o Konfiguration deutlich. Bezüglich der Öffnungsfläche waren während der Stimulation mit dieser unipolaren

Konfiguration teilweise außergewöhnlich hohe Vergrößerungseffekte zu messen (**Tabelle 4**). Hier sah man, teils nur während der Stimulation mit einer Impulsgröße isoliert, ca. 30- bis 70-fache Vergrößerungen der Messeinheiten. Die Ursache für diese Ergebnisse wurde unter genauer Betrachtung der einzelnen Atemwegsöffnungen der Proband*innen deutlich. Sobald sich in einer Messreihe kollabierende Atemwege während der stimulationsfreien Phase zeigten und eine Stimulation zu einer deutlichen Erweiterung der Atemwege geführt hatte, resultierte dies zu einem außerordentlich hohen Wert des Vergrößerungsfaktors und verzerrte somit den Durchschnittswert. In Zusammenschau der gesamten Ergebnisse aller Durchschnittswerte (**Tabelle 4**) wurde deutlich, dass unter Berücksichtigung der zuvor genannten Verzerrungen, keine primär dominierende bzw. überlegene Elektrodenkonfiguration zu ermitteln war. Obwohl die bipolare Elektrodenkonfiguration ++ als Standardeinstellung nach jeder Neuimplantation seitens des Herstellers empfohlen wird, konnte in vorherigen Berichten gezeigt werden, dass bei 90% der Patient*innen nach Implantation bereits nach wenigen Monaten ein Wechsel der Elektrodenkonfiguration zu - - - oder o-o erfolgen musste (Meleca und Kominsky, 2020). Die Ursachen hierfür waren in den meisten Fällen Schmerzen sowie Wachreaktionen. Die Umstellung der Konfiguration erfolgte hierbei nach Durchführung einer Wachendoskopie bei 19 von 60 Proband*innen. Eine rückgängige Umstellung auf ++ fand während der o.g. Studie nicht statt. Neuere Berichte und Erkenntnisse werden die aktuelle Empfehlung der Standardelektrodenkonfiguration in Zukunft ändern. Jenks et al. (2020) passten die Elektrodenkonfiguration bereits einen Monat nach Implantation und somit bereits zum Aktivierungsbeginn mit Hilfe einer Wachendoskopie an und bestätigten den größten Öffnungseffekt auf der retropalatalen Ebene unter ++ Stimulation. In der hier vorgelegten Arbeit wurden die Untersuchungen bezüglich einer dominanten Elektrodenkonfiguration nach dem gleichen Prinzip wie bei Jenks et al. durchgeführt und gleichzeitig wurde innerhalb jeder anatomischen Ebene die Anzahl der Personen eruiert, die hier den größten Öffnungseffekt aufwiesen (**Abbildung 7**). Hier traf die Dominanz unter ++ Stimulation nicht nur auf Velumebene, sondern auf allen drei anatomischen Ebenen zu, jedoch nur während der Wachendoskopie und mit 100% FT-Stimulation. Unter den DISE-Bedingungen bzw. der Wachendoskopie mit 125% FT-Stimulation zeigten die meisten Patient*innen mit den unilateralen Elektrodenkonfigurationen den größten Öffnungseffekt auf der Velumebene. Auf

den anderen Ebenen hingegen zeigte sich ein durchwachsendes Bild, insgesamt jedoch zugunsten der +++ Konfiguration, in einigen Fällen sogar gleichermaßen mit den unipolaren Konfigurationen. Die Untersuchungen während der Wach- und DISE-Endoskopie schienen daher unterschiedliche Ergebnisse hervorzubringen. Wenn man sich jedoch jedes individuelle Ergebnis der Proband*innen anschaute und nach quantitativen Übereinstimmungen im Sinne einer Zunahme oder Abnahme der Stimulationseffekte zwischen dem Wach- oder DISE-Zustand suchte (**Tabelle 6, Tabelle 7**), konnten hohe Übereinstimmungen in einer Reichweite von ca. 30% - 75% beobachtet werden, sodass eine gewisse Reproduzierbarkeit der Öffnungseffekte aller Messgrößen von Wachendoskopien auf DISE möglich war. Bei der intensiveren Untersuchung einer potenziell dominierenden Elektrodenkonfiguration (**Abbildung 7**) muss beachtet werden, dass diese Untersuchungen Momentaufnahmen einer*s jeden Proband*in sind und die eine, vermeintlich effektivere Konfigurationen für den*die jeweilige*n Proband*in gegebenenfalls unter anderen Stimulationsbedingungen (FT-Wechsel, Wachendoskopie oder DISE) nicht mehr gilt. Zwar wurde hier bereits eine Untersuchung bezüglich der Kongruenz zwischen der Wachendoskopie und DISE ermittelt, jedoch unter dem Aspekt, ob eine Zunahme oder Abnahme des Vergrößerungsfaktors beim Wechsel der Elektrodenkonfigurationen oder Stimulationstärke gleichermaßen, für den*die jeweilige*n Proband*in, im Wach- oder DISE-Zustand zu sehen ist. Daher könnte man in weiteren Analysen herauszufinden, inwiefern sich die Anteile der Proband*innen, die von ihrer initialen Einstellung profitieren, unter den anderen Stimulationsbedingungen ändern. Unter dem Aspekt, dass wirtschaftliche, gesundheitsökonomische Faktoren sowie die Sicherheit der Patient*innen einen Einfluss auf die Algorithmen zur Optimierung therapeutischer Verfahren haben (Pietzsch et al., 2015; Steffen et al., 2020), ist noch unklar, ob eine Wachendoskopie oder DISE die Methode der ersten Wahl und somit die überlegenere Untersuchung zur Therapieverbesserung ist. So könnte man in Zukunft zunächst Wachendoskopien zur primären Einstellung einer geeigneten Elektrodenkonfiguration und Impulsstärke nutzen, um dann anschließend nach mehreren Wochen eine Reevaluation des Therapieerfolges mittels Polygraphie oder Polysomnographie durchzuführen. Sollte sich dies als nicht zielführend erweisen, könnte im nächsten Schritt eine DISE nach einheitlichem Protokoll durchgeführt werden. Mithilfe dieses stufenweisen Vorgehens werden Patient*innen

weniger Sedierungsmaßnahmen ausgesetzt. Es nimmt weniger Zeit, Arbeit, Kosten und Kapazitäten in Anspruch.

Eine gezieltere Anpassung der Stimulationseinstellung könnte mit Hilfe bestimmter Parameter und demographischer Charakteristika der Patient*innen erfolgen. Hier wurden die Ergebnisse der Vergrößerungsfaktoren mit Eigenschaften wie dem BMI, AHI sowie Status nach Weichgaumenoperation der Patient*innen untersucht. Insgesamt konnten einzelne positiv bzw. negativ korrelierende Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen und der Patient*inneneigenschaften dargestellt werden. Beispielsweise konnten auf Epiglottis- und Zungengrundebene unter 100% FT Stimulation und Wachendoskopie in der Gruppe der pharyngal operierten Proband*innen eine Negativ-Korrelation zwischen dem BMI und den Vergrößerungsfaktoren festgestellt werden (**Tabelle 5**). Weitere Untersuchungen in anderen Gruppen und Ebenen zeigten weiterhin einzelne Zusammenhänge der Patient*inneneigenschaften, die keiner Systematik folgten und daher konnte keine allgemeine Aussage über eine überlegene, individuell angepasste Stimulationseinstellung unter Berücksichtigung demographischer Charakteristika in dieser Arbeit getroffen werden. Bis dato bezog sich keine Arbeit auf eine Korrelation in der o.g. Konstellation, sondern lediglich auf demographische Charakteristika im Zusammenhang mit dem Obstruktionsgrad der oberen Atemwege in nativen, nicht stimulierten Zuständen.

Somit kann keine allumfassende Einstellung prima vista ermittelt werden („one fits all“) und die Therapieoptimierung orientiert sich weiterhin an den klinischen, individuellen Gegebenheiten.

5 Limitationen der Studie

Eine der grundlegenden Limitationen in dieser Arbeit ist die Ermittlung des Funktionellen Schwellenwerts (FT). Hierfür erfolgte eine Titration einer geeigneten Stimulationsstärke unter vorsichtiger Erhöhung der Voltzahl. Dabei wurde gleichzeitig die Protrusion der Zunge beobachtet. Die kleinstmögliche Voltstufe, die zu einer eindeutigen Protrusion der Zunge über die untere Zahnreihe führte, galt dabei als FT. Diese Methode zur Ermittlung des FT unterliegt einer gewissen Variabilität durch die Anspannung seitens des Patienten und der Untersuchererfahrung.

Beim Vergleich der unterschiedlichen Impulsstärken, hätte man anstelle des 100% FT- und des 125% FT-Wertes auch fixe Voltzahlen wie zum Beispiel 1,0 Volt und 1,5 Volt nehmen können. Mit fixen Einstellungen für jede*n Patient*in läuft man jedoch Gefahr sich entweder deutlich außerhalb des therapeutischen oder deutlich oberhalb des nicht tolerierbaren Bereiches zu bewegen. Besonders beim Wechsel auf eine Elektrodenkonfiguration mit größerem Stimulationsfeld wären nicht tolerierbare Stimulationen zu erwarten. Ein individuell ermittelter FT mit 25-prozentiger Erhöhung der Voltzahl führte bei den Proband*innen dieser Arbeit zu keiner Überschreitung der Unbehaglichkeitsschwelle.

Während der Endoskopien, besonders unter DISE, kann die Dauer der Untersuchung, die auf die große Anzahl an Stimulationseinstellungen zurückzuführen ist, unterschiedliche Ergebnisse hervorbringen. Hierbei spielen Faktoren wie das Sedierungsprotokoll, während der DISE, welches zu unterschiedlichen Sedierungstiefen führen kann, die vermehrte Bildung von Speichel, die die Sicht zur Beurteilung des Stimulationseffekts einschränkt, sowie die niedrige Toleranzschwelle bei längerer Untersuchungsdauer in Wachendoskopien eine Rolle. Zusätzlich konnten einige Videoaufnahmen im DISE-Zustand bei ausgeprägter Speichelbildung nicht adäquat ausgewertet und in die Beurteilung einbezogen werden. Es wurde deutlich, dass die Qualität der Aufnahmen von Video zu Video besser wurde, was auf die Besserung der Routine

und Zusammenarbeit zwischen der*m Endoskopeur*in und der*m Bediener*in der IPG-Steuerung zurückzuführen war.

Ein weiterer Punkt liegt in dem Potenzial einer hohen Interratervariabilität während der Analyse des Videomaterials. Hierzu zählen das Aufsuchen geeigneter Momentaufnahmen, die sich zur Ermittlung der Öffnungsfläche sowie zu den Ausmessungen dieser eignen. Abhängig von der Länge der Videos besteht weiterhin die Möglichkeit eine der anatomischen Ebenen aus unterschiedlichen Perspektiven bzw. Endoskopietiefen zu beurteilen. Hierbei ist darauf zu achten, dass die Auswertung der verschiedenen Ebenen während des nativen sowie stimulierten Zustandes auf ein und derselben Höhe stattfindet, da sich die Messgrößen in Abhängigkeit der Endoskopietiefe ändern. Ein weiteres Hindernis bietet das Einzeichnen der Messgröße. Während die Epiglottis-Ebene genügend anatomische Landmarken zur Einzeichnung der Fläche bietet, gestaltet sich dieses in den anderen Ebenen als schwierig. Mithilfe von Programm-Tools konnten jedoch geeignete Stellen und passende Landmarken unter Änderung verschiedener Bildkontraste sichtbar gemacht werden. Die angewandte Methode wies trotz der möglichen Hindernisse eine gute Übereinstimmung der Ergebnisse zweier Untersucher*innen auf, was wiederum auf eine nicht allzu kleine Fallzahl zurückzuführen sein könnte.

Auch der Umgang mit Kollaps-Ereignissen muss in diesen Abschnitt der Arbeit erwähnt werden. Ein Kollaps auf jeglicher Ebene führte dazu, dass die Öffnungsfläche nicht ermittelt bzw. eingezeichnet werden konnte. Dadurch resultierte ein Öffnungsflächen-Gesamtflächen Verhältnis von 0 im nativen Zustand. Die anschließende Berechnung eines Vergrößerungsfaktors (stimulierte Fläche/native Fläche) war dann mit 0 als Divisor nicht mehr möglich. Eine Alternative wäre es gewesen, einen „Verkleinerungsfaktor“ zu wählen (native Fläche/stimulierte Fläche). In solch einer Situation wäre 0 der Dividend und das Ergebnis resultiere erneut in 0. Der Nachteil dieser Methode bestand in dem großen Informationsverlust, dass eine Stimulation in Kollapssituationen zu einer deutlichen Zunahme der Öffnungsfläche führt. Daher war die Wahl des Vergrößerungsfaktors erstrebenswert. Als Lösung für das o.g. mathematische Problem wählte man nach biometrischer Beratung im Rahmen der

Publikation dieser Ergebnisse anstelle des Divisors 0 (native kollabierte Fläche) dann die kleinste Fläche aus, die in der gesamten Gruppe innerhalb der jeweiligen Messreihe (Elektrodenkonfiguration, Stimulationsstärke, Ebene) ermittelt werden konnte. Dies hatte den Vorteil, dass ein adäquater Vergrößerungsfaktor berechnet werden konnte. Abhängig von der kleinsten Messgröße in dieser Messreihe, konnten die Vergrößerungsfaktoren deutlich variieren und ggf. als Ausreißer in der jeweiligen Messreihe auftreten.

Bezüglich der statistischen Berechnungen können sich die statistisch relevanten Ergebnisse unter einer größeren Kohorte als nicht relevant oder umgekehrt herausstellen. Andererseits könnte sich auch eine Systematik mit relevantem Korrelationstrend zwischen den Charakteristika der Proband*innen und der Vergrößerungsfaktoren in einer größeren Proband*innenzahl herauskristallisieren. Dies birgt jedoch auch die Gefahr falsch positiver/negativer Korrelationen durch eine gewisse Zufallswahrscheinlichkeit, da in dieser Arbeit viele Parameter untersucht worden sind.

6 Zusammenfassung

Die Hypoglossus-Nervenstimulation (HNS) dient bei Patient*innen mit mittelschwerem bis schwerem OSAS als adäquate Therapiealternative. In bisherigen Studien wurden die unterschiedlichsten Auswirkungen der HNS auf den Therapieerfolg hinsichtlich verstellbarer Optionen, wie der Elektrodenkonfiguration oder Stimulationsstärke untersucht und meist nur isoliert oder in nur einer Endoskopieform betrachtet. Um den Effekt unterschiedlicher Stimulationseinstellungen darzustellen, war es das Ziel dieser Studie die pharyngeale Öffnungsfläche unter Veränderung der Impulsstärken, Elektrodenkonfiguration, sowie im Wach- als auch Schlafzustand zu untersuchen.

Das Proband*innenkollektiv aus 30 Personen bekam den Hypoglossus-Schrittmacher zwischen Juli 2016 und Mai 2017 implantiert. Der Untersuchungszeitraum dieser Arbeit setzte sechs Monate nach Implantation ein. Nach Ermittlung des individuellen funktionellen Schwellenwerts (FT 100%) sowie Berechnung des 125%igen FT, erfolgte im Wachzustand und DISE, die Stimulation mit drei von insgesamt fünf existierenden Elektrodenkonfigurationen (+++, o-o, - - -) sowie den beiden Impulsstärken unter Beobachtung von drei anatomischen Ebenen im Pharynx: Velum, Zungengrund und Epiglottis.

Beim Vergleich des Stimulationseffektes zwischen den nativen und stimulierten Messgrößen konnte in allen Bereichen mit einem p-value von $< 0,01$ eine statistische Relevanz der Ergebnisse ermittelt werden.

Berechnete Vergrößerungsfaktoren lieferten im Wachzustand durchschnittlich höhere Werte auf Velumbene, die mit allen Konfigurationen zu beobachten waren. In DISE sah man leichte Abweichungen mit teils auf Epiglottisebene dominierenden Durchschnittswerten. Im Vergleich zwischen einer Stimulation mit 100% und 125 % FT kam es bei den statistisch relevanten Ergebnissen zu einer Zunahme der Durchschnittswerte unter der höheren Voltzahl.

Die ++- Konfiguration rief im Wachzustand mit 100 FT% auf allen Ebenen bei den meisten Patient*innen den größeren Öffnungseffekt hervor. Unter 125% FT zeigte sich ein durchwachsendes Bild mit primärer Dominanz der unilateralen Elektrodenkonfigurationen auf Velumbene. Auch unter DISE war ein hoher Anteil der Proband*innen zu ermitteln, die mit ++- jedoch auf Zungengrund- und Epiglottis-Ebene am meisten profitierten. Aufgrund der durchwachsenden Ergebnisse war jedoch keine primär dominierende bzw. überlegene Elektrodenkonfiguration zu ermitteln.

Die Untersuchung bezüglich der Kongruenz zwischen den Ergebnissen beider Endoskopieformen ergaben eine Spannweite von 30-75% und lieferten somit eine gute Reproduzierbarkeit der Befunde im Wachzustand sowie in DISE.

Eine Analyse möglicher Einflussfaktoren auf den Öffnungseffekt durch Body-Mass-Index, den Status vorheriger Weichgaumenoperationen sowie durch den Schlafapnoeschweregrad erbrachte kein klares Korrelationsbild. Eine Empfehlung für eine bestimmte Elektrodenkonfiguration anhand dieser demographischen Parameter ist also nicht vertretbar.

Unter Rücksichtnahme der dargestellten Ergebnisse kann zusammengefasst und empfohlen werden, dass sich Patient*innen mit unzureichenden Therapieergebnissen unter Standardtherapie mit bipolarer Elektrodenkonfiguration und initial ermittelter FT einer Wachendoskopie unterziehen können, um hierbei mögliche Obstruktionsstellen sowie geeignetere Konfigurationseinstellungen zu identifizieren. Anhand dieser Untersuchung können die Einstellungen angepasst und die Therapie zunächst fortgesetzt, um dann anschließend mittels Polygraphie bzw. Polysomnographie reevaluiert zu werden, bevor man bei fortbestehenden Problemen auf eine DISE eskaliert. Durch dieses schrittweise Vorgehen werden Patienten weniger Sedierungsmaßnahmen ausgesetzt, sowie Zeit, Arbeit, Kosten und Kapazitäten gespart.

7 Literaturverzeichnis

Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin J, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhotra A (2019) Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine* 7, 687-698

Bohorquez D, Mahmoud AF, Yu JL, Thaler ER (2020) Upper airway stimulation therapy and sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope* 130, 1085–1089

Bonsignore MR, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Elliott MW, Riha R, Barbe F, Bouloukaki I, Castrogiovanni A, Deleanu O, Goncalves M, Leger D, Marrone O, Penzel T, Ryan S, Smyth D, Teran-Santos J, Turino C, McNicholas WT (2021) European Respiratory Society statement on sleep apnoea, sleepiness and driving risk. *European Respiratory journal* 57, 2001272

Borek RC, Thaler ER, Kim C, Jackson N, Mandel JE, Schwab RJ (2012) Quantitative airway analysis during drug-induced sleep endoscopy for evaluation of sleep apnea. *The Laryngoscope* 122, 2592–2599

Bossenmayer S, Sanner B (2014) Implantiertes Atmungsstimulationssystem: Alternative zur CPAP-Therapie? - N. hypoglossus-Stimulation nur für ausgewählte Patienten geeignet. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* 139, 314

Burks SV, Anderson JE, Bombyk M, Haider R, Ganzhorn D, Jiao X (2016) Nonadherence with Employer-Mandated Sleep Apnea Treatment and Increased Risk of Serious Truck Crashes. *Sleep* 39, 967-975

Chan, ASL, Phillips CL, Cistulli PA (2010) Obstructive sleep apnoea--an update. *Internal medicine journal* 40, 102–106

Cori JM, O'Donoghue FJ, Jordan AS (2018) Sleeping tongue: current perspectives of genioglossus control in healthy individuals and patients with obstructive sleep apnea. *Nature and science of sleep* 10, 169–179

Croft CB, Pringle M (1991) Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clinical Otolaryngology and Allied Sciences* 16, 504-509

Dedhia RC, Strollo PJ, Soose RJ (2015) Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future. *Sleep* 38, 900-906

Dreher A, Patscheider M, Braun T (2012) Obstruktive Schlafapnoe bei Normal- und Übergewichtigen im Vergleich. *Laryngo- rhino- otologie* 91, 182–184

Eastwood PR, Barnes M, Walsh JH, Maddison KJ, Hee G, Schwartz AR (2011) Treating obstructive sleep apnea with hypoglossal nerve stimulation. *Sleep* 34, 1479-1486

Elshaug AG, Moss JR, Southcott AM, Hiller JE (2007) Redefining Success in Airway Surgery for Obstructive Sleep Apnea: A Meta Analysis and Synthesis of the Evidence. *Sleep* 30, 461-467

Fava C, Montagnana M, Favaloro EJ, Guidi GC, Lippi G (2011) Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Cardiovascular Diseases. *Semin Thromb Hemost* 37, 280-297

Franklin KA, Lindberg E (2015) Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of thoracic disease* 7, 1311–1322

Geißler K, Guntinas-Lichius O (2016) Chirurgie im Rachen - Adenotomie, Tonsillektomie, Tonsillotomie und Eingriffe bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. *Laryngo- rhino- otologie* 95, 132–145

Gemeinsamer Bundesausschuss (2006) Diagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen. Zusammenfassender Bericht des Unterausschusses "Ärztliche Behandlung" des Gemeinsamen Bundesausschusses über die Beratungen von 1998 – 2004 zur Bewertung der Polygraphie und Polysomnographie im Rahmen der Differentialdiagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen gemäß §135 Abs.1 SGB V, 1-157
<https://www.g-ba.de/downloads/40-268-234/2006-01-27-Abschluss-Polygraphie.pdf> (Tag des Zugriffs: 20.12.2020)

Hasselbacher K, Hofauer B, Maurer JT, Heiser C, Steffen A. & Sommer JU (2018) Patient-reported outcome: results of the multicenter German post-market study. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 275, 1913–1919

Heiser C, Thaler E, Soose RJ, Woodson BT, Boon M (2018) Technical tips during implantation of selective upper airway stimulation. *Laryngoscope* 128, 756–762

Heiser C, Hofauer B (2017a) Hypoglossusnervstimulation bei CPAP-Versagen: Evolution einer Alternativbehandlung für Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. *HNO* 65, 99-106

Heiser C, Knopf A, Hofauer B (2017b) Surgical anatomy of the hypoglossal nerve: A new classification system for selective upper airway stimulation. *Head & neck* 39, 2371–2380

Heiser C, Maurer JT, Hofauer B, Sommer JU, Seitz A, Steffen A (2017c) Outcomes of Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea in a Multicenter German Postmarket Study. *Otolaryngol Head Neck Surgery* 156, 378-384

Heiser C, Maurer JT, Steffen A (2016) Functional outcome of tongue motions with selective hypoglossal nerve stimulation in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breathing Physiology and Disorders* 20, 553-560

Hofauer B, Steffen A, Knopf A, Hasselbacher K, Heiser C (2019) Patient experience with upper airway stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep & Breathing* 23, 235-241

Hofauer B, Philip P, Wirth M, Knopf A, Heiser C (2017) Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep & Breathing* 21, 901-908

IQWiG (2020) Unterkieferprotrusionsschiene bei leichter bis mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe bei Erwachsenen, 811, 1-314

https://www.iqwig.de/download/n18-03_unterkieferprotrusionsschiene-bei-obstruktiver-schlafapnoe_abschlussbericht_v2-0.pdf?rev=186834

(Tag des Zugriffs: 15.05.2021)

Jenks CM, Yu JL, Schmitt KA, Schwab RJ, Thaler ER (2020) Prospective Determination of Airway Response to Upper Airway Stimulation: A New Opportunity for Advanced Device Titration. *The Laryngoscope* 131, 218-223

Johns MW (1991) A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14, 540-545

Johnson MD, Dweiri YM, Cornelius J, Strohl KP, Steffen A, Suurna M, Soose RJ, Coleman M, Rondoni J, Durand DM, Ni Q (2021) Model-based analysis of implanted hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep* 27, 11-19

Joosten SA, Sands SA, Edwards BA, Hamza K, Turton A, Lau KK (2015) Evaluation of the role of lung volume and airway size and shape in supine-predominant obstructive sleep apnoea patients. *Respirology* 20, 819–827

Keymel S, Kelm M, Randerath WJ (2013) Die Nicht-CPAP-Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms: ein Überblick. *Pneumologie* 67, 50–57

Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N (2011) Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *European Archives of Otorhinolaryngology* 268, 1233–1236

Laharnar N, Obst A, Garcia C, Glos M, Zimmermann S, Stubbe B (2017) Obstruktive Schlafapnoe in einer deutschen Population mit Geschlechterunterschieden bezüglich Assoziationen zu Risikofaktoren und Klinischen Variablen – Ergebnisse der Studie SHIP-TREND. *Pneumologie* 71, 233-244

Lee-Chiong TL (2011) Sleep-Related breathing Disorders. In: *Sleep Medicine Essentials*. 1. Aufl., 171-227, John Wiley & Sons, Hoboken, New Jersey

Lieberman JA (2009) Obstructive sleep apnea (OSA) and excessive sleepiness associated with OSA: recognition in the primary care setting. *Postgraduate Medicine* 121, 33-41

Malhotra A, White DP (2002) Obstructive sleep apnoea. *The Lancet* 360, 237–245

Mayer G, Arzt M, Braumann B, Ficker JH, Fietze I, Frohnhofen H, Galetke W, Maurer JT, Orth M, Penzel T, Randerath W, Rösslein M, Sitter H, Stuck BA (2017) DGSM Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin S3-Leitlinie: Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 20, 97-180

Mayer G, Rodenbeck A, Geisler P, Schulz H (2015) Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie* 19, 116–125

Mediano O, Romero-Peralta S, Resano P, Cano-Pumarega I, Sánchez-de-la-Torre M, Castillo-García M (2019) Obstructive Sleep Apnea: Emerging Treatments Targeting the Genioglossus Muscle. *Journal of clinical medicine* 8, 1754

Meleca JB, Kominsky AH (2020) Reconfiguration of Upper Airway Stimulation Devices Utilizing Awake Endoscopy. *The Laryngoscope* 130, 2494-2498

Nissen C, Schulze-Bonhage A, Rocamora R (2017) Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. In: Hufschmidt A, Lücking C, Rauer S et al. (Hrsg.): Neurologie compact. 7. Aufl., 352-362, Thieme, Stuttgart

Orth M, Schäfer T, Schiermeier S, Rasche K (2018) Obstruktives Schlafapnoesyndrom und Schwangerschaft. Pneumologie 72, 187–196

Orth M, Schmitt J, Kommer A, Rasche K (2013) Herz und Schlaf. Kardio up 09, 23–35

Orth M, Kotterba S, Rasche K (2013) Gesundheitliche Auswirkungen des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) - Tagesschläfrigkeit und Unfallgefahr. Klinikarzt 42, 34-36

Orth M, Kotterba S, Rasche K, Walther JW, Schultze-Werninghaus G, Duchna H-W (2007) Schlafapnoe bei Frauen? - Das vergessene Geschlecht. Pneumologie 61, 725–729

Orth M, Leidag M, Kotterba S, Widdig W, de Zeeuw J, Walther JW (2002) Abschätzung des Unfallrisikos bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) durch Fahrsimulation. Pneumologie 56, 13-18

Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM (2013) Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. American journal of epidemiology 177, 1006–1014

Pietzsch JB, Liu S, Garner AM, Kezirian EJ, Strollo PJ (2015) Long-Term Cost-Effectiveness of Upper Airway Stimulation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Model-Based Projection Based on the STAR Trial. Sleep 38, 735-744

Pulz, S (2012) Schlafapnoe erhöht Risiko für postoperatives Delir. Journal Club AINS 1, 20–21

Randerath WJ, Hein H, Arzt M, Galetke W, Nilius G, Penzel T (2014) Konsensuspapier zur Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Pneumologie* 68, 106–123

Ravesloot MJL, Vonk PE, Maurer JT, Oksenberg A, Vries N de (2021) Standardized framework to report on the role of sleeping position in sleep apnea patients. *Sleep and Breathing*, 2021 Jan 11; In press: DOI: 10.1007/s11325-020-02255-2

Ritter J, Geißler K, Schneider G, Guntinas-Lichius O (2018) Einfluss einer strukturierten Nachsorge auf die Therapietreue bei OSAS-Patienten unter CPAP-Therapie. *Laryngo-Rhino- Otologie* 97, 615-623

Ritter CT, Trudo FJ, Goldberg AN, Welch KC, Greg M, Schwab RJ (2009) Quantitative evaluation of the upper airway during nasopharyngoscopy with the müller maneuver. *The Laryngoscope* 109, 954-963

Ruchalla E (2014) Behandlung mittels Nervenstimulator. *Pneumo-Fokus* 68, 232

Safiruddin F, Vanderveken OM, de Vries N, Maurer JT, Lee K, Ni Q, Strohl KP (2015): Effect of upper-airway stimulation for obstructive sleep apnoea on airway dimensions. *The European respiratory journal* 45, 129-138

Sanner B (2014) Implantiertes Atmungstimulationssystem: Alternative zur CPAP-Therapie? N. hypoglossus-Stimulation nur für ausgewählte Patienten geeignet. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 139, 314

Sateia, MJ (2014): International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 146, 1387–1394

Saul B, Hoffmann TK, Lindemann J (2015) Schlafmedizin - Was sollte der HNO-Arzt (über das Themengebiet) wissen? Ein Überblick über die aktuellen schlafmedizinischen Leitlinien. *Laryngo-Rhino-Otologie* 94, 42-51

Schmidt M (2012): Schlafapnoe-Syndrom. In: Arastéh K, Baenkler H, Bieber C et al., (Hrsg.): *Duale Reihe Innere Medizin*. 3. Auflage., 371-373, Thieme, Stuttgart

Schober A-K, Hahn EG, Harsch IA (2008) Diabetes mellitus Typ 2 und obstruktives Schlafapnoesyndrom. *Diabetologie und Stoffwechsel* 3, 241-249

Schünke M, Schulte E, Schumacher U, Voll M, Wesker K (2012) Kopf und Hals. In: *Kopf, Hals und Neuroanatomie*. 3. Aufl., 2-252, Thieme, Stuttgart

Steffen A, Jeschke S, Soose RJ, Hasselbacher K, König IR (2021a) Impulse configuration in upper airway stimulation in obstructive sleep apnea: the effect of modifying pulse width and frequency 2021 Jul 2; In press: DOI: 10.1111/ner.13490

Steffen A, Heiser C, Galetke W, Herkenrath S, Maurer JT, Eck G, Woehrle H, Löhler J, Randerath W (2021b) Die Stimulation des Nervus hypoglossus in der Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe – Aktualisiertes Positionspapier der Arbeitsgemeinschaft Schlafmedizin der DGHNO-KHC. *Laryngorhinootologie* 100, 15-20

Steffen A, König IR, Baptista PM, Abrams N, Jeschke S, Hasselbacher K (2020) Home Sleep Testing to Direct Upper Airway Stimulation Therapy Optimization for Sleep Apnea. *The Laryngoscope* 131, 1375-1379

Steffen A, Sommer UJ, Maurer JT, Abrams N, Hofauer B, Heiser C (2019) Longterm follow-up of the German post-market study for upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Sleep Breathing Physiology and Disorders* 24, 979–984.

Steffen A, Kilic A, König IR, Suurna MV, Hofauer B, Heiser C (2018a) Tongue motion variability with changes of upper airway stimulation electrode configuration and effects on treatment outcomes. *The Laryngoscope* 128, 1970–1976

Steffen A, Chamorro R, Buyny L, Windjäger A, Wilms B, Hasselbacher K, Wollenberg B, Lehnert H, Schmid SM (2018b) Upper airway stimulation in obstructive sleep apnea improves glucose metabolism and reduces hedonic drive for food. *Journal of Sleep Research* 28, 12794

Steffen A, Heiser C, Herzog M, Bergler W, Rothmeier N, Maurer JT (2015) Stellungnahme der Taskforce "Neurostimulation bei Schlafapnoe" zur Stimulation der oberen Atemwege. *Laryngo-Rhino-Otologie* 94, 221–224

Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP (2014) Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *The New England Journal of Medicine* 370, 139-149

Strutz J, Mann W, Arndt, Olaf (2010) Pathogenese der obstruktiven, schlafbezogenen Atemregulationsstörung. In: *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. 2. Aufl., Thieme, Stuttgart

Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, Herkenrath SD, Hofauer B, Maurer JT, Mayer G, Orth M, Penzel T, Randerath W, Sommer JU, Steffen A & Wiater A (2020) Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie* 24, 176-208

Stuck BA, Ravesloot MJL, Eschenhagen T, Vet HCW de, Sommer JU (2018) Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea - A systematic review. *Sleep Medicine* 50, 152-165

Thaler E, Schwab R, Maurer J, Soose R, Larsen C, Stevens S, Stevens D, Boon M, Huntley C, Doghramji K, Waters T, Kominsky A, Steffen A, Kezirian E, Benedikt Hofauer B, Sommer U, Withrow K, Strohl K, Heiser C (2020) Results of the ADHERE upper airway stimulation registry and predictors of therapy efficacy. *The Laryngoscope* 130, 1333-1338

Van de Heyning PH, Badr MS, Baskin JZ, Cramer Bornemann MA, De Backer WA, Dotan Y, Hohenhorst W, Knaack L, Lin H, Maurer JT, Netzer A, Odland RM, Oliven A, Strohl KP, Vanderveken OM, Verbraecken J, Woodson BT (2012) Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 122, 1626-1633

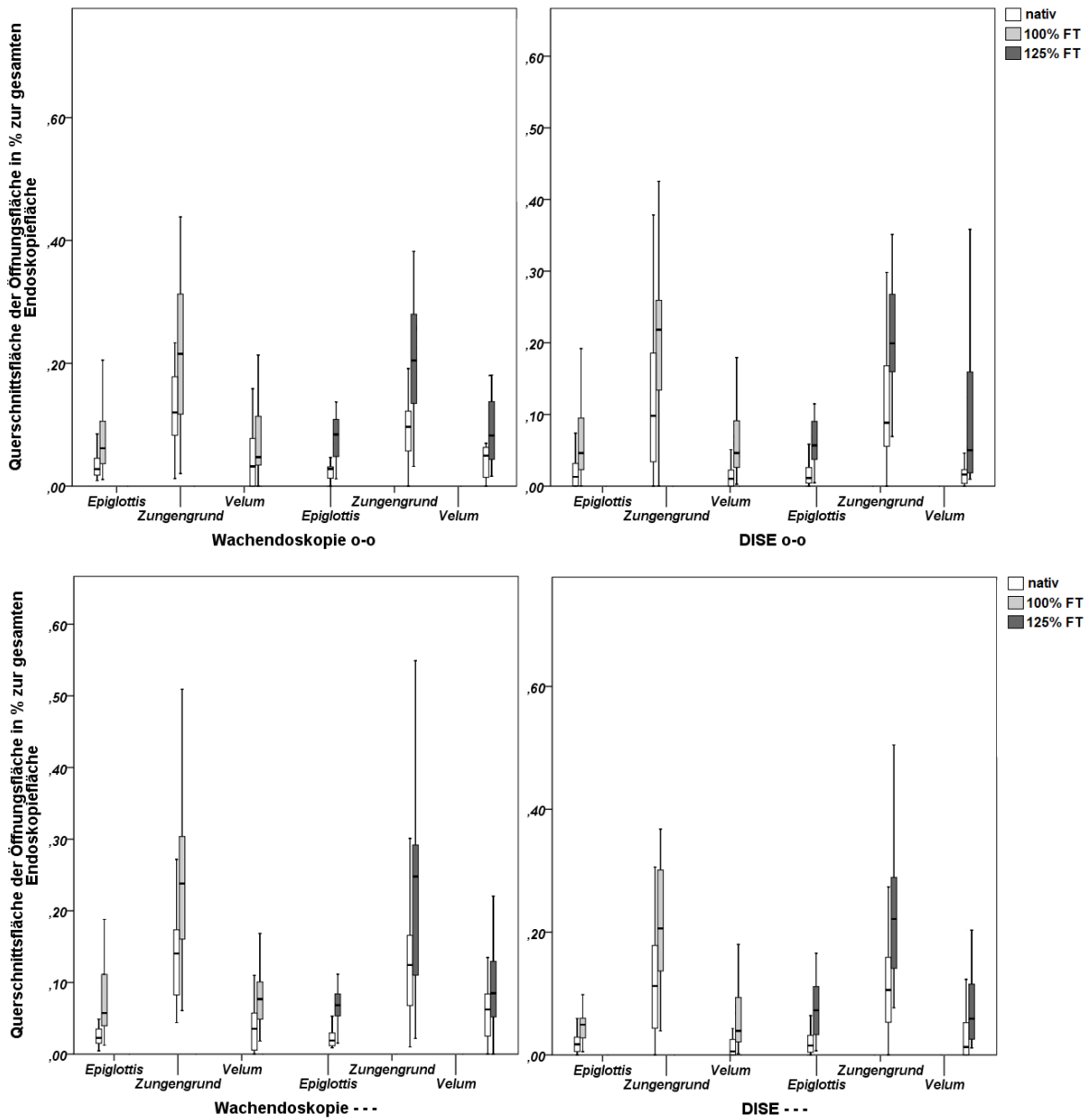
Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, Anders C, Vries N, Van de Heyning PH (2013) Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine* 9, S. 433–438

Vito A, Llatas MC, Vanni A, Bosi M, Braghiroli A, Campanini A, de Vries N, Hamans E, Hohenhorst W, Kotecha BT, Maurer J, Montecchi F, Piccin O, Sorrenti G, Vanderveken OM, Vicini C (2014) European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep & Breathing* 18, 453-456

Völzke, H. (2012) Study of Health in Pomerania (SHIP). Konzept, Kohortendesign und ausgewählte Ergebnisse. *Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz* 55, 790–794

White J, Cates CJ, Wright J (2001) Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 4, 1- 25

Anlage



Anlage 1

Verteilung aller nativen Werte der Öffnungsgrößen sowie der Ergebnisse nach Stimulation, während der Wachendoskopie (links) bzw. DISE (rechts) in Form von Boxplots. Bei der hier dargestellten Messgröße handelt es sich um die Querschnittsfläche in % zur Endoskopiefläche unter der Stimulation mit o-o (obere Zeile), sowie - - - (untere Zeile). Die weißen Boxplots stehen für die nativen Werte (keine Stimulation), die vor jeder Stimulationsänderung unterschiedlich groß ausfielen. Die hellgrauen Boxplots stehen für die Stimulation mit 100% FT und die dunkelgrauen Boxplots für die Werte unter der Stimulation mit 125% FT. Die Ausreißer sind aus Übersichtsgründen entfernt worden.

FT = functional threshold



UNIVERSITÄT ZU LÜBECK

Universität zu Lübeck - Ratzeburger Allee 160 - 23538 Lübeck

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

im Hause

nachrichtlich:
Frau Prof. 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: 16-189
Datum: 11. August 2016

Sitzung der Ethik-Kommission am 04. August 2016

Antragsteller: Herr PD Dr. Steffen

Titel: Bildgebungsanalyse und Strömungsmessungen an virtuellen, prototypischen und realen 3-D-Atemwegsmodellen von Schlafapnoepatienten mit einem Inspire® Upper Airway Stimulation (UAS) System

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 Ethik-Kommission geht davon aus, dass das UAS-System inkl. MRT auch außerhalb der Studie – also innerhalb der Regelversorgung – angeboten wird. Dies ist in die Patienteninformation zu übernehmen. Bezüglich der studienbedingten CTs empfiehlt die Ethik-Kommission den Abschluss einer Versicherung. Die Ethik-Kommission bestätigt, dass ein zwingendes Bedürfnis für die Strahlenanwendung nach § 92 StrlSchV bzw. 28g RöV im Rahmen der Begleitdiagnostik zur Verlaufskontrolle vorliegt.

Herr Prof. Dr. Katalinic (Soz.med. u. Epidemiologie, Vorsitzender)
 Hr. Prof. Dr. Gieseler (Medizinische Klinik I, Stellv. Vorsitzender)
 Hr. PD Dr. Bausch (Chirurgie)
 Hr. Prof. Dr. Borck (Medizingeschichte u. Wissenschaftsforschung)
 Fr. Farries (Amtsgericht Eutin)
 Fr. PD Dr. Jauch-Chara (Psychiatrie)
 Hr. PD Dr. Lauten (Kinder- u. Jugendmedizin)

Frau Martini (Caritas)
 Hr. Prof. Dr. Moser (Neurologie)
 Hr. Prof. Dr. Raasch (Pharmakologie)
 Hr. Prof. Dr. Rehmman-Sutter (MGWF)
 Hr. Schneider (Landgericht Lübeck)
 Fr. Prof. em. Dr. Schrader (Plastische Chirurgie)
 Hr. Dr. Vonthein (Med. Biometrie u. Statistik)
 Fr. Prof. Dr. Zühlke (Humangenetik)

Seite 2

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

Mit freundlichem Gruß

Prof. Dr. med. Alexander Katalinic
Vorsitzender

Anlage 2

Ethikvotum AZ 16-189

Danksagung

An dieser Stelle meiner Arbeit möchte ich den Personen danken, die mich bei der Fertigstellung dieser Dissertation unterstützt haben:

Zuallererst danke ich Herrn Prof. Dr. med. Armin Steffen als meinen Doktorvater, der mir bei der Anfertigung dieser Arbeit stets zur Seite stand. Ich danke für die Ideen, den Gedankenaustausch, die ständige Motivation, die Geduld, sowie die konstruktive Kritik. Ich danke ihm weiterhin für die exzellente wissenschaftliche Betreuung.

Ebenso danke ich der Klinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des UKSH Campus Lübeck, unter der Leitung von Herrn PD Dr. med. Karl-Ludwig Bruchhage, für die Möglichkeit diese Arbeit schreiben zu dürfen.

Des Weiteren danke ich Nicole Behn für die Unterstützung sowie den Überblick über alle notwendigen Studiendaten.

Ich möchte den Mitarbeitern des Schlaflabors danken: Christian Lange, Gudrun Bunk und Jessica Stiewe für den ständigen klinisch-wissenschaftlichen Austausch, sowie die Möglichkeit als Nachtwache tätig gewesen sein zu dürfen.

Frau Univ.-Prof. Dr. rer. biol. hum. Inke R. König danke ich besonders für die Beratung in Bezug auf statistische Fragestellungen, für die konstruktiven Ideen und hilfreichen Vorschläge.

Mein besonderer Dank geht an die US-amerikanischen Kolleginnen Dominique Bohorquez sowie Erica R. Thaler, die die umfangreichen Datensätze als Zweituntersucherinnen analysierten und als Koautorinnen die Veröffentlichung dieser Arbeit unterstützten.

Zu guter Letzt möchte ich es nicht versäumen meiner Ehefrau Katharina Pawlak, meinen Eltern, meinem Bruder und meiner gesamten Familie für die tatkräftige, motivierende Unterstützung, sowie für den Glauben an mich zu danken. Ihnen widme ich diese Arbeit.

Publikationsverzeichnis

- 06/2019 Vortrag im Rahmen der 90. Jahresversammlung der DGHNO in Berlin: „Veränderungen der Atemwegsöffnungen bei Schlafendoskopien mit oberer Atemwegsstimulation in verschiedenen Elektrodenkonfigurationen und Impulsstärken“
- 04/2021 Pawlak D, Bohorquez D, König IR, Steffen A, Thaler ER (2021) Effect of Electrode Configuration and Impulse Strength on Airway Patency in Neurostimulation for Obstructive Sleep Apnea. *The Laryngoscope* 131 (9), 2148-2153, Impact factor: 3.325; DOI: 10.1002/lary.29530