

Aus dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum  
Medizinische Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie  
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

## DISSERTATION

# „Effektivität einer Protrusionsschientherapie im Vergleich zur Standard-CPAP-Therapie“

zur Erlangung des akademischen Grades  
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät  
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Georg Reiner Nitzsche  
aus Dresden

Datum der Promotion: 30.05.2015

# Inhaltsverzeichnis

<b>1 Einleitung.....</b>	<b>1</b>
<b>1.1 Zusammenfassung .....</b>	<b>1</b>
<b>1.2 Abstract.....</b>	<b>2</b>
<b>1.3 Historische Einführung – Schlaf .....</b>	<b>3</b>
<b>1.4 Nicht erholsamer Schlaf.....</b>	<b>4</b>
<b>1.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) .....</b>	<b>6</b>
<b>1.6 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) .....</b>	<b>7</b>
1.6.1 Definition und Epidemiologie.....	7
1.6.2 Pathophysiologie von OSAS .....	8
1.6.3 Klinik und Komplikationen.....	9
1.6.4 Diagnostik des OSAS .....	11
1.6.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung .....	12
1.6.4.2 Durchführung einer Polygrafie und Polysomnografie.....	13
1.6.5 Herzfrequenzvariabilität (HRV) .....	15
1.6.6 Therapie des OSAS.....	15
1.6.6.1 Nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP, nCPAP, APAP).....	15
1.6.6.2 Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) .....	17
1.6.6.3 Operative Therapie.....	21
1.6.6.4 Andere Therapieformen .....	22
<b>1.7 Fragestellung und Ziele.....</b>	<b>22</b>
<b>2 Material und Methoden .....</b>	<b>24</b>
<b>2.1 Studiendesign.....</b>	<b>24</b>
<b>2.2 Probandenauswahl und -rekrutierung.....</b>	<b>24</b>
<b>2.3 Einschlusskriterien .....</b>	<b>25</b>
<b>2.4 Ausschlusskriterien.....</b>	<b>25</b>
<b>2.5 Ablauf der Studie .....</b>	<b>26</b>
2.5.1 Ablauf einer Polysomnografie .....	26
2.5.2 Reihenfolge und Fortgang der Studie.....	30
2.5.3 Programmablaufschemata.....	34
<b>2.6 Datenerfassung .....</b>	<b>35</b>

2.7 Datenanalyse (Biometrie und Statistik).....	36
<b>3 Ergebnisse.....</b>	<b>37</b>
3.1 Probandenkollektiv .....	37
3.2 Probandencompliance und Drop-outs .....	38
3.3 Ergebnisse der Randomisierung .....	40
3.4 Deskriptiver Vergleich der AHI-Veränderung .....	42
3.5 Interferenzstatistik der AHI-Veränderung .....	45
3.6 Deskriptiver Vergleich der Schlafeffizienz.....	46
3.7 Interferenzstatistik der SE- Veränderung.....	47
<b>3.8 AHI-Veränderung unter Berücksichtigung der Schweregrade des OSAS .....</b>	<b>48</b>
3.8.1 Gruppe 1: mildes OSAS (AHI < 15/h) .....	49
3.8.2 Gruppe 2: moderates OSAS (AHI 15 – 30/h) .....	49
3.8.3 Gruppe 3: schweres OSAS (AHI > 30/h).....	50
<b>3.9 Veränderung weiterer Schlafparameter durch die jeweilige Therapieform .....</b>	<b>51</b>
3.9.1 Veränderung der totalen Schlafzeit vor und nach Therapie .....	51
3.9.2 Veränderung des Schlafstadiums S 3 – Tiefschlaf vor und nach Therapie .....	52
3.9.3 Veränderung des Schlafstadiums REM vor und nach Therapie .....	52
3.9.4 Veränderung der WASO vor und nach Therapie .....	52
3.9.5 Veränderung der Sauerstoffsättigung und der Schnarchzeit vor und nach Therapie .....	53
<b>3.10 Lineare Regression: Prädiktoren für eine erhöhte Wirksamkeit unter Somnodent®-Schienentherapie .....</b>	<b>55</b>
<b>3.11 Berechnung der Prädiktoren über Korrelation.....</b>	<b>57</b>
<b>3.12 Zusammenfassung der Studienergebnisse.....</b>	<b>59</b>
<b>4 Diskussion.....</b>	<b>61</b>
4.1 Bewertung des Studiendesigns .....	61
4.2 Einordnung des Somnodent®-Schienenmodells anhand wissenschaftlicher Standards .....	61
4.3 Unerwünschten Nebenwirkungen und Drop-outs .....	62
4.4 Therapieerfolg im Hinblick auf den AHI .....	65
4.5 Responder versus Non-Responder .....	67

4.6 Therapieerfolg im Hinblick auf den Schlaf.....	70
4.7 Bewertung der UPS-Therapiewirksamkeit nach Schweregrad des OSAS.....	72
4.8 Gibt es Prädiktoren für die Wirksamkeit von UPS?.....	75
4.9 Stärken der Studie .....	75
4.10 Schwierigkeiten und Erkenntnisgewinn .....	76
4.11 Abschließende Betrachtung und Zusammenfassung.....	77
<i>Abkürzungsverzeichnis .....</i>	<i>79</i>
<i>Tabellenverzeichnis .....</i>	<i>81</i>
<i>Abbildungsverzeichnis .....</i>	<i>82</i>
<i>Literaturverzeichnis: .....</i>	<i>84</i>
<i>Eidesstattliche Versicherung.....</i>	<i>93</i>
<i>Curriculum Vitae.....</i>	<i>94</i>
<i>Danksagung .....</i>	<i>95</i>

# 1 Einleitung

## 1.1 Zusammenfassung

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) kann als Zivilisationskrankheit mit schweren gesundheitlichen Komplikationen angesehen werden. Besonders schwerwiegend sind kardiovaskuläre Folgeerkrankungen: Hypertonus, Myokardinfarkt und Apoplex. Die Therapie dieser schlafbezogenen Atmungsstörungen gestaltet sich als schwierig und komplex.

Die Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) sowie die CPAP-Therapie, als etablierte Therapieformen, kommen als Optionen in Frage und werden in der S3-Leitlinie zur Behandlung von OSAS empfohlen.

In der vorliegenden Studie wurde die Wirksamkeit einer speziellen, individuell und zahnärztlich gefertigten, zweiseitigen UPS (Somnodent®-Schiene) mit dem gegenwärtigen Goldstandard, der CPAP-Therapie, verglichen. Beide Therapieformen wurden für drei Monate in einem kontrollierten und randomisierten Cross-over-Design angewandt. Es wurden 84 Probanden mit mildem bis schwerem OSAS (Apnoe-Hypopnoe-Index [AHI]:  $28,54 \pm 16,27/h$ ) gescreent sowie 48 randomisiert. Die Studie wurde von 40 Probanden erfolgreich beendet.

Beide Therapieformen wurden primär im Hinblick auf die Veränderung des AHIs verglichen. Sekundär wurden die Affektion weiterer polysomnografisch aufgezeichneter Parameter durch die jeweilige Therapiemethode und mögliche Prädiktoren für eine besonders gute Wirksamkeit des UPS-Systems untersucht.

Beide Therapieformen waren wirksam. CPAP war effizienter in der Senkung des AHIs ( $3,5 \pm 5,2/h$ ), was signifikant besser war als die Senkung des AHIs unter der UPS-Therapie ( $p < 0,01$ ). Die verwendete UPS reduzierte den AHI auf  $13,7 \pm 12/h$ . Mehr als die Hälfte (55 %) aller Probanden erreichten mittels Somnodent®-Schiene eine Reduktion des AHIs auf  $AHI < 10/h$  (unter CPAP 92,5 %).

Bezüglich der sekundären Untersuchungen zeigten Tiefschlafphase, REM-Schlafphase und Total sleep time (TST) keine signifikante Veränderung. Zu erwähnen ist, dass Probanden während der UPS-Therapie eine höhere Schlafeffizienz (SE) zeigten ( $88,2 \pm 9,4$  %) als in der dreimonatigen Phase der CPAP-Therapie ( $85,8 \pm 11,6$  %). Auch die Wake after sleep onset time (WASO) bekräftigt die Vermutung eines besseren Durchschlafver-

mögens unter Schienentherapie ( $44,16 \pm 38,73$  Min) im Gegensatz zur CPAP-Behandlung ( $58,47 \pm 46,31$  Min). CPAP erzielte signifikant bessere Ergebnisse in der Veränderung der mittleren Sauerstoffsättigung und Schnarchdauer.

Ein möglicher Prädiktor für eine gute Wirksamkeit einer UPS ist das junge Alter ( $p = 0,028$ ). Für den Nachweis weiterer Prädiktoren war die Stichprobenmenge zu gering. Im Resümee konnte die Wirksamkeit für diese spezielle UPS-Schiene nachgewiesen werden und dies für alle drei Schweregrade einer OSA. Die konventionelle CPAP-Therapie ist aber signifikant effektiver. Eine erhöhte SE und niedrige WASO kann einerseits ein besseres Durchschlafverhalten vermuten lassen, andererseits zeigten eine signifikant niedrigere mittlere Sauerstoffsättigung und erhöhte Schnarchdauer eine schlechtere respiratorische Wirksamkeit der Schienentherapie.

Je jünger der Patient desto wirksamer die UPS Therapie.

## 1.2 Abstract

Sleep related breathing disorders could be seen as a global public health problem because of high health and economic consequences. In particular, cardiovascular consequences such as arterial hypertension, myocardial infarction and stroke are major implications. The therapy to treat obstructive sleep apnea (OSA) is complicated and complex. Mandibular advancement device (MAD) and the conventionally used continuous positive airway pressure (CPAP) are common therapies and were recommended by the new german S3-guidelines. We compared the efficacy of MAD and CPAP treatment after a 3 month therapy in a controlled randomized crossover trial. The MAD was the Somnodent® (SomnoMed Ltd., Sydney, Australia), a titratable custom fitted two-piece mandibular device. We included 84 patients with moderate-severe OSA (apnea hypopnea index [AHI]  $28.54 \pm 16.27/h$ ) and 40 completed the trial successfully.

We compared primarily the development of the AHI between both treatments. Secondly we investigated the influence on changes in other polysomnography parameters. Thirdly we wanted to outline predictors for effectiveness of the Somnodent® device.

We demonstrated that both forms of therapy are significantly effective. The Somnodent® device decreased the initial AHI to values of  $13.7 \pm 12/h$ . But CPAP was significantly more efficient ( $p < 0, 01$ ) than Somnodent® in reducing AHI ( $3.5 \pm 5.2/h$ ). A reduction of AHI  $< 10/h$  achieved 55 % of Patients using the Somnodent® splint (with CPAP 92.5 %).

Relating to the second question we can acknowledge that the total sleep time (TST), REM sleep, Non-REM sleep were non-affected. However, we have to mention that patients with the Somnodent® device had a greater sleep efficiency (SE) ( $88.2 \pm 9.4 \%$ ) than with CPAP ( $85.8 \pm 11.6 \%$ ), which can also be seen in a lower wake after sleep onset time (WASO) with MAD ( $44.16 \pm 38.73 \text{ min}$ ) in contrast to CPAP ( $58.47 \pm 46.31 \text{ min}$ ). On the other hand CPAP was able to increase significantly the oxygen saturation and decrease the snoring time.

In summary we could verify the efficacy of the Somnodent® device in patients with moderate-severe OSA. In direct comparison to the conventional CPAP therapy, the device was significantly worse. A better SE and lower WASO attest that patients sleep better through the night with Somnodent®, a lower oxygen saturation and higher snoring time confirm a poorer respiratory efficacy. A young patient age may be a positive effect on the effectiveness of the Somnodent® device ( $p = 0.028$ ).

### 1.3 Historische Einführung – Schlaf

Der berühmte sowjetische Physiologe Iwan Petrowitsch Pawlow beschreibt den Schlaf als Folge eines Erschöpfungszustandes, der unweigerlich nach andauernder Belastung als Hemmungsprozess auftritt (5). Er unterteilt den Schlaf in einen aktiven und einen passiven Subtyp, wobei der aktive Schlaf derjenige sei, welcher von den Großhirnhemisphären ausgehe und als aktive Hemmung dieser verstanden werden solle. Für Pawlow stellt der passive Schlaf einen Rückgang der Erregung vor allem subkortikaler Strukturen dar. Nach der experimentellen Entfernung der Nn. olfactorii, der Nn. optici und der Cochlea bei einem Hund schlief das Tier  $23 \frac{1}{2}$  Stunden pro Tag und erwachte nur für die Nahrungsaufnahme. Pawlow interpretiert dies als potenzierte Hemmung, da erregende Prozesse durch die Entfernung der drei Sinnesebenen unterpräsentiert seien. Er vermutet einen speziellen Prozess oder unbekanntes Stoff, welcher sich bei Erschöpfung intrazellulär bildet und sich auf die umliegenden Zellen verteilt. Später wurde vermutet, dass der geheimnisvolle Stoff ein Hirnextrakt sei, also ein humoraler Stoff.

Trotz jahrzehntelanger Forschung über den Schlaf und seine Funktion ist dessen konkrete Bedeutung nicht vollständig geklärt. Mit der Erfindung des EEG 1924 war man erstmalig in der Lage, den Schlaf in mehrere Phasen zu gliedern und neue Erkenntnisse hinzuzugewinnen.

Der Schlaf wurde nun als aktiver Prozess und nicht als Hemmung definiert, da das EEG hirnelektrische Aktivität nachwies. Auch wurde belegt, dass in der Schlafregulation nicht nur ein endogener Stoff eine Rolle spielt, sondern eine komplexe Abfolge von Hormonen und Hormonachsen den Schlaf-wach-Rhythmus beeinflussen (6). Die bedeutendsten Elemente dieser Kaskade sind das Adrenalin- und Locus-caeruleus-System, der Hypothalamus, das Serotonin- und Raphe-System, das aufsteigende retikuläre aktivierende System (RAS) und das thalamokortikale System. Hypothalamische Strukturen stellen die wichtigste Instanz dar. Sie sorgen für rhythmische Vigilanz, die Schlaf-wach Regulation und die zirkadiane Periodik, präsentiert durch den Nucleus suprachiasmaticus (SCN) (6). Heutzutage wird Schlaf als reversibler Bewusstseinszustand mit einem verminderten Ansprechen auf äußere Umweltreize unter Veränderung der Körperphysiologie im Sinne einer Reduktion von Puls, Atemfrequenz und Blutdruck definiert. Er wird in NREM- und REM-Phasen eingeteilt (7).

#### 1.4 Nicht erholsamer Schlaf

Besonders deutlich offenbart sich die Bedeutung des Schlafes, sobald dieser durch verschiedene pathophysiologische Faktoren oder durch Schlafmangel nachhaltig negativ beeinflusst wird. Der nicht erholsame Schlaf kennzeichnet sich durch multiple Einschränkungen des persönlichen Befindens. Eine Symptomatik, die mit einfachen Konzentrationsstörungen beginnt und mit schweren weit gefächerten gesundheitlichen Problemen endet, sollte nicht unerkannt bleiben.

So wurde 1989 in einem Experiment an Ratten nachgewiesen, dass Schlafentzug für diese Tiere nach 11 bis 54 Tagen tödlich war (8). Die Versuchstiere litten vor ihrem Tod an einem veränderten Äußeren mit hyperkeratotisch-ulzerierenden Hautläsionen. Sie aßen mehr, nahmen jedoch ab, da ihr Energieverbrauch erhöht war. Nach gezieltem REM-Entzug fielen ihre Körpertemperatur sowie ihr Thyroxinspiegel ab, gleichzeitig erhöhte sich der Noradrenalinspiegel (8).

Gegenwärtig weiß man, dass Schlafstörungen in der Bevölkerung sehr häufig auftreten (2, 3). Meist sind sie verbunden mit einer reduzierten Schlafhygiene und verminderter optimaler Schlafdauer, die für die meisten Personen zwischen sieben und acht Stunden liegen sollte (4). Ziel ist es, betroffene Personen frühestmöglich zu identifizieren und nach genauer schlafmedizinischer Diagnostik spezifisch zu therapieren. Abbildung 1 veranschaulicht den diagnostischen Algorithmus zur Identifizierung einer Schlafstörung.



Inzwischen liegen für viele diagnostische Schritte und schlafmedizinische Therapieansätze Studienergebnisse mit hohem Evidenzgrad vor (1).

Schlafbezogene Atmungsstörungen und Insomnien sind die wichtigsten und häufigsten Erkrankungen, welche zu einem primären nicht erholsamen Schlaf führen (1). So leidet jeder fünfte Erwachsene im mittleren Lebensalter an einer obstruktiven Schlafapnoe, die häufigste schlafbezogene Atmungsstörung (2), und 10 % der Bevölkerung westlicher Industrienationen an chronischen insomnischen Beschwerden (3).

Neben primären Schlafstörungen existieren in gleicher Weise sekundäre Schlafstörungen. Sie können v. a. durch Medikamente und Drogen sowie durch psychische und organische Erkrankungen ausgelöst werden. Von den organischen Erkrankungen sind insbesondere die neurologischen Syndrome hervorzuheben wie das Restless Legs Syndrom (RLS), Narkolepsie und Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) (1).

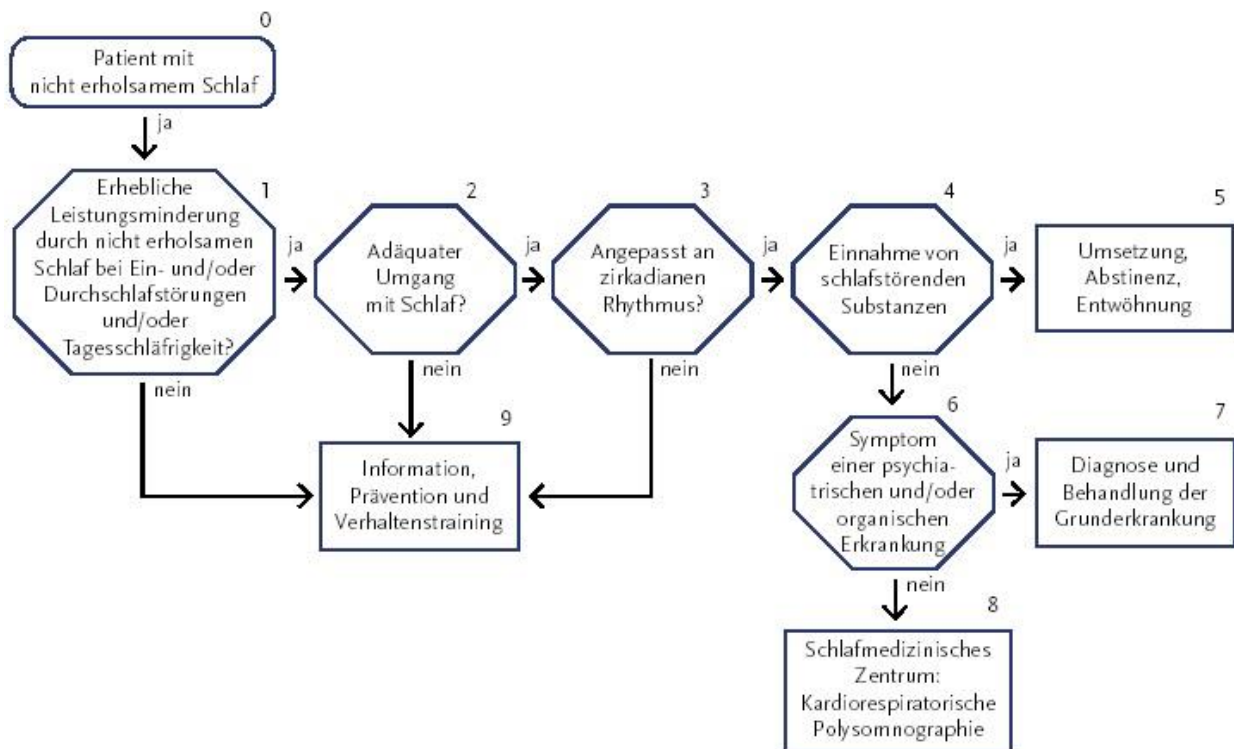


Abb. 1: Algorithmus nicht erholsamer Schlaf

Vorgehen bei Patienten mit der Beschwerde des nicht erholsamen Schlafs und erheblicher Leistungsminderung bei Ein- und/oder Durchschlafstörungen und/oder Tagesschläfrigkeit (aus S3-Leitlinien – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen, Somnologie 13; 2009) (1)

## 1.5 Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS)

Schlafbezogene Atmungsstörungen können Folge einer Obstruktion der oberen Atemwege oder Ausdruck eines Mangels an inspiratorischem Atemaufwand oder eine Kombination aus beidem sein (9). Definitionsgemäß gehören sie zur größeren Obergruppe der Dyssomnien.

Folglich unterscheidet man nach ICSD-2 (1):

### **1. Obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)**

- a. bei Erwachsenen
- b. bei Kindern

### **2. Zentrale Schlafapnoesyndrom (ZSAS)**

- a. primär
- b. bei Cheyne-Stokes-Atmung
- c. bei höhenbedingter periodischer Atmung
- d. bei anderer körperlicher Erkrankung (nicht Cheyne-Stokes)
- e. ausgelöst durch Medikamente, Drogen oder Substanzen
- f. bei Säuglingen

### **3. Schlafbezogene Hypoventilations-/Hypooxämiesyndrome**

- a. schlafbezogene nichtobstruktive alveoläre Hypoventilation (idiopathisch)
- b. kongenitales zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom

### **4. Schlafbezogene Hypoventilations-/Hypooxämiesyndrome durch körperliche Erkrankungen**

- a. bei parenchymaler oder vaskulärer Lungenerkrankung
- b. bei Obstruktion der unteren Atemwege
- c. bei neuromuskulären Erkrankungen oder Brustwand-Erkrankungen

### **5. Andere schlafbezogene Atmungsstörungen**

SBAS wurden schon zahlreich und seit längerer Zeit beschrieben. Im historischen Kontext finden sich in Fallbeschreibungen vor allem das Pickwick-Syndrom, das sog. Undines-Fluch-Syndrom, das Obesity-Hypoventilationssyndrom, das alveolare Hypoventilationssyndrom sowie das „Heavy Snorers Disease“ (10). Unter pathophysiologischen und epidemiologischen Gesichtspunkten ist die obstruktive Schlafapnoe unter den SBAS von zentraler Bedeutung (1). In der folgenden Arbeit wird deshalb der Schwerpunkt auf das OSAS und dessen Therapie gelegt.

## 1.6 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS)

### 1.6.1 Definition und Epidemiologie

Das OSAS wird definiert als schlafbezogene Atmungsstörung, welche nicht durch eine andere Schlafstörung oder medizinische Erkrankung bzw. Medikamenteneinnahme erklärbar ist und mit rezidivierenden Obstruktionen der oberen Atemwege mit folgenden Hypoxien einhergeht (1). Zur genaueren Definition etablierte sich der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), welcher die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit beschreibt. Es handelt sich genau dann um ein OSAS, wenn der AHI entweder einmalig während des Schlafes über 15/h steigt oder über die gesamte Schlafzeit gemessen mindestens 5/h beträgt (1). Eine Apnoe ist definiert als eine Verringerung des Atemflusses um mehr als 90 %, eine Hypopnoe als eine Reduktion des Atemflusses um mindestens 50 %. Auch der Schweregrad des OSAS wird über den AHI definiert:

- AHI < 15/h: mildes OSAS
- AHI > 15/h und < 30/h: mittelgradiges OSAS
- AHI > 30/h: schweres OSAS

Die Wisconsin-Studie (USA) zeigte eine Prävalenz von 26,6 % der männlichen Probanden und 8,7 % der weiblichen Probanden für ein mildes OSAS mit AHI > 5/h im Alter von 30 bis 49 Jahren (12). Ein symptomatisches OSAS mit Tagesschläfrigkeit wurde bei 4 % der Männer und 2 % der Frauen im Alter von 30 bis 60 Jahren nachgewiesen (2). Auch andere Studien bestätigten eine ähnliche Prävalenz. Andererseits wurde eine niedrigere Prävalenz in nicht-westlichen Ländern gemessen. So offenbarte eine epidemiologische Studie im Iran lediglich eine Prävalenz von 4,98 % (17). Diese stark divergierende Datenlage ist mutmaßlich verursacht durch messtechnische und interkulturelle sowie methodische Unterschiede.

### 1.6.2 Pathophysiologie von OSAS

Der Hauptgrund für die Entstehung des OSAS ist ein Tonusverlust der Pharynx- sowie Hypopharynxmuskulatur während des Schlafens. Dieser Prozess tritt in der Regel bei allen Menschen auf. Eine Obstruktion mit folgender Apnoe ist jedoch nur dann möglich, wenn die oberen Atemwege ohnehin anatomische Besonderheiten und Engstellen aufweisen. Meist ist dies verursacht durch eine Hyperplasie von Weichteilgewebe des weichen Gaumens, der Zunge und des seitlichen Pharynx in Verbindung mit einer erhöhten Fetteinlagerung bei zentraler Adipositas (15, 27).

Weitere Ursachen können pathophysiologisch veränderte Gaumen- und Rachenmuskeln, vergrößerte Rachenmandeln, ein Down-Syndrom, Hypothyreose, Nikotinabusus und Akromegalie sein (34).

Pathophysiologisch fand man einen Zusammenhang zwischen dem pharyngealen Druck ( $P_{crit}$ ) und der erhöhten Kollapsneigung der oberen Atemwege. Insbesondere inspiratorisch kommt es zu einem Unterdruck, der bei Unterschreitung eines kritisch negativen Druckes zu einem rezidivierenden Kollaps der Atemwege führt. Dieser Druck wiederum ist abhängig von Geschlecht, Alter, Körperlage, individueller Anatomie und Schlafstadium (13). Kommt es nun zu einer Apnoe, i. d. R. kombiniert mit einem Sauerstoffabfall von mehr als 3 % und konträr steigendem Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, so führt dies zum Ende der Apnoe und zu einer Weckreaktion („Arousal“) mit reaktiver Hyperventilation.

Die oben genannten rezidivierenden Arousals führen zur Fragmentierung des Schlafes mit nachfolgender Morgen- und Tagesmüdigkeit (1).

Die obstruktive Apnoe ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Atemanstrengung während der Apnoe-Episode. Thorax- und Abdomenexkursion sind nachweisbar und zeigen ein paradoxes Bewegungsmuster.

Bei der zentralen Apnoe unterbleibt diese Atemanstrengung. Von großer Bedeutung sind hier zentrale neuronale Schädigungen, die zu einer Instabilität des Atemzentrums und somit zu einer Atemregulationsstörung führen. Durch das Abatmen von Kohlenstoffdioxid fällt der Kohlenstoffdioxidpartialdruck. Dies detektieren Chemorezeptoren des Glomus caroticum, welche nun das Atemzentrum hemmen und somit eine Apnoebereitschaft induzieren (13). Eine gemischte Apnoe weist Muster von zentraler und obstruktiver Apnoe gleichermaßen auf. Es liegen zeitgleich eine Obstruktion der Atemwege sowie eine Atemregulationsstörung vor.

Durch das nächtliche Wechselspiel aus Hypoxie und Hyperkapnie und wiederkehrenden Weckreaktionen bei OSAS kommt es zur Aktivierung des vegetativen Nervensystems mit erhöhter Katecholaminausschüttung. Zusätzlich bestätigte man bei Patienten mit mittel- bis schwergradigem OSAS eine deutliche Reduktion der bradykininvermittelten Vasodilatation der peripheren venösen Gefäße, bei gleichzeitig uneingeschränkter nitroglyzerinvermittelten Vasodilatation (33).

Durch die daraus resultierende Vasokonstriktion und Tachykardie entsteht eine nächtliche arterielle Hypertonie (18). Zusätzlich konnte bewiesen werden, dass intermittierende Hypoxien inflammatorische Prozesse begünstigen, z. B. durch die Aktivierung von NF- $\kappa$ B oder die Freisetzung von Sauerstoffradikalen (25). Diese Inflammation schädigt das Gefäßendothel und beeinflusst den Glukose-Stoffwechsel im Sinne einer Insulinresistenz. Verstärkte Vasokonstriktion, nächtliche Hypertonie und Tachykardie in Kombination mit inflammatorisch veränderten Endothelzellen sind die wichtigsten Mechanismen in der Pathogenese von kardiovaskulären Folgeerkrankungen (26).

### *1.6.3 Klinik und Komplikationen*

Tagesschläfrigkeit und kognitive Leistungsdefizite können als Leitsymptome des OSAS verstanden werden (1). Sie gehen mit einer Einschränkung der Lebensqualität einher. Zumeist berichten Angehörige über beobachtete Atemstillstände oder verstärktes Schnarchen. Nebenbefundlich sind besonders kurzzeitige Atemnot, insomnische Beschwerden, Nykturie, Palpitationen, nächtlicher oder morgendlicher Kopfschmerz, Nachtschweiß und Enuresis, ferner Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen und depressive Störungen zu nennen (1).

Durch die ausgeprägte Tagesschläfrigkeit und die daraus resultierende Konzentrationsstörung wurden beispielsweise mehr Personen mit OSAS in Verkehrsunfälle verwickelt als Personen mit erholsamem Schlaf – die Unfallwahrscheinlichkeit steigt (16). Der prognostisch bedeutsamste Zusammenhang zeigte sich zwischen OSAS und arterieller Hypertonie. So präsentierten populationsbasierende Studien eine unabhängige Korrelation zwischen einem erhöhtem AHI und erhöhtem arteriellen Blutdruck. Im Speziellen änderte sich der nächtliche Blutdruck, welcher bei gesunden Personen während des Schlafens fällt, bei Personen mit OSAS jedoch auf normal hohem Niveau bleibt durch Sympathikusaktivierung in Folge einer Weckreaktion und einer Hypoxie (18). Bei Hypertonikern fand man im Rahmen des OSAS einen mittleren nächtlichen systolischen Blutdruckanstieg

zwischen 8 und 15 mmHg (31). Andererseits fiel auf, dass sich bei schwer einstellbaren Hypertonikern der Durchmesser der oberen Atemwege verkleinerte (18).

Folglich sollte jeder Patient mit schwer einstellbarer maligner Hypertonie einer schlafmedizinischen Diagnostik zugeführt werden, da OSAS mutmaßlich als sekundäre Ursache vorliegen könnte. In anderen Studien wurde eine erhöhte Prävalenz von OSAS unter Typ-2-Diabetikern dokumentiert. Nach Einteilung der an Diabetes mellitus Typ 2 leidenden Probanden in eine Hochrisiko- und Niederrisikogruppe anhand des Fragebogens Berlin Questionnaire stellte man in der Hochrisikogruppe eine Prävalenz von OSAS von 33 % fest (20). Es ist bekannt, dass eine verstärkte zentrale Adipositas, die sehr häufig mit Diabetes mellitus Typ 2 einhergeht, einen erhöhten BMI und Halsumfang verursacht und folglich ein bestehendes OSAS negativ beeinflussen oder ein Neuauftreten von OSAS begünstigen kann. Zusätzlich stellten andere Studien fest, dass OSAS zu einer peripheren Insulinresistenz führen kann (20).

Man konnte ebenfalls ein Übergewicht an OSAS-Erkrankungen in einer Patientengruppe feststellen, die an subklinischer Koronarer Herzkrankheit litt: 29,1 % der unter 65-jährigen Männer und 15,6 % der Frauen mit subklinischer KHK litten an OSAS (22). Auf dem Boden einer unbehandelten subklinischen KHK kann eine symptomatische KHK mit einer nachweislichen Ischämie des Myokards entstehen. Besonders gefährdet sind die Patienten durch nächtliche ischämische Episoden auf der Grundlage einer apnoeinduzierten Hypoxie. Für die symptomatische KHK und für das akute Koronarsyndrom bestätigten sich ebenfalls Koexistenzen mit OSAS (26).

Des Weiteren wurde ein Zusammenhang zwischen Vorhofflimmern und OSAS nachgewiesen, der voraussichtlich durch Umbauprozesse am Herzen durch AHT, intrathorakale Druckschwankungen, linksatriale Dilatation mit diastolischer Dysfunktion entsteht (23). Auch für andere Herzrhythmusstörungen, wie ventrikuläre Tachykardie oder ektope Erregungsbildung, wird eine erhöhte Prävalenz angenommen (24).

Durch zerebrale Gefäßaffektion, als Folge des OSAS, zeichnete sich ebenfalls ein erhöhtes Risiko für einen ischämischen Hirninfarkt ab (28). Vermutet wird, dass insbesondere gemeinsame Risikofaktoren von OSAS und apoplektischem Insult und eine verminderte zerebrale Perfusion während einer obstruktiven Schlafapnoephase die erhöhte Prävalenz bedingen (32).

OSAS weist Assoziationen zu schwerwiegenden systemisch-kardiovaskulären Erkrankungen auf und korreliert ebenso eng mit allen Varianten des metabolischen Syndroms mit allen hinreichend beschriebenen Komplikationen.

Dieser Fakt spiegelt sich auch in der Gesamtmortalität wider. Dementsprechend wurde ein mittel bis schweres OSAS mit 33 % Mortalität innerhalb von 14 Jahren beschrieben im Vergleich zu 6,5 % und 7,7 % in einer Patientenklientel mit leichtem OSAS oder keinem OSAS. Häufigste Todesarten waren das akute Koronarsyndrom und der Apoplex (29).

#### 1.6.4 Diagnostik des OSAS

Die Wichtigkeit der adäquaten und zeitnahen Diagnostik des OSAS ist begründet durch die Frühsymptome wie Tagesschläfrigkeit mit reduzierter Konzentrationsfähigkeit, gepaart mit eingeschränkter Leistungsfähigkeit und durch die schlimmstenfalls irreversiblen kardiovaskulären Folgeerkrankungen. Die Diagnostik setzt sich zusammen aus einer gezielten Anamnese und klinischen Untersuchung, Fragebögen sowie überwachter und unüberwachter Aufzeichnung des Schlafes. Die American Academy of Sleep (AASM) etablierte vier Diagnosekriterien für das OSAS nach ICSD-2 (34):

**Gefordert sind: A + B + D oder C + D**

A) Anamnese (mindestens eines der folgenden Kriterien):

1. ungewollte Einschlafepisoden während Wachheit, Tagesmüdigkeit, nicht erholsamer Schlaf oder Insomnie
2. nächtliche Erwachen mit Atemstillstand, Erstickungsanfällen, nach Luft schnappen
3. durch Bettpartner beobachtetes lautes Schnarchen oder Atemstillstände im Schlaf

B) Polysomnografie:

fünf respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen, RERAs/h mit Atemanstrengung bei jedem respiratorischen Ereignis)

C) Polysomnografie:

15 respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen, RERAs/h mit Atemanstrengung bei jedem respiratorischen Ereignis)

D) Erkrankung nicht besser beschrieben durch:

andere Schlafstörung, eine internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenten-/Drogengebrauch

Die überwachte Polysomnografie (PSG) gilt leitliniengerecht als Goldstandard, denn mit ihr können selbst diskrete Formen identifiziert werden. Zudem dient sie zur Unterscheidung der einzelnen SBAS (1). Prinzipiell gilt in Deutschland, dass die PSG an zwei aufeinanderfolgenden Nächten in einem Schlaflabor zu erfolgen hat.

Eine PSG steht jedoch nicht am Anfang der Diagnostikkette. Allgemein sollten anhand eines diagnostischen Stufenplans zunächst eine Anamnese und eine klinische Untersuchung durchgeführt werden. Bei erhärtetem Verdacht sollte ein portables Monitoring stattfinden. Die definitive Diagnose wird dann in einem Schlaflabor mittels PSG gestellt.

Eine Studie zum portablen Monitoring mittels Oximeter und EKG konnte eine Sensitivität von 95,8 % und eine Spezifität von 100 % erreichen (35). Eine initiale Diagnostik wäre also auch außerhalb des Schlaflabors denkbar.

Um später eine CPAP-Therapie adäquat zu initiieren, reichen diese telemedizinisch erhobenen Daten jedoch nicht aus. Sie identifizieren allerdings diese Patienten, welche zur endgültigen Diagnose und Therapieplanung eine überwachte PSG erhalten sollten (38, 39).

#### *1.6.4.1 Anamnese und klinische Untersuchung*

Anfänglich ist es von zentraler Bedeutung, dass eine alleinige Anamnese zwar ein frühdiagnostisches Kriterium ist, niemals aber ausreicht, um ein OSAS diagnostizieren zu können (37). Eine suffiziente Anamnese kann richtungsweisend sein, vorzugsweise unter Zuhilfenahme von spezifischen Fragebögen wie den Berlin Questionnaire oder der Epworth Sleepiness Scale (ESS).

Zusätzlich sind Fragen nach Genussmittel- bzw. Drogenkonsum, anderen nicht-schlafbezogenen und schlafbezogenen Erkrankungen obligat. Auch fremdanamnestische Befunde von Schnarchen und Atemaussetzern sind zu erfragen. In der klinischen Untersuchung sollte ein Hauptaugenmerk auf das kardiovaskuläre System gelegt werden, dementsprechend sollten Werte für Puls, Blutdruck und EKG erhoben werden.

Je nach Befundlage können weiterführende paraklinische Untersuchungen im Sinne eines Labors, Lungenfunktionsprüfung, Röntgen-Thorax und Kephalometrie sinnvoll sein. Auch eine interdisziplinäre Zusammenarbeit mit HNO-Ärzten und Kieferorthopäden ist zu erwägen. Entsteht in der Zusammenschau der Befunde der Verdacht auf ein OSAS, so ist eine fortführende apparative Diagnostik einzuleiten (1).



#### 1.6.4.2 Durchführung einer Polygrafie und Polysomnografie

Die überwachte Polysomnografie findet, im Sinne der Stufendiagnostik, erst Anwendung, wenn anamnestisch und mittels Voruntersuchung der Verdacht auf ein OSAS geäußert wurde, da sie mit erhöhtem Personalaufwand und Kosten verbunden ist. Sie dient der Aufzeichnung physiologischer Signale zur quantitativen Bewertung des Schlafes oder etwaiger Schlafstörungen.

Entsprechend der S3-Leitlinien der DGSM ist die portable, von daheim durchführbare Polygrafie nur dann zulässig, wenn gewisse umrissene Bedingungen die Prätestwahrscheinlichkeit erhöhen, und somit eine exakte Diagnosestellung möglich ist (1). Für alle anderen, vor allem fraglichen Fälle wird zur Durchführung einer vollständigen Video aufgezeichneten Polysomnografie geraten, da die Polygrafie lediglich EKG, O<sub>2</sub>-Sättigung, Atemfluss-Messung und Körperlage erfasst.

Folgende allgemeingültige und gesicherte Parameter werden von der AASM für die Realisierung einer kompletten PSG empfohlen (41):

##### **Generelle Parameter:**

EEG; EOG; EMG Kinn; EMG Beine; Atemflussmessung; Sauerstoffsättigung; Körperlage; EKG

##### **Schlafparameter:**

Zeiten für Lichtlöschung und Lichteinschaltung; Total sleep time (TST); Total recording time (TRT); Schlaflatenz (SL); Wake after sleep onset (WASO); Schlafeffizienz (SE); Dauer und Prozent der Schlafstadien; Anzahl der Arousals (Weckreaktionen)

##### **Kardiologische Parameter:**

mittlere Herzfrequenz; höchste Herzfrequenz; Auftreten von Sinus-Bradykardien und Tachykardien; Auftreten von Asystolie; Auftreten von Herzrhythmusstörungen z. B. VHF; ventrikuläre und supraventrikuläre Tachykardie

##### **Bewegungsparameter:**

Anzahl der periodischen Beinbewegungen während des Schlafes (PLMS) mit und ohne Arousal; relativer Index gemessen an der TST

### **Atemparameter:**

Anzahl der obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen; Anzahl der obstruktiven, zentralen und gemischten Hypopnoen; Summe aus Apnoen und Hypopnoen; Apnoe-Index; Hypopnoe-Index; Apnoe-Hypopnoe-Index; Anzahl der Arousals durch forcierte Atembewegung (RERA), Respiratory disturbance index als Summe der RERA und absoluter Apnoe- und Hypopnoeanzahl gemessen an der TST (RDI); Anzahl der O<sub>2</sub>-Entsättigung  $\geq 3\%$ ; relativer Index der O<sub>2</sub>-Entsättigung gemessen an der TST (ODI); mittlere arterielle Sauerstoffsättigung; niedrigste arterielle Sauerstoffsättigung; Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung

Auffällig ist die Einbindung vieler kardiovaskulärer Parameter. Dies ist begründet in der starken Korrelation zwischen OSAS und kardiovaskulären Erkrankungen. Die vollständige Form der PSG wird daher auch überwachte kardiorespiratorische Polysomnografie genannt. Neben der überwachten PSG existiert ebenfalls die unüberwachte PSG, welche auch von daheim durchgeführt werden kann. Tabelle 1 klassifiziert die Formen der Überwachung und verdeutlicht deren Charakteristika.

<b>Klasse</b>	<b>Bezeichnung</b>	<b>Charakteristika</b>
<b>1</b>	überwachte kardiorespiratorische Polysomnografie	Polysomnografie mit mindestens 7 Signalen. Überwachung durch geschultes schlafmedizinisches Personal. Folgt den AASM-Kriterien.
<b>2</b>	kardiorespiratorische Polysomnografie	Polysomnografie mit mindestens 7 Signalen. Keine Überwachung, kann zuhause durchgeführt werden. Keine Intervention. Folgt den AASM-Kriterien.
<b>3</b>	Polygrafie/portable Schlafapnoe-Diagnostik	Polygrafie mit mindestens 4 bis 6 Signalen für Atmung, Sauerstoffsättigung, Herzfrequenz, Körperlage. Nicht an einen Ort gebunden.
<b>4</b>	Vordiagnostik	Untersuchung mit 1 bis 3 Signalen für unterschiedliche Fragestellungen zu Schlafstörungen (Langzeit-EKG, Langzeit-Blutdruck, Langzeit-EEG, Apnoe-Diagnostik).

Tab. 1: Klassen der portablen und der nicht-portablen Schlafagnostik

(aus: „Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen mittels portablen Verfahren“, Penzel T., Blau A., Garcia C. et al., Pneumologie 2012)

Zusammenfassend verfügen wir über ein mannigfaltiges diagnostisches Instrumentarium. Aber auch gesundheitsökonomische Faktoren sollten Berücksichtigung finden (39). So ist eine Polygrafie weitaus kostengünstiger als eine überwachte kardiorespiratorische PSG und kann, bei Erfüllung vorgegebener Rahmenbedingungen, als wertvoller Ersatz fungieren.

#### *1.6.5 Herzfrequenzvariabilität (HRV)*

Das OSAS korreliert eng mit kardiovaskulären Folgeerkrankungen, die schlimmstenfalls lebenslimitierend sein können. Die Parameter Heart rate variability (HRV) und die Systolic blood pressure variability (SBPV) sind in der Lage, kardiovaskuläre Schäden zu identifizieren und zu quantifizieren. Sie werden auch stark von schlafbezogenen Atmungsstörungen beeinflusst. OSAS moduliert nachweislich das autonome Nervensystem und die Herzfrequenzvariation. Bei einem gesunden Menschen steigt die Parasympathikus-Aktivität im Laufe der Nacht an und verändert infolgedessen die HRV und den SBPV. Durch die Apnoe-Phase mit folgender Weckreaktion überwiegt bei OSAS-Patienten die Sympathikusaktivität, was ebenfalls durch die HRV detektiert werden kann (42).

Während einer PSG kann zusätzlich ein Langzeit-Blutdruck mittels Fingermanschette abgeleitet werden. Es stellt sich ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Phasen des normalen Schlafens und einer Apnoephase dar – HRV und SBPV zeigen einen erhöhten Sympathikotonus. Dementsprechend ist die Messung von HRV und SBPV eine nicht-invasive und sensitive Möglichkeit, um kardiale Autonomien während einer obstruktiven Apnoe festzustellen. Sie ist als Zusatzverfahren, zur Messung des vegetativen Tonus, für die überwachte kardiorespiratorische PSG zu verstehen.

#### *1.6.6 Therapie des OSAS*

##### *1.6.6.1 Nächtliche Überdruckbeatmung (CPAP, nCPAP, APAP)*

Laut Leitlinien ist die nächtliche Überdruckatmung, welche den spontan atmenden Patienten unterstützt, als Goldstandard für jegliche Schweregrade des OSAS zu verstehen, denn durch einen chronischen endexpiratorischen Überdruck werden die oberen Atemwege im Sinne einer „Luftschiene“ offengehalten und können folglich nicht kollabieren.

Die Anpassung der Überdruckbeatmung erfolgt in zwei aufeinanderfolgenden überwachten PSG-Nächten im Schlaflabor (1).

Ziel ist es, den geringsten erforderlichen Behandlungsdruck und den kritischen pharyngealen Kollapsdruck zu ermitteln sowie einen  $AHI < 5/h$  und eine mittlere Sauerstoffsättigung von mindestens 90 % zu realisieren, mittels manueller Titration am Gerät selbst (44). Erfolgt diese Anpassung automatisch, so spricht man von APAP – auto-titrating positive airway pressure. Die derzeitige Studienlage bescheinigt der APAP-Therapie eine ebenbürtige Stellung im Vergleich zur konventionellen CPAP-Therapie (45). Für die Anpassung der APAP-Maske wird nur eine Nacht im Schlaflabor benötigt.

Für gewöhnlich erfolgt die Überdruckbeatmung nasal (nCPAP). Dies kann tendenziell zu Dichtigkeitsproblemen der Maske führen, was es erforderlich machen kann, viele verschiedene Masken auszuprobieren. Ebenfalls können Probleme bei Nasenatmungsbehinderungen auftreten. Hier kann eine Mund-Nasen-Maske sinnvoll sein. Eine Weiterentwicklung der CPAP-Therapie sind Bi-PAP-Geräte, welche atemabhängig sowohl in der Inspirations- (IPAP) als auch in der Expirationsphase (EPAP) einen Druck aufbauen, wobei das expiratorische Druckniveau unter dem inspiratorischen liegt. Sie werden v. a. bei Patienten mit bereits bestehenden kardialen und pulmonalen Begleiterkrankungen oder ZSAS verwendet, da hier zumeist die CPAP-Therapie unwirksam ist (44).

Grundsätzlich ist die CPAP-Therapie in der Lage, Früh- und Spätkomplikationen zu verhindern, da sie, neben der nahezu kompletten Beseitigung der Apnoen und der Tagesmüdigkeit (56), auch das kardiovaskuläre System positiv beeinflusst und demnach langfristig die Mortalität und Morbidität senkt (55).

Viele Studien belegten die Reduktion des arteriellen Hypertonus durch kontinuierliche dreimonatige CPAP-Therapie, z. B. zeigte sich bei ergometrischer Testung von Probanden mit OSAS und AHT eine Senkung des diastolischen Blutdruckes im Gegensatz zu Probanden ohne CPAP-Therapie (43). In einer weiteren Studie senkte sich der diastolische und mittlere arterielle Druck in einer 24-Stunden-Messung unter CPAP-Therapie signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe (46).

Ebenfalls konnte eine Auswirkung der Überdruckbeatmung auf den Barorezeptor-Reflex nachgewiesen werden, welcher unter positiver Druckbeatmung, selbst bei gesunden Personen, anstieg und somit einer Tachykardie und Hypertonie entgegenwirken kann (47).

Weiterführend untersuchte man die kardiopulmonale Leistungsfähigkeit bei OSAS-Patienten unter CPAP-Therapie. Die CPAP-Gruppe präsentierte im Vergleich zur Kontrollgruppe eine Zunahme ihrer Leistung und Sauerstoffaufnahme  $VO_{2max}$  (48).

Nebenwirkungen beschränken sich zumeist auf den Tragekomfort sowie irritative Probleme der Haut und Schleimhaut (1). Selten kann die Hämodynamik im negativen Sinne durch erhöhte intrathorakale Drücke beeinflusst werden und es können zudem, bei insuffizienter Öffnung der Atemwege, Hypoxämien auftreten. Besonders in den ersten Therapienächten kommt es zu einem REM-Rebound, da OSAS-Patienten an einem fragmentierten Schlaf leiden, in welchem die REM-Dichte herabgesetzt ist (50). Durch die Therapie kommt es zu einem Anstieg der REM-Dichte mit folgendem REM-Tonusverlust. Durch den Tonusverlust können nun wiederum verstärkt Apnoen induziert werden. Bei bullösen Lungenerkrankungen, latenter Herzinsuffizienz und sehr niedrigem Blutdruck sollte die Anpassung intensivmedizinisch erfolgen (49). Absolute Kontraindikationen bestehen nicht.

Ein weiteres Kriterium für eine erfolgreiche Therapie ist die Compliance des Patienten. Sie wird in der Literatur mit einer Langzeitakzeptanz von 78 % angegeben (51). Andere Studien bestätigten bei einer Nutzungsdauer von  $33 \pm 25$  Monaten, dass 86 % des Kollektivs die Maske täglich nutzten und 83 % die Therapie über die gesamte Nacht anwendeten (57).

Ein Therapieabbruch ereignete sich entweder als Reaktion auf eine mögliche Nebenwirkung oder als Reaktion auf soziale Widrigkeiten, die dem Patienten mit dieser Therapieform entgegenschlugen. Mit anderen Worten beendet jeder vierte Patient die Therapie mit CPAP.

Die CPAP-Therapie ist jedoch eine lebenslange symptomatische Therapie und ihr Effekt verschwindet, sobald der Patient sie nicht mehr Nacht für Nacht anwendet. Daher ist eine intensive Langzeitbetreuung sehr wichtig (1).

Mit der Etablierung der intraoralen Protrusionsschiene als Gegenvorschlag entstand eine neue Therapieform, welche nicht für jeden sichtbar und hörbar ist und psychosoziale Unannehmlichkeiten zum größten Teil verschwinden lässt.

#### *1.6.6.2 Unterkieferprotrusionsschiene (UPS)*

Gemäß S3-Leitlinien kommen UPS besonders bei leichter bis mittelgradiger Schlafapnoe, bei niedrigem Ausgangs-AHI mit Lageabhängigkeit und bei jungen normalgewichtigen, vorzugsweise weiblichen Personen zum Einsatz (86). Generell ist die Akzeptanz gegenüber einer UPS höher als gegenüber der nCPAP-Therapie.

Das Australian Dental Journal veröffentlichte 2013 aktuelle Leitlinien für die Nutzung von UPS in Australien. Diese wurden von einem Team aus Zahnärzten und Schlafmediziner entwickelt und anhand der bedeutendsten aktuellen Publikationen auf diesem Gebiet erstellt. So sind geeignete Kandidaten für den Therapieversuch mittels UPS zunächst: Personen mit gesunden Zähnen und suffizientem Zahnhalteapparat ohne temporomandibuläre Dysfunktion oder periodontale Erkrankungen (73). Weiterhin wurden spezifische individuelle Patientenfaktoren definiert, die Parallelen zu den oben erwähnten S3-Leitlinien der DGSM erkennen lassen.

Demzufolge ist einerseits ein Therapieerfolg besonders bei jungen und weiblichen Patienten mit einem dünnen Halsumfang und Rückenlageabhängigkeit von OSAS wahrscheinlicher und andererseits bei hohem BMI und schwerem OSAS unwahrscheinlicher. Zudem erhöhen anatomische Merkmale wie ein langer Oberkiefer, eine geringere Gesichtshöhe, ein geringer Abstand zwischen Kinn und Zungenbein sowie eine Kollapsneigung der Atemwege v. a. im oropharyngeal Bereich und ein geringer nasaler Widerstand die Wirksamkeit von UPS (73).

Daher ist eine erweiterte Diagnostik im Sinne von Nasopharyngoskopie, Spirometrie und kraniofaziale fotografische Analyse empfehlenswert.

Bei einer durch die Schiene erreichten Protrusion verlängert sich der Oro- und Velopharynx. Weiterhin kommt es zu einer Ventralverlagerung der Zungenmuskulatur und suprahyoidaler Muskelansätze. Dies verhindert das Zurückfallen der Zunge und des Unterkiefers und sorgt somit für eine pharyngeale Erweiterung im Sinne eines Esmarch-Handgriffs (52, 70). Die UPS bewies Therapieerfolg für die drei anatomischen Hauptlokalisationen der Obstruktion – retropalatal, retroglossal und retroepiglottal (64).

Zurzeit existieren unterschiedlichste Modelle aus verschiedensten Materialien, welche im Wesentlichen die mandibuläre Protrusion forcieren (59). So gibt es z. B. Schienen, welche als „monobloc“, bestehend aus einem Teil für Maxilla und Mandibula, oder als „twin bloc“, bestehend aus jeweils zwei Teilen für Ober- und Unterkiefer, designt wurden und zusätzlich über eine Protrusionseinheit verfügen, welche eine manuelle Forcierung der Protrusion ermöglicht. Diese Protrusionseinheit kann ventral oder lateral angebracht sein. Eine retrospektive Studie untersuchte 805 Patienten, die entweder mit oder ohne Protrusionseinheit therapiert wurden. Sie bestätigte eine höhere Wirksamkeit für Schienen mit Protrusionseinheit v. a. bei Probanden mit mildem bis moderatem OSAS (98). Nicht titrierbare Schienen sollten insbesondere bei mildem OSAS zum Einsatz kommen. Es wurde bestätigt, dass es keinen Goldstandard unter den Schienen gibt, jedoch sollten sie

von Dentisten individuell gefertigt und angepasst werden, da sonst bei insuffizienter Passform eine geringere Compliance zu erwarten ist (71). Thermoplastisch gefertigte Schienen, welche nach Erhitzen die gewünschte Passform annehmen, sollten nicht verwendet werden, da sie nachweislich eine geringe Wirksamkeit und Compliance aufweisen (70).

Viele Studien belegten bereits die Wirksamkeit der UPS bei leichter- bis mittelgradiger Schlafapnoe (54, 74). So zeigten Metaanalysen eine generelle Wirksamkeit bei 63 % und bei leichter bis mittelgradiger Schlafapnoe einen Therapieerfolg von 79 % (54). Andere Studien bestätigten einen Therapieerfolg (AHI > 5/h) bei circa 40 % der Probanden (61). Gegenüberstellend bestätigte die UPS-Therapie eine höhere Wirksamkeit als andere konservative Behandlungsmaßnahmen, wie Gewichtsreduktion in Verbindung mit Ratschlägen zur Verbesserung der Schlafhygiene (62). Im Vergleich zur nCPAP-Therapie ist die Anwendung der UPS jedoch signifikant unterlegen, was die Reduktion des AHI betrifft (62, 63). Allerdings unterscheiden sich beide Therapieformen nicht in der Senkung der Tagesschläfrigkeit, gemessen mittels ESS, und der Lebensqualität, gemessen mittels Fragebogen zum Gesundheitszustand (SF 36) (59, 62).

Eine neuere australische Studie bestätigte für 108 Probanden mit leichtem bis milden OSAS eine Ebenbürtigkeit von UPS und nCPAP-Therapie nach einem Monat in den Bereichen Unfallrisiko und Reduktion des mittleren arteriellen Blutdrucks in der 24-Stunden-Messung (63). Ebenso ermittelte sie eine höhere Compliance bei UPS-Trägern und eine höher Lebensqualität.

Eine andere prospektive, randomisierte Cross-over-Studie mit 25 Probanden attestierte ebenfalls eine statistisch signifikante bessere Wirksamkeit der nCPAP-Therapie (65). Knapp die Hälfte der Probanden (48 %) erreichte unter UPS einen AHI unter 10/h, wobei weitere 24 % dieses Ziel auf Grund mangelnder Compliance nicht erlangten. Weitere 28 % der Probanden blieben Non-Responder. Andererseits erzielten 62 % der nCPAP-Probanden einen AHI unter 10/h, wobei die restlichen 38 % nicht therapietreu waren. Schlussendlich gibt diese Studie zu erkennen, dass das Therapieziel unter CPAP bei jedem dritten Probanden auf Grund von mangelnder Compliance nicht erreicht wurde. Interessanterweise lehnten vier Probanden den studieninternen Wechsel von UPS auf CPAP ab und nur ein Responder entschied sich für CPAP als Langzeittherapie.

Aarab und Mitarbeiter zeigten in einer randomisierten und kontrollierten Studie, welche CPAP und UPS verglich, dass die AHI-Senkung, nach einem Jahr Follow-up, weiterhin

konstant bleibt. Es brachen mehr Probanden die nCPAP-Therapie ab als die UPS-Therapie (60).

Ebenfalls beeinflusst die Schiene kardiovaskuläre Risikofaktoren positiv. Es ist bekannt, dass die mikrovaskuläre endotheliale Funktion, gemessen anhand der Ansprechrate des Endothels auf Acetylcholin, ein richtungsweisender Parameter des vaskulären Zustandes des Patienten ist. Die mikrovaskuläre endotheliale Funktion verbesserte sich nach zwei Monaten Therapie sowohl in der UPS-Gruppe als auch in der CPAP-Gruppe (69).

Frühe Nebenwirkungen belaufen sich zumeist auf Speichelüberproduktion, Mundtrockenheit, temporomandibulärer Funktionsstörung, Okklusionsstörungen, offener Biss, leichte Zahnschmerzen, Gingivairritationen und Schmerzen bei Kaubewegungen. Sie treten vor allem in den ersten Tagen oder Wochen nach Therapiebeginn auf und beeinflussen die Compliance maßgeblich (74). Die temporomandibuläre Funktionsstörung trat in der Arbeitsgruppe von Perez initial bei 19,8 % der Probanden auf und senkte sich bis zur vierten Kontrolle auf 8,2 % (75). Der posteriore offene Biss trat bei 17,9 % der Probanden auf, jedoch merkten nur 28,6 % der betroffenen Probanden Veränderungen.

Zu beachten ist allerdings, dass es bei Langzeitanwendungen zu Veränderungen der Frontalzahnachsenstellung mit signifikanter Palatinalkippung der Oberkiefer-Frontzähne und Labialkippung der Unterkiefer-Frontzähne kommen kann (67, 72). Dies betrifft vorwiegend Modelle mit ventral platzierter Protrusionseinheit. Diese Störungen werden jedoch hinsichtlich der klinischen Bedeutung als gering eingestuft.

Wichtige Kontraindikationen sind insbesondere verstärkter Würgereiz und dentale Störungen, wie eine Insuffizienz des Zahnhalteapparates, Tragen von Zahnersätzen, myoarthropathische Schäden und parodontale Schäden, akute Infektionen sowie Kiefergelenksbeschwerden. Weiterhin stellen Komorbiditäten wie Herzinsuffizienz, schwerwiegende pulmonale Erkrankungen und eine zentrale Apnoe Kontraindikationen dar (73). Studien zeigten, dass jeder dritte Patient daher keine UPS erhalten kann (76).

Zusammenfassende medizinische Indikationen für die Nutzung von UPS sind: primäres Schnarchen, Upper airway resistance syndrome (11), mildes bis moderates OSAS, insofern eine CPAP-Therapie nicht in Frage kommt bzw. ein Nichtansprechen zu verzeichnen war und/oder eine UPS-Therapie bevorzugt wird (73). Personen mit schwerem OSAS sollten der nCPAP-Therapie zugeführt werden.

Mannigfaltige spezifische Faktoren entscheiden über Wirksamkeit und Unwirksamkeit, sodass eine sorgsame Evaluation für jede einzelne Person vor Applikation erfolgen sollte, um den größtmöglichen Therapieerfolg zu gewährleisten.



### 1.6.6.3 Operative Therapie

Die aktuellen deutschen Leitlinien teilen die operative Therapie in resektive, nicht-resektive und gesichtsskelettverlagernde Verfahren ein (1). Resektive Verfahren entfernen oder korrigieren Obstruktionen bzw. Behinderungen des Atemflusses. Zum Beispiel konnte eine selektierte Patientenklientel mittels Tonsillektomie bei Tonsillenhypertrophie mit einer Heilungsrate von 78,6 % therapiert werden (52).

Die muskelschonende Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) entfernt überschüssiges Gewebe am weichen Gaumen, wird jedoch nur mit einer Langzeiterfolgsrate von 49,5 % beschrieben. Die Wirkung lässt laut Studie mit der Zeit nach (77).

Die UPPP in Kombination mit der Tonsillektomie kann bei entsprechendem pathoanatomischem Befund befürwortet werden, Laser assistierte Verfahren der Uvulopalatoplastik werden vom AASM nicht empfohlen, da ihre Erfolgsquote unter 20 % liegt (78). Unter den nicht-resektiven Verfahren sind vor allem die Weichgaumenimplantate und die Radiofrequenzablation zu nennen. So erzeugen interstitielle Applikationen mittels Radiofrequenzenergie Wärme und verursachen thermische Läsion mit nachfolgender Vernarbung und Schrumpfung des Gewebes z. B. am weichen Gaumen oder am Zungengrund (52). Dieses Verfahren ist sehr langwierig und schmerzhaft, da die Anzahl der Läsionen anhand der Verbesserung des AHIs bestimmt wird und somit viele Sitzungen nötig sein können. Es wird daher nur eingeschränkt empfohlen (81). Weichgaumenimplantate versteifen den weichen Gaumen, indem drei stäbchenförmige Implantate eingebracht werden.

Gesichtsskelett verlagernde Verfahren können singular den Unterkiefer vorverlagern (mandibuläre Osteotomie) bzw. Ober- und Unterkiefer (maxillo-mandibuläres Advancement MMA). Dies führt nachweislich zu einer Besserung von OSAS (80). Eine Übersichtsarbeit von Pirklbauer von 2011 bescheinigt dem Verfahren die beste Wirksamkeit innerhalb der chirurgischen Therapiemöglichkeiten von OSAS und kann u. a. eine Alternative für CPAP-Non-Responder darstellen (99). Ebenfalls war dieses Verfahren die Grundlage für die Entwicklung von intraoralen Protrusionsschienen, weil der Beweis erbracht wurde, dass eine Vorverlagerung des Ober- und Unterkiefers einer bestehenden Obstruktion entgegenwirken kann.

Die maximalinvasive Maxillo-Mandibuläre-Umstellungsosteotomie (MMO) bei Gesichtsdysmorphien verlagert Gaumen und Zunge nach ventral und kann ähnliche Ergebnisse wie nCPAP erzielen (79).

Zurzeit bewertet man die Datenlage für eine operative OSAS-Therapie als unzureichend, da kontrollierte Studien oder der Vergleich zur CPAP-Therapie nur spärlich vorhanden sind. Insgesamt besteht, bis auf einige Ausnahmen, ein Empfehlungsgrad von C (82).

#### *1.6.6.4 Andere Therapieformen*

Ein entscheidender Grundsatz für alle übergewichtigen und adipösen Personen ist die diätische oder ggf. chirurgische Reduktion ihres Körpergewichtes, jedoch nicht als alleinige Behandlungsmaßnahme, sondern in Kombination mit nCPAP oder UPS. Insbesondere bei krankhafter Adipositas sollte eine Beratung des Patienten durch einen Adipositaschirurgen erfolgen (81). Weiterhin empfiehlt sich der Verzicht auf Alkohol, Nikotin, sedierende und relaxierende Medikamente und es sollte kein Schlafdefizit, unter der Berücksichtigung ausreichender Schlafhygiene, aufbaut werden.

Die aktuellen Leitlinien empfehlen zur Behandlung von OSAS keine medikamentöse Therapie, da dazu keinerlei Studienergebnisse vorliegen (83). Lediglich für Hypothyreose und Akromegalie könnte ein medikamentöser Ansatz im Vordergrund stehen. Eine lageabhängige Therapie mit Vermeidung der Rückenlage bei v. a. rückenlage-abhängigem OSAS kann sinnvoll sein, aber nur zur Optimierung der Beatmungstherapie oder UPS-Therapie (81). Man verwendet hierfür verbale Instruktionen, einen Lagealarm, eine Lageweste oder einen Ball im Rückenteil des Pyjamas. Hier zeigte sich eine Reduktion des AHIs um ca. 55 %. Gleichwohl untersuchte man nicht die Langzeitakzeptanz sowie Änderungen der Schlafstruktur (52). Metaanalysen bestätigten, dass die AHI-Senkung und die mittlere Sauerstoffsättigung signifikant schlechter sind als unter der nCPAP-Therapie (84).

### 1.7 Fragestellung und Ziele

Der derzeitige Goldstandard, die nCPAP-Therapie, wurde in den letzten 20 Jahren mit vielen, sich stetig verbessernden, intraoralen Unterkieferprotrusionsschienen verglichen. Die UPS bestätigte in randomisierten, prospektiven, klinisch kontrollierten Cross-over-Studien ihre Wirksamkeit in der Senkung des AHIs, war der CPAP-Therapie jedoch immer statistisch signifikant unterlegen (65, 87–93).

In der Bekämpfung von Tagesschläfrigkeit und Konzentrationsstörungen mit erhöhter Unfallgefahr zeigte sich die UPS gegenüber der Überdruckbeatmung ebenbürtig. Jedoch

waren viele der Studien in ihrer Aussagekraft beschränkt, denn die Probandenkohorte war meist klein (65, 87, 90, 91), die Ergebnisse wurden vereinzelt nicht mit einer überwachten kardiorespiratorischen PSG ermittelt (65, 88) und es fanden oft nur Patienten Berücksichtigung, welche an einem nur milden bis moderaten OSAS litten. Ebenfalls wurden viele dieser Studien mit UPS durchgeführt, welche dem heutigen Stand der Technik nicht mehr entsprechen.

Für die vorliegende Studie verglichen wir die Standard-CPAP-Therapie mit der UPS-Therapie unter Verwendung einer modernen und den aktuellen Standards entsprechenden Unterkieferprotrusionsschiene vom Typ Somnodent®. Es ist eine individuell angepasste, von schlafmedizinisch fortgebildeten Dentisten hergestellte, frei titrierbare und aus zwei unabhängigen Teilen bestehende Schiene, welche in klinisch kontrollierten, randomisierten Fall-Kontroll-Studien nachgewiesen hat, den AHI und die Tagesmüdigkeit statistisch signifikant senken zu können (93, 94).

Wir rekrutierten Probanden aller Schweregrade eines OSAS. Baseline-Messung, Titrierungsnächte sowie Therapie-Kontroll-Messungen erfolgten allesamt mittels der überwachten kardiorespiratorischen Polysomnografie

Das Ziel war es, in einem unselektierten Patientengut bereits vorliegende, z. T. in der Aussagekraft limitierte Studien mit einem adaptierten Versuchsaufbau zu ergänzen. Primärparameter war die Änderung des AHIs unter beiden Therapieformen, Sekundärparameter waren die Änderung von Schlafeffizienz, Tiefschlafanteil, REM-Anteil, WASO-Anteil, TST, mittlerer O<sub>2</sub>-Sättigung und Schnarchverhalten. Zusätzlich wurde nach möglichen Prädiktoren gesucht, welche die Wirksamkeit der Somnodent®-Schiene positiv beeinflussen können.

Folgende Fragen sollten im Einzelnen beantwortet werden:

- 1.) Unterscheidet sich die CPAP-Therapie von der Therapie mit der Somnodent®-Schiene im Hinblick auf den Apnoe-Hypopnoe-Index?
- 2.) Unterscheidet sich die CPAP-Therapie von der Therapie mit der Somnodent®-Schiene im Hinblick auf SE, TST, Tiefschlaf-Anteil, REM-Anteil, mittlere Sauerstoffsättigung und Schnarchverhalten?
- 3.) Gibt es Prädiktoren für die Wirksamkeit der Somnodent®-Schiene?

## 2 Material und Methoden

### 2.1 Studiendesign

In der vorliegenden Studie handelt es sich um eine prospektive, randomisierte, klinisch-kontrollierte Studie mit Therapiewechsel (Cross-over). Es erfolgte der Vergleich der Therapieeffizienz, der Standard-CPAP-Therapie gegenüber einer modernen Unterkieferprotrusionsschiene (Somnodent®) mittels überwachter und manuell ausgewerteter kardiorespiratorischer Polysomnografie. Die Studie wurde nach GCP-Richtlinien durchgeführt, ein positives Ethikvotum der Charité liegt vor. Insgesamt wurden 84 Probanden mit OSAS rekrutiert, 40 schlossen die Studie erfolgreich ab.

### 2.2 Probandenauswahl und -rekrutierung

Im Rahmen der Studie wurden von Juni 2010 bis August 2013 84 Probanden mit therapiebedürftigem OSAS rekrutiert. Berücksichtigung fanden insgesamt 48 Probanden, da 23 in der zahnärztlichen Untersuchung auf Grund von Parodontitis und Zahnbehandlungsphobien, 7 weitere aus persönlichen Gründen, 5 internistischerseits wegen eines zu niedrigem AHI und einer wegen ZSAS ausschieden. Besonders ausschlaggebend waren vor allem ein insuffizienter Zahnstatus und/oder paradontale Pathologien sowie ein zu niedriger Eingangs-AHI. Des Weiteren beendeten 8 Probanden die Studie vorzeitig. Die Realisierung der Rekrutierung wurde durch die Studienärzte in den schlafmedizinischen Zentren der Charité gewährleistet. Die Probanden wurden körperlich untersucht und über die Studie aufgeklärt. Zur Untersuchung gehörten neben der Bestimmung von Alter, Gewicht und Größe auch die Messung von Puls und Blutdruck sowie die Fragebögen ESS (Abb. 2) und der Index des Schweregrads der Insomnie ISI (Abb. 2). Außerdem erfolgte eine ausführliche Anamnese zur Symptomatik des OSAS, zu Vorerkrankungen und Medikamenten. Schlussendlich unterschrieben die Probanden die Einverständniserklärung.

Ebenso fand im Vorfeld eine überwachte kardiorespiratorische Polysomnografie statt, um die vorgegebenen schlafmedizinischen Einschlusskriterien zu überprüfen. Die Hauptfragestellung der Eingangs-Polysomnografie war der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), welcher, gemäß Einschlusskriterien, mindestens 5/h betragen musste.

Code: \_\_\_\_\_

**Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit**  
(Epworth Sleepiness Scale)

Datum: .....

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

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

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

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

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

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

**INDEX DES SCHWEREGRADES DER INSOMNIE** ISI-1

1. Bitte beschreiben Sie, wie **SCHWER** die folgenden Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) für Sie waren.

(0) Keine	(1) Leicht	(2) Mäßig	(3) Schwer	(4) Sehr schwer
<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

a. Einschlafschwierigkeiten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------------------	--------------------------

b. Durchschlafschwierigkeiten

<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>
--------------------------	--------------------------	--------------------------	--------------------------	-------------------------------------

c. Zu frühes Aufwachen

2. Wie **ZUFRIEDEN**/unzufrieden sind Sie mit Ihrem Schlafverlauf in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute)?

(0) Sehr zufrieden	(1) Zufrieden	(2) Neutral	(3) Unzufrieden	(4) Sehr unzufrieden
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

3. Wie sehr haben Ihre Schlafprobleme Sie im Alltag **BEEINTRÄCHTIGT** (z.B. Müdigkeit tagsüber, die Fähigkeit, Ihre Arbeit/täglichen Pflichten zu erledigen, Konzentration, Gedächtnis, Stimmung, usw.)?

(0) Überhaupt nicht	(1) Ein wenig	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>

4. Wie **ERKENNBAR** war die Beeinträchtigung Ihrer Lebensqualität durch Ihre Schlafprobleme Ihrer Meinung nach für andere Menschen?

(0) Überhaupt nicht	(1) Kaum	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

5. Wie viel **SORGE** haben Ihnen Ihre Schlafprobleme in den letzten 2 Wochen (einschließlich heute) bereitet?

(0) Überhaupt keine	(1) Ein wenig	(2) Mäßig	(3) Ziemlich	(4) Sehr
<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Abb. 2: Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Index des Schweregrades der Insomnie (ISI)

Konnte aus den bestimmten Daten eine Studienteilnahme bestätigt werden, so wurden die Probanden der Zahnklinik der Charité Campus Benjamin Franklin überwiesen. Diese prüften alle Probanden auf dentale und funktionelle Ein- und Ausschlusskriterien und übernahmen, bei erfüllten Kriterien, die Abformung der Somnodent®-Schiene und randomisierten alle tauglichen Probanden.

2.3 Einschlusskriterien

- Alter: 18–65 Jahre
- Vorhandensein einer moderaten, behandlungsbedürftigen obstruktiven Schlafapnoe (AHI > 5/h)
- schriftliche Einverständniserklärung in Form einer Unterschrift

2.4 Ausschlusskriterien

- Teilnahme an einer anderen Studie im Zeitraum ≤ 4 Wochen vor Einschluss

- Vorhandensein einer anderen Schlafstörung als OSAS
- Einnahme von Medikamenten mit Einfluss auf den Schlaf-wach-Rhythmus
- Einnahme von Medikation mit Auswirkungen auf die Herzfrequenz
- Vorangegangene Einnahme von Medikamenten zur Behandlung von schlafbezogenen Atmungsstörungen
- Vorhandensein oder erwartetes Auftreten von psychiatrisch-neurologischen Erkrankungen, welche die Therapienutzung beeinträchtigen können
- Vorhofflimmern
- Nichtfortsetzen oder Unterbrechen der studienbezogenen Therapie für mehr als eine Woche
- Cranio-mandibuläre Erkrankungen mit eingeschränkter Mobilität des Unterkiefers, insbesondere eingeschränkter Protrusion
- Akute oder subakute Notwendigkeit der Zahnbehandlung (Kariesbehandlung)
- Weniger als 8 vorhandene eigene stabile Zähne pro Kiefer (maximaler mittlerer Periotest-Wert pro Zahn < 20, d. h. Zähne, die keine erhöhte Zahnbeweglichkeit aufweisen)
- Akute periodontale Erkrankungen
- Dentale Klasse III, dentale Beziehung mit anteriorem Kreuzbiss
- Patienten mit kieferorthopädischer Behandlung (< 6 Monate zurückliegend)

## 2.5 Ablauf der Studie

### *2.5.1 Ablauf einer Polysomnografie*

Die Polysomnografie diente der Erfassung relevanter Schlaf- und Atemparameter. Sie fand zum einen im schlafmedizinischen Kompetenzzentrum Charité Campus Virchow-Klinikum und zum anderen im schlafmedizinischen Zentrum Advanced Sleep Research Campus Charité Mitte statt. Zu jeder Polysomnografie fand sich der Proband in einem der beiden Zentren ein und musste im Vorfeld Restriktionen wie Koffeinverbot und Verbot

anderer stimulierender Getränke genau einhalten. Anschließend wurde der Proband, durch Anlegen von Elektroden, Gurten und Sensoren, vorbereitet (Abb. 3).

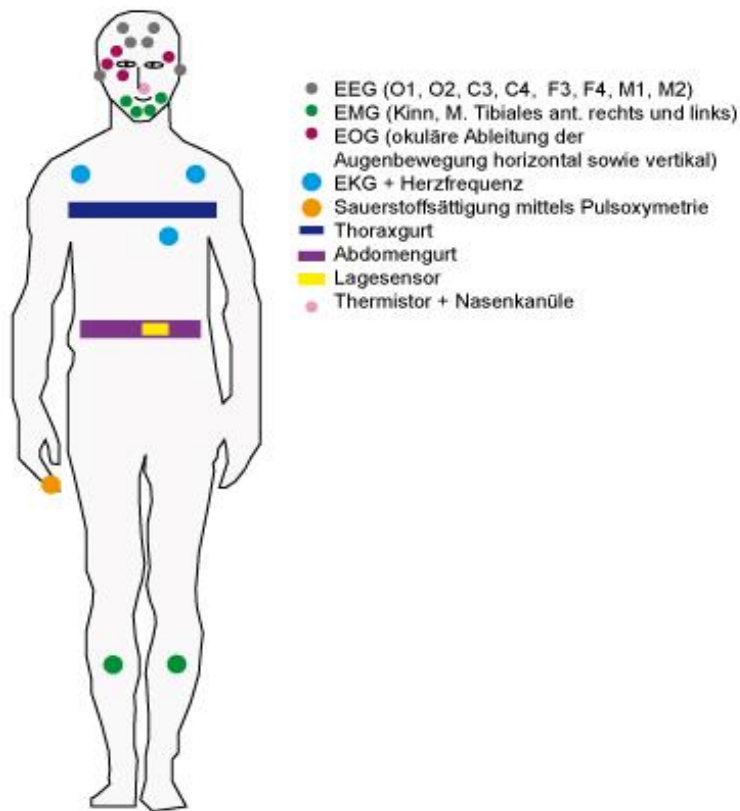


Abb. 3: Vereinfachtes Schema der PSG

Nach Anlegung der oben genannten Ableitungen erfolgte eine „Bioeichung“, welche gezielt im Vorfeld der Nacht stattfand und für jede einzelne Ableitung Referenzwerte bestimmte. Zur Überprüfung der EEG-Ableitungen durch einen detektierbaren Beta- und Alpha-Rhythmus musste der Proband die Augen offen bzw. geschlossen halten. Auch wurde der Studienteilnehmer zur Überprüfung von EMG und EOG aufgefordert seine Augen, seine Beine und seinen Mund nach standardisierten Vorgaben zu bewegen. Zusätzlich wurden Nasen- und Mundatmung sowie Thorax- und Abdomenauslenkung getestet. Nach erfolgreicher Beendigung der Bioeichung wurden im Probandenzimmer alle Fenster geschlossen sowie alle technischen Geräte ausgeschaltet. Anschließend wurde das Licht gelöscht und der Proband versuchte einzuschlafen. Gemäß Schlafprotokoll wurde nach acht Stunden das Licht angeschaltet und die Aufzeichnung der Ableitung beendet. Der Studienteilnehmer konnte nun entlassen werden.

Die achtstündige Aufzeichnung konnte nun ausgewertet werden und zusammenfassend ließ sich ein Polysomnografie-Bericht (kurz: PSG-Bericht) erstellen.

Folgende Werte wurden im PSG-Bericht bestimmt:

- Einschlaf latenz (ESL; Zeit zw. Licht aus und Einschlafen)
- Total sleep time (TST)
- Schlafeffizienz (SE)
- Wake after sleep onset (WASO)
- Verteilung der Schlafstadien in Prozent und Minuten (S1, S2, S3, REM)
- Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)
- Apnoe-Index (AI)
- Hypopnoe-Index (HI)
- Anzahl und Index an obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen
- Entsättigungsereignisse (ODI)
- Mittlere Sauerstoffsättigung, niedrigste Sauerstoffsättigung
- Zeit und 90 % Sauerstoffsättigung
- Schnarchzeit in Prozent und Minuten
- Lageabhängigkeit des AHIs (Rücken und Nicht-Rücken)
- Mittlere Herzfrequenz

Diese Parameter wurden für jeden Probanden in jeder der sieben Polysomnografie-Nächte bestimmt. Besondere Bedeutung wurden dem Apnoe-Hypopnoe-Index AHI, als Wert für den Schweregrad der Atemapnoe, und der Schlafeffizienz, als Wert für die Schlafqualität, beigemessen.

Gemäß den Einschluss- und Ausschlusskriterien war auch die Unterscheidung zwischen OSAS und ZSAS von entscheidender Relevanz. Durch eine kardiorespiratorische PSG konnte man beide Krankheitsentitäten spezifisch voneinander trennen. Abbildung 4 zeigt einen typischen OSAS-Befund mit rezidivierenden Atemaussetzern und folgender Entsättigung. Ausschlaggebend ist hier die dargestellte Atemanstrengung in Abdomen- und Thoraxauslenkung, welche die obstruktive Apnoe von der zentralen Apnoe unterscheidet.



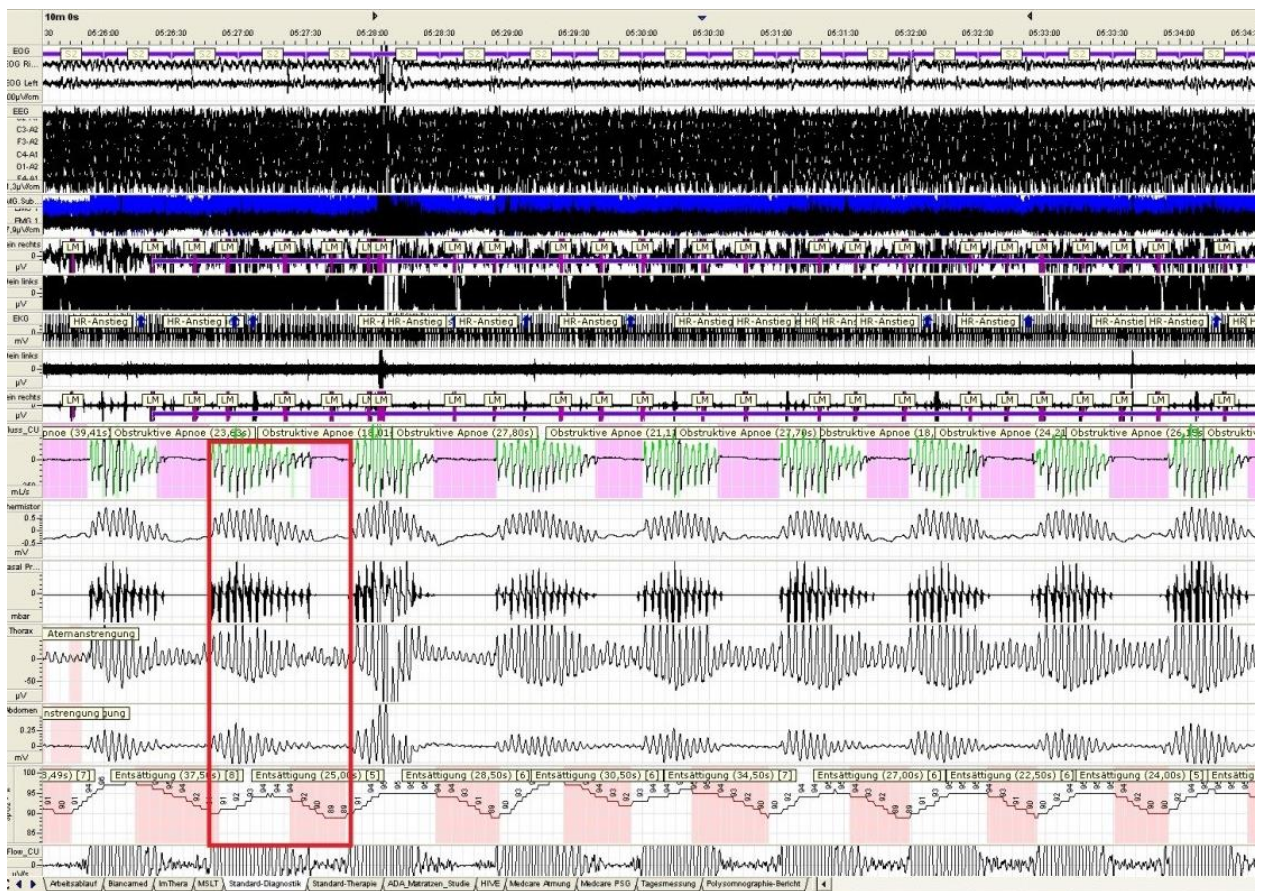


Abb. 4: Komplette PSG-Aufnahme von oben nach unten mit: EOG, EEG, EMG Kinn, EKG, EMG Bein, Flow, Thermistor, Nasal Pressure, Thoraxaus- u. Abdomenauslenkung, Sauerstoffsättigung

Mit rot markiert: eine obstruktive Apnoe mit vermehrt sichtbarer Atemanstrengung und folgender Sauerstoff-Entsättigung.

Abbildung 5 zeigt im Gegensatz dazu eine zentrale Apnoe mit fehlender Atemanstrengung. Die Thorax- und Abdomenbewegung bleibt in der Phase der Apnoe aus. Patienten, welche einen derartigen Befund präsentierten, wurden in der vorliegenden Studie nicht berücksichtigt.

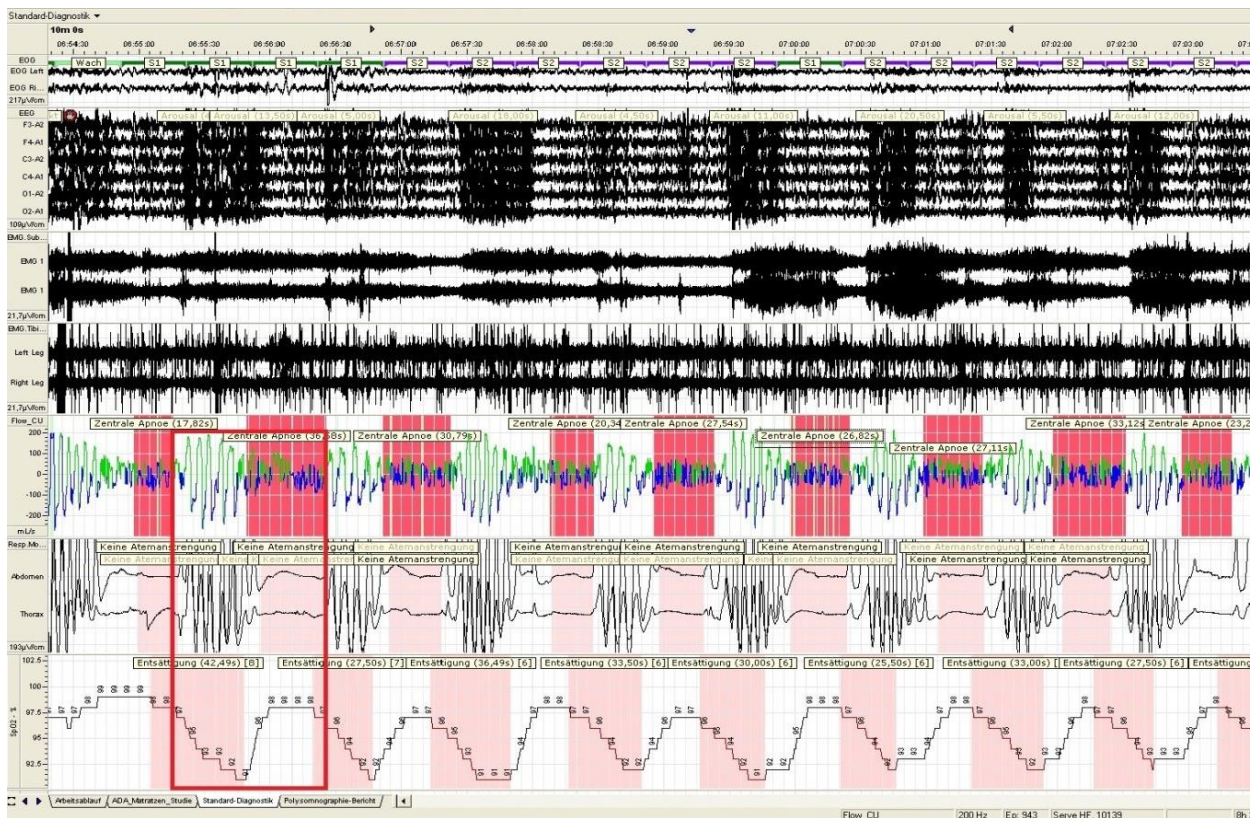


Abb. 5: Komplette PSG-Aufnahme von oben nach unten mit: EOG, EEG, EMG Kinn, EKG, EMG Bein, Flow, Thermistor, Nasal Pressure, Thorax- u. Abdomenauslenkung, Sauerstoffsättigung

Mit rot markiert: eine zentrale Apnoe mit nicht-sichtbarer Atemanstrengung und folgender Sauerstoffentsättigung (Quelle: Schlaflabor ASR Charité Mitte).

## 2.5.2 Reihenfolge und Fortgang der Studie

Nachdem ein Proband allen Ein- und Ausschlusskriterien entsprochen hatte, wurde er in der Zahnklinik, nach dentaler Untersuchung, randomisiert. Daraus ergaben sich die zwei folgenden Randomisierungsgruppen:

1. Gruppe A: Beginn der Studie mit Atemmaske (CPAP), nach dreimonatiger Therapie Wechsel auf Somnodent®-Schiene mit ebenfalls anschließenden drei Monaten Therapie.
2. Gruppe B: Beginn mit Somnodent®-Schiene, nach dreimonatiger Therapie Wechsel auf Atemmaske (CPAP) mit ebenfalls anschließenden drei Monaten Therapie.

Begannen Probanden zuerst mit der Somnodent®-Therapie, so erfolgte die individuelle Anpassung und Fertigstellung der Schiene durch studieninterne Zahnärzte (Abb. 6).



Abb. 6: Utensilien zur individuellen Fertigung der Somnodent®-Schiene

Abbildung 7 zeigt eine fertige Somnodent®-Schiene nach individueller Maßfertigung. Auf der linken Bildhälfte ist der Schienenteil zu erkennen, welcher für den Oberkiefer konzipiert wurde. Am lateralen Ende findet sich die dual angebrachte Protrusionseinheit, welche mittels Schlüssel justiert werden kann. Die rechte Bildhälfte zeigt den mandibulären Anteil. Der vorstehende dreieckige Part wird vom Hersteller als „Flosse“ beschrieben und ermöglicht eine leichtere Öffnung und Schließung des Mundes. Zudem ist ein Lippenchluss unter Schienentherapie möglich. Häufige Nebenwirkungen wie Mundtrockenheit können folglich reduziert werden.



Abb. 7: Somnodent®-Schiene

Nach erfolgreicher Randomisierung und Fertigstellung der Schiene für Probanden der Gruppe B schliefen beide Gruppen für drei Nächte im Schlaflabor mit polysomnografischer Aufzeichnung.

Beide Gruppen erhielten in der Nacht 1 eine Referenz-Polysomnografie. Der in dieser Diagnostiknacht bestimmte AHI sowie die ebenfalls ermittelte Schlafeffizienz dienten später als Vergleichswerte für die Nächte unter Therapie. Nächte 2 und 3 erfolgten mit der jeweiligen Therapieform, wobei nach Nacht 2 eine Titration der Schiene möglich war.

Mit der lateral angebrachten Protrusionseinheit konnte vom Ausgangswert 70 % der maximal möglichen Protrusion in Richtung 100 % Protrusion titriert werden. Auch die Atemmaske konnte automatisch auf die beste Wirksamkeit titriert werden.

Die Titrierung der Schiene erfolgte manuell nach Titrationsprotokoll mit einem Schlüssel, welcher die Schiene so verstellte, dass die Protrusion verstärkt wurde. Probanden erlernten die Bedienung und das Verstellen mit beiliegendem Schlüssel im Rahmen der Studie. Bei einem AHI > 10/h in PSG-Nacht 2 wurde die Schiene um zusätzliche 10 % Protrusionsstrecke vorverstellt. Die Schiene der ersten sieben Probanden wurde nach Nacht 2 nicht titriert und bei 70 % maximaler Protrusionsstrecke belassen. Der Erfolg der Protrusion konnte nach der zweiten Nacht mit Schiene bewertet werden. Persistierte der AHI weiterhin über 10/h, so konnten weitere 10 % an Protrusionsstrecke eingestellt werden. Der Proband schlief somit bei 90 % maximaler Protrusionsstrecke. In den anschließenden drei Monaten daheim konnte der Teilnehmer, adaptiert an Tagesmüdigkeit und Schnarchverhalten, die Protrusionsstrecke bis auf 100 % ausdehnen. Die Grenze von AHI = 10/h wurde anhand gängiger Responderdefinitionen festgelegt. Nach dreimonatiger Heimtherapie wurde in der letzten PSG-Kontrollnacht die zuletzt gewählte Titrations-einstellung des Probanden gewählt.

Nach Beendigung der ersten drei Polysomnografien wurde die Therapie von den Probanden nun selbstständig für weitere drei Monate übernommen. Anschließend erfolgte eine dentale Untersuchung, ggf. mit Beseitigung von Druckstellen. Nachfolgend verbrachten die Probanden erneut drei Nächte im Schlaflabor, wobei Nacht 1 mit der in der Randomisierung zugeloster erster Therapieform stattfand. Dies war die Therapiekontrollnacht, welche als Vergleichsparameter mit der eingangs stattgefundenen Diagnostiknacht diente.

Danach wurden beide Therapieformen getauscht und es erfolgten wiederum zwei Titrationsnächte. Auch diese neue Therapie wurde von den Probanden selbstständig für weitere drei Monate fortgesetzt. Schlussendlich fand eine letzte dentale Untersuchung statt mit einer nachgestellten letzten Polysomnografie-Nacht im Schlaflabor (Therapiekontrollnacht für Therapie 2).

Somit erhielt jeder Proband im Laufe der Studie eine internistisch-schlafmedizinische Eingangsuntersuchung im Sinne einer klinischen Untersuchung sowie einer Polysomnografie, gefolgt von einer dentalen Eingangsuntersuchung mit Schienenfertigung. Jeder Proband schlief sieben Nächte im Schlaflabor (eine Diagnostiknacht, zwei Titrationsnächte Schiene, zwei Titrationsnächte Atemmaske, zwei Therapiekontrollnächte) und erhielt zwei dentale Zwischenuntersuchungen.

### 2.5.3 Programmablaufschema

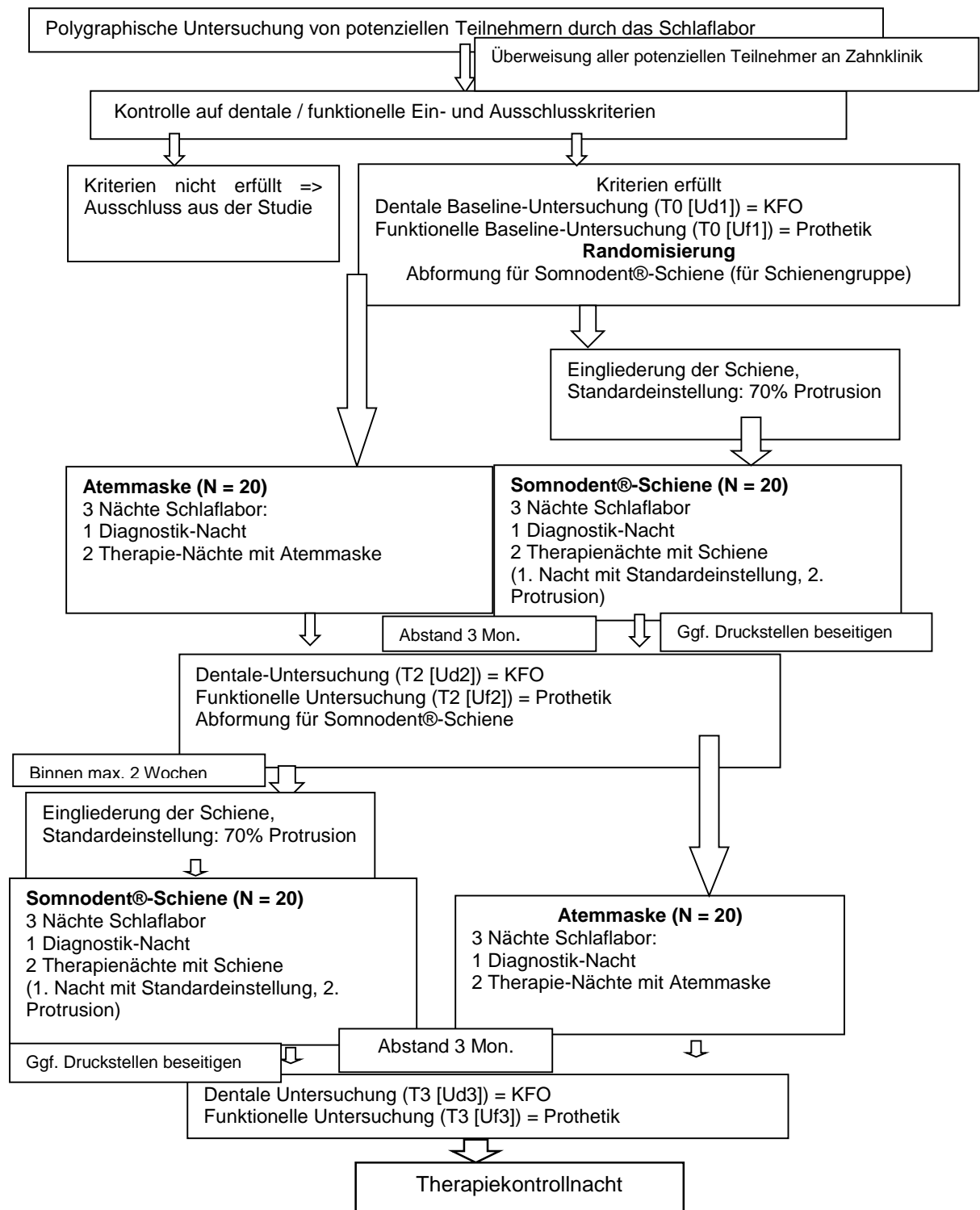


Abb. 8: Ablauf-Schema der Studie

T0 (Ud1) = dentale Baseline-Untersuchung, KFO = Kieferorthopädie, T0 (Uf1) = funktionelle Baseline-Untersuchung, T2 (Ud2) = zweite dentale Untersuchung, T2 (Uf2) = zweite funktionelle Untersuchung, T3 (Ud3) = dritte dentale Untersuchung, T3 (Uf3) = dritte funktionelle Untersuchung

## 2.6 Datenerfassung

Alle relevanten Polysomnografien wurden mit folgenden Aufzeichnungsprogrammen erstellt: Embla/Somnologica® der Firma Embla, Alice® der Firma Heinen und Löwenstein Medizinelektronik GmbH und WEINMANN® der Firma Weinmann Geräte für Medizin GmbH + Co.

Die achtstündige Aufzeichnung einer Polysomnografie-Nacht wurde fachgerecht manuell und visuell ausgewertet und in einem Polysomnografie-Bericht zusammengefasst. Anschließend wurden aus dem Bericht die Daten in einer Excel®-Tabelle extrahiert. Diese Tabelle umfasst für alle Probanden alle Nächte sowie alle erhobenen relevanten Parameter.

Zur Bestimmung des BMI wurden Gewicht und Größe der jeweiligen Probanden erfragt. Ebenfalls wurden Alter, Geschlecht, Komorbidität, Begleitmedikation sowie Ausgangswerte in ESS und ISI erfasst.

	A	B	C	D	E	F	G	H	I	J	K	L
1	Patienten-ID	Ersttherapie	Diagnostik AHI	Geburtsdatum	Alter	BMI	ESS	ISI	Geschlecht	TST (min.)	SBAS Rücken	SBAS nicht Rücken
2	4	0	14,8	03.05.1973	40	33,97	6	7	1	408	65,6	27,2
3	7	0	12,4	22.09.1949	64	25,06	4	10	1	362,5	30	45
4	8	0	47,3	17.09.1966	47	24,61	8	7	1	421	113	219
5	10	0	15,6	26.04.1954	59	28,03			1	478	37,7	31,2
6	14	0	28,7	03.09.1959	54	33,95	8	10	1	387	0	185
7	21	0	20,7	15.11.1972	41	25,69	12	13	1	322,5	91	20
8	22	0	83,6	03.02.1976	37	44,82	7	11	0	386	129	408
9	23	0	30,8	14.09.1960	53	25,83	14	14	1	360	163	19
10	30	0	23,3	18.05.1960	53	31,42	13	20	1	427,8	4	160
11	32	0	27,7	14.09.1945	68	30,2	3	10	0	347	0	160
12	33	0	33,8	26.07.1975	38	26,51	6	6	1	365,5	144	62
13	39	0	11,5	30.11.1959	54	26,47	8	13	1	414,5	81	1
14	40	0	17,2	10.10.1969	44	25,18	5	21	1	396,5	0	114
15	42	0	28,7	25.05.1975	38	21,04	10	15	1	339	74	88
16	43	0	44,9	07.09.1958	55	31,03	15	14	0	458	277	62
17	44	0	35,9	05.05.1986	27	20,78	15	16	1	469	277	0
18	45	0	65,1	23.11.1985	28	27,47	12	12	1	196,3	78	132
19	48	0	21,3	26.12.1946	67	24	6	10	1	329,5	77	42

Abb. 9: Datenerfassung mit Excel®-Tabelle

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI=Body-mass-index, ESS = Epworth sleepiness scale, ISI = Index des Schweregrades der Insomnie, TST = Total sleep time, SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen

## 2.7 Datenanalyse (Biometrie und Statistik)

Für die Auswertung der Daten wurde das Programm SPSS 20.0 verwendet, wobei die statistische Analyse mit Hilfe des Institutes für Medizinische Biometrie und Epidemiologie Charité Campus Benjamin Franklin erfolgte. Als Datengrundlage diente die erstellte Excel®-Tabelle, welche alle Werte der vorliegenden Polysomnografie-Berichte enthielt. Zunächst wurden die Eigenschaften beider Randomisierungsgruppen im Sinne einer unverbundenen Stichprobe verglichen. Primär wurden das Alter, Geschlecht, BMI, Werte aus ESS u. ISI und den Ausgangs-AHI beider Gruppen mittels Mann-Whitney-U-Test geprüft.

Da beide Probandengruppen jeweils die gleiche Therapie erhielten, handelte es sich um eine verbundene Stichprobe. Primärparameter war die Veränderung des AHIs, Sekundärergebnisse waren das Verhalten von TST, SE, REM, Tiefschlaf, Sauerstoffsättigung und Schnarchdauer.

Als Referenzwert diente die eingangs erfolgte Diagnostiknacht. Sie wurde jeweils mit der Therapiekontrollnacht von Schiene und CPAP für jeden einzelnen Probanden verglichen. Dabei wurden der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test und der t-Test als nichtparametrischer statistischer Test verwendet. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit  $p < 5\%$  angegeben und entsprach demzufolge der wissenschaftlich anerkannten Signifikanz. Im Rahmen der deskriptiven Statistik wurden Mittelwerte und Standardabweichung sowie Median, obere Quartile, untere Quartile, Maximal- und Minimalwert berechnet. Um etwaige Prädiktoren für eine gute Wirksamkeit der Somnodent®-Schiene zu bestimmen, wurden u. a. lineare Regression und Korrelationskurven genutzt.



### 3 Ergebnisse

#### 3.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 84 Probanden zunächst zahnärztlich gescreent und auf Ein- und Ausschlusskriterien überprüft. Von diesem Kollektiv wurden 48 Testpersonen in zwei Gruppen randomisiert. Auf Grund von unzureichender Compliance und persönlichen Gründen sowie eines technischen Fehlers schlossen im Verlauf 40 Probanden die Studie erfolgreich ab, hiervon sieben Frauen (17,5 %) und 33 Männer (82,5 %). Fünf Personen litten an einem milden OSAS (AHI < 15/h), 22 an einem moderaten (AHI < 30/h) und 13 an einem schweren OSAS (AHI > 30/h), grafisch verdeutlicht in Abbildung 10. Das mittlere Alter der Probanden betrug 48 Jahre  $\pm$  13,4 Jahre, der mittlere BMI lag bei 28,29  $\pm$  4,6. Der initial bei Randomisierung erfragte ESS-Score bezifferte sich auf 9,38  $\pm$  3,93, der mittlere ISI-Score belief sich auf 11,1  $\pm$  5. Der Ausgangs-AHI im Probandenkollektiv präsentierte sich mit 28,54  $\pm$  16,27/h, die Ausgangs-Schlafeffizienz ergab 86,87  $\pm$  7,8/h.

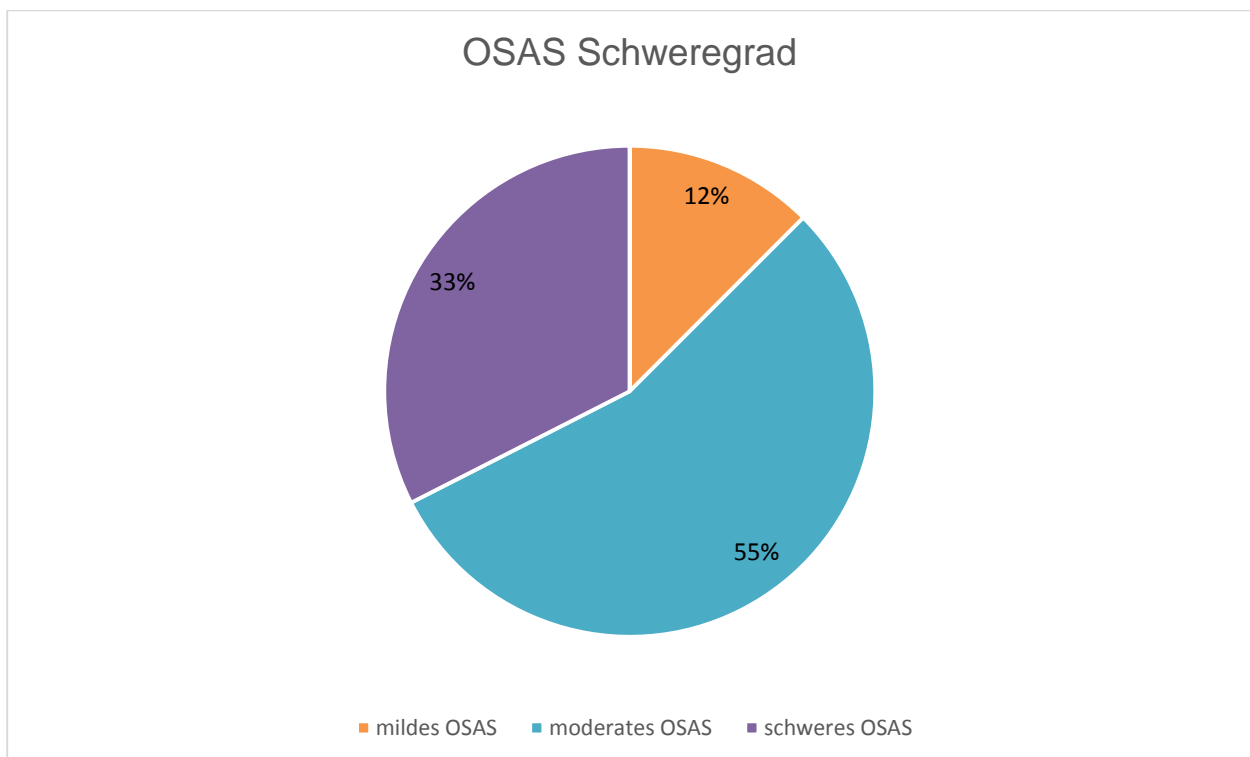


Abb. 10: Schweregrad des OSAS

	<b>Mittelwert und Standardabweichung</b>
<b>Alter in Jahren</b>	48 ± 13,4
<b>BMI</b>	28,29 ± 4,6
<b>ESS</b>	9,38 ± 3,93
<b>ISI</b>	11,1 ± 5
<b>AHI</b>	28,54 ± 16,27/h
<b>SE</b>	86,87 ± 7,8 %

Tab. 2: Anthropometrische und polysomnografische Daten

### 3.2 Probandencompliance und Drop-outs

Einer der häufigsten Gründe für ein Ausscheiden waren Erkrankungen der Zähne und des Zahnhalteapparates. Allein 20 Probanden konnten daher nach der Screeningphase nicht randomisiert werden. Eine Zahnbehandlungsphobie führte bei drei Probanden zur Verweigerung der Randomisierung. Persönliche Gründe und ein zu geringer Eingangs-AHI waren weitere Ausscheidungsgründe bei neun Probanden. Ein Teilnehmer zeigte in der Screening-PSG eine zentrale Apnoe, weitere drei Probanden gaben andere Gründe an, welche eine erfolgreiche Randomisierung nicht ermöglichten. Initial schieden somit 36 Patienten vor Beginn der Studie aus. Im Laufe der Studie wurden weitere acht Probanden ausgeschlossen. Diese zeigten zum einen eine mangelnde Compliance, zum anderen gaben sie persönliche Gründe an. Beide Verstöße der Compliance wurden im CPAP-Arm verzeichnet. Zwei Probanden, welche initial mit UPS schliefen, wollten nicht mit CPAP therapiert werden. Drei Probanden entwickelten unter der Nutzung von CPAP Beklemmungsgefühle und ein Druckerythem im Bereich der Maske und konnten an der Studie nicht weiter teilnehmen. Ein technischer Aufzeichnungsfehler während der PSG sorgte bei einem weiteren Probanden für ein Drop-out.

Das nachgestellte Schema verdeutlicht den Verlauf der Probandencompliance und Drop-outs (Abb. 11).

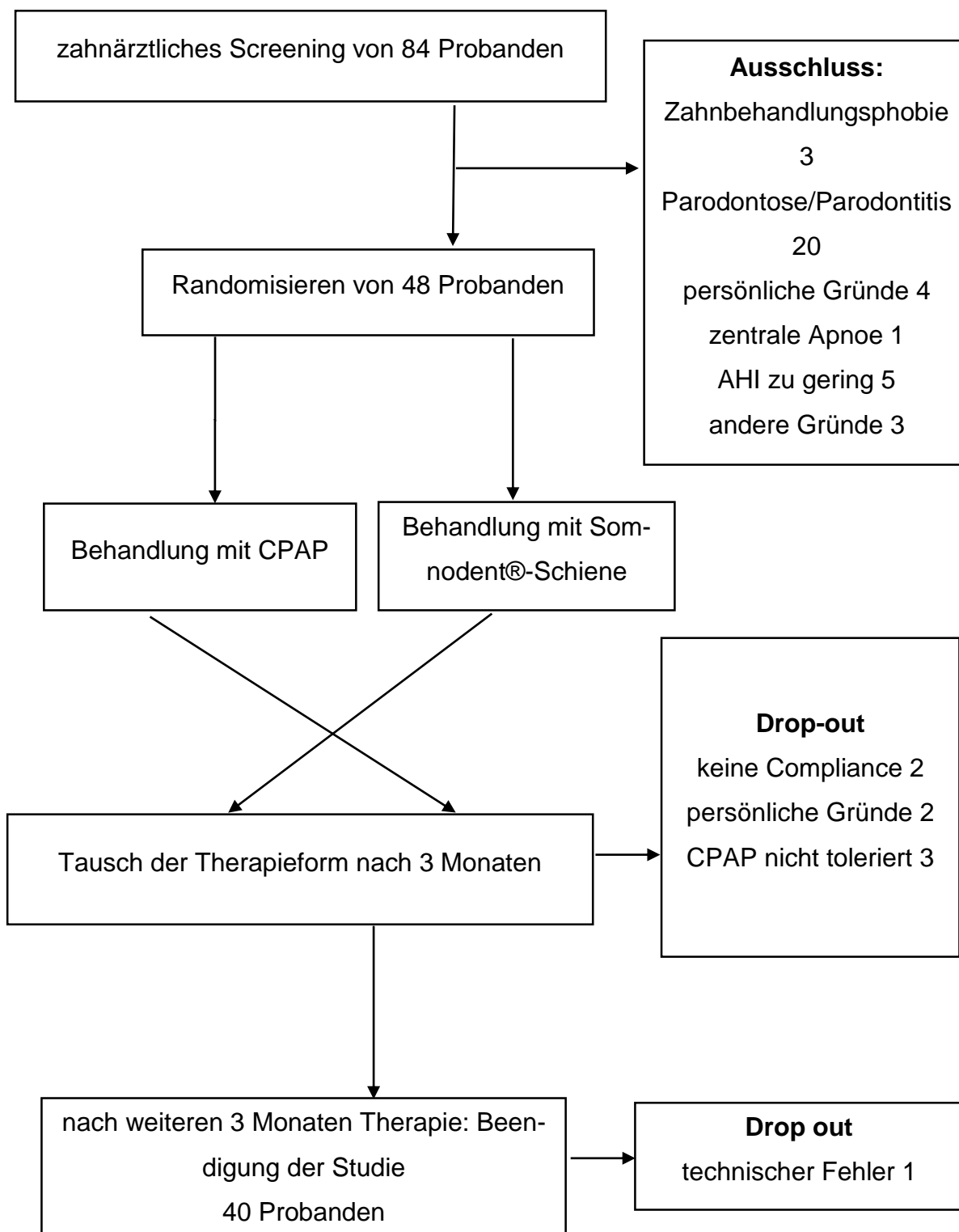


Abb. 11: Schema des Studienablaufes sowie Drop-out-Darstellung

### 3.3 Ergebnisse der Randomisierung

Von den 40 Probanden, welche die Studie erfolgreich beendeten, begannen initial 21 mit der CPAP-Therapie und 19 mit der Somnodent®-Therapie. Um beide Gruppen erfolgreich vergleichen zu können, sollten etwaige statistisch relevante Unterschiede in Alter, Geschlecht, BMI und Ausgangs-AHI erfasst werden.

Berechnete Mittelwerte und Standardabweichungen glichen sich in beiden Gruppen nach Randomisierung.

<b>ERSTTHERAPIE CPAP</b>					
		Alter	Geschlecht	BMI	AHI Diagnostiknacht
N	Gültig	21	21	21	21
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		48,00	,86	28,400	29,881
Standardabweichung		11,370	,359	5,4844	17,9672

<b>ERSTTHERAPIE SCHIENE</b>					
		Alter	Geschlecht	BMI	AHI Diagnostiknacht
N	Gültig	19	19	19	19
	Fehlend	0	0	0	0
Mittelwert		51,32	,79	28,123	27,047
Standardabweichung		12,419	,419	3,6735	14,9933

Tab. 3: Vergleich anthropometrischer und polysomnografischer Daten der jeweiligen Randomisierungsgruppen

Ebenfalls wurde untersucht, ob die Form der Ersttherapie das Ergebnis beeinflusste, z. B. ob Probanden, welche eingangs in die CPAP-Gruppe randomisiert wurden, auch im Anschluss in der Somnodent®-Gruppe bessere Ergebnisse erzielten. Hierfür wurde der mittleren AHI vor und nach Therapie, jeweils mit CPAP und Somnodent®-Schiene, von beiden randomisierten Gruppen verglichen. Die Werte zeigten keine relevanten statistischen Unterschiede.

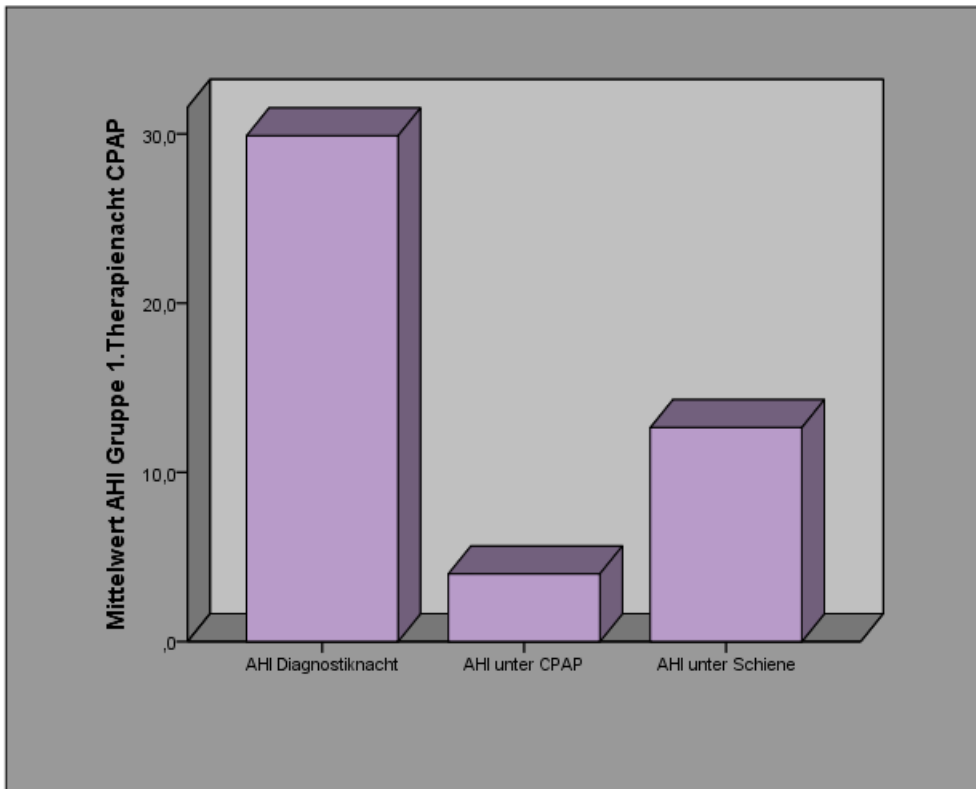


Abb. 12: Mittlerer AHI bei N = 20 Probanden mit Ersttherapie CPAP

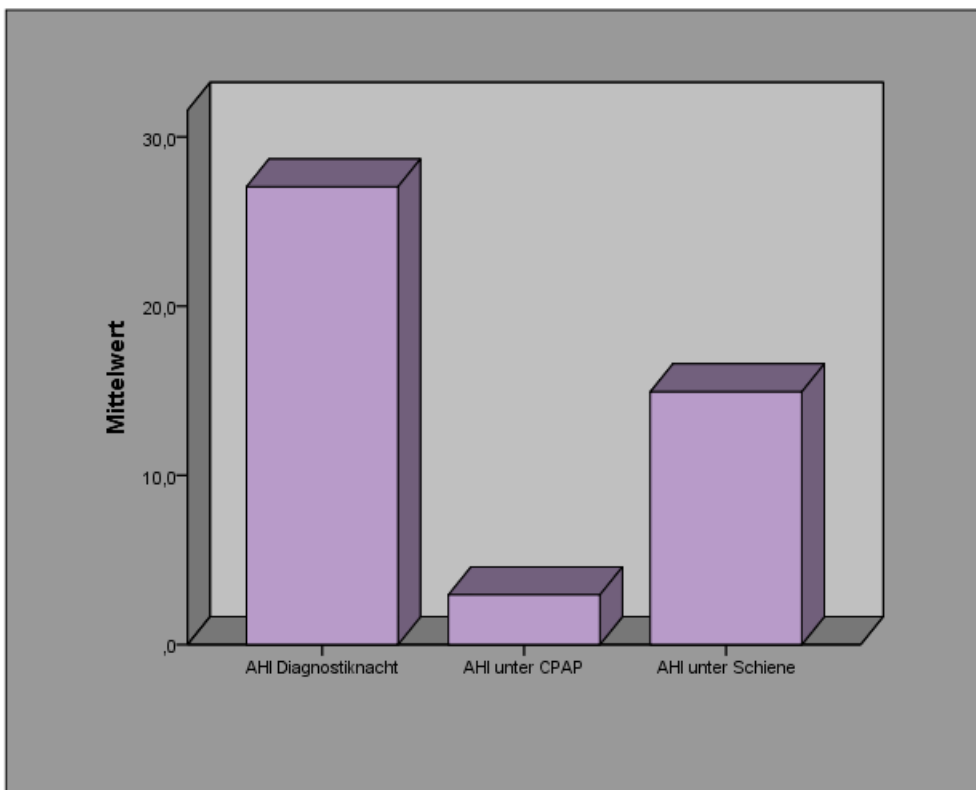


Abb. 13: Mittlerer AHI bei N = 20 Probanden mit Ersttherapie Schiene

### 3.4 Deskriptiver Vergleich der AHI-Veränderung

Erwartungsgemäß war der AHI in der Diagnostiknacht ohne Therapie am höchsten und unter CPAP-Therapie am geringsten. Unter Somnodent®-Schienentherapie reduzierte sich der AHI ebenfalls signifikant.

Verglichen wurde deskriptiv der Mittelwert des AHIs der Diagnostiknacht und nach dreimonatiger Therapie zum einen mit CPAP, zum anderen mit Somnodent®-Schiene. Der AHI der Diagnostiknacht betrug  $28,5 \pm 16,5/h$ , nach drei Monaten CPAP-Therapie  $3,5 \pm 5,2/h$  und nach dreimonatiger UPS-Therapie  $13,7 \pm 12/h$ . Das Säulendiagramm in Abbildung 14 verdeutlicht diesen Zusammenhang.

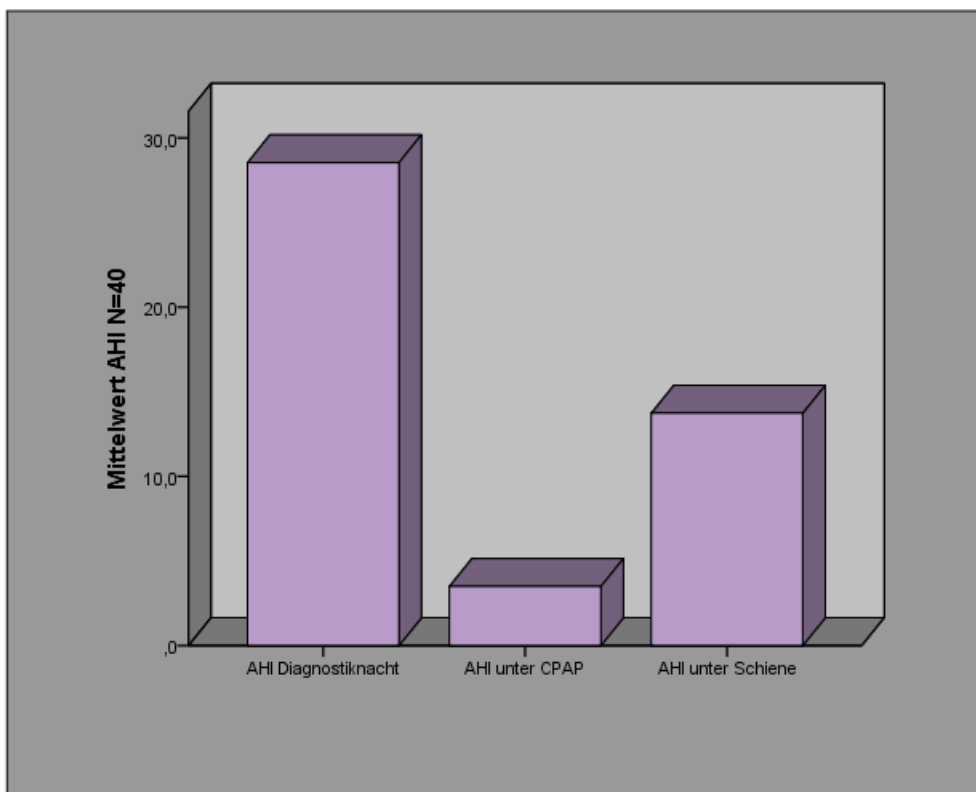


Abb. 14: Vergleich der AHI-Veränderung Säulendiagramm

Neben der Berechnung des Mittelwertes und der Standardabweichung wurde ebenfalls der Median mit Quartile und Extremwerten bestimmt, da dieser nicht-normalverteilte Werte mit einer erhöhten Robustheit gegenüber Ausreißern beschreibt. Grafisch wurde dies mittels Boxplot in Abbildung 15 verdeutlicht. Auffällig ist eine hohe Spannweite unter Schienentherapie.

Der Median unter CPAP-Therapie ist deutlich niedriger als unter Schienentherapie. Der Median beider Therapieformen ist geringer als der Baseline-Median.

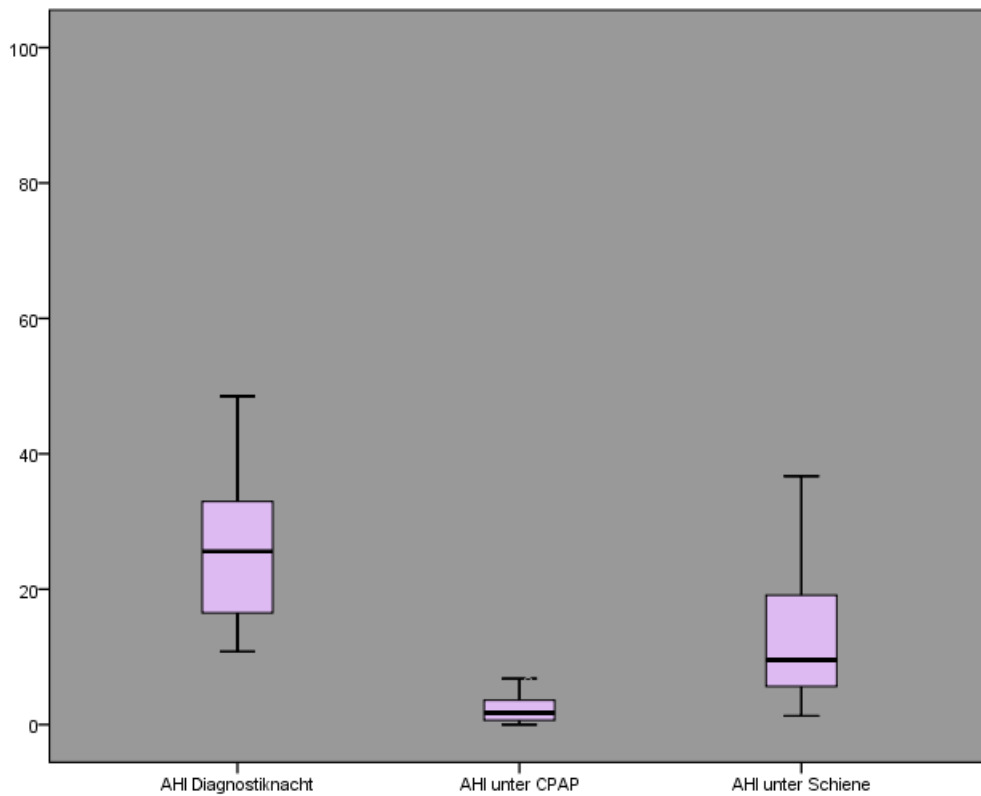


Abb. 15: AHI-Veränderung Boxplots

Abbildungen 16 und 17 schlüsseln die gemessenen AHI-Werte für jeden einzelnen Probanden auf (Probanden-ID von 2–57). Gegenübergestellt werden AHI-Werte der Diagnostiknacht mit AHI-Werten der Schienentherapie (Abb. 17) und AHI-Werten der CPAP-Therapie (Abb. 18).

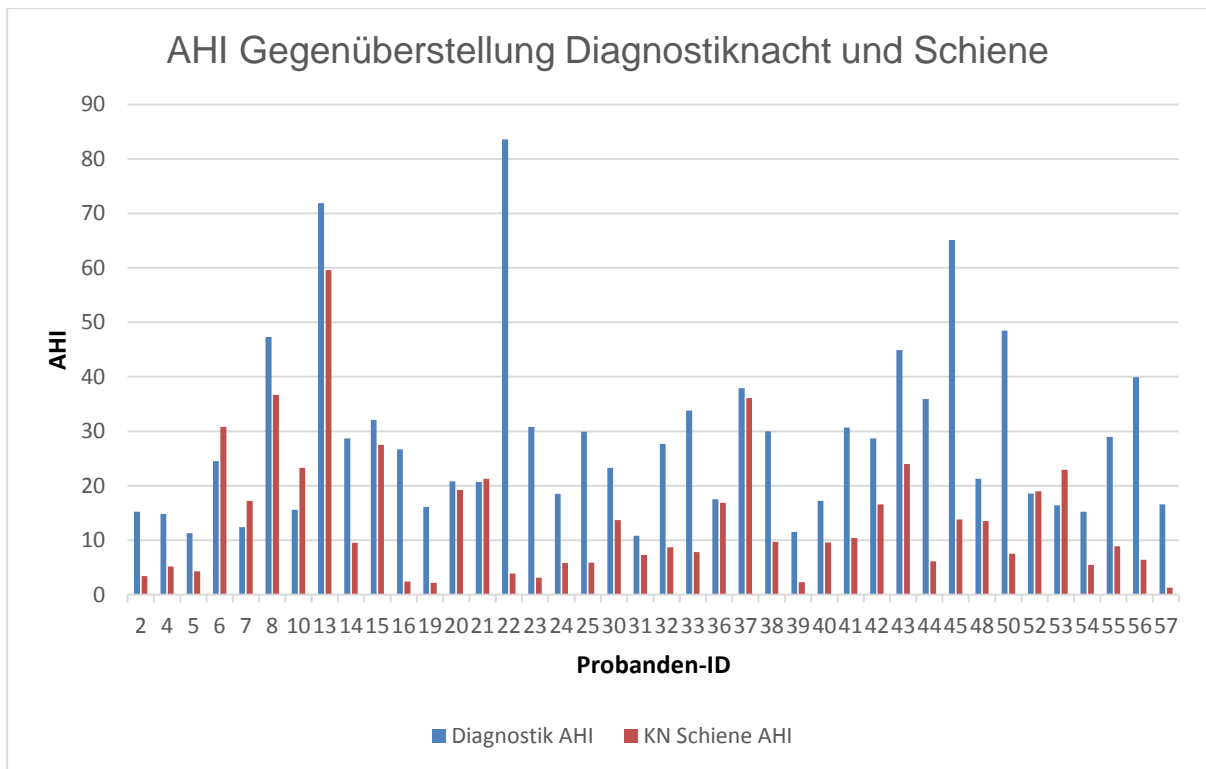


Abb. 16: AHI-Veränderung unter Schienentherapie (KN = Kontrollnacht)

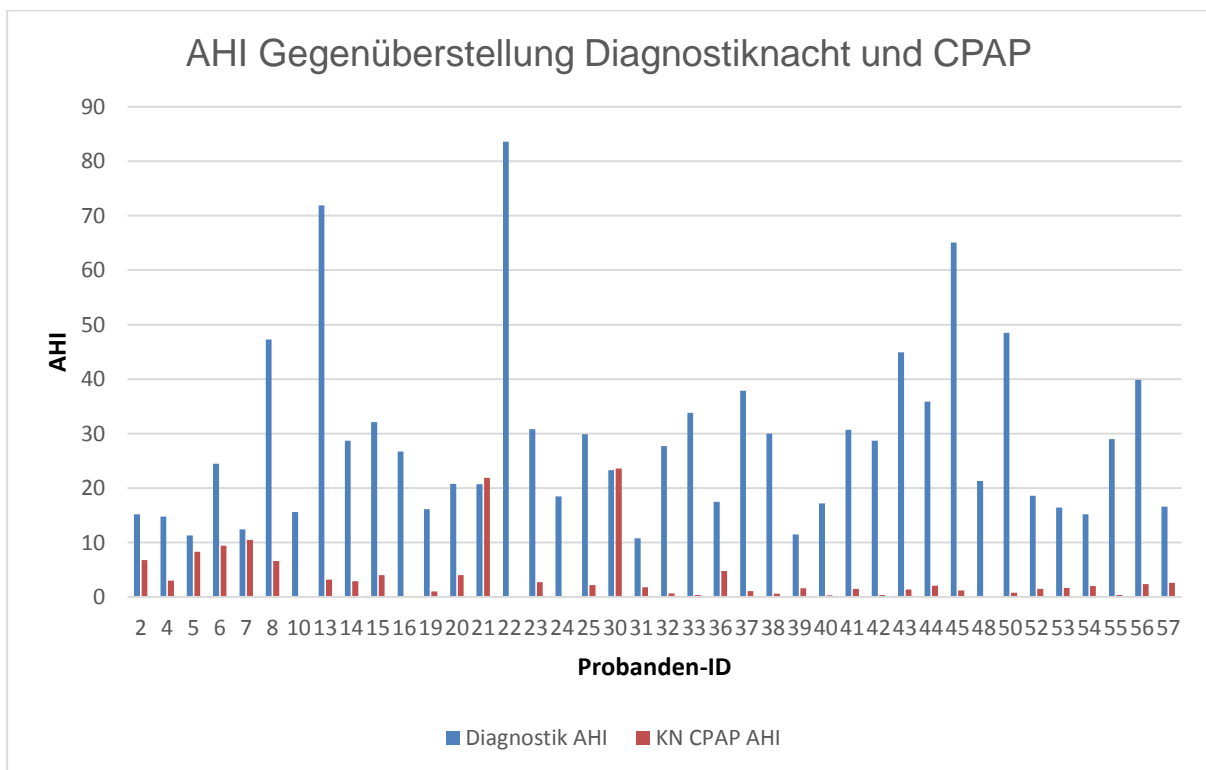


Abb. 17: AHI-Veränderung unter CPAP-Therapie (KN = Kontrollnacht)



### 3.5 Interferenzstatistik der AHI-Veränderung

Der t-Test für gepaarte Stichproben vergleicht die paarweise erhobenen AHI-Mittelwerte unter Somnodent®-Therapie mit den Mittelwerten der CPAP-Therapie und ist somit in der Lage, eine statistische Signifikanz zu beschreiben. Die ermittelten AHI-Werte werden als normalverteilt angenommen.

In der vorliegenden Studie wurden die Mittelwerte der Differenzen von Baseline-AHI minus CPAP-AHI ( $25,0420 \pm 18,1299/h$ ), Baseline-AHI minus Schienen-AHI ( $14,8025 \pm 16,6316/h$ ) und CPAP-AHI minus Schienen-AHI ( $-10,2395 \pm 12,1607/h$ ) untersucht. Es ergaben sich signifikante Unterschiede zwischen Ausgangs-AHI und der jeweiligen Therapieform ( $p < 0,01$ ). Auch die AHI-Werte nach dreimonatiger Therapie mit Schiene versus CPAP unterschieden sich hochsignifikant ( $p < 0,01$ ).

		Gepaarte Differenzen				T	df	Sig. (2-seitig)	
		Mittelwert	Standardabweichung	Standardfehler des Mittelwertes	95 % Konfidenzintervall der Differenz				
					Untere				Obere
Paaren 1	AHI Diagnostiknacht – AHI unter CPAP	25,0420	18,1299	2,8666	19,2438	30,8402	8,736	39	,000
Paaren 2	AHI Diagnostiknacht – AHI unter Schiene	14,8025	16,6316	2,6297	9,4834	20,1216	5,629	39	,000
Paaren 3	AHI unter CPAP – AHI unter Schiene	-10,2395	12,1607	1,9228	-	-6,3503	-5,325	39	,000

Tab. 4: t-Test – Vergleich der jeweiligen Therapieformen im Hinblick auf AHI (Sig. = Signifikanz, df = Degrees of freedom)

Der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test geht im Gegensatz zum t-Test von nicht-normalverteilten AHI-Werten aus. Er berücksichtigt Richtung und Höhe der ermittelten Differenz und beschreibt analog zum t-Test gepaarte Stichproben. Ebenfalls ermittelt er paarweise Differenzen und bringt sie in eine Rangfolge. Negative Differenzen sowie positive Differenzen werden zu Rangsummen summiert. Auch dieser Test bestätigte signifikante Unterschiede beider Therapieformen ( $p < 0,01$ ).

Beide Tests wurden herangezogen, um einen Unterschied zwischen CPAP- und Somnodent®-Therapie zu bestätigen. Es wurden genau diese beiden Verfahren genutzt, da es sich um die gleiche Person zu zwei Messzeitpunkten handelt und somit eine verbundene Stichprobe untersucht wurde. Sowohl t-Test als auch Wilcoxon-Test bekundeten eine hochsignifikante Divergenz beider Therapieformen.

### 3.6 Deskriptiver Vergleich der Schlaffeffizienz

Nach Berechnung des Mittelwertes zeigte sich eine geringe Zunahme der Schlaffeffizienz unter Schienentherapie und eine Reduktion unter CPAP-Therapie. Die SE in der Diagnostiknacht betrug  $86,9 \pm 7,9$  %, nach CPAP-Therapie  $85,8 \pm 11,6$  % und nach Somnodent®-Schienentherapie  $88,2 \pm 9,4$  %. Die Werte veränderten sich unter der jeweiligen Therapie marginal.

	Schlaffeffizienz Diagnostiknacht	Schlaffeffizienz unter CPAP	Schlaffeffizienz unter Schiene
N			
Gültig	40	40	40
Fehlend	0	0	0
Mittelwert	86,9	85,8	88,2
Standardabweichung	7,9	11,6	9,4

Tab. 5: Vergleich der Schlaffeffizienz unter der jeweiligen Therapie

Entsprechend des AHI-Vergleiches wurden ebenfalls Median, Quartil und Extremwert bestimmt, um auch hier etwaige Verzerrungen durch Ausreißer zu vermeiden. Abbildung 18 zeigt den entsprechenden Boxplot. Gerade unter CPAP-Therapie präsentiert sich eine höhere Spannweite v. a. zwischen unterem Quartil und Minimum.

Der Median unter Somnodent®-Therapie ist im Vergleich zur Diagnostiknacht und CPAP-Kontrollnacht erhöht.

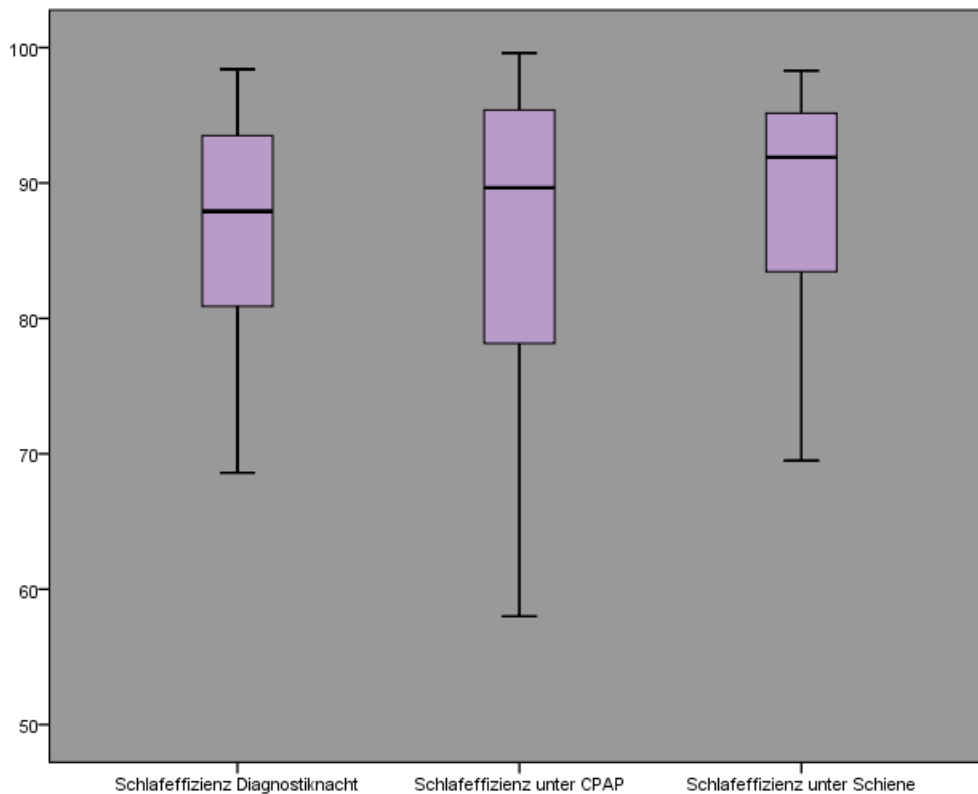


Abb. 18: Boxplots der Schlafeffizienz unter jeweiliger Therapie

### 3.7 Interferenzstatistik der SE- Veränderung

Analog zur AHI-Beschreibung wurde ein t-Test für verbundene Stichproben durchgeführt unter der Annahme von normalverteilten Werten. Hierbei bestätigte sich im Differenzvergleich der Mittelwerte des Paares 1 =  $1,1088 \pm 11,3014$  (Schlafeffizienz Diagnostiknacht – Schlafeffizienz unter CPAP), Paares 2 =  $-1,3063 \pm 11,8024$  (Schlafeffizienz Diagnostiknacht – Schlafeffizienz unter Schiene) und Paares 3 =  $-2,4150 \pm 12,9303$  (Schlafeffizienz unter CPAP – Schlafeffizienz unter Schiene), dass sich weder Baseline-Werte im Vergleich zur CPAP-Therapie ( $p = 0,539$ ) und Schienentherapie ( $p = 0,488$ ) noch beide Therapieformen untereinander ( $p = 0,245$ ) signifikant unterscheiden.

Auch in der nichtparametrischen Testung im Sinne des Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Tests (Tab. 7), welcher von nicht normalverteilten Werten ausgeht, konnten keine signifikanten Unterschiede ermittelt werden. Die asymptotische Signifikanz wurde mit 0,354 angegeben.

	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Differenz Schlafeffizienz Diagnostik und CPAP-Nacht	40	1,109	11,3014	-26,7	27,7
Differenz Schlafeffizienz Diagnostik und Schienennacht	40	-1,306	11,8024	-27,8	28,4
			N	Mittlerer Rang	Rangsumme
Differenz Schlafeffizienz Diagnostik und Schienennacht	Negative Ränge		23	20,83	479,00
	Positive Ränge		17	20,06	341,00
	Bindungen		0		
Differenz Schlafeffizienz Diagnostik und CPAP-Nacht	Gesamt		40		
	Differenz Schlafeffizienz Diagnostik und Schienennacht – Differenz Schlafeffizienz Diagnostik und CPAP-Nacht				
Z					-,927
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)					,354

Tab. 6: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Vergleich der jeweiligen Therapieformen im Hinblick auf SE

### 3.8 AHI-Veränderung unter Berücksichtigung der Schweregrade des OSAS

Da in der Studie Probanden aller Schweregrade des OSAS teilnahmen, unterteilten wir das Kollektiv in drei Gruppen und verglichen deskriptiv die Veränderung des Ausgangs-AHIs unter der jeweiligen Therapieform.

- Gruppe 1: mildes OSAS mit AHI < 15/h; N = 5
- Gruppe 2: moderates OSAS mit AHI 15 – 30/h; N = 22
- Gruppe 3: schweres OSAS mit AHI > 30/h; N = 13

In allen drei Gruppen reduzierte sich der AHI signifikant unabhängig von der Therapieform.

### 3.8.1 Gruppe 1: mildes OSAS (AHI < 15/h)

In dieser Gruppe, bestehend aus fünf Probanden, betrug der Ausgangs-AHI  $12,2 \pm 1,6/h$ . Die Somnodent®-Schiene reduzierte diesen, nach dreimonatiger Therapiedauer, auf  $7,3 \pm 5,8/h$ . Unter CPAP-Therapie fiel der Wert auf  $5 \pm 4,1/h$ .

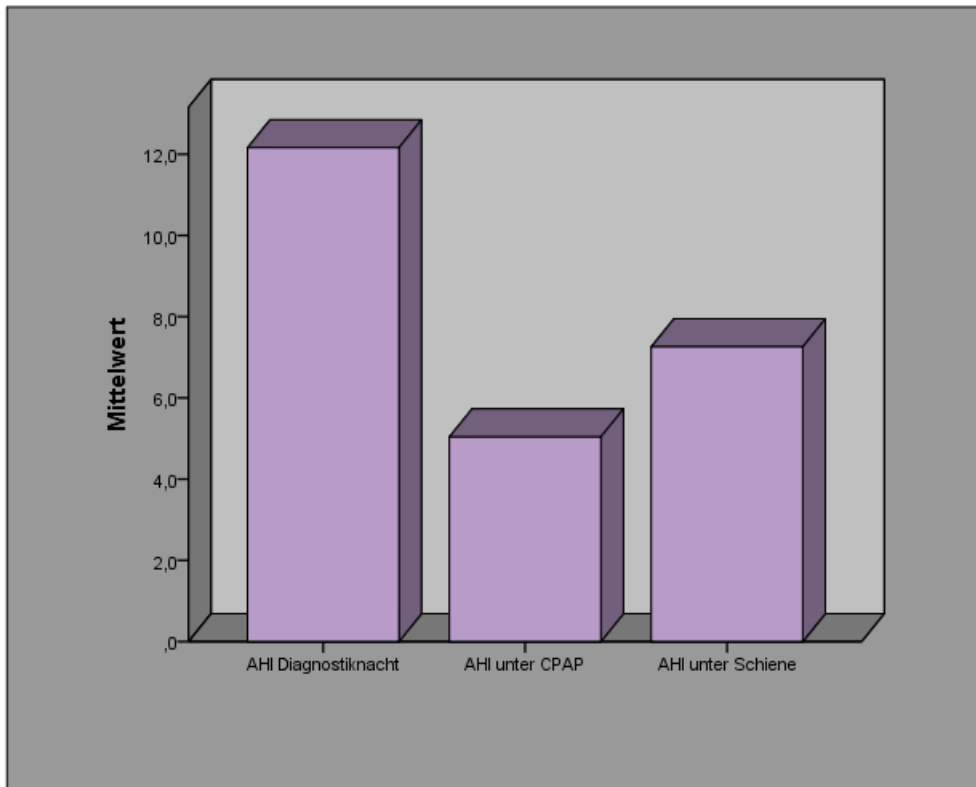


Abb. 19: Vergleich der AHI-Veränderung bei Probanden mit mildem OSAS

### 3.8.2 Gruppe 2: moderates OSAS (AHI 15 – 30/h)

Bei diesen 22 Probanden betrug der Baseline-AHI  $21,7 \pm 5,5/h$ . Unter der Schienentherapie reduzierte sich dieser Wert auf  $12,3 \pm 8,1/h$ . Die Maskentherapie erzielte Werte von  $4 \pm 6,5/h$ . Im direkten Vergleich mit Gruppe 1 konnte die Somnodent®-Schiene den nun höheren Baseline-AHI auch stärker senken. Die CPAP-Therapie erzielte, im Vergleich zur Gruppe 1, ähnliche Werte.

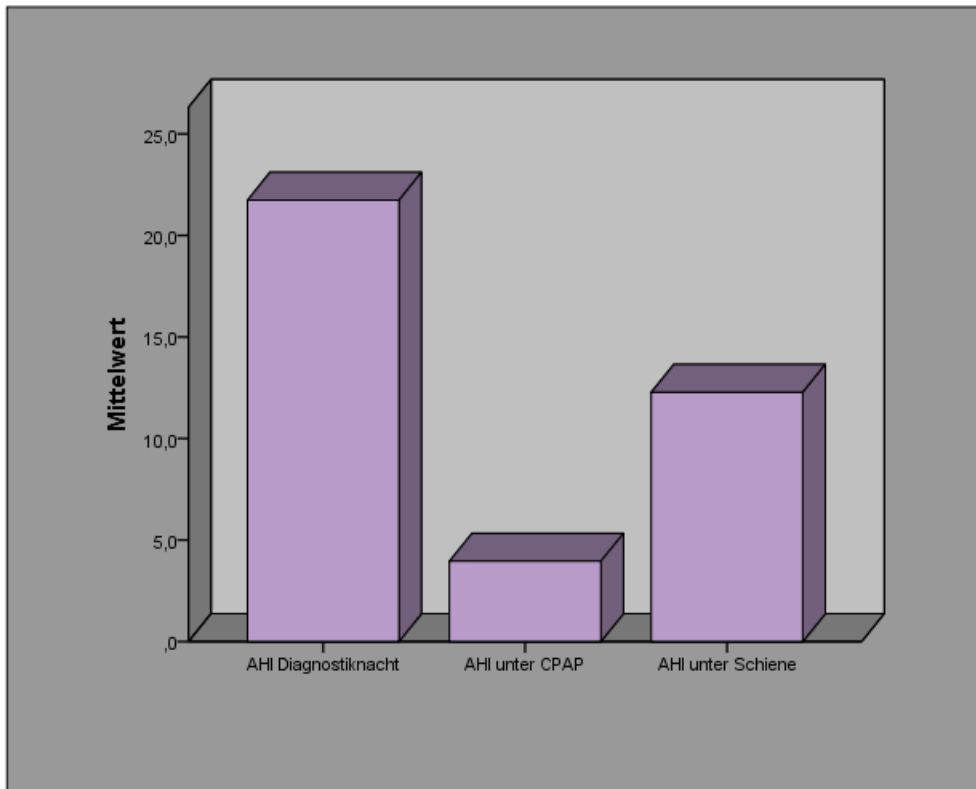


Abb. 20: Vergleich der AHI-Veränderung bei Probanden mit moderatem OSAS

### 3.8.3 Gruppe 3: schweres OSAS (AHI > 30/h)

Der Ausgangs-AHI betrug für die 13 Probanden mit schwerem OSAS  $46,3 \pm 17/h$ . Die Somnodent®-Therapie reduzierte diesen Wert auf  $18,7 \pm 17,1/h$  und verringerte den Baseline-AHI, absolut gesehen, stärker als in Gruppe 1 und 2. Der AHI unter CPAP-Therapie verminderte sich auf Werte von  $2,1 \pm 1,8/h$ . Bei Testpersonen mit schwerem OSAS dezimierte die CPAP-Therapie, im Vergleich zu Gruppe 1 und 2, den AHI am stärksten. Mit steigendem Schweregrad der Erkrankung senkte die Somnodent®-Therapie den initialen AHI effektiver.

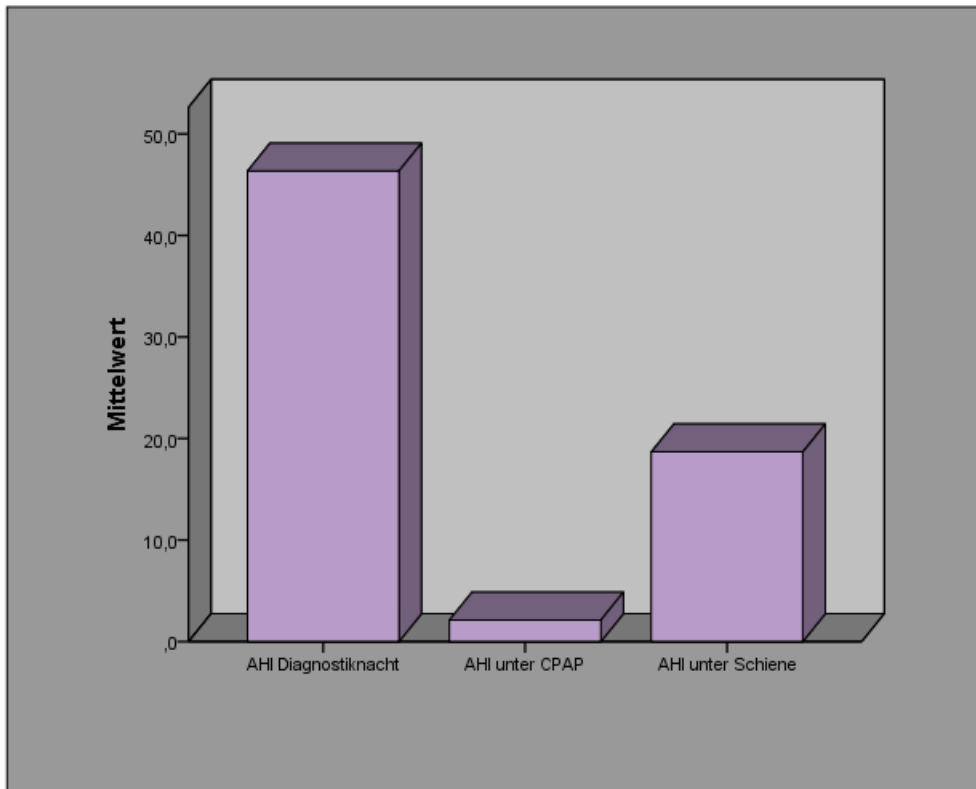


Abb. 21: Vergleich der AHI-Veränderung bei Probanden mit schwerem OSAS

### 3.9 Veränderung weiterer Schlafparameter durch die jeweilige Therapieform

Laut Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnten keine Unterschiede, nach drei Monaten Therapie mit Schiene versus CPAP, in der Veränderung der TST der Schlafstadien S3 und REM sowie der WASO festgestellt werden. In der Veränderung von Sauerstoffsättigung und Schnarchzeit ergaben sich signifikante Unterschiede.

#### 3.9.1 Veränderung der totalen Schlafzeit vor und nach Therapie

Die TST, als Wert für die gesamte Schlaflänge, veränderte sich durch die Therapie nicht. So lag der Ausgangswert ohne Therapie bei  $400,31 \pm 50,75$  min, nach CPAP-Therapie konnten Werte von  $400,52 \pm 58,36$  min erzielt werden. Unter der Schienentherapie nahm der Mittelwert leicht ab:  $394,45 \pm 58,67$  min. Auch der Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bestätigte im Differenzvergleich keine merkliche Veränderung. Die Rangsummen näherten sich an, wobei in der Berechnung für die Differenz Diagnostiknacht und Kontrollnacht Schiene eine Rangsumme von 378,5 und für die Differenz Diagnostiknacht und Kontrollnacht CPAP 233,1 ermittelt wurde. Die Signifikanz betrug 0,672.

### *3.9.2 Veränderung des Schlafstadiums S 3 – Tiefschlaf vor und nach Therapie*

Exemplarisch für die möglichen Veränderungen in Schlafverhalten und Schlafrhythmik wurde die Veränderung des Schlafstadiums S 3 untersucht. In der Baseline-PSG erzielten die Probanden Werte von  $18,92 \pm 9,89$  %/TST. Nach drei Monaten Maskentherapie erwirkte die Überdruckbeatmung eine leichte Erhöhung auf Werte von  $22,84 \pm 11,51$  %/TST. Im Zuge der Somnodent®-Therapie konnten Werte von  $21,31 \pm 10,92$  %/TST erreicht werden. Der auch hier verwendete Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test konnte, wie für die TST, keine statistisch signifikanten Unterschiede beider Therapieformen ermitteln ( $p = 0,262$ ).

### *3.9.3 Veränderung des Schlafstadiums REM vor und nach Therapie*

Ebenfalls wurde das REM-Schlafverhalten unter der jeweiligen Therapieform untersucht. Ähnlich wie im Tiefschlafstadium erhöhten sich die prozentualen Werte leicht unter der jeweiligen Therapieform. So konnten die Ausgangswerte von  $15,94 \pm 5,49$  %/TST unter CPAP-Therapie auf  $19,87 \pm 4,93$  %/TST angehoben werden. Auch die Schienentherapie hob den REM-Schlafanteil auf Werte von  $18,17 \pm 5,16$  %/TST an. Im statistischen Vergleich nach Wilcoxon konnte kein signifikanter Unterschied der jeweiligen Therapieformen ermittelt werden ( $p = 0,288$ ).

### *3.9.4 Veränderung der WASO vor und nach Therapie*

Die WASO spiegelt die Anzahl von Minuten wider, welche nach Einsetzen des Schlafes während der Nacht als wach verbracht wurden. In der Diagnostiknacht lag das Probandenkollektiv  $50,99 \pm 34,51$  min wach.

Unter CPAP-Therapie steigerte sich dieser Wert auf  $58,47 \pm 46,31$  min. Niedrigere Werte wurden unter Schienentherapie erzielt:  $44,16 \pm 38,73$  min.

Der statistische Vergleichstest nach Wilcoxon zeigte keine statistisch signifikanten Unterschiede, wobei die Rangsumme der Differenz aus Diagnostiknacht und CPAP-Kontrollnacht mit 547,5 über der Rangsumme der Differenz aus Diagnostiknacht und Somnodent®-Kontrollnacht (272) lag. Mit einer berechneten Signifikanz von  $P = 0,065$  lässt sich ein Zusammenhang zwischen Somnodent®-Therapie und reduzierter WASO vermuten.



	N	Mittelwert	Standardabweichung	Minimum	Maximum
Differenz WASO Diagnostik und CPAP	40	-7,478	46,2021	-124,7	94,1
Differenz WASO Diagnostik und Schiene	40	6,830	42,2933	-87,0	92,0
		N	Mittlerer Rang	Rangsumme	
Differenz WASO Diagnostik und Schiene – Differenz WASO Diagnostik und CPAP	Negative Ränge	15	18,17	272,50	
	Positive Ränge	25	21,90	547,50	
	Bindungen	0°			
	Gesamt	40			
	Differenz WASO Diagnostik und Schiene – Differenz WASO Diagnostik und CPAP				
Z		-1,848 <sup>b</sup>			
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)		,065			

Tab. 7: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Vergleich der jeweiligen Therapieformen im Hinblick auf die WASO (min)

### 3.9.5 Veränderung der Sauerstoffsättigung und der Schnarchzeit vor und nach Therapie

Die mittlere Sauerstoffsättigung, als physiologisches beschreibendes Maß für einsetzende Apnoen mit folgendem Sauerstoffmangel, betrug in der Diagnostiknacht  $94,72 \pm 1,51$  %. Die CPAP-Therapie hob den Wert auf  $95,93 \pm 1,01$  % an. Unter der Schienentherapie wurden Werte von  $94,81 \pm 1,2$  % erzielt. Auch das Schnarchverhalten wurde durch die jeweilige Therapie modifiziert. So erzielte das Kollektiv in der Diagnostiknacht  $13,69 \pm 16,01$  %/TST Schnarchzeit. Unter Maskentherapie konnte dieser Wert auf  $8,55 \pm 12,46$  %/TST reduziert werden. Mit Schienentherapie stieg der Wert auf  $17,99 \pm 18,38$  %/TST an.

Gemäß Wilcoxon-Test konnte ein signifikanter Unterschied der Sauerstoffsättigung zwischen beiden Therapieformen ermittelt werden ( $p < 0,01$ ). Die Rangsummen zwischen

den Differenzen der Sauerstoffsättigung aus Diagnostiknacht und Schienen- bzw. CPAP-Kontrollnacht betragen 52 für die Schienentherapie und 728 für die Maskentherapie. Auch die prozentuale Schnarchzeit unterschied sich signifikant zwischen beiden Therapieformen ( $p < 0,01$ ).

**Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test**

	Differenz SaO2 Diagnostik und Schiene – Differenz SaO2 Diagnostik und CPAP	Differenz Schnarchen (%) Diagnostik und Schiene – Differenz Schnarchen (%) Diagnostik und CPAP
Z	-4,718 <sup>b</sup>	-2,844 <sup>c</sup>
Asymptotische Signifikanz (2-seitig)	,000	,004

Tab. 8: Ermittelte Signifikanzen für Sauerstoffsättigung und Schnarchzeit

(b basiert auf negativen Rängen, c basiert auf positiven Rängen)

Abbildungen 22 und 23 stellen die Veränderung des Mittelwertes der Sauerstoffsättigung in der Kontrollnacht CPAP versus Somnodent®-Schiene gegenüber.

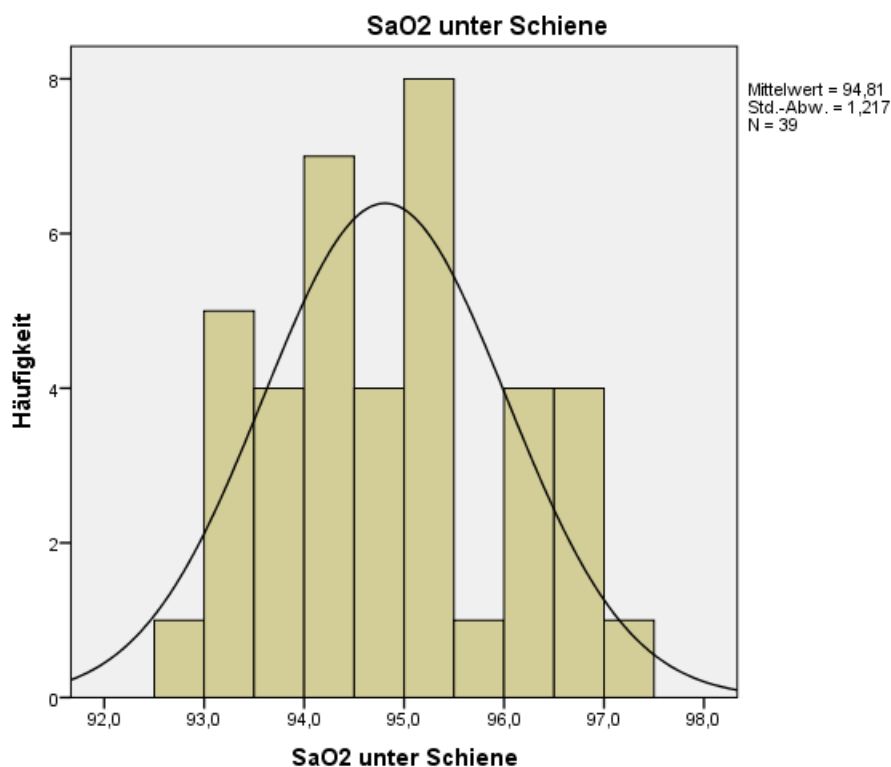


Abb. 22: Veränderung der Sauerstoffsättigung (SaO2) unter Schienentherapie

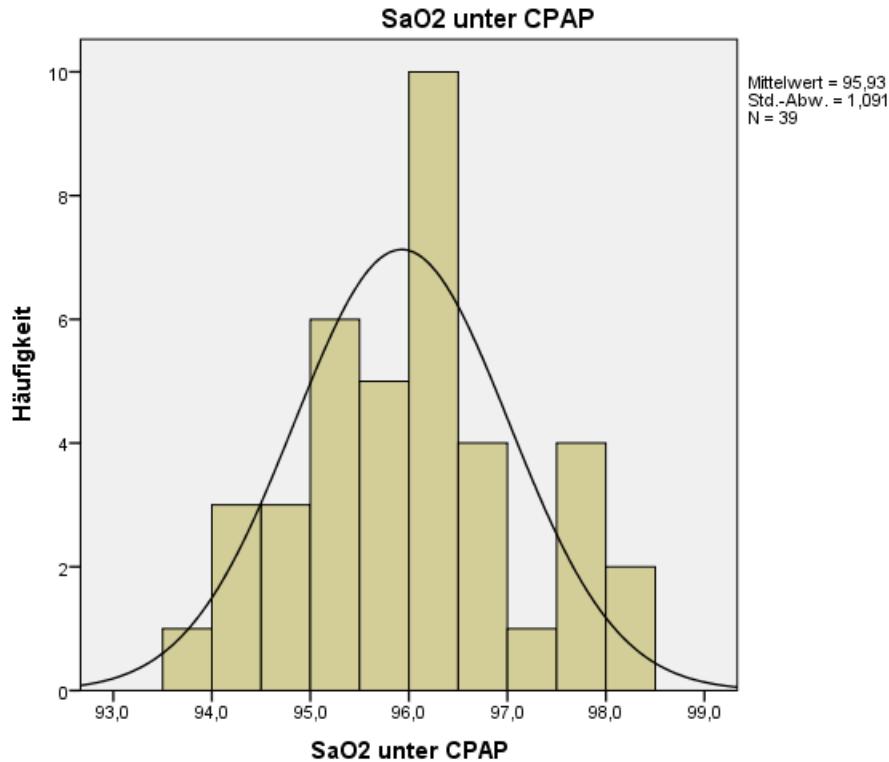


Abb. 23: Veränderung der Sauerstoffsättigung (SaO<sub>2</sub>) unter CPAP-Therapie

### 3.10 Lineare Regression: Prädiktoren für eine erhöhte Wirksamkeit unter Somnodent®-Schienentherapie

Die lineare Regression ermittelte mögliche Prädiktoren für eine besonders gute Wirksamkeit der Schiene. Als mögliche Prädiktoren wurden definiert:

- Alter
- Geschlecht
- BMI
- ISI
- ESS

Die abhängige Variable war hierbei der AHI, welcher unter Schienentherapie erzielt wurde. Als unabhängige Variablen dienten die oben erwähnten Prädiktoren. Es wird eine Normalverteilung der Variablen angenommen.

Auffällig ist bei der Modellzusammenfassung, in welcher der AHI als abhängige Variable und das Alter als unabhängige Variable gewertet wurden, dass das Bestimmtheitsmaß  $R^2$  mit 0,092 verhältnismäßig gering ausfällt. Der Wert  $R^2$  wird durch die Größe einer

idealen Stichprobe berechnet. Das korrigierte R-Quadrat (0,069) bezieht sich auf ein realistischeres Bestimmtheitsmaß unter Berücksichtigung der bestimmten Stichprobe. Auf Grund der geringen Stichprobengröße von  $N = 40$  fällt das korrigierte R-Quadrat klein aus.

**Modellzusammenfassung abhängige Variable AHI, unabhängige Variable: Alter**

Modell	R	R-Quadrat	Korrigiertes R-Quadrat	Standardfehler des Schätzers
1	,304 <sup>a</sup>	,092	,069	11,5585

Tab. 9: Bestimmtheitsmaß AHI u. Alter (a. Einflussvariablen: (Konstante), Alter; b. abhängige Variable: AHI)

Die nun berechneten Beta-Koeffizienten und T-Werte können als relative Wichtigkeit der entsprechenden mutmaßlichen Prädiktoren verstanden werden. Der T-Wert entsteht durch Division von Beta-Koeffizient und Standardfehler. Er beträgt für die unabhängige Variable 1,702, ist demnach im Vergleich zu BMI (0,167), ESS (-0,004) und ISI (1,22) am höchsten und drückt damit die bedeutendste relative Wichtigkeit aus. Ein zweckmäßiger T-Wert sollte allerdings  $> 2,0$  oder  $< - 2,0$  betragen. Auch hier ist die Aussagekraft durch einen zu geringen Stichprobenumfang eingeschränkt. Die Signifikanz für einen Zusammenhang zwischen AHI unter Schienentherapie und Patientenalter wird mit  $p = 0,098$  angegeben.

**Koeffizienten**

Modell	Nicht standardisierte Koeffizienten		Standardisierte Koeffizienten	T	Sig.
	Regressionskoeffizient B	Standardfehler	Beta		
(Konstante)	-3,385	15,613		-,217	,830
Alter	,290	,171	,287	1,702	,098
1 BMI	,070	,421	,028	,167	,868
ESS Schläfrigkeit	-,002	,546	-,001	-,004	,997
Insomnie Index ISI	,053	,436	,021	,122	,904

Tab. 10: Vergleich der Prädiktoren – Einflussgröße Alter, BMI, ESS, ISI (abhängige Variable: AHI unter Schiene)

Alle weiteren Variablen wie BMI, ESS und ISI zeigen laut Regressionsberechnung keine Beeinflussung der abhängigen Variable (AHI). Die statistische Signifikanz für den BMI betrug 0,868. Für ESS und ISI wurden jeweils 0,997 und 0,904 Signifikanz ermittelt.

### 3.11 Berechnung der Prädiktoren über Korrelation

Anhand der Berechnung der Regression konnte vermutet werden, dass das Alter einen Einfluss auf die Effektivität der Schiene, nicht jedoch auf die CPAP-Therapie hat. Je jünger die Probanden waren, desto kleiner war deren AHI nach dreimonatiger Schienentherapie.

Um die Stärke des Zusammenhangs dieser beiden Variablen zu überprüfen, erfolgte nun die Bestimmung des Korrelationskoeffizienten. Dieser Koeffizient drückt einen linearen Zusammenhang aus und liegt zwischen +1 und -1. Je höher der Wert ist, desto wahrscheinlicher ist ein linearer Zusammenhang. Werte, welche gegen null gehen, beschreiben keinen Zusammenhang.

		AHI unter Schiene	AHI unter CPAP	Alter
AHI unter Schiene	Korrelation nach Pearson	1	,180	,304*
	Signifikanz (1-seitig)		,133	,028
	N	40	40	40
AHI unter CPAP	Korrelation nach Pearson	,180	1	,021
	Signifikanz (1-seitig)	,133		,448
	N	40	40	40
Alter	Korrelation nach Pearson	,304*	,021	1
	Signifikanz (1-seitig)	,028	,448	
	N	40	40	40

Tab. 11: Korrelationsberechnung des Alters, Vergleich Schiene/CPAP

Für die Variablen „Alter“ und „AHI unter Schiene“ bestätigte sich ein linearer Zusammenhang im Korrelationskoeffizienten (0,304). Andererseits nähert sich der Koeffizient bei den Variablen „Alter“ und „AHI unter CPAP“ null an. Ein linearer Zusammenhang ist somit unwahrscheinlich.

Abbildungen 24 und 25 stellen Korrelationskurven dar. Bei einem geringen Patientenalter wurde ein geringerer AHI unter Somnodent®-Schienentherapie ermittelt. Das Diagramm deutet einen proportionalen, linearen Zusammenhang an. Vergleichend wird die Kurve unter CPAP-Therapie betrachtet. Probanden mit jeglichem Alter nähern sich einem AHI von ca. 4/h an. Dies spiegelt die waagerechte Korrelationskurve wider. Ein proportionaler Zusammenhang zwischen Patientenalter und AHI-Veränderung wird nicht ersichtlich.

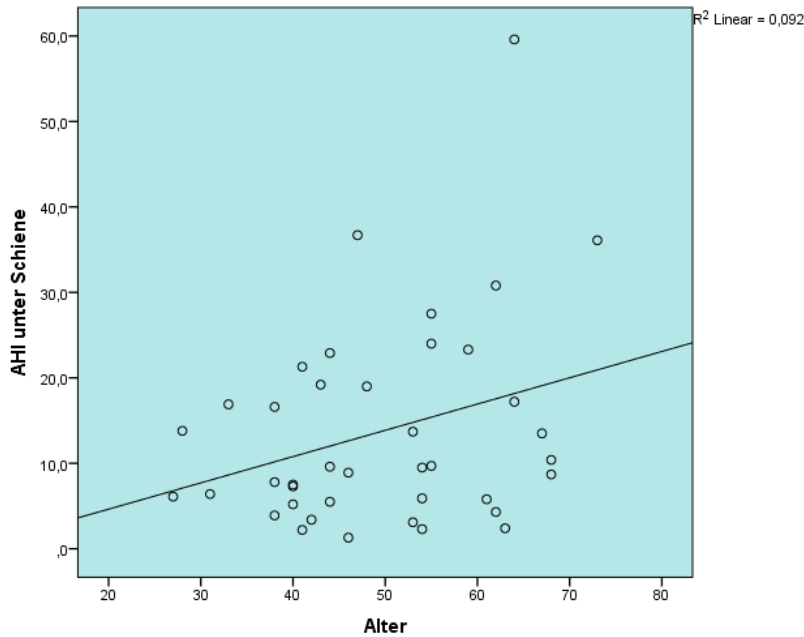


Abb. 24: Korrelationskurve Alter und AHI unter Schienentherapie

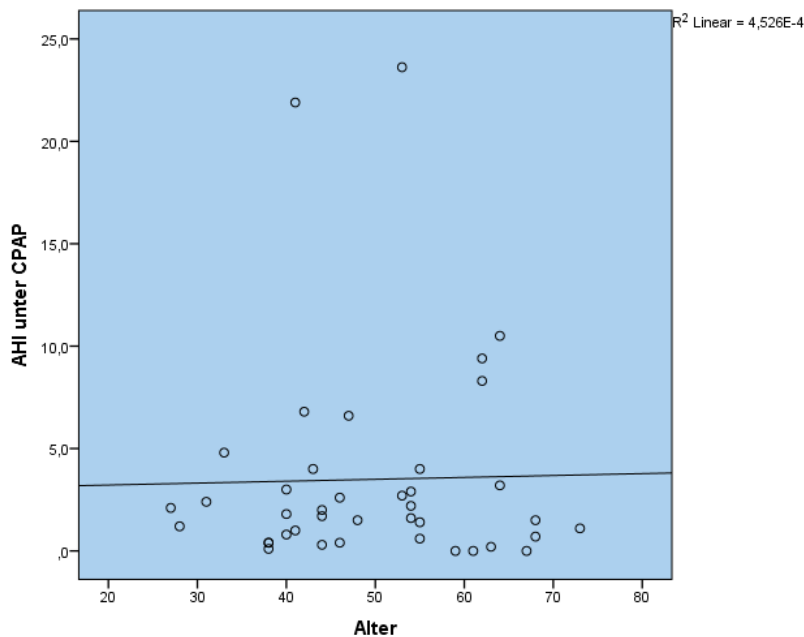


Abb. 25: Korrelationskurven Alter und AHI unter CPAP-Therapie

### 3.12 Zusammenfassung der Studienergebnisse

Tabelle 12 verdeutlicht zusammenfassend die Veränderung der wichtigsten Parameter der Polysomnografie. Verglichen wurden die jeweiligen Ergebnisse aus der Diagnostiknacht (ohne Therapie) und nach dreimonatiger Therapie mit Somnodent®-Schiene und CPAP. Besonderes Hauptaugenmerk lag auf dem AHI. Beide Therapieformen senkten den AHI hochsignifikant. Der AHI der Diagnostiknacht betrug  $28,5 \pm 16,5/h$ , nach drei Monaten CPAP-Therapie  $3,5 \pm 5,2/h$  und nach dreimonatiger Somnodent®-Therapie  $13,7 \pm 12/h$ . Statistisch signifikante Unterschiede wurden in der Änderung von AHI, SaO<sub>2</sub> und Schnarchzeit bestätigt. Auch anhand der WASO kann ein Unterschied zwischen beiden Therapieformen vermutet werden.

	Diagnostiknacht	Kontrollnacht CPAP	Kontrollnacht Somnodent®	Signifikanz (p)
<b>AHI</b>	$28,5 \pm 16,5/h$	$3,5 \pm 5,2/h$	$13,7 \pm 12/h$	< 0,01
<b>SE</b>	$86,9 \pm 7,9 \%$	$85,8 \pm 11,6 \%$	$88,2 \pm 9,4 \%$	0,354
<b>TST</b>	$400,31 \pm 50,75$ min	$400,52 \pm 58,36$ min	$394,45 \pm 58,67$ min	0,672
<b>S3</b>	$18,92 \pm$ $9,89 \%/TST$	$22,84 \pm$ $11,51 \%/TST.$	$21,31 \pm$ $10,92 \%/TST$	0,262
<b>REM</b>	$15,94 \pm$ $5,49 \%/TST$	$19,87 \pm$ $4,93 \%/TST$	$18,17 \pm$ $5,16 \%/TST$	0,288
<b>WASO</b>	$50,99 \pm 34,51$ min	$58,47 \pm 46,31$ min	$44,16 \pm 38,73$ min	0,065
<b>SaO<sub>2</sub></b>	$94,72 \pm 1,51 \%$	$95,93 \pm 1,01 \%$	$94,81 \pm 1,2 \%$	< 0,01
<b>Schnarchzeit</b>	$13,69 \pm$ $16,01 \%/TST$	$8,55 \pm$ $12,46 \%/TST$	$17,99 \pm$ $18,38 \%/TST$	0,04

Tab. 12: Übersicht der polysomnografisch bestimmten Parameter und deren Veränderung unter der jeweiligen Therapieform

Die nachfolgende Tabelle 13 veranschaulicht die Änderung des AHIs abhängig vom Schweregrad des OSAS. Untersucht wurde die AHI-Veränderung bei mildem, moderatem und schwerem OSAS. Es wurde überprüft, ob der Schweregrad des OSAS einen negativen oder positiven Einfluss auf den Therapieeffekt der Somnodent®-Schiene hat.

	<b>N</b>	<b>AHI Diagnostiknacht</b>	<b>AHI CPAP-KN</b>	<b>AHI Schienen-KN</b>
<b>mildes OSAS</b>	5	12,2 ± 1,6/h	7,3 ± 5,8/h	5 ± 4,1/h
<b>moderates OSAS</b>	22	21,7 ± 5,5/h	4 ± 6,5/h	12,3 ± 8,1/h
<b>schweres OSAS</b>	13	46,3 ± 17/h	2,1 ± 1,8/h	18,7 ± 17,1/h

Tab. 13: Gegenüberstellung der Schweregrade von OSAS/Auswirkungen auf den AHI unter jeweiliger Therapie (OSAS = obstruktive Schlafapnoesyndrom, KN = Kontrollnacht)

Mittels linearer Regression und Berechnung der Regressionskoeffizienten wurde der Einfluss verschiedener unabhängiger Variablen auf die AHI-Veränderung unter Somnodent®-Schiementherapie untersucht. Tabelle 14 fasst die unabhängigen Variablen, deren Regressionskoeffizienten und deren Signifikanz zusammen.

	<b>Regressionskoeffizient</b>	<b>Standardisierte Koeffizienten</b>	<b>Signifikanz (p)</b>
<b>Alter</b>	,290	,287	,098
<b>BMI</b>	,070	,028	,868
<b>ESS</b>	-,002	-,001	,997
<b>ISI</b>	,053	,021	,904

Tab. 14: Lineare Regression, Einfluss von Alter, BMI, ESS und ISI



## 4 Diskussion

### 4.1 Bewertung des Studiendesigns

In der vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studie mit Cross-over-Design wurde der Therapieerfolg unter dreimonatiger CPAP- und Schienentherapie verglichen. Zudem wurde die Veränderung verschiedenster polysomnografisch erhobener Parameter geprüft, ausgehend von einer Diagnostik-PSG, welche ohne Therapieform stattfand. Die erhobenen Daten nach jeweils dreimonatiger Therapie mit CPAP-Maske bzw. Somnodent®-Schiene stellten wir den Ausgangsdaten gegenüber. Ebenfalls wurden beide Therapieformen untereinander verglichen. In einem Prüfplan wurden alle relevanten Zeitpunkte, Kontrolluntersuchungen und einzuholenden Ergebnisse vorgegeben. Jeder Proband schlief ein Vierteljahr mit der jeweiligen Therapieform und wechselte dann auf die jeweils andere. Die initiale Therapieform wurde randomisiert.

Eine im Nachgang berechnete Güte der Randomisierung bestätigte eine gleiche Verteilung und Strukturgleichheit betreffend des Alters, BMI, Geschlechts, ESS und ISI in beiden Randomisierungsgruppen. Ein Selektions-Bias wurde somit gering gehalten. Da beide Gruppen ebenfalls beide Therapieformen erhielten, also Interventions- und Kontrollgruppe wechselten und eine Behandlungsgleichheit erzielt wurde, konnte das Performance-Bias zudem minimal gehalten werden. Auf Grund des gewählten Studiendesigns kann der kausale Zusammenhang zwischen Therapie und Therapieerfolg am wirksamsten dargestellt werden (96). Eine Verbindung der Probanden war auf Grund der Unterschiedlichkeit der Apparaturen nicht möglich.

### 4.2 Einordnung des Somnodent®-Schienenmodells anhand wissenschaftlicher Standards

Da derzeit die unterschiedlichsten Schienenmodelle existieren, untersuchten einzelne Publikationen die Wirksamkeit verschiedenster Konstruktionsmerkmale und Typen. Es bestätigte sich, dass die Effektivität der Schiene von unterschiedlichen Faktoren abhängig ist, wie Material, Fertigungsmethode, Einschienensystem/Zweischienensystem bzw. Vorhandensein von Protrusionseinheit und deren Anbringung (54).

Die deutsche S3-Leitlinie spricht sich für ein individuell angefertigtes Zweischiensystem mit Protrusionseinheit aus (1). Andere Publikationen empfehlen eine lateral angebrachte Protrusionseinheit, da bei dieser Konstruktionsform eine Palatinalkipfung der Oberkiefer-Frontzähne und Labialkipfung der Unterkiefer-Frontzähne seltener auftritt (67).

Aktuell veröffentlichte australische Leitlinien empfehlen ebenfalls titrierbare, individuell gefertigte Schienen und raten von thermoplastisch hergestellten Schienen ab, da ein reduzierter Tragekomfort und eine geringere Wirksamkeit nachgewiesen wurden (73).

Die Somnodent®-Schiene als intraorales Zweischiensmodell wird ebenfalls nach individuellen Maßen gefertigt. Messungen und Anpassungsvorgänge werden durch schlafmedizinisch geschulte Zahnärzte übernommen. Ebenfalls verfügt sie über eine laterale Protrusionseinheit. Zusätzlich weist diese Schiene ein patentiertes „Flossen-Design“ auf, welches eine Mundöffnung ohne Verrutschen der Einheit ermöglicht.

Die individuelle maximal mögliche Protrusion der Probanden wurde durch Zahnärzte ermittelt. Die Somnodent®-Schiene wurde zunächst bei 70 % dieser maximalen Strecke belassen. Eine Protrusion von 78 % Maximalstrecke wurde in der Literatur als therapeutisch effizient und komfortabel beschrieben (100). War der gemessene AHI in den Titrationsnächten persistierend über 10/h, so wurde die Schiene um weitere 10 % Richtung maximale Protrusionsstrecke verstellt. Die ersten sieben Probanden beendeten die Studie ohne adaptierte Titration. Ein Titrationsprotokoll wurde ab Proband 8 begonnen. Einige Studien bestätigten keine direkte Korrelation zwischen Protrusionsgrad und therapeutischem Ansprechen (100, 101). Andere Publikationen beschrieben den Protrusionsgrad als eine der Variablen, welche eine mögliche Wirksamkeit positiv beeinflusst (102). Neue Schienenmodelle verfügen über eine hydraulische Protrusionseinheit, welche während der Nacht den optimalen Protrusionsgrad ermittelt, ohne den Patienten zu wecken (103).

Zusammenfassend entspricht das in dieser Studie verwendete UPS-Modell den gegenwärtigen Empfehlungen verschiedenster Leitlinien und Publikationen und kann als State of the Art bezeichnet werden.

#### 4.3 Unerwünschten Nebenwirkungen und Drop-outs

Von initial 84 gescreenten Probanden konnten 44 Probanden aus unterschiedlichsten Gründen nicht randomisiert werden bzw. die Studie nicht abschließen.

Neben initial zahnärztlich auffälligen Problemen wie Parodontitis, erhöhter Würgereiz, desolater Zahnstatus oder Zahnarztphobien, die eine Therapie mit UPS nicht ermöglichten (52,3 % aller Ausschlussursachen), waren es nach Beginn der Studie v. a. reduzierte Compliance sowie eine ablehnende Haltung gegenüber der CPAP-Therapie, welche zu einem Drop-out führten.

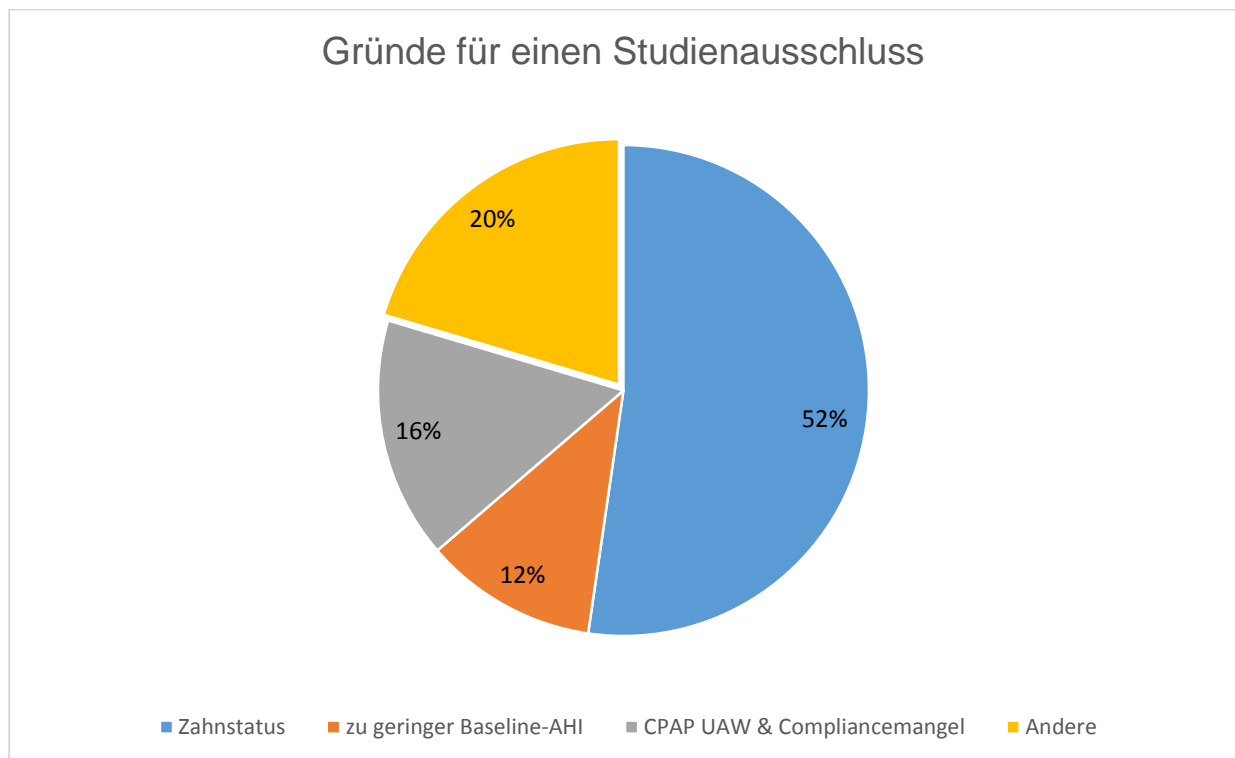


Abb. 26: Gründe für einen Studienausschluss  
(UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung)

Drei Probanden brachen die Studie auf Grund von unerwünschten Nebenwirkungen im CPAP-Arm ab. Alle beschrieben ein klaustrophobisches Beklemmungsgefühl mit Atemproblemen im Sinne von Hyperventilation. Zwei Teilnehmer entwickelten eine nasale und periorale Dermatitis sowie Xerosis cutis durch Druckpunkte der CPAP-Maske (Grad 2 nach CTCAE). Eine Lockerung der Halterung zur Behebung der Druckproblematik führte wiederum zu einem Entweichen der Luft. Von insgesamt 48 randomisierten Probanden brachen sieben (14,6 %) Probanden im Laufe der Studie im Zusammenhang mit CPAP ab, 85,4 % beendeten die Studie erfolgreich. Dies entspricht der in der Literatur beschriebenen Compliance von 78 bis 86 % (51, 57).

Probleme im Zusammenhang mit der CPAP-Therapie ergaben sich also erst nach erfolgreicher Randomisierung. Der Unwille, nach abgeschlossener UPS-Therapie auf die CPAP-Therapie zu wechseln, sowie die beschriebenen unerwünschten Nebenwirkungen führten zu einer Reduktion der Compliance.

Das folgende Kreisdiagramm beleuchtet die Drop-out-Gründe im Rahmen der CPAP-Therapie:

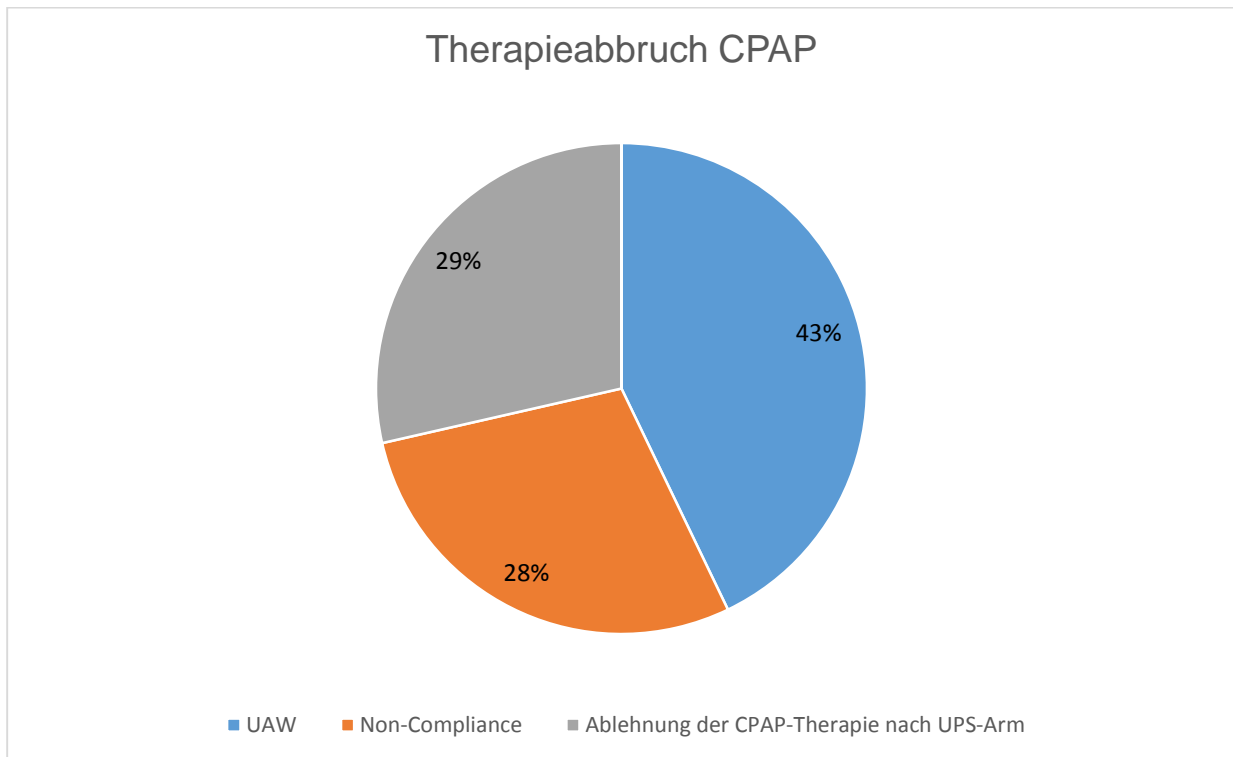


Abb. 27: Therapieabbruch im Zusammenhang mit CPAP  
(UPS = Unterkieferprotrusionsschiene, UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung)

Unerwünschte Nebenwirkungen der Somnodent®-Schiene traten bei drei Probanden auf. Sie standen v. a. im Zusammenhang mit einer forcierten Protrusion über 80 bis 90 % maximaler Protrusionsstrecke. Nach Verstärkung der Protrusion klagten die Probanden über Zahnschmerzen und temporomandibulärer Funktionsstörung gepaart mit Xerostomie (Grad 1 nach CTCAE). Diese Problematik führte allerdings nicht zum Studienabbruch. Die Schiene wurde in die Ausgangsstellung von 70 % der maximal möglichen Protrusion zurückverstellt und beschriebene unerwünschte Nebenwirkungen zeigten sich regredient.

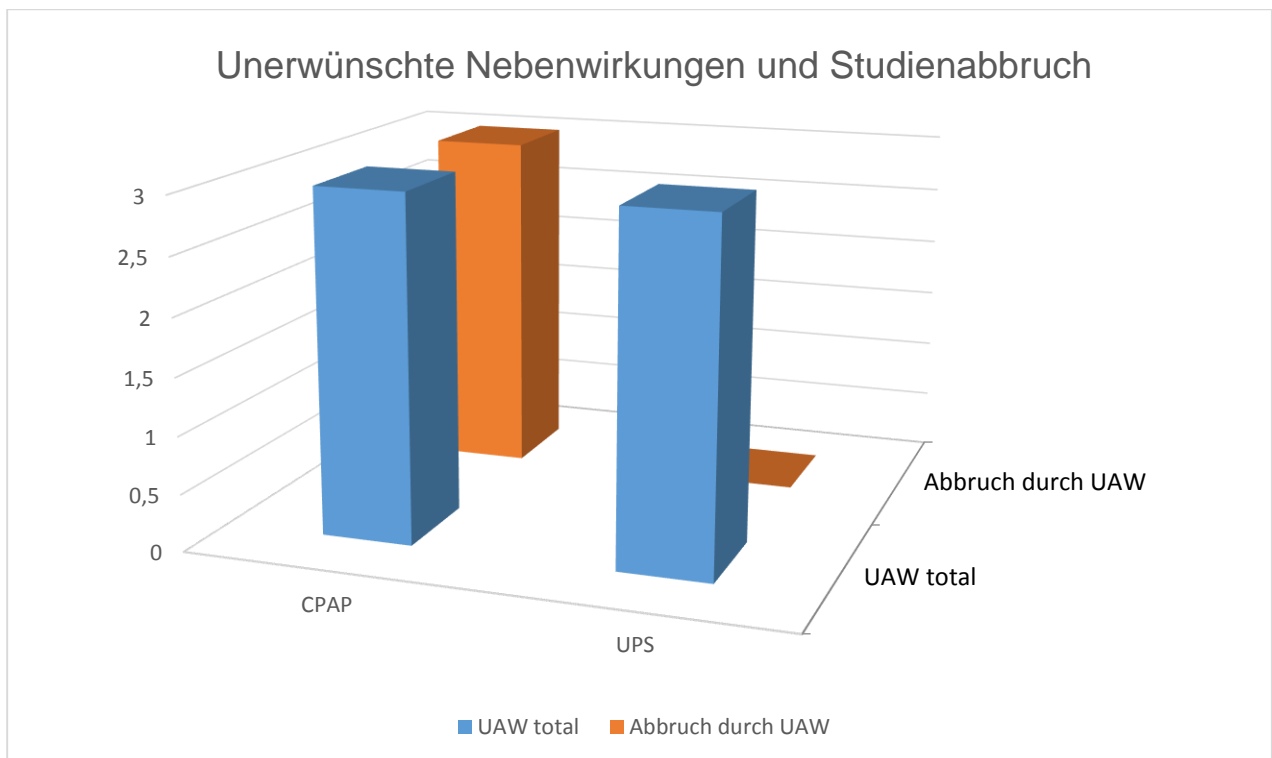


Abb. 28: Drop-outs aufgrund von UAW  
(UAW = unerwünschte Arzneimittelwirkung)

#### 4.4 Therapieerfolg im Hinblick auf den AHI

Eingangs wurde die Hauptfragestellung formuliert, ob durch die jeweilige Therapieform der AHI bei Patienten mit OSAS in verschiedenen Ausprägungsformen signifikant geändert werden kann. Zudem wurde untersucht, ob sich beide Therapieformen maßgeblich in ihrem Ergebnis unterscheiden. Es konnte bestätigt werden, dass sowohl CPAP (AHI:  $3,5 \pm 5,2/h$ ) als auch die Somnodent®-Schiene (AHI:  $13,7 \pm 12/h$ ) den Eingangs-AHI ( $28,5 \pm 16,5/h$ ) hochsignifikant senken.

Im Vergleich beider Therapieformen offenbarte sich, dass die Maskentherapie signifikant bessere Ergebnisse erzielte als die Schiene ( $p < 0,00$ ). Dieses Ergebnis war zu erwarten und deckt sich mit ähnlichen publizierten Resultaten (62, 63, 65, 66, 89).

All diese Studien bestätigten, dass eine intraorale Schiene den AHI maßgeblich zu senken vermag, im Vergleich zur Maskentherapie jedoch unterlegen ist.

Ähnliche Zahlen legten 2013 Craig L. Phillips et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie mit Cross-over-Design und 108 Probanden vor. Hier lag der mittlere AHI unter einmonatiger CPAP-Therapie bei  $4,5 \pm 6,6/h$  bei einem Ausgangs-AHI von  $25,6 \pm 12,3/h$ .

Unter einmonatiger Schienentherapie wurden Werte von  $11,1 \pm 12,1/h$  erzielt ( $P < 0,01$ ) (63). Auch frühere Studien nach gleichwertigem Design von 1996 ermittelten ähnliche Zahlen. So erreichten 25 Probanden nach vier Monaten nCPAP-Therapie AHI-Werte von  $3,5 \pm 1,6/h$  bei einem Ausgangs-AHI von  $17,6 \pm 13,2/h$ . Nach selbem Zeitraum Schienentherapie wurden Werte von  $9,7 \pm 7,3/h$  ermittelt (65). In dieser Gruppe betrug der Ausgangs-AHI  $19,7 \pm 13,8/h$ . Ebenfalls bestätigten Barnes et al. 2004 für 80 Probanden, welche eine dreimonatige Behandlung mit jeweils CPAP, UPS und Placebo beendeten, AHI-Werte unter CPAP von  $4,8 \pm 0,5/h$  und unter Schiene  $14,0 \pm 1,1/h$  im Vergleich zur Placebo-Therapie. Hier lagen die Werte von  $20,3 \pm 1,1/h$  nahe an den Ausgangsdaten der Diagnostiknacht ( $21,3 \pm 1,3/h$ ) (89).

Tan et al. bestimmten einen Diagnostik-AHI von  $22,2 \pm 3,1/h$  für 24 Probanden. Nach jeweils zwei Monaten Therapiedauer erzielten die Patienten unter Schienentherapie AHI-Werte von  $8,0 \pm 10,9/h$ , unter CPAP-Therapie  $3,1 \pm 2,8/h$  (91).

Besonders positive Werte erzielte die Studie von Gagnadoux et al. 2009. Hier schliefen 59 Patienten jeweils acht Wochen mit CPAP und UPS. Der Eingangs-AHI betrug für diese Probandenklientel  $34 \pm 13/h$ . Nach CPAP-Therapie betrug der AHI-Median 2 (1 - 8)/h, nach UPS-Therapie 6 (3 - 14)/h ( $p < 0,001$ ) (92).

Eine weitere Studie von 2006 verglich drei nicht-chirurgische Behandlungsformen von OSAS u. a. mittels UPS- und CPAP-Therapie. So wurden 101 Probanden in eine der drei Gruppen randomisiert: Nach zehn Wochen Therapie erzielte die Maskengruppe AHI-Werte von  $2,8 \pm 1,1/h$  (Baseline-AHI  $23,8 \pm 2,8/h$ ), die Schienengruppe Werte von  $10,6 \pm 1,7/h$  (Baseline-AHI  $20,9 \pm 1,7/h$ ) (63). Tabelle 15 vergleicht zusammenfassend die vorliegenden Ergebnisse mit den Daten anderer publizierter Studien.

Eine Übersichtsarbeit von 2011 verglich 14 hochwertige randomisierte, kontrollierte Studien bezüglich einer UPS-Therapie und bestätigte, dass alle UPS-Schienen im Vergleich zu inaktiven intraoralen Apparaten den AHI signifikant stärker senkten (69). Zusammenfassend konnte auch in dieser Studie eine statistisch signifikante Wirksamkeit der Somnodent®-Schiene bewiesen werden. Im direkten Vergleich zur CPAP-Therapie liegen die Werte der Schienentherapie in einem ähnlichen Bereich, wie die zuvor in anderen Studien ermittelten Werte. Die Somnodent®-Schiene bestätigt Wirksamkeit, die Werte unter CPAP-Therapie sind jedoch statistisch signifikant besser.

	Publikations-jahr	N	Therapie-dauer	Baseline-AHI	AHI Schiene	AHI CPAP
<b>vorliegende Studie</b>		<b>40</b>	<b>3 Mon.</b>	<b>28,54 ± 16,27/h</b>	<b>13,7 ± 12/h</b>	<b>3,5 ± 5,2/h</b>
Philips (63)	2013	108	1 Mon.	25,6 ± 12,3/h	11,1 ± 12,1/h	4,5 ± 6,6/h
Aarab (60)	2010	50	6 Mon.	CPAP 20,9 ± 9,8/h UPS: 22,1 ± 10,8/h	5,8 ± 14,9	1,4 ± 13,1
Gagnadoux (92)	2009	56	2 Mon.	34 ± 13/h	6 (3-14)/h (*)	2 (1-8)/h (*)
Barnes (89)	2004	80	3 Mon.	21,5 ± 1,6/h	14,0 ± 1,1/h	4,8 ± 0,5/h
Randerrath (52)	2002	20	1,5 Mon.	17,5 ± 7,7/h	13,8 ± 11,1/h	3,2 ± 2,9/h
Tan (91)	2002	24	2 Mon.	22,2 ± 9,6/h	8,0 ± 10,9/h	3,1 ± 2,8/h
Engleman (88)	2002	48	2 Mon.	31 ± 26/h	15 ± 16/h	8 ± 6/h
Clark (87)	1996	21	½ Mon.	33,86 ± 14,3/h	19,94 ± 12,75/h	11,15 ± 3,93/h

Tab. 15: Vergleich der Ergebnisse mit weiteren vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studien, \*Median Interquartil-Abstand

#### 4.5 Responder versus Non-Responder

Folgende unterschiedliche Responderdefinitionen wurden in bereits publizierten Studien verwendet:

- 1) AHI-Senkung um 50 %
- 2) AHI < 10/h, d. h. Reduktion auf eine sehr milde Form des OSAS
- 3) AHI < 5/h, d. h. kein OSAS per definitionem

Wendet man diese drei Klassifikationen auf die Probanden dieser Studie an, so erreichen:

- 22 Probanden (55 %) mit Somnodent®-Schiene eine Reduktion des AHIs um 50 %.
- 22 Probanden (55 %) mit Somnodent®-Schiene einen AHI < 10/h.
- 8 Probanden (20 %) mit Somnodent®-Schiene einen AHI < 5/h.

Es erfüllten mehr als die Hälfte der Studienteilnehmer mit Somnodent®-Schiennentherapie zwei Responderdefinitionen. Unter CPAP-Therapie konnten weitaus mehr Probanden als Responder gewertet werden. Hierbei erzielten:

- 36 Probanden (90 %) mit CPAP-Therapie eine Reduktion des AHIs um 50 %.
- 37 Probanden (92,5 %) mit CPAP-Therapie einen AHI < 10/h.
- 33 Probanden (82,5 %) mit CPAP-Therapie einen AHI < 5/h

In anderen Studien erreichten 70 % der Probanden mit UPS einen AHI < 10/h. Weitere 42,8 % konnten ihren AHI erstens um 50 % des Ausgangswertes und zweitens auf AHI < 5/h senken. Weitere 42,8 % der Probanden senkten ihren AHI um 50 % des Ausgangswertes, blieben jedoch über AHI > 5/h (92).

Craig L. Phillips et al. definierten ein komplettes Ansprechen als AHI < 5/h, dies erreichten laut seiner Studie 40 % der Probanden mit UPS-Therapie. Ein Teilansprechen wurde determiniert als Reduktion um 50 % des Ausgangs-AHIs, jedoch AHI > 5/h. Diese partielle Remission erzielten ca. 25 % der Probanden mit UPS. Weitere 35 % der Patienten waren Non-Responder und blieben mit ihrem AHI > 50 % des Ausgangswertes (63).



	<b>Responder Schiene</b>	<b>Non-Responder Schiene</b>	<b>Responder CPAP</b>	<b>Non-Responder CPAP</b>
<b>AHI-Senkung um 50 %</b>	55 %	45 %	90 %	10 %
<b>AHI &lt; 10/h</b>	55 %	45 %	92,5 %	7,5 %
<b>AHI &lt; 5/h</b>	20 %	80 %	82,5 %	17,5 %

Tab. 16: Responder versus Non-Responder

Eine weitere Studie aus Melbourne definierte Responder als Probanden, welche einen AHI < 10/h erreichten. Eine partielles Ansprechen wurde als Reduktion des Ausgangs-AHIs auf > 50 %, jedoch AHI > 10/h determiniert. So waren 49,1 % aller Probanden Responder und 6,1 % erzielten eine Teilremission (89).

Die aktuellen S3-Leitlinien der DGSM definieren anhand ICSD-2 ein Vorhandensein von OSAS bei einem AHI > 15/h bzw. bei einem AHI > 5/h kombiniert mit einer typischen klinischen Symptomatik (1). Ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie könnte somit auch bei einer Senkung des AHIs unter 15/h und fehlender klinischer Symptomatik definiert werden. Andererseits wären, unabhängig von der klinischen Symptomatik, all diejenigen Responder, welche unter Therapie einen AHI < 5/h erreichten.

Zusammenfassend fällt ein Vergleich zu anderen Studien schwer, da individuelle Responderdefinitionen etabliert wurden. Es ist festzuhalten, dass unsere Studie eine kleinere Responderzahl unter UPS-Therapie bestätigte als die meisten anderen Studien.

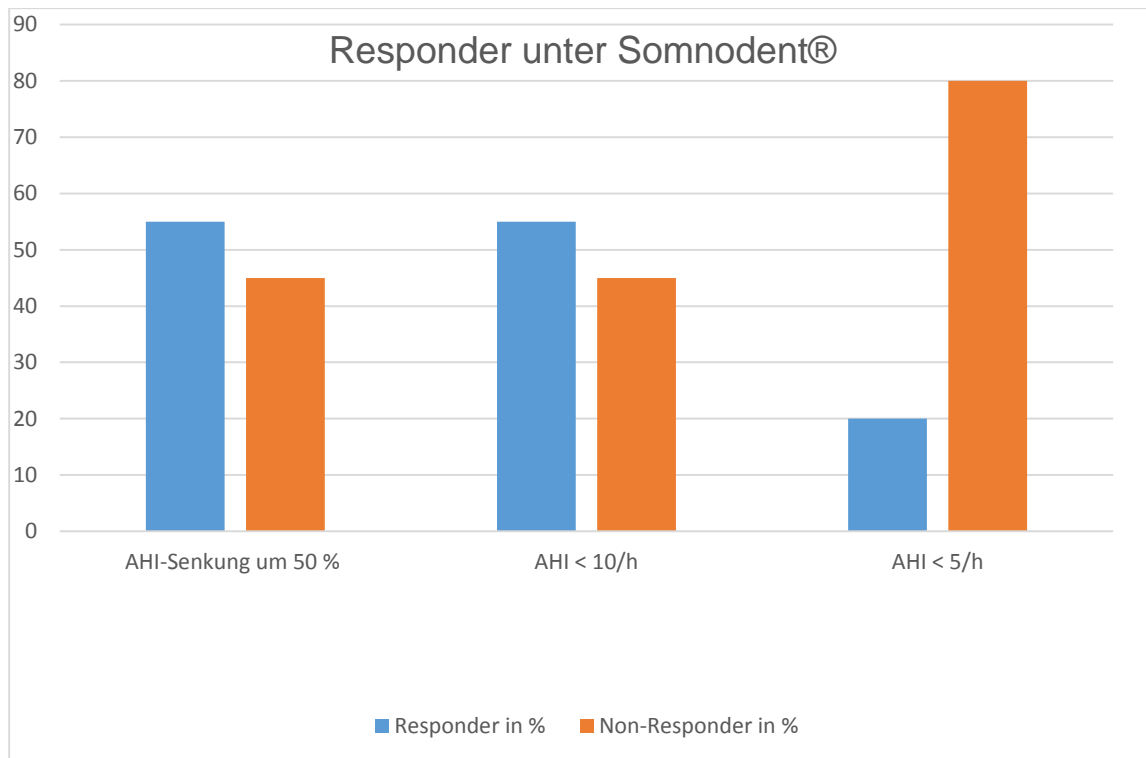


Abb. 29: Übersicht der Responder für verschiedene Responderdefinitionen

#### 4.6 Therapieerfolg im Hinblick auf den Schlaf

Die Studie untersuchte in einer Nebenfragestellung, ob andere Schlafparameter durch die Therapie positiv oder negativ beeinflusst wurden. Es wurde Schlaffeffizienz, TST, Tiefschlafphase, REM-Schlafphase, WASO, Sauerstoffsättigung und Schnarchdauer verglichen.

Die Baseline-SE betrug  $86,9 \pm 7,9$  %, nach CPAP-Therapie  $85,8 \pm 11,6$  % sowie nach Somnodent®-Schiennentherapie  $88,2 \pm 9,4$  %. Anhand dieser Werte fiel die SE unter der Maskenbehandlung leicht und unter UPS-Therapie stieg sie leicht an. Der t- und Wilcoxon-Test bestätigte keinen signifikanten Unterschied, sodass die Schlaffeffizienz durch die Therapieform nicht beeinflusst wird. Auch Craig L. Phillips bestätigte in seiner randomisierten kontrollierten Studie von 2013 keinen Unterschied der SE. Nach einmonatiger Therapie mit CPAP und Schiene betrug sie in beiden Messungen  $82 \pm 12$  % (63).

Ähnlich verhielt es sich bei der TST. Der Baseline-Wert von  $400,31 \pm 50,75$  min wurde durch die CPAP-Therapie ( $400,52 \pm 58,36$  min) und Somnodent®-Therapie ( $394,45 \pm 58,67$  min) kaum verändert. Ein statistisch signifikanter Unterschied wurde nicht bestätigt. Auch wurde das Tiefschlafstadium durch die Therapie nicht beeinflusst. Eingangswerte von  $18,92 \pm 9,89$  % wurden nur marginal durch Maskenbehandlung ( $22,84 \pm 11,51$  %)

und UPS-Therapie beeinflusst ( $21,31 \pm 10,92$  %). Die Signifikanz betrug  $p = 0,262$ . Auch die REM-Schlafphase blieb durch die jeweilige Therapie unaffektiert. So wurden die Baseline-Werte von  $15,94 \pm 5,49$  % unter CPAP-Therapie auf  $19,87 \pm 4,93$  % und unter Schienentherapie auf  $18,17 \pm 5,16$  % in geringem Maße verbessert ( $p = 0,288$ ). Ebenfalls bestätigten Y. K. Tan et al. in einer randomisierten kontrollierten Studie von 2002 keine statistisch signifikanten Unterschiede in SE und REM. Die initiale SE betrug für 24 Probanden  $81,6 \pm 10,4$  %, nach zweimonatiger Therapie mit CPAP lag sie bei  $87,2 \pm 8,1$  %. Nach UPS-Therapie wurden Werte von  $83,2 \pm 8,1$  % erzielt. Auch die REM-Veränderungen (Baseline:  $12,7 \pm 5,8$  %) unter CPAP ( $18,5 \pm 6,1$  %) und Schiene ( $13,8 \pm 5,6$ ) waren nicht signifikant (91).

Interessant ist die Veränderung der WASO, denn diese fällt unter Somnodent®-Schienentherapie deutlich geringer aus als unter CPAP-Therapie. Eingangswerte von  $50,99 \pm 34,51$  min stehen Werten von  $44,16 \pm 38,73$  min nach drei Monaten Schienennutzung gegenüber. Unter Maskenbehandlung verschlechterte sie sich auf  $58,47 \pm 46,31$  min. Bei einer errechneten Signifikanz von 0,065 ist ein Trend darstellbar. Probanden mit Somnodent®-Schiene zeigten weniger Durchschlafstörung als unter CPAP-Therapie.

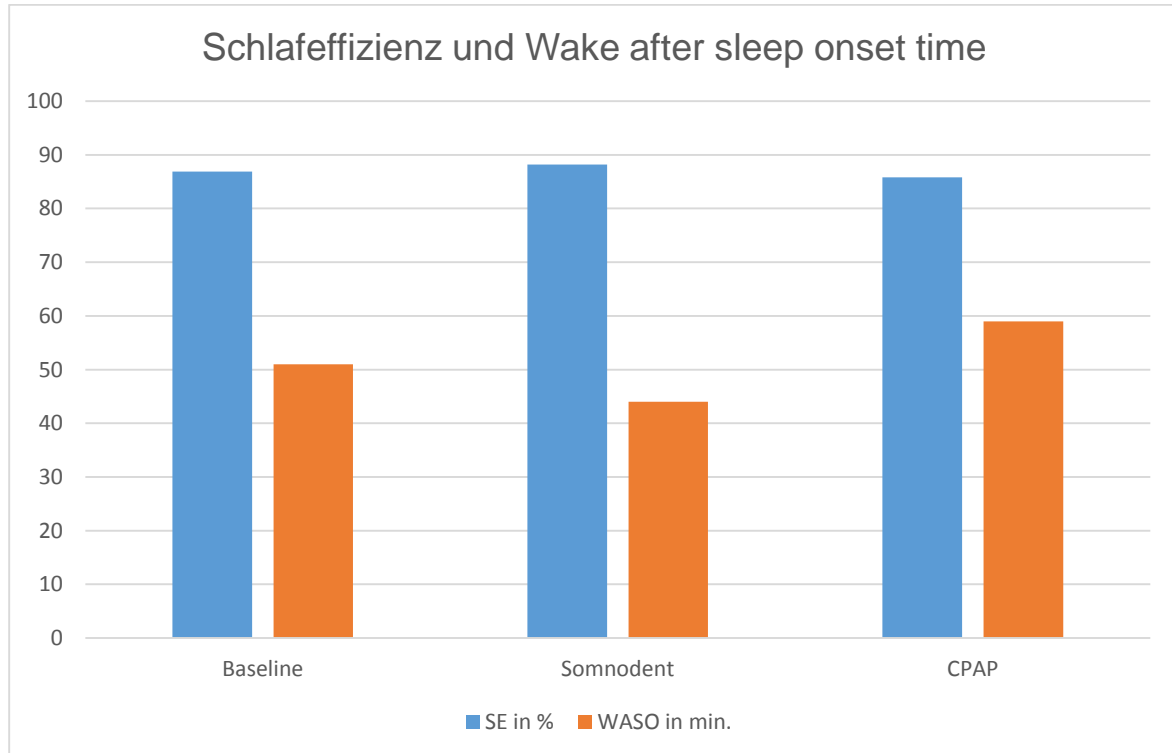


Abb. 30: Veränderung von Schlafeffizienz und Wake after sleep onset time (SE = Schlafeffizienz, WASO = Wake after sleep onset time)

Andererseits konnte für die relative Schnarchdauer und Sauerstoffsättigung ein statistisch signifikanter Unterschied zwischen beiden Therapieformen ermittelt werden. So belief sich die Sauerstoffsättigung unter Schienentherapie auf  $94,81 \pm 1,2$  % (Diagnostiknacht:  $94,72 \pm 1,51$  %). Unter Maskenbehandlung stieg dieser auf  $95,93 \pm 1,01$  % an. Beide Therapieformen unterschieden sich somit signifikant bei  $p < 0,01$ .

Gleichermaßen verhielt sich die relative Schnarchdauer. Initial schnarchten die Probanden  $13,69 \pm 16,01$  % der TST, unter CPAP-Behandlung fielen sie auf Werte von  $8,55 \pm 12,46$  %/TST. Allerdings präsentierten sie unter UPS-Therapie hohe Werte von  $17,99 \pm 18,38$  %. Beide Therapieformen unterschieden sich signifikant ( $p = 0,004$ ). Vermutlich schafft es die Überdruckbeatmung, einen Kollaps der oberen Atemwege besser zu verhindern, als es die Somnodent®-Schiene vermag. Bei sinkender Zahl an Apnoen und Hypopnoe konnte die Sauerstoffsättigung messbar erhöht werden.

Ähnliche Werte bestätigten auch Lam B. et al. 2007 (62). Die minimale Sauerstoffsättigung betrug in der Diagnostiknacht der CPAP-Gruppe  $75 \pm 1,4$  % und  $73,8 \pm 1,9$  % der UPS-Gruppe. Nach zehnwöchiger Therapie stieg die minimale Sauerstoffsättigung auf  $87,2 \pm 2,9$  % unter CPAP, unter Schiene auf  $81 \pm 1,6$  % ( $p < 0,05$ ). Auch die bereits erwähnte Studiengruppe um Craig L. Phillips ermittelte statistisch signifikante Unterschiede der minimalen Sauerstoffsättigung, welche initial bei  $82,7 \pm 7,6$  % lag, nach vierwöchiger Therapie mit Maske auf  $90,6 \pm 5,0$  % und Schiene  $87,2 \pm 5,9$  % anstieg. Auch hier erzielte die Schiene schlechtere Werte (63). Ebenfalls vergleichbare Werte ermittelten Barnes et al. und Gagnadoux et al. (89, 92). Nur eine Studie erzielte vergleichbare Sättigungswerte von CPAP und Schiene (62).

Die vorliegende Studie zeigte, dass Schlafparameter wie SE, TST, Tiefschlafanteil, REM-Anteil durch die jeweilige Therapie unverändert blieben. Dennoch gibt es Hinweise anhand der ermittelten WASO, dass ein besseres Durchschlafvermögen mit Somnodent®-Schiene möglich sein kann. Ebenfalls entsprechen die Ergebnisse bereits publizierten Werten für Sauerstoffsättigung und Schnarchanteil. Diese waren unter CPAP-Therapie signifikant besser.

#### 4.7 Bewertung der UPS-Therapiewirksamkeit nach Schweregrad des OSAS

Es wurde die Wirksamkeit der UPS-Therapie bei milder ( $AHI < 15/h$ ), moderater ( $AHI < 30/h$ ) und schwerer OSAS ( $AHI > 30/h$ ) untersucht. Fünf Probanden mit mildem OSAS

(Diagnostik-AHI:  $12,2 \pm 1,6/h$ ) senkten ihren AHI nach dreimonatiger Somnodent®-Schiennentherapie auf  $7,3 \pm 5,8/h$ . Weitere 22 Probanden mit moderatem OSAS (Diagnostik-AHI:  $21,7 \pm 5,5/h$ ) verbesserte ihren AHI deutlich auf  $12,3 \pm 8,1/h$ . 13 Probanden litten an schwerem OSAS (Diagnostik-AHI:  $46,3 \pm 17/h$ ). Hier reduzierte die UPS-Therapie den Ausgangswert auf  $18,7 \pm 17,1/h$ .

Die Somnodent®-Schiene erwirkte, gemessen am Mittelwert, eine Verbesserung in allen drei Gruppen, ohne sich in einer Gruppe als herausragend wirksam oder unwirksam zu präsentieren.

Andere Studien erzielten einen besonders hohen Therapieerfolg mit UPS bei mildem bis moderatem OSAS und empfahlen daher in dieser Konstellation die Nutzung von UPS (61). Allerdings ist zu erwähnen, dass viele Studien lediglich Probanden mit mildem und/oder moderatem OSAS einschlossen (60, 62, 91, 89).

Gagnadoux et al. zeigten in einer oben erwähnten Studie, dass Patienten mit milderem bis moderatem OSAS einen Therapieerfolg unter UPS von 58,3 % erzielten. Probanden mit schwerer OSAS waren zu 31,2 % Responder auf die UPS-Therapie (92).

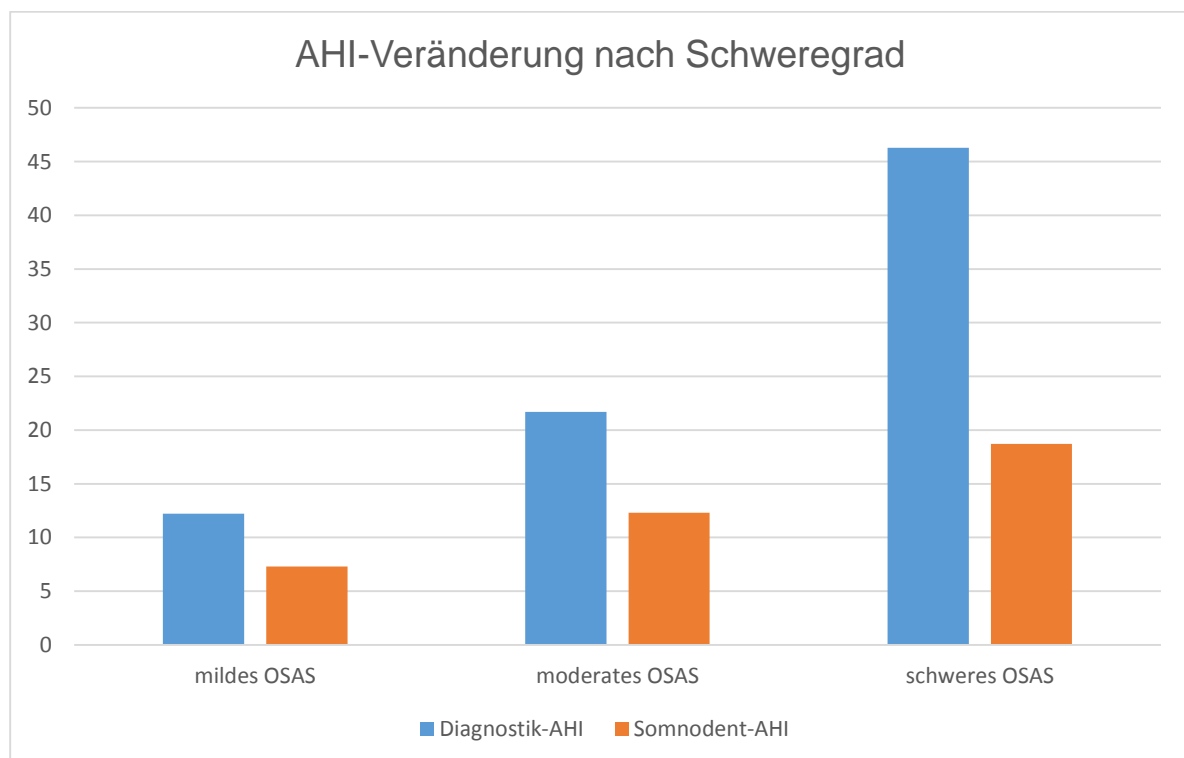


Abb. 31: AHI-Veränderung unter Somnodent®-Therapie nach Schweregrad

In dieser Studie litten 13 Probanden (32,5 %) an schwerem OSAS und 27 an mildem bis moderatem OSAS (67,5 %). Wendet man die Responderdefinition an, welche eine Senkung des AHIs um 50 % beschreibt, so waren 14 Probanden mit mildem bis moderatem OSAS Responder (51,85 %) und acht Responder von 13 Probanden mit schwerem OSAS (61,53 %) unter UPS-Therapie.

Gegenüberstellend kann auch die Responderdefinition von einem erzielten AHI < 10/h angewendet werden. Hierbei waren 16 Probanden mit mildem bis moderatem OSAS Responder (59,26 %) und sechs Probanden mit schwerem OSAS (46,15 %) unter UPS-Therapie. Schlussendlich war die Responderrate bei einer Definition von AHI < 5/h am geringsten. Hier erzielten sechs Probanden mit mildem bis moderatem OSAS diesen Wert (22,22 %). Unter den Probanden mit schwerem OSAS erreichten nur zwei diese Vorgabe (15,38 %) unter UPS-Therapie.

Zusammenfassend zeigen diese Werte, dass durch eine uneinheitliche Responderdefinition verschiedene Ergebnisse erzielt wurden. So kann beispielsweise die Somnodent®-Schienentherapie den AHI um 50 % des Ausgangswertes senken, insbesondere in der Gruppe der Probanden mit schwerem OSAS. Andererseits zeigt sich die Therapie als nahezu unwirksam bei einer Responderklassifikation von AHI < 5/h.

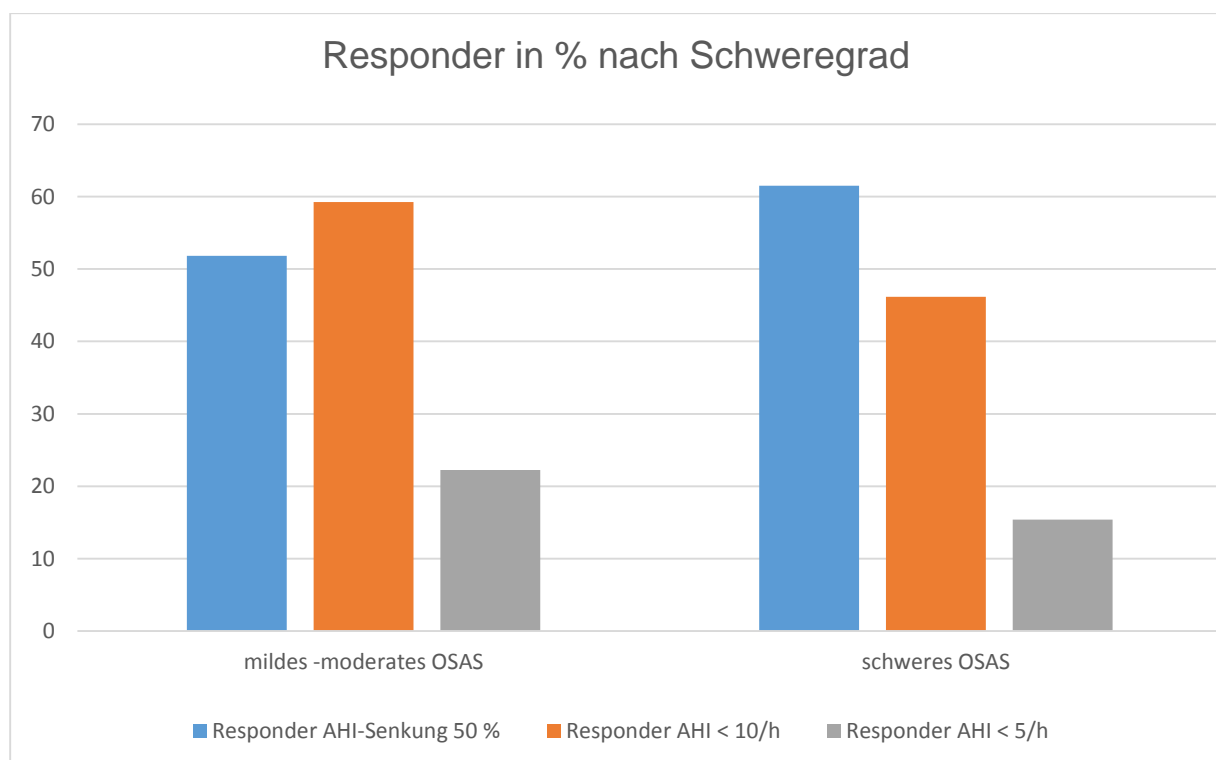


Abb. 32: Responder in % unter Somnodent®-Therapie für verschiedene Schweregrade des OSAS

#### 4.8 Gibt es Prädiktoren für die Wirksamkeit von UPS?

Laut der aktuellen S3-Leitlinie profitieren Patienten mit leichter bis mittelgradigem OSAS, insbesondere weibliche Patienten mit niedrigem AHI, lageabhängigem OSAS, jungem Alter und normalem BMI von einer UPS-Therapie (1). In dieser Studie ist in den Korrelationskurven ein Zusammenhang zwischen Wirksamkeit von UPS und jungem Alter feststellbar ( $p = 0,028$ ).

Zudem wurde gezeigt, dass besonders Probanden mit mildem bis moderatem OSAS einen Therapieerfolg (AHI < 10/h bzw. Senkung des AHIs < 5/h) verzeichneten. Wird jedoch die Senkung des AHIs um 50 % als Bewertungsmaßstab angelegt, so konnten mehr Probanden mit schwerem OSAS (61,53 %) dieses Ziel erreichen.

Eine Übersichtsarbeit von Lim J. et al. verglich 17 kontrollierte, randomisierte Studien, welche die Wirksamkeit von UPS untersuchten. Auch sie kamen zu dem Schluss, dass die UPS-Therapieform v. a. Patienten mit mildem, symptomatischem OSAS zu empfehlen ist (96). Es wurde aber auch angemerkt, dass viele Studien lediglich Probanden mit mildem bis moderatem OSAS einschlossen.

Unabhängige Variablen wie BMI, Geschlecht, ESS und ISI-Ausgangswerte konnten als Prädiktoren nicht bestätigt werden, da für eine lineare Regression mit adäquater Signifikanz der Stichprobenumfang zu gering war.

#### 4.9 Stärken der Studie

Insbesondere der Studienaufbau als randomisierte, kontrollierte Studie mit Cross-over-Design ist bedeutsam. Verschiedenste auf Selektion basierende Bias konnten verhindert werden, denn jeder Proband schlief, nach initialer Randomisierung, mit beiden Therapieformen. Ebenfalls hervorzuheben ist die hervorragende interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen Zahnärzten, welche die Somnodent®-Schienen individuell fertigten und alle Probanden auf dentale Ein- und Ausschlusskriterien untersuchten, und Schlafmedizinern, welche die polysomnografischen Aufzeichnungen und internistischen Untersuchungen übernahmen und auswerteten.

Alle polysomnografischen Aufzeichnungen waren überwachte kardiorespiratorische Polysomnografien mit manueller Auswertung durch geschultes schlafmedizinisches Personal. Ebenfalls war die Therapiedauer mit drei Monaten entsprechend großzügig gewählt

worden und unterscheidet sich von vielen vergleichbaren Studien, welche eine Therapie-dauer von einem Monat veranschlagten.

Weiterhin entspricht das Somnodent®-Schiene-Modell allen vorgegebenen Kriterien der S3-Leitlinien. So wurde dieses Zweischiene-System individuell gefertigt und es verfügte zudem über eine justierbare Protrusionseinheit beidseits. Die Patientenklientel beschränkte sich nicht nur auf symptomatisches mildes bis moderates OSAS, sondern schloss auch Patienten mit schwerem OSAS ein. Dies unterscheidet diese Arbeit von vielen anderen ähnlich strukturierten Studien. Weiterhin war man in der Lage, verschiedenste Schlafparameter und deren Beeinflussung durch die jeweilige Therapieform zu untersuchen, da eine umfassende Polysomnografie im Schlaflabor zu jeder Kontrolluntersuchung erfolgte. Auch die Stichprobengröße von initial 84 Probanden ist hervorzuheben.

Zu erwähnen ist, dass an der Patientenklientel die Veränderung der Herz-Frequenz-Variabilität unter laufender Therapie ermittelt wurde, d. h., es wurden auch Einflüsse auf kardiovaskuläre Parameter unter der jeweiligen Therapieform bestimmt. Diese Ergebnisse werden unabhängig zu einem späteren Zeitpunkt publiziert. Schlussendlich findet eine Analyse des Zahnhalteapparates, der Sondierungstiefe und der Kiefergelenksmuskulatur durch unsere Zahnmediziner statt, welche auch unabhängig zukünftig etwaige Ergebnisse veröffentlichen werden.

#### 4.10 Schwierigkeiten und Erkenntnisgewinn

Wie bereits erwähnt, war der Stichprobenumfang zu klein, um eine adäquate Aussage über weitere mögliche Prädiktoren einer erfolgreichen UPS-Therapie zu treffen. Ebenfalls wäre eine Fortführung der Probandenbefragung mittels ISI und ESS wünschenswert gewesen, um eine mögliche Veränderung der Tagesschläfrigkeit zu detektieren. Wir verwendeten die Fragebögen in der Eingangsuntersuchung vor einer erfolgreichen Teilnahme an unserer Studie. Zusätzlich wurden die Lageabhängigkeit der Atemaussetzer sowie der Einfluss der Mallampati-Klassifikation nicht berücksichtigt.

Weiterhin konnten wir uns nur auf Aussagen der Patienten stützen, wie häufig sie die jeweilige Therapieform tatsächlich in den drei Monaten Therapiezeitraum nutzten. Bei groben Verstößen konnten die Patienten nicht mehr an der Studie teilnehmen. Eine objektivierbare Grundlage zur Messung der Compliance fehlte. Gleichermassen wäre eine



Wash-out-Phase bei dem Wechsel von der einen auf die andere Therapieform erstrebenswert gewesen.

Auch ein Follow-up, beispielsweise zwei Jahre nach Teilnahme an der Studie, wäre empfehlenswert, u. a. zur Erfassung von relevanten Nebenwirkungen oder Präferenzen der Probanden betreffend der jeweiligen Therapieform. Ferner bereitete das Studiendesign mit Cross-over-Komponente und langer Therapiedauer einigen Probanden Probleme. Dazu zählen unter anderem der Zeit- und Organisationsaufwand durch die Involvierung einer Vielzahl von Personen und Studienzentren und unvorhergesehene Schwierigkeiten, z. B. verzögerter Erhalt der CPAP-Masken nach Rücksprache und Verordnung bei den entsprechenden Krankenkassen.

Weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit höherer Fallzahl und längerer Therapiedauer und zusätzlicher Messung der UPS- und CPAP-Compliance wären wünschenswert, um exaktere Aussagen über Prädiktoren zu erhalten. Wichtig wäre die Einbindung von Probanden mit unterschiedlichsten Schweregrad von OSAS. Vanderveken und Mitarbeiter entwickelten 2013 beispielsweise ein System der Objektivierbarkeit der Compliance bei UPS-Anwendung mittels Mikrosensor, welcher Temperaturveränderungen aufzeichnet (97). Leider war dieses System zum Zeitpunkt dieser Studie noch nicht verfügbar.

#### 4.11 Abschließende Betrachtung und Zusammenfassung

Die vorliegende Studie verglich die Wirksamkeit einer Unterkieferprotrusionsschiene (UPS) vom Typ Somnodent® mit der konventionellen CPAP-Therapie. Die Somnodent®-Schiene entsprach in Aufbau und Form aktuellen Qualitätsstandards und wurde durch schlafmedizinisch geschulte Zahnärzte angefertigt. Wir konnten eine statistisch gesicherte Wirksamkeit der Somnodent®-Schiene bei unserem Patientenkollektiv mit einer milden bis schweren obstruktiven Schlafapnoe nachweisen. Die Schiene senkte den Ausgangs-AHI von  $28,54 \pm 16,27/h$  auf  $13,7 \pm 12/h$ . Zudem konnte gezeigt werden, dass ein junges Patientenalter die Wirksamkeit der Somnodent®-Schiene positiv beeinflusst. Einfluss auf die Effektivität hat auch der Schweregrad. Bei 61,53 % der Patienten mit schwerem OSAS konnte die Schientherapie den AHI um die Hälfte des Ausgangswertes senken, jedoch nur bei 51,85 % der Patienten mit mildem bis moderatem OSAS. Auf der anderen Seite konnten mehr Probanden (59,26 %) mit milder bis moderater OSAS in therapeutisch relevante Bereiche vordringen und ihren AHI mit Hilfe der UPS auf unter

zehn Ereignisse pro Stunde reduzieren. Das erreichten nur 46,15 % der Patienten mit schwerem OSAS.

Die CPAP-Therapie als etablierter Goldstandard war signifikant effektiver und senkte den AHI nach drei Monaten Therapie auf  $3,5 \pm 5,2/h$ . Auch diese Therapie ist besonders bei schwerem OSAS gut wirksam. Patienten mit initial schwerem OSAS hatten einen Rest-AHI unter Therapie von nur noch  $2,1 \pm 1,8/h$ .

Unter UPS-Anwendung schliefen die Probanden im Schnitt 15 min mehr pro Nacht als unter CPAP, was sich z. T. auch in einer Besserung der Schlafeffizienz zeigt. Andererseits verbesserte die CPAP-Therapie im Vergleich zur UPS-Therapie statistisch signifikant die Sauerstoffsättigung und Schnarchdauer. Andere Schlafparameter wie Tiefschlafphase, REM-Phase oder TST blieben durch die jeweilige Therapieform unberührt.

Es ist zu vermuten, dass eine technische Weiterentwicklung von UPS-Systemen zu einer noch besseren Wirksamkeit und Effektivität im klinischen Einsatz führen wird. Einflüsse auf kardiovaskuläre Parameter (Herzfrequenz-Variabilität) und dentale Faktoren werden gesondert untersucht und veröffentlicht.

Mit unserer Studie konnten wir folgende klinische Erkenntnis gewinnen: Das Somnodent®-Schienenmodell ist auch bei schwerem OSAS gut geeignet, insofern eine sorgfältige individualisierte Auswahl der Patienten erfolgt und das junge Patientenalter Berücksichtigung findet.

## Abkürzungsverzeichnis

AASM	=	American Academy of Sleep Medicine
AHI	=	Apnoe-Hypopnoe-Index
AHT	=	Arterieller Hypertonus
AI	=	Apnoe-Index
APAP	=	Autotitrating positive airway pressure
ASR	=	Advanced Sleep Research
Bi-PAP	=	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	=	Body-mass-index
CPAP	=	Continuous positive airway pressure
CTCAE	=	Common Terminology Criteria for Adverse Events
DGSM	=	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
df	=	Degrees of freedom
EEG	=	Elektro-Enzephalogramm
EKG	=	Elektrokardiogramm
EMG	=	Elektromyogramm
EOG	=	Elektrookulogramm
EPAP	=	Expiratory positive airway pressure
ESS	=	Epworth Sleepiness Scale
GCP	=	Good clinical practice
ICSD	=	international classification of sleep disorders
ISI	=	Insomnie-Schweregrad-Index
HNO	=	Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde
HRV	=	Heart-rate variability
HI	=	Hypopnoe-Index
IPAP	=	Inspiratory positive airway pressure
KHK	=	Koronare Herzkrankheit
KFO	=	Kieferorthopädie
KN	=	Kontrollnacht
MAD	=	Mandibular advancement device
MMA	=	Maxillomandibular Advancement
MMO	=	Maxillo-Mandibuläre-Umstellungsosteotomie (MMO)
nCPAP	=	Nasal Continuous positive airway pressure
NF-κB	=	Nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells
Nn.	=	Nervi

NREM	=	Non-rapid-eye-movement
ODI	=	Oxygen desaturation index
OSA	=	Obstructive Sleep Apnea
OSAS	=	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p	=	Signifikanzwert
PCO <sub>2</sub>	=	Kohlendioxid-Partialdruck des Blutes
Pcrit	=	Pharyngeal critical pressure
PLMD	=	Periodic Limb Movement Disorder
PLMS	=	Periodic limb movement
PO <sub>2</sub>	=	Sauerstoff-Partialdruck des Blutes
PSG	=	Polysomnografie
R <sup>2</sup>	=	Bestimmtheitsmaß
RAS	=	Retikuläres aktivierendes System
RDI	=	Respiratory disturbance index
REM	=	Rapid-eye-movement
RERA	=	Respiratory effort related arousal
RLS	=	Restless-Legs-Syndrom
S3	=	Schlafstadium 3
SaO <sub>2</sub>	=	Sauerstoffsättigung
SAQLI	=	Sleep Apnea Quality of Life Index
SBAS	=	Schlaf-bezogene Atmungsstörungen
SBPV	=	Systolic blood pressure variability
SCN	=	Nucleus suprachiasmaticus
SE	=	Schlafeffizienz
SF 36	=	Fragebogen zum Gesundheitszustand
Sig.	=	Signifikanz
SL	=	Schlaflatenz
TRT	=	Total recording time
TST	=	Total sleep time
UAW	=	unerwünschte Arzneimittelwirkung
UPPP	=	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	=	Unterkieferprotrusionsschiene
VHF	=	Vorhofflimmern
VO <sub>2max</sub>	=	maximal erreichbare Sauerstoffaufnahme
WASO	=	Wake after sleep onset
ZSAS	=	Zentrales Schlafapnoesyndrom

## Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Klassen der portablen und der nicht-portablen Schlafagnostik _____	14
Tab. 2: Anthropometrische und polysomnografische Daten _____	38
Tab. 3: Vergleich anthropometrischer und polysomnografischer Daten der jeweiligen Randomisierungsgruppen _____	40
Tab. 4: t-Test – Vergleich der jeweiligen Therapieformen im Hinblick auf AHI (Sig. = Signifikanz, df = Degrees of freedom) _____	45
Tab. 5: Vergleich der Schlafeffizienz unter der jeweiligen Therapie _____	46
Tab. 6: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Vergleich der jeweiligen Therapieformen im Hinblick auf SE _____	48
Tab. 7: Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test, Vergleich der jeweiligen Therapieformen im Hinblick auf die WASO (min) _____	53
Tab. 8: Ermittelte Signifikanzen für Sauerstoffsättigung und Schnarchzeit _____	54
Tab. 9: Bestimmtheitsmaß AHI u. Alter (a. Einflussvariablen: (Konstante), Alter; b. abhängige Variable: AHI) _____	56
Tab. 10: Vergleich der Prädiktoren – Einflussgröße Alter, BMI, ESS, ISI (abhängige Variable: AHI unter Schiene) _____	56
Tab. 11: Korrelationsberechnung des Alters, Vergleich Schiene/CPAP _____	57
Tab. 12: Übersicht der polysomnografisch bestimmten Parameter und deren Veränderung unter der jeweiligen Therapieform _____	59
Tab. 13: Gegenüberstellung der Schweregrade von OSAS/Auswirkungen auf den AHI unter jeweiliger Therapie _____	60
Tab. 14: Lineare Regression, Einfluss von Alter, BMI, ESS und ISI _____	60
Tab. 15: Vergleich der Ergebnisse mit weiteren vorliegenden randomisierten, kontrollierten Studien, *Median Interquartil-Abstand _____	67
Tab. 16: Responder versus Non-Responder _____	69

## Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Algorithmus nicht erholsamer Schlaf	5
Abb. 2: Epworth Sleepiness Scale (ESS) und Index des Schweregrades der Insomnie (ISI)	25
Abb. 3: Vereinfachtes Schema der PSG	27
Abb. 4: Komplette PSG-Aufnahme von oben nach unten mit: EOG, EEG, EMG Kinn, EKG, EMG Bein, Flow, Thermistor, Nasal Pressure, Thoraxaus- u. Abdomenauslenkung, Sauerstoffsättigung	29
Abb. 5: Komplette PSG-Aufnahme von oben nach unten mit: EOG, EEG, EMG Kinn, EKG, EMG Bein, Flow, Thermistor, Nasal Pressure, Thorax- u. Abdomenauslenkung, Sauerstoffsättigung	30
Abb. 6: Utensilien zur individuellen Fertigung der Somnodent®-Schiene	31
Abb. 7: Somnodent®-Schiene	31
Abb. 8: Ablauf-Schema der Studie	34
Abb. 9: Datenerfassung mit Excel®-Tabelle	35
Abb. 10: Schweregrad des OSAS	37
Abb. 11: Schema des Studienablaufes sowie Drop-out-Darstellung	39
Abb. 12: Mittlerer AHI bei N = 20 Probanden mit Ersttherapie CPAP	41
Abb. 13: Mittlerer AHI bei N = 20 Probanden mit Ersttherapie Schiene	41
Abb. 14: Vergleich der AHI-Veränderung Säulendiagramm	42
Abb. 15: AHI-Veränderung Boxplots	43
Abb. 16: AHI-Veränderung unter Schienentherapie (KN = Kontrollnacht)	44
Abb. 17: AHI-Veränderung unter CPAP-Therapie (KN = Kontrollnacht)	44
Abb. 18: Boxplots der Schlafeffizienz unter jeweiliger Therapie	47
Abb. 19: Vergleich der AHI-Veränderung bei Probanden mit mildem OSAS	49
Abb. 20: Vergleich der AHI-Veränderung bei Probanden mit moderatem OSAS	50
Abb. 21: Vergleich der AHI-Veränderung bei Probanden mit schwerem OSAS	51
Abb. 22: Veränderung der Sauerstoffsättigung (SaO <sub>2</sub> ) unter Schienentherapie	54
Abb. 23: Veränderung der Sauerstoffsättigung (SaO <sub>2</sub> ) unter CPAP-Therapie	55
Abb. 24: Korrelationskurve Alter und AHI unter Schienentherapie	58
Abb. 25: Korrelationskurven Alter und AHI unter CPAP-Therapie	58
Abb. 26: Gründe für einen Studienausschluss	63
Abb. 27: Therapieabbruch im Zusammenhang mit CPAP	64
Abb. 28: Drop-outs aufgrund von UAW	65
Abb. 29: Übersicht der Responder für verschiedene Responderdefinitionen	70
Abb. 30: Veränderung von Schlafeffizienz und Wake after sleep onset time	71
Abb. 31: AHI-Veränderung unter Somnodent®-Therapie nach Schweregrad	73
Abb. 32: Responder in % unter Somnodent®-Therapie für verschiedene Schweregrade des OSAS	74



## Literaturverzeichnis:

- (1) Mayer G., Fietze I., Fischer J., Penzel T., Riemann D., Rodenbeck A., Sitter H., Teschler H.: S3-Leitlinie – Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2000; 13: 4–160.
- (2) Young T., Palta M., Dempsey J., Skatrud J., Weber S., Badr S.: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993; 328: 1230–1235.
- (3) Ohayon M. M., Smirne S.: Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Medicine* 2002; 3: 115–120.
- (4) Ferrara M., Gennaro L.: How much sleep do we need?, *Sleep Medicine 2001 Sleep Medicine Reviews*, Vol. 4, No. 2, 2001.
- (5) Baumann R.: *Physiologie des Schlafes und Klinik der Schlaftherapie*. Berlin 1953; 1–51.
- (6) Berger M., Riemann D., Steiger A.: *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Heidelberg, New York 1992; 1–35.
- (7) Kryger M., Roth T., Dement W.: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia 2011; 16–21.
- (8) Berger M., Riemann D., Steiger A.: *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Heidelberg, New York 1992; 36–38.
- (9) Kryger M., Roth T., Dement W.: *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia 2011; 1141–1231.
- (10) Berger M., Riemann D., Steiger A.: *Handbuch des normalen und gestörten Schlafs*. Heidelberg, New York 1992; 268–271.
- (11) Stoohs R., Riccardo A.: Widerstandssyndrom der oberen Atemwege. *Dtsch Arztebl* 2007; 104(12): A-784 / B-689 / C-663.
- (12) Peppard P., Young T., Barnet J., Ralita M., Hagen E., Hla K.: Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. May 1, 2013; 177(9): 1006–1014.
- (13) Dempsey J., Xie A., Patz D., Wang D.: Physiology in Medicine: Obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment – considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Jan 1;116(1):3-12. DOI: 10.1152/jappphysiol.01054.2013. Epub 2013 Nov 7
- (14) Hader C., Sanner B., Rasche K.: Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom – Diagnostik. *Dtsch med Wochenschr* 2004; 129(11): 566–569.
- (15) Buck D., Diefenbach K., Penzel T., Malzahn U., Roots I., Fietze I.: Genetic polymorphisms in endothelin-receptor-subtype-a-gene as susceptibility factor for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 2010; 11(2): 213–217.



- (16) Amra B., Dorali R., Mortazavi S., Golshan M., Farajzadegan Z., Fietze I., Penzel T.: Sleep apnea symptoms and accident risk factors in Persian commercial vehicle drivers. *Sleep Breath.* 2012 Mar;16(1): 187–191. DOI: 10.1007/s11325-010-0473-x. Epub 2011 Jan 6.
- (17) Amra B., Farajzadegan Z., Golshan M., Fietze I., Penzel T.: Prevalence of sleep apnea-related symptoms in a Persian population. *Sleep and Breathing* vol. 15 issue 3 September 2011; 425–429.
- (18) Konecny T., Kara T., Somers V.: Obstructive Sleep Apnea and Hypertension: An Update. *Hypertension* 2014; 63: 203–209.
- (19) Kirkness J., Schwartz A., Schneider H., Punjabi N., Maly J., Laffan A., McGinley B., Magnuson T., Schweitzer M., Smith P., Patil S.: Contribution of male sex, age, and obesity to mechanical instability of the upper airway during sleep. *J Appl Physiol.* Jun 2008; 104(6): 1618–1624.
- (20) West S., Nicoll D., Stradling J.: Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax.* Nov 2006; 61(11): 945–950.
- (21) Punjabi N. M., Sorkin J. D., Katznel L. I. et al.: Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 677–682.
- (22) Winreich G., Wessendorf T., Erdmann T., Moebus S., Dragano N., Lehmann N., Stang A., Roggenbuck U., Bauer M., Jöckel KH., Erbel R., Teschler H., Möhlenkamp S.: Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis* 2013 Dec; 231(2): 191–197. DOI:10.1016/j.atherosclerosis.2013.09.011. Epub 2013 Sep 24.
- (23) Penzel T., Sogorski S., Zelmer J., Fietze I., Vogtmann T., Baumann G., Schöbel C.: Schlafbezogene Atmungsstörungen und Vorhofflimmern. *Herzschrittmachertherapie + Elektrophysiologie.* March 2012, Volume 23, Issue 1; 14–21.
- (24) Mehra R., Benjamin E., Shahar E., Gottlieb D., Nawabit R., Kirchner H., Sahadevan J., Redline S.: Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006.
- (25) Jun J., Polotsky V.: Sleep disordered breathing and metabolic effects: evidence from animal models. *Sleep Med Clin.* Jun 2007; 2(2): 263–277.
- (26) Sharar E., Whitney C., Redline S., Lee E., Newman A., Nieto F., O'Connor G., Boland L., Schwartz J., Samet J.: Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001 Jan;163(1): 19–25.
- (27) Schwartz A., Patil S., Laffan A., Polotsky V., Schneider H., Smith P.: Obesity and Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* Feb 15, 2008; 5(2): 185–192.

- (28) Calvin A., Somers V.: Obstructive sleep apnea and risk of stroke: time for a trial. *Nature clinical practice. Cardiovascular medicine* 2009; 6(2): 90–91.
- (29) Marshall N., Wong K., Liu P., Cullen S., Knudman M., Grunstein R.: Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 Aug; 31(8): 1079–1085.
- (30) Schläfke M. E., Schäfer T.: „Physiologie des Schlafes“, in: *Update Schlafmedizin* 2003; 1–3.
- (31) Lofaso F., Coste A., Gilain L., Guilleminault A., Goldenberg F.: Sleep fragmentation as a risk factor for hypertension in middle-aged nonapneic snorers. *Chest* 109, 1996; 896–900.
- (32) Balfors M., Franklin K.: Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med* 150, 1994; 1587–1591.
- (33) Duchna H., Guilleminault C., Stoohs R., Orth M., Schlutze-Werninghaus G., Rasche K.: Gefäßreagibilität bei obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom. *Atemw.-Lungenkrankheiten* 2001; 27: 557–563.
- (34) Duchna H.: Schlafbezogene Atmungsstörungen – Neuauflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-2) der American Academy of Sleep Medicine (AASMM). *Pneumologie* 2006; 60: 568–575.
- (35) Heenaghan C., Chua C.-P., Garvey J., Chazal P., Shouldice R., Boyle P., McNicholas W.: A Portable Automated Assessment Tool for Sleep Apnea Using a Combined Holter-Oximeter. *Sleep*. 2008 Oct; 31(10): 1432–1439.
- (36) Ayappa I., Norman R., Seelall V., Rapoport D.: Validation of a Self-Applied Unattended Monitor for Sleep Disordered Breathing. *J Clin Sleep Med*. 2008 Feb 15; 4(1): 26–37.
- (37) Viner S., Szalai J., Hoffstein V.: Are History and Physical Examination a Good Screening Test for Sleep Apnea? *Ann Intern Med*. 1991 Sep 1; 115(5): 356–359.
- (38) Böhning N., Zucchini W., Hörstmeier O., Böhning W., Fietze I.: Sensitivity and specificity of telemedicine-based long-term pulse-oximetry in comparison with cardiorespiratory polygraphy and polysomnography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Telemed Telecare*. 2011; 17(1): 15–19. DOI: 10.1258/jtt.2010.100205. Epub 2010 Oct 19.
- (39) Penzel T., Blau A., Garcia C., Schöbel C., Sebert M., Baumann G., Fietze I.: Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen mittels portablen Verfahren. *Pneumologie* 2013; 67(02): 112–117.
- (40) Iber C., Ancoli-Israel S., Chesson A., Quan S. F.: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 1st ed.: Westchester, Illinois; American Academy of Sleep Medicine, 2007.

- (41) Glos M., Romberg D., Fietze I., Penzel T.: Heart Rate and Systolic Blood Pressure Variability Before and During Obstructive Sleep Apnea Episodes. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc.* 2007; 2007: 263–266.
- (42) Penzel T., Kantelhardt J.W., Bunde A., Zschiegner S., Becker H. F., Vogelmeier C.: Herzfrequenzvariabilität im Schlaf untersucht mit der trendbereinigenden Fluktuations-Analyse und der Spektralanalyse. *Pneumologie* 2004; 58–66. DOI: 10.1055/s-2004-828904
- (43) Penzel T., Riedl M., Gapelyuk A., Suhrbier A., Bretthauer G., Malberg H., Schöbel C., Fietze I., Heitmann J., Kurths J., Wessel N.: Effect of CPAP therapy on daytime cardiovascular regulations in patients with obstructive sleep apnea. *Comput Biol Med.* 2012 Mar; 42(3): 328–334. DOI: 10.1016/j.combiomed.2011.09.001. Epub 2011 Sep 21.
- (44) Stasche N., Lüer-Gröel B., Schmidt H., Bärman M.: Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen mit positiven Atemwegsdruck. *HNO* January 2006, Volume 54, Issue 1; 25–34.
- (45) Fietze I., Glos M., Moebus I., Witt C., Penzel T., Baumann G.: Automatic Pressure Titration with APAP Is as effective as manual titration with CPAP in patients with Obstructive sleep apnea. *Respiration.* 2007; 74(3): 279–286. Epub 2007 Feb 23.
- (46) Martinez-Garcia M.-A., Capote F., Campos-Rodriguez F., Lloberes P., Josefa Diaz de Atauri M., Somoza M., Masa J., Gonzalez M., Sacristan L., Barbé F., Durán-Cantolla J., Aizpuru F., Manas E., Barreiro B., Mosteiro M., Cebrian J., Pena M., Garcia-rio F., Maimó A., Zapater Jordi, Hernández C., SanMarti N., Nintserrat J.: Effect of CPAP on Blood Pressure in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Resistant Hypertension. *JAMA.* 2013 Dec 11; 310(22): 2407–2415. DOI: 10.1001/jama.2013.281250.
- (47) Fietze I., Romberg D., Glos M., Endres S., Theres H., Witt C., Somers V.: Effects of positive-pressure ventilation on the spontaneous baroreflex in healthy subjects. *J Appl Physiol* (1985). 2004 Mar; 96(3): 1155–1160. Epub 2003 Nov 7.
- (48) Schlosser B., Walther J., Rasche K., Bauer T., Orth M., Zeeuw J., Schlutze-Werninghaus G., Duchna H.-W.: Verbesserung der kardiopulmonalen Leistungsfähigkeit bei Patienten mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom unter CPAP-Langzeittherapie. *Medizinische Klinik* February 2006, Volume 101, Issue 2; 107–113.
- (49) Stasche N.: Update: Therapie des Schlafapnoe-Syndroms mit positivem Atemwegsdruck. *HNO* November 2008, Volume 56, Issue 11; 1105–1111.
- (50) Stasche N.: Differenzierte Anwendung von positivem Atemwegsdruck (positive airway pressure, PAP) bei schlafbezogenen Atmungsstörungen mit Obstruktion der oberen Atemwege. *Laryngo-Rhino-Otol* 2006; 85: 47–71. DOI: 10.1055/s-2006-925156.
- (51) Meslier N., Lebrun T., Grillier-Lanoir, Rolland N., Hendrick C., Saily J-C, Racineux J.-L.: A French survey of 3225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J.* 1998 Jul; 12(1): 185–192.

- (52) Randerrath W., Bauer M., Blau A., Fietze I., Galetke W., Hein H., Maurer J. T., Orth M., Rasche K., Rühle K.-H., Sanner B., Stuck B. A., Verse T.: Gibt es Alternativen zum nCPAP-Verfahren in der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms? *Pneumologie* 2007, Jul; 61(7): 458–466. Epub 2007 May 31.
- (53) Kim Y.-K., Kim J.-W., Yoon I.-Y., Rhee C. Lee C., Yun P.-Y.: Influencing factors on the effect of mandibular advancement device in obstructive sleep apnea patients: analysis on cephalometric and polysomnographic parameters. *Sleep Breath.* 2014 May;18(2): 305–311. DOI: 10.1007/s11325-013-0885-5. Epub 2013 Aug 9.
- (54) Ahrens A., McGrath C, Hägg U.: A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod.* 2011 Jun; 33(3): 318–324. DOI: 10.1093/ejo/cjq079. Epub 2011 Jan 13.
- (55) He J., Kryger M. H., Zorick F. J., Conway W., Roth T.: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest.* 1988 Jul; 94(1): 9–14.
- (56) Engleman H. M., Martin S. E., Deary I. J., Douglas N. J.: Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Lancet.* 1994 Mar 5; 343(8897): 572–575.
- (57) Hein H.: CPAP-Therapietreue bei obstruktivem Schlafapnoesyndrom. *Atemwegs- und Lungenkrankheiten* 2002; 28(3): 127.
- (58) Loube M. D. I., Strauss A. M.: Survey of oral appliances practice among dentists treating obstructive sleep apnea patients. *Chest.* 1997 Feb; 111(2): 382–386.
- (59) Ferguson K. A., Ono T., Lowe A. A. al-Majed S., Love L. L., Fleetham J. A.: A short-term controlled trial of an adjustable oral appliance for the treatment of mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 1997 Apr; 52(4): 362–368.
- (60) Aarab G., Lobbezoo F., Heymans M., Hamburger H., Naeije M.: Long-Term Follow-Up of a Randomized Controlled Trial of Oral Appliance Therapy in Obstructive Sleep Apnea. *Respiration.* 2011; 82(2): 162–168. DOI: 10.1159/000324580. Epub 2011 Mar 31.
- (61) Sutherland K., Cistulli P.: Mandibular advancement splints for the treatment of sleep apnoea syndrome. *Swiss Med Wkly.* 2011 Sep 28; 141:w13276. DOI: 10.4414/smw.2011.13276.
- (62) Lam B., Sam K., Mok W., Cheung M. T., Fong D., Lam J., Lam D., Yam L.: Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007; 62: 354–359.
- (63) Phillips C., Grunstein R., Darendeliler M., Mihailidou A., Srinivasan V., Yee B., Marks G., Cistulli P.: Health Outcomes of Continuous Positive Airway Pressure versus Oral appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2013 Vol. 187, Iss. 8, Apr 15; 879–887.

- (64) Friedman M., Shnowske K., Hamilton C., Samuelson C., Hirsch M., Pott T., Yalamanchali S.: Mandibular Advancement for Obstructive Sleep Apnea Relating Outcomes to Anatomy. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg.* 2014 Jan; 140(1): 46–51. DOI: 10.1001/jamaoto.2013.5746.
- (65) Ferguson K., Ono T., Lowe A., Keenan S., Fleetham J.: A Randomized Crossover Study of an Oral Appliance vs Nasal-Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Mild-Moderate Obstructive Sleep Apnea. *CHEST* 1996; 109: 1269–1275.
- (66) El-Solh A., Moitheennazima B., Akinnusi M., Churder P., Lafornera A.: Combined oral appliance and positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep Breath* (2011) 15: 203–208.
- (67) Ghazal A., Jonas I., Rose E.: Dental Side Effects of Mandibular Advancement Appliances – A 2-year Follow-up. *J Orofac Orthop.* 2008 Nov;69(6): 437–447. DOI: 10.1007/s00056-008-0811-9. Epub 2008 Nov 11.8
- (68) Ahrens A., McGrath C., Hägg U.: A systematic review of the efficacy of oral appliance design in the management of obstructive sleep apnoea. *European Journal of Orthodontics* 33 (2011); 318–324.
- (69) Trzepizur W., Gagnadoux F., Abraham P., Rousseau P., Meslier N., Saumet J.-L., Racineux J.-L.: Microvascular endothelial function in obstructive sleep apnea: Impact of continuous positive airway pressure and mandibular advancement. *Sleep Med.* 2009 Aug; 10(7): 746–752. DOI: 10.1016/j.sleep.2008.06.013. Epub 2009 Jan 14.
- (70) Lee C., Kim J.-W., Lee H., Yun P.-Y., Kim D.-Y., Seo B. Yoom I.-Y., Mo J.-H.: An Investigation of Upper Airway Changes Associated With Mandibular Advancement Device Using Sleep Videofluoroscopy in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009 Sep; 135(9): 910–914. DOI: 10.1001/archoto.2009.112.
- (71) Vanderveken O., Devolder A., Marklund M., Boudewyns A., Braem M., Okkerse W., Verbraecken J., Franklin K., De Backer W., Van de Heyning P.: Comparison of a Custom-made and a Thermoplastic Oral Appliance for the Treatment of Mild Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008 Jul 15; 178(2): 197–202. Epub 2007 Aug 2.
- (72) Hou H. M., Sam K., Hägg U., Rabie A. B. M., Bendeus M., Yam L. Y. C., Ip M. S.: Long-term Dentofacial Changes in Chinese Obstructive Sleep Apnea Patients after Treatment with a Mandibular Advancement Device. *Angle Orthod.* 2006 May; 76(3): 432–440.
- (73) Ngiam J., Balasubramaniam R., Darendeliler M. A., Cheng A. T., Waters K., Sullivan C. E.: Clinical guidelines for oral appliance therapy in the treatment of snoring and obstructive sleep apnoea. *Aust Dent J.* 2013 Dec; 58(4): 408–419. DOI: 10.1111/adj.12111.

- (74) Rose E., Germann M., Sorichter S., Jonas I.: Case control Study in the Treatment of Obstructive Sleep-Disordered Breathing with a Mandibular Protrusive Appliance. *J Orofac Orthop.* 2004 Nov; 65(6): 489–500.
- (75) Perez C., Leeuw R. Okeson J. P., Carlson C. R., Li H.-F., Bush H. M., Falace D. A.: The incidence and prevalence of temporomandibular disorders and posterior open bite in patients receiving mandibular advancement device therapy for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2013 Mar; 17(1): 323–332. DOI: 10.1007/s11325-012-0695-1. Epub 2012 Apr 4.
- (76) Petit F. X., Bettega P., Bettega G., Sadek. H., Raphael B., Levy P.: Mandibular advancement devices: rate of contraindications in 100 consecutive obstructive sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Aug 1; 166(3): 274–278.
- (77) Sher A. E., Schechtman K. B.: The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 1996 Feb; 19(2): 156–177.
- (78) Littner M., Kushida C. A. Hartse K., Anderson W. M., Davila D., Johnson S. F., Wise M. S., Hirshkowitz M, Woodson B. T.: Practice parameters for the use of laser-assisted uvulopalatoplasty: an update for 2000. *Sleep.* 2001 Aug 1; 24(5): 603–619.
- (79) Conradt R., Hochban W., Heitmann J., Brandenburg U., Cassel W., Penzel T., Peter J. H.: Sleep fragmentation and daytime vivalance in patients with OSA treated by surgical maxillomandibular advancement compared to CPAP therapy. *J Sleep Res.* 1998 Sep; 7(3): 217–223.
- (80) Gerbino G., Bianchi F.A., Verzé L., Ramieri G.: Soft tissue changes after maxilla-mandibular advancement in OSAS patients: A three-dimensional study. *J Craniomaxillofac Surg.* 2014 Jan; 42(1): 66–72. DOI: 10.1016/j.jcms.2013.02.004. Epub 2013 Mar 19.
- (81) Verse T., Bodlay R., de la Chaux R., Dreher A., Heiser C., Herzog M., Hohenhorst W., Hörmann K., Kaschke O., Kühnel T., Mahl N., Maurer J. T., Pirsig W., Rohde K., Sauter A., Schedler M., Siegert R., Steffen A., Stuck B. A.: Leitlinie: Therapie der obstruktiven Schlafapnoe des Erwachsenen. *HNO.* 2009 Nov; 57(11): 1136–1156. DOI: 10.1007/s00106-009-2013-1.
- (82) Randerath W. J., Verbraecken J., Andreas S., Bettega G., Boudewyns A., Hamans E., Jalbert F., Paoli J. R., Sanner C., Smith I., Stuck B. A. Lacassagne L., Marklund M., Maurer J. T., Pepin J. L., Valipour A., Verse T., Fietze I.: Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2011 May; 37(5): 1000–1028. DOI: 10.1183/09031936.00099710. Epub 2011 Mar 15.
- (83) Smith I., Lasserson T., Wright J.: Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 May 31; 5:CD003002. DOI: 10.1002/14651858.CD003002.pub3.

- (84) Ha S. C. N., Hirai H. W., Tsoi K.: Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: A metaanalysis of randomized trials. *Sleep Medicine Reviews* 2014.
- (85) Cartwright R. D.: Effect of sleep position on sleep apnea severity. *SLEEP* 1984 7(2); 110–114.
- (86) Lee C.-H., Jin Jung H., Hyun Lee W., Seo Rhee C., Yoon I.-Y., Yun P.-Y., Kim J.-W.: The Effect of Positional Dependency on Outcomes of Treatment With a Mandibular Advancement Device. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2012 May; 138(5): 479–483. DOI: 10.1001/archoto.2012.452.
- (87) Clark G. T., Blumfeld I., Yoffe N., Peled E., Lavie P.: A Crossover Study Comparing the Efficacy of Continuous Positive Airway Pressure With Anterior Mandibular Positioning Devices on Patients With Obstructive Sleep Apnea. *CHEST* 1996; 109: 1477–1483.
- (88) Engleman H. M., McDonald J. P., Graham D., Lello G. E., Klingshott R. N., Coleman E. L., Mackay T. W., Douglas N. J.: Randomized Crossover Trial of Two Treatments for Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, Vol. 166; 855–859.
- (89) Barnes M., McEvoy R. D., Banks S., Tarquinio N., Murray C. G., Vowles N., Pierce R. J.: Efficacy of Positive Airway Pressure and Oral Appliance in Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2004, Vol. 170; 656–664.
- (90) Randerath W. J., Heise M., Hinz R., Ruehle K.-H.: An Individually Adjustable Oral Appliance vs Continuous Positive Airway Pressure in Mild-to-Moderate Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *CHEST* 2002; 122: 569–575.
- (91) Tan Y. K., L'Estrange P. R., Luo A.-M., Smith C., Grant H. R., Simonds A. K., Spiro S. G., Battagel J. M.: Mandibular advancement splints and continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnoea: a randomized cross-over trial. *European Journal of Orthodontics* 2002, 24; 239–249.
- (92) Gagnadoux F., Fleury B., Vielle B., Pételle B., Meslier N., N'Guyen X. L., Trezepizur W., Racineux J. L.: Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009, 34; 914–920.
- (93) Naismith S. L., Winter V. R., Hickie I. B., Cistulli P. A.: Effect of Oral Appliance Therapy on Neurobehavioral Functioning in Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial *JCSM* 2005; 1(4): 374–380.
- (94) Gotsopoulos H., Kelly J. J., Cistulli P. A.: Oral Appliance Therapy Reduces Blood Pressure in Obstructive Sleep Apnea: a Randomized, Controlled Trial. *Sleep.* 2004 Aug 1; 27(5): 934–941.

- (95) Kabisch M., Ruckes C., Seibert-Grafe M., Blettner M.: Randomized controlled trials: part 17 of a series on evaluation of scientific publications. *Dtsch Arztebl Int* 2011; 108(39): 663–668. DOI: 10.3238/arztebl.2011.0663
- (96) Lim J., Lasserson T. J., Fleetham J., Wright J. J.: Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006, Issue 1. Art. No.: CD004435. DOI: 10.1002/14651858.CD004435.pub3.
- (97) Vanderveken M., Dieltjens M., Wouters K., De Backer W. A., Ban de Heyning P. H., Braem M. J.: Objective measurement of compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing *Thorax* 2013; 68: 91–96.
- (98) Lettieri C. J., Paolino N., Eliasson A. H., Shah A. A., Holley A. B.: Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2011 Oct 15; 7(5): 439–445. DOI: 10.5664/JCSM.1300.
- (99) Pirklbauer K., Russmueller G., Stiebellehner L., Nell C., Sinko K., Millesi G., Klug C.: Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011 Jun; 69(6): 165–176. DOI: 10.1016/j.joms.2011.01.038.
- (100) Mehta A., Qian J., Petocz P., Darendeliler M. A., Cistulli P. A.: A randomized, controlled study of a mandibular advancement splint for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 May; 163(6): 1457–1461.
- (101) Henke K. G., Frantz D. E., Kuna S. T.: An oral elastic mandibular advancement device for obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000 Feb; 161(2 Pt 1): 420–425.
- (102) Tsuiki S., Lowe A. A., Almeida F. R., Fleetham J. A.: Effects of an anteriorly titrated mandibular position on awake airway and obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2004 May; 125(5): 548–555.
- (103) Tsai W. H., Vazquez J. C., Oshima T., Dort L., Roycroft B., Lowe A. A., Hajduk E., Remmers J. E.: Remotely controlled mandibular positioner predicts efficacy of oral appliances in sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Aug 15; 170(4): 366–370. Epub 2004 Apr 22.



## Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Georg Nitzsche, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: Effektivität einer Protrusionsschientherapie im Vergleich zur Standard-CPAP-Therapie selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung (siehe „Uniform Requirements for Manuscripts (URM)“ des ICMJE - [www.icmje.org](http://www.icmje.org)) kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) entsprechen den URM (s.o.) und werden von mir verantwortet.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§156,161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

---

Unterschrift

## **Curriculum Vitae**

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

## **Danksagung**

Mein besonderer Dank gilt all denjenigen, die zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen haben.

Vor allen Dingen bedanke ich mich bei Herrn Prof. Dr. med. Ingo Fietze und Prof. Dr. rer. physiol. Thomas Penzel für die Bereitstellung der interessanten Thematik, die kontinuierliche Unterstützung und die Betreuung während der Erstellung dieser Arbeit.

Weiterhin bedanke ich mich bei Dipl.-Ing. Martin Gloss, der mir stets bei technischen Fragen zur Seite stand. Zudem gilt mein herzlicher Dank Frau Dipl.-Psych. Sandra Zimmermann, die mich bei der statistischen Auswertung der Arbeit unterstützte.

Meinen wissenschaftlichen Kollegen der Advanced Sleep Research GmbH sowie den Mitarbeitern des interdisziplinären schlafmedizinischen Zentrums der Charité danke ich vor allem für die Durchführung und Auswertungen der Polysomnografien.

Zudem geht mein Dank an die zahnärztliche Arbeitsgruppe um Stefanie Rautengarten, die mit sehr viel Tatkraft die Abformung der Protrusionsschienen, die Randomisierung, die dentalen Kontrollen und Nachsorgeuntersuchungen der Probanden übernahm.

Nicht minder strapaziös waren die vergangenen Jahre für meine Freundin und meine Freunde, die in allen Phasen der Arbeit für mich da waren und maßgeblich zu dem jetzigen Ergebnis beigetragen haben. Ihnen gilt mein besonderer Dank.

Eine herausragende Stellung nehmen meine Eltern Silke und Reiner Nitzsche sowie meine Großeltern ein. Für Ihre kontinuierliche Unterstützung, Ihren Rückhalt und Ihre Fürsorge bedanke ich mich außerordentlich.