

Aus dem CharitéCentrum Innere Medizin und Dermatologie,
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

**Die Bedeutung der Pharyngometrie für die
Phänotypisierung und personalisierte Medizin im Rahmen
der obstruktiven Schlafapnoe**

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Lehmann (geb. Schwarz)

aus Hagenow

Datum der Promotion: 17.09.2021

Vorwort bei Übernahme bereits veröffentlichter Ergebnisse

Diese Dissertation entstand aus der Fortführung einer Hausarbeit im Modul wissenschaftliches Arbeiten (WS 12/13). Die Ergebnisse der Hausarbeit wurden in einer deutschen Fachzeitschrift veröffentlicht (L. Schwarz et al. „Pharyngometrie: Quantifizierung der Morphologie der oberen Atemwege bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe“, Atemwegs- und Lungenkrankheiten 2013). An die Hausarbeit schloss sich eine Studie der Firma Philips an. Deren Ergebnisse wurden in einer deutschen Fachzeitschrift (L. Schwarz et al. „Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas“, Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin 2014) und in einem Kongressband veröffentlicht (T. Penzel et al. „Development of methods for sleep disordered breathing to identify phenotypes“, Conference proceedings – IEEE EMBS 2017). Inhalte beider Veröffentlichungen sind in der vorliegenden weiterführenden Dissertation enthalten.

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	5
Tabellenverzeichnis	6
Abstracts	7
Einleitung	10
Bedeutung der Schlafmedizin	10
Obstruktive Schlafapnoe (OSA): Definition, Pathogenese, Klinik, Risiken	10
Epidemiologische Bedeutung der OSA	11
Diagnostik der OSA: Polysomnographie (PSG) und Polygraphie (PG)	12
Die Problematik des Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI)	13
Phänotyp gestern und heute	13
Anatomische Parameter zur Diagnostik der OSA: äußere und innere Umfänge	14
Äußere Parameter: Bedeutung von Hals-, Bauch- und Hüftumfang, Hip-Waist-Ratio und Body-Mass-Index	14
Innere Parameter: Bedeutung des modifizierten Mallampati Scores (MMS), der Pharyngometrie und Magnetresonanztomographie (MRT)	15
Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe	17
Bedeutung der Pharyngometrie bei der Entwicklung des Behandlungskonzeptes der OSA	17
Zusammenfassung und Schlussfolgerung	18
Hypothesen	19
Methodik	20
Untersuchte Probanden	20

Allgemeine Methoden: PG und PSG sowie äußere Parameter	21
Spezielle Methoden: Innere Umfänge	22
Studienablauf	25
Statistische Methoden	27
Ergebnisse	29
Allgemeine Charakteristika der Probanden	29
Bland-Altman-Analyse PSG/PG	30
Ergebnisse der Pharyngometrie und statistische Betrachtung	31
Untersuchung der Lageabhängigkeit	35
Berechnung eines Cut-Off-Wertes für den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE)	37
Der modifizierte Mallampati Score	38
Ergebnisse der Magnetresonanztomographie und statistische Betrachtung	40
Äußere Umfänge und statistische Betrachtung	43
Zusammenfassung	46
Schlussfolgerung	47
Diskussion	48
Interpretation der Ergebnisse	48
Stärken und Schwächen	51
Stärken	51
Schwächen	53
Neue diagnostische Ansätze	56
Ausbau der personalisierten Therapie	57

Schlussfolgerung	58
Literaturverzeichnis	62
Eidesstattliche Versicherung	76
Anteilerklärung über Mitwirkung bei der Bearbeitung des Forschungsthemas	77
Anteilerklärung über Mitwirkung bei der Erstellung der Publikationen	77
Lebenslauf	80
Publikationsliste	81
Danksagung	82

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Modifizierter Mallampati Score ohne Protrusion der Zunge	22
Abb. 2: Pharyngometer Setup	23
Abb. 3: MRT nativ in sagittaler Ebene	24
Abb. 4: MRT nativ in axialer Ebene	24
Abb. 5: Pharyngogramm	26
Abb. 6: Bland-Altman-Diagramm PSG / PG	31
Abb. 7: Streudiagramm mit Korrelation mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE) / Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	33
Abb. 8: Boxplots mittlerer Querschnitt im Sitzen bei Expiration (MØSE) und mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE) bei OSA mit BMI > und < 25 kg/m²	35
Abb. 9: ROC-Kurve mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE)	38
Abb. 10: Boxplots MØLE innerhalb der Mallampati-Gruppen	40
Abb. 11: Boxplots kleinster Querschnitt retropalatal Kontrollen vs. OSA	42
Abb. 12: Bland-Altman-Diagramm Pharyngometrie / MRT	43
Abb. 13: Streudiagramm mit Korrelation Halsumfang / AHI	45
Abb. 14: Streudiagramm mit Korrelation BMI / AHI	45
Abb. 15: Streudiagramm mit Korrelation Bauchumfang / AHI	45

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Charakteristika der Studienteilnehmer	29
Tab. 2: Ergebnisse der pharyngometrischen Untersuchungen und AHI	30
Tab. 3: Korrelationen zwischen pharyngometrischen Parametern und AHI	32
Tab. 4a und b: Ergebnisse der t-Tests pharyngometrischer Parameter in den verschiedenen Subgruppen	34
Tab. 5: Allgemeine Charakteristika der Studienteilnehmer, Einteilung nach Lageabhängigkeit	36
Tab. 6: Ergebnis der pharyngometrischen Untersuchung und AHI, Einteilung nach Lageabhängigkeit	36
Tab. 7: Korrelation MØLE und AHI in Rückenlage bzw. AHI gesamt	37
Tab. 8: Allgemeine Charakteristika und MØLE, Einteilung nach Mallampati-Gruppe	39
Tab. 9: Post-Hoc-Analyse MØLE innerhalb der Mallampati-Gruppen	39
Tab. 10: Allgemeine und spezielle Charakteristika bei Probanden der MRT-Gruppen	41
Tab. 11: Ergebnisse der MRT-Untersuchungen	41
Tab. 12: Ergebnisse der t-Tests, MRT-Querschnitte OSA / Kontrollen	41
Tab. 13: Ergebnisse äußere Umfänge und BMI	44
Tab. 14: Korrelation äußere Umfänge und AHI	44

Abstract

Hintergrund: Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) stellt eine heterogene Erkrankung dar, die mit der Erfassung des Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI) nur unzureichend abgebildet werden kann. Daher besteht ein großer Bedarf an der Erforschung neuer Prädiktoren und Entwicklung von Methoden zur Phänotypisierung der OSA.

Akustische Pharyngometrie erlaubt die geometrische Darstellung des Oropharynx in Form des Querschnittes sowie die Lokalisierung von Obstruktionen durch akustische Reflektionen.

In Bezug auf den anatomischen Aspekt der OSA-Pathogenese weist die Literatur auf eine Dysfunktion bei Übergewichtigen in Kontrast zu strukturellen Veränderungen des Pharynx bei Normalgewichtigen hin.

Weiterhin soll der diagnostische Wert innerer und äußerer Umfänge in Zusammenhang mit der obstruktiven Schlafapnoe evaluiert werden.

Patienten und Methoden: Diese prospektive klinische Studie untersucht 65 männliche Probanden, davon 31 OSA-Patienten und 34 gesunde Freiwillige. Während Expiration untersuchten wir den kleinsten und mittleren pharyngealen Querschnitt in sitzender und liegender Position. Der AHI wurde mittels Polygraphie oder Polysomnographie ermittelt. Wir erfassten zudem den BMI, Halsumfang, Bauchumfang und modifizierten Mallampati Score. Weiterhin führten wir MRT-Aufnahmen bei 16 Studienteilnehmern durch um die retropalatale Region zu untersuchen.

Ergebnisse: Durch Evaluierung des mittleren Querschnittes in liegender Position während Expiration fanden wir eine signifikante negative Korrelation von $r = -0,44$ ($p = 0,01$) mit dem AHI in der OSA-Gruppe sowie einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen OSA- und Kontrollgruppe im t-Test ($p < 0,05$). Die negative Korrelation war in der Gruppe der Nicht-Lageabhängigen OSA-Patienten noch ausgeprägter ($r = -0,67$, $p < 0,01$). Durch Evaluierung der sitzenden und liegenden Position konnten wir einen signifikant größeren Unterschied des pharyngealen Querschnittes bei den übergewichtigen OSA-Patienten ($p = 0,02$) ermitteln. Weiterhin fanden wir eine deutliche positive Korrelation zwischen dem AHI und dem Bauchumfang bzw. Halsumfang und BMI ($p < 0,001$). In Bezug auf die MRT-Aufnahmen zeigten wir einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte zwischen OSA- und Kontrollgruppe durch Evaluierung des kleinsten retropalatalen Querschnittes ($p = 0,04$).

Schlussfolgerung: Die Pharyngometrie ist eine nichtinvasive und schnelle Methode zur visuellen Evaluation des Pharynx. Es konnten Hinweise gefunden werden, dass die obstruktive Schlafapnoe bei übergewichtigen Patienten mit einer Dysfunktion im Vergleich zu strukturellen Veränderungen und Obstruktionen bei normalgewichtigen Probanden verbunden ist. Die Untersuchungen zeigten darüber hinaus, dass sowohl innere als auch äußere Umfänge wertvolle Variablen in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe darstellen. Die Pharyngometrie kann im Bereich des Screenings von Hochrisikopatienten als auch in der Therapieevaluation und Erforschung der OSA-Pathogenese Anwendung finden und so einen wertvollen Beitrag auf dem Weg zur personalisierten Medizin leisten.

Abstract

Background: Obstructive Sleep Apnoea (OSA) is a heterogeneous disease that is insufficiently represented by the Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Therefore there is a high demand to find new predictors and develop novel methods for the phenotyping of OSA. Acoustic pharyngometry allows the geometrical illustration of the oropharyngeal cavity in terms of cross-sectional area and to locate obstructions through acoustic reflection. Concerning the anatomical pathogenesis of OSA literature suggests dysfunction in overweight in contrast to structural change of the pharynx in normal weight patients. Furthermore we analysed the diagnostic value of in- and external circumferences.

Patients and Methods: This prospective clinical study evaluated 65 male subjects, including 31 OSA patients and 34 healthy volunteers. During expiration we investigated the smallest and mean pharyngeal cross section in seated and supine position. The AHI was determined by home-sleep testing or polysomnography. We also assessed the BMI, neck circumference, abdominal girth and Modified Mallampati Score. Furthermore we performed MRI scans in 16 study participants to assess the retropalatal region.

Results: By evaluating the mean cross section in supine position during expiration we found a significant negative correlation of $r = -0,44$ ($p = 0,01$) with the AHI in the OSA group as well as a significant difference of means between the OSA and the control group in the t-Test ($p < 0,05$). The negative correlation was even higher in the group of non-position-dependent OSA patients ($r = -0,67$, $p < 0,01$). By evaluating seated and supine position we were able to show a significantly greater variance of the cross-sectional area in overweight OSA patients ($p = 0,02$). We also found a significant positive correlation between the AHI and abdominal girth, neck and BMI respectively ($p < 0,001$). Concerning the MRI scans we showed that the retropalatal cross section was significantly smaller in the OSA group compared to contrals ($p = 0,04$).

Conclusion: Pharyngometry is a noninvasive and fast method for the visual evaluation of the pharynx. We found hints that obstructive sleep apnoea in overweight patients may be associated with dysfunction in contrast to a structural change in normal weight patients. Our investigation demonstrates that both in- and external circumferences are valuable variables in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. Pharyngometry can be applied in screening of high-risk patients as well as therapy evaluation and research on pathogenesis of OSA with the aim to contribute to a personalised medicine.

Einleitung

Bedeutung der Schlafmedizin

Die Schlafmedizin ist eine junge Disziplin, die in den vergangenen Jahren und Jahrzehnten im Zuge der sich rasant entwickelnden technologischen Möglichkeiten und des Anspruchs nach Selbstoptimierung an Bedeutung und Aufmerksamkeit gewonnen hat. So gibt es im Rahmen verschiedener Tracking-Apps mittlerweile unterschiedliche Möglichkeiten zur Aufzeichnung und Analyse des Schlafs (Ong und Gillespie 2016). Dieses Bewusstsein für schlafmedizinische Erkrankungen entstand über die vergangenen Jahre nicht nur in der Bevölkerung, sondern auch bei den medizinischen Fachdisziplinen. Zivilisationskrankheiten wie die Adipositas, welche häufig mit schlafbezogenen Atmungsstörungen einhergeht (Gelardi et al 2007) und auch das vermehrte Auftreten von Burnout und Depressionen, die nicht selten mit insomnischen Beschwerdebildern assoziiert sind (Ohayon et al 1998), verdeutlichen die Notwendigkeit einer Auseinandersetzung mit der Schlafmedizin. Neben diesen sekundären Störungen, welche sich auf eine organische, psychiatrische, neurologische oder internistische Ursache zurückführen lassen, wächst ebenfalls das Bewusstsein für die Relevanz primärer Schlafstörungen. Primäre Schlafstörungen wie Dyssomnien in Form von Ein- und Durchschlafstörungen sowie Hypersomnien und Störungen des Schlaf-Wach-Rhythmus sind, neben Parasomnien in Form des Somnambulismus, Pavor nocturnus und Alpträumen, heute als eigenständige Krankheitsbilder anerkannt (American Academy of Sleep Medicine 2014).

Obstruktive Schlafapnoe (OSA): Definition, Pathogenese, Klinik, Risiken

Innerhalb der International Classification of Sleep Disorders (ICSD) 3 gibt es eine Vielzahl schlafmedizinischer Diagnosen. Dabei werden sechs Hauptgruppen unterschieden: Insomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen, Hypersomnien, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen, Parasomnien und schlafbezogene Bewegungsstörungen (American Academy of Sleep Medicine 2014), wobei sich diese Studie mit den schlafbezogenen Atmungsstörungen, insbesondere mit der obstruktiven Schlafapnoe (OSA), befasst. Neben dieser werden noch zentrale Schlafapnoesyndrome sowie schlafbezogene Hypoventilations- bzw. Hypoxämiesyndrome unterschieden (American Academy of Sleep Medicine 2014). Anhand der ICSD3 gilt eine OSA als gesichert, wenn der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), ein Index zur Quantifizierung der

nächtlichen Atemereignisse, bei bestehender Tagessymptomatik über fünf pro Stunde liegt (American Academy of Sleep Medicine 2014). Je nach Höhe des AHI ergibt sich der Schweregrad der OSA: 5-15/h milde OSA, 15-30/h moderate OSA, >30/h schwere OSA (American Academy of Sleep Medicine 2014).

Aus pathophysiologischer Sicht folgt der Abnahme des endexpiratorischen Pharynx-Querschnitts eine Zunahme des negativen Atemwegsdrucks bei Inspiration mit anschließendem Kollaps und Obstruktion der oberen Atemwege (Horner 1996). Die Obstruktion tritt hierbei am häufigsten in der retropalatalen sowie retroglossalen Region auf, welche zusammen den Oropharynx bilden (Horner et al 1989). Zu den Hauptsymptomen zählen neben lautem, unregelmäßigem Schnarchen und Tagesmüdigkeit bzw. Tagesschläfrigkeit sowie Ein- und Durchschlafstörungen vor allem beobachtete nächtliche Atempausen (American Academy of Sleep Medicine Task Force 1999). Diese Symptome und mögliche Folgeerscheinungen im Sinne eines erhöhten kardiovaskulären Risikos stellen eine Beeinträchtigung der Lebensqualität und Patientengesundheit dar (Bradley und Floras 2009).

Epidemiologische Bedeutung der OSA

In den 80er und 90er Jahren erfolgten drei große epidemiologische Studien: Die Wisconsin Sleep Cohort Study (Young et al 1993), die Sleep Heart Health Study (Quan et al 1997) und die Penn State Cohort Study (Bixler et al 2001), welche die Prävalenz einer zumindest milden obstruktiven Schlafapnoe bei 6,5-9% in der weiblichen und 17-31% in der männlichen Bevölkerung einordneten (Young et al 1993; Bixler 2001). Diese Zahlen wurden zwischenzeitlich auf 17% bei den Frauen und 34% bei den Männern angepasst (Peppard et al 2013). In der HypnoLaus Studie, welche von 2009 bis 2013 in Lausanne (Schweiz) durchgeführt wurde, zeigte sich ein mindestens mittelschwerer Befund bei 23,4% der Frauen und 49,7% der Männer (Heinzer et al 2015). Eine aktuelle Studie, die die weltweite Prävalenz untersucht, legte eine obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI von >5/h bei nahezu einer Milliarde Menschen nahe, 45% hiervon laut aktueller Definition mit einer behandlungsbedürftigen moderaten bis schweren Schlafapnoe (Benjafield et al 2019).

Eine Unterform stellt die lageabhängige Schlafapnoe dar, die in Rückenlage von klinischer Relevanz ist und 56% der OSA Patienten betrifft (Ravesloot et al 2013).

Anhand dieser Daten lässt sich ein steigender Bedarf an der Entwicklung einfacher diagnostischer Verfahren aufzeigen.

Diagnostik der OSA: Polysomnographie (PSG) und Polygraphie (PG)

Neben allgemeinen Schlaf-Tracking-Apps (Ong und Gillespie 2016) gibt es zunehmend Anstrengungen, das Smartphone auch im Bereich des OSA-Screenings einzusetzen (Sands und Owens 2014; Sands et al 2016; Nakano et al 2014). Nichtsdestotrotz stellt den Goldstandard in der Diagnostik der OSA nach der Anamnese, Durchführung validierter Fragebögen (Johns 1991) und klinischen Untersuchung weiterhin die kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) mit der Ermittlung des AHI im Schlaflabor dar (Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung 2004). Alternativ kann nach aktuellen Richtlinien (Qaseem et al 2014) die ambulante Polygraphie (PG) erfolgen (Collop et al 2007), wobei die derzeitig verfügbaren Geräte nach dem SCOPER-System (Sleep, Cardiovascular, Oximetry, Position, Effort, Respiratory) eingeteilt werden (Collop et al 2011). Bei der Polygraphie kommt es zur Erfassung von Elektrokardiogramm, Sauerstoffsättigung im Blut via Pulsoxymetrie, Atemfluss an Mund und/oder Nase, Atemexkursion und Körperlage. Bei der Polysomnographie erfolgt zudem die Ableitung von Elektroencephalogramm, Elektromyogramm an Kinn und Beinen, Elektroofokulogramm sowie einer Videoaufzeichnung. Eine Apnoe wird mit einer Reduktion des Luftflusses an Nase und Mund um mindestens 90% für mindestens 10 Sekunden, eine Hypopnoe mit einer Reduktion des Flows oder der thorakoabdominalen Atemexkursion um mindestens 50% für mindestens 10 Sekunden und Beendigung des Ereignisses mit einem Sauerstoffabfall um 3% und/oder durch Arousal definiert. Eine Atempause wird bei respiratorischer Anstrengung der Atemmuskulatur als obstruktiv klassifiziert (Iber et al 2007).

Zur Definition der lageabhängigen Schlafapnoe stehen mehrere Varianten zur Verfügung. Nach Cartwright (1984) ist die Diagnose bestätigt, sobald ein Unterschied von 50% zwischen AHI in Rücken- und Seitenlage vorliegt (in Rückenlage prädominierende OSA). Mador et al (2005) und Permut et al (2010) schlugen eine Erweiterung dieses Kriteriums um einen AHI in Seitenlage unter 5/h vor (isolierte OSA in Rückenlage).

Diese Verfahren sind valide, aber mitunter aufwändige Methoden, welche bei Patienten mit hoher klinischer Wahrscheinlichkeit für Schlafapnoe zur Anwendung kommen. Aufgrund der umfangreichen Verkabelung sind sie zudem mit einigen Unannehmlichkeiten für den Patienten verbunden. Dazu müssen häufig lange Wartezeiten in Kauf genommen werden.

Die Problematik des Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI)

Den AHI zeichnet eine hohe Sensitivität bei niedriger Spezifität aus (Pevernagie et al 2020). So erweckt die hohe Prävalenz einer zumindest moderaten obstruktiven Schlafapnoe in der Studie von Heinzer et al (2015) von fast 50% Zweifel an der Notwendigkeit einer Behandlung aller, insbesondere jedoch asymptomatischer Patienten (Penzel et al 2017). Nachdem zunächst gezeigt werden konnte, dass die nächtliche Überdrucktherapie ein erhöhtes kardiovaskuläres Risiko bei moderater bis schwerer OSA reduziert (Buchner et al 2007), erbrachte eine neuere Studie von McEvoy et al (2016) keinen positiven Effekt dieser Therapie auf das kardiovaskuläre Outcome von Patienten, welche lediglich anhand des AHI diagnostiziert wurden. Neben einer schlechten Compliance weniger symptomatischer Patienten (McEvoy et al 2016) sollte also auch die Rolle des AHI als alleiniger Diagnose- und Schweregradmarker der OSA in Frage gestellt werden. Auch die Heterogenität der OSA wird durch den AHI allein nicht abgebildet (Pevernagie et al 2020).

Daher besteht eine zunehmende Notwendigkeit neue Parameter zur Phänotypisierung von OSA-Patienten zu etablieren. Diese könnten zur Identifizierung behandlungsbedürftiger Schlafapnoe-Patienten beitragen und die Therapiewahl insbesondere im Hinblick auf die Vorhersage von Compliance und Erfolg optimieren (Penzel et al 2017).

Phänotyp gestern und heute

Adipositas stellt einen Hauptrisikofaktor für OSA dar (Eckert 2018), dennoch sind 50% der OSA-Patienten nicht adipös (Gray et al 2017). Anatomische Risikofaktoren für das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe können grob auf verkleinerte kraniofaziale (knöcherne) Strukturen und vermehrtes weiches Gewebe zurückgeführt werden. Ersteres umfasst beispielsweise eine verkleinerte Mandibula, ein tiefliegendes Hyoid oder eine rückverlagerte Maxilla. Diese Faktoren sind zumeist genetisch determiniert.

Die Vermehrung des weichen Gewebes lässt sich hingegen auf Ödembildung, Fetteinlagerungen, muskuläre Störungen und ebenfalls genetische sowie geschlechtsspezifische Faktoren zurückführen (Schwab und Gefter 2011).

Neben diesem klassischen Modell konnte Eckert (2018) zeigen, dass bei ca. 70% auch nichtanatomische Faktoren eine große Rolle im Rahmen der OSA-Pathogenese spielen. So weisen 36% der Patienten aus diesem Spektrum eine verminderte Muskelaktivität der pharyngealen Dilatatoren, 37% eine verminderte Aufwachschwelle (arousal threshold) und 36% ein übersensibles Atemwegszentrum (high loop gain) auf. Diese Faktoren treten vornehmlich bei Normalgewichtigen OSA-Patienten auf und können in Kombination mit einem hohen passiven Verschlussdruck (P_{crit} , ein indirektes anatomisches Maß) oder für sich allein zusätzlich die Kollapsibilität des oberen Atemwegs begünstigen (Eckert et al 2013). Über die sogenannte PALM-Klassifizierung erfolgt eine Zuteilung der Patienten anhand der verschiedenen Faktoren in Kategorien. Ziel ist letztlich eine effektive Therapie über einen trial-and-error Ansatz hinaus hin zur personalisierten Medizin zu identifizieren. Es wird geschätzt, dass über 50% der OSA-Patienten hiervon profitieren würden (Eckert et al 2013).

Anatomische Parameter zur Diagnostik der OSA: äußere und innere Umfänge

Zur Erhöhung der Prätestwahrscheinlichkeit gibt es im Rahmen der körperlichen Untersuchung und apparativen Diagnostik die Möglichkeit sowohl äußere als auch innere Parameter zu erheben.

Äußere Parameter: Bedeutung von Hals-, Bauch- und Hüftumfang, Hip-Waist-Ratio und Body-Mass-Index

Zur Erfassung von Körperumfängen in der Diagnostik der OSA stehen uns neben dem Halsumfang (Davies et al 1992) der Bauch- und Hüftumfang unter Berechnung der Hip-Waist-Ratio (Davidson und Patel 2008) zur Verfügung. Weitere krankheitsassoziierte Parameter umfassen den crico- bzw. thyromentalen Raum (Banhiran et al 2014). Ein Körpermaß mit hohem Vorhersagewert stellt die Erhebung des Body-Mass-Indexes (Gewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Meter zum Quadrat). So konnte in Studien gezeigt werden, dass eine signifikant positive Korrelation zwischen BMI und AHI vorliegt (Gelardi et al 2007).

Diese Untersuchungen erfassen in der Regel Hochrisikopatienten aufgrund ihres adipösen Phänotyps, schließen jedoch „atypische“ OSA-Patienten aus, welche so leicht durchs Raster fallen. Hier komplementieren innere Parameter.

Innere Parameter: Bedeutung des modifizierten Mallampati Scores (MMS), der Pharyngometrie und Magnetresonanztomographie (MRT)

Eine frühe Beurteilung der inneren Räume ermöglichte der Mallampati Score (Mallampati et al 1985; Friedman et al 2000), welcher das Größenverhältnis der Zunge zum Rachenraum beschreibt. Grad 1 umfasst dabei die volle Sichtbarkeit des weichen Gaumens, der Uvula und der seitlichen Gaumenbögen. Beim Grad 2 sind die seitlichen Gaumenbögen und die Spitze der Uvula nicht mehr einsehbar. Der Grad 3 beschreibt lediglich eine Sichtbarkeit von weichem und hartem Gaumen, der Grad 4 nur noch des harten Gaumens (Mallampati et al 1985). Die Erhebung des modifizierten Mallampati Scores ist zu einem gewissen Grad vom Patienten beeinflussbar sowie vom Untersucher abhängig und damit nur bedingt objektiv.

Mit dem Pharyngometer lassen sich über akustische Reflektionen und die Darstellung des retroglossalen Querschnittsprofil Obstruktionen lokalisieren (Eccovision Acoustic Diagnostic Imaging – Sleep Group Solutions 2011). Die Pharyngometrie stellt ein bekanntes Verfahren dar, das bereits in zahlreichen anderen Studien untersucht wurde. So konnte in einer Arbeit von Ibrahim Kamal (2004) ein statistischer Zusammenhang zwischen AHI und dem mittleren Pharynxquerschnitt in sitzender Position ermittelt werden. Auch Martin et al (1995) und Rivlin et al (1984) beschrieben eine signifikante Korrelation zwischen AHI und pharyngealem Querschnitt. Ein statistischer Unterschied konnte sowohl beim kleinsten als auch beim mittleren pharyngealen Querschnitt in sitzender Position zwischen Kontrollprobanden und OSA-Patienten ermittelt werden.

Bekannt, klassische Risikofaktoren der OSA stellen Alter, Geschlecht, Gewicht und bestimmte anatomische Konstellationen dar. Zumeist sind ältere Männer mit Übergewicht und pharyngealen Obstruktionen von schlafbezogenen Atmungsstörungen betroffen (Viviano 2002). Eine Arbeit von Vahid Mohsenin (2001) untersuchte den Einfluss des Geschlechts auf die oberen Atemwege und damit die Entstehung schlafbezogener Atmungsstörungen. Eine signifikante inverse Korrelation, wobei eine Abnahme des pharyngealen Querschnitts in sitzender Position mit einer Erhöhung des AHI in der PSG einhergeht, konnte dabei lediglich für das männliche Geschlecht gezeigt

werden. Nach einer Studie von Huang et al (1998) ist hierfür die erhöhte Atemwegscompliance mit einer verstärkten Kollapsibilität bei Männern verantwortlich. Diese sei nach Eikermann et al (2007) dann verstärkt, wenn ein Ungleichgewicht zwischen dilatierender Kraft der pharyngealen Muskeln und negativem intraluminalen Druck besteht. Einen schützenden Faktor beim weiblichen Geschlecht soll nach Popovic und White (1998) das weibliche Hormon Progesteron stellen, das eine erhöhte Muskelaktivität bewirkt und damit einem Kollaps im Liegen vorbeugt. Weiter konnte gezeigt werden, dass der Body-Mass-Index (BMI) zwar signifikant positiv mit dem AHI, aber nicht mit dem Pharynxquerschnitt korreliert (Mohsenin 2001). Auch Gelardi et al (2007) konnten Proportionalität zwischen dem BMI und dem Schweregrad der OSA ermitteln. Eine mögliche Erklärung für das beschriebene Obstruktionsphänomen bei Adipositas liefern Hoffstein et al (1984), wobei hier ebenfalls eine erhöhte Atemwegscompliance vorliegen soll. Darüber hinaus legten Rubinstein et al (1988) in ihrer Studie eine verbesserte Pharynxfunktion nach Gewichtsreduktion bei OSA-Patienten nahe. Generell ist eine erhöhte Atemwegscompliance bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe bekannt (Brown et al 1985). Daneben zeigte sich auch bei Schnarchern mit und ohne Schlafapnoe ein kleinerer Pharynxquerschnitt gegenüber Nichtschnarchern (Bradley et al 1986).

Diese Zusammenhänge und Beobachtungen werden durch Studien, welche eine Beurteilung des Pharynx im retropalatalen Bereich unter Zuhilfenahme von Magnetresonanztomographie bei OSA-Patienten vornehmen, gestützt. Ciscar et al (2001) konnten sowohl einen geringeren kleinsten retropalatalen Querschnitt bei OSA-Patienten als auch eine höhere Variation der Fläche bei OSA-Patienten nachweisen, was ebenfalls eine erhöhte Atemwegscompliance nahelegt. Weiterhin konnte ein runder im Gegensatz zu einem elliptischen Querschnitt aufgrund einer lateralen Einengung durch parapharyngeale Fettpolster bei OSA-Patienten gezeigt werden (Ciscar et al 2001). Dies wirkt sich negativ auf die Muskelaktivität sowie die Druckverhältnisse aus und erhöht so die Wahrscheinlichkeit für Obstruktionen (Leiter 1996). Die Magnetresonanztomographie weist methodenbedingt im Gegensatz zu anderen Bildgebungen wie der Computertomographie den Vorteil auf, das umliegende Gewebe im Bereich des Pharynx gut beurteilen zu können. Im Ultrafast-Bereich ist zudem eine höhere Aufschlüsselung gegeben, die dynamische Prozesse, wie die Kollapsibilität durch Darstellung des Atemwegsquerschnitts, erfassen kann.

Anhand der vorliegenden Studienergebnisse kann postuliert werden, dass eine Erhöhung des AHI bei übergewichtigen ($BMI > 25 \text{ kg/m}^2$) sowie adipösen Patienten ($BMI > 30 \text{ kg/m}^2$) auf eine Funktionsstörung durch erhöhte Atemwegscompliance, bei Normalgewichtigen eher auf eine Strukturveränderung mit fixierter Obstruktion des Pharynx zurückzuführen ist. Die Pharyngometrie soll hier diskriminieren.

Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe

Die Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe erfolgt in der Regel mit nächtlicher Überdrucktherapie, in den meisten Fällen mit continuous positive airway pressure (CPAP). Darüber hinaus kommen aber auch auto continuous positive airway pressure (APAP) und bilevel positive airway pressure (BPAP) zum Einsatz (American Academy of Sleep Medicine 2014). Auch in der Therapie mittels APAP spielt die Erfassung der Kollapsibilität der Atemwege durch FOT (forcierte Oszillationstechnik) eine Rolle. Durch kontinuierliche Analyse des Flusses bzw. der Impedanz erfolgt eine modifizierte Druckapplikation je nach Ausmaß der Obstruktion (Teschler et al 1996). Im Bereich der milden Schlafapnoe ist alternativ der Einsatz einer Unterkieferprotrusionsschiene in Betracht zu ziehen (American Academy of Sleep Medicine 2014; Li et al 2013). Bei der lageabhängigen Schlafapnoe kann die Rückenlageverhinderung in Form von Rucksäcken (American Academy of Sleep Medicine 2014; Permut et al 2010) oder taktiler Reize häufig effektiv und bereits ausreichend sein (Ravesloot et al 2017). In seltenen Fällen ist insbesondere bei „atypischen“ OSA-Patienten mit fixierten anatomischen Obstruktionen auch eine Behandlung durch chirurgische Intervention wie der Uvulopalatopharyngoplastik möglich (American Academy of Sleep Medicine 2014; Browaldh et al 2013).

Bedeutung der Pharyngometrie bei der Entwicklung des Behandlungskonzeptes der OSA

Wie bereits ausgeführt, kann zwischen verschiedenen Formen der Obstruktion (fixiert vs. funktionell) unterschieden werden. Neben dem Einsatz des Pharyngometers im Screening pharyngealer Charakteristika (Viviano 2002) zur Identifizierung funktioneller Obstruktionen bei erhöhter Atemwegscompliance (Sands et al 2016; DeYoung et al 2013), welche einer CPAP-Therapie zugänglich sind (Eckert et al 2013), findet die Methode Anwendung im Bereich der operativen OSA-Therapie bei Patienten mit fixierten Obstruktionen. Am Beispiel der Uvulopalatopharyngoplastik ist sowohl eine

präoperative Untersuchung zur Lokalisation und Einordnung von Obstruktionen (Boudewyns et al 2001) als auch die postoperative Evaluation zur Therapiekontrolle denkbar (Boudewyns et al 2001; Wright et al 1989).

Zusammenfassung und Schlussfolgerung

Zusammenfassend lässt sich feststellen, dass die Pathogenese der OSA von BMI, Alter, Geschlecht sowie anatomischen und nichtanatomischen Faktoren abhängig ist. In dieser Studie konzentrieren wir uns auf die anatomischen Faktoren und den Beitrag, den die Pharyngometrie im Rahmen der Diagnostik und Therapieplanung dieser heterogenen Erkrankung leisten kann.

Neben der Notwendigkeit bei zunehmendem Bedarf sowie fraglicher alleiniger Aussagekraft des AHI eine einfache, schnelle, reproduzierbare und kostengünstige Untersuchungsmethode am Tage für OSA-Patienten zu entwickeln, ist insbesondere auch eine Screeningmöglichkeit für „atypische“ Hochrisikogruppen von Bedeutung (Schellenberg et al 2000).

Bei Hinweisen unterschiedlicher Pathogenese der OSA in der Literatur wurde in der vorliegenden Studie der Einfluss und die Möglichkeit der Identifizierung von Struktur- bzw. Funktionsveränderungen des Pharynx bei normal- und übergewichtigen männlichen Probanden mittels pharyngometrischer Darstellung des retroglossalen Querschnitts sowie mittels magnetresonanztomographischer Erfassung des retropalatalen Querschnitts untersucht. Diese Unterscheidung ist für eine suffiziente Therapieplanung unerlässlich.

Neben der postoperativen Erfolgskontrolle gibt es darüber hinaus weitere potenzielle Verwendungsmöglichkeiten der Pharyngometrie im experimentellen Bereich, welche in der Diskussion weiter ausgeführt werden. Hierzu zählen epidemiologische Studien, die sich mit der Aufschlüsselung der OSA-Gene befassen.

Hypothesen

- die Pharyngometrie kann in der Diagnostik „atypischer“, normalgewichtiger OSA-Patienten zur Identifizierung von fixierten oropharyngealen Obstruktionen eingesetzt werden*
- im Vergleich hierzu können bei „typischen“, übergewichtigen OSA-Patienten in der Pharyngometrie Hinweise auf eine erhöhte Atemwegscompliance nachgewiesen werden*
- die Magnetresonanztomographie stellte eine wichtige Ergänzung in der Beurteilung der pharyngealen Strukturen durch Analyse des retropalatalen Raums von OSA-Patienten im Vergleich zur Pharyngometrie dar*
- äußere Umfänge haben ebenfalls einen guten Vorhersagewert in der Diagnostik der OSA bezüglich „typischer“, übergewichtiger OSA-Patienten*

Methodik

Untersuchte Probanden

Es erfolgte eine prospektive klinische Studie an normal- und übergewichtigen, männlichen Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) und Kontrollprobanden im Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Berliner Charité im Rahmen der Schlafmedizinischen Sprechstunde zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei primärem Schnarchen und schlafbezogenen Atmungsstörungen von Januar bis Dezember 2013. Eine weitere klinische Substudie wurde im Anschluss im Institut für Radiologie auf dem Campus Charité Mitte durchgeführt.

Es bestanden folgende Einschlusskriterien: männliches Geschlecht, Alter zwischen 18 und 65 Jahren sowie ein BMI < 30 kg/m². Ausgeschlossen wurden Probanden mit nicht obstruktiven schlafbezogenen Atmungsstörungen, relevanten Atemwegserkrankungen, Operationen im oropharyngealen Bereich im Zeitraum zwischen Poly(somno)graphie und pharyngometrischer Untersuchung sowie Geschäftsunfähigkeit oder sonstigen Umständen, die es dem Patienten nicht ermöglichen, die schriftliche und mündliche Aufklärung sowie die schriftliche Einverständniserklärung vollständig zu verstehen.

Vor Einschluss in die Studie erfolgte die Aufklärung der Probanden detailliert in mündlicher und schriftlicher Form über das Ziel und den Ablauf der Untersuchung sowie ihre Rechte und den Datenschutz. Es wurde ausdrücklich darauf hingewiesen, dass die Probanden jederzeit und ohne Angabe von Gründen von der Untersuchung zurücktreten können. Erst nach Unterzeichnung der Einverständniserklärung erfolgte der Einschluss in die Studie sowie die Durchführung der Untersuchung. Durch seine Unterschrift auf der Einwilligungserklärung erklärte der Proband sich damit einverstanden, dass seine personenbezogenen Daten wie Name, Geburtsdatum, Geschlecht und medizinische Daten zum Zweck der Studie erhoben und verarbeitet werden dürfen. Die personenbezogenen Daten wurden für die statistische Auswertung einem Pseudonym zugeordnet. Der Codeschlüssel erlaubt es, die studienbezogenen pseudonymisierten Daten mit den Originaldaten der Probanden in Verbindung zu bringen und ermöglicht so die Verwaltung der Studie.

Alle beschriebenen Untersuchungen wurden zuvor der Ethik-Kommission der Charité (Antragsnummer EA1/297/12) vorgestellt. Ein positives Votum erfolgte im November

2012 für die pharyngometrische Untersuchung und ein Jahr später für die Magnetresonanztomographie. Den Patienten der Subgruppe wurde für die MRT-Aufnahmen eine Aufwandsentschädigung in Höhe von 25 Euro angeboten.

Auf Grundlage der Ergebnisse einer vorausgegangenen Pilotstudie erfolgte die Fallzahlberechnung in Zusammenarbeit mit der statistischen Beratung durch das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie. Im Rahmen einer Hausarbeit wurden hierbei 31 OSA-Patienten und 19 Kontroll-Probanden pharyngometrisch untersucht (Schwarz et al 2013). Bei 9 OSA-Patienten und 5 Kontroll-Probanden erfolgte die Erhebung eines BMI unter 30 kg/m^2 , sodass die Daten dieser 14 Versuchsteilnehmer zur statistischen Betrachtung verwendet werden konnten. Der kleinste Querschnitt im Sitzen bei Expiration wurde in einem zweiseitigen t-Test mit einem Signifikanzniveau α von 0,05 zur Fallzahlberechnung herangezogen. Bei einer Differenz der Mittelwerte von $0,4 \text{ cm}^2$ zwischen den Gruppen, einer Standardabweichung von 0,55, einer Effektgröße von 0,727 und einer Teststärke von 80% ergab sich dabei eine Gruppengröße von je 31 Probanden in der OSA- und der Kontrollgruppe.

Allgemeine Methoden: PG und PSG sowie äußere Parameter

Die Ermittlung des Apnoe-Hypopnoe-Indexes (AHI) erfolgte durch Polygraphie bzw. Polysomnographie pro- und retrospektiv. Hierbei kamen folgende Systeme zum Einsatz: für die PG Embletta, Apnea Link und vereinzelt Somnocheck, für die PSG Embla, Alice und Somnomedics. Es wurden die jeweils aktuellsten Werte verwendet sowie die Initialwerte bei den OSA-Patienten. Bei Vorliegen eines PSG-Ergebnisses wurde dieses dem PG-Ergebnis vorgezogen.

Zur Evaluierung der äußeren Umfänge erfolgte eine Erhebung von Hals-, Bauch- und Hüftumfang sowie die Berechnung der Hip-Waist-Ratio (Hüftumfang in Zentimeter geteilt durch Bauchumfang in Zentimeter) und des Body-Mass-Indexes (Gewicht in Kilogramm geteilt durch Körpergröße in Meter zum Quadrat).

Spezielle Methoden: Innere Umfänge

Anschließend erfolgte die Erhebung des modifizierten Mallampati Scores ohne Protrusion der Zunge.



Abb.1: Modifizierter Mallampati Score Grad 1-4 ohne Protrusion der Zunge. 1: volle Sichtbarkeit des weichen Gaumens, der Uvula und der seitlichen Gaumenbögen, 2: seitliche Gaumenbögen und Spitze der Uvula nicht mehr sichtbar, 3: weicher und harter Gaumen sichtbar, 4: nur harter Gaumen sichtbar.

Abwandlung nach der Abbildung von: Zancanella E, Haddad FM, Oliviera LAMP, Nakasato A, Duarte BB, Soares CFP, Cahali MB, Eckeli A, Caramelli B, Drager L, Ramos BD, Nóbrega M, Fagondes SC, Andraga NC. Obstructive sleep apnea and primary snoring: diagnosis. Brazilian Journal of Otorhinolaryngology. 2014;80:1-16.

Das Pharyngometer ermöglicht mittels akustischer Reflektionen eine geometrische Darstellung des Mund- und Rachenraums in Form des Pharyngogramms. Das Gerät sendet pro Messung über einen Generator 10 Klick-Laute mit einer Frequenz von 5 Scans pro Sekunde in den Mund und Rachenraum, wo eine Reflektion der Wellen stattfindet. Diese werden anschließend durch ein Mikrophon aufgenommen und über die Bestimmung der Amplitude und Ankunftszeit in eine Raum-Entfernungsfunktion übersetzt, die in Form des Pharyngogramms graphisch repräsentiert wird. Der so generierte Graph entspricht dem Querschnittprofil und stellt den Mittelwert der Scans plus eine Standardabweichung dar. Neben dem anatomischen Profil werden das pharyngeale Volumen in cm^3 sowie der mittlere und kleinste Querschnitt in cm^2 innerhalb eines Analyse-Segments angegeben (Eccovision Acoustic Diagnostic Imaging - Sleep Group Solutions 2011).

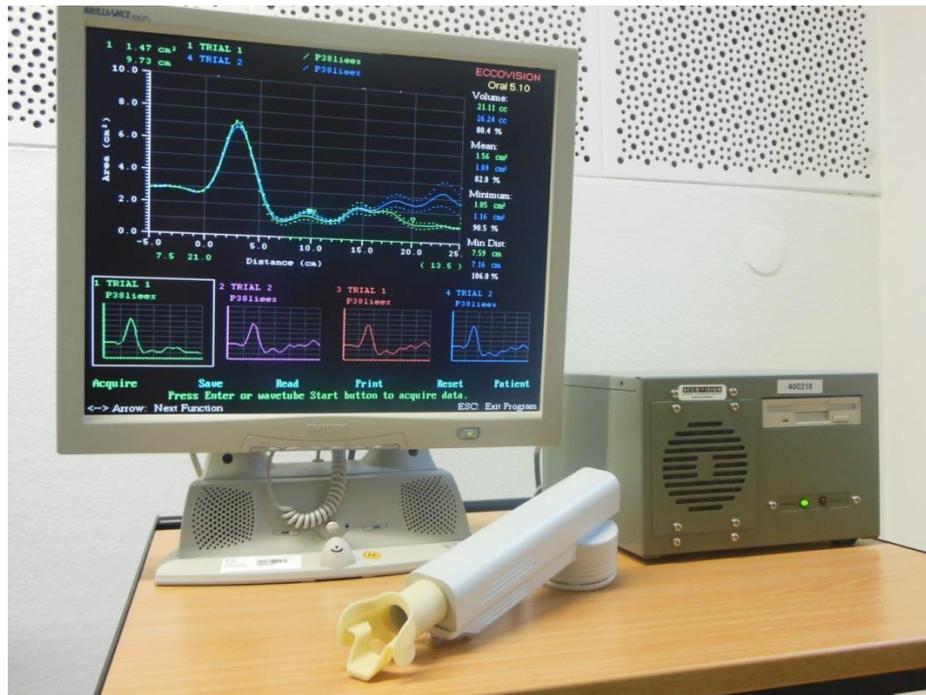


Abb. 2: Pharyngometer mit Aufsatz (Luftrohr und Mundstück), Generator/Prozessor und Monitor. Über die Analyse von Amplitude und Ankunftszeit der reflektierten Wellen nach Aussendung akustischer Signale kann das Pharyngometer einen Graph generieren, der das Querschnittprofil des retroglossalen Raumes abbildet.

Quelle: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

Bei einer Untergruppe von je 8 OSA-Patienten und Kontrollprobanden führten wir zudem eine native Magnetresonanztomographie des Kopf-Halsbereiches durch und erstellten je 3 T1-gewichtete Bilder in sagittaler (Schichtdicke: 3 mm), axialer (Schichtdicke: 3 mm) und coronarer Ebene (Schichtdicke: 5 mm). Mittels sagittaler und axialer Bildgebung erfolgte dann die manuelle Bestimmung des kleinsten Querschnittes retropalatal (unterer Rand des harten Gaumens bis unterer Rand des weichen Gaumens) und retroglossal (unterer Rand des weichen Gaumens bis zur Basis der Epiglottis) in cm^2 .



Abb. 3: Magnetresonanztomographie nativ, T1-gewichtet in sagittaler Ebene (Schichtdicke: 3 mm). Markiert ist der Untersuchungsbereich.

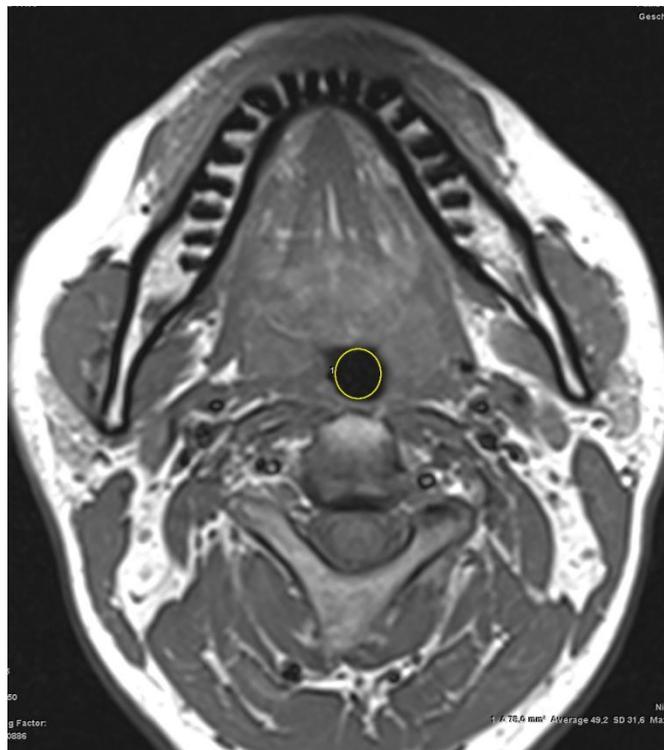


Abb. 4: Magnetresonanztomographie nativ, T1-gewichtet in axialer Ebene (Schichtdicke 3 mm). Markiert ist der retropalatale Querschnitt.

Studienablauf

Nach detaillierter mündlicher und schriftlicher Aufklärung sowie Unterzeichnung der Einwilligungserklärung führten wir zunächst eine Anamnese durch, um personenbezogene Daten wie Name, Alter, Größe und Gewicht sowie relevante Nebenerkrankungen und Operationen zu erfassen. Hiernach erfolgten die Messung von Hals-, Bauch- und Hüftumfang mit einem Maßband sowie die Bestimmung des modifizierten Mallampati Scores.

Die Gruppenzuteilung ergab sich anhand des AHI, welcher die Atemereignisse pro Stunde beschreibt. Bei einem Wert größer 5/h erfolgte die Zuordnung zu den OSA-Patienten, bei einem Wert kleiner 5/h zu den Kontrollprobanden.

Um den Einfluss der Lageabhängigkeit zu untersuchen, nahmen wir eine Unterteilung der Studienpopulation in Probanden mit und ohne (rücken-)lageabhängige obstruktive Schlafapnoe vor. Dabei wurden die Versuchsteilnehmer, deren AHI in Nicht-Rückenlage $< 5/h$ und in Rückenlage $> 5/h$ bei einem Unterschied von $> 50\%$ der Gruppe der lageabhängigen OSA-Patienten zugeordnet.

In einem zweiten Schritt führten wir die pharyngometrische Untersuchung durch. Hierzu wurden die Testpersonen aufgefordert, das Luftrohr mit dem Gummimundstück bei aufrechter Haltung eigenständig in horizontaler Position zu halten. Bei Nasenatmung erfolgte die erste Messung. Durch einen Abfall der Kurve wurde die oropharyngeale Junktion lokalisiert. Im Anschluss erfolgte ein Pressversuch mit Nasenklammer zur Identifizierung der Glottis durch Einkerbung des Pharyngogramms. Bei 16 Probanden konnte aufgrund unzureichender Mitarbeit keine Messung während der Nasenatmung und/oder der Bauchpresse mit Bestimmung der oropharyngealen Junktion und/oder der Glottis durchgeführt werden. Das Analysesegment musste in diesen Fällen visuell anhand des Kurvenverlaufs in der jeweiligen Messkurve bei Expiration festgelegt werden. Die eigentliche Messung erfolgte anschließend bei angeleiteter, entspannter Atmung in dreifacher Wiederholung. Jeder Versuchsteilnehmer wurde im Sitzen und Liegen untersucht. Wir führten jeweils 3 Scans a 2 Sekunden durch, aus denen der Mittelwert bestimmt wurde. Die gesamte Untersuchung umfasste circa 10 Minuten und beinhaltete Aufklärung sowie Erfassung der Daten. Wir haben den kleinsten und mittleren pharyngealen Querschnitt bei Expiration von normal- und übergewichtigen OSA-Patienten männlichen Geschlechts (Gruppe 1) pharyngometrisch ermittelt und

gegen den einer normal- bzw. übergewichtigen männlichen Kontrollgruppe ohne OSA (Gruppe 2) gestellt. Dabei ergaben sich die Parameter mittlerer (gemittelter) Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE), mittlerer (gemittelter) Querschnitt im Sitzen bei Expiration (MØSE), kleinster Querschnitt im Liegen bei Expiration (KØLE) und kleinster Querschnitt im Sitzen bei Expiration (KØSE) (Schwarz et al 2014).

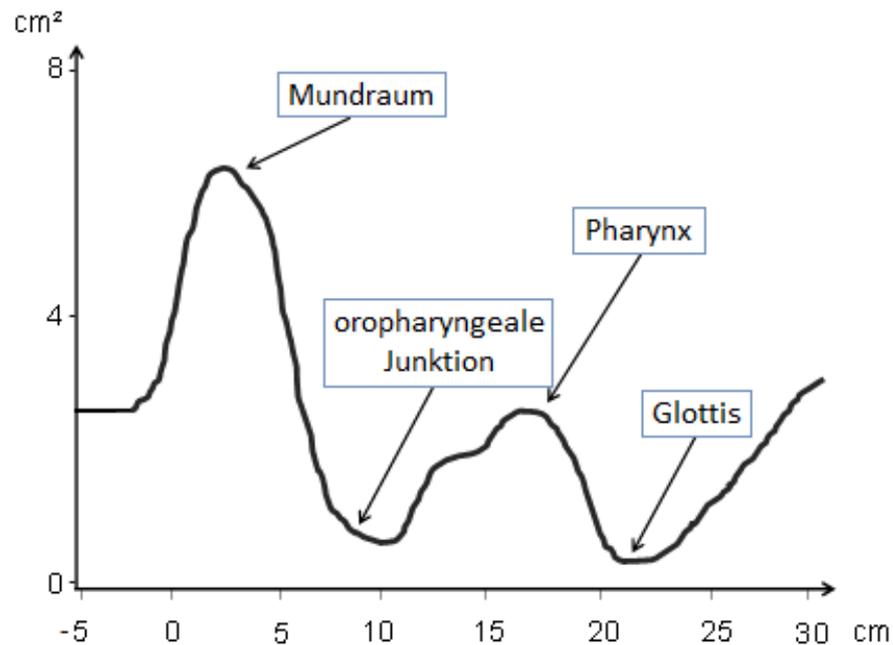


Abb. 5: Pharyngogramm, Horizontale Achse: Entfernung in cm, vertikale Achse: Querschnitt in cm². Der Graph bildet das Querschnittprofil von Mund- und Rachenraum ab. Referenzpunkte: oropharyngeale Junktion und Glottis. Das Analysesegment bildet den Pharynx ab.

Abwandlung nach der Abbildung von: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

Wir nahmen eine weitere Unterteilung der Gruppen in Untergruppen vor (OSA: mit BMI > bzw. < 25 kg/m² und Kontrollen in: Schnarcher, Nicht-Schnarcher und Nicht-Schnarcher mit BMI < 25 kg/m²).

Zudem erstellten wir bei einer Subgruppe der OSA- und Kontrollprobanden, welche nach dem Zufallsprinzip durch Auswürfeln ermittelt wurden, je 3 T1-gewichtete MRT-Bilder in 3 Ebenen. Die Erstellung der 3 Sequenzen nahm jeweils 6 Minuten in

Anspruch. Die Untersuchung umfasste mit Aufklärung und Vorbereitung einen Zeitraum von ca. 30 Minuten.

Statistische Methoden

Mittels Bland-Altman-Analyse zur graphischen Gegenüberstellung zweier Messmethoden evaluierten wir zunächst die Vergleichbarkeit der AHI-Werte aus PG und PSG (Bland und Altman 1986).

Bezüglich der pharyngometrischen Ergebnisse wurden in SPSS vorab die Verteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest und die Homogenität über die Levene-Statistik bestimmt. Unter Verwendung des Spearman- bzw. Pearson-Koeffizienten erfolgte dann die Ermittlung der Korrelationen zwischen den pharyngometrischen Querschnitten und dem AHI aller Probanden bzw. in der OSA- und der Kontrollgruppe. Nach weiterer Unterteilung der Gruppen in Untergruppen (OSA: BMI > bzw. < 25 kg/m² und Kontrollen: Schnarcher, Nicht-Schnarcher und Nicht-Schnarcher mit BMI < 25 kg/m²), wurden diese Untergruppen mittels zweiseitigem t-Test für unverbundene Stichproben und einem Signifikanzniveau α von 0,05 auf einen signifikanten Unterschied der Mittelwerte der pharyngometrischen Querschnitte hin untersucht. Zur Analyse der Querschnitt-Veränderung bei Positionswechsel zwischen den Gruppen OSA mit BMI > und < 25 kg/m² führten wir einen zweiseitigen t-Test für unverbundene Stichproben für die jeweiligen Querschnitt-Differenzen innerhalb der Gruppen mit einem Signifikanzniveau α von 0,05 durch.

In Bezug auf Probanden mit und ohne lageabhängige Schlafapnoe untersuchten wir nach Beurteilung der Verteilung und Homogenität mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest bzw. Levene-Statistik innerhalb der Gruppen die jeweilige Korrelation zwischen mittlerem Querschnitt im Liegen bei Expiration und AHI mittels Pearson Korrelations-Koeffizienten und führten ebenfalls bezüglich des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration einen t-Test für unverbundene Stichproben mit einem Signifikanzniveau α von 0,05 durch.

Zudem fertigten wir eine Receiver-operating-characteristic(ROC)-Kurve für den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration an, um einen Cut-off-Wert zu bestimmen.

Um die Signifikanz der Ergebnisse von modifiziertem Mallampati Score und pharyngometrischen Messungen zu überprüfen, wurde nach Analyse der Homogenität sowie der Verteilung mittels Levene-Statistik bzw. Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest eine Oneway-Anova für unverbundene Stichproben in Bezug auf den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration der Mallampati-Gruppen 1-3 durchgeführt. Erneut legten wir das Signifikanzniveau α bei 0,05 fest. Anschließend wurde der Post-Hoc-Test nach Scheffé bei ungleicher Gruppengröße angewandt.

Bezüglich des kleinsten retroglossalen sowie retropalatalen Querschnitts in der Magnetresonanztomographie führten wir nach Beurteilung der Verteilung und Homogenität mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest bzw. Levene-Statistik einen t-Test für unverbundene Stichproben zwischen den Subgruppen durch. Abermals lag das Signifikanzniveau α bei 0,05.

Unter erneuter Anwendung der Bland-Altman-Analyse zur graphischen Gegenüberstellung zweier Messmethoden evaluierten wir die Vergleichbarkeit der Ergebnisse aus Pharyngometrie und MRT-Untersuchung bezüglich des kleinsten retroglossalen Querschnittes im Liegen bei Expiration.

Weiter bestimmten wir nach Beurteilung der Verteilung mittels Kolmogorov-Smirnov-Anpassungstest mithilfe des Spearman- bzw. Pearson-Koeffizienten die Korrelation der äußeren Umfänge mit dem AHI bzw. mit dem mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration.

Ergebnisse

Nachfolgend werden die Kerndaten sowie die Ergebnisse der Studie dargestellt.

Allgemeine Charakteristika der Probanden

In die Studie wurden insgesamt 65 Testpersonen einbezogen, davon sind 31 der OSA- (AHI > 5/h) und 34 der Kontrollgruppe (AHI < 5/h) zugeordnet worden. 6 Studienteilnehmer wurden aufgrund unvollständiger Datensätze, technischer Ausfälle und fehlender AHI-Werte ausgeschlossen (jeweils 2).

Die Charakteristika der 65 Studienteilnehmer sind in den nachfolgenden Tabellen dargestellt (s. Tab. 1 und 2). Die pharyngometrischen Parameter erweisen sich sowohl insgesamt als auch in den einzelnen Gruppen und Untergruppen als normalverteilt. Der AHI zeigt lediglich bei Evaluierung aller Probanden keine Normalverteilung auf (Schwarz 2014).

Tab. 1: Charakteristika der Studienteilnehmer

MW ± SD	Anzahl	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)
gesamt	65	42,08 ± 13,37	25,01 ± 2,61
OSA	31	49,07 ± 9,28	26,25 ± 1,77
BMI > 25	23	47,61 ± 9,81	27,00 ± 1,35
BMI < 25	8	53,25 ± 6,32	24,09 ± 0,65
Kontrollen	34	35,71 ± 13,44	23,88 ± 2,76
Schnarcher	14	42,07 ± 13,31	25,22 ± 2,33
N-Schnarcher	20	31,25 ± 11,91	22,94 ± 2,69
NS BMI < 25	15	28,13 ± 9,36	21,67 ± 1,57

Mittelwerte mit Standardabweichung insgesamt und in den einzelnen Subgruppen. OSA: Obstruktive Schlafapnoe, BMI: Body-Mass-Index, NS: Nicht-Schnarcher.

Abwandlung nach der Tabelle von: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. 2014;18:231-237.

Tab. 2: Ergebnisse der pharyngometrischen Untersuchung und AHI

MW ± SD	AHI (/h)	MØSE (cm ²)	MØLE (cm ²)	KØSE (cm ²)	KØLE (cm ²)
gesamt	11,51 ± 14,21	3,36 ± 0,81	2,46 ± 0,52	2,03 ± 0,47	1,52 ± 0,37
OSA	21,89 ± 14,70	3,42 ± 0,82	2,33 ± 0,46	2,01 ± 0,44	1,47 ± 0,35
BMI > 25	23,42 ± 15,11	3,58 ± 0,88	2,32 ± 0,46	2,04 ± 0,49	1,47 ± 0,35
BMI < 25	17,51 ± 13,38	2,97 ± 0,37	2,35 ± 0,49	1,94 ± 0,28	1,45 ± 0,34
Kontrollen	2,04 ± 1,29	3,30 ± 0,82	2,58 ± 0,54	2,04 ± 0,50	1,57 ± 0,40
Schnarcher	1,70 ± 1,43	3,09 ± 0,77	2,59 ± 0,64	1,87 ± 0,38	1,49 ± 0,40
N-Schnarcher	2,28 ± 1,16	3,44 ± 0,84	2,57 ± 0,48	2,16 ± 0,54	1,63 ± 0,39
NS BMI < 25	2,19 ± 1,06	3,56 ± 0,82	2,58 ± 0,45	2,18 ± 0,45	1,63 ± 0,41

Mittelwerte mit Standardabweichung gesamt und in den einzelnen Subgruppen. AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, NS: Nicht-Schnarcher, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, BMI: Body-Mass-Index, MØSE: mittlerer Querschnitt im Sitzen bei Expiration, MØLE: mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration, KØSE: kleinster Querschnitt im Sitzen bei Expiration, KØLE: kleinster Querschnitt im Liegen bei Expiration.

Abwandlung nach der Tabelle von: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

Bland-Altman-Analyse PSG/PG

In einer Bland-Altman-Analyse zur graphischen Gegenüberstellung zweier Messmethoden (s. Abb. 6) konnten wir vorab die Vergleichbarkeit der AHI-Werte aus PG und PSG anhand von 13 Fällen zeigen ($p = 0,63$, kein signifikanter Unterschied).

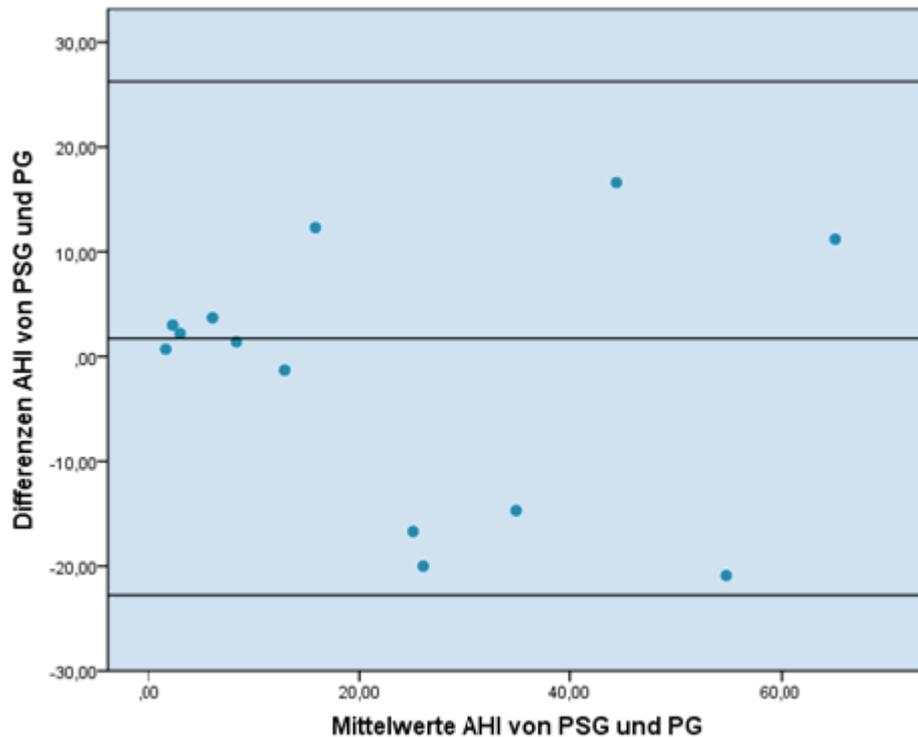


Abb. 6: Bland-Altman-Diagramm: graphische Darstellung zum Vergleich zweier Messmethoden mit Standardabweichungen. x-Achse: Mittelwerte AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) von PSG (Polysomnographie) und PG (Polygraphie), y-Achse: Differenzen AHI von PSG und PG. Kein signifikanter Unterschied zwischen den Messmethoden ($p = 0,63$).

Ergebnisse der Pharyngometrie und statistische Betrachtung

Bei Betrachtung der Korrelationen sahen wir in der Gruppe der OSA-Patienten eine signifikante negative Korrelation zwischen dem mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration und dem AHI ($r = -0,44$, $p = 0,01$), wonach eine Abnahme des MØLE mit einer Zunahme des AHI einhergeht (s. Tab. 3, Abb. 7). In der Gruppe der Kontroll-Probanden zeigte sich eine signifikante positive Korrelation ($r = 0,35$, $p < 0,05$). Die Korrelationen bei Evaluierung aller Teilnehmer mit dem Spearman-Koeffizienten erweisen sich neben den restlichen Ergebnissen als nicht signifikant (Schwarz et al 2014).

Tab. 3: Korrelationen zwischen pharyngometrischen Parametern und AHI

Korrelation (gesamt 65)	r (SKK)	p-Wert	Korrelation (Kontrollen 34)	r (PKK)	p-Wert	Korrelation (OSA 31)	r (PKK)	p-Wert
MØSE-AHI	0,15	0,24	MØSE-AHI	0,28	0,11	MØSE-AHI	-0,21	0,26
MØLE-AHI	-0,19	0,14	MØLE-AHI	0,35	0,04	MØLE-AHI	-0,44	0,01
KØSE-AHI	-0,03	0,81	KØSE-AHI	0,27	0,12	KØSE-AHI	-0,18	0,34
KØLE-AHI	-0,12	0,35	KØLE-AHI	0,3	0,09	KØLE-AHI	-0,34	0,07

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, SKK: Spearman-Korrelations-Koeffizient, PKK: Pearson-Korrelations-Koeffizient, MØSE: mittlerer Querschnitt im Sitzen bei Expiration, MØLE: mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration, KØSE: kleinster Querschnitt im Sitzen bei Expiration, KØLE: kleinster Querschnitt im Liegen bei Expiration. Signifikante negative Korrelation in der Gruppe der OSA-Patienten sowie signifikante positive Korrelation in der Gruppe der Kontrollprobanden zwischen dem mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration und dem AHI.

Abwandlung nach der Tabelle von: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

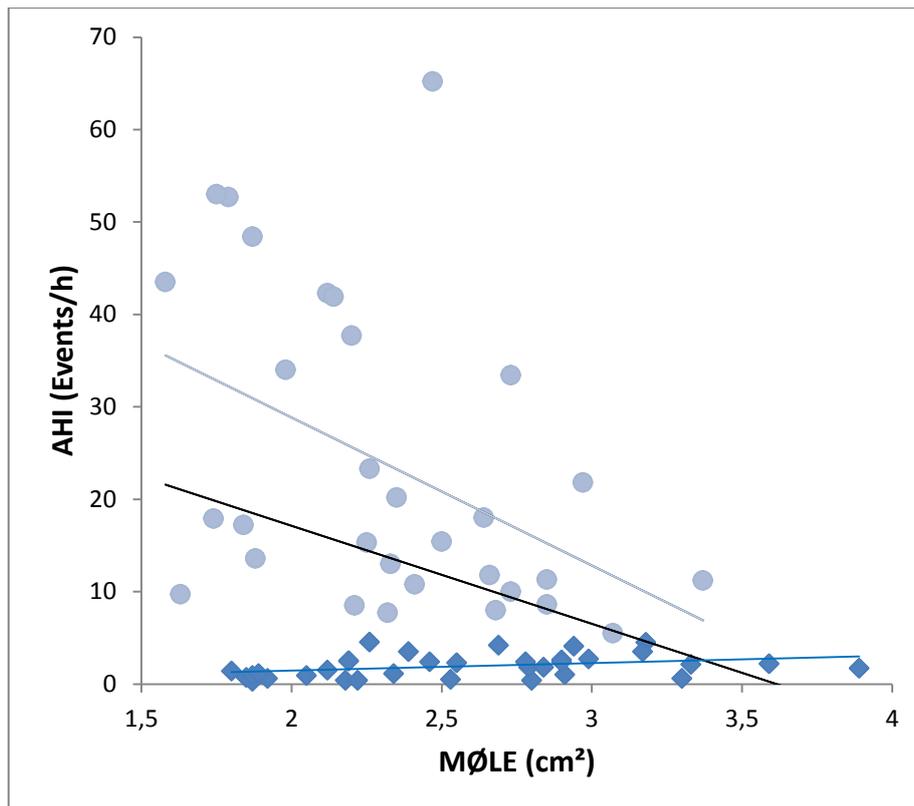


Abb. 7: Streudiagramm. Mit Abnehmen des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration (MØLE in cm^2 , x-Achse) steigt der Apnoe-Hypopnoe-Index (in Ereignissen/h, y-Achse) in der Gruppe der OSA-Patienten (hellblau, signifikant) und bei Betrachtung aller Probanden (schwarze Linie, nicht signifikant). Signifikant positive Korrelation in der Kontrollgruppe (blau).

Beim Vergleich der pharyngometrischen Parameter von OSA- und Kontrollprobanden zeigt sich bei Betrachtung des mittleren Querschnittes, dass in sitzender Position in der Gruppe der normalgewichtigen Versuchsteilnehmer die Kontrollprobanden einen signifikant weiteren Pharynx aufweisen (MØSE $3,56 \text{ cm}^2$ gegen $2,97 \text{ cm}^2$, $p < 0,05$, s. Tab. 2 und 4a). In der Gruppe der Übergewichtigen ergeben sich dagegen größere Querschnitte bei den OSA-Patienten (MØSE $3,58 \text{ cm}^2$ gegen $3,09 \text{ cm}^2$, Ergebnisse nicht signifikant s. Tab. 2 und 4a). Bei Auswertung der Untersuchung in liegender Position zeigt sich ein durchgehend größerer Querschnitt bei den Kontrollprobanden mit einem signifikanten Ergebnis beim Vergleich der beiden Hauptgruppen (MØLE $2,58 \text{ cm}^2$ gegen $2,33 \text{ cm}^2$, $p < 0,05$, s. Tab. 2 und 4a). Ähnliche Tendenzen ohne Signifikanz ergeben sich auch für den kleinsten Querschnitt (s. Tab. 2 und 4a) (Schwarz et al 2014).

Tab. 4: Ergebnisse der t-Tests pharyngometrischer Parameter in den verschiedenen Subgruppen

a) mittlere Querschnitte im Sitzen und Liegen bei Expiration

Ergebnisse der t-Tests	MØSE (cm ²)	p-Wert	MØLE (cm ²)	p-Wert
OSA - Kontrollen (gesamt)	0,12 ± 0,20	0,56	-0,25 ± 0,13	0,049
BMI > 25 - Schnarcher	0,49 ± 0,28	0,96	-0,27 ± 0,18	0,14
BMI > 25 - N-Schnarcher	0,13 ± 0,26	0,62	-0,25 ± 0,14	0,09
BMI < 25 - N-Schnarcher	-0,48 ± 0,23	0,046	-0,22 ± 0,20	0,29
BMI < 25 - NS < 25	-0,59 ± 0,25	0,03	-0,23 ± 0,20	0,26

b) kleinste Querschnitte im Sitzen und Liegen bei Expiration

Ergebnisse der t-Tests	KØSE (cm ²)	p-Wert	KØLE (cm ²)	p-Wert
OSA - Kontrollen (gesamt)	-0,03 ± 0,12	0,8	-0,10 ± 0,09	0,27
BMI > 25 - Schnarcher	0,17 ± 0,15	0,27	-0,02 ± 0,13	0,86
BMI > 25 - N-Schnarcher	-0,13 ± 0,16	0,42	-0,15 ± 0,11	0,18
BMI < 25 - N-Schnarcher	-0,22 ± 0,20	0,28	-0,17 ± 0,16	0,29
BMI < 25 - NS < 25	-0,24 ± 0,18	0,2	-0,18 ± 0,17	0,30

Mittlere Differenzen und Standardabweichungen. OSA: Obstruktive Schlafapnoe, NS: Nicht-Schnarcher, BMI: Body-Mass-Index, MØSE: mittlerer Querschnitt im Sitzen bei Expiration, MØLE: mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration, KØSE: kleinster Querschnitt im Sitzen bei Expiration, KØLE: kleinster Querschnitt im Liegen bei Expiration. Signifikant weiterer Pharynx im Sitzen bei den Kontrollprobanden in der Gruppe der normalgewichtigen Versuchsteilnehmer sowie im Liegen beim Vergleich der beiden Hauptgruppen.

Abwandlung nach der Tabelle von: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

Hierbei fällt auf, dass der Unterschied des pharyngealen Querschnittes zwischen sitzender und liegender Position in der Gruppe der übergewichtigen OSA-Patienten (Differenz 1,26 cm²) stärker ausfällt als in der Gruppe der normalgewichtigen OSAs (Differenz 0,62 cm²). In der statistischen Überprüfung konnten wir zeigen, dass der Unterschied zwischen den Gruppen signifikant ist (p = 0,02, s. Abb. 8).

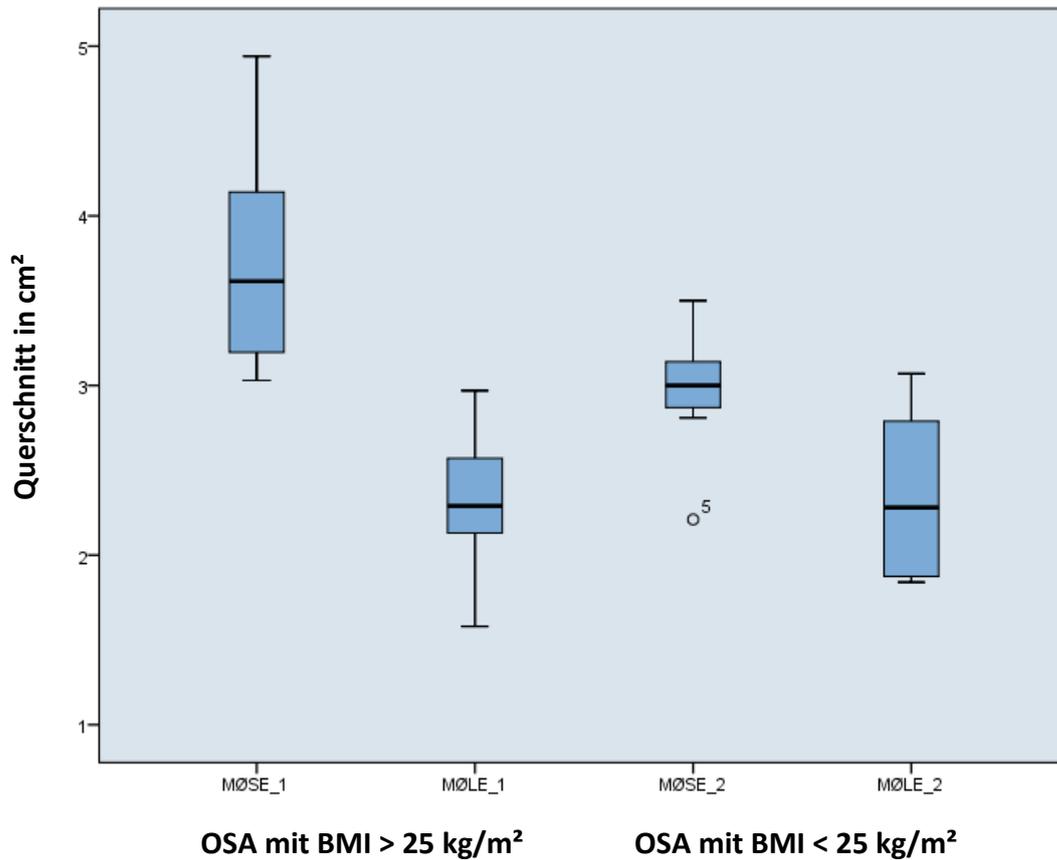


Abb. 8: Boxplots MØSE und MØLE bei OSA mit BMI > und < 25 kg/m². x-Achse: MØSE: mittlerer Querschnitt im Sitzen bei Expiration, MØLE: mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration, y-Achse: Querschnitt in cm². Größere Änderung der Querschnitte vom Sitzen zum Liegen in der Gruppe der übergewichtigen OSAs.

Quelle: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

Untersuchung der Lageabhängigkeit

Zusätzlich nahmen wir eine Unterteilung der Studienpopulation in Probanden mit (Anzahl 12) und ohne (Anzahl 17) lageabhängige (rückenlageabhängige) obstruktive Schlafapnoe vor. Nicht bei allen Probanden lag uns eine differenzierte Aufschlüsselung des AHI vor. Die Charakteristika und Untersuchungsergebnisse finden sich in den beiden nachstehenden Tabellen (s. Tab. 5 und 6).

Tab 5: Allgemeine Charakteristika der Studienteilnehmer, Einteilung nach Lageabhängigkeit

MW ± SD	Anzahl	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)
gesamt	29	48,48 ± 10,12	26,43 ± 1,57
NL OSA	17	48,77 ± 11,21	26,42 ± 1,45
LA OSA	12	48,08 ± 8,78	26,18 ± 1,52

Charakteristika der Studienteilnehmer mit (LA OSA) und ohne (NL OSA) lageabhängige obstruktive Schlafapnoe. Mittelwerte und Standardabweichung. BMI: Body Mass-Index.

Tab. 6: Ergebnis der pharyngometrischen Untersuchung und AHI, Einteilung nach Lageabhängigkeit

MW ± SD	AHI gesamt (/h)	AHI RL (/h)	AHI NRL (/h)	MØLE (cm ²)
gesamt	20,59 ± 16,00	36,49 ± 26,52	16,03 ± 17,94	2,39 ± 0,49
NL OSA	28,71 ± 15,74	43,02 ± 24,49	25,92 ± 17,63	2,28 ± 0,43
LA OSA	9,08 ± 6,67	27,24 ± 27,54	2,03 ± 1,44	2,56 ± 0,55

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index (gesamt, in Rückenlage (RL) und Nicht-Rückenlage (NRL)), MØLE: mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration, NL: nicht lageabhängig, LA: lageabhängig, OSA: Obstruktive Schlafapnoe.

Bei Berechnung der Korrelationen von mittlerem Querschnitt im Liegen bei Expiration und AHI (in Rückenlage sowie gesamt) mittels Pearson-Koeffizienten zeigte sich in der Gruppe der Probanden ohne lageabhängige obstruktive Schlafapnoe eine deutliche negative Korrelation ($r = -0,5$, $p < 0,05$ sowie $r = -0,67$, $p < 0,01$), wonach eine Abnahme des Querschnitts mit einer Zunahme des AHI verbunden ist. Bei rückenlageabhängiger obstruktiver Schlafapnoe ergab sich eine solche Korrelation nicht (s. Tab. 7).

Tab. 7: Korrelation MØLE und AHI in Rückenlage bzw. AHI gesamt

NL OSA	r (PKK)	p-Wert	LA OSA	r (PKK)	p-Wert
MØLE - RL AHI	-0,50	0,04	MØLE - RL AHI	0,08	0,81
MØLE - AHI	-0,67	0,003	MØLE - AHI	-0,17	0,59

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, RL AHI: AHI in Rückenlage, MØLE: mittlerer Querschnitt im Liegen bei Expiration, NL: nicht lageabhängig, LA: lageabhängig, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, PKK: Pearson-Korrelations-Koeffizient. Signifikante negative Korrelation in der Gruppe der OSA-Probanden ohne Lageabhängigkeit, wonach eine Abnahme des Pharynxquerschnittes mit einer Zunahme des AHI assoziiert ist.

Ein t-Test für unabhängige Stichproben erbrachte keinen signifikanten Unterschied des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration zwischen den Probanden mit und ohne lageabhängige obstruktive Schlafapnoe (mittlere Differenz $0,28 \text{ cm}^2 \pm 0,18$, $p = 0,13$).

Berechnung eines Cut-Off-Wertes für den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE)

Im letzten Schritt erstellten wir eine Receiver-operating-characteristic(ROC)-Kurve für den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration, um einen Cut-Off-Wert zu ermitteln (Schwarz et al 2014). Dieser liegt bei $2,76 \text{ cm}^2$ (x: 0,161; y: 0,441; area under the curve (AUC) = 0,632, s. Abb. 9). Querschnittswerte unterhalb dieses Wertes gehen dabei mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe einher.

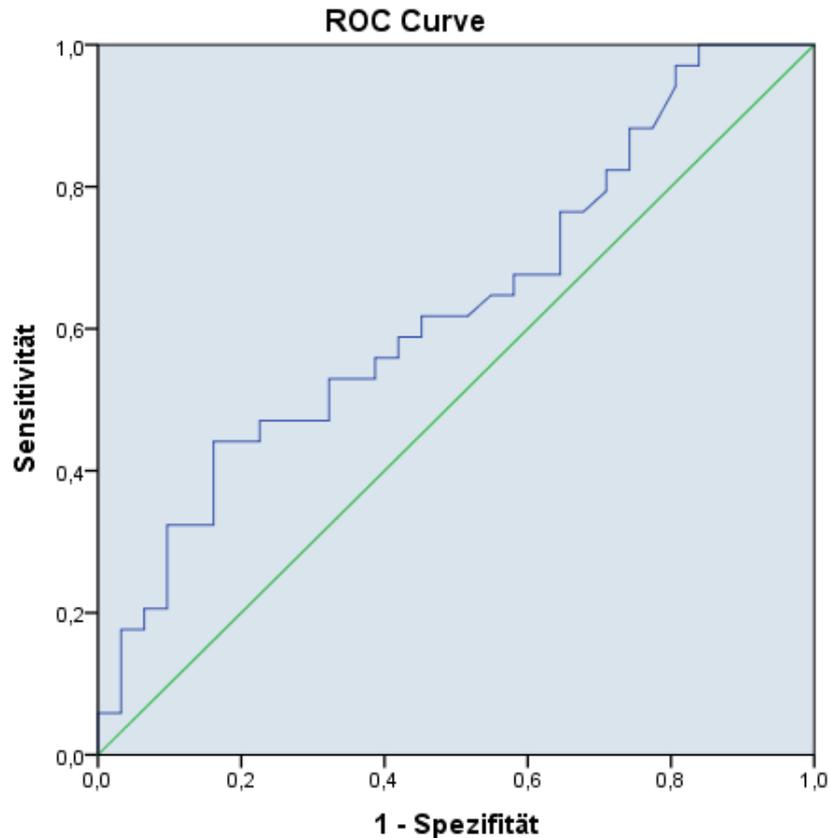


Abb. 9: Receiver-operating-characteristic(ROC)-Kurve mittlerer Pharynx-Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE). Cut-off-Wert bei 2,76 cm² (x: 0,161; y: 0,441; area under the curve (AUC) = 0,632). Querschnittswerte unterhalb dieses Wertes gehen dabei mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe einher.

Quelle: Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2014;18:231-237.

Der Modifizierte Mallampati Score

Nachfolgend sind die Charakteristika innerhalb der Gruppen 1-3 nach modifiziertem Mallampati Score aufgeführt (s. Tab. 8). Einen modifizierten Mallampati Score von 4 wies keiner der eingeschlossenen Probanden auf.

Tab. 8: Allgemeine Charakteristika und MØLE, Einteilung nach Mallampati-Gruppe

MW ± SD	Anzahl	Alter (Jahre)	BMI (kg/m ²)	MØLE (cm ²)
gesamt	65	42,08 ± 13,37	25,01 ± 2,61	2,46 ± 0,52
MMS 1	9	31,22 ± 12,40	22,51 ± 2,53	2,76 ± 0,38
MMS 2	30	44,10 ± 12,49	25,43 ± 2,34	2,59 ± 0,54
MMS 3	26	43,50 ± 13,35	25,39 ± 2,53	2,21 ± 0,42

Mittelwerte und Standardabweichungen von Alter, Body-Mass-Index (BMI), und mittlerem Querschnitt im Liegen bei Expiration (MØLE) insgesamt und innerhalb der Gruppen 1-3 nach modifiziertem Mallampati Score (MMS).

Eine Oneway-ANOVA zum Vergleich der Mittelwerte zeigte einen signifikanten Unterschied des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration zwischen den Mallampati-Gruppen 1-3 ($p = 0,003$, s. Abb. 10). Die Post-Hoc-Analyse nach Schaffé für ungleiche Gruppen markierte die Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3 (s. Tab. 9).

Tab. 9: Post-Hoc-Analyse MØLE innerhalb der Mallampati-Gruppen

MMS	MMS	Diff. und SF	p-Wert
1	2	0,17 ± 0,18	0,65
	3	0,55 ± 0,18	0,02
2	1	-0,17 ± 0,18	0,65
	3	0,38 ± 0,13	0,02
3	1	-0,55 ± 0,18	0,02
	2	-0,38 ± 0,13	0,02

Ergebnisse der Post-Hoc-Analyse nach Schaffé bezüglich des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration (MØLE) zwischen den Mallampati-Gruppen (MMS) 1-3. Mittlere Differenzen und Standardfehler sowie p-Werte. Hiernach ergeben sich signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3.

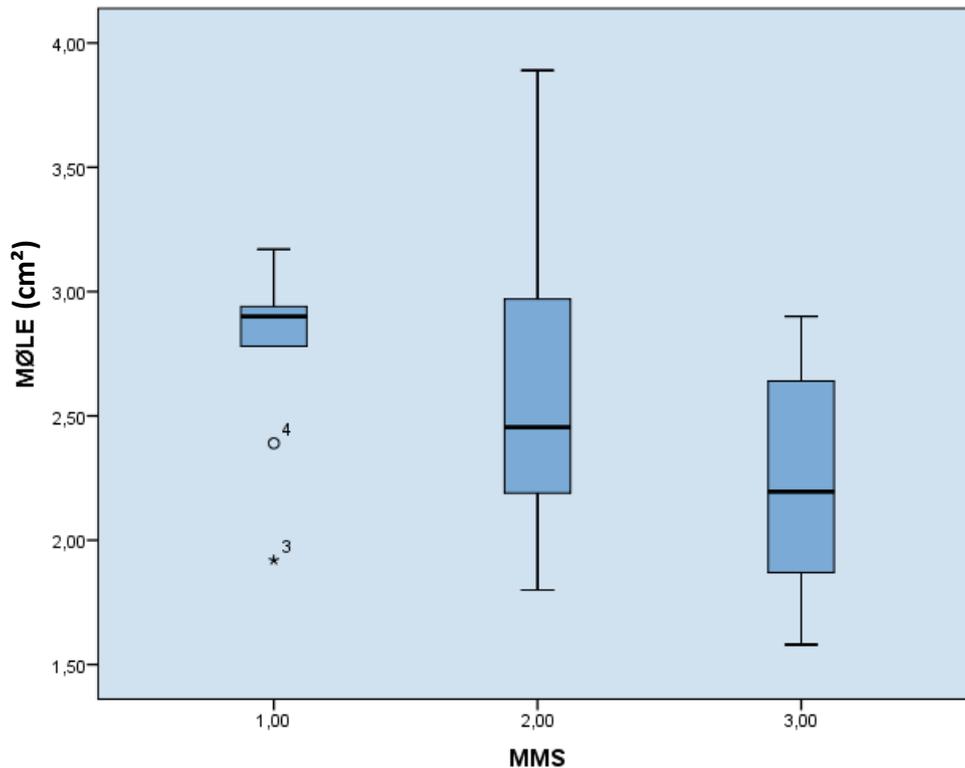


Abb 10: Boxplots des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration (MØLE) in cm² (y-Achse) innerhalb der Gruppen 1-3 des modifizierten Mallampati Scores (MMS, x-Achse), wonach ein höherer Mallampati Score mit einem geringeren Pharynxquerschnitt einhergeht.

Ergebnisse der Magnetresonanztomographie und statistische Betrachtung

Die Charakteristika der Probanden, bei denen zusätzlich MRT-Aufnahmen durchgeführt wurden, sind in den nachstehenden Tabellen aufgelistet (s. Tab. 10 und 11).

Tab. 10: Allgemeine und spezielle Charakteristika bei Probanden der MRT-Gruppen

MW ± SD	Alter	BMI (kg/m ²)	AHI (/h)	KØLE (cm ²)
gesamt (16)	42,50 ± 13,03	25,99 ± 2,73	14,76 ± 20,09	1,50 ± 0,35
OSA (8)	48,38 ± 9,37	27,23 ± 2,30	27,7 ± 21,93	1,35 ± 0,30
Kontrollen (8)	36,63 ± 14,04	24,76 ± 2,68	1,81 ± 1,08	1,64 ± 0,35

Mittelwerte und Standardabweichungen. OSA: Obstruktive Schlafapnoe, BMI: Body-Mass-Index, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, KØLE: kleinster Querschnitt im Liegen bei Expiration in der Pharyngometrie (retroglossal).

Tab. 11: Ergebnisse der MRT-Untersuchungen

MW ± SD	kleinster Ø retroglossal (cm ²)	kleinster Ø retropalatal (cm ²)	AHI (/h)
gesamt (16)	1,11 ± 0,50	0,48 ± 0,24	14,89 ± 20,01
OSA (8)	1,04 ± 0,29	0,36 ± 0,20	27,7 ± 21,93
Kontrollen (8)	1,18 ± 0,66	0,6 ± 0,24	2,09 ± 1,38

Mittelwerte und Standardabweichung. OSA: Obstruktive Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, Ø: Querschnitt.

Zwischen OSA- und Kontrollgruppe ergab sich ein geringer signifikanter Unterschied beim kleinsten retropalatalen Querschnitt ($p < 0,05$) (s. Tab. 12, Abb. 11).

Tab. 12: Ergebnisse der t-Tests, MRT-Querschnitte OSA / Kontrollen

MRT		
t-Test	Differenz ± SD	p-Wert
KØ retropalatal (OSA-K)	0,24 ± 0,11	0,04
KØ retroglossal (OSA-K)	0,14 ± 0,26	0,6

Kleinsten Querschnitt (KØ) retropalatal und retroglossal (cm²). OSA: Obstruktive Schlafapnoe, AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index. Mittlere Differenzen und Standardabweichungen. Es zeigt sich ein geringer signifikanter Unterschied beim kleinsten retropalatalen Querschnitt zwischen OSA- und Kontrollgruppe.

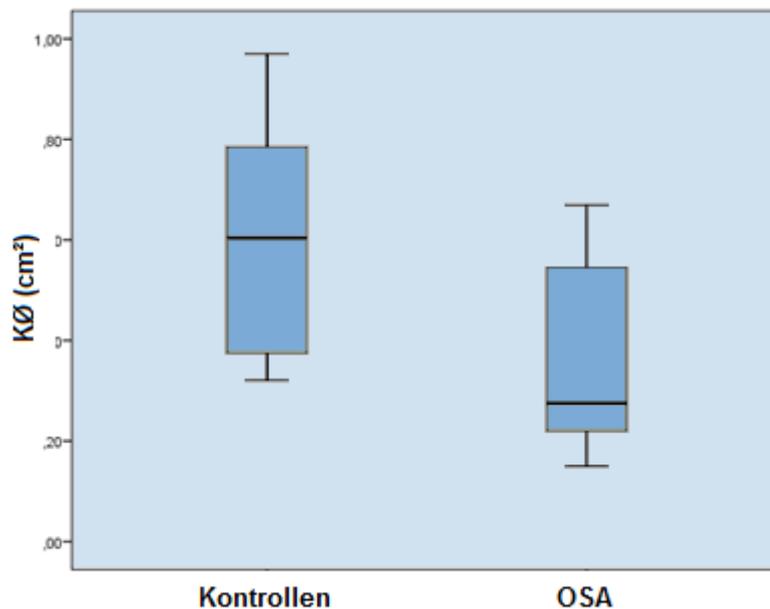


Abb.11: Boxplots des kleinsten Querschnitts ($K\emptyset$) retropalatal (in cm^2 , y-Achse), Kontrollen vs. OSA-Patienten (x-Achse). Hiernach ergibt sich ein signifikant größerer Querschnitt in der Gruppe der Kontroll-Probanden.

Im nächsten Schritt verglichen wir die Methoden Pharyngometrie und Magnetresonanztomographie in der Erhebung des kleinsten gemessenen retroglossalen Querschnitts mittels Bland-Altman-Analyse. Beim t-Test einer Stichprobe (Differenz des kleinsten Querschnittes) ergab sich hier ein signifikantes Ergebnis mit $p = 0,001$ (s. Abb. 12). Die Ergebnisse sind hiernach nicht vergleichbar.

Wir sahen einen fast durchgehend weiteren kleinsten Querschnitt retroglossal im Liegen bei Expiration bei Erhebung mittels Pharyngometrie im Vergleich zur Magnetresonanztomographie. Hierbei ergab sich im Durchschnitt ein Faktor von 1,54.

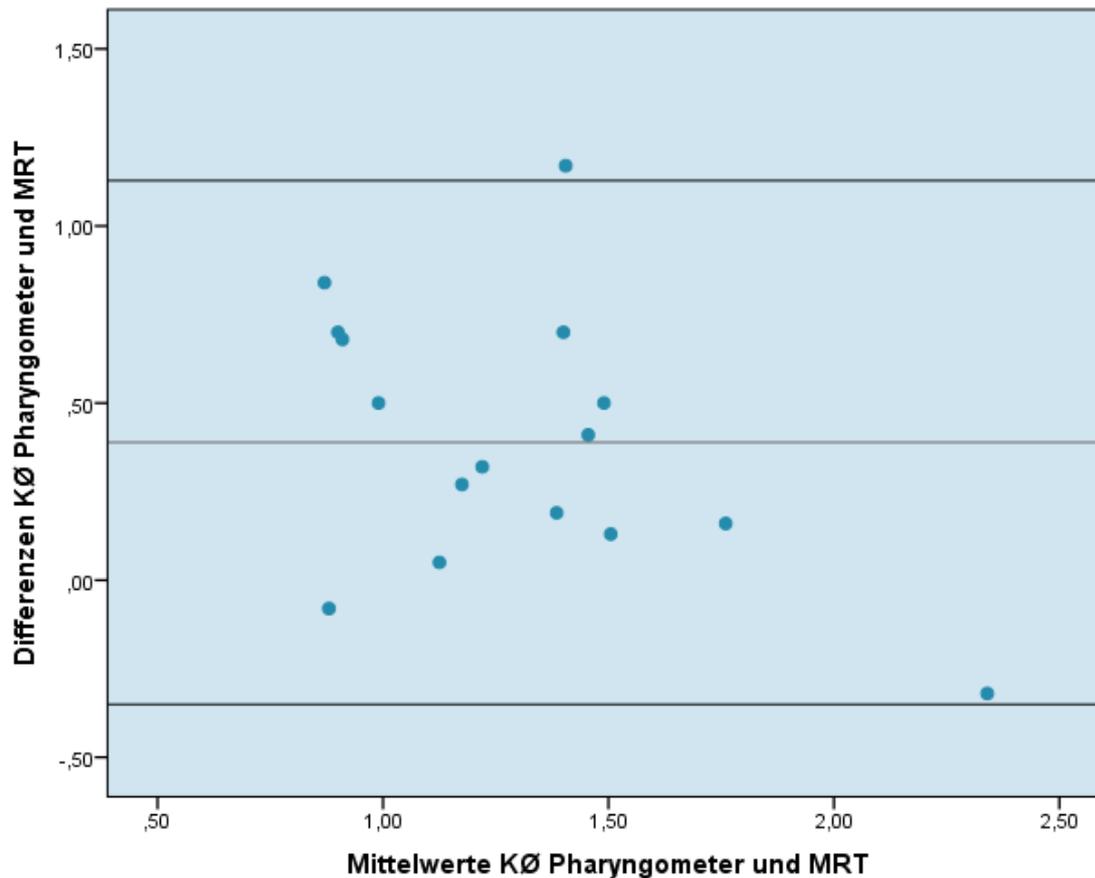


Abb. 12: Bland-Altman-Diagramm: graphische Darstellung zum Vergleich zweier Messmethoden mit Standardabweichungen. x-Achse: Mittelwerte KØ (kleinster retroglossaler Querschnitt im Liegen) von Pharyngometrie und Magnetresonanztomographie (MRT), y-Achse: Differenzen KØ von Pharyngometrie und MRT. Signifikanter Unterschied zwischen den Messmethoden ($p = 0,001$).

Äußere Umfänge und statistische Betrachtung

Im Folgenden sind die Mittelwerte und Standardabweichungen der äußeren Umfänge für die OSA- und Kontrollgruppe aufgelistet (s. Tab. 13). Bauchumfang und Hip-Waist-Ratio wurden bei je 28 OSA- und 33 Kontroll-Probanden erhoben. Bei 4 Probanden liegt uns kein Hüftumfang vor, da erst im frühzeitigen Verlauf der Datenerhebung die Entscheidung zur zusätzlichen Erhebung dieses Wertes getroffen wurde.

Tab. 13: Ergebnisse äußere Umfänge und BMI

MW ± SD	BMI (kg/m ²)	Hals U (cm)	Bauch U (cm)	Hip-Waist-Ratio
gesamt (65 bzw. 61)	25,01 ± 2,61	39,72 ± 2,47	94,16 ± 11,19	0,90 ± 0,08
OSA (31 bzw. 28)	26,25 ± 1,77	40,74 ± 1,63	100,18 ± 8,71	0,94 ± 0,06
Kontrollen (34 bzw. 33)	23,88 ± 2,76	38,79 ± 2,75	89,06 ± 10,59	0,86 ± 0,08

Mittelwerte und Standardabweichung der äußeren Umfänge. Bauchumfang und Hip-Waist-Ratio wurden bei je 28 OSA- und 33 Kontroll-Probanden erhoben. OSA: Obstruktive Schlafapnoe, BMI: Body-Mass-Index, U: Umfang.

Signifikante positive Korrelationen ($r = 0,41$, $r = 0,43$ und $r = 0,48$, $p < 0,001$), wobei eine Zunahme der äußeren Umfänge (BMI, Hals- und Bauchumfang) mit einer Erhöhung des AHI verbunden ist, konnten lediglich bei Untersuchung aller Versuchsteilnehmer ermittelt werden (s. Tab. 14, Abb. 13-15). Der AHI erwies sich als nicht normalverteilt, sodass der Spearman-Korrelations-Koeffizient angewendet wurde.

Tab. 14: Korrelation äußere Umfänge und AHI

gesamt (65)	r (SKK)	p-Wert	OSA (31)	r (PKK)	p-Wert
BM-AHI	0,41	0,001	BMI-AHI	0,17	0,36
Hals U-AHI	0,43	<0,001	Hals U-AHI	0,13	0,49
Bauch U-AHI	0,48	<0,001	Bauch U-AHI	0,22	0,26

Korrelationen der äußeren Umfänge mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) wonach eine Zunahme äußerer Umfänge mit einer Erhöhung des AHI bei Betrachtung aller Versuchsteilnehmer assoziiert ist. OSA: Obstruktive Schlafapnoe, BMI: Body-Mass-Index, SKK: Spearman-Korrelations-Koeffizient, PKK: Pearson-Korrelations-Koeffizient.

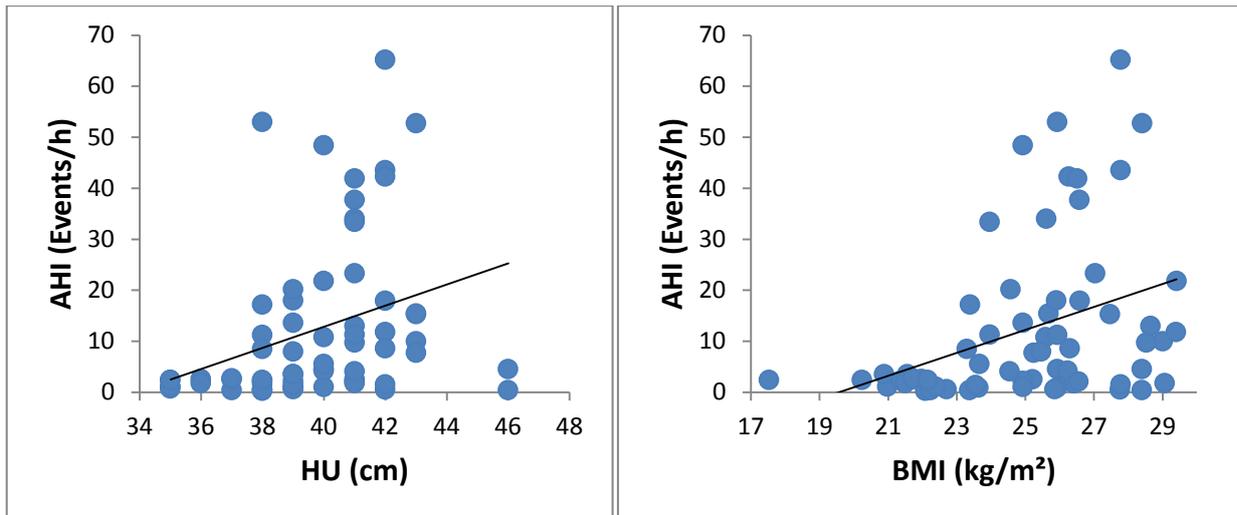


Abb. 13 und 14: Korrelation von Halsumfang (HU) in cm bzw. BMI in kg/m² (x-Achse) und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in Events/h (y-Achse). Hiernach ist bei Betrachtung aller Probanden eine Erhöhung des Halsumfanges bzw. des BMI mit einer Zunahme des AHI verbunden.

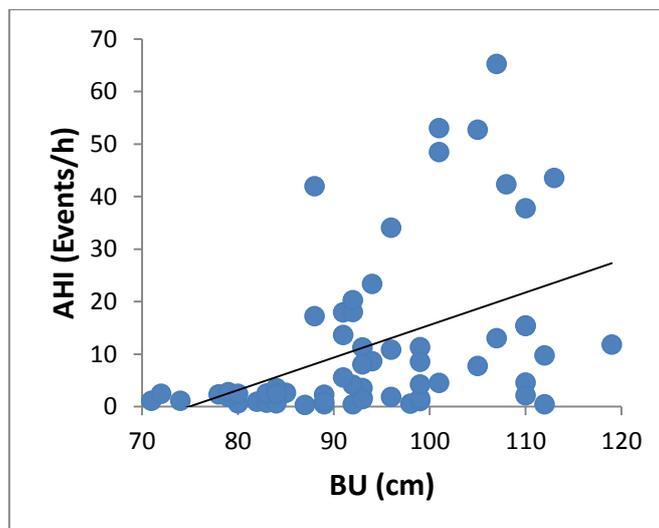


Abb.15: Korrelation von Bauchumfang in cm (x-Achse) und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) in Events/h (y-Achse). Hiernach ist bei Betrachtung aller Probanden eine Zunahme des Bauchumfanges mit einer Erhöhung des AHI assoziiert.

Bei Berechnung der Korrelation nach Pearson von mittlerem Querschnitt im Liegen bei Expiration mit dem Hals- ($r = -0,12$, $p = 0,34$) und Bauchumfang ($r = -0,14$, $p = 0,30$) sowie BMI ($r = -0,09$, $p = 0,49$) aller Versuchsteilnehmer konnten keine signifikanten

Ergebnisse erzielt werden. Auch bei Betrachtung der OSA-Patienten ergab sich keine signifikante Korrelation in Bezug auf den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration und den BMI ($r = -0,06$, $p = 0,74$).

Zusammenfassung

PSG/PG: Es konnte kein signifikanter Unterschied zwischen den Messmethoden (PG/PSG) gefunden werden.

Pharyngometrie: In der Gruppe der OSA-Patienten ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration und dem AHI, wonach eine Abnahme des MØLE mit einer Zunahme des AHI einhergeht.

Beim Vergleich der pharyngometrischen Parameter zwischen OSA- und Kontrollprobanden zeigt sich bei der Auswertung des mittleren Querschnittes, dass im Sitzen in der Gruppe der normalgewichtigen Versuchsteilnehmer die Kontrollprobanden einen signifikant weiteren Pharynx aufweisen. In der Gruppe der Übergewichtigen ergeben sich hingegen größere Querschnitte bei den OSA-Patienten (Ergebnisse n.s.). Bei Auswertung der Untersuchungsergebnisse im Liegen präsentiert sich ein durchgehend größerer Querschnitt bei den Kontrollprobanden mit einem signifikanten Ergebnis beim Vergleich der beiden Hauptgruppen.

Wir sahen einen signifikant größeren Unterschied des mittleren Querschnitts vom Sitzen zum Liegen in der Gruppe der übergewichtigen OSAs im Vergleich zur Gruppe der normalgewichtigen OSAs.

Lageabhängigkeit: Bei Berechnung der Korrelationen von mittlerem Querschnitt im Liegen bei Expiration und AHI zeigte sich lediglich in der Gruppe der Probanden ohne lageabhängige (rückenlageabhängige) obstruktive Schlafapnoe eine deutliche negative Korrelation, wonach eine Abnahme des Querschnitts mit einer Zunahme des AHI verbunden ist. Zudem sahen wir keinen signifikanten Unterschied des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration zwischen den Probanden mit und ohne lageabhängige obstruktive Schlafapnoe.

ROC MØLE: Mittlere retroglossale Querschnittswerte im Liegen unterhalb von $2,76 \text{ cm}^2$ gehen mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe einher.

Modifizierter Mallampati Score: Es ergaben sich signifikante Unterschiede des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration zwischen den Mallampati-Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3.

Magnetresonanztomographie: Es zeigt sich in der Magnetresonanztomographie ein schwacher signifikanter Unterschied des kleinsten retroalatalen Querschnitts zwischen OSA- und Kontrollgruppe.

Beim Vergleich des kleinsten retroglossalen Querschnittes im Liegen bei Expiration zwischen Pharyngometrie und Magnetresonanztomographie ergaben sich signifikante Abweichungen.

Äußere Umfänge: Signifikante positive Korrelationen, wobei eine Erhöhung des Hals- und Bauchumfanges sowie des BMI mit einer Zunahme des AHI verbunden ist, konnten bei Untersuchung aller Versuchsteilnehmer ermittelt werden. Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen BMI und pharyngealem Querschnitt.

Schlussfolgerung

Wir konnten Abweichungen in Bezug auf das Verhalten des Pharynxquerschnittes in der Studienpopulation zeigen. So ergaben sich Hinweise auf eine unterschiedliche Pathogenese der OSA, die grob in fixierte, strukturelle retroglossale Obstruktionen bei nicht lageabhängiger (rückenlageabhängiger) OSA und normalgewichtigen OSA-Patienten sowie funktionelle Störungen mit erhöhter Atemwegscompliance bei übergewichtigen OSA-Patienten und lageabhängiger OSA unterteilt werden kann. Auch weitere Parameter wie der modifizierte Mallampati Score sowie äußere Umfänge erlauben einen Rückschluss auf zu erwartende pharyngeale Dimensionen. Welche Einsatzmöglichkeiten der Pharyngometrie sich hieraus ergeben, soll im Weiteren beleuchtet werden.

Diskussion

Interpretation der Ergebnisse

PSG/PG: Um die Vergleichbarkeit der beiden Methoden Polygraphie und Polysomnographie in der AHI-Erhebung zu verdeutlichen, führten wir eine Bland-Altman-Analyse durch.

Diese ergab keinen signifikanten Unterschied der Ergebnisse, sodass wir in der Folge AHIs beider Methoden in die Analysen aufnehmen konnten. Auch im klinischen Alltag ist die Polygraphie schon seit längerem unter bestimmten Voraussetzungen als Alternative zur Polysomnographie anerkannt (Collop et al 2007; Qaseem et al 2014).

Pharyngometrie: In der Gruppe der OSA-Patienten ergab sich eine signifikante negative Korrelation zwischen dem mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration und dem AHI, wonach eine Abnahme des MØLE mit einer Zunahme des AHI einhergeht (Schwarz 2014).

Auch in Studien von Rivlin et al (1984) sowie Martin et al (1995) konnten entsprechende Korrelationen zwischen pharyngometrischen Parametern und dem AHI ermittelt werden.

In der Kontrollgruppe wurde hingegen eine schwach signifikant positive Korrelation gesehen (Schwarz 2014), möglicherweise aufgrund einer inhomogenen Gruppenzusammensetzung, welche auch Schnarcher beinhaltet. Diese divergierende Korrelation könnte eine Erklärung für die fehlende Signifikanz in den Korrelationsberechnungen aller Probanden liefern.

Beim Vergleich der pharyngometrischen Parameter zwischen OSA- und Kontrollprobanden zeigt sich bei der Auswertung des mittleren Querschnittes, dass im Sitzen in der Gruppe der normalgewichtigen Versuchsteilnehmer die Kontrollprobanden einen signifikant weiteren Pharynx aufweisen. In der Gruppe der Übergewichtigen ergeben sich hingegen größere Querschnitte bei den OSA-Patienten (Ergebnisse n. s.). Bei Auswertung der Untersuchungsergebnisse im Liegen präsentiert sich ein durchgehend größerer Querschnitt bei den Kontrollprobanden mit einem signifikanten Ergebnis beim Vergleich der beiden Hauptgruppen. Ähnliche Tendenzen ohne Signifikanz ergeben sich beim kleinsten Querschnitt. Zudem sahen wir einen signifikant größeren Unterschied des mittleren Querschnitts vom Sitzen zum Liegen in der Gruppe der übergewichtigen OSAs im Vergleich zur Gruppe der normalgewichtigen OSAs (Schwarz et al 2014).

Diese Ergebnisse deuten auf eine langstreckige Funktionsstörung des Pharynx bei übergewichtigen OSAs im Sinne einer erhöhten Kollapsibilität bei erhöhter Atemwegscompliance hin. Das Phänomen wurde bereits von Huang et al (1998) sowie Hoffstein et al (1984) beschrieben.

Lageabhängigkeit: Bei Berechnung der Korrelationen von mittlerem Querschnitt im Liegen bei Expiration und AHI zeigte sich lediglich in der Gruppe der Probanden ohne lageabhängige (rückenlageabhängige) obstruktive Schlafapnoe eine deutliche negative Korrelation, wonach eine Abnahme des Querschnitts mit einer Zunahme des AHI verbunden ist.

Auch dies könnte eher auf eine Funktionsstörung des Pharynx bei lageabhängiger Apnoe im Gegensatz zu einer fixierten Obstruktion bei nicht lageabhängiger Apnoe hindeuten. Nach Joosten et al (2014) ist hierfür eher eine in Rückenlage unvorteilhaftere Atemwegsform als der pharyngeale Querschnitt verantwortlich. So führen die veränderten Druckverhältnisse, verstärkt durch ein kleineres Lungenvolumen in Rückenlage, sowie die durch die veränderte Form eingeschränkte Muskelfunktion zu einer erhöhten Kollapsibilität der Atemwege.

Dementsprechend zeigte auch unser t-Test für den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration zwischen Probanden mit und ohne lageabhängige (rückenlageabhängige) OSA keinen signifikanten Unterschied.

Bei Betrachtung der Gruppen-Charakteristika fällt ein höherer Gesamt-AHI in der Gruppe der nicht lageabhängigen OSA auf, sodass auch der durchschnittlich schwerere Befund die signifikante negative Korrelation bei Probanden ohne lageabhängige Apnoe erklären könnte. Der mildere Befund bei lageabhängiger Apnoe deckt sich mit Erkenntnissen aus den Studien von Jorquera et al (2016) sowie Öztürk et al (2015).

ROC MØLE: Um einen Prädiktor für das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe mit erhöhter Wahrscheinlichkeit ermitteln zu können, errechneten wir mithilfe einer ROC-Kurve einen Cut-Off-Wert für den mittleren Querschnitt im Liegen bei Expiration. Ergebnisse unterhalb von 2,76 cm² gehen hiernach mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven Schlafapnoe einher (Schwarz et al 2014). Wir entschieden uns für diesen Parameter, da der mittlere Querschnitt im Liegen bei Expiration sich in unseren pharyngometrischen Messungen als stärkster und aussagekräftigster Wert herausstellte.

Modifizierter Mallampati Score: Es ergaben sich signifikante Unterschiede des mittleren Querschnitts im Liegen bei Expiration zwischen den Mallampati-Gruppen 1 und 3 sowie 2 und 3.

Demnach lässt sich innerhalb eines höheren Mallampati Scores indirekt auf den zu erwartenden Pharynxquerschnitt schließen, wonach ein höherer Score mit einem niedrigeren Pharynxquerschnitt einhergeht. Auch eine Studie von Liistro et al (2003) bestätigte einen hohen Mallampati Score bereits als Prädiktor für das Auftreten einer obstruktiven Schlafapnoe.

Magnetresonanztomographie: Es zeigt sich in der Magnetresonanztomographie ein schwacher signifikanter Unterschied des kleinsten retropalatalen Querschnitts zwischen OSA- und Kontrollgruppe. Retroglossal ergab sich kein signifikantes Ergebnis.

Dieses Ergebnis deckt sich mit Erkenntnissen von Ciscar et al (2001), welche ebenfalls einen geringeren kleinsten retropalatalen Querschnitt bei OSA-Patienten ermittelten.

Auch in den pharyngometrischen Messungen erwies sich der kleinste retroglossale Querschnitt als schwacher Wert. Ein Vergleich des kleinsten Querschnitts retroglossal zwischen den Methoden zeigt höhere Werte bei pharyngometrischer Messung. Die Bland-Altman-Analyse lehnt eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse ab. Eine mögliche Erklärung hierfür liefern Thomkinson und Eccles (1996), die methodenbedingte Summationseffekte durch akustische Reflektionen in der Pharyngometrie als mögliche Erklärung einbringen. Dies legt nahe, dass es sich bei den pharyngometrisch ermittelten Querschnitten nicht um absolute, reale Werte handelt, sondern methodenbedingt Summationsprozesse die Ergebnisse der Pharyngometrie beeinflussen.

Äußere Umfänge: Signifikante positive Korrelationen, wobei eine Erhöhung des Hals- und Bauchumfanges sowie des BMI mit einer Zunahme des AHI verbunden ist, konnten bei Untersuchung aller Versuchsteilnehmer ermittelt werden. Dies deckt sich mit Erkenntnissen aus anderen Studien, wonach eine signifikante Korrelation des BMI mit dem AHI gesehen werden konnte (Gelardi et al 2007). Demzufolge sind äußere Umfänge ein guter Prädiktor für das Auftreten einer obstruktiven Schafapnoe.

Es ergab sich keine signifikante Korrelation zwischen BMI und pharyngealem Querschnitt. Diese Beobachtung berichten auch Mohsenin et al (2001), was wiederum die Behauptung stützt, dass neben strukturellen Obstruktionen auch eine eingeschränkte Pharynxfunktion bei erhöhter Atemwegscompliance in die Pathogenese der OSA einfließt.

Bezug zu Hypothesen

Wie oben ausgeführt, deuten mehrere Ergebnisse darauf hin, dass die Pharyngometrie in der Diagnostik „atypischer“, normalgewichtiger OSA-Patienten zur Identifizierung von fixierten oropharyngealen Obstruktionen eingesetzt werden kann. Darüber hinaus kann anhand des Kurvenverlaufs des Pharyngogramms auch eine qualitative Beurteilung der Obstruktionen vorgenommen werden.

Insbesondere unter Berücksichtigung der Veränderungen nach Lage- und Positionswechsel können im Vergleich hierzu bei „typischen“, übergewichtigen OSA-Patienten in der Pharyngometrie Hinweise auf eine erhöhte Atemwegscompliance gefunden werden.

Die Magnetresonanztomographie stellt zudem eine wichtige Ergänzung in der Beurteilung der pharyngealen Strukturen durch Analyse des retropalatalen Raums von OSA-Patienten dar. Darüber hinaus ergeben sich Hinweise, wonach im Rahmen der Pharyngometrie akustische Reflektionen zu Summationseffekten führen.

Neben inneren Parametern konnte äußeren Umfängen erneut ein guter Vorhersagewert in der Diagnostik der OSA bezüglich „typischer“, übergewichtiger OSA-Patienten nachgewiesen werden.

Stärken und Schwächen

Stärken

Studiendesign

Zum großen Teil erfolgte die Durchführung der vorliegenden Studie prospektiv in der Erhebung der pharyngometrischen Parameter, des Mallampati Scores, der MRT-Untersuchungen und der äußeren Umfänge. Lediglich der AHI wurde in den meisten Fällen retrospektiv erhoben. Dieses Studiendesign ermöglichte ein hohes Maß an Standardisierung.

Zudem ging der Studie eine Pilotstudie voraus, was eine genaue Einschätzung der benötigten Fallzahl mit Hilfe eines Statistikers ermöglichte und viele Störfaktoren im Vorfeld aufzeigte.

Methode (Pharyngometrie)

Bereits in mehreren Studien konnte den pharyngometrisch erhobenen Werten eine gute Korrelation mit dem AHI nachgewiesen werden, wonach niedrigere Querschnitte mit einem erhöhten Index einhergehen (Kamal 2004; Mohsenin 2001; Rivlin et al 1984).

Es handelt sich um eine objektive, reproduzierbare, preiswerte und leicht durchführbare Prozedur, die eine Erfassung des pharyngealen Raums in Echtzeit ermöglicht (Kamal 2004). Zudem ist sie nicht invasiv und schnell, erlaubt eine freie Atmung sowie ein Minimum an Kooperation, was zu einer hohen Akzeptanz bei den Probanden führt (Schwarz 2013). Nicht zuletzt handelt es sich um eine Anwendung, welche eine Untersuchung am Tage mit (eingeschränktem) Rückschluss auf das Verhalten des Pharynx in der Nacht ermöglicht. Unter Zuhilfenahme von Nasenklammer und Mundstück wird zudem ein hohes Maß an Standardisierung erreicht.

Methodik

Eine der wichtigsten Erkenntnisse aus der Pilotstudie war die Notwendigkeit der Ermittlung und Einstellung eines individuellen Analysesegments. Zuvor war dieses voreingestellt, sodass die pharyngometrischen Parameter wie mittlerer und kleinster Querschnitt unabhängig von individuellen Gegebenheiten erfasst wurden und sich so grobe Ungenauigkeiten ergaben. Erst nach Durchführung der Voruntersuchungen mit Nasenatmung und Pressversuch konnte das Analysesegment festgelegt und die eigentliche Messung begonnen werden.

Diese wiederum erfolgte in unterschiedlichen Positionen. In verschiedenen Studien ergaben sich unterschiedliche prädiktive Werte in Bezug auf den kleinsten und mittleren pharyngealen Querschnitt (Kamal 2004; Mohsenin 2001; Rivlin et al 1984) je nach untersuchter Studienpopulation. Der Pathophysiologie der OSA folgend war insbesondere die Untersuchung des pharyngealen Querschnittes im Liegen von Interesse, da dies die Position ist, in der sich die OSA manifestiert. Da der Pharynx als muskuläres Gebilde keinen statischen Hohlraum darstellt, ermöglichte uns die Erfassung verschiedener Positionen zudem eine differenzierte Aussage über das Verhalten des Pharynx in Bezug auf die Compliance.

Durch eine Mittelung der jeweiligen Untersuchung nach dreimaliger Durchführung konnten die erhobenen Werte weiter stabilisiert werden.

Bis auf die Erhebung des AHI erfolgten alle Untersuchungen durch eine Person, was wiederum eine beständige Datenerhebung ermöglichte.

Wir entschieden uns bei der Bestimmung des Mallampati Scores für die modifizierte Variante ohne Protrusion der Zunge, da diese als akkurater und physiologischer gilt (Manabe et al 2014; Samson und Young 1987; Mallampati et al 1985).

Auch den äußeren Umfängen wie dem BMI, Hals- und Hüftumfang konnte in mehreren Studien bereits eine positive Korrelation mit dem AHI nachgewiesen werden (Gelardi et al 2007; Davies et al 1992; Davidson und Patel 2008).

Schwächen

Studienpopulation

Alter und erhöhter BMI sind bekanntermaßen Risikofaktoren für OSA (Viviano 2002; Gelardi et al 2007, Eckert 2018), auch wenn laut Gray et al (2017) 50% der OSA-Patienten nicht adipös sind. Bei Betrachtung der allgemeinen Charakteristika der Studienteilnehmer fällt auf, dass die OSA-Patienten im Vergleich zu den Kontrollprobanden im Durchschnitt älter sind und einen höheren BMI aufweisen. Es sind überwiegend übergewichtige und adipöse OSA-Patienten, die auch aufgrund ihres klassischen Phänotyps häufiger diagnostiziert und therapiert sind. Die beschriebene „typische“ (übergewichtige) OSA-Gruppe macht gegenüber der „atypischen“ (normalgewichtigen) OSA-Gruppe in der Schlafmedizinischen Sprechstunde zur Diagnostik und Therapiekontrolle bei primärem Schnarchen und schlafbezogenen Atmungsstörungen der Charité, welche wir für die Rekrutierung nutzten, ebenfalls einen größeren Anteil aus. Kontrollprobanden waren beispielsweise durchschnittlich jüngere und schlankere Insomniepatienten. Eine höhere Übereinstimmung beim Matchen der Probanden ist aufgrund der so entstandenen unterschiedlichen Populationsstruktur bei begrenzter Verfügbarkeit des Pharyngometers für 1 Jahr nicht gelungen. Daraus ergeben sich teilweise inhomogene Gruppen, die zu einer gewissen Verzerrung der Ergebnisse beigetragen haben dürften. So konnten bereits Mohsenin et al (2001) in ihrer Studie zeigen, dass der BMI zwar mit dem AHI jedoch nicht mit dem Pharynxquerschnitt korreliert. Martin et al (1997) zeigten zudem, dass das Pharynxkaliber im Alter abnimmt. Daneben konnte auch bei Schnarchern mit und ohne

Schlafapnoe ein kleinerer Pharynxquerschnitt gegenüber Nichtschnarchern gefunden werden (Bradley et al 1986).

Diese Erkenntnisse waren uns im Vorfeld bewusst, sodass Patienten mit einem BMI > 30 kg/m² ausgeschlossen wurden. Zudem nahmen wir eine Abstufung der Gewichtsklassen sowie eine Unterteilung in Schnarcher und Nicht-Schnarcher vor. Unter Berücksichtigung der oben genannten Veränderungen im Alter schlossen wir zudem Probanden mit einem Alter über 65 Jahre aus. Die Subgruppen bewegen sich jedoch in einem niedrigen Zahlenbereich mit entsprechender Streubreite.

Eine gewisse Inhomogenität im Bereich des Gewichtes war zudem durchaus gewünscht, um die verschiedenen Mechanismen (Funktionsstörung vs. Obstruktion) aufzeigen und untersuchen zu können.

Bei der Zuordnung der Lageabhängigkeit haben wir den gesamt-AHI vernachlässigt, sodass in der Gruppe der lageabhängigen OSA niedrigere gesamt AHI-Werte auftreten. Auch unabhängig davon ergaben sich große Unterschiede in Bezug auf den Gesamt-AHI, sodass die statistische Aussagekraft eingeschränkt ist.

In der Subgruppe derer, die eine MRT-Untersuchung durchliefen (OSA und Kontrollen), finden sich ebenfalls nur jeweils 8 Teilnehmer (16 insgesamt), was das schwach signifikante Ergebnis erklären könnte.

Methode (Pharyngometrie)

Das Pharyngometer erwies sich mit einigen wenigen technischen Ausfällen als streckenweise instabil, sodass vereinzelt Datensätze verloren gingen. Dies konnte im Vergleich zur Pilotphase jedoch verbessert werden (Schwarz et al 2013).

Die bereits weiter oben aufgeführten, methodenbedingten Summationseffekte durch akustische Reflektionen im Rahmen der Pharyngometrie beeinflussen die gemessenen Werte zudem in unbekannter Weise. So dürfte es sich bei den ermittelten Querschnitten um nicht reelle Größen handeln, die lediglich Annäherungswerte darstellen (Tomkinson und Eccles 1996).

Sowohl bei einem unzureichenden Mundschluss durch akustische Lecks als auch bei einem zu festen Biss durch Anspannung der Muskulatur ergaben sich zudem unbemerkt Störfaktoren bei der Erhebung der pharyngometrischen Parameter (Schwarz et al 2013).

Methodik

Der AHI wurde mittels unterschiedlicher Methoden und Systeme erfasst. Dabei ergeben sich innerhalb der Polygraphie bei fehlendem Somnogramm methodenbedingt gewisse Ungenauigkeiten mit falsch niedrigen Werten aufgrund der tendenziell zu lang geschätzten Schlafzeit (entspricht eher der Bettliegezeit). Dem haben wir versucht Rechnung zu tragen, indem vorab eine Bland-Altman-Analyse die Vergleichbarkeit der Ergebnisse verdeutlichte. Aufgrund des manuellen Scorings im Rahmen der PSG-Auswertung ergeben sich weitere Inter-Scorer-Variabilitäten (Pevernagie et al 2020). Zudem wurden die Scoringregeln in den vergangenen Jahrzehnten fortlaufend Änderungen unterzogen.

Bei der Erhebung des AHIs mussten retrospektiv teilweise ältere Ergebnisse verwendet werden, da es in der Regel nicht üblich ist, bei bereits diagnostizierten OSA-Patienten native Verlaufs-AHIs zu ermitteln. Der BMI und damit einhergehende Umfänge können sich seitdem verändert und damit auch den aktuellen AHI beeinflusst haben. Probanden mit einer Gewichtsveränderung über 5 kg wurden daher ausgeschlossen.

Ein gewisses Maß an Kooperation bei der Durchführung und Haltung der Positionen durch die Probanden während der pharyngometrischen Messungen war letztlich doch erforderlich, sodass sich gewisse Einschränkungen der Reproduzierbarkeit ergaben. Bei 16 Probanden war eine adäquate Durchführung der Voruntersuchung zur Einstellung des Analysesegmentes aufgrund einer unzureichenden Mitarbeit nicht möglich, sodass das Analysesegment visuell anhand des Kurvenverlaufs justiert werden musste.

Das Luftrohr wurde durch die Probanden selbstständig gehalten, wobei eine stärkere Variation der Stellung die Ergebnisse beeinflussen konnte (Schwarz et al 2013). Zudem erfolgten der Start und das Ende der Messung nicht getriggert, sondern durch Anleitung und externe Beurteilung der Atemexkursion manuell (Schwarz et al 2013).

Nicht zuletzt ist anzuführen, dass die Messungen an wachen Probanden durchgeführt wurden. Es ist bekannt, dass sich ein erhöhter Muskeltonus im Wachzustand kompensatorisch auf das Pharynxkaliber auswirkt. Dieser entfällt insbesondere im REM-Schlaf, sodass dann zuvor kompensierte Schwächen zum Tragen kommen und zu einer Manifestation der OSA führen (Viviano 2002; O'Connor et al 2000). Der Mechanismus dürfte weniger bei fixierten Obstruktionen als vielmehr bei

erhöhter Atemwegscompliance von Bedeutung sein und die Ergebnisse der pharyngometrischen Messungen am Tage beeinflussen.

Bei aller Standardisierung ist zudem letztlich auch die Erhebung des Mallampati Scores subjektiv und durch den Probanden beeinflussbar.

Für die Auswertung der MRT-Bilder wurde weiter kein Programm verwendet, sondern die Querschnitte manuell per Hand vermessen, was in der vorliegenden Größenordnung im Quadratmillimeterbereich ebenfalls zu Ungenauigkeiten führt.

Neue diagnostische Ansätze

Wie bereits in der Einleitung dargelegt, besteht ein großer Bedarf an der Verfeinerung diagnostischer Methoden in Bezug auf die obstruktive Schlafapnoe. Ziel ist, neben einer ökonomischen Diagnostik, zum einen die Abgrenzung einer behandlungsbedürftigen Schlafapnoe, zum anderen die Identifizierung der individuellen, pathogenetischen Faktoren im Sinne einer effizienten personalisierten Therapiefindung.

Bevor an späterer Stelle die Einsatzmöglichkeiten der Pharyngometrie in diesem Zusammenhang aufgezeigt werden, erfolgt anschließend eine kurze Darstellung neuer diagnostischer Ansätze.

Generell scheint zur besseren Einschätzung der Relevanz einer OSA und Therapieindikationsstellung im Individuum neben dem AHI eine Integration von Symptomatik und Komorbidität plausibel (Randerath et al 2018).

In Anlehnung an das PALM-Modell von Eckert et al (2013) ist es mittlerweile möglich, aus den unzähligen Daten der Polysomnographie selbst Rückschlüsse auf individuelle pathogenetische Faktoren zu ziehen. So können Hinweise auf eine erniedrigte Arousal-Schwelle (Edwards et al 2014), einen erhöhten loop gain (Terrill et al 2015) sowie eine gesteigerte Atemwegskollapsibilität (Azarbarzin et al 2016) gefunden werden. Dies ist insbesondere deshalb von Interesse, da ein Hauptproblem bei der Implementierung der neuen diagnostischen Parameter in den klinischen Alltag in ihrer Komplexität besteht (Eckert et al 2013; Eckert 2018). Eine weitere Methode könnte in der Nutzung von CPAP-Manipulationen bestehen, welche ebenfalls Rückschlüsse auf den Phänotypen und ein Therapieansprechen ermöglicht (Owens et al 2015; Wellman et al 2013).

Neben der Pharyngometrie stellt zudem die digitale Photographie des Gesichtes und der intraoralen Räume einen weiteren Ansatz zur anatomischen Phänotypisierung der oberen Atemwegsmorphologie dar (Prochnow et al 2016).

Genta et al (2017) konnten zeigen, dass mittels Flusskurve, welche mithilfe von NED (negative effort dependence) erstellt wird, Rückschlüsse auf die Compliance der Atemwege und hiermit auf die Struktur, die zur Obstruktion führt, möglich sind. Dies ist wiederum entscheidend, um ebenfalls valide Vorhersagen in Bezug auf die Erfolgsrate bei bestimmten Therapieansätzen im Individuum treffen zu können (Operation, Stimulation, Schiene).

Eine weitere Ergänzung bzw. Alternative zum AHI stellen die Analyse der Herzfrequenz und Pulswelle in der Nacht dar, welche über Aktivitätsanalyse des autonomen Nervensystems indirekt Rückschlüsse auf schlafbezogene Atmungsstörungen erlauben (Penzel et al 2016). Auch über peripheral arterial tonometry (PAT) sind über die Analyse von Puls, Sauerstoffsättigung und Bewegung Rückschlüsse auf Atemereignisse möglich (Weimin et al 2013).

Ausbau der personalisierten Therapie

Neben der Optimierung der Diagnostik besteht ein weiteres übergeordnetes Ziel in der personalisierten Therapie.

Bezogen auf das PALM-Modell (Eckert et al 2013) gibt es bereits alternative Ansätze zur Therapie der OSA, welche, wenn patientenorientiert angewendet, die Effektivität und somit auch die Compliance erhöhen können.

So konnte nachgewiesen werden, dass CPAP über eine Schienung der oberen Atemwege hinaus die Chemosensitivität reduziert (Loewen et al 2009). Zudem kann über eine Applikation von Sauerstoff und einen damit verbundenen Anstieg von CO₂ bei Patienten mit übersensiblen Atemwegszentrum der loop gain reduziert werden (Wellman et al 2008).

Nach sorgfältiger Selektion kann zudem über den Einsatz von Sedativa eine Erhöhung der Aufwachschwelle erzielt werden (Eckert et al 2011).

Das Ansprechen des Musculus Genioglossus lässt sich beispielsweise über eine Stimulation des Nervus Hypoglossus oder des Muskels direkt beeinflussen, was zu einer Verbesserung des kritischen Verschlussdrucks führt (Malhorta 2014). Weiter gibt

es Hinweise auf eine verstärkte Muskelaktivität unter Desipramin (Taranto-Montemurro et al 2016) und Zolpidem (Carberry et al 2017).

Häufig wird erst eine Kombinationstherapie eine wirkungsvolle Alternative zu klassischen Therapieformen darstellen (Owens et al 2015).

Mit dem personalisierten Ansatz wird ein effizienteres Zeitmanagement, eine höhere Akzeptanz und Toleranz sowie ein verbessertes Outcome angestrebt (Carberry et al 2018).

Schlussfolgerung

Einzel betrachtet, ist die Pharyngometrie für die alleinige Diagnostik und Schweregradeinteilung der obstruktiven Schlafapnoe sicher nur bedingt geeignet. Dies geht sowohl aus den vorliegenden Studienergebnissen sowie der Literatur hervor. Die Einsatzmöglichkeiten sind dennoch zahlreich.

Nachdem in der Einleitung bereits aufgezeigt werden konnte, dass der AHI als alleiniger Marker zur Erfassung der Heterogenität, Schweregradeinteilung, klinischen Relevanz und Kausalität der Erkrankung unzureichend ist (Pevernagie et al 2020), wird im Weiteren die mögliche Rolle der Pharyngometrie noch einmal verdeutlicht.

Einsatzmöglichkeiten

Nach weiterer Geräteoptimierung im Sinne einer Stabilisierung der Technik und Standardisierung des Messvorganges durch Justierung des Luft-Rohrs sowie Automatisierung des Messvorgangs ist eine breite Anwendung denkbar.

Zum einen bietet sich das Verfahren zum Screening „typischer“ Hochrisiko-Patienten mit Übergewicht an (Viviano 2002). Hier lassen sich häufig Hinweise auf eine erhöhte Atemwegscompliance finden (Mohsenin 2001; Hoffstein et al 1984).

Zudem ist ein Einsatz der Pharyngometrie zur Erfassung der Atemwegskollapsibilität am Tage im Zusammenhang mit der Phänotypisierung und personalisierten Medizin denkbar (Sands et al 2016; DeYoung et al 2013).

Ein ebenfalls interessantes Einsatzgebiet stellt das Screening „atypischer“ Patienten mit pharyngealen Obstruktionen im Sinne von vergrößerten Tonsillen oder pharyngealen anatomischen Anomalien und Vernarbungen dar (Schellenberg et al 2000). So besteht

nach dieser Studie unterhalb eines gewissen pharyngealen Querschnittes eine erhöhte Wahrscheinlichkeit für das Vorliegen einer obstruktiven Schafapnoe.

Dabei können Obstruktionen sowohl prä- (Boudewyns et al 2001) als auch postoperativ (Hsu et al 1999; Wright et al 1989) mittels Pharyngometrie lokalisiert und beurteilt werden. Zum einen ist damit eine operative Intervention besser planbar und deren Erfolgsaussicht leichter kalkulierbar. Zudem kann postinterventionell eine Erfolgsanalyse vorgenommen werden.

Neben einer quantitativen ist auch eine qualitative Evaluation von Obstruktionen möglich. So kann zwischen einer partiellen oder einer generalisierten Verengung mit Hilfe des Pharyngogramms unterschieden werden. Dies kann maßgeblich zur Indikationsstellung der Operation sowie Auswahl des Operationsverfahrens und damit deren Erfolg beitragen.

Aber nicht nur operative Behandlungsverfahren lassen sich auf diese Weise evaluieren. Auch die Effektivität konservativer Konzepte, wie zum Beispiel der Einsatz einer Unterkieferprotrusionsschiene, könnte sich im Einzelfall beurteilen lassen. Dies ist insofern von Bedeutung, als dass die Kosten einer solchen individuell angefertigten Schiene nicht unerheblich sind und mitunter nicht von den Krankenkassen getragen werden.

Weiter könnte das Verhalten der Pharynxmuskulatur im Zusammenhang mit neuromuskulären Erkrankungen beurteilt und insbesondere funktionelle Aussagen im Verlauf getroffen werden. So ist die Bedeutung von schlafbezogenen Atmungsstörungen in Bezug auf neuromuskuläre Erkrankungen sowie die Notwendigkeit der frühzeitigen Diagnosestellung und Therapie seit langem bekannt (Aboussouan und Mireles-Cabodevila 2017; Albdewi et al 2018).

Ein anderes Anwendungsgebiet könnte im Bereich der präoperativen Risikostratifizierung liegen. OSA-Patienten weisen perioperativ ein zwei- bis dreifach erhöhtes Risiko für kardiopulmonale Events auf (Kaw et al 2012), wobei ein Großteil der Patienten nicht vordiagnostiziert ist (Singh et al 2013). Die Pharyngometrie könnte als Screening zur Erfassung einer erhöhten Atemwegscompliance eingesetzt werden und so das perioperative präventive Management maßgeblich mit beeinflussen. In der Konsequenz kann sich dies auf die Dosierung von Sedativa, alternative

Anästhesieformen (Regionalanästhesie), Sauerstoffgabe, Lagerung und CPAP-Bereitstellung auswirken (Subramani et al 2017).

Neben diesen praktischen Anwendungsbereichen ergeben sich auch experimentellere Möglichkeiten im Bereich der Forschung. So lassen sich laut Casale et al (2009) 35-40% der OSA-Pathogenese auf genetische Einflüsse zurückführen. Hierzu zählen ethnische, chromosomale und familiäre Faktoren, welche sich auf kraniofaziale Strukturen, die Körperfettverteilung, neuronale Kontrolle der pharyngealen Muskulatur bzw. die zentrale Atemwegskontrolle auswirken (Casale et al 2009).

Patel et al (2008) sowie Mathur und Douglas (1995) haben in Studien mittels Quantifizierung der Morphologie der oberen Atemwege durch die Pharyngometrie zeigen können, dass die obstruktive Schlafapnoe mitunter familiär gehäuft auftritt und somit genetische Faktoren ebenfalls in der Krankheitsentstehung berücksichtigt werden müssen. Hierzu analysierten sie oropharyngeale Segmente von OSA-Patienten und deren Verwandten 1. Grades. Es wurde erarbeitet, dass der kleinste pharyngeale Querschnitt zu 30-40% der Gesamtvarianz auf familiäre Faktoren zurückgeführt werden kann (Patel et al 2008). Verwandte von OSA-Patienten hatten hierbei schmalere Atemwege als Kontroll-Probanden (Patel et al 2008), wie auch Mathur und Douglas (1995) schon zeigen konnten.

Zudem ist eine Anwendung der Pharyngometrie im Bereich supervidierter analytischer Methoden zur Überprüfung der Relevanz von Phänotypen sowie unsupervidierter analytischer Methoden zur Ermittlung neuer Phänotypen zu prüfen (Zinchuk et al 2016).

Zusammengefasst ergeben sich hieraus zwei übergeordnete Einsatzgebiete:

- ➔ *Zum einen die Unterscheidung zwischen pharyngealer Funktionsstörung durch erhöhte Atemwegscompliance bei Positionswechsel von Strukturveränderung im Sinne einer fixierten Obstruktion anhand der Morphologie des Pharyngogramms und Pharynxquerschnitts (Schwarz et al 2014) in der Diagnostik mit der entsprechenden Konsequenz für die Behandlung.*
- ➔ *Zum anderen im Bereich der umfassenden Erforschung der Pathogenese für ein besseres Verständnis der obstruktiven Schlafapnoe und damit ebenfalls einer differenzierten Diagnostik und Therapie.*

Klar ist, dass wir neben der Ernährung und körperlichen Ertüchtigung im Rahmen eines gesunden Lebensstils nicht umhin kommen, dem erholsamen Schlaf und seiner Optimierung eine höhere Bedeutung zukommen zu lassen. Wie dargestellt wurde, ist die obstruktive Schlafapnoe eine komplexe und heterogene Erkrankung (Ayas et al 2015). Dies betrifft Symptome (Ye et al 2014), Ätiologie (Eckert et al 2013), Komorbiditäten (Vavougiou et al 2016) und das Outcome (Barbe et al 2012). Umso wichtiger wird eine zunehmend personalisierte Diagnostik und Therapie im Sinne der individuellen Risikostratifizierung (Jarjour et al 2012) und des prognostizierten Therapieerfolges (Zinchuk et al 2016). Der Beitrag, den die Pharyngometrie hierzu leisten könnte, wurde im Verlauf dieser Arbeit dargestellt.

Literaturverzeichnis

1. Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease: Diagnostic and Therapeutic Challenges. *Chest*. 2017;152(4):880-892.
2. Albdewi MA, Liistro G, El Tahry R. Sleep-Disordered Breathing in Patients With Neuromuscular Disease. *Sleep and Breathing*. 2018;22(2):277-286.
3. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders - Third Edition (ICSD-3). Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
4. American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for Syndrome Definition and Measurement Techniques in Clinical Research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.
5. Ayas NT, Owens RL, Kheirandisch-Gozal L. Update in Sleep Medicine 2014. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2015;192(4):415-420.
6. Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Oliveira Marques MD, Genta PR, Edwards BA, Butler J, White DP, Wellman A. Estimation of Pharyngeal Collapsibility During Sleep by Peak Inspiratory Airflow. *Sleep*. 2017;40(1):zsw005.
7. Banhiran W, Junlapan A, Assanasen P, Chongkolwatana C. Physical Predictors for Moderate to Severe Obstructive Sleep Apnea in Snoring Patients. *Sleep and Breathing*. 2014;18(1):151-158.
8. Barbe F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, Chiner E, Masa JF, Gonzalez M, Marín JM, Garcia-Rio F, Diaz de Aauri J, Terán J, Mayos M, de la Peña M, Monasterio C, del Campo F, Montserrat JM, Spanish Sleep and Breathing Network. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on the Incidence of Hypertension and Cardiovascular Events in Nonsleepy Patients With

Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*. 2012;307(20):2161-2168.

9. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, Nunez CM, Patel SR, Penzel T, Pépin JL, Peppard PE, Sinha S, Tufik S, Valentine K, Malhorta A. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2019;7(8):687-698.

10. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163(3):608-613.

11. Bland JM, Altman DG. Statistical Methods for Assessing Agreement Between Two Methods of Clinical Measurement. *Lancet*. 1986;1(8476):307-10.

12. Boudewyns AN, De Backer WA, Van de Heyning PH. Pattern of Upper Airway Obstruction During Sleep Before and After Uvulopalatopharyngoplasty in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Medicine*. 2001;2(4):309-315.

13. Bradley TD, Brown IG, Grossmann RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal Size in Snorers, Nonsnorers, and Patients With Obstructive Sleep Apnea. *The New England Journal of Medicine*. 1986;315(21):1327-1331.

14. Bradley TD, Floras JS. Obstructive Sleep Apnoea and Its Cardiovascular Consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.

15. Browaldh N, Nerfeldt P, Lysdahl M, Bring J, Friberg D. SKUP3 Randomised Controlled Trial: Polysomnographic Results After Uvulopalatopharyngoplasty in Selected Patients With Obstructive Sleep Apnoea. *Thorax*. 2013;68(9):846-853.

16. Brown IG, Bradley TD, Phillipson EA, Zamel N, Hoffstein V. Pharyngeal Compliance in Snoring Subjects With and Without Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 1985;132(2):211-215.

17. Buchner NJ, Sanner BM, Borgel J, Rump LC. Continuous Positive Airway Pressure Treatment of Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea Reduces Cardiovascular Risk. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;176(12):1274-1280.
18. Bundesministerium für Gesundheit und Soziale Sicherung. § 135 Absatz 1 des Fünften Sozialgesetzbuches (Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden), Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“, Nr. 3 „Polygraphie und Polysomnographie im Rahmen der Differentialdiagnostik und Therapie der schlafbezogenen Atmungsstörungen“, § 3 Stufendiagnostik. 2004.
19. Carberry JC, Amatoury J, Eckert DJ. Personalized Management Approach for OSA. *Chest*. 2018;153(3):744-755.
20. Carberry JC, Fisher LP, Grunstein RR, Gandevia SC, McKenzie DK, Butler JE, Eckert DJ. Role of Common Hypnotics on the Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnoea: Paradoxical Effects of Zolpidem. *European Respiratory Journal*. 2017;50(6):1701344.
21. Cartwright RD. Effect of Sleep Position on Sleep Apnea Severity. *Sleep*. 1984;7(2):110-114.
22. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Phenotype to Genetic Basis. *Current Genomics*. 2009;10(2):119-126.
23. Ciscar MA, Juan G, Martínez V, Ramón M, Lloret T, Mínguez J, Armengot M, Marín J, Basterra J. Magnetic Resonance Imaging of the Pharynx in OSA Patients and Healthy Subjects. *European Respiratory Journal*. 2001;17(1):79-86.
24. Collop NA, McDowell Anderson W, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, Hudgel D, Sateia M, Schwab R. Clinical Guidelines for the Use of Unattended Portable Monitors in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients.

Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3(7):737-747.

25. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann d, Fleishman SA, Ojile JM. Obstructive Sleep Apnea Devices for Out-Of-Center (OOC) Testing: Technology Evaluation. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7(5):531-548.

26. Davidson TM, Patel MR. Waist Circumference and Sleep Disordered Breathing. *The Laryngoscope*. 2008;118(2):339-347.

27. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck Circumference and Other Clinical Features in the Diagnosis of the Obstructive Sleep Apnoea Syndrome. *Thorax*. 1992;47(2):101-105.

28. DeYoung PN, Bakker JP, Sands SA, Batool-Anwar S, Connolly JG, Butler JP, Malhorta A. Acoustic Pharyngometry Measurement of Minimal Cross-Sectional Airway Area Is a Significant Independent Predictor of Moderate-To-Severe Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9(11):1161-1164.

29. Eccovision Acoustic Diagnostic Imaging - Sleep Group Solutions. Acoustic Pharyngometry Operator Manual. Vorgelegt durch die Firma Philips im November 2011.

30. Eckert DJ. Phenotypic Approaches to Obstructive Sleep Apnoea – New Pathways for Targeted Therapy. *Sleep Medicine Reviews*. 2018;37:45-59.

31. Eckert DJ, Owens RL, Kehlmann GB, Wellman A, Rahangdale S, Yim-Yeh S, White DP, Malhorta A. Eszopiclone increases the respiratory arousal threshold and lowers the apnoea/hypopnoea index in obstructive sleep apnoea patients with a low arousal threshold. *Clinical Science (London)*. 2011;120(12):505-514.

32. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining Phenotypic Causes of Obstructive Sleep Apnea. Identification of Novel Therapeutic Targets. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2013;188(8):996-1004.

33. Edwards BA, Eckert DJ, McSharry DG, Sands SA, Desai A, Kehlmann G, Bakker JP, Genta PR, Owens RL, White DP, Wellman A, Malhorta A. Clinical Predictors of the Respiratory Arousal Threshold in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;190(11):1293-1300.
34. Eikermann M, Vogt FM, Herbstreit F, Vahid-Dastgerdi M, Zenge MO, Ochterbeck C, de Greiff A, Peters J. The Predisposition to Inspiratory Upper Airway Collapse During Partial Neuromuscular Blockade. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2007;175(1):9-15.
35. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D. Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea. *The Laryngoscope*. 2000;109(12):1901-1907.
36. Gelardi M, Del Giudice AM, Cariti F, Cassano M, Farras AC, Fiorella ML, Cassano P. Acoustic Pharyngometry: Clinical and Instrumental Correlations in Sleep Disorders. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2007;73(2):257-265.
37. Genta PR, Sands SA, Butler JP, Loring SH, Katz ES, Demko BG, Kezirian EJ, White DP, Wellman A. Airflow Shape Is Associated With the Pharyngeal Structure Causing OSA. *Chest*. 2017;152(3):537-546.
38. Gray EL, McKenzie DK, Eckert DJ. Obstructive Sleep Apnea Without Obesity Is Common and Difficult to Treat: Evidence for a Distinct Pathophysiological Phenotype. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(1):81-88.
39. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhorta A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in the General Population: The HypnoLaus Study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2015;3(4):310-318.
40. Hoffstein V, Zamel N, Phillipson EA. Lung Volume Dependence of Pharyngeal Cross-Sectional Area in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;130(2):175-178.

41. Horner RL. Motor Control of the Pharyngeal Musculature and Implications for the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1996;19(10):827-853.
42. Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal Size and Shape During Wakefulness and Sleep in Patients With Obstructive Sleep Apnoea. *QJM: An International Journal of Medicine*. 1989;72(268):719-735.
43. Hsu S, Kushida CA, Sherrill C. Acoustic pharyngometry and cervical position in obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 1999;22:273-273.
44. Huang J, Shen H, Takahashi M, Fukunaga T, Toga H, Takahashi K, Ohya N. Pharyngeal Cross-Sectional Area and Pharyngeal Compliance in Normal Males and Females. *Respiration*. 1998;65(6):458-468.
45. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A. Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, First Edition*: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2007.
46. Jarjour NN, Erzurum SC, Bleecker ER, Calhoun WJ, Castro M, Comhair SAA, Chung KF, Curran-Everett D, Dweik RA, Fain SB, Fitzpatrick AM, Gaston BM, Israel E, Hastie A, Hoffman EA, Holguin F, Levy BD, Meyers DA, Moore WC, Peters SP, Sorkness RL, Teague WG, Wezel SE, Busse WW, NHLBI Severe Asthma Research Program (SARP). Severe Asthma: Lessons Learned From the National Heart, Lung, and Blood Institute Severe Asthma Research Program. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2012;185(4):356-362.
47. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545.
48. Joosten SA, O'Driscoll DM, Berger PJ, Hamilton GS. Supine Position Related Obstructive Sleep Apnea in Adults: Pathogenesis and Treatment. *Sleep Medicine Reviews*. 2014;18(1):7-17.

49. Jorquera J, Labarca G, Dreyse J, Salas C. Clinical differences in positional obstructive sleep apnea patients. *European Respiratory Journal*. 2016;48(60):PA333.
50. Kamal I. Acoustic Pharyngometry Patterns of Snoring and Obstructive Sleep Apnea Patients. *Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 2004;130(1):58-66.
51. Kaw R, Chung F, Pasupuleti V, Mehta J, Gay PC, Hernandez AV. Meta-analysis of the Association Between Obstructive Sleep Apnoea and Postoperative Outcome. *British Journal of Anaesthesia*. 2012;109(6):897-906.
52. Leiter JC. Upper Airway Shape: Is It Important in the Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea? *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;153(3):894-898.
53. Li W, Xiao L, Hu J. The Comparison of CPAP and Oral Appliances in Treatment of Patients With OSA: A Systemic Review and Meta-Analysis. *Respiratory Care*. 2013;58(7):1184-1195.
54. Liistro G, Rombaux Ph, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati Score and Nasal Obstruction Are Associated Risk Factors for Obstructive Sleep Apnoea. *European Respiratory Journal*. 2003;21(2):248-252.
55. Loewen A, Ostrowski M, Laprairie J, Atkar R, Gnitecki J, Hanly P, Younes M. Determinants of Ventilatory Instability in Obstructive Sleep Apnea: Inherent or Acquired? *Sleep*. 2009;32(10):1355-1365.
56. Mador MJ, Kufel TJ, Magalang UJ, Rajesh SK, Watwe V, Grant BJB. Prevalence of Positional Sleep Apnea in Patients Undergoing Polysomnography. *Chest*. 2005;128(4):2130-2137.
57. Malhorta A. Hypoglossal-Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2014;370(2):170-171.

58. Mallampati SR, Gatt SP, Gugino LD, Desai SP, Waraksa B, Freiburger D, Liu PL. A Clinical Sign to Predict Difficult Tracheal Intubation: A Prospective Study. *Canadian Anesthesia Society Journal*. 1985;32(4):429-434.
59. Manabe Y, Iwamoto S, Miyawaki H, Seo K, Sugiyama K. Mallampati classification without tongue protrusion can predict difficult tracheal intubation more accurately than the traditional Mallampati classification. *Oral Science International*. 2014;11(2):52-55.
60. Martin SE, Marshall I, Douglas NJ. The Effect of Posture on Airway Caliber With the sleep-apnea/hypopnea Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1995;152(2):721-724.
61. Martin SE, Mathur R, Marshall I, Douglas NJ. The Effect of Age, Sex, Obesity and Posture on Upper Airway Size. *European Respiratory Journal* 1997;10(9):2087-2090.
62. Mathur R, Douglas NJ. Family Studies in Patients With the Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1995;122(3):174-178.
63. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS for the SAVE Investigators and Coordinators. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2016;375(10):919-931.
64. Mohsenin V. Gender Differences in the Expression of Sleep-Disordered Breathing: Role of Upper Airway Dimensions. *Chest*. 2001;120(5):1442-1447.
65. Nakano H, Hirayama K, Sadamitsu Y, Toshimitsu A, Fujita H, Shin S, Tanigawa T. Monitoring Sound to Quantify Snoring and Sleep Apnea Severity Using a Smartphone: Proof of Concept. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(1):73-78.

66. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender Differences in the Polysomnographic Features of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;161(5):1465-1472.
67. Ohayon MM, Caulet M, Lemoine P. Comorbidity of Mental and Insomnia Disorders in the General Population. *Comprehensive Psychiatry*. 1998;39(4):185-197.
68. Ong AA, Gillespie MB. Overview of smartphone applications for sleep analysis. *World Journal of Otorhinolaryngology – Head and Neck surgery*. 2016;2(1): 45-49.
69. Owens RL, Edwards BA, Eckert DJ, Jordan AS, Sands SA, Malhorta A, White DP, Loring SH, Butler JP, Wellman A. An Integrative Model of Physiological Traits Can Be Used to Predict Obstructive Sleep Apnea and Response to Non Positive Airway Pressure Therapy. *Sleep*. 2015;38(6):961-970.
70. Öztürk Ö., Karakus S, Akkaya A. The phenotypic and polysomnographic features of positional obstructive sleep apnea syndrome patients. *European Respiratory Journal*. 2015;46:PA2364.
71. Patel SR, Frame JM, Larkin EK, Redline S. Heritability of Upper Airway Dimensions Derived Using Acoustic Pharyngometry. *European Respiratory Journal*. 2008;32(5):1304-1308.
72. Penzel T, Kantelhardt JW, Bartsch RP, Riedl M, Kraemer JF, Wessel N, Garcia C, Glos M, Fietze I, Schöbel C. Modulations of Heart Rate, ECG, and Cardio-Respiratory Coupling Observed in Polysomnography. *Frontiers in Physiology*. 2016;7:460.
73. Penzel T, Schöbel C, Glos M, Schwarz L, Prochnow L, Fietze I. Development of Methods for Sleep Disordered Breathing to Identify Phenotypes. *Conference proceedings – IEEE engineering in medicine and biology society*. 2017;2017:1764-1767.

74. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177(9):1006-1014.
75. Permut I, Diaz-Abad M, Chatila W, Crocetti J, Gaughan JP, D'Alonzo GE, Krachman SL. Comparison of Positional Therapy to CPAP in Patients With Positional Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2010;6(3):238-243.
76. Pevernagie DA, Gnidovec Stražičar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, Randerath W, Schiza S, Verbraecken J, Arnardottir ES. On the rise and fall of the apnea-hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *Journal of Sleep Research*. 2020;DOI:10.1111/jsr.13066.
77. Popovic RM, White DP. Upper Airway Muscle Activity in Normal Women: Influence of Hormonal Status. *Journal of Applied Physiology*. 1998;84(3):1055-1062.
78. Prochnow L, Zimmermann S, Penzel T. Predictors of Obstructive sleep apnea. *Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin*. 2016;20:113-118.
79. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JEC, Shekelle P for the Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2014;161(3):210-220.
80. Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, Wahl PW. The Sleep Heart Health Study: Design, Rationale, and Methods. *Sleep*. 1997;20(12):1077-1085.
81. Randerath W, Bassetti CL, Bonsignore MR, Farre R, Ferini-Strambi L, Grote L, Hedner J, Kohler M, Martinez-Garcia MA, Mihaicuta S, Montserrat J, Pepin JL, Pevernagie D, Pizza F, Polo O, Riha R, Ryan S, Verbaecken J, McNicholas WT. Challenges and Perspectives in Obstructive Sleep Apnoea: Report by an ad hoc Working Group of the Sleep Disordered Breathing Group of the European Respiratory

Society and the European Sleep Research Society. *European Respiratory Journal*. 2018;52(3):1702616.

82. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Dun L, de Vries N. The Undervalued Potential of Positional Therapy in Position-Dependent Snoring and Obstructive Sleep Apnea – A Review of the Literature. *Sleep and Breathing*. 2013;17(1):39-49.

83. Ravesloot MJL, White D, Heinzer R, Oksenberg A, Pepin JL. Efficacy of the New Generation of Devices for Positional Therapy for Patients With Positional Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2017;13(6):813-824.

84. Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper Airway Morphology in Patients with Idiopathic Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 1984;129(3):355-360.

85. Rubinstein I, Colapinto N, Rotstein LE, Brown IG, Hoffstein V. Improvement in Upper Airway Function After Weight Loss in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *American Review of Respiratory Disease*. 1988;138(5):1192-1195.

86. Samson GLT, Young JRB. Difficult Tracheal Intubation: A Retrospective Study. *Anaesthesia*. 1987;42(5):487-490.

87. Sands SA, Owens RL. Does My Bed Partner Have OSA? There's an App for That! *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2014;10(1):79-80.

88. Sands SA, Owens RL, Malhotra A. New approaches to diagnosing sleep disordered breathing. *Sleep Medicine Clinics*. 2016;11(2):143-152.

89. Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical Findings and the Risk for Obstructive Sleep Apnea. The Importance of Oropharyngeal Structures. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2000;162(2Pt1):740-748.

90. Schwab RJ, Geffer WB. Anatomical Factors – Insights from Imaging Studies. In: Pack AI. Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. Second Edition. Lung Biology in Health and Disease. 2011. p. 1-30.
91. Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. 2014;18:231-237.
92. Schwarz L, Glos M, Pilz C, Sebert M, Blau A, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Pharyngometrie: Quantifizierung der Morphologie der oberen Atemwege bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2013;39(7):263-269.
93. Singh M, Liao P, Kobah S, Wijeyesundera DN, Shapiro C, Chung F. Proportion of Surgical Patients With Undiagnosed Obstructive Sleep Apnoea. British Journal of Anaesthesia. 2013;110(4):629-636.
94. Subramani Y, Singh M, Wong J, Kushida CA, Malhotra A, Chung F. Understanding Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea: Applications in Anesthesia, Surgery, and Perioperative Medicine. Anesthesia and Analgesia. 2017;124(1):179-191.
95. Taranto-Montemurro L, Edwards BA, Sands SA, Marques M, Eckert DJ, White DP, Wellman A. Desipramine Increases Genioglossus Activity and Reduces Upper Airway Collapsibility during Non-REM Sleep in Healthy Subjects. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2016;194(7):878-885.
96. Terrill PI, Edwards BA, Nemati S, Butler JP, Owens RL, Eckert DJ, White DP, Malhorta A, Wellman A, Sands SA. Quantifying the Ventilatory Control Contribution to Sleep Apnoea Using Polysomnography. The European Respiratory Journal. 2015;45(2):408-418.
97. Teschler H, Berthon-Jones M, Thompson AB, Henkel A, Henry J, Konietzko N. Automated Continuous Positive Airway Pressure Titration for Obstructive Sleep Apnea

Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1996;154(3Pt1):734-740.

98. Tomkinson A, Eccles R. Acoustic rhinometry: do we need a standardized operating procedure? *Clinical Otolaryngology*. 1996;21(3):284-287.

99. Vavougiou GD, George DG, Pastaka C, Zarogiannis SG, Gourgoulianis KI. Phenotypes of Comorbidity in OSAS Patients: Combining Categorical Principal Component Analysis With Cluster Analysis. *Journal of Sleep Research*. 2016;25(1):31-38.

100. Viviano JS. Acoustic Reflection: Review and Clinical Applications for Sleep-Disordered Breathing. *Sleep and Breathing*. 2002;6(3):129-149.

101. Weimin L, Rongguang W, Dongyan H, Xiaoli L, Wei J, Shiming Y. Assessment of a Portable Monitoring Device WatchPAT 200 in the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2013;270(12):3099-3105.

102. Wellman A, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Nemati S, Butler J, Passaglia CL, Jackson AC, Malhorta A, White DP. A Simplified Method for Determining Phenotypic Traits in Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Applied Physiology*. 2013;114(7):911-922.

103. Wellman A, Malhorta A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of Oxygen in Obstructive Sleep Apnea: Role of Loop Gain. *Respiratory Physiology & Neurobiology Journal*. 2008;162(2):144-151.

104. Wright S, Haight J, Zamel N, Hoffstein V. Changes in Pharyngeal Properties After Uvulopalatopharyngoplasty. *Laryngoscope*. 1989;99(1):62-65.

105. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Björnsdóttir E, Arnardóttir ES, Pack AI, Benediksdóttir B, Gislason T. The Different Clinical Faces of Obstructive Sleep Apnoea: A Cluster Analysis. *European Respiratory Journal*. 2014;44(6):1600-1607.

106. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *The New England Journal of Medicine*. 1993;328:1230-1235.

107. Zancanella E, Haddad FM, Oliviera LAMP, Nakasato A, Duarte BB, Soares CFP, Cahali MB, Eckeli A, Caramelli B, Drager L, Ramos BD, Nóbrega M, Fagundes SC, Andraga NC. Obstructive sleep apnea and primary snoring: diagnosis. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*. 2014;80:1-16.

108. Zinchuk AV, Gentry MJ, Concato J, Yaggi HK. Phenotypes in Obstructive Sleep Apnea: A Definition, Examples and Evolution of Approaches. *Sleep Medicine Reviews*. 2017;35:113-123.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Lisa Lehmann (geb. Schwarz), versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Die Bedeutung der Pharyngometrie für die Phänotypisierung und personalisierte Medizin im Rahmen der obstruktiven Schlafapnoe – The significance of pharyngometry for phenotyping and personalised medicine in obstructive sleep apnoea“ 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/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem Erstbetreuer, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

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

Datum

Unterschrift

Schriftliche Erklärung über Art und Umfang der Mitwirkung bei der Bearbeitung des Forschungsthemas

Lisa Lehmann hatte folgenden Anteil an der Bearbeitung des Forschungsthemas:

Zunächst habe ich nach Vorlage durch das schlafmedizinische Zentrum eine Pilotstudie im Rahmen einer Hausarbeit durchgeführt. Im Anschluss erfolgte zusammen mit dem zuständigen Betreuer Herrn Prof. Dr. T. Penzel die Studienplanung, wobei die Idee und das Konzept der Studie nach eingehender Literaturrecherche von mir stammen. Die Erstellung des Ethikantrags sowie der Unterlagen inklusive Prüfplan, Teilnehmerinformation und CRF erfolgten unter Supervision des Betreuers ebenfalls durch mich. Im Anschluss habe ich die personenbezogenen Daten, den Mallampati Score, den Hals-, Bauch- und Hüftumfangs sowie die pharyngometrischen Daten erhoben. Einige Daten, wie initiale AHI-Werte musste ich den Akten der Patienten aus dem Archiv entnehmen bzw. telefonisch erfragen. Die Durchführung und Auswertung der Polysomnographien bzw. Polygraphien erfolgten im Rahmen der Patientenbetreuung durch das schlafmedizinische Zentrum und in der Regel nicht durch mich selbst. Die Planung, Durchführung und Auswertung der MRT-Aufnahmen wurden in Zusammenarbeit mit Dr. Hans-Christian Bauknecht vom Institut für Radiologie und mir vorgenommen. Die komplette Statistik erfolgte mit Ausnahme von Abb. 6 (Bland-Altman-Diagramm) und Abb. 9 (ROC-Kurve) durch mich unter Supervision von Herrn Klaus Lenz vom Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie.

Schriftliche Erklärung über Art und Umfang der Mitwirkung bei der Erstellung themenbezogener Publikationen

Lisa Lehmann hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

Schwarz L, Glos M, Pilz C, Sebert M, Blau A, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Pharyngometrie: Quantifizierung der Morphologie der oberen Atemwege bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2013;39(7):263-269.

Beitrag im Einzelnen (Erstautorin): In diesem Artikel habe ich die Ergebnisse der vorausgegangenen Pilotstudie veröffentlicht. Ich war an der Erstellung des Studienprotokolls beteiligt. Die Datenerhebung einschließlich allgemeiner Charakteristika, Mallampati Score und pharyngometrischer Parameter waren meine Aufgabe. Die statistische Auswertung sowie die Erstellung des Manuskripts erfolgten durch mich unter Anleitung meines Betreuers.

Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. 2014;18:231-237.

Beitrag im Einzelnen (Erstautorin): In diesem Artikel wurden erste Teilergebnisse der vorliegenden Studie veröffentlicht. Für diese Arbeit habe ich die Patientendaten erhoben und in tabellarischer Form festgehalten. Die pharyngometrische Untersuchung (mittlerer und kleinster Querschnitt im Liegen und Sitzen bei Expiration) wurde bei allen Studienteilnehmern von mir selbst durchgeführt. Die statistische Auswertung habe ich nach Anleitung durch das biometrische Institut selbst angefertigt. Die Erstellung des Manuskripts, Einreichung und Revision erfolgten durch mich. Der Artikel enthält Teile des in der Dissertation dargestellten Forschungs- und Erkenntnisstands der Pharyngometrie, der Methodik sowie der Diskussion.

Penzel T, Schöbel C, Glos M, Schwarz L, Prochnow L, Fietze I. Development of Methods for Sleep Disordered Breathing to Identify Phenotypes. Conference proceedings – IEEE engineering in medicine and biology society. 2017;2017:1764-1767.

Beitrag im Einzelnen: Zu dieser Arbeit habe ich mit meinen Ergebnissen aus der Studie zur Pharyngometrie beigetragen. An der Erstellung und Revision des Manuskripts war ich nicht beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des betreuenden Hochschullehrers/der betreuenden Hochschullehrerin

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

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

Publikationsliste

Schwarz L, Glos M, Pilz C, Sebert M, Blau A, Garcia C, Fietze I, Penzel T. Pharyngometrie: Quantifizierung der Morphologie der oberen Atemwege bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe. Atemwegs- und Lungenkrankheiten. 2013;39(7):263-269.

Schwarz L, Glos M, Pilz C, Blau A, Garcia C, Platzeck M, Fietze I, Penzel T. Evaluierung des Pharynxquerschnitts in der Diagnostik der obstruktiven Schlafapnoe bei Männern mit Normalgewicht und Präadipositas. Somnologie – Schlafforschung und Schlafmedizin. 2014;18(4):231-237.

Penzel T, Schöbel C, Glos M, Schwarz L, Prochnow L, Fietze I. Development of Methods for Sleep Disordered Breathing to Identify Phenotypes. Conference proceedings – IEEE engineering in medicine and biology society. 2017;2017:1764-1767.

Danksagung

Ich bedanke mich zuerst und vor allem bei meinem Doktorvater Thomas für die jahrelange Unterstützung, für das Vertrauen, Geduld und dafür immer wieder ansprechbar zu sein - und für Freundschaft.

Ich danke dem Team vom Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum insbesondere Carsten Pilz, Martin Glos und Sandra Zimmermann sowie den Studienärzten Ingo Fietze, Carmen Garcia, Maria Platzeck, Bodo Weller, Michaela Sebert und Alexander Blau. Ein ganz großer Dank gilt auch den Schwestern insbesondere Kathrin Prochotta sowie den Allesmöglichmachern und Alleskönnern Ludmila Obuhova und Wioleta Gorgolik.

So eine Doktorarbeit kann ein langwieriges Unterfangen sein, umso wichtiger ist es sich dabei wohlfühlen. Das habe ich ohne jeden Zweifel und ihr seid der Grund.

Weiter möchte ich mich bei Herrn Winter von der Firma Philips für die Betreuung rund um das Pharyngometer bedanken, bei Herrn Dr. Bauknecht für die radiologische Beratung und Realisierung der MRT-Aufnahmen sowie Herrn Lenz für die Hilfe bei statistischen Fragestellungen und Ermutigung. Bei Kerstin Jenke bedanke ich mich für das Lektorat – einige Verbindungen halten über die Schule hinaus.

Ich danke Torsten Eggert und Dagmar Krefting für ihre Begleitung in der Wissenschaftswelt, insbesondere Dagmar für die Selbstverständlichkeit ihre Frau zu stehen. Ich danke der ganzen Schlafcommunity für ihre familiäre Atmosphäre.

Ein ganz besonderer Dank gilt auch meiner besten Freundin und Kommilitonin Regina von Rennenberg für endlose Stunden beim gemeinsamen Lernen, Zuspruch und konstruktive Hilfestellung - ohne dich wäre nichts.

Nicht zuletzt danke ich meinem Partner Björn für Geduld und Vertrauen sowie meiner kleinen Greta, die mir die Arbeit der letzten Monate an dieser Arbeit so sehr versüßt hat.

Ich danke meinem Bruder Martin für seine tatkräftige Unterstützung bei der Arbeit und für die konstruktive Kritik sowie meiner Mama und meinem Papa, die nie daran gezweifelt haben, dass ich ein Arzt und Doktor sein könnte.

Die meisten Babys brauchen 9 Monate, für einige braucht man 9 Jahre.