

Aus der Medizinischen Klinik mit Schwerpunkt Kardiologie und Angiologie
Interdisziplinäres Schlafmedizinisches Zentrum
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Modifikation des morphologischen Scores DES-OSA zur
präklinischen Einschätzung einer Obstruktiven Schlafapnoe

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

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Lisa Kristin Prochnow

aus Simmern

Datum der Promotion: 06.03.2020

Inhaltsverzeichnis

Abstract Englisch	4
Abstract Deutsch	5
1. Einleitung	6
1.1. Definition obstruktive Schlafapnoe	6
1.2. Epidemiologie OSA	7
1.3. Pathophysiologie OSA	9
1.4. Diagnostik von OSA	12
1.5. Schlaf	13
1.5.1. Atmung und Schlaf	13
1.5.2. Hämodynamik und Schlaf	14
1.6. Morbidität und Mortalität OSA	15
1.6.1. Klinik und Symptomatik von OSA	15
1.6.2. Hypertonie	15
1.6.3. Herz-Kreislaufkrankungen	16
1.7. Therapiemöglichkeiten von OSA	17
1.8. Scores zur präklinischen Früherkennung von OSA	19
1.9. DES-OSA Score	22
1.10. Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium	23
1.11. Wissenschaftliche Fragestellung	23
2. Methodik	25
2.1. Setting der Studie und Teilnehmer	25
2.2. Durchführung der Studie	26
2.2.1. Anthropometrische Messungen	26
2.2.2. Fragebogen SAGIC	27
2.2.3. Polygraphie und Polysomnographie	27
2.2.4. Faziale Photographie	29
2.3. Auswertung der fazialen Photographie	32
2.4. Statistik	34
3. Ergebnisse	36
3.1. Übersicht über das Kollektiv Berlin	36
3.2. Korrelationen zum AHI	41
3.3. Der M-DES-OSA Score	45
3.4. Anwendung des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion einer schweren OSA	47
3.5. Anwendung des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion einer milden bis mittelschweren OSA	51
3.6. Anwendung des M-DES-OSA Scores zum Ausschluss von OSA	53
3.7. Geschlechterspezifische Unterschiede des M-DES-OSA Scores	56
3.8. Anwendung des M-DES-OSA Scores in einer Validierungsgruppe	58
3.9. Anwendung des M-DES-OSA Scores auf ein Vergleichskollektiv aus Taiwan	64
4. Diskussion	69
4.1. Zusammenfassung	69
4.2. Stärken und Einschränkungen der Studie	70
4.3. Offene Forschungsfragen	73
4.4. Fragen zur Pathophysiologie von OSA	73
4.5. Fragen zur Diagnostik von OSA	74
4.6. Fazit	77
5. Literaturverzeichnis	79
6. Abkürzungsverzeichnis	89

7.	Eidesstattliche Erklärung	90
8.	Tabellarischer Lebenslauf.....	92
9.	Publikationsliste.....	93
10.	Danksagung.....	94

Abstract English

Introduction: Many obstructive sleep apnea (OSA) prescreening instruments use subjective ratings. The objective of this scientific work was to adapt and validate a fairly new OSA prediction score (DES-OSA) that is based solely on anthropometric measures and facial structures.

Methods: The adapted morphologic score was developed with 150 German participants from a multicenter clinical trial called SAGIC (Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium) and validated with an independent cohort of 50 German SAGIC participants. Its predictive abilities were tested for severe OSA ($AHI \geq 30/h$), mild-to-moderate OSA ($5/h \leq AHI < 30/h$), as well as the exclusion of OSA ($AHI < 5/h$). Gender differences were also analysed, especially due to the huge imbalance in the prevalence of OSA between men and women. Additionally, the score was applied to 150 Asian SAGIC participants for the purpose of ethnical comparison and to reveal possible limits of the score.

Results: The adapted score involved five variables: body mass index, neck circumference, male gender, an adapted Friedman Scale, and waist circumference. For women only, age was included. The adapted score (≥ 8 points) predicted severe OSA with a sensitivity of 82%, a specificity of 82%, and a ROC- (Receiver Operating Characteristic) AUC (area under curve) of 0.899. The adapted score (5-7 points) predicted mild-to-moderate OSA with a sensitivity of 68%, a specificity of 73%, and a ROC-AUC of 0.886. The score (≤ 4 points) was able to exclude OSA with a sensitivity of 62%, a specificity of 95%, and a ROC-AUC of 0.886. The adapted score was successfully validated with similar results. Gender analyses revealed that the score was weak to predict severe OSA for women and to predict exclusion of OSA for men. The application with an Asian cohort failed.

Conclusion: The morphologic OSA prediction score DES-OSA was adapted successfully. The new score (M-DES-OSA Score) includes, inter alia, a completely new variation of the Friedman Scale. It best predicted severe OSA, especially important due to its high risk of cardiovascular disease, but also predicted the exclusion of OSA. However, the results imply that the score needs to be adjusted for gender specific results and international application.

Abstract Deutsch

Einleitung: Viele OSA-Screening-Scores basieren auf anamnestischen Angaben. Ziel dieser Arbeit war es, den 2016 publizierten DES-OSA Score zur Vorhersage der Schwere einer OSA zu modifizieren. Der DES-OSA Score erfasst ausschließlich anthropometrische und faziale Parameter. Durch eine Modifikation soll der Score vereinfacht und in einem unabhängigen Kollektiv validiert werden.

Methode: Die Modifizierung wurde mit 150 deutschen Patienten aus einer multizentrischen Studie (SAGIC, Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium) vorgenommen und mit einer Gruppe von 50 deutschen SAGIC-Patienten validiert. Die Stärke des Scores wurde separat getestet für die Vorhersage der schweren OSA ($AHI \geq 30/h$), der milden bis mittelschweren OSA ($5/h \leq AHI < 30/h$) und für den Ausschluss von OSA ($AHI < 5/h$).

Zusätzlich wurde der Score an einem Kollektiv von 150 asiatischen SAGIC-Patienten getestet, um einen ethnischen Vergleich darzustellen und mögliche Grenzen des Scores aufzuzeigen.

Ergebnisse: Der modifizierte Score besteht aus fünf Variablen: Body Mass Index, Halsumfang, männliches Geschlecht, einer modifizierten Friedman Scale und Taillenumfang. Nur für Frauen wurde zusätzlich das Alter in den Score integriert. Der Score (≥ 8 Punkte) zeigte bei der Vorhersage der schweren OSA eine Sensitivität von 82%, eine Spezifität von 82% und eine ROC (Receiver Operating Characteristic) AUC (area under the curve) von 0,899. Der Score (5 bis 7 Punkte) zeigte für die Prädiktion der milden bis mittelschweren OSA eine Sensitivität von 68%, eine Spezifität von 73% und eine ROC-AUC von 0,886. Der Score (≤ 4 Punkte) konnte OSA mit einer Sensitivität von 62% und einer Spezifität von 95% und einer ROC-AUC von 0,886 ausschließen. Der modifizierte Score konnte in der Validierungsgruppe mit gleichen Resultaten bestätigt werden. Geschlechteranalysen ergaben eine Schwierigkeit in der Diagnostik der schweren OSA bei Frauen und dem OSA-Ausschluss bei Männern. Der Score versagte bei der Anwendung in der asiatischen Kohorte.

Zusammenfassung: Der modifizierte DES-OSA Score (M-DES-OSA Score) konnte erfolgreich angewendet werden, unter anderem durch die Integration einer adaptierten Friedman Scale. Stärken zeigt der Score hinsichtlich der Prädiktion der schweren OSA, was für die damit verbundenen kardiovaskulären Erkrankungen besonders wichtig ist. Auch für den Ausschluss von OSA liefert der Score gute Ergebnisse. Es besteht noch Forschungsbedarf für die Anwendung des Scores nach Geschlecht und in anderen ethnischen Bevölkerungsgruppen.

1. Einleitung

1.1. Definition obstruktive Schlafapnoe

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) gehört zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) und ist charakterisiert durch das wiederholte Auftreten von Apnoe- und Hypopnoephasen im Schlaf. Eine Apnoe bezeichnet die Abnahme der Atemflussamplitude um $\geq 90\%$ des Ausgangswertes für einen Zeitraum von zehn Sekunden oder länger. Die Apnoephase gleicht damit einem nahezu vollständigen Atemstillstand. Als Hypopnoe wird ein Rückgang der Atemflussrate von $\geq 30\%$ des Ausgangswertes bezeichnet oder eine Abnahme der Atemflussamplitude für mindestens zehn Sekunden, wenn dies mit entweder einer Abnahme der Sauerstoffsättigung um $\geq 3\%$ oder einem Arousal einhergeht (1). Ein Arousal wird vom zentralen Nervensystem als Reaktion auf eine oder mehrere Phasen mit verminderter Atmung hervorgerufen, weil eine für den Körper kritische Änderung der Blutgase entsteht. Das Arousal bewirkt durch die Ausschüttung von Adrenalin aus dem Nebennierenmark und die dadurch steigende Aktivierung des Sympathikus eine Aktivierungsreaktion, welche die Atemstillstände beendet. SBAS werden anhand der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf (Apnoe-Hypopnoe-Index) in eine leichtgradige oder milde Schlafapnoe ($AHI \geq 5/h$), eine mittelschwere ($AHI \geq 15/h$) und eine schwere Schlafapnoe ($AHI \geq 30/h$) eingeteilt. Die Kategorisierung einer Schlafapnoe als obstruktiv beruht auf den pathophysiologischen Mechanismen, die im Abschnitt 1.3 genauer beschrieben werden. Die Folgen sind bei einer OSA die Verlegung der Atemwege bis hin zu einem vollständigen Verschluss. Dies resultiert in repetitivem Schnarchen, einem Rückgang der inspiratorischen Luftströme und in frustranen Versuchen der Atemmechanik von Thorax und Abdomen, den Atemfluss aufrechtzuerhalten. Treten in Folge der OSA typische Symptome auf, spricht man von einem obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS). Schläfrigkeit am Tage, Fatigue und Konzentrationsstörungen zählen zu den unmittelbaren Konsequenzen und Symptomen von OSA.

Die Unterscheidung zwischen OSA und OSAS hat in der Vergangenheit auch zu Verunsicherung geführt, sodass es fortlaufend zu Überarbeitungen der Definitionskriterien kommt. Eine Arbeit zu Änderungen der Terminologie von 2011 sieht vor, dass nicht länger zwischen OSA und OSAS unterschieden wird und ein OSA definiert wird als ein $AHI \geq 5/h$ mit typischer Symptomatik (ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, Konzentrationsstörungen) oder ein $AHI \geq 15/h$ auch ohne jede klinische Erscheinung (2).

In dieser Arbeit werde ich bei der eingangs geschilderten Zuordnung von OSA und OSAS verbleiben, wie ich sie auch im Zeitraum der Datenerhebung verwendet habe. Diese entspricht den

Definitionen von OSA und OSAS im Positionspapier von 2014 „Schlafmedizin in der Kardiologie“ der Deutschen Gesellschaft für Kardiologie (3).

OSA ist abzugrenzen von der zentralen Schlafapnoe, bei der eine Störung des Atemantriebs vorliegt. Sie tritt bei Herzinsuffizienten oft als Cheyne-Stokes-Atmung auf mit typischem Crescendo-Decrescendo-Muster der Atmungsamplitude. Aufgrund mangelnden Atemantriebs treten Hypopnoephasen auf und letztlich können die Atemversuche auch ganz ausfallen. Schnarchen und Thoraxexkursionen, wie sie für OSA typisch sind, fehlen bei der zentralen Schlafapnoe (1). In einigen Fällen treten beide Varianten zusammen auf (gemischte Apnoe).

1.2. Epidemiologie OSA

OSA ist die häufigste schlafbezogene Atmungsstörung und gilt in den westlichen Ländern als Volkskrankheit. Erstmals beschrieben wurde die Erkrankung anhand von Fallbeispielen bereits im 19. Jahrhundert. 1889 wurde der Begriff „Pickwick-Syndrom“ für Patienten eingeführt, die laut schnarchten und übergewichtig waren. Das gestörte Atemmuster im Schlaf konnte erst viel später, in den 1950er- und 1960er Jahren, an den Universitäten Heidelberg und Freiburg anhand von elektrophysiologischen Ableitungen diagnostiziert werden (4).

Spätestens seit den 1990er Jahren ist OSA besser bekannt und die Bedeutung nimmt mit steigender Prävalenz weiter zu.

Randomisierte und populationsbasierte Studien, wie die 1988 begonnene Wisconsin Sleep Cohort Study, haben die Prävalenz von OSA erstmals offengelegt. 9% der Frauen und 24% der Männer erreichten in dieser Studie einen $AHI \geq 5/h$, wobei 2% der Frauen und 4% der Männer dabei das OSA-typische Symptom der Tagesschläfrigkeit zeigten und somit auch der Definition für OSAS entsprachen. Dabei wurden die Polysomnographien (PSG) von 602 Teilnehmern analysiert (5).

1997 folgte eine weitere Studie aus Wisconsin und schätzte anhand von 1090 untersuchten Teilnehmern die Zahl der nicht diagnostizierten OSA-Fälle auf 93% der Frauen und 82% der Männer mit einer mittelgradigen bis schweren OSA. Für die milde Schlafapnoe lagen die Zahlen bei 98% der Frauen und 90% der Männer ohne Diagnose (6).

Jüngere Studien zur Epidemiologie offenbarten die steigende Prävalenz von OSA in den USA innerhalb von 20 Jahren. Je nach Schweregrad, Geschlecht und Alter konnte ein Anstieg der Prävalenz von OSA um 14% bis zu 55% festgestellt werden. Verglichen wurden dazu die Daten der Jahre 1988 bis 1994 mit den Daten von 2007 bis 2010 (7).

In Europa stellt die HypnoLaus Studie eine wichtige Referenz dar, um die Prävalenz von OSA einzuschätzen. Die Datenerhebung dieser randomisierten, populationsbasierten Studie erfolgte

von September 2009 bis Ende Juni 2013. Die Ergebnisse zeigen für die mittelgradige bis schwere OSA ($AHI \geq 15$) eine Prävalenz von 23,4% unter Frauen und 49,7% unter Männern. Ausgewertet wurden die PSGs von 2121 Personen (8).

Speziell für die Bundesrepublik Deutschland zeigte sich 2013 in der Heinz Nixdorf Recall Studie (9) unter 1604 Teilnehmern eine OSA-Prävalenz von 29,1% bei den Männern und 15,6% bei Frauen. Die Angaben beziehen sich auf einen $AHI \geq 15/h$, entsprechend sind für einen $AHI \geq 5/h$ höhere Zahlen wahrscheinlich. Seit 1997 werden für das Ship-Projekt aus Mecklenburg-Vorpommern krankheitsrelevante Daten erfasst, um den Gesundheitszustand in der Region zu bewerten. In Abständen von fünf Jahren wurden Nachuntersuchungen der Kohorte unternommen, um die Prävalenz von beispielsweise kardiovaskulären Erkrankungen und deren Verlauf zu erfassen. Von 2008 bis 2012 wurde eine weitere unabhängige und repräsentative Bevölkerungsstichprobe (Ship-Trend) untersucht, wobei seit März 2016 die ersten Nachuntersuchungen dieser Kohorte laufen (10, 11). Für diesen Ship-Trend kamen speziell schlafmedizinische Untersuchungen hinzu, die in den vorherigen Ship-Kohorten nicht durchgeführt wurden. Von 4420 Ship-Trend-Teilnehmern erhielten 1249 (573 Frauen) eine PSG. Zusätzlich wurden anthropometrische Messungen durchgeführt sowie Fragebögen zur Schlafgesundheit ausgefüllt (12). Die Ergebnisse dieser umfassenden epidemiologischen Studie zeigen bei 1208 ausgewerteten PSGs eine Prävalenz der milden OSA von 50% ($AHI \geq 5/h$) und einer mittelschweren OSA von 24% ($AHI \geq 15/h$). Bei Männern ist die Prävalenz in beiden Fällen ungefähr doppelt so hoch als bei den Frauen der untersuchten Kohorte (13).

Zunehmend werden auch Daten zur Prävalenz von OSA in anderen Regionen der Welt bekannt. Die Entwicklung, wie sie zunächst für die westliche Gesellschaft in Europa und in den USA beschrieben wurde, ist auch im asiatischen Raum festzustellen (14). Ergebnisse einer Metaanalyse, die sich mit Populationsstudien (Zeitraum 1993 bis 2013) zu OSA aus den USA, China, Spanien, Indien, Korea, Japan und Schweden befasst, zeigt eine Prävalenz von OSA ($AHI \geq 5/h$) bei 22% der Männer und 17% der Frauen. In dieser Analyse ist auch der Anstieg der Prävalenzen innerhalb der letzten Jahre zu erkennen (15).

Es ist anzunehmen, dass die Anzahl der Patienten mit diagnostizierter OSA weiter ansteigen wird. Dies ist einerseits durch die weiter anwachsende Bekanntheit von OSA in der Bevölkerung bedingt, andererseits durch die erhöhte Sensibilisierung von Ärzten gegenüber SBAS. Es darf nicht außer Acht gelassen werden, dass steigende Prävalenzen von OSA auch Ausdruck einer verbesserten Technologie in der Diagnostik sein können. Durch den Einsatz von portablen Monitoren ist heute eine schnellere Diagnostik in der ambulanten Patientenversorgung möglich.

Steigende Prävalenzen dürfen demnach nicht nur auf die zunehmende Verbreitung von Adipositas zurückgeführt werden, welche einen wesentlichen Risikofaktor für OSA darstellt (16).

1.3. Pathophysiologie OSA

Es existiert bislang kein eindeutiges anatomisch-pathophysiologisches Korrelat, das als Erklärung für die Entstehung von OSA ausreicht. Es wird daher mehrheitlich von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen. Verschiedene pathologische Mechanismen und anatomisch-morphologische Korrelate sind als Auslöser beschrieben worden, die zu einer Obstruktion der Atemwege während des Schlafs führen. Zum einen wird eine relative velopharyngeale und oropharyngeale Enge als Ursache beschrieben. Zum anderen ist vor der Inspiration eine geringere neuronale Aktivierung oropharyngealer Muskeln in der Elektromyographie erkennbar. Insgesamt kann man sich den Pharynx als Rohr vorstellen, das eine zusammenfallende Komponente aufweist. Die Offenheit der oberen Atemwege hängt von der Balance der Kräfte ab, die einen Kollaps bewirken (negativer intraluminaler Druck und erhöhter Druck von außen durch das Gewebe) und solchen, die einen Kollaps verhindern (Ruhetonus der Pharynxmuskulatur). Es sind drei Muskelgruppen besonders wichtig, wenn es um die Offenhaltung der Atemwege während der Inspiration geht: Mm. geniohyoideus und sternohyoideus (Zungenbein), M. genioglossus (Zunge) und die Mm. tensor palatini und levator palatini (Pharynx).

Die erhöhte Kollapsneigung bei Patienten mit OSA hängt insbesondere mit einem erhöhten pharyngealen Verschlussdruck zusammen (Pcrit). Der Pcrit wurde 1991 von Gleadhill et al. eingeführt und definiert als der „kritische“ Druck, der ringsum auf die oberen Atemwege einwirkt und sie beim Gesunden vor einem Kollaps schützt (17). Normalerweise ist dieser Druck auf das Lumen der Atemwege negativ (ca. - 8 cm H₂O), sodass auch beim Absinken des intrathorakalen Drucks während der Inspiration die Atemwege nicht zusammenfallen. Patienten mit OSA weisen vor allem nachts einen weniger negativen bis sogar positiven Pcrit auf, was zu einem Kollaps der Atemwege während der Inspiration führt. Dadurch unterscheiden sie sich auch von Personen, die zwar schnarchen, jedoch keine Apnoe- oder Hypopnoephasen zeigen (17). Im Wachzustand kann der Ruhetonus der im vorherigen Absatz genannten Muskelgruppen die Öffnung der Atemwege sichern (negative pressure reflex), doch führt ein Nachlassen der Anspannung dieser Muskeln während des Schlafs bei gleichzeitig erhöhtem Pcrit zu einem Kollaps der Atemwege bei den von OSA betroffenen Patienten (18, 19).

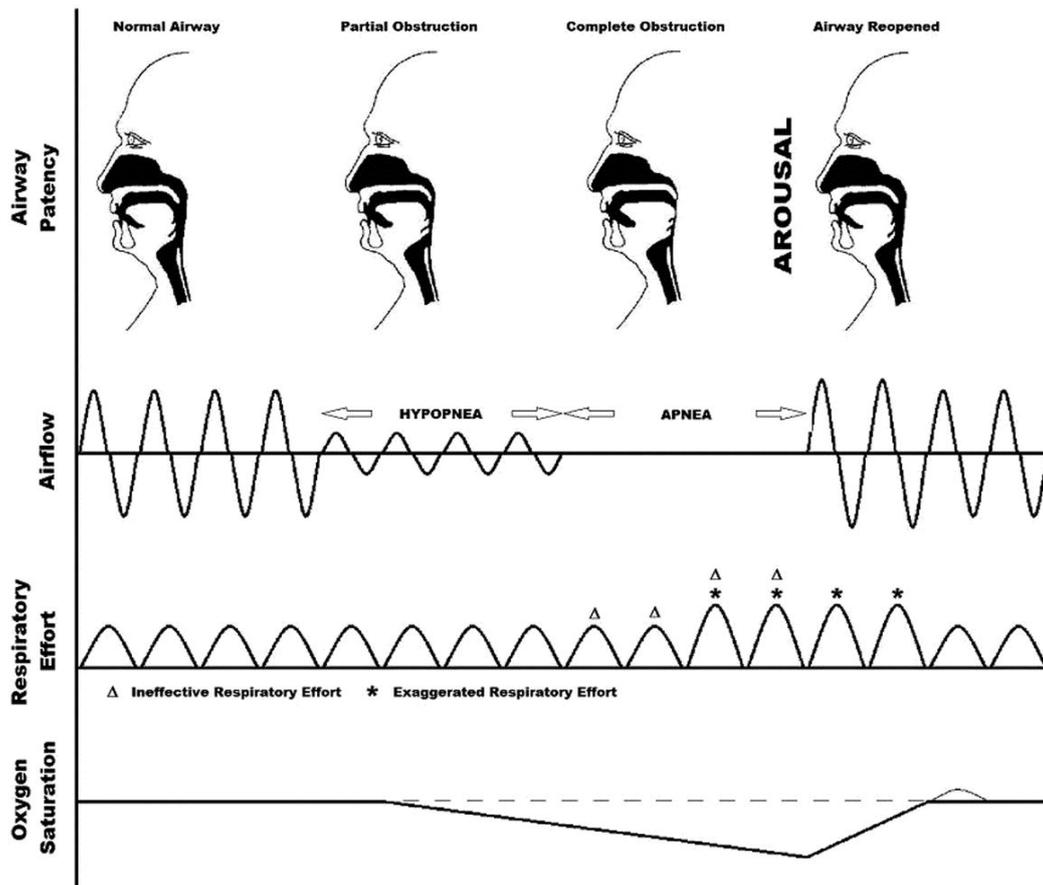


Abbildung 1: Pathophysiologische Zusammenhänge von Lumen der Atemwege, Atemfluss, Atemanstrengung und Sauerstoffsättigung bei OSA. Entnommen aus Gopalakrishnan P, Tak T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Cardiology in review*. 2011;19(6):279-90 (19).

In Abbildung 1 (19) wird der periodische Zyklus der Atmung bei OSA deutlich. Der Beginn ist noch charakterisiert durch Normoxie bis hin zu einer milden Hypoxie. Der Körper erhöht den Einsatz der Atemmuskulatur, um dem Verschluss entgegenzuwirken. Das im Blut zunehmende Ungleichgewicht der Blutgase mit ansteigender Hyperkapnie und Hypoxie erzwingt fortlaufend eine stärkere Kontraktion von Zwerchfell und Interkostalmuskulatur. Vor allem die Hyperkapnie stellt das wichtigste biochemische Warnsignal für das Atemzentrum dar, das über Chemorezeptoren diese Informationen erhält. Durch den Einsatz der genannten inspiratorisch wirksamen Muskeln wird der Druck in den Atemwegen negativer, was die Obstruktion verstärkt. Es stellt sich im Körper eine Situation ein, die auch als Tauchreflex bekannt ist. Über eine Erhöhung des vagalen Tonus senkt der Körper seinen Sauerstoffbedarf, die Herzfrequenz wird verlangsamt. Diese Situation ist für den Körper nur kurz tolerierbar. Er benötigt eine Aktivierungsreaktion über das autonome Nervensystem (Sympathikus), um durch eine wieder einsetzende Anspannung der Pharynxmuskulatur die Atemwege zu öffnen. Diese Reaktion wird als autonomes Arousal bezeichnet (20).

Im Hinblick auf die Pathophysiologie erklären sich auch die Risikofaktoren, die für OSA bisher identifiziert wurden. Dazu gehört in erster Linie Adipositas, bei der es auch zu einer verstärkten Deposition von Fettgewebe in der oropharyngealen Muskulatur und in der Zunge kommt. Dies wiederum verengt direkt die oberen Atemwege. Im Vergleich zu gleich stark übergewichtigen Menschen leiden jene mit verstärkter Fettansammlung in der Zunge auch vermehrt an OSA (21). Weiterhin steht eine zentrale Fettansammlung im Zusammenhang mit einer Verengung der oberen Atemwege und einem erhöhten Risiko für OSA (22). Eine Ansammlung von Bauchfettgewebe reduziert das Lungenvolumen, was die Kollapsneigung der oberen Atemwege verstärken kann (23). Männer neigen verstärkt zu einer solchen androgenen Fettverteilung, was möglicherweise die viel höhere Prävalenz von OSA im Vergleich zu Frauen erklärt. Insgesamt stellt Fettleibigkeit den größten Risikofaktor für OSA dar und es konnte gezeigt werden, dass eine Gewichtsabnahme von 10% des Körpergewichts eine Reduktion des AHI um 26% bewirkt (24).

Jedoch sind nicht alle OSA-Patienten adipös, nicht einmal übergewichtig. Ein wichtiges Kapitel im Bezug auf die Ursachenforschung der OSA ist daher auch die Anatomie der oberen Atemwege sowie die Morphologie von Gesicht, Kiefer und Neurocranium. Hierbei ließen sich bislang unter anderem folgende Messwerte als OSA-Risikofaktoren einstufen: tiefe Position des Zungenbeins, eine kleinere Schädelbasis und ein größerer kranio-zervikaler Extensionswinkel (25) sowie die mandibuläre Retrognathie (26). Das Zusammenspiel von knöcherner Struktur und dem zugehörigen Weichgewebe als sich gegenseitig beeinflussende Faktoren wird als „anatomical balance“ bezeichnet (27). Genetische Einflüsse und solche aus der Umwelt können diese individuelle anatomische Balance stören und sind daher auch wichtig für das Verständnis der Pathophysiologie von OSA (28).

Weitere Faktoren, die mit OSA zusammenhängen, sind: höheres Alter, männliches Geschlecht, übermäßiger Alkoholkonsum, Nikotinabusus und Herz-Kreislauf-Erkrankungen wie Hypertonie, Herzinsuffizienz und Koronare Herzerkrankung (19). Eine genetische Veranlagung ist im Hinblick auf die häufig positive Familienanamnese (Schnarchen, OSA, Tagesschläfrigkeit) bei Patienten mit OSA wahrscheinlich (29).

Bezüglich der ethnischen Zugehörigkeit zeigten Studien, dass für Afroamerikaner und Asiaten im Vergleich zu Kaukasiern ein höheres Risiko besteht, an OSA zu erkranken (30-32).

Das Wissen bezüglich der Risikofaktoren für OSA erweitert sich stetig und es bleibt zu erforschen, welche Faktoren besonders oder in Kombination die Pathogenese befeuern. Es bedarf angesichts der hohen Zahl an verschiedenen Risikofaktoren mehr Orientierung, die in der medizinischen Praxis die Entscheidungen über Diagnostik und Therapie erleichtern und beschleunigen könnte.

1.4. Diagnostik von OSA

Der Goldstandard der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen ist die PSG im Schlaflabor. Anhand der Ableitungen von Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrookulogramm (EOG), Elektromyogramm (EMG), Elektrokardiogramm (EKG), Atemfluss, Atemanstrengung, Körperposition und Sauerstoffsättigung kann die Differentialdiagnostik zweifelsfrei erfolgen (33). Dazu ist ein Aufenthalt in einer Klinik mit Schlaflabor erforderlich, jedoch ist die Verfügbarkeit der vorhandenen Plätze begrenzt und der Kostenaufwand sehr hoch. Die Wartezeiten für einen Termin betragen bis zu sechs Monate. Um die Diagnostik von OSA zu vereinfachen und die Wartezeiten zu verkürzen, wird in der ambulanten Versorgung die Polygraphie (PG) zur Erstdiagnostik herangezogen. Dabei handelt es sich um portable Monitore, die Atemfluss, Atemanstrengung, Körperposition, Schnarchen, Sauerstoffsättigung und Herzfrequenz erfassen (33). Das Gerät wird von Fachpersonal entsprechend der Angaben zur Schlafenszeit der Patienten programmiert und nimmt automatisch zu dieser Zeit die Messung vor. Die Untersuchung erfolgt im häuslichen Bereich und wird in der ambulanten Versorgung von Fachärzten zunehmend angeboten.

Anhand von Anamnese und Fragebögen lässt sich die Diagnose oft nicht zweifelsfrei herleiten. Zu wenige Patienten zeigen die typischen Anzeichen, wie zum Beispiel Tagesschläfrigkeit oder Konzentrationsstörungen. Meist ergeben sich durch die Fremdanamnese Hinweise auf eine OSA, was aber nicht immer möglich ist.

Vor allem bei kardiologischer Komorbidität sind die Beschwerden zu wenig spezifisch und die Symptomatik lässt sich kaum eindeutig dem Spektrum der SBAS zuordnen (3). Die Vorhersagewerte dieser Verfahren ist daher bei kardiologischen Patienten entsprechend gering und falsch negative Befunde wahrscheinlich (34-37). Auch für Patienten ohne kardiologische Vorbelastung sind die Fragebögen nicht verlässlich genug. So wurden beispielsweise für die Epworth Sleepiness Scale (ESS) eine geringe Sensitivität (53,2%), dies entspricht der Rate an richtig positiven Testergebnissen, und eine niedrige Spezifität (58,8%), d.h. die Rate an richtig negativen Testergebnissen, ermittelt. Für den Berlin Questionnaire (BQ) wurde eine gute Sensitivität (93,1%), jedoch eine sehr schlechte Spezifität (16,2%) errechnet (38). Kombinationen der Fragebögen in der Diagnostik haben die Aussagekraft nicht signifikant verbessert (39). Keinesfalls kann demnach bei fehlender Symptomatik eine OSA ausgeschlossen oder bei offenbar typischer Symptomatik bestätigt werden. Im Abschnitt zur präklinischen Früherkennung (Kapitel 1.8) werden die Fragebögen und Scores ausführlicher beschrieben.

Insofern stellt die PG eine gute Alternative da, um ein Schlafapnoescreening durchzuführen. Jedoch sollte im Hinblick auf die auch dadurch entstehenden Kosten eine präklinisch sinnvolle Vorauswahl der Patienten erfolgen, die zuerst eine PG bekommen sollten (40).

Eine weitere Schwierigkeit besteht in der unterschiedlichen Risikoeinschätzung nach Geschlechteraspekten. Frauen mit SBAS zeigen möglicherweise unspezifische Symptome wie Depressivität, Insomnie oder Alpträume (41-43). Es konnte bestätigt werden, dass beispielsweise die Risikofaktoren Alter und Übergewicht für Männer und Frauen jeweils unterschiedliche Auswirkungen auf die Höhe des AHI haben (44). Daher stellt sich die Frage, ob es sinnvoll ist, die Risikoevaluation bezüglich OSA geschlechterspezifisch durchzuführen.

1.5. Schlaf

Der Mensch verbringt ein Drittel seiner Lebenszeit mit Schlaf. Durchschnittlich sechs bis acht Stunden schlafen wir täglich. Im Schlaf hat der Körper ausreichend Gelegenheit für Regenerierung und verschiedene Stoffwechselprozesse: Dazu gehört die Regulierung von Fett- und Glukosemetabolismus (45, 46), die Energieversorgung des Gehirns (47) und zelluläre Reparaturmechanismen (48). Weiterhin findet im Schlaf Gedächtniskonsolidierung statt, insbesondere im Tiefschlaf (slow wave sleep, SWS) (49, 50). Synaptische Verbindungen werden im Schlaf nicht nur auf- sondern auch abgebaut, was als synaptische Homöostase bezeichnet wird (51). Auch das Immunsystem wird reguliert, während wir schlafen (52).

In der Nacht senkt sich der Blutdruck physiologisch um mindestens 10% des Tagesdurchschnitts; dies geschieht allerdings nur in den NREM-Schlafphasen (non-rapid eye movement) (53). Im Traumschlaf (rapid eye movement, REM) nähern sich die Werte für den Blutdruck denen der ruhigen Wachphase an (54). Der Blutdruckabfall im 24h-Profil ist wichtig, weil er das kardiovaskuläre Risiko senkt und gleichsam der stärkste prognostische Parameter ist für kardiovaskuläre Morbidität und Mortalität (55).

1.5.1. Atmung und Schlaf

Im Wachzustand regulieren drei verschiedene Mechanismen die Atmung. Die autonome Beeinflussung erfolgt über biochemische Signale. Periphere Chemorezeptoren in Carotissinus und Aorta registrieren den arteriellen Sauerstoffpartialdruck im Blut, dadurch können sie eine Hypoxie erkennen. Zentrale Chemorezeptoren der Medulla oblongata hingegen erkennen sowohl pH-Wert als auch Kohlendioxidgehalt des Blutes und sind somit die Empfänger für den stärksten biochemischen Atemreiz, die Hyperkapnie. Der Kortex erlaubt zudem eine willentliche

Beeinflussung der Atmung. Weiterhin wird im Wachzustand die Atmung an emotionale Zustände und an den Sprechvorgang gekoppelt. Beispielsweise erhält das Atemzentrum der Medulla oblongata auch Informationen über den Dehnungszustand der Lunge und kann diese Informationen der Mechanorezeptoren der Lunge mit anderen Signalen zu einem Atemrhythmus koordinieren.

Während des Schlafs ist lediglich der autonome Aspekt der Atemregulation aktiv. Dabei ist die Reizschwelle des Kohlendioxidgehalts als Atemantrieb vermindert. Abhängig von der jeweiligen Schlafphase kommt es zu periodischen Atemmustern. Eine erhöhte Variabilität von Atemtiefe und Atemfrequenz ist im REM-Schlaf beschrieben worden (56).

1.5.2. Hämodynamik und Schlaf

Die bereits erläuterte kardioprotektive Funktion des Schlafs geht dann verloren, wenn durch SBAS der Schlaf gestört wird. Im NREM-Schlaf gibt es drei Schlafstadien: Die Stadien N1 und N2 sind Leichtschlafstadien, N3 hingegen ein Tiefschlafstadium. N1 bis N3 werden nacheinander durchlaufen, bis sich eine REM-Phase anschließt (1). Im Tiefschlaf lässt der Muskeltonus nach und der Körper reagiert weniger auf sensorische Reize. Der Blutdruck und die Herzfrequenz sinken, die Atmung wird langsamer und regelmäßiger. Zusammen mit der oben beschriebenen höheren Toleranz gegenüber Kohlendioxid im Blut stellt sich im Körper ein Ruhestadium ein, das der physischen Erholung dient. Hingegen trägt der REM-Schlaf zur emotionalen Gedächtniskonsolidierung bei (57).

Die Abfolge von NREM- und REM-Phasen kommt üblicherweise 4-5 mal in der Nacht vor. REM-Stadien dauern ca. 10 Minuten bis zu einer halben Stunde an und Träume treten auf. Während dieser REM-Phasen kommt es zu einer gesteigerten Aktivität des Sympathikus und damit auch zu einem Anstieg von Herzfrequenzvariabilität und Blutdruck. Die Atmung wird hinsichtlich Frequenz und Tiefe unregelmäßiger (58).

Es sind bislang nur Teilaspekte zur biologischen Funktion des REM-Schlafs bekannt. Auch eine psychologische Erholung und die Verarbeitung von erlebten Ereignissen und Emotionen wird vermutet. Insgesamt bleiben diese Funktionen noch spekulativ (59) und sollen an dieser Stelle nicht weiter vertieft werden.

1.6. Morbidität und Mortalität OSA

1.6.1. Klinik und Symptomatik von OSA

Zu den typischen Symptomen der OSA gehören am Tage Müdigkeit, Konzentrationsstörungen, Kopfschmerzen und eine allgemeine Leistungsabnahme. Weitere Anzeichen sind nächtliches Schnarchen und Schnaufen, nach Luft schnappen oder ein trockener Mund am Morgen. Durch wiederkehrende Apnoen und Hypopnoen kommt es zu einer Fragmentierung des Schlafs, der dann nicht mehr erholsam sein kann. Tagesmüdigkeit und Konzentrationsabnahme bergen im Straßenverkehr die Gefahr von vermehrten Autounfällen durch Sekundenschlaf und verminderte Reaktionsfähigkeit (60). Weiterhin werden bestehende Erkrankungen, wie Hypertonie, Herzinsuffizienz oder Arteriosklerose verschlimmert und das Schlaganfallrisiko steigt (61). Diabetes und Übergewicht stehen in direktem Zusammenhang zu OSA und werden durch das gestörte Schlafmuster verstärkt (45). Auch über Auswirkungen von OSA auf unsere Psyche gibt es Hinweise: So kann OSA Depressionen hervorrufen oder bestehende depressive Zustände verschlechtern (62). Insgesamt wurde für die mittelschwere bis schwere OSA ein erhöhtes Sterblichkeitsrisiko festgestellt (63).

1.6.2. Hypertonie

Die arterielle Hypertonie ist in Deutschland eine der häufigsten Erkrankungen. Sie wird eingeteilt in primäre und sekundäre Hypertonie, je nach zugrunde liegender Ursache. Es ist wichtig, dass eine Hypertonie erst dann als primär klassifiziert werden darf, wenn eine OSA ausgeschlossen werden konnte. In internationalen Leitlinien wird OSA als die häufigste Ursache sekundärer Hypertonie genannt (64, 65). Patienten mit Hypertonie haben häufig zusätzlich eine SBAS (66). Arterielle Hypertonie wiederum ist Ausgangslage für eine Reihe weiterer Herz-Kreislauf-Erkrankungen und somit dringend behandlungsbedürftig. Wir sprechen von einer Hypertonie, wenn der systolische Blutdruck ≥ 140 mmHg und der diastolische ≥ 90 mmHg beträgt. Für die Langzeitmessung über 24 Stunden reicht ein Durchschnittswert von $\geq 130/80$ mmHg für die Diagnose. Auch die pulmonale Hypertonie, definiert als chronisch erhöhter pulmonal-arterieller Mitteldruck > 25 mmHg, kann auf der Basis von OSA begründet werden (3), beziehungsweise durch das Fortbestehen der nicht behandelten OSA auf Dauer zu einer Verschlechterung und in der Folge zur Rechtsherzbelastung (Cor pulmonale) führen (67). In der Nizza-Klassifikation (68) wird die pulmonale Hypertonie durch SBAS der Kategorie drei zugeordnet, wo Lungenkrankheiten und Hypoxämie als Ursachen genannt werden.

Die Therapie der arteriellen Hypertonie erfolgt in der Regel medikamentös nach Stufenschema, je nach Schweregrad und Begleiterkrankung. Eine therapieresistente Hypertonie wird definiert als ein Zustand nicht ausreichend eingestellter Blutdruckwerte trotz antihypertensiver Therapie mit Dreifachkombination, darunter mindestens einem Diuretikum. In bis zu 71% der Fälle von therapieresistenter Hypertonie kann eine SBAS als Ursache festgestellt werden (64, 69).

Gleichsam konnte gezeigt werden, dass in zahlreichen Fällen von therapierefraktärer Hypertonie durch die Therapie mit CPAP-Maske (Continuous Positive Airway Pressure) eine Reduktion der Blutdruckwerte erzielt werden konnte (70). Die nächtliche Überdruck-Beatmung mit CPAP gilt als Standardtherapie der OSA, sie sollte jedoch nicht alleinig zur Behandlung einer Hypertonie eingesetzt werden. Die chronische Druckerhöhung im Pulmonaliskreislauf bei OSA ist meist jedoch so gering, dass für die Therapie der pulmonalen Hypertonie die Beatmung mit CPAP ausreichend ist (71). Diese Ergebnisse beschreiben sehr deutlich den Stellenwert von OSA in der Diagnostik und in der Behandlung der arteriellen und der pulmonalen Hypertonie.

1.6.3. Herz-Kreislaferkrankungen

Es sind zahlreiche Zusammenhänge zwischen Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems und OSA bekannt. Im Hinblick auf die pathophysiologischen Vorgänge ist es leicht vorstellbar, dass durch fortwährende Aponoe- und Hypopnoephasen der Körper ständig einer enormen Stresssituation ausgesetzt ist. Im Folgenden werden die wichtigsten Erkrankungen aufgeführt.

Neben der direkten Auswirkung auf den Blutdruck beeinflusst OSA auch die Rheologie des Blutes insofern, dass häufiger Beinvenenthrombosen und arterielle Lungenembolien (72) auftreten als bei Gesunden. In Kombination mit arterieller Hypertonie und einem durch OSA erhöhten Risiko für Vorhofflimmern (73, 74) lässt sich das stark erhöhte Schlaganfallrisiko erklären. Generell können SBAS sowohl Folge als auch Ursache eines Schlaganfalls sein und sind mit schlechterer Prognose und erhöhter Mortalität verbunden (75, 76). Es gibt zudem Hinweise auf einen durch SBAS getriggerten atrialen Remodellingprozess, der die Grundlage von Herzrhythmusstörungen darstellt (77). Auch eine Modulation des kardialen autonomen Nervensystems durch Hyperkapnie und Hypoxie wird als Ursache für Herzrhythmusstörungen genannt (3). An dieser Stelle soll nur auf das atriale Vorhofflimmern aufmerksam gemacht werden, da es weitreichende hämodynamische Konsequenzen hat und häufig die Ursache von Schlaganfällen ist.

Zahlreiche pathologische Zustände wie Hypertonie, Diabetes mellitus, Hyperlipidämie, Insulinresistenz und metabolisches Syndrom (78, 79) sind als Folge von OSA beschrieben. Diese Reihe von hämodynamischen und metabolischen Dysfunktionen ist wiederum die Grundlage von

Arteriosklerose und Koronarer Herzerkrankung (KHK). Unter Patienten mit KHK ist die Prävalenz von OSA höher als in kardiovaskulär gesunden Populationen (80). Grundlage dafür ist auch die durch OSA geschädigte Endothelfunktion der Gefäße sowie der beginnende arteriosklerotische Umbau der Arteria carotis mit einer zunehmenden Wanddicke (81).

Akute Myokardinfarkte sind die Folge von Arteriosklerose und Hypertonie und sie treten bei Patienten mit OSA häufiger nachts auf, was die Schlafapnoe als Ursache wahrscheinlich macht (82). Insgesamt erleiden Patienten mit vor allem schwerer OSA öfter einen Herzinfarkt, wobei Patienten durch adäquate CPAP-Therapie das Herzinfarkttrisiko deutlich reduzieren können (83).

Laut der Sleep-Heart-Health-Studie von 2010 gilt die OSA als eigenständiger Risikofaktor für Herzinsuffizienz, unabhängig von Geschlecht und Schweregrad der Schlafapnoe (84). Dieser Zusammenhang wird unter anderem dadurch erklärt, dass die erfolglosen Atemanstrengungen bei Obstruktion der Atemwege die Sympathikusaktivität steigern und damit auch die linksventrikuläre Nachlast und Wandspannung (3). Dadurch steigt der Sauerstoffbedarf des Herzens, und bei gleichzeitig bestehender Hypoxämie kommt es fortwährend zu Schädigungen des Myokards (85). Auch im Falle der Herzinsuffizienz kann die CPAP-Therapie, ähnlich wie bei Hypertonie und Myokardinfarkt, einen Überlebensvorteil bewirken und die Hospitalisierungsrate verringern (86). Vor allem Letzteres trägt unmittelbar zu einer Verbesserung der Lebensqualität bei. Der Genauigkeit halber sei darauf verwiesen, dass dies bislang nur für die Herzinsuffizienz mit reduzierter Ejektionsfraktion (entspricht dem Anteil des von der linken Herzkammer ausgeworfenen Blutvolumens im Verhältnis zum gesamten Füllungsvolumen) bestätigt ist, da weitere Untersuchungen noch ausstehen (87).

Letztendlich ist OSA häufig als unabhängiger Risikofaktor für diese und weitere Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems bestätigt worden, was ihr insgesamt eine große Bedeutung zukommen lässt. Viele dieser Erkrankungen bedingen einander und sind in sich komplex verwoben. Prävention und Früherkennung von OSA könnten ein Schlüsselkonzept sein, gerade im Hinblick auf die Rolle der Schlafapnoe für die Pathophysiologie der genannten Erkrankungen und angesichts der beschriebenen Therapieerfolge von Herz-Kreislauf-Erkrankungen – allein durch die Behandlung der zugrundeliegenden oder koexistierenden OSA.

1.7. Therapiemöglichkeiten von OSA

Unabhängig von Komorbiditäten wird die CPAP-Überdruckbeatmung als Standardtherapie für Patienten mit symptomatischer OSA empfohlen (88). Auch bei kardiovaskulärer Erkrankung und

je nach Schwere der OSA ergibt sich ein Behandlungsbedarf, auch ohne Symptomatik (89). Ziel ist es, durch die Überdruckbeatmung mit CPAP einen AHI $< 5/h$ und eine Sauerstoffsättigung von $> 90\%$ zu erreichen – auch im REM-Schlaf und in Rückenlage (3). Neben den geschilderten positiven Effekten auf die kardiovaskulären Komorbiditäten, kann durch diese Therapie die Tagesschläfrigkeit reduziert und die Lebensqualität gesteigert werden (90).

Es ist sehr wichtig, dass die ersten Tage nach Anpassung der Maske und Einleitung der Therapie gut verlaufen. Dies ist für die weitere Compliance der Patienten entscheidend. Probleme mit Maskensitz und Schlafkomfort sind als Nebenwirkung der Therapie häufig und sollten schnell geklärt werden. Verlaufskontrollen sind jährlich indiziert (3).

Die Gewichtsabnahme ist eine mögliche kausale Therapie, im Unterschied zur Maskenbeatmung. Wie bereits im Abschnitt zur Pathophysiologie beschrieben, kann durch Gewichtsverlust ein enormer Rückgang des AHI erreicht werden (24).

Protrusionsschienen für die Vorschubung der Mandibula und die daraus resultierende Öffnung der pharyngealen Enge sind bei leichter und mittelschwerer OSA als Alternative zur Überdruckbeatmung von Bedeutung (3).

Eine weniger bekannte Therapiemöglichkeit ist das Muskeltraining zur Stärkung der Pharynxmuskulatur. Einen positiven Effekt kann man beispielsweise durch einfache Phonationsübungen erzielen, wie eine Studie aus Sao Paulo von 2009 zeigt (91). Diese Therapieform spielt insgesamt jedoch noch keine wesentliche Rolle und es müssen weitere Studien erfolgen, um ihren Wert besser beurteilen zu können.

Zudem sei auf die chirurgischen Therapieoptionen verwiesen. Die derzeit üblichen Verfahren sind: Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) und Tonsillektomie. Beide Verfahren können auch in Kombination durchgeführt werden. Hinzu gekommen ist die Radiofrequenzablation des weichen Gaumens (RFA). Insgesamt weisen die chirurgischen Verfahren eine niedrige Evidenz auf (89) und sie sind nur für Patienten mit milder oder mittelschwerer OSA zu empfehlen, die zudem auch nicht übergewichtig sein dürfen (88). Eine weitere Therapiemöglichkeit ist die Hypoglossus-Stimulation durch einen Zungenschrittmacher, die vor einer Erschlaffung der Zungen- und Rachenmuskulatur schützt. Dieser sollte jedoch nur bei CPAP-Unverträglichkeit, fehlenden anatomischen Prädispositionen für OSA und höchstens bei milder Adipositas zur Anwendung kommen (92).

1.8. Scores zur präklinischen Früherkennung von OSA

Mit zunehmender Bekanntheit von OSA seit den 1990er Jahren rückte auch die Frage nach einer schnellen und einfachen Risikoeinschätzung in den Vordergrund der ärztlichen Versorgung. In den vergangenen 25 Jahren hat es immer wieder neue Antworten auf diese Frage gegeben – mit mehr oder minder großen Erfolgen. Nach wie vor ist das Interesse an einer präklinischen Risikoevaluation hoch, denn sie erlaubt die Priorisierung von Hochrisikopatienten im Bezug auf den Zugang zu einer PSG und konsekutiv zu einer adäquaten Therapie.

Im Folgenden werden die bekanntesten sowie auch einige der weniger etablierten Scores vorgestellt und ihr Stellenwert in der gegenwärtigen Patientenversorgung erläutert. Die Liste der genannten Verfahren beansprucht keine Vollständigkeit.

Einige Vor- und Nachteile der beschriebenen Scores werden angedeutet, die ausgiebigere Diskussion darüber soll allerdings erst am Ende der Arbeit Platz einnehmen (Kapitel 4).

Epworth Sleepiness Scale (ESS): Dieser Fragebogen zur Einschätzung der Einschlafneigung am Tage wurde 1991 (93) von Murray W. Johns in Melbourne entwickelt und ist seitdem in der Schlafmedizin ein weit verbreitetes diagnostisches Mittel. Anhand der ESS wird abgefragt, wie hoch die Wahrscheinlichkeit des Einschlafens in verschiedenen Situationen ist. Die ESS wird von Patienten eigenständig ausgefüllt und es wird nach der Wahrscheinlichkeit des Einnickens in acht Alltagssituationen gefragt, zum Beispiel beim Lesen, Fernsehschauen oder Autofahren. Durch die Einschätzung von 0 (würde nie einschlafen) bis 4 (hohe Wahrscheinlichkeit einzuschlafen) resultiert ein Punktesystem von 0 bis 24. Da Tagesschläfrigkeit zu den typischen Symptomen von OSA zählt, ist ihre Einschätzung mit der ESS ein wichtiges Instrument für den Arzt, der allerdings die Ursache der Müdigkeit weiter differenzieren muss.

Sleep Apnea Clinical Score (SACS): Dieser Score wurde 1994 von Flemons, Whitelaw und Brant in Calgary (Kanada) entwickelt und basiert auf vier Prädiktoren für OSA (94): Halsumfang (NC), Body Mass Index (BMI), Hypertonie und Schnarchen oder Schnaufen während des Schlafs. Besonders der NC war den Forschern wichtig, da sie darin den wichtigsten unabhängigen Prädiktor für den AHI sahen und sich dabei auch auf andere Studien beriefen (95).

Für die Bewertung des Scores wurden die positiven Wahrscheinlichkeitsverhältnisse (positive likelihood ratio, LR+) dargestellt, die für einen Punktwert ab 5 im SACS eine LR+ 0,25 und ab 15 Punkten eine LR+ von 5,17 ergeben. Die LR+ entspricht dem Quotienten der Wahrscheinlichkeit eines positiven Testergebnisses bei erkrankten Personen geteilt durch die

Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis bei Gesunden. Hingegen beschreibt eine negative LR (LR-) das Verhältnis der Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests bei Erkrankten zur Wahrscheinlichkeit eines negativen Tests bei gesunden Personen. SACS basiert auf einem Punktesystem von 0 bis 110, wobei gemäß der angegebenen Werte für die LR+ ab 5 Punkten von einem erhöhten und ab 15 Punkten von einem stark erhöhten Risiko für Schlafapnoe auszugehen ist. Hier ist zu beachten, dass Schlafapnoe als $AHI > 10/h$ und schwere Schlafapnoe als $AHI > 20/h$ definiert werden.

Morphometrische Formel: Für die im Folgenden dargestellte Formel von 1997 (96) wurden kraniofaziale Strukturen mitberücksichtigt, denn in der Missachtung dieser anatomischen Einflussfaktoren in vorherigen Modellen liegt auch die Kritik der Forscher Kushida, Efron und Guilleminault begründet. Berechnet wird in deren Modell der RDI, der zusätzlich zu den Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf auch die respiratorischen Arousals mit einbezieht, die durch die Atemanstrengungen entstehen. Die errechnete Formel lautet: $P + (Mx - Mn) + 3 \times OJ + 3 \times (\text{Max}(\text{BMI} - 25; 0)) \times (\text{NC}/\text{BMI})$.

P bedeutet „palatal height“ und beschreibt die Höhe des Gaumens in Millimetern. Mx ist die Distanz zwischen den beiden zweiten Molaren der Maxilla, Mn die zwischen den zweiten Molaren der Mandibula. OJ steht für „overjet“, den Überbiss in Millimetern. NC (Halsumfang) und BMI (Body Mass Index) sind aus anderen Scores bekannt. Die Formulierung „BMI – 25 oder 0“ bedeutet, dass dieser Teil der Berechnung nur bei Übergewichtigen eine Bedeutung hat, da für Normalgewichtige das Ergebnis negativ und damit gleich null zu setzen ist.

Das morphometrische Modell zeigt mit einer Sensitivität von 97,6% und einer Spezifität von 100% enorm gute Ergebnisse, wenn es um die Vorhersage der Wahrscheinlichkeit für OSA geht. Die Zahlen erlauben allerdings nur die Aussage, ob eine Person OSA hat oder nicht. Entsprechende Skalenniveaus für eine Einordnung nach Schweregrad liegen nicht vor. Weiterhin bleibt zu bewerten, ob die aufwendigen intraoralen Messungen mit einem Caliper sich als standardisiertes Verfahren etablieren können.

Berlin Questionnaire (BQ): Dieser Fragebogen aus dem Jahr 1999 von Netzer et al. (97) hat das Ziel, Schlafapnoe zu erkennen und er ist mit dieser Absicht konkreter als die ESS. Es werden anhand von drei Kategorien die Risikofaktoren von Schlafapnoe erhoben. Zur ersten Kategorie gehören Fragen mit Bezug zum Schnarchen (Wie laut? Wie oft? Stört es eine andere Person?). Die zweite Kategorie umfasst Fragen zu Müdigkeit oder Fatigue am Tage und die dritte bezieht sich auf das Vorhandensein von arterieller Hypertonie und/oder Adipositas. Wenn weniger als zwei

der Kategorien erfüllt sind, ist von einem geringen Risiko für Schlafapnoe auszugehen; darüber hinaus gehört man bereits zur Hochrisikogruppe.

Die Autoren erreichten in ihrer Studie eine Sensitivität von 86% und eine Spezifität von 77% für die mittelschwere OSA (AHI 15-29/h). Andere Studien belegen eine wesentlich geringere Spezifität (37,8% (98), 32,6% (39)) für diesen Bereich und es könnte zu vielen falsch positiven Verdachtsfällen mit unnötiger und kostspieliger Weiterbehandlung kommen.

Stop-Bang Questionnaire: Der wohl bekannteste und meist verwendete (99) Prädiktions-Score ist der Stop-Bang Questionnaire aus dem Jahr 2008 (100). Er entstand als Verbesserung des Stop Questionnaires. Chung und Kollegen haben die ursprünglichen Fragen zu Schnarchverhalten, beobachteten Apnoen, Bluthochdruck und Tagesschläfrigkeit (Stop Questionnaire) um die folgenden Variablen ergänzt: Alter, männliches Geschlecht, NC und BMI. Die resultierenden acht Fragen können alle mit Ja oder Nein beantwortet werden und ergeben einen Score von 0 bis 8. Die Bearbeitungszeit liegt bei zwei Minuten und der Score erreicht laut Angaben der Autoren eine Sensitivität von 93% für die Detektion eines $AHI \geq 15/h$. Die Spezifität liegt dabei allerdings bei 43%. Somit können Personen mit einem Score < 2 mit großer Sicherheit ausgeschlossen werden, doch mit höherer Punktzahl und der mäßigen Spezifität kann es wiederum zu vielen falsch positiven Verdachtsfällen kommen. Dieses Problem wurde von den Urhebern des Scores erkannt und durch eine Ergänzung konnte die Spezifität auf 77 bis 85% verbessert werden. Erreicht man im Stop-Bang Questionnaire einen Score von 3 oder 4 (mittleres Risiko), entscheidet nun ein zusätzliches Kriterium (männliches Geschlecht, $BMI > 35$, $NC > 40$ cm). Trifft ergänzend einer der drei Faktoren zu, so wird man der Hochrisikogruppe für OSA zugeordnet. Die Verbesserung der Spezifität des Stop-Bang Questionnaire geht jedoch nur auf Kosten der Sensitivität, sodass man den Kompromiss stets beachten sollte.

OSA50: Dieser Fragebogen von 2011 (101) ist weniger bekannt. Er basiert auf vier Fragen und den entsprechenden Grenzwerten für die gefragte Variable: Männer erhalten für einen Taillenumfang (WC) größer 102 cm und Frauen für einen WC größer 88 cm jeweils 3 Punkte; für lautes und störendes Schnarchen gibt es nochmal 3 Punkte; für beobachtete Atempausen oder ein Alter über 50 Jahre nochmals je 2 Punkte. Der NC ist in dieser Konstellation zwar auch signifikant, aber den anderen Prädiktoren unterlegen. Im Anschluss an den Fragebogen wird eine Messung der Sauerstoffsättigung nachts in häuslicher Umgebung durchgeführt, als Alternative zur vollen PSG im Schlaflabor. Die Gruppe um Chai-Coetzer und Kollegen hat für ihr zweiphasiges Modell OSA50 eine Sensitivität von 97% und eine Spezifität von 87% errechnet, beides im Bezug auf die

Vorhersage einer mittelschweren oder schweren OSA. Diese Berechnungen unterscheiden sich erheblich, wenn man nur den Fragebogen allein betrachtet: Ohne die Oxymetrie verbleibt eine Sensitivität von 100% bei eher geringer Spezifität von 29% für die Prädiktion eines $AHI \geq 15/h$.

1.9. DES-OSA Score

2016 publizierten Deflandre und Kollegen den DES-OSA Score (102) zur präklinischen Einschätzung des OSA-Risikos. Der Score wurde ursprünglich für die Anästhesie entwickelt, um das intra- und postoperative Risiko von Patienten mit möglicher OSA abzuschätzen. Der DES-OSA Score hat die Besonderheit, dass er grundsätzlich auf subjektive Angaben aus der Anamnese der Patienten verzichtet und lediglich anthropometrische und morphologische Kriterien berücksichtigt. Dadurch sollen Fehleinschätzungen vermieden werden, die durch ungenaue Angaben zur Symptomatik des Patienten entstehen können. Hinzu kommt, dass die Erhebung der möglichen Krankheitszeichen zeitintensiv ist und nicht immer im Arbeitsalltag zielführend und genau durchgeführt werden kann.

Die verwendeten Parameter sind: BMI, NC, Geschlecht, DTC (Distanz zwischen Schildknorpel und Kinn, auch thyromental distance genannt) und der modifizierte Mallampati Index (MP) (103). Letzterer ist ein diagnostisches Mittel, um die intraorale Einsicht in die Mundhöhle anhand einer Klassifizierung von I bis IV zu bewerten. Dabei stellt I eine gute Einsicht dar, bei der weicher Gaumen, die Uvula und die Tonsillen erkennbar sind. Klasse II beschreibt die Sichtbarkeit von weichem und hartem Gaumen sowie eines Großteils der Uvula, in Klasse III sind weicher und harter Gaumen erkennbar und maximal der Ansatz der Uvula. Bei Klasse IV MP ist nur noch der weiche Gaumen sichtbar. Für jeden Parameter werden Punkte vergeben von 1 bis 3, je nach erhobenem Grenzwert. In Tabelle 1 ist der Score mit Punktevergabesystem dargestellt. Die Punkteskala rangiert von 0 bis 13 und es wurden Schwellenwerte bestimmt für die Zuordnung der Punktzahl zu den drei OSA-Schweregraden. Demnach wird ein Punktwert größer als 5 einem $AHI > 5/h$ zugeordnet, ab mehr als 6 Punkten bereits einem $AHI > 15/h$ und ab mehr als 7 Punkten wird man der schweren OSA zugeordnet, d.h. einem $AHI > 30/h$.

Tabelle 1: Der DES-OSA Score

MP = modifizierter Mallampati Index, DTC = Distanz zwischen Schildknorpel und Kinn, BMI = Body Mass Index, NC = neck circumference (Halsumfang). Darstellung in Anlehnung an Deflandre et al. (102)

	1 Punkt	2 Punkte	3 Punkte
MP		II	II und IV
DTC (cm)	> 6	5-6	< 5
BMI (kg/m^2)	> 28	> 39	> 41
NC (cm)	> 37	> 42	> 48
Sex	Männliches Geschlecht		

Mit diesem Messinstrument gelingt ein Kompromiss zwischen Sensitivität und Spezifität, was in den bisher dargestellten Scores oft ein Problem gewesen ist. Entsprechend der Schwellenwerte für den AHI von $> 5/h$, $> 15/h$ und $> 30/h$ ergeben sich Sensitivitäten von 75-82,7% mit den dazugehörigen Spezifitäten von 72,4-76,9%.

Der DES-OSA Score hat eine besondere Bedeutung für die vorliegende Arbeit. Er inspiriert durch Einfachheit und die Fokussierung auf rein objektivierbare Faktoren und erfüllt damit viele Erwartungen, die an ein solches Messinstrument gerichtet werden.

1.10. Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium

Das Sleep Apnea Global Interdisciplinary Consortium (SAGIC) ist ein multinationales Projekt verschiedener schlafmedizinischer Zentren und der dazugehörigen Universitäten. Zur Forschungsgruppe SAGIC gehören die University of Pennsylvania, die Ohio State University, die University of Iceland, San Paolo, Korea, Taiwan, University of Sydney, University of Western Australia und das Interdisziplinäre Schlafmedizinische Zentrum der Charité. Die gemeinsame Studie läuft seit 2011 und hat eine internationale Zusammenarbeit in der schlafmedizinischen OSA-Forschung zum Ziel. Die Kooperation bietet nicht nur den Austausch mit Kollegen weltweit, sondern auch einen enorm großen Datenpool, der über die Jahre hinweg stetig aufgefüllt wird. Dies ist für sämtliche Fragestellungen eine gute wissenschaftliche Basis und kann den Fortschritt in der schlafmedizinischen Forschung in vielerlei Hinsicht beschleunigen. Innerhalb des SAGIC-Projekts erfolgte auch die Datenerhebung für die vorliegende Arbeit. Nähere Ausführungen zum Prozess der Datenerhebung folgen im Methodenteil (Kapitel 2).

1.11. Wissenschaftliche Fragestellung

Die Frage nach einer Priorisierung von OSA-Verdachtsfällen nach ihrer Schwere wird vielfach diskutiert. Sie ist Ausdruck der hohen Prävalenz von OSA und der Probleme der aufwendigen und zeitintensiven Diagnostik. Die vorgestellten Scores und Fragebögen haben einen wichtigen Einfluss auf die Fragen, die in dieser Arbeit untersucht werden sollen. Die Stärke der Scores hinsichtlich ihrer Sensitivität und Spezifität variieren stark von Studie zu Studie. Daraus resultiert eine besondere Herausforderung auf der Suche nach einem Modell, das ein gutes Verhältnis der beiden Parameter gewährleistet. Die nachfolgenden Fragen sollen in dieser Arbeit untersucht und beantwortet werden:

- Kann der morphologische DES-OSA Score durch Modifikation vereinfacht werden und wie wirken sich die Veränderungen auf die Stärke des Scores hinsichtlich Sensitivität und

Spezifität aus? Kann durch eine Neugliederung des Scores die Unterscheidung zwischen schwerer OSA, milder bis mittelschwerer OSA und dem Ausschluss von OSA umgesetzt werden?

- Welche Variablen eignen sich für eine Modifikation? Wie kann insbesondere die Bewertung der intraoralen Einsehbarkeit in den Rachenraum und die oberen Atemwege modifiziert werden?
- Gibt es Unterschiede bezüglich der Anwendung und der Stärke des neuen M-DES-OSA Scores in den Subgruppen der Frauen und Männer?
- Kann der neue M-DES-OSA Score in einer unabhängigen Validierungsgruppe mit vergleichbaren Ergebnissen bestätigt werden?
- Ist der M-DES-OSA Score in einer anderen ethnischen Gruppe valide und erzielt er in einer Vergleichsgruppe aus Taiwan vergleichbare Ergebnisse (Sekundärfragestellung)?

Die Fokussierung in der Arbeit auf den DES-OSA Score hat zwei Gründe: Zum einen erreicht der Score ein gutes Verhältnis von Sensitivität und Spezifität, was oft problematisch ist. Zum anderen konzentriert er sich auf rein anthropometrische Messungen und faziale Strukturen und vermeidet dadurch Probleme, die bei der subjektiven Einschätzung der Symptome durch die Patienten selbst entstehen können. Dennoch stellen sich Fragen bei der Realibilität des DES-OSA Scores: Zum einen ist es die DTC, die Distanz zwischen Schildknorpel und Kinn, die kritisch zu beurteilen ist. Dieser Parameter, oft auch TMD (thyromental distance) genannt, wird in der Literatur unterschiedlich bewertet und erhält bislang insgesamt keine große Aufmerksamkeit als eigenständiger Risikofaktor für OSA (104, 105). Zudem ergeben sich Probleme bei der Erhebung der DTC, da der Schildknorpel oftmals nicht gut tastbar ist und sich durch einen hohen Fettgewebsanteil am Hals die Messung erheblich erschwert. Es ist fraglich, ob sich eine standardisierte Messung etablieren kann und von praktizierenden Ärzten als effizient und zeitlich machbar beurteilt wird.

Zum anderen war es nicht sinnvoll, bei der Verwendung des im DES-OSA Score angewendeten modifizierten Mallampati Index zu bleiben. Es zeigte sich ein Problem bei der Skalierung im untersuchten Kollektiv, weil ein Großteil der Patienten, ob übergewichtig oder nicht, den Kategorien III und IV hätte zugeordnet werden müssen und sich damit kein differenziertes Bild ergeben hätte. Zudem ist die Einsicht in den Rachenraum ohne Phonation oder Hilfsmittel als schwierig zu beurteilen. Bei kleiner Mundöffnung und hohem Fettgewebsanteil ist eine Bewertung der Einsehbarkeit oft nicht möglich. Eine neue, modifizierte Betrachtung soll möglichst unabhängig von intraoralen Fetteinlagerungen helfen, die Einsicht in den Pharynx zu beurteilen.

2. Methodik

2.1. Setting der Studie und Teilnehmer

Die Datenerhebung für die nachfolgenden Berechnungen erfolgte innerhalb der SAGIC-Projektgruppe im Schlaflabor des Charité Virchow Klinikums (CVK) und in der schlafmedizinischen Ambulanz der Charité auf dem Campus Mitte (CCM). Die verwendeten Daten stammen aus der von mir durchgeführten Patientenrekrutierung, die über den Zeitraum von Februar 2016 bis Juli 2017 andauerte. Die Studie wurde unter der Antragsnummer EA1/245/12 von der Ethikkommission der Charité genehmigt.

Rekrutiert wurden Patienten im Schlaflabor und in der schlafmedizinischen Ambulanz, wonach sich für die Datenerhebung bereits eine erste Vorselektion ergab. Die Studie ist eine prospektive Observationsstudie und die Kohorte umfasst Patienten mit vielfältigen Symptomen aus der Schlafmedizin. Es wurden Patientinnen und Patienten zur Studienteilnahme eingeladen, die über Tagesmüdigkeit, Erschöpfung sowie nicht erholsamen Schlaf klagten und bei denen der Verdacht auf eine OSA als Differentialdiagnose bestand. Eingeschlossen wurden Patienten ab 18 Jahren, die keinerlei Therapie einer eventuell schon bekannten Schlafapnoe erhalten oder in der Vergangenheit erhalten hatten. Eine bereits im Voraus diagnostizierte Schlafapnoe ohne entsprechende Therapie war für die Teilnahme an der Studie kein Hindernis. Ausgeschlossen wurden Therapiekontrollen, meist therapiert mit CPAP. Das Ausschlusskriterium Therapie einer OSA ist nicht gültig für die SAGIC-Studie im Ganzen, sondern wurde nur speziell für meine Patientenkohorte angewendet, entsprechend der Fragestellung und gerade im Hinblick auf die Bewertung von Risikofaktoren für OSA.

Es wurden insgesamt 166 Patienten in die Studie eingeschlossen. Für die Berechnungen wurden aufgrund von missing data in vier Fällen und nicht ausreichender Beurteilbarkeit der Daten in zwölf Fällen insgesamt 150 Patientendaten berücksichtigt. Zur Validierung des M-DES-OSA wurden weitere 50 Patienten in die Studie aufgenommen. Ich selbst habe davon 26 Patienten zur Studienteilnahme eingeladen. 24 Datensätze erhielt ich zusätzlich von meiner Kollegin Sofia Elefth aus dem Bethesda Hospital in Wuppertal, welches innerhalb der SAGIC-Arbeitsgruppe mit dem Interdisziplinären Schlafmedizinischen Zentrum der Charité zusammenarbeitet. Die Datenerhebung findet in diesem Partner-Studienzentrum unter gleichen Bedingungen statt. Hierbei mussten keine Daten wegen Nicht-Beurteilbarkeit oder missing data verworfen werden. Von den Kollegen Shih-Wie Lin und Dr. Ning-Hung Chen aus dem Chang Gung Memorial Hospital aus Taiwan wurde ein Vergleichskollektiv mit 150 Patientendaten zur Verfügung gestellt. Diese Daten sind nach einheitlichem Protokoll im Rahmen von SAGIC erhoben worden. Damit

soll die Anwendung des M-DES-OSA in einer anderen ethnischen Gruppe erfolgen und mögliche Unterschiede oder Schwierigkeiten sollen aufgedeckt werden (Sekundärfragestellung).

Alle Daten wurden anonymisiert mit den Kürzeln BER (für Berlin), GER (für Wuppertal) und TAI (für Taiwan) und fortlaufend nummeriert. Die Fragebögen und Einverständniserklärungen wurden sicher und entsprechend den Datenschutzrichtlinien verwahrt. Alle digitalen Patientendaten sind nur von Institutscomputern aus zugänglich. Zusätzlich wurden die anonymisierten Daten auf der Plattform „Research Electronic Data Capture, REDCap“ manuell eingegeben. Die Datenbank wurde von der Ohio State University zur Verfügung gestellt und ist eigens für die Datenverwaltung von Studien erstellt worden. Sie ist besonders geschützt und jede Eingabe oder Veränderung an Daten kann nachvollzogen und einem bestimmten autorisierten Nutzer zugeordnet werden. Dabei hat jedes Institut nur auf die eigenen Daten Zugriff, nicht auf die der anderen Institute.

2.2. Durchführung der Studie

2.2.1. Anthropometrische Messungen

Die Messungen von Hals-, Hüft- und Taillenumfang erfolgten manuell und in der Regel im Vorfeld der PG oder PSG. Körpergröße und Gewicht wurden von Patientinnen und Patienten selbst angegeben und nur im Zweifel kontrolliert. Der NC wurde auf Höhe des Schildknorpels gemessen; der WC auf Höhe des Bauchnabels und der HC entlang der Trochanteren, die dazu beidseitig palpirt wurden. Alle manuell erhobenen Messwerte wurden in Zentimetern erhoben und dokumentiert.

Der Body Mass Index wurde im Anschluss mit folgender Formel berechnet:

$$\text{BMI} = \frac{\text{Körpergewicht in Kilogramm}}{\text{Körpergröße in Metern}^2}$$

Die waist-hip-ratio (WH-Ratio) als Parameter wurde anhand der Werte für den Taillen- und Hüftumfang wie folgt berechnet:

$$\text{WH - Ratio} = \frac{\text{Taillenumfang in cm}}{\text{Hüftumfang in cm}}$$

2.2.2. Fragebogen SAGIC

Der studienspezifische SAGIC-Fragebogen wurde von Patientinnen und Patienten eigenständig ausgefüllt. Wurde für das Ausfüllen Hilfe benötigt, sei es von Personal oder Familienmitgliedern, wurde dies entsprechend im Fragebogen vermerkt. Gerade Patienten mit Zustand nach Schlaganfall oder mit schlechter Sehkraft wurden häufig unterstützt. Der Fragebogen umfasst alle Angaben zur Person, wie zum Beispiel Alter, Beruf oder Familienstatus. Darüber hinaus sind sowohl die ESS als auch der BQ im SAGIC-Fragebogen integriert und wurden dementsprechend standardmäßig mit erhoben.

Weiterhin wurden Komorbiditäten (Hypertonie, KHK, Hypercholesterinämie, Diabetes Mellitus, Schlaganfall, Vorhofflimmern, Herzfehler) und Medikamenteneinnahme abgefragt sowie eine Familienanamnese im Bezug auf Schnarchen und Schlafstörungen durchgeführt. Die ethnische Zugehörigkeit wurde für die eigene Person sowie für beide Elternteile erfragt. Substanzgebrauch von Alkohol und Nikotin wurde mit Angaben zur Menge und Häufigkeit des Konsums abgefragt. Mit diagnostisch wegweisenden Fragen zur Narkolepsie konnte diese als Differentialdiagnose bei der Ursachenklärung der Tagesmüdigkeit ausgeschlossen werden.

Frauen konnten in einem gesonderten Abschnitt Fragen beantworten, die einen möglichen Einfluss von Menopause, Schwangerschaft oder Menstruation auf den Schlaf erfassen.

Um die Entwicklung der Symptomatik zeitlich besser zu beurteilen, sollten Patienten den Verlauf ihrer Beschwerden in jeweils Wochen, Tagen oder Jahren beschreiben. Zusätzlich wurde die Einschränkung der Lebensqualität erfasst, indem die Beeinträchtigung beispielsweise hinsichtlich Arbeit oder Sozialleben bewertet wurde. Durch spezifische Fragen zur Schlafgewohnheit einschließlich Schlafenszeit (Wochentag und Wochenende), nächtlichem Erwachen sowie Schlaf am Tage konnten die Patienten ihre derzeitige Situation skizzieren und eine Bewertung der eigenen Schlafqualität wiedergeben.

2.2.3. Polygraphie und Polysomnographie

Bei jedem Teilnehmer wurde entweder eine PG in der Ambulanz oder eine PSG im Schlaflabor durchgeführt. Verwendet wurden ausschließlich die Messungen der Diagnostiknächte. Die anthropometrischen Messungen wurden alle maximal sechs Stunden vor bis maximal 12 Stunden nach der verwendeten PG oder PSG erhoben, sodass keine Veränderung der Messwerte bezüglich NC, WC, HC und BMI in der Zwischenzeit zu erwarten waren.

PG und PSG wurden zunächst automatisch von der jeweiligen Software ausgewertet und visuell durch einen Arzt und Somnologen validiert. Verwendet wurden für die PSG im Schlaflabor die

2.2.4. Faziale Photographie

Für die faziale Photographie wurden in jedem Institut, das sich an SAGIC beteiligt, ähnliche Kamera- und Stativsysteme verwendet. Im einheitlichen Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universität Pennsylvania und der Universität Sydney werden Material und Prozedere erläutert. Bei dem empfohlenen Kameramodell handelt es sich um eine Canon Powershot SX120 IS, Canon Inc., Japan. Diese wird auch am Standort Berlin verwendet. Am Stativ ist ein 4,0 bis 5,0 Milliwatt Lasermodul befestigt, dessen grüne Lichtstrahlen im Abstand von 1,5 cm parallel zueinander Laserpunkte auf die Hautoberfläche des Patienten projizieren (Abbildung 3). Damit kann unabhängig von der Entfernung, aus der die Bilder aufgenommen wurden, eine maßstabgerechte Vermessung erfolgen. Empfohlen werden dennoch 40 cm Abstand vom Patienten, um bestmögliche Aufnahmen zu erzielen.

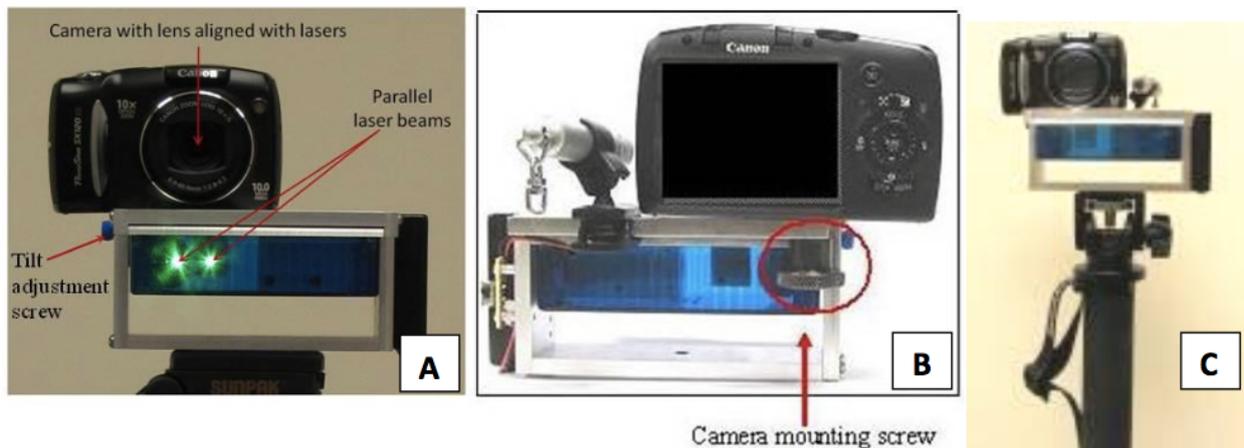


Abbildung 3: Kamera und Stativ entnommen aus dem Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universitäten Pennsylvania und Sydney für die SAGIC Forschungsgruppe. Dargestellt ist die Kamera auf dem Stativ, an dem das Lasermodul fest montiert ist.

Im Vorfeld der Aufnahmen werden bestimmte anatomische Kennpunkte ertastet und mit einem abwaschbaren Stift auf der Haut des Patienten markiert. Sie werden in Abbildung 4 dargestellt.

Die markierten Strukturen beziehen sich auf:

Gonion Profile (Go) = Verbindung von Ramus mandibulae und Corpus mandibulae

Condylon (Co) = Durch Öffnen und Schließen des Mundes wird das Articulatio temporomandibularis tastbar mit dem Caput mandibulae (Processus condylaris) als Gelenkkopf und der Fossa mandibularis des Os temporale als Gelenkpfanne. Dieser Punkt liegt auf etwa gleicher Höhe des äußeren Gehörgangs.

Orbital rim (Or) = äußerer Orbitaunterrand mit einer tastbaren Kante hin zur lateralen Orbitawand.

Gnathion (Gn) = prominentester Vorsprung des Kinns. Eine zweite Markierung, Gnathion profile (Gnp) erfolgt auf gleicher Höhe lateral, sodass diese auch in der Profilsicht erkennbar ist.

Gonion Neck Extended (GoR/GoL) = Diese beiden Punkte werden palpirt, wenn der Patient den Hals maximal rekliniert. Der Punkt am meisten posterior und inferior des Unterkieferwinkels (Übergang Ramus zu Corpus mandibulae) wird beidseits markiert und in der Ansicht von ventral sichtbar, wenn der Patient den Kopf überstreckt.

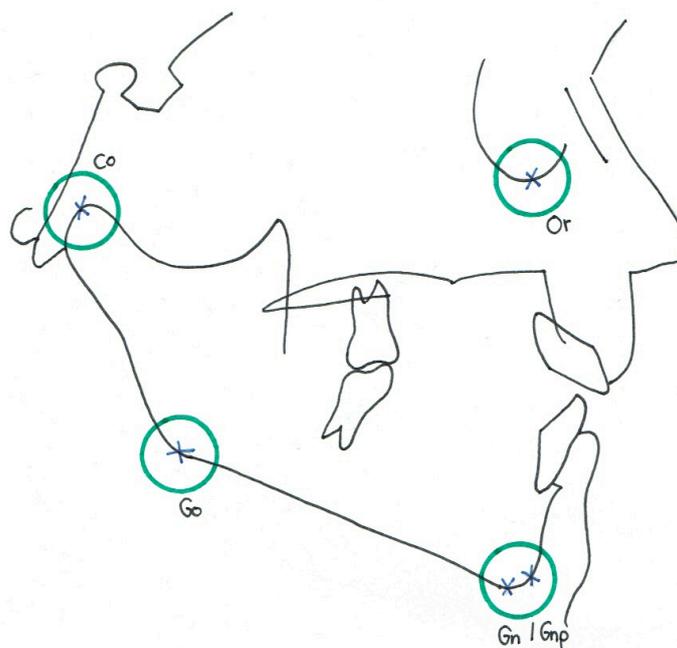


Abbildung 4: Anatomische Kennzeichnung „landmarks“. Zeichnung in Anlehnung an das Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universitäten Pennsylvania und Sydney für die Forschungsgruppe SAGIC.

Die Patienten sollten auf einer Bank oder einem Stuhl möglichst ohne Rückenlehne und in neutraler Position mit dem Rücken zu einer weißen Wand sitzen. Die Kopfposition des Patienten sollte neutral sein, d.h. die jeweils entsprechende Haltung darstellen, als ob der Patient geradeaus in einen Spiegel schau.

Es werden insgesamt elf Fotos von jedem Patienten gemacht. Das erste Bild wird frontal aufgenommen, mit dem Patienten in Neutralposition und mit geschlossenem Mund und Blick geradeaus, das zweite mit maximal rekliniertem Hals (Abbildung 5; rechts und links). Danach folgen in frontaler Ansicht die intraoralen Fotos, wobei es hierbei um die Darstellung der Atemwege geht. Hierzu soll der Proband mit entspannter Zunge hinter der unteren Zahnreihe den

Mund weitestmöglich öffnen. Diese Position wird einmal ohne Phonation und einmal mit Phonation des Probanden fotografiert (Abbildung 6). Als nächstes wird der Patient gebeten, mit einem Holzspatel die Zunge nach unten Richtung Mundboden zu drücken, damit ggf. die Sicht in den Rachenraum verbessert wird. Dies wird, wie zuvor, einmal ohne und einmal mit Phonation fotografiert (Abbildung 7).

In frontaler Ansicht erfolgen zwei weitere Bilder. Eines mit offenem Mund und entspannter, extendierter Zunge und eines mit maximal weit extendierter Zunge (Abbildung 8, links) bei geöffnetem Mund.

Die letzten drei Bilder werden im Profil gemacht. Ein Foto erfolgt in Neutralposition (Abbildung 5, mittig), eines mit offenem Mund und entspannter, extendierter Zunge und ein Letztes mit offenem Mund und maximal weit extendierter Zunge (Abbildung 8, rechts).

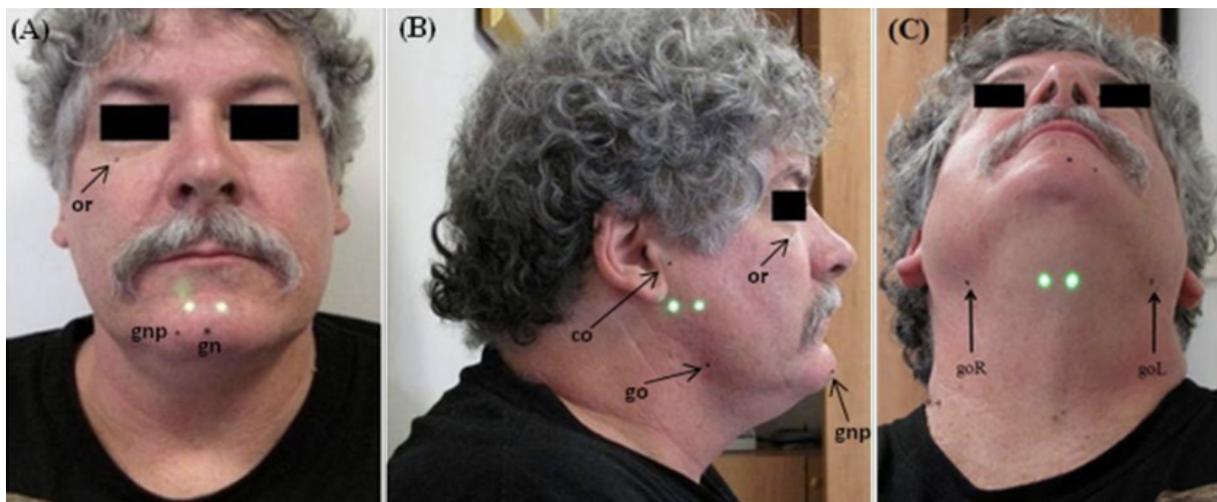


Abbildung 5: Frontal- und Profilansicht aus dem Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universitäten Pennsylvania und Sydney für die Forschungsgruppe SAGIC. Dargestellt sind die Positionen: neutral-frontal, neutral im Profil, Reklination frontal (von links nach rechts).



Abbildung 6: Intraorale Photographie aus dem Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universitäten Pennsylvania und Sydney für die Forschungsgruppe SAGIC. Dargestellt sind die intraoralen Photographien ohne Phonation (links) und mit Phonation (rechts).



Abbildung 7: Intraorale Fotografie mit Holzspatel aus dem Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universitäten Pennsylvania und Sydney für die Forschungsgruppe SAGIC. Gezeigt wird die intraorale Fotografie mit heruntergedrückter Zunge. Links ohne Phonation, rechts mit Phonation.

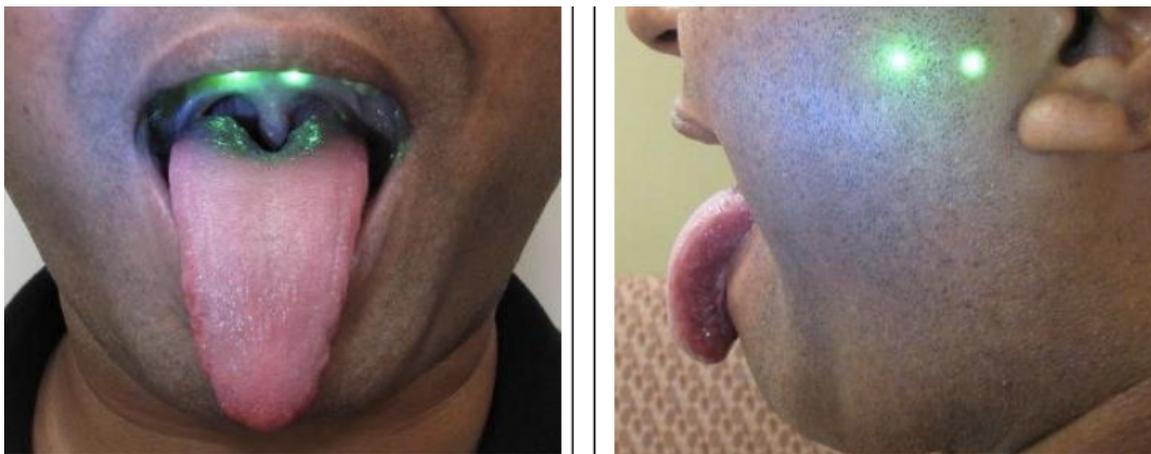


Abbildung 8: Fotos mit extendierter Zunge aus dem Protokoll „Digital Morphometrics – Equipment and Setup SOP“ der Universitäten Pennsylvania und Sydney für die Forschungsgruppe SAGIC. Dargestellt wird die Einsicht in den Rachenraum bei maximaler Extension der Zunge von frontal (links) und die Ansicht bei maximaler Extension der Zunge im Profil (rechts).

2.3. Auswertung der fazialen Fotografie

Für die Auswertung der Fotos wurden von jedem Teilnehmer lediglich die intraoralen Aufnahmen betrachtet. Prinzipiell orientiert sich die Auswertung der Fotos an zwei etablierten Skalen: dem ursprünglichen Mallampati Index (Mallampati Classification, MC) und an der Friedman Tongue Position (FTP) (103). Die Friedman Tongue Position ist eine Fortführung des Mallampati Index und entspricht dem in Kapitel 1.9 (DES-OSA Score) geschilderten modifizierten Mallampati Index (MP). Die MC erfordert die maximale Extension der Zunge bei der Bewertung und teilt die Einsicht in den Pharynx lediglich in drei Kategorien ein. Für MC I sollen Gaumenbögen, weicher Gaumen und Uvula erkennbar sein, für MC II Gaumenbögen und weicher Gaumen und für MC III wenigstens der weiche Gaumen – alles bei extendierter Zunge. Eine Kategorie IV gibt es nicht. Abbildung 9 (103) fasst die beiden Methoden anschaulich zusammen.

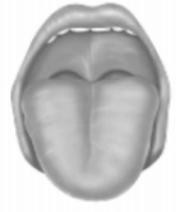
Friedman Tongue Position and Mallampati Classification					
Friedman (Natural Tongue Position)					
	FTP I: Allows visualization of the entire uvula and tonsils or pillars	FTP IIa: Allows visualization of the uvula, but only parts of the tonsils are seen	FTP IIb: Allows visualization of the complete soft palate down to the base of the uvula, but the uvula and the tonsils are not seen	FTP III: Allows visualization of some of the soft palate, but the distal soft palate is eclipsed	FTP IV: Allows visualization of the hard palate only
Mallampati (Tongue Protruded)					
	MC I: Allows visualization of faucial pillars, soft palate and uvula	MC II: Allows visualization of the faucial pillars and soft palate	MC III: Allows only visualization of the soft palate		

Abbildung 9: Gegenüberstellung von Friedman tongue position (FTP) und Mallampati classification (MC) und den jeweiligen Kategorien. Darstellung entnommen aus Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2013;148(4):540-7 (103).

Da es jedoch bei Anwendung der beiden Verfahren zu einer geringen Variabilität der Werte gekommen wäre, sollte eine individuelle und neue Bewertung durchgeführt werden. Für die MC und die FTP lägen in der Kohorte die meisten Teilnehmer im Auswertungsbereich von III oder IV. Dies war ein wichtiger Beweggrund, eine andere Skalierung vorzunehmen und somit auch die Werte I und II innerhalb der Gruppe zu vergeben.

Für die Kategorisierung I bis IV wurden unterschiedliche intraorale Ansichten genutzt und folgende Bewertung bei der Betrachtung der Fotos vorgenommen:

Kategorie I: Sichtbarkeit von Uvula (Ansatz oder gänzlich) und Sichtbarkeit mindestens des Arcus palatoglossus (vorderer Gaumenbogen) ohne Phonation und ohne Herunterdrücken der Zunge.

Kategorie II: Sichtbarkeit von Uvula (Ansatz oder gänzlich) und Sichtbarkeit mindestens des Arcus palatoglossus erst bei Phonation möglich.

Kategorie III: Sichtbarkeit von Uvula (Ansatz oder gänzlich) und Sichtbarkeit mindestens des Arcus palatoglossus erst durch Herunterdrücken der Zunge mittels Holzspatel erreicht. Dabei ist es unerheblich, ob die Einsicht mit oder ohne Phonation möglich ist.

Kategorie IV: Sichtbarkeit von Uvula oder Arcus palatoglossus kann in keiner Position und weder durch Phonation noch Depression der Zunge erreicht werden.

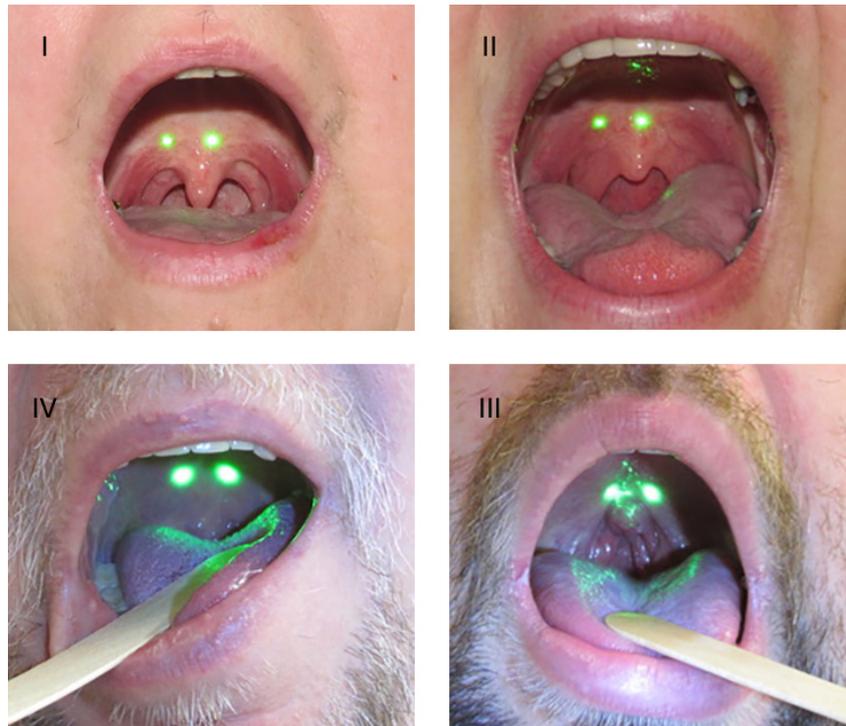


Abbildung 10: Die Kategorien (I bis IV) der Friedman Modified Scale (FMS) anhand von vier Beispielen aus dem Kollektiv der Testgruppe.

In Abbildung 10 sind die vier verschiedenen Kategorien der adaptierten Friedman Scale anhand von Beispielen aus dem Patientenkollektiv dargestellt. Den Kategorien wird ein Punktwert zugeordnet, analog zum ursprünglichen DES-OSA Score. Mit dieser neuen Bewertungsskala, genannt Friedman Modified Scale (FMS), soll die faziale Komponente als Risikofaktor im M-DES-OSA repräsentiert werden.

2.4. Statistik

Es wurden für die statistische Auswertung folgende Variablen verwendet: NC, WC, HC (alle in Zentimetern), WH-Ratio, BMI, Größe (in Metern), Gewicht (in Kilogramm), AHI und das Alter (in Jahren). Weiterhin wurden für die Analysen das Geschlecht sowie die Auswertung der fazialen Photographie (FMS) verwendet.

Zunächst wurden in der Gruppe der 150 Patienten aus Berlin für die deskriptive Statistik Mittelwerte (MW), Standardabweichung (SD), Range (Min und Max) und Häufigkeiten berechnet. Die Messwerte wurden im Bezug auf Geschlechterunterschiede untersucht, dazu wurde der Mann-Whitney Test für nicht parametrische Variablen durchgeführt und bei Normalverteilung der t-Test angewendet.

Anschließend wurden für die Variablen NC und WC, WH-Ratio, BMI, FMS, Alter und männliches Geschlecht die Pearson-Korrelationskoeffizienten zum AHI berechnet. Die zur Modifikation

geeigneten Variablen für den neuen Score wurden anhand der Stärke ihrer Korrelation zum AHI ausgesucht. In Anlehnung an den ursprünglichen Score und sein Punktevergabesystem wurden verschiedene Grenzwerte für die Vergabe von 1, 2 oder 3 Punkten der neuen Variablen getestet. Die Cut-offs mit der besten Erfolgsquote (Anhaltspunkt war die Anzahl richtig positiver Testergebnisse) in der Analysegruppe wurden als Anpassung an den alten Score verwendet. Die Punktevergabe für die FMS gleicht dem modified Mallampati Index im ursprünglichen DES-OSA Score. Die Cut-offs der übernommenen Variablen (NC, BMI) aus dem DES-OSA Score wurden beibehalten.

Der M-DES-OSA Score wurde in einem Kollektiv mit 150 Patienten aus Berlin angepasst. Es wurden für den Test zur Vorhersage der verschiedenen Schweregrade von OSA Vierfeldertafeln erstellt und jeweils Sensitivität (SEN), Spezifität (SPE), ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristic), Likelihood-Ratios (LR+ und LR-) sowie Positive Predictive Values (PPV) und Negative Predictive Values (NPV) und jeweils das dazugehörige 95%-Konfidenzintervall (CI) berechnet.

Für die deutsche Validierungsgruppe von 50 Patienten erfolgte zunächst eine deskriptive Statistik, wie sie auch für das Berechnungs-Kollektiv der 150 Patienten angewendet wurde. Der M-DES-OSA Score wurde anschließend an dieser unabhängigen Kontrollgruppe getestet und die gleichen Berechnungen (SEN, SPE, ROC-Kurve, LR+, LR-, PPV, NPV, CI) wurden vorgenommen.

Für die Beantwortung der Sekundärfragestellung, die Anwendung auf das Kollektiv aus Taiwan, erfolgte ein identisches Vorgehen mit deskriptiver Statistik und Anwendung des neuen Scores. Das Signifikanzniveau wurde auf $p < 0,05$ festgesetzt, was einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 5% entspricht.

Alle statistischen Berechnungen wurden mit Statistical Package for Social Sciences (IBM Corp. Released 2016. IBM SPSS Statistics für MacOS, Version 24.0. Armonk, NY: IBM Corp) und Microsoft Excel (Microsoft Corp. Released 2016. Microsoft Excel für MacOS, Version 15.11. Redmond, WA: Microsoft Corp) vorgenommen.

3. Ergebnisse

3.1. Übersicht über das Kollektiv Berlin

Eingangs soll das Kollektiv der 150 Patienten mittels deskriptiver Statistik vorgestellt werden. Mit diesem Kollektiv wird der Hauptteil der Analysen, die Modifikation des Scores, berechnet. Unter den 150 Patienten sind 60 weiblich und 90 männlich, was einer prozentualen Verteilung von 40% zu 60% entspricht. Der Mittelwert liegt bei 57,47 Jahren ($\pm 12,26$) und das Alter ist bei Männern und Frauen normalverteilt. Im Schnitt ist das Kollektiv übergewichtig bis adipös mit einem BMI von 30,24 kg/m² im Mittel ($\pm 7,16$), wobei Frauen etwas schlanker sind als Männer. Für den Halsumfang als Risikofaktor für OSA sind die Unterschiede zwischen Mann und Frau größer. Insgesamt liegt der NC bei 40,6 cm ($\pm 4,93$), bei den Männern liegt der Mittelwert bei 43,37 cm ($\pm 3,84$) und bei Frauen hingegen bei 36,43 cm ($\pm 3,84$). Der AHI erreicht insgesamt einen Mittelwert von 19,65/h ($\pm 21,96$) und entspricht damit einer mittelschweren OSA. Zusätzlich wurde wegen der fehlenden Normalverteilung für den AHI neben dem Mittelwert auch der Median bestimmt. Im gesamten Kollektiv lag dieser bei 11,05/h (4,58-27,98/h). Teilt man das Kollektiv wiederum nach Geschlecht, so wird abermals eine unterschiedliche Verteilung deutlich: Männer haben im Mittel einen AHI von 25,87/h ($\pm 23,78$), Frauen hingegen liegen mit einem AHI von 11,82/h ($\pm 23,78$) eher im Bereich der milden OSA. Die Mediane sind entsprechend 17,25/h (7,13-36,73/h) bei den Männern und 6,85/h (1,93-14,5/h) bei den Frauen. Weitere Variablen mit Range, Mittelwert und Standardabweichung sind in den Tabellen 2 und 3 zusammengefasst.

Tabelle 2: Range (Min und Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) im Testkollektiv

BMI = Body Mass Index, NC = neck circumference (Halsumfang), WC = waist circumference (Taillenumfang), HC = hip circumference (Hüftumfang), WH-Ratio = waist-hip-ratio (Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang), FMS = Friedman Modified Scale, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index. Dargestellt ist die Analysegruppe mit N=150 Teilnehmern.

N=150	Min	Max	MW	SD
Alter (J)	24	87	57,47	12,26
Größe (m)	1,52	1,94	1,74	0,09
Gewicht (kg)	50	250	91,88	25,39
BMI (kg/m²)	18	73,1	30,24	7,16
NC (cm)	28	58	40,6	4,93
WC (cm)	70	184	107,78	18,63
HC (cm)	90	169	112,65	13,7
WH-Ratio (WC/HC)	0,71	1,28	0,96	0,11
FMS	1	4	2,79	0,92
AHI (/h)	0	115	19,65	21,96

Tabelle 3: Range (Min und Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) im Testkollektiv aufgeteilt nach Geschlecht

BMI = Body Mass Index, NC = neck circumference (Halsumfang), WC = waist circumference (Taillenumfang), HC = hip circumference (Hüftumfang), WH-Ratio = waist-hip-ratio (Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang), FMS = Friedman Modified Scale, AHI = Apnoe Hypopnoe Index. Dargestellt ist die Kohorte der 150 Patienten aufgeteilt nach Geschlecht.

N=150		Min	Max	MW	SD
Männer (N=90)	Alter (J)	24	87	57,16	12,54
	Größe (m)	1,64	1,94	1,79	0,62
	Gewicht (kg)	61	250	100,14	26,73
	BMI (kg/m²)	20,7	73,1	31,13	7,89
	NC (cm)	34	58	43,37	3,84
	WC (cm)	77	184	114,4	18,15
	HC (cm)	93	169	112,67	14,63
	WH-Ratio (WC/HC)	0,73	1,28	1,01	0,89
	FMS	1	4	2,76	0,94
	AHI (/h)	0	115	25,87	23,78
Frauen (N=60)	Alter (J)	34	85	57,93	12,54
	Größe (m)	1,52	1,82	1,66	0,62
	Gewicht (kg)	50	122	79,5	26,73
	BMI (kg/m²)	18	41,2	28,91	7,89
	NC (cm)	28	43	36,43	3,84
	WC (cm)	70	128	97,84	18,15
	HC (cm)	90	145	122,62	14,63
	WH-Ratio (WC/HC)	0,71	1,11	0,87	0,88
	FMS	1	4	2,85	0,94
	AHI (/h)	0,2	93,2	11,82	23,78

Die Verteilung des Alters wird nachfolgend als Balkendiagramm dargestellt (Abbildung 11). Die Teilnehmer erfassen einen Altersrahmen von 24 bis 87 Jahren, wobei sowohl bei Männern wie auch bei Frauen nahezu 50% im Bereich 51 bis 65 Jahre liegen. Das Alter zeigt hierbei eine Normalverteilung insgesamt sowie in den beiden Untergruppen der Männer und Frauen separat betrachtet. Es gibt hinsichtlich der Mittelwerte im Vergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen den Geschlechtern (t-Test für unverbundene Stichproben).

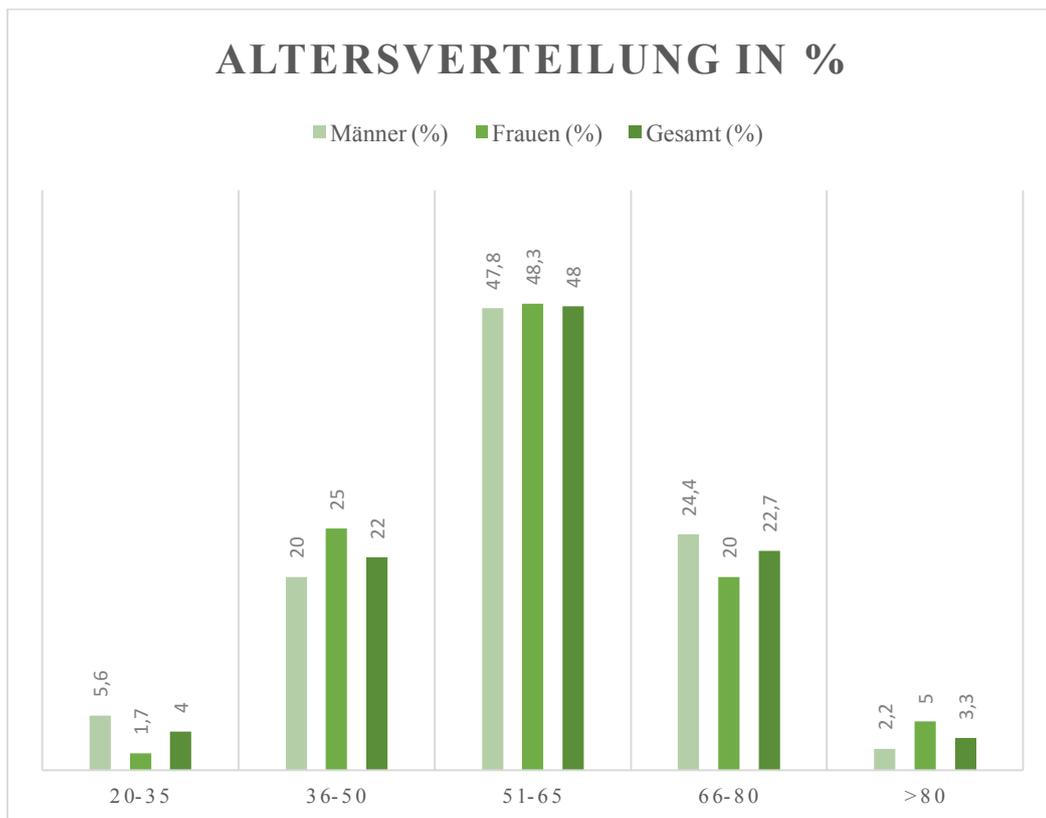


Abbildung 11: Das Balkendiagramm zeigt die Altersverteilung für das Kollektiv. Die unterschiedliche Farbgebung dient der separaten Darstellung der Geschlechter sowie der Abgrenzung zum Gesamtkollektiv. Auf der x-Achse stehen die Altersangaben in fünf verschiedenen Gruppen, die y-Achse zeigt die dazu gehörige Prozentangabe.

Zur Verdeutlichung zeigt die folgende Tabelle die Verteilung des AHI nach Schweregrad für Männer und Frauen und für das Gesamtkollektiv.

Tabelle 4: Verteilung des AHI nach Schweregrad insgesamt und nach Geschlecht im Testkollektiv

AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index) nach Geschlecht und im gesamten Testkollektiv. Dargestellt sind N(%).

	Männer (N=90) N (%)	Frauen (N=60) N (%)	Gesamt (N=150) N (%)
AHI < 5/h	15 (16,7)	23 (38,3)	38 (25,3)
AHI 5-14,99/h	27 (30)	23 (38,3)	50 (33,3)
AHI 15-29,99/h	21 (23,3)	7 (11,7)	29 (18,7)
AHI ≥ 30/h	27 (30)	7 (11,7)	34 (22,7)

Geschlechterspezifische Unterschiede der Höhe des AHI und die entsprechenden Häufigkeiten sind in der Tabelle zu erkennen und werden nachfolgend mittels Boxplot grafisch dargestellt (Abbildung 12). Die unterschiedliche Höhe des AHI im Geschlechtervergleich ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

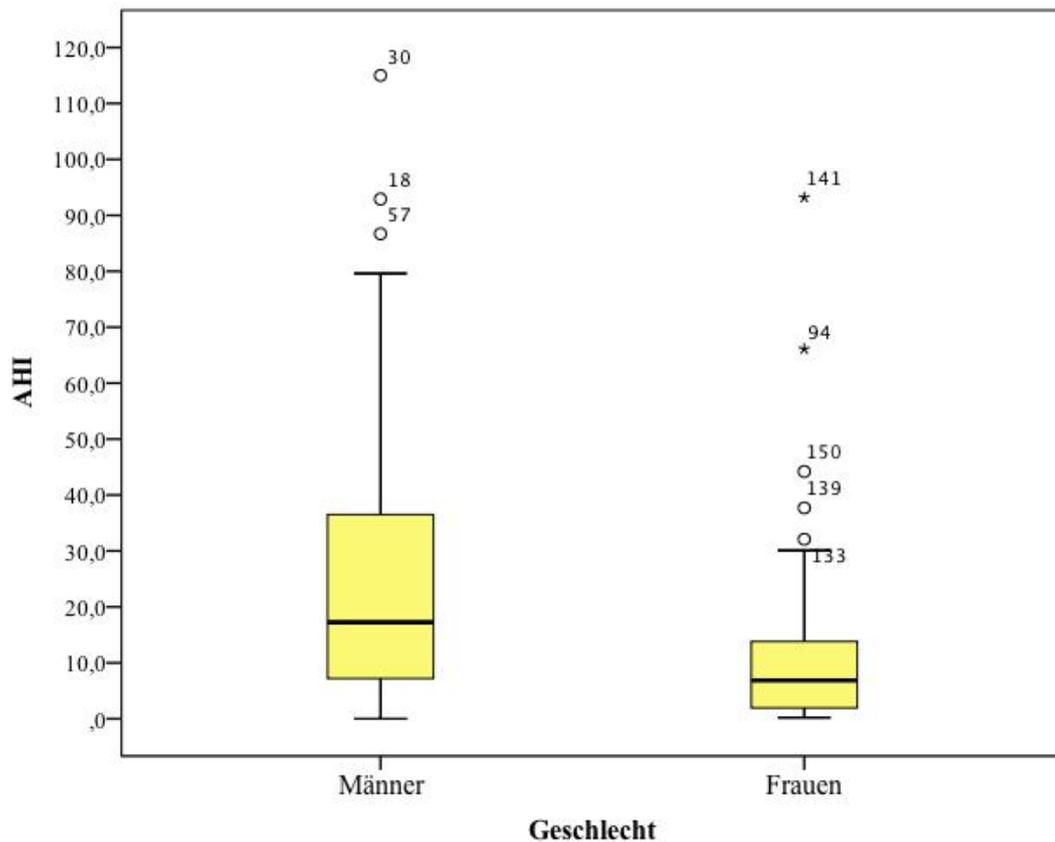


Abbildung 12: Boxplot zur Darstellung der Unterschiede zwischen Männern und Frauen in der deutschen Testgruppe bei der Höhe des AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index).

Weitere Variablen werden nachfolgend in Tabelle 5 zusammengefasst. Angegeben werden die Verteilungen in absoluten Zahlen und in Klammern jeweils die prozentualen Häufigkeiten für Männer und Frauen sowie für das gesamte Kollektiv. Für die anthropometrischen Messungen ergeben sich weitere Unterschiede zwischen Frauen und Männern: Frauen haben auf dem Signifikanzniveau von 0,01 (2-seitig) einen niedrigeren Taillen- und Halsumfang sowie eine geringere waist-hip-ratio (t-Test für unverbundene Stichproben). Insgesamt liegen die Messwerte für den Taillenumfang im Schnitt deutlich über den für Männer und Frauen festgelegten Grenzwerten von 80 cm (Frauen) und 94 cm (Männer). Für den BMI ist ein Ausreißer zu vermerken mit $73,1 \text{ kg/m}^2$. Dieser Wert ist kein Messfehler und daher in den Berechnungen beibehalten worden. Für die Normalverteilung bedeutet dies eine Verletzung, sodass hier, wie auch für den AHI, der Mann-Whitney-U-Test angewendet wurde. Dieser zeigt, dass es zwischen Männern und Frauen keinen signifikanten Unterschied hinsichtlich der Werteverteilung des BMI gibt.

Tabelle 5: Gruppierete Werte für Halsumfang, Taillenumfang, waist-hip-ratio und Body Mass

Index nach Geschlecht und im Gesamtkollektiv

Die Messwerte der Variablen wurden in Gruppen gegliedert und die jeweiligen Anteile in absoluten Zahlen und in Prozent (in Klammern) zugeordnet. NC = neck circumference (Halsumfang), WC = waist circumference (Taillenumfang), WH-Ratio = waist-hip-ratio, BMI = Body Mass Index.

	Männer (N=90) N(%)	Frauen (N=60) N(%)	Gesamt (N=150) N(%)
NC in cm			
28-35,00	1 (1,1)	22 (36,7)	23 (15,3)
35,01-37,00	1 (1,1)	13 (21,7)	14 (9,3)
37,01-39,00	9 (10)	15 (25)	24 (16)
39,01-41,00	17 (18,9)	7 (11,7)	24 (16)
41,01-43,00	25 (27,8)	3 (5)	28 (18,7)
43,01-45,00	13 (14,4)	0 (0)	13 (8,7)
45,01-48,00	15 (16,7)	0 (0)	15 (10)
48,01-53,00	8 (8,9)	0 (0)	8 (5,3)
>53	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,7)
WC in cm			
70-80,00	1 (1,1)	9 (15)	10 (6,7)
80,01-90,00	2 (2,2)	8 (13,3)	10 (6,7)
90,01-95,00	7 (7,8)	6 (10)	13 (8,7)
95,01-100,00	12 (13,3)	9 (15)	21 (14)
100,01-105,00	9 (10)	7 (11,7)	16 (10,7)
105,01-110,00	11 (12,2)	9 (15)	20 (13,3)
110,01-120,00	19 (21,1)	10 (16,7)	29 (19,3)
120,01-130,00	11 (12,2)	2 (3,3)	13 (8,7)
130,01-140,00	10 (11,1)	0 (0)	10 (6,7)
>140	8 (8,9)	0 (0)	8 (5,3)
WH-Ratio			
0,7-0,80	1 (1,1)	14 (23,3)	15 (10)
0,81-0,90	7 (7,8)	33 (55)	40 (26,7)
0,91-1,00	38 (42,2)	10 (16,7)	48 (32)
1,01-1,10	29 (32,2)	2 (3,3)	31 (20,7)
1,11-1,20	14 (15,6)	1 (1,7)	15 (10)
>1,20	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,7)
BMI (kg/m²)			
17-25,0	18 (20%)	17 (28,3)	35 (23,3)
25,1-30,0	30 (33,3)	18 (30)	48 (32)
30,1-35,0	22 (24,4)	15 (25)	37 (24,7)
35,1-40,0	9 (10)	7 (11,7)	16 (10,7)
40,1-45,0	8 (8,9)	3 (5)	11 (7,3)
45,1-50,0	1 (1,1)	0 (0)	1 (0,7)
>50	2 (2,2)	0 (0)	2 (1,3)

Abschließend soll auf die Friedman Modified Scale (FMS) eingegangen werden, die als Abwandlung der Friedman Scale als Beurteilungsinstrument für die Auswertung der Fotos verwendet wurde. Das Balkendiagramm in Abbildung 13 mit den dargestellten Häufigkeiten zeigt eine der DES-OSA Studie vergleichbare Verteilung (102). Insgesamt erreichen wenige (7,3%) die Kategorie I, während sich der Rest annähernd gleich auf die Kategorien II, III und IV verteilt. Frauen weisen hierbei eher eine FMS von III auf als Männer, diese liegen mehr im Bereich FMS II. Die Unterschiede sind jedoch nicht signifikant (Mann-Whitney-U-Test).

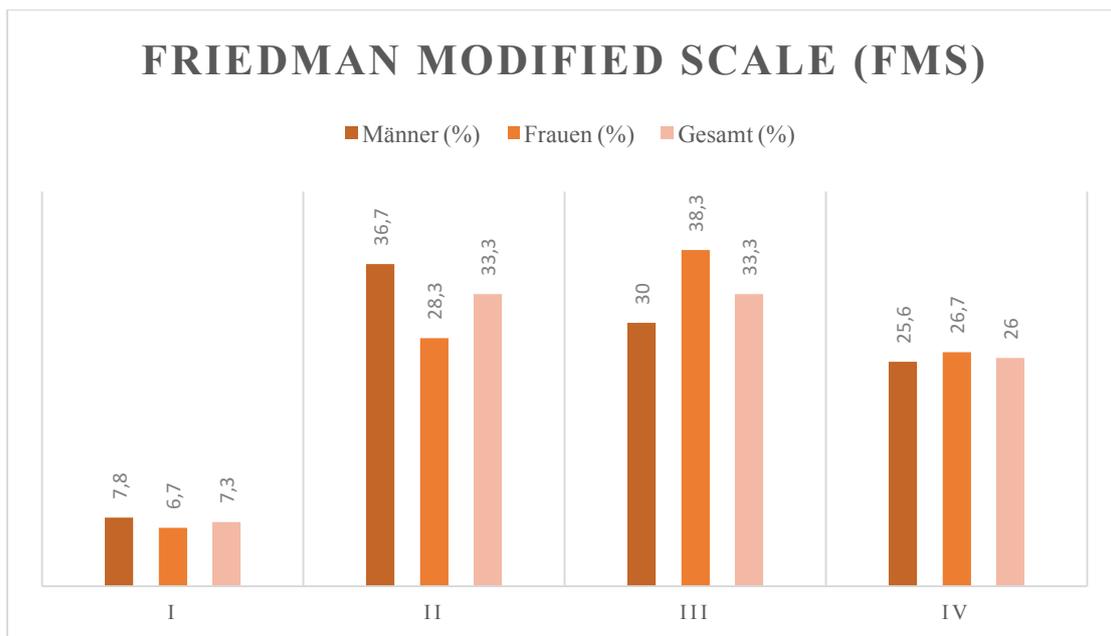


Abbildung 13: Die Friedman Modified Scale (FMS) als Instrument zur Beurteilung der Einsicht intraoral in den Pharynx. I bezeichnet die Sichtbarkeit der Uvula und des Arcus palatoglossus ohne Phonation oder Herunterdrücken der Zunge, II steht für die Sichtbarkeit beider Strukturen bei Phonation, bei III muss zur Einsicht beider Strukturen die Zunge zusätzlich (mit oder ohne Phonation) mit einem Spatel heruntergedrückt werden, bei IV sind die genannten Strukturen nicht erkennbar durch Phonation und/oder Herunterdrücken der Zunge.

3.2. Korrelationen zum AHI

Für die einzelnen Messwerte wurden jeweils die Korrelationskoeffizienten zum AHI berechnet. Folgende Variablen zeigen eine Korrelation auf einem Signifikanzniveau von 0,01 (2-seitig):

- Taillenumfang (WC) und AHI: $r = 0,615$
- Body Mass Index (BMI) und AHI: $r = 0,567$
- waist-hip-ratio (WH-Ratio) und AHI: $r = 0,540$
- Halsumfang (NC) und AHI: $r = 0,494$

- Friedman Modified Scale (FMS) und AHI: $r = 0,403$
- Männliches Geschlecht und AHI: $r = 0,292$

Damit können die getesteten anthropometrischen Messwerte als Risikofaktoren für einen erhöhten AHI bestätigt werden, wobei die jeweilige Gewichtung der Korrelation interessant ist. In diesem Kollektiv zeigt der Taillenumfang die stärkste Korrelation zum AHI und eignet sich somit als Variable, die für den neuen Score als Abwandlung verwendet werden kann. Auch der Body Mass Index, männliches Geschlecht und der Halsumfang sollen im neuen Score weiter berücksichtigt werden. Die Friedman Modified Scale erreicht in ihrer wohl ersten Anwendung dieser Art in der Studie eine ausreichend hohe Korrelation zum AHI, um im neuen Score den Modified Mallampati Index zu ersetzen. Die Korrelation wird in Abbildung 14 grafisch dargestellt.

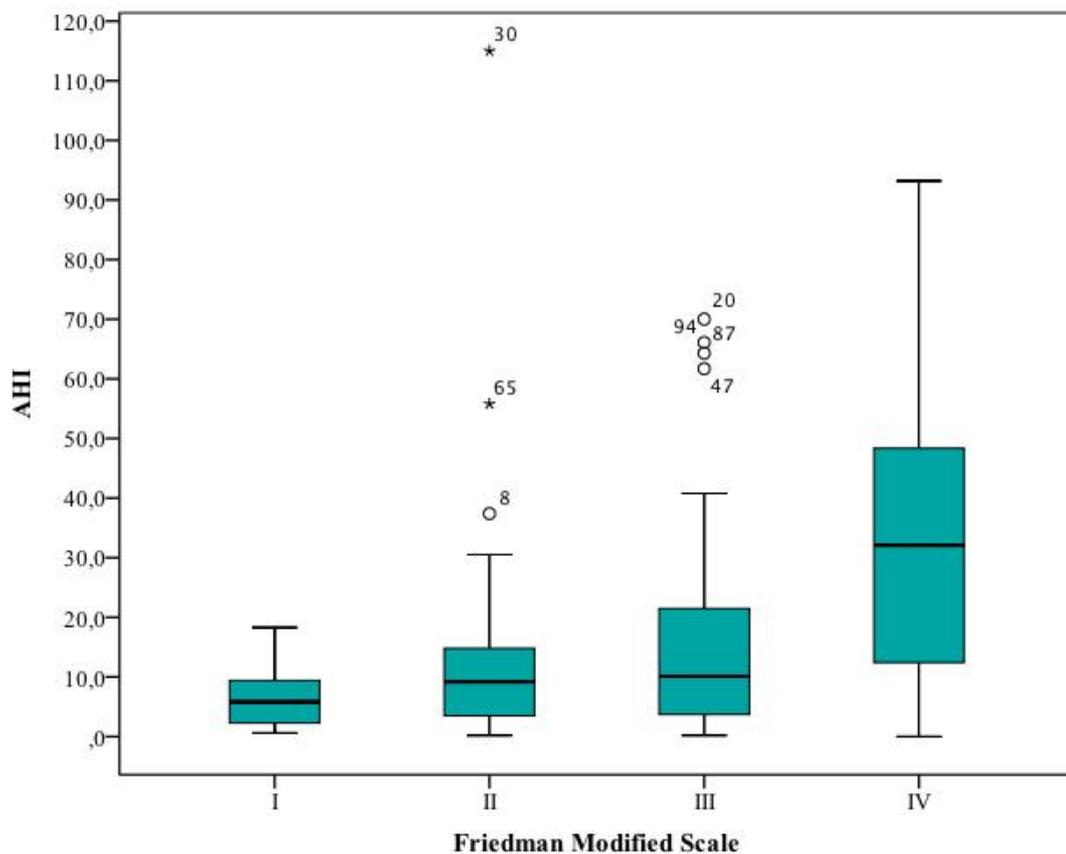


Abbildung 14: Zusammenhang von Friedman Modified Scale (FMS) und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Auf der x-Achse von links nach rechts die Kategorien der Friedman Modified Scale von I bis IV. Die y-Achse zeigt den Wert des AHI in absoluten Zahlen. Ein Anstieg des AHI mit fortschreitender FMS ist zu erkennen. Ein starker Ausreißer mit einem AHI über 100/h in der FMS-Klasse II ist auffällig.

Die nachfolgenden Streudiagramme in Abbildung 15 geben einen Überblick über die getesteten metrischen Variablen und ihre Korrelation zum AHI:

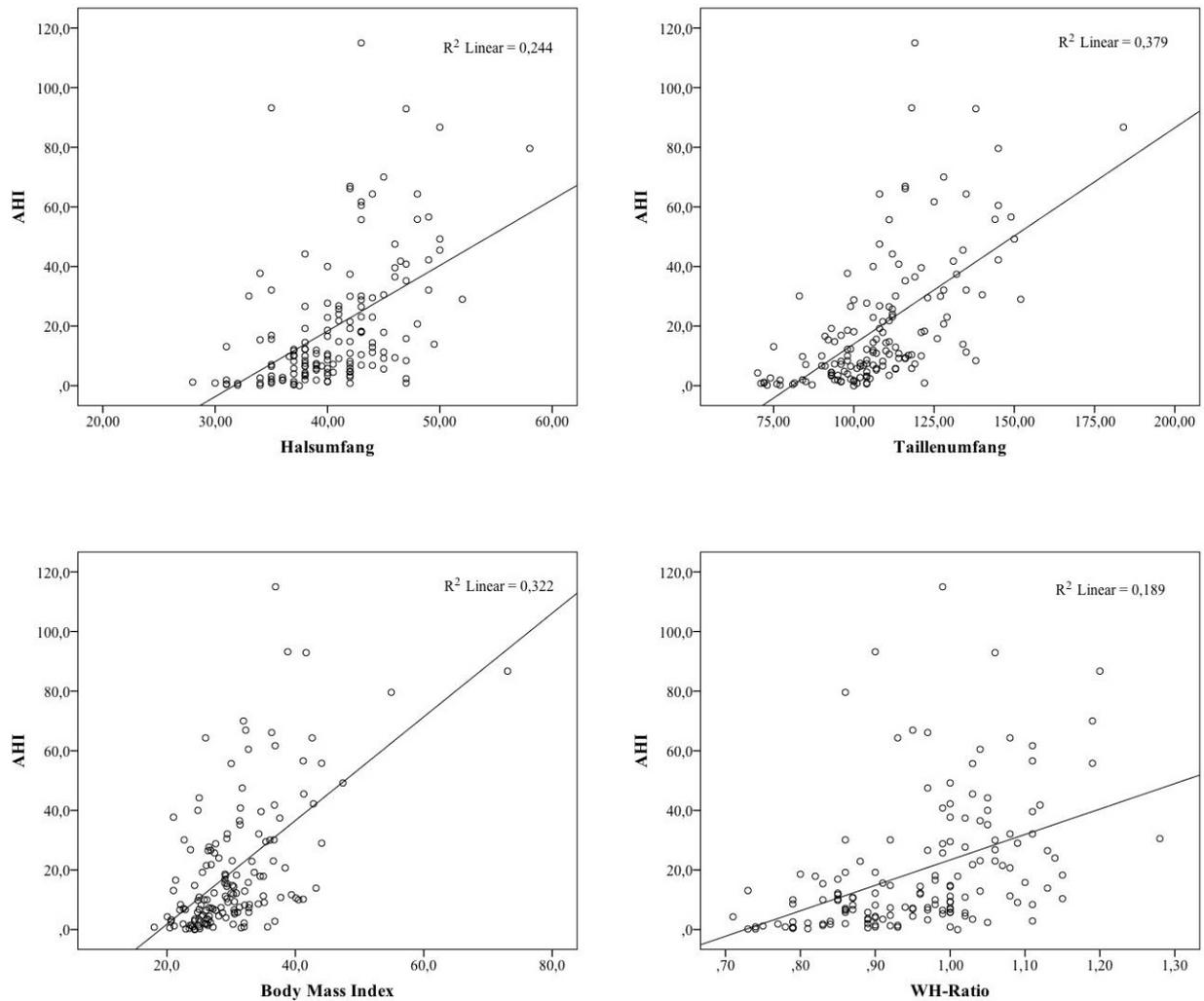


Abbildung 15: Streudiagramme zur Darstellung der Stärke der Pearson-Korrelation von waist-hip-ratio, Taillenumfang, Halsumfang und Body Mass Index (der Reihe nach im Uhrzeigersinn) und dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).

Für die dargestellten Korrelationen soll die oben benannte Verletzung der Normalverteilung des BMI durch einen Ausreißer keine Einschränkung sein, jedoch muss für den Pearson-Korrelationskoeffizienten mitbedacht werden, dass solche Extremwerte die Kurve beeinflussen können. Um die Einheitlichkeit für die Berechnungen zu bewahren und diese der gängigen Literatur anzupassen, soll der parametrische Pearson-Korrelationskoeffizient auch für den BMI betrachtet werden. Es wurde auch die Spearman-Korrelation für den BMI berechnet und sie lässt keine andere Aussage zu als die parametrische Korrelation. Somit sei auf den formalen Umstand hingewiesen, jedoch gleichzeitig eine Problematik bei der weiteren Analyse dadurch ausgeschlossen.

Eine komplizierte Einordnung als Risikofaktor ergibt sich indes für das Alter: Hier liegt der Koeffizient nach Pearson insgesamt bei 0,011 und ist nicht signifikant.

Teilt man bezüglich des Alters die Kohorte nach Geschlechtern und betrachtet die Korrelation geschlechterspezifisch, so zeigt sich ein eindeutiger Unterschied: Während bei Männern allein die Pearson-Korrelation nicht signifikant ist und der Koeffizient sogar ein negatives Vorzeichen erhält (-0,094), so ist ein höheres Alter bei Frauen ein Risikofaktor für einen erhöhten AHI. Die Pearson-Korrelation erreicht für Frauen einen Wert von 0,291 und ist auf dem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant (Abbildung 16). Dieser Problematik liegt die Hypothese zugrunde, dass in der getesteten Kohorte viele junge Männer einen hohen BMI und einen entsprechend großen Taillenumfang haben. Diese Risikofaktoren für einen hohen AHI erzeugen bei der Betrachtung des Alters womöglich dieses Ungleichgewicht. Bei Männern korreliert das Alter mit dem BMI über den Faktor -0,300 (Korrelation nach Pearson) und zeigt damit, dass in dieser Kohorte ein Zusammenhang von jungen Männern und einem hohen BMI existiert. Dieser Zusammenhang ist auf einem Niveau von 0,01 (2-seitig) signifikant. Für Frauen konnte dies nicht bestätigt werden. Dies führt in der Testgruppe zu der beschriebenen Verzerrung, die bei Männern eine Beurteilung des Alters als Risikofaktor für einen hohen AHI nicht zulässt. Der negative Zusammenhang von Alter und Übergewicht in der Männer-Gruppe ist eine Eigentümlichkeit dieser Population und kann nicht auf die Gesamtheit übertragen werden. Die Beobachtung eines möglichen Zusammenhangs von niedrigem Alter und hohem AHI wird in der Literatur nicht bestätigt, eher das Gegenteil (15, 107). Auf der anderen Seite korreliert das Alter bei Frauen mit einem erhöhten AHI, was auch in anderen Studien festgestellt werden konnte (108). Es soll daher nachfolgend auch getestet werden, ob das Alter bei Frauen für die Modifikation des Scores nützlich ist.

In Abbildung 14 fällt ein Ausreißer auf, der mit einem AHI von 115/h der FMS-Kategorie II zugeordnet ist. Bei diesem Patienten handelt es sich um einen 41 Jahre alten und adipösen Mann (BMI 37kg/m^2) mit einer diagnostizierten bradykarden Herzrhythmusstörung und einem Herzinfarkt in der Krankheitsgeschichte. Auch eine Ronchopathie wurde diagnostiziert. Bei einem AHI in dieser Größenordnung muss hinterfragt werden, wie lange die einzelnen Apnoen andauern. Möglicherweise hat die Herzrhythmusstörung bereits einen Einfluss auf die Pumpfunktion des Herzens und führt auf längere Sicht bis hin zu einer Herzinsuffizienz. Vor allem die Herzinsuffizienz kann die Länge der Apnoen verkürzen, womit diese dann insgesamt häufiger auftreten. Es bleibt dann fraglich, ob es die Dauer der Apnoen oder die Gesamthöhe des AHI ist, welche die Schwere der OSA charakterisiert und ausschlaggebend für eventuelle Konsequenzen ist.

In Abbildung 16 sind zwei Ausreißer zu erkennen (51 und 58 Jahre alt). Beide Frauen haben mit 93/h und 66/h einen extrem hohen AHI, sodass auch hier die Dauer der einzelnen Apnoen betrachtet werden muss. Mit jeweils einem hohen BMI von 36kg/m^2 und 39kg/m^2 zeigen beide einen deutlichen Risikofaktor für OSA, der allerdings die Abgrenzung zu den anderen untersuchten Personen nicht erklärt. Für die Teilnehmerin mit dem AHI von 66/h ist eine chronische diastolische Linksherzinsuffizienz beschrieben worden (NYHA III) und nächtliche Blutdruckentgleisungen bei bestehender arterieller Hypertonie. Bei der Patientin mit dem AHI von 93/h sind keine kardiovaskulären Erkrankungen bekannt, aber eine chronische Insomnie, Fibromyalgie und ein chronisches Schmerzsyndrom. Es müsste für diesen Fall weiter abgeklärt werden, welche Faktoren zu dieser Erhöhung des AHI beitragen können.

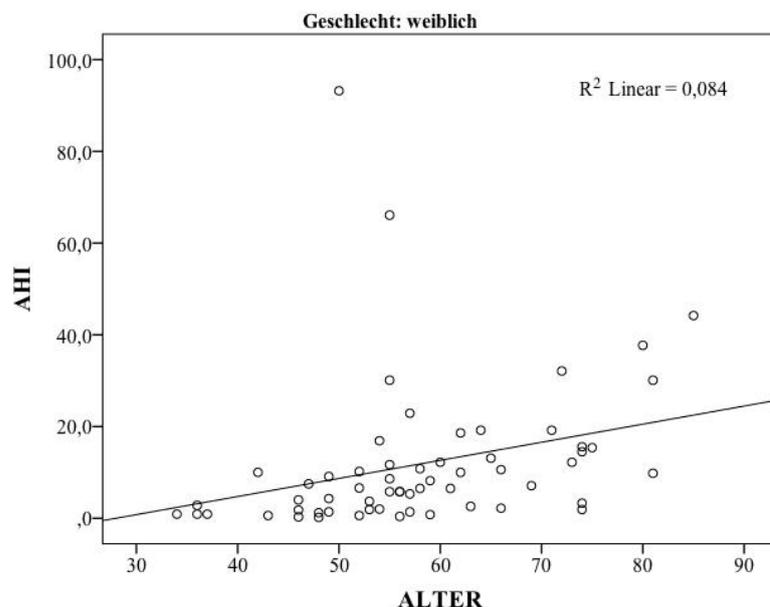


Abbildung 16: Das Streudiagramm zeigt den Zusammenhang von Alter und Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bei Frauen. Die Korrelation ist auf einem Niveau von 0,05 (2-seitig) signifikant.

3.3. Der M-DES-OSA Score

Entsprechend der Korrelationen zum AHI wurde mittels WC, FMS und Alter (speziell für Frauen) der DES-OSA Score modifiziert und mit entsprechenden Grenzwerten für die Vergabe der Punkte angepasst.

Der modifizierte Score übernimmt aus dem ursprünglichen Modell die Variablen männliches Geschlecht, NC und BMI. Die Korrelationen zum AHI konnten für diese Parameter auch in der vorliegenden Population bestätigt werden. Die Distanz zwischen Schildknorpel und Kinn (DTC)

und der modifizierte Mallampati Index wurden ersetzt. Das Punktevergabesystem wurde an den DES-OSA Score angepasst und die Scala von 0 bis maximal 13 möglichen Punkten übernommen. Da das Punktevergabesystem mit der Zuordnung von 1 bis 3 Punkten für jede OSA-Kategorie bekannt war, konnten durch das Testen verschiedener Grenzwerte für den Taillenumfang die Cut-offs dieser neuen Variable angepasst werden. Es zeigte sich für die Vergabe von einem Punkt ein nützlicher Grenzwert von WC > 95 cm, für 2 Punkte ein WC > 110 cm und für die Vergabe von 3 Punkten ein WC > 125 cm.

Analog wurden für Frauen Altersgrenzen getestet, welche die Prädiktion von OSA verbessern. Demnach werden ein Punkt ab 60 Jahren, 2 Punkte ab 65 und 3 Punkte ab 80 Jahren vergeben.

Tabelle 6: Der M-DES-OSA Score

Die Tabelle zeigt den modifizierten DES-OSA Score (M-DES-OSA Score). Die Grenzwerte für die Vergabe der Punkte sind an den ursprünglichen DES-OSA Score angepasst. Die Variablen BMI, NC und Geschlecht wurden samt Grenzwerten aus dem DES-OSA Score übernommen.

	1P	2P	3P
<i>Geschlecht</i>	männliches Geschlecht		
<i>BMI (kg/m²)</i>	> 28	> 39	> 41
<i>FMS</i>		II	III/IV
<i>NC (cm)</i>	> 37	> 42	> 48
<i>WC (cm)</i>	> 95	> 110	> 125
<i>Alter (Jahre)</i>	Frauen ≥ 60	Frauen ≥ 65	Frauen ≥ 80

Das Punktevergabesystem im ursprünglichen DES-OSA Score beabsichtigt mit der Zuordnung von > 5, > 6 und > 7 Punkten die Einordnung entsprechend in die Kategorien AHI > 5/h, > 15/h und > 30/h. Hier wurde die Zuordnung der erreichten Punktzahl in zweierlei Hinsicht verändert: Zum einen sind die Grenzen den offiziell definierten Werten für milde, mittelschwere und schwere OSA angeglichen, die jeweils die Werte AHI ≥ 5/h, ≥ 15/h und ≥ 30/h (3) bezeichnen. Zum anderen soll im M-DES-OSA Score eine Einteilung in die drei Kategorien milde OSA, milde bis mittelschwere OSA und Ausschluss von OSA erfolgen:

Tabelle 7: Das modifizierte Punktevergabesystem im M-DES-OSA Score und die Zuordnung zu einer OSA-Kategorie

OSA = Obstruktive Schlafapnoe, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score.

0-4 Punkte	Keine OSA (AHI < 5/h)
5-7 Punkte	AHI 5 – 29,99/h
8 oder mehr Punkte	AHI ≥ 30/h

Mit dieser Änderung soll die wichtige Unterscheidung zwischen der Erkennung einer schweren OSA auf der einen Seite und ihrem Ausschluss auf der anderen Seite ermöglicht werden. Diese Aufteilung ist von klinischer Bedeutung, weil die schwere OSA als Ursache für therapieresistente Hypertonie und Hyperkoaguabilität bestätigt ist (109, 110). Beide Zustände führen zu Herzinfarkt und Schlaganfall. Milde OSA indes ist als Risikofaktor dafür nicht belegt (109, 110) und sogar für die mittelschwere OSA ist der Zusammenhang zur therapieresistenten Hypertonie nicht bewiesen (110). Beide Zustände werden daher in einer Kategorie zusammengefasst. Das Vermögen, eine OSA auszuschließen, gerade bei Symptomen wie Müdigkeit, Abgeschlagenheit oder Konzentrationsschwäche, ist auch unter gesundheitsökonomischen Aspekten wichtig, um unnötige Diagnostik zu vermeiden (40).

3.4. Anwendung des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion einer schweren OSA

Der neue Score wird nachfolgend auf das Kollektiv der 150 Patienten angewendet, mit denen auch die Modifizierung durchgeführt wurde. In Kapitel 3.8 erfolgt die Anwendung auf ein unabhängiges Patientenkollektiv.

Analog zur Testung des ursprünglichen Scores wurden die ROC-Kurven zur Bewertung der Stärke des Scores in der Gruppe berechnet. Für die drei Zustandsvariablen kein OSA, milde bis mittelschwere OSA und schwere OSA wurden jeweils die ROC-Kurven ermittelt und die Grenzwerte für die Punktevergabe statistisch berechnet. Die ROC-Kurven basieren auf den Werten von Sensitivität und Spezifität für die einzelnen Punktwerte eines Testverfahrens. Die Diagonale in den Darstellungen der ROC-Kurven stehen für die absolute Ratewahrscheinlichkeit von 50% und stellen damit das schlechteste Ergebnis für einen Test dar. Dementsprechend ist ein Test umso besser, je größer die Fläche unter der Kurve ist. Diese sollte mindestens 0,7 betragen, wobei ab 0,8 erst von einem wirklich guten Test ausgegangen werden kann. Zunächst die Ergebnisse des M-DES-OSA Scores für die Vorhersage einer schweren OSA mit einem $AHI \geq 30/h$.

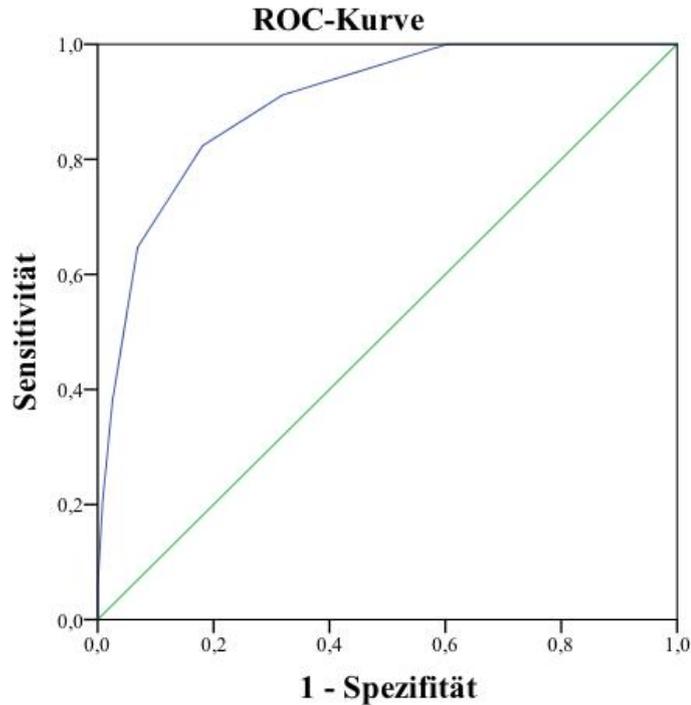


Abbildung 17: Receiver-Operation-Characteristic Kurve (ROC) für den Test zur Prädiktion der schweren Obstruktiven Schlafapnoe mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 30/h$. Entlang der x-Achse ist der Wert 1-Spezifität abzulesen, d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Spezifität. Auf der y-Achse steht entsprechend die Sensitivität des Testsverfahrens.

Tabelle 8: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zur Einschätzung einer schweren OSA (AHI $\geq 30/h$) in der Testgruppe

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,899	0,028	0,000	0,844	0,954

Die Fläche zwischen der Diagonalen und der Kurve, die area under the curve (AUC), beschreibt die Wahrscheinlichkeit, mit der eine Testperson anhand des Scores richtig eingeschätzt wurde als eine Person mit schwerer OSA und entsprechend einem AHI $\geq 30/h$.

Tabelle 9: Cut-offs für den M-DES-OSA Score zur Vorhersage einer schweren OSA (AHI \geq 30/h)

Die linke Spalte listet die Mittelwerte der möglichen Punktwerte im modifizierten DES-OSA Score (M-DES-OSA Score) auf und ordnet entsprechende Sensitivität und 1-Spezifität zu. Die gefetteten Werte zeigen den besten Kompromiss von Sensitivität und Spezifität bei einem Score von 8 Punkten.

Positiv, wenn kleiner oder gleich ^a	Sensitivität	1 – Spezifität
-1,0000	1,000	1,000
1,0000	1,000	0,991
2,5000	1,000	0,931
3,5000	1,000	0,853
4,5000	1,000	0,750
5,5000	1,000	0,603
6,5000	0,912	0,319
7,5000	0,824	0,181
8,5000	0,647	0,069
9,5000	0,382	0,026
10,5000	0,294	0,017
11,5000	0,206	0,009
12,5000	0,059	0,000
14,0000	0,000	0,000
a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinander folgenden, geordneten beobachteten Testwerten.		

Der Test erreicht mit der angegebenen Fläche unter der Kurve in dieser Gruppe ein gutes Ergebnis. Das Signifikanzniveau liegt bei 0,01. Der Punktwert von 8 als Grenze zur schweren OSA kann anhand der ROC-Statistik bestätigt werden (Tabelle 9). Nachfolgend werden für diesen Grenzwert, der ein positives Testergebnis bezeichnet, die Vierfeldertafel mit SEN, SPE, LR+ und LR-, PPV und NPV vorgestellt.

Tabelle 10: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis mit \geq 8 Punkten im M-DES-OSA Score zur Vorhersage einer schweren OSA in der Testgruppe

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose; S-OSA = schwere Obstruktive Schlafapnoe, definiert als AHI \geq 30/h, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

	S-OSA (D+)	Keine S-OSA (D-)	Summe
Test positiv (T+)	28 (rp)	21 (fp)	49 (rp+fp)
Test negativ (T-)	6 (fn)	95 (rn)	101 (fn+rn)
Summe	34 (rp+fn)	116 (fp+rn)	150

Anhand der Vierfeldertafel lassen sich weitere Berechnungen durchführen. Die bereits in Tabelle 8 fett markierten Werte für SEN und SPE können mit Berechnungen aus der Vierfeldertafel bestätigt werden:

- $SEN = rp / (rp + fn) = 0,82 = 82\%$ (95%CI: 64,5-93,2)

- $SPE = rn / (rn + fp) = 0,82 = 82\%$ (95%CI: 73,7-88,4)

Anhand von PPV und NPV können weiterhin Aussagen darüber getroffen werden, welcher Anteil der Patienten mit positivem Testergebnis auch wirklich erkrankt ist (PPV), beziehungsweise welcher Anteil der Patienten mit negativem Testergebnis tatsächlich gesund ist (NPV). Genauer gesagt geben diese beiden Parameter die jeweiligen Anteile der korrekt als positiv oder korrekt als negativ gewerteten Ergebnisse an den Gesamtheiten der als positiv oder negativ klassifizierten Ergebnisse an. PPV und NPV sind nur dann auf ein anderes Kollektiv (zum Beispiel die Bevölkerung im Allgemeinen) übertragbar, wenn dort die Prävalenz der positiven Fälle, also die Häufigkeit der Erkrankung, dieselbe ist wie in der Testgruppe. PPV und NPV im vorliegenden Kollektiv lassen sich auch anhand der Vierfeldertafel errechnen:

- $PPV = rp / (rp + fp) = 0,57 = 57\%$ (95%CI: 46,8-66,9)

- $NPV = rn / (rn + fn) = 0,94 = 94\%$ (95% CI: 88,4-97,1)

Die Vorhersagewerte sind abhängig von Prävalenz und der Prättestwahrscheinlichkeit. Sie entspricht bei Krankheiten der Prävalenz in der untersuchten Population. Anhand von Sensitivität, Spezifität und Prättestwahrscheinlichkeit ließen sich auch die positiven und negativen Vorhersagewerte berechnen. Dabei steigt der PPV mit einer hohen Prättestwahrscheinlichkeit, während der NPV eher von einer niedrigen Prättestwahrscheinlichkeit profitiert. Das heißt, dass ein positives Testergebnis besser wird, wenn der Test auf Verdacht (bei hoher Prävalenz in der untersuchten Population) durchgeführt wird und nicht allein als Screening zur Anwendung kommt. Möglicherweise sind die errechneten Ergebnisse für den PPV unter Berücksichtigung der Prättestwahrscheinlichkeit besser in der vorliegenden Arbeit als sie es in der durchschnittlichen Bevölkerung wären. Die für den NPV hingegen wären dann hier entsprechend geringer, sodass es bei der Berechnung der Vorhersagewerte allein auf Grundlage der Vierfeldertafel bleiben soll. Sensitivität und Spezifität werden durch die Prättestwahrscheinlichkeit nicht beeinträchtigt.

Stärker auf die Allgemeinheit bezogene Werte liefern die populationsunabhängigen Likelihood-Ratios. Sie geben an, mit welcher Wahrscheinlichkeit ein Patient mit schwerer OSA ein positives Testergebnis erhält (LR+) geteilt durch die Wahrscheinlichkeit, dass auch ein Gesunder ein positives Testergebnis erhält. Entsprechend ist die Wahrscheinlichkeit für einen Erkrankten mit negativem Testergebnis geteilt durch die Wahrscheinlichkeit für einen Gesunden mit negativem

Testergebnis gleichzusetzen mit der LR-. Dabei werden wieder Sensitivität und Spezifität mit in die Berechnungen einbezogen:

- $LR+ = SEN / (1 - SPE) = 4,55$ (95%CI: 3-6,9)
- $LR- = (1 - SEN) / SPE = 0,22$ (95%CI: 0,1-0,45)

Eine LR+ ab 4 wird als aussagekräftig gewertet, wobei Werte ab 10 für eine besonders große Wirksamkeit des Tests sprechen. Für die LR- sollte mindestens der Wert 0,3 unterschritten werden, um den Test als allgemein nützlich zu bestätigen. Je niedriger die LR-, desto besser. In der vorliegenden Statistik wird dann erwartet, dass in der allgemeinen Bevölkerung eine Person mit schwerer OSA einen M-DES-OSA Score ≥ 8 Punkte erreicht. Für eine gesunde Person wäre entsprechend ein negatives Testergebnis statistisch wahrscheinlicher.

3.5. Anwendung des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion einer milden bis mittelschweren OSA

Im folgenden Abschnitt wird der M-DES-OSA Score für die Vorhersage einer milden bis mittelschweren OSA im gleichen Kollektiv der 150 Patienten angewendet. Die Analyse erfolgt analog zu der im vorherigen Kapitel für die schwere OSA.

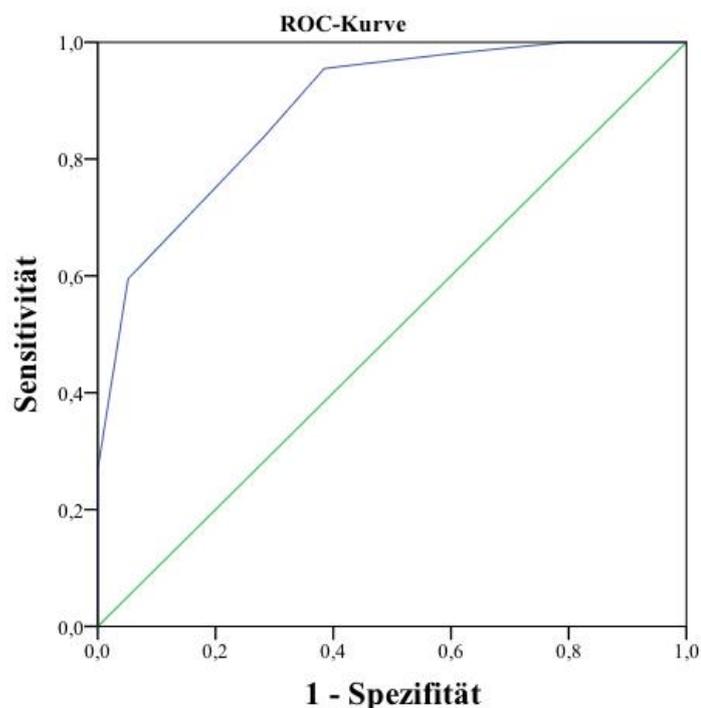


Abbildung 18: Receiver-Operation-Characteristic Kurve (ROC) für den Test zur Prädiktion einer Obstruktiven Schlafapnoe (OSA) mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ≥ 5 . Entlang der x-Achse ist der Wert 1-Spezifität abzulesen, d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Spezifität. Auf der y-Achse steht entsprechend die Sensitivität des Tests.

Tabelle 11: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion von OSA (AHI \geq 5) in der Testgruppe

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5
- c.

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
0,886	0,030	0,000	0,828	0,944

Für den Cut-off zur Vorhersage eines AHI von 5 oder höher liegen die nachfolgenden Wertepaare für Sensitivität und 1-Spezifität vor (Tabelle 12). Es zeigen sich hierbei zwei mögliche Grenzwerte, anders als bei der schweren OSA. So kommen sowohl 5 Punkte als Grenzwert wie auch 6 Punkte in Betracht.

Tabelle 12: Cut-offs für den M-DES-OSA Score zur Vorhersage einer OSA mit einem AHI \geq 5

Die linke Spalte listet die Mittelwerte der möglichen Testergebnisse des modifizierten DES-OSA Scores (M-DES-OSA Score) auf und ordnet entsprechende Sensitivität und 1-Spezifität zu. Die gefetteten Werte zeigen den besten Kompromiss von Sensitivität und Spezifität bei einem Score von 5 oder 6 Punkten.

Positiv, wenn kleiner oder gleich ^a	Sensitivität	1 – Spezifität
-1,0000	1,000	1,000
1,0000	1,000	0,974
2,5000	1,000	0,795
3,5000	0,982	0,615
4,5000	0,955	0,385
5,5000	0,838	0,282
6,5000	0,595	0,051
7,5000	0,432	0,026
8,5000	0,270	0,000
9,5000	0,144	0,000
10,5000	0,108	0,000
11,5000	0,072	0,000
12,5000	0,018	0,000
14,0000	0,000	0,000

a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinander folgenden, geordneten beobachteten Testwerten.

Aufgrund der angegebenen Wertepaare muss ein Kompromiss erfolgen, ob auf Kosten von Sensitivität oder Spezifität der Grenzwert festgelegt wird. Es wurden 5 Punkte als Grenzwert für ein positives Testergebnis zur Prädiktion des AHI \geq 5/h festgesetzt, zugunsten einer höheren Sensitivität mit weniger falsch negativen Testergebnissen.

Die Vierfeldertafel in Tabelle 13 zeigt die Ergebnisse für den M-DES-OSA Score, wenn bei 5, 6 und 7 Punkten jeweils der Test als positiv gewertet wird für die Prädiktion einer milden bis mittelschweren OSA mit einem AHI von 5/h bis maximal 29,99/h. Anschließend werden analog zur Testung der schweren OSA Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios und Vorhersagewerte berechnet.

Tabelle 13: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis von 5 bis 7 Punkten im M-DES-OSA Score zur Vorhersage einer milden bis mittelschweren OSA in der Testgruppe

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose; MoM-OSA = milde bis mittelschwere Obstruktive Schlafapnoe (OSA), definiert als AHI von 5/h bis maximal 29,99/h. M-DES-OSA = modifizierter DES-OSA Score. Der Test gilt als positiv, wenn 5 bis 7 Punkte erreicht werden.

	MoM-OSA (D+)	Keine MoM-OSA (D-)	Summe
<i>Test positiv (T+)</i>	52 (rp)	20 (fp)	72 (rp+fp)
<i>Test negativ (T-)</i>	25 (fn)	53 (rn)	78 (fn+rn)
<i>Summe</i>	77 (rp+fn)	73 (fp+rn)	150

Daraus ergeben sich eine Sensitivität von 68% (95%CI: 55,9-77,7) und eine Spezifität von 73% (95%CI: 60,9-82,4). Der Test zur Erkennung der milden bis mittelschweren OSA als AHI von 5 bis maximal 29,99/h ist damit etwas schlechter als der zur Vorhersage der schweren OSA. Da sich aus den beiden Parametern die Likelihood Ratios zusammensetzen, sind diese auch deutlich schwächer mit einer LR+ von 2,52 (95%CI: 1,65-3,69) und einer LR- von 0,47 (95%CI: 0,31-0,64). Positiver (PPV) und negativer (NPV) Vorhersagewert liegen indes bei 72% (95%CI: 63,4-79,6) und 68% (95%CI: 59,9-75,1). Der PPV ist damit sogar besser als im vorherigen Test für die schwere OSA. Dies erklärt sich aus der Abhängigkeit der Vorhersagewerte von Prävalenz und Prätestwahrscheinlichkeit, wie oben bereits beschrieben. Der Test zur Vorhersage der milden bis mittelschweren OSA ist zwar signifikant auf dem Niveau 0,01 und zeigt mit einer AUC von 0,886 auch in der vorliegenden Population ein gutes Ergebnis, doch populationsunabhängig ergeben sich mit den Likelihood Ratios schlechtere Werte für diesen Test im Vergleich zur Vorhersage der schweren OSA.

3.6. Anwendung des M-DES-OSA Scores zum Ausschluss von OSA

Analog zu den Analysen für milde bis mittelschwere, beziehungsweise für die schwere OSA, folgt nun auch die Bewertung des M-DES-OSA Scores hinsichtlich der Fähigkeit, OSA auszuschließen. Als positiv wird der Test angesehen, wenn weniger als 5 Punkte erreicht werden. Die Zielvariable ist ein AHI < 5/h und damit der Ausschluss von OSA.

Dieses Kriterium als Testvariable ist hier neu. Der eigentliche DES-OSA Score wurde nicht daraufhin getestet, OSA auszuschließen. Angesichts der teilweise ungenauen oder nicht vorhandenen Symptomatik kann ein Testverfahren zum Ausschluss von OSA helfen, keine unnötigen Ressourcen zu verschwenden und eine zielgerichtete Diagnostik zu beschleunigen. Nachfolgend die ROC-Analyse zum Ausschluss von OSA durch den modifizierten Score.

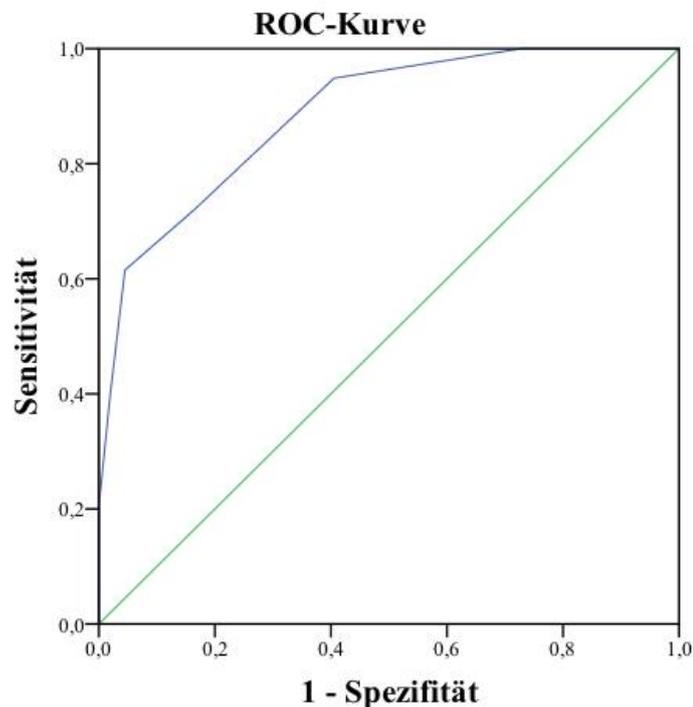


Abbildung 19: Receiver-Operation-Characteristic Kurve (ROC) für den Test zum Ausschluss von Obstruktiver Schlafapnoe (OSA) mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) < 5/h. Entlang der x-Achse ist der Wert 1-Spezifität abzulesen, d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Spezifität. Auf der y-Achse wird entsprechend die Sensitivität des Tests angezeigt.

Der Test zeigt hinsichtlich der Receiver-Operation-Characteristic (ROC) Statistik und der Fläche unter der Kurve (AUC) erwartungsgemäß die gleichen Werte wie der Test zur Prädiktion eines $AHI \geq 5/h$, da statistisch dieselbe Grenze berechnet wird.

Tabelle 14: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zum Ausschluss von OSA (AHI < 5/h) in der Testgruppe

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,886	0,030	0,000	0,828	0,944

Hinsichtlich der Grenzwerte mit bestmöglicher Sensitivität und Spezifität müssten identische Werte im Vergleich zum Test der Prädiktion eines $AHI \geq 5/h$ errechnet werden, da es sich faktisch um dieselbe Grenze handelt. Tabelle 15 zeigt die Grenzwerte für den Test zusammen mit den Wertepaaren der jeweiligen Sensitivität und 1-Spezifität.

Tabelle 15: Cut-offs für den M-DES-OSA Score zum Ausschluss von OSA ($AHI < 5/h$)

Die linke Spalte listet die Mittelwerte der möglichen Testergebnisse des modifizierten DES-OSA Scores (M-DES-OSA Score) auf und ordnet entsprechende Sensitivität und 1-Spezifität zu. Die fettgedruckten Werte zeigen den besten Kompromiss von Sensitivität und Spezifität bei einem Score von 5 Punkten.

Positiv, wenn kleiner oder gleich ^a	Sensitivität	1 – Spezifität
-1,0000	0,000	0,000
1,0000	0,026	0,000
2,5000	0,205	0,000
3,5000	0,385	0,018
4,5000	0,615	0,045
5,5000	0,718	0,162
6,5000	0,949	0,405
7,5000	0,974	0,568
8,5000	1,0000	0,730
9,5000	1,0000	0,856
10,5000	1,0000	0,892
11,5000	1,0000	0,928
12,5000	1,0000	0,982
14,0000	1,0000	1,000
a. Der kleinste Trennwert ist der kleinste beobachtete Testwert minus 1, und der größte Trennwert ist der größte beobachtete Testwert plus 1. Alle anderen Trennwerte sind Mittelwerte von zwei aufeinander folgenden, geordneten beobachteten Testwerten.		

Analog zur gesetzten Grenze von 5 Punkten als positiver Test für die Vorhersage eines $AHI \geq 5/h$ wird für den Ausschluss von OSA die maximale Punktzahl von 4 im modifizierten Score angenommen. Dies ist auch ein Kompromiss zugunsten einer besseren Spezifität und damit eines sichereren Ausschlusses von OSA. Der Test ist auf einem Niveau von 0,01 signifikant. Die Vierfeldertafel in Tabelle 16 mit nachfolgenden Berechnungen der Sensitivität und Spezifität, Likelihood Ratios und Vorhersagewerten enthält genauere Angaben zur Tauglichkeit des Tests.

Tabelle 16: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis von maximal 4 Punkten im M-DES-OSA Score zum Ausschluss von OSA in der Testgruppe

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose. Der Test ist positiv, wenn weniger als 5 Punkte erreicht werden. OSA = Obstruktive Schlafapnoe. Der Ausschluss von OSA wird definiert durch einen AHI < 5/h, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score.

	Keine OSA (D+)	OSA (D-)	Summe
<i>Test positiv (T+)</i>	24 (rp)	5 (fp)	29 (rp+fp)
<i>Test negativ (T-)</i>	15 (fn)	106 (rn)	121 (fn+rn)
<i>Summe</i>	39 (rp+fn)	111 (fp+rn)	150

Die Festlegung des Grenzwertes bei maximal 4 Punkten hat ihre Konsequenzen hinsichtlich Sensitivität (62%, 95%CI: 44,6-76,6) und Spezifität (96%, 95%CI: 89,8-98,5). Allerdings soll bedacht werden, dass ein Ausschluss von OSA mit hoher Spezifität wichtig ist, damit bei möglichst wenigen tatsächlich Erkrankten die milde oder mittelschwere OSA nicht diagnostiziert und behandelt wird.

Mit einer Fläche unter der Kurve (AUC) von 0,886 ist der Test innerhalb der Kohorte gut geeignet, um OSA auszuschließen. Das Signifikanzniveau liegt auch für diesen Test bei 0,01. Die positiven und negativen Vorhersagewerte sind mit 83% (PPV, 95%CI: 66,3-92,13) und 88% (NPV, 95%CI: 82,6-91,3) gut und auch die populationsunabhängigen Likelihood Ratios sind weit besser als bei den Tests zur Prädiktion der verschiedenen OSA-Schweregrade in den oberen Abschnitten. Mit diesem Test zum Ausschluss von OSA wäre es abseits dieser Test-Population möglich, zumindest mit hoher Spezifität OSA auszuschließen. Die LR+ liegt bei 13,66 (95%CI: 5,6-33,3) und spricht Patienten ohne OSA eine deutlich höhere Wahrscheinlichkeit für ein positives Testergebnis zu als Patienten mit OSA. Die LR- erreicht entsprechend der schwächeren Sensitivität des Tests einen Wert von 0,4 (95%CI: 0,27-0,6).

3.7. Geschlechterspezifische Unterschiede des M-DES-OSA Scores

Die Unterschiede zwischen Frauen und Männern sind in der deskriptiven Statistik bereits veranschaulicht worden. Die Risikofaktoren fallen bei den Geschlechtern somit unterschiedlich ins Gewicht, da beispielsweise der Halsumfang bei Frauen selten Werte über 43 cm erreicht, was hingegen bei Männern keine Seltenheit ist. Weiterhin ist das Alter als Risikofaktor für einen höheren AHI speziell bei Frauen dargestellt worden. Zwar kann aufgrund der begrenzten Teilnehmeranzahl keine Evaluation der Risikofaktoren separat für beide Geschlechter inklusive Cut-off-Werten erfolgen, dennoch soll anhand der nachfolgenden Analysen verdeutlicht werden,

dass eine stärkere Fokussierung auf Subgruppen in der Diagnostik sinnvoll sein kann. Der Score wurde analog zu den obigen Analysen auf Frauen und Männer separat angewandt und es wurden folgende Unterschiede festgestellt:

Die Prädiktion der schweren OSA bei Männern durch den M-DES-OSA Score bleibt auf einem Niveau von 0,01 signifikant, die Sensitivität verbessert sich im Vergleich zur Anwendung im gesamten Kollektiv auf 93% (95%CI: 75,7-99,1), die Spezifität verschlechtert sich hingegen leicht und beträgt 71% (95% CI: 58,7-82,1). PPV und NPV ändern sich entsprechend und liegen bei 58% (PPV, 95%CI: 48,1-67,6) und 96% (NPV, 95%CI: 85,5-98,9). Die Likelihood Ratio wird für die LR+ schwächer mit 3,21 (95%CI: 2,2-4,9). Die LR- verbessert sich auf 0,1 (95%CI: 0,03-0,4).

Tabelle 17: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis ≥ 8 Punkte im M-DES-OSA Score zur Prädiktion der schweren OSA in der Männergruppe (N=90)

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose. S-OSA = schwere Obstruktive Schlafapnoe, definiert als $AHI \geq 30/h$, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score. Der Test ist positiv, wenn ≥ 8 Punkte erreicht werden.

	S-OSA (D+)	Kein S-OSA (D-)	Summe
<i>Test positiv (T+)</i>	25 (rp)	18 (fp)	43 (rp+fp)
<i>Test negativ (T-)</i>	2 (fn)	45 (rn)	47 (fn+rn)
<i>Summe</i>	27 (rp+fn)	63 (fp+rn)	90

Für Frauen allein betrachtet erreicht der Test zur Vorhersage der schweren OSA keine Signifikanz mehr, was möglicherweise an der zu geringen Teilnehmerzahl liegt. 11,7% der 60 Frauen mit OSA erreichen einen $AHI \geq 30/h$, was für die Analyse möglicherweise nicht ausreicht. Bei den Berechnungen fällt eine geringe Sensitivität von 43% (95%CI: 9,9-81,6) auf, was auf andere Risikofaktoren hindeutet, die für Frauen in der Diagnostik von OSA eine Rolle spielen könnten. Zur Bestätigung dieser Vermutung müsste die Analyse in einer größeren Frauengruppe erfolgen. Der Test zur Prädiktion der milden und mittelschweren OSA bleibt für beide Geschlechter signifikant, bei Männern auf dem Niveau 0,05 und bei Frauen auf dem Niveau 0,01. Generell wird der Test schwächer, wenn die Teilnehmerzahl kleiner wird. Allerdings ist der Test hinsichtlich Sensitivität (80%, 95%CI: 61,4-92,3), Spezifität (77%, 95%CI: 57,7-90,1) bei 60 Frauen besser als bei 90 Männern. Auch PPV (77%, 95%CI: 63,6-87,1), NPV (79%, 95%CI: 64,6-89) und die Likelihood Ratios (LR+ = 3,48 und LR- = 0,26; 95%CI: 1,8-6,7 und 0,1-0,6) sind bei Frauen in diesem Test besser.

Der Test zum Ausschluss von OSA bleibt für Frauen auf dem Niveau 0,01 signifikant. Männer erreichen in diesem Test aufgrund der geringeren Anzahl nicht erkrankter Personen keine

Signifikanz. Hier fällt die sehr geringe Sensitivität von 24% auf, die zu vermehrten falschen Verdachtsfällen führen würde. Zur Bestätigung dieser Beobachtung müsste die Analyse mit einer höheren Teilnehmerzahl wiederholt werden. Frauen hingegen erreichen für den Ausschluss von OSA gute Ergebnisse mit dem Verfahren. Die Sensitivität beträgt 87% (95%CI: 66,4-97,2), die Spezifität 92% (95%CI: 78,1-98,3). Ein PPV von 87% (95%CI:69-95,2) und ein NPV von 92% (95%CI: 79,7-97) bedeuten eine Verbesserung im Vergleich zum Test im Gesamtkollektiv. LR+ und LR- als populationsunabhängige Parameter betragen 10,88 (LR+, 95%CI: 3,6-32,1) und 0,14 (LR-, 95%CI: 0,1-0,4).

Zusammenfassend ist die Vorhersehbarkeit der schweren OSA bei Frauen eine Herausforderung, die mit dem vorliegenden M-DES-OSA Score nicht zuverlässig gemeistert werden kann. Für Männer ist es eher der Ausschluss von OSA, der anhand der verwendeten Messwerte nicht verlässlich ist. Dies würde zu einer hohen Zahl nicht diagnostizierter schwerer OSA bei Frauen führen und die Zahl der OSA-Verdachtsfälle unter Männern würde fälschlicherweise steigen. Hier müssten Analysen mit höherer Teilnehmeranzahl erfolgen, um dies als Trend oder gar als signifikant zu bestätigen.

3.8. Anwendung des M-DES-OSA Scores in einer Validierungsgruppe

Unabhängig von der Testgruppe, anhand der die Modifikation des Scores vorgenommen wurde, soll das neue Verfahren in einer unabhängigen Validierungsgruppe (N=50) angewendet werden.

Tabelle 18: Range (Min und Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) in der Validierungsgruppe

BMI = Body Mass Index, NC = neck circumference (Halsumfang), WC = waist circumference (Taillenumfang), HC = hip circumference (Hüftumfang), WH-Ratio = waist-hip-ratio (Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang), FMS = Friedman Modified Scale, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index. Dargestellt ist die Validierungsgruppe mit N=50 Teilnehmern.

N=50	Min	Max	MW	SD
Alter (J)	41	86	59,7	12,39
Größe (m)	1,16	1,91	1,72	0,5
Gewicht (kg)	53	120	87,2	14,82
BMI (kg/m²)	20,20	59,5	29,92	6,68
NC (cm)	33	47	40,6	3,8
WC (cm)	74	131	107,22	13,94
HC (cm)	94	146	112,5	9,95
WH-Ratio (WC/HC)	0,7	1,19	0,95	0,09
FMS	1	4	2,84	0,84
AHI (/h)	0,1	114,2	28,23	24,48

Die Patienten für die Validierungsgruppe wurden teils im Schlaflabor des Bethesda Krankenhauses in Wuppertal in die SAGIC-Studie aufgenommen, teils im Schlaflabor des Charité Virchow Klinikums in Berlin. Die Kontrollgruppe besteht aus 28 Männern und 22 Frauen. Der Median für den Apnoe-Hypopnoe-Index in dieser Gruppe liegt bei 18,6/h (11,4-43,15).

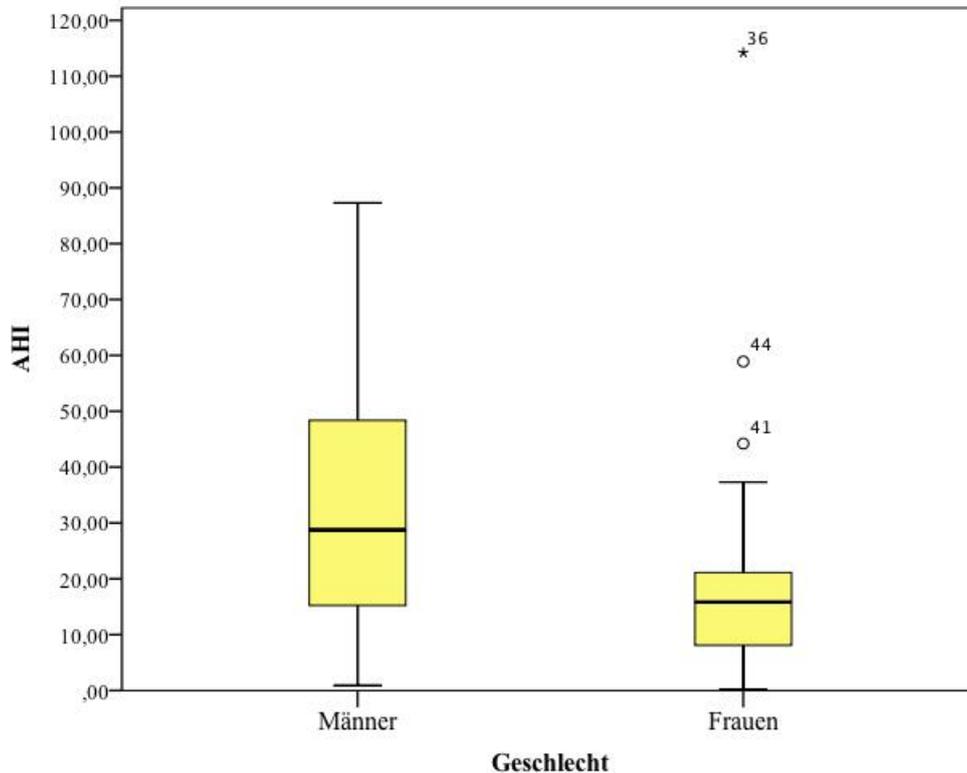


Abbildung 20: Boxplot zur Darstellung der unterschiedlichen Werte für den Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bei Frauen und Männern in der Validierungsgruppe. Die Angaben auf der x-Achse sind zeigen den AHI in absoluten Zahlen. Bei den Frauen fallen drei Ausreißer auf.

Der Im Boxplot dargestellte Unterschied der Höhe des AHI im Bezug auf Geschlechter in der Kontrollgruppe wurde mittels Mann-Whitney-U-Test bestätigt. Das Signifikanzniveau hierfür liegt bei 0,05. Für die Analysen mit der Validierungsgruppe werden alle statistischen Berechnungen analog zur Testgruppe durchgeführt. Nachfolgend werden ROC-Kurven und Grenzwerte, Vierfeldertafeln mit Sensitivität, Spezifität, Likelihood Ratios und den positiven wie auch negativen Vorhersagewerten dargestellt. Die drei Kategorien, der Test zur Vorhersage der schweren OSA, der milden bzw. mittelschweren OSA und der Ausschluss von OSA werden nacheinander aufgeführt und veranschaulicht.

Zuerst gezeigt werden die Analysen für die Prädiktion der schweren OSA in der Validierungsgruppe durch den modifizierten DES-OSA Score.

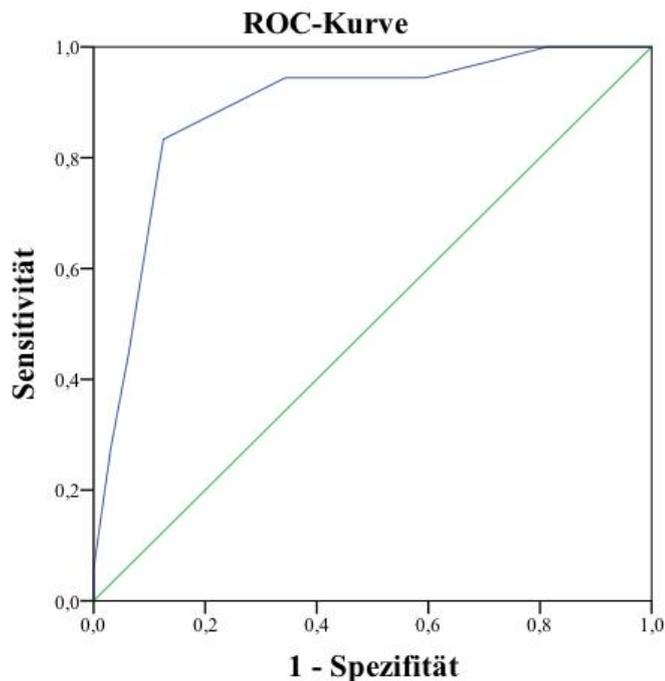


Abbildung 21: Receiver-Operation-Characteristic Kurve (ROC) für den Test zur Prädiktion von schwerer OSA mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 30/h$. Entlang der x-Achse ist der Wert 1-Spezifität abzulesen, d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Spezifität. Auf der y-Achse wird entsprechend die Sensitivität des Tests angezeigt.

Tabelle 19: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion von schwerer OSA mit einem AHI $\geq 30/h$ in der Validierungsgruppe

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall	
			Untergrenze	Obergrenze
0,887	0,051	0,000	0,788	0,987

Die ermittelten Grenzwerte entsprechen denen in der Analysegruppe. Für die ROC-Statistik in der Validierungsgruppe konnten 8 Punkte als bester Cut-off für die Prädiktion der schweren OSA bestätigt werden. Der Test ist mit einer Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 0,887 auf einem Niveau von 0,01 signifikant.

Tabelle 20: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis ≥ 8 Punkte im M-DES-OSA Score zur Vorhersage einer schweren OSA in der Validierungsgruppe (N=50)

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose. S-OSA = schwere Obstruktive Schlafapnoe, definiert als $AHI \geq 30/h$, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score. Der Test ist positiv, wenn ≥ 8 Punkte erreicht werden.

	S-OSA (D+)	Keine S-OSA (D-)	Summe
<i>Test positiv (T+)</i>	15 (rp)	4 (fp)	19 (rp+fp)
<i>Test negativ (T-)</i>	3 (fn)	28 (rn)	31 (fn+rn)
<i>Summe</i>	18 (rp+fn)	32 (fp+rn)	50

Die Sensitivität beträgt 83% (95%CI: 58,6-96,4), die Spezifität 88% (95%CI: 71-96,5). Positiver und negativer Prädiktionswert erreichen 79 % (PPV, 95%CI: 59,4-90,6) und 90% (NPV, 95%CI: 76,7-96,4) und erzielen damit vergleichsweise bessere Werte als die Analysegruppe. Vor allem der PPV verbessert sich in der Validierungsgruppe bei der Vorhersage der schweren OSA. Die Likelihood Ratios sind hier im Vergleich auch stärker als in der Analysegruppe, mit den Werten 6,9 für die LR+ (95%CI: 2,6-17,1) und 0,2 für die LR- (95%CI: 0,1-0,5). Nachfolgend werden die Analysen für den Test zur Vorhersage einer milden bis mittelschweren OSA dargestellt.

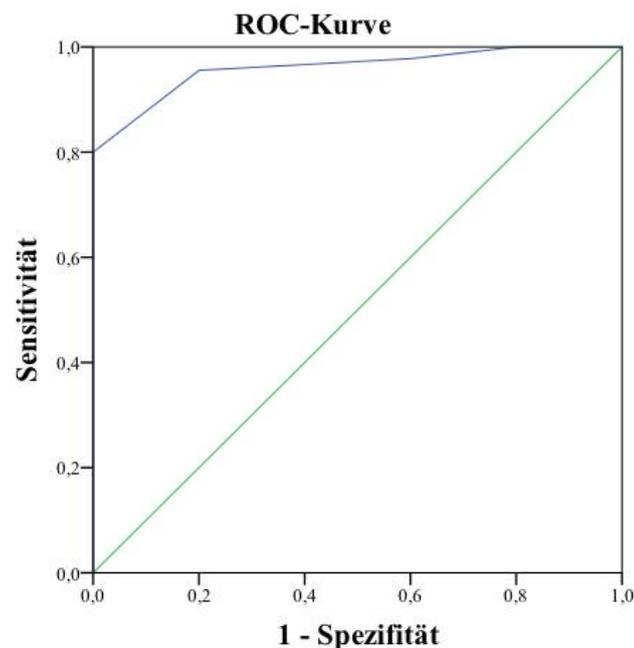


Abbildung 22: Receiver-Operation-Characteristic Kurve (ROC) für den Test zur Prädiktion von OSA mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) $\geq 5/h$. Entlang der x-Achse ist der Wert 1-Spezifität abzulesen, d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Spezifität. Auf der y-Achse wird entsprechend die Sensitivität des Tests angezeigt.

Mit einer Fläche unterhalb der ROC-Kurve von 0,96 (Tabelle 21) ist dieser Test auf einem Niveau von 0,01 signifikant. Der Cut-off von 5 Punkten für einen positiven Test zur Vorhersage eines AHI von mindestens 5/h oder mehr konnte statistisch mittels ROC-Analyse bestätigt werden.

Tabelle 21: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion von OSA mit einem AHI \geq 5/h in der Validierungsgruppe

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
0,96	0,030	0,001	0,902	1,000

Im Anschluss folgt die Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis von 5 bis 7 Punkten zur Prädiktion eines AHI von 5/h bis maximal 29,99/h – definiert als milde oder mittelschwere OSA.

Tabelle 22: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis mit 5 bis 7 Punkten im M-DES-OSA Score zur Vorhersage einer milden bis mittelschweren OSA in der Validierungsgruppe

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose. MoM-OSA = milde bis mittelschwere Obstruktive Schlafapnoe, definiert als AHI von 5-29,99/h; M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score. Der Test ist positiv, wenn 5-7 Punkte erreicht werden.

	MoM-OSA (D+)	Keine MoM-OSA (D-)	Summe
<i>Test positiv (T+)</i>	21 (rp)	4 (fp)	25 (rp+fp)
<i>Test negativ (T-)</i>	6 (fn)	19 (rn)	25 (fn+rn)
<i>Summe</i>	27 (rp+fn)	23 (fp+rn)	50

Entsprechend der Vierfeldertafel in Tabelle 22 zur Vorhersage eines AHI von 5-29,99/h ergeben die Zahlen für die Validierungsgruppe in diesem Test eine Sensitivität von 78% (95%CI: 57,7-91,4) und eine Spezifität von 83% (95%CI: 61,2-95,1). Positiver und negativer Vorhersagewert erreichen 84% (PPV, 95%CI: 67,8-92,9) und 76% (NPV, 95%CI: 60,4-86,8) und sind damit etwas besser als in der Analysegruppe. Die populationsunabhängigen Likelihood Ratios entsprechen für diesen Test einem Wert von 4,47 (LR+, 95%CI: 1,8-11,2) und 0,28 (LR-, 95%CI: 0,1-0,6) und damit sind beide im Vergleich zur Analysegruppe (LR+ 2,52 und LR- 0,47) etwas stärker.

Nachfolgend werden die Berechnungen und ROC-Analysen für den Test zum Ausschluss von OSA in der Validierungsgruppe dargelegt.

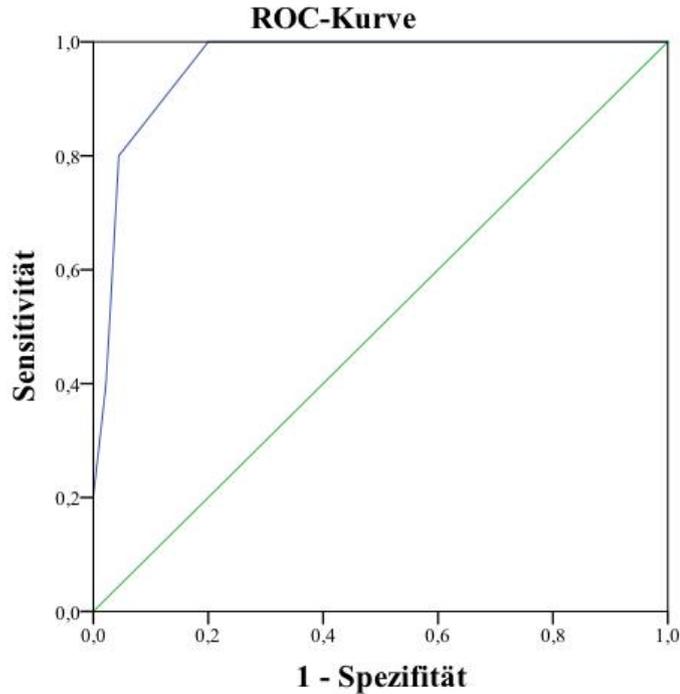


Abbildung 23: Receiver-Operation-Characteristic Kurve (ROC) für den Test zum Ausschluss von OSA mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) < 5/h. Entlang der x-Achse ist der Wert 1-Spezifität abzulesen, d.h. je kleiner der Wert, desto besser die Spezifität. Auf der y-Achse wird entsprechend die Sensitivität des Tests angezeigt.

Als Grenzwert konnten hierfür 4 Punkte bestätigt werden, wobei die Grenze von 5 Punkten hinsichtlich Sensitivität und Spezifität in der ROC-Kurve auch als Cut-off geeignet wäre. Hier kann erneut die stärkere Spezifität beim Ausschluss von OSA als Argument für den Grenzwert bei 4 Punkten angebracht werden. Insgesamt ist der Test zum Ausschluss von OSA auf einem Niveau von 0,01 signifikant. Der berechnete Grenzwert und die Ergebnisse der Fläche unter der Kurve entsprechen den Ergebnissen für den Test zur Vorhersage eines AHI $\geq 5/h$ (Tabelle 23).

Tabelle 23: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zum Ausschluss von OSA (AHI < 5/h) in der Validierungsgruppe

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
0,96	0,030	0,001	0,902	1,000

Tabelle 24: Vierfeldertafel für ein positives Testergebnis von maximal 4 Punkten im M-DES-OSA Score zum Ausschluss von OSA in der Validierungsgruppe

In den Feldern sind in absoluten Zahlen aufgelistet die richtig positiven (rp), die falsch negativen (fn), die falsch positiven (fp) und die richtig negativen (rn) Testergebnisse. D+ = positive Diagnose, D- = negative Diagnose. OSA = Obstruktive Schlafapnoe, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score. Der Ausschluss von OSA wird definiert als $AHI < 5/h$, was einem positiven Testergebnis entspricht.

	Keine OSA (D+)	OSA (D-)	Summe
<i>Test positiv (T+)</i>	4 (rp)	2 (fp)	6 (rp+fp)
<i>Test negativ (T-)</i>	1 (fn)	43 (rn)	44 (fn+rn)
<i>Summe</i>	5 (rp+fn)	45 (fp+rn)	50

Entsprechend der Vierfeldertafel in Tabelle 24 wurden die weiteren Berechnungen durchgeführt. Sensitivität (80%, 95%CI: 28,4-99,5) und Spezifität (96%, 95%CI: 84,9-99,5) sind im Vergleich zur Analysegruppe besser, vor allem kann die Sensitivität von 62% auf 80% vergleichsweise stark zulegen. Der PPV beträgt 67% (95%CI: 32,5-89,3) und ist damit im Vergleich zur Analysegruppe schwächer, was mit der geringen Anzahl der Teilnehmer (N=50) zusammenhängen kann, da die Vorhersagewerte mit höherer Teilnehmerzahl tendenziell steigen. Der NPV zeigt mit 98% (95%CI: 88,2-99,6) eine Verbesserung im Vergleich zum vorherigen Kollektiv. Die LR+ ergibt den Wert 18,2 (95%CI: 4,3-74,8) und übertrifft damit das Testergebnis in der vorherigen Analysegruppe (13,66). Die LR- beträgt indes 0,21 (95%CI: 0,04-1,2) und ist damit in der vorliegenden Validierungsgruppe auch stärker als in der Analysegruppe (0,4).

Insgesamt kann sich der modifizierte Score in der Validierungsgruppe behaupten und er erfährt auf allen Ebenen, dem Test zur Vorhersage der schweren OSA, der milden bis mittelschweren OSA und für den Ausschluss von OSA eine Verbesserung in der angewandten Statistik. Dennoch kann der Test an der Validierungsgruppe nur im Hinblick auf die Teilnehmerzahl von N = 50 Personen bewertet werden und eine weitere unabhängige Stichprobenuntersuchung mit höherer Teilnehmerzahl könnte genauere Informationen hervorbringen.

3.9. Anwendung des M-DES-OSA Scores auf ein Vergleichskollektiv aus Taiwan

Das Projekt SAGIC bietet die Möglichkeit zum Vergleich unter den teilnehmenden Ländern. Es soll in diesem Abschnitt auf weitere offene Forschungsfragen eingegangen werden, die sich mit den Unterschieden der verschiedenen Ethnien und Obstruktiver Schlafapnoe befassen. Der M-DES-OSA Score wird dazu auf ein Kollektiv aus Taiwan angewendet, das für die SAGIC-Studie rekrutiert wurde. Der Datensatz umfasst 150 Patienten, darunter 111 Männer und 39 Frauen.

Tabelle 25: Range (Min und Max), Mittelwert (MW) und Standardabweichung (SD) in der Vergleichsgruppe aus Taiwan

BMI = Body Mass Index, NC = neck circumference (Halsumfang), WC = waist circumference (Taillenumfang), HC = hip circumference (Hüftumfang), WH-Ratio = waist-hip ratio (Verhältnis von Taillen- und Hüftumfang), FMS = Friedman Modified Scale, AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index. Dargestellt ist die Gruppe aus Taiwan mit N=150 Teilnehmern.

	Min	Max	MW	SD
Alter (J)	21	77	47,09	11,24
Größe (m)	1,45	1,82	1,66	0,09
Gewicht (kg)	48	137	78,41	16,48
BMI (kg/m²)	19,60	46,30	28,27	5,16
NC (cm)	29,50	50,00	39,07	4,03
WC (cm)	71	156	97,19	12,32
HC (cm)	85,00	133,00	104,38	8,89
WH-Ratio (WC/HC)	0,76	1,68	0,93	0,08
FMS	1	4	2,9	1,23
AHI (/h)	1,60	115,30	51,26	26,18

Der Median für den AHI liegt insgesamt bei 49,05/h (31,03-71,38) und damit im Bereich der schweren OSA. Unter Männer ist der Wert mit 53,90/h (35,90-73,20) etwas höher, unter Frauen mit 34,40/h (19,80-60,30) niedriger. Abbildung 24 zeigt den Vergleich der Geschlechter in beiden Gruppen aus Berlin und Taiwan sowie den direkten Vergleich bezüglich des AHI im Gesamtkollektiv der beiden Volksgruppen. Von oben nach unten ist zuerst dargestellt der Unterschied zwischen den Geschlechtern der Berliner Kohorte, dann der Unterschied in der Gruppe aus Taiwan und zuletzt der ethnische Vergleich der beiden Gruppen. Ein Unterschied bezüglich des AHI zwischen Männern und Frauen in der Gruppe aus Taiwan bleibt signifikant (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau 0,05), so wie dies auch für beide Kohorten aus Berlin bestätigt werden konnte. Jedoch liegen die Werte für den AHI in der taiwanesischen Patientengruppe durchschnittlich auf einem wesentlich höheren Niveau als in der deutschen Kohorte. Dieser Unterschied zwischen den Ethnien konnte als statistisch signifikant bestätigt werden (Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau 0,05) und wird im untersten Boxplot der Abbildung 24 grafisch dargestellt.

Nachfolgend wurde der M-DES-OSA Score an der Gruppe aus Taiwan mittels ROC-Analysen getestet. Abbildung 25 zeigt die ROC-Kurven für die Vorhersage des AHI $\geq 30/h$; $\geq 5/h$ und für den Ausschluss von OSA (AHI $< 5/h$). Der Unterschied zu den Ergebnissen der kaukasischen Gruppe ist deutlich erkennbar. Als Kaukasier werden Europäer, Nordamerikaner und Australier bezeichnet. Statistisch liefert der Test in allen drei Kategorien für das Kollektiv aus Taiwan keine guten Ergebnisse. Die AUC liegt nahe an der bloßen Ratewahrscheinlichkeit.

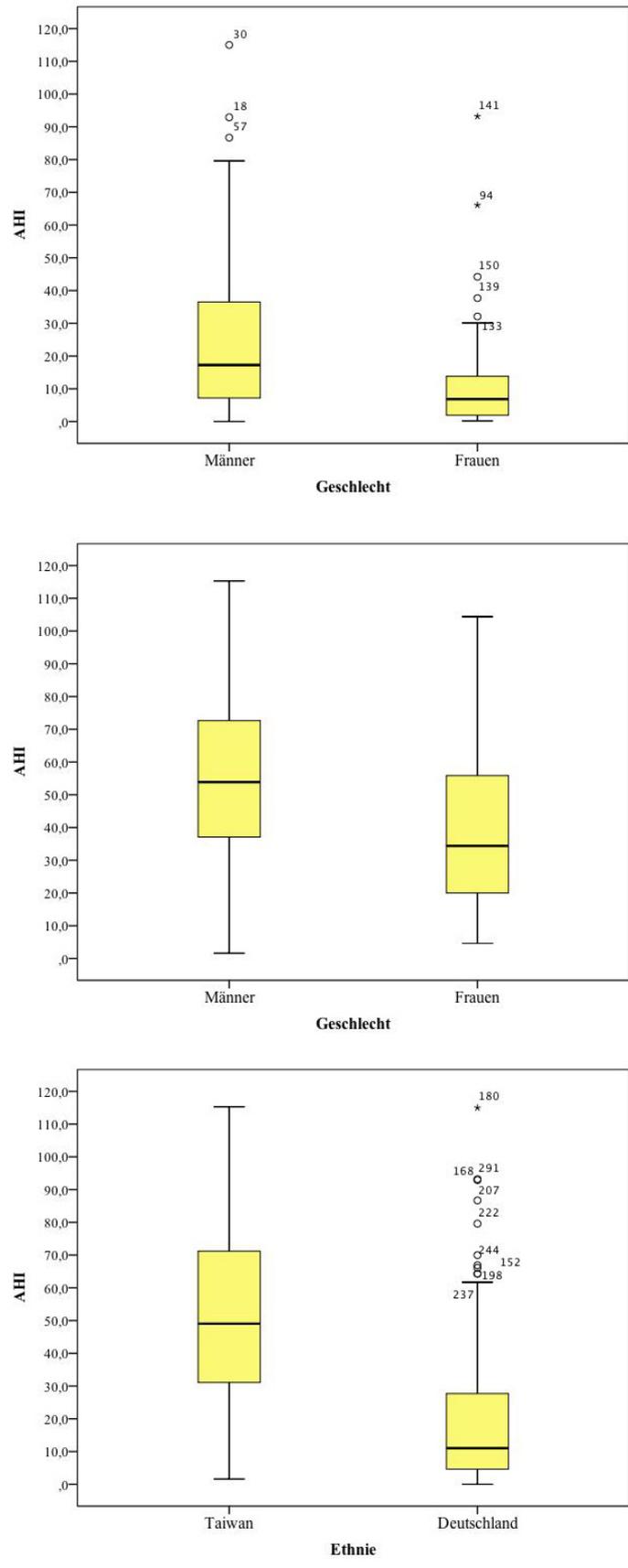


Abbildung 24: Boxplot zur Darstellung der Unterschiede bezüglich des AHI zwischen Männern und Frauen in der deutschen Analysegruppe (oberste Grafik), in der Kohorte aus Taiwan (mittlere Grafik) und der Vergleich der Ethnien untereinander (untere Grafik).

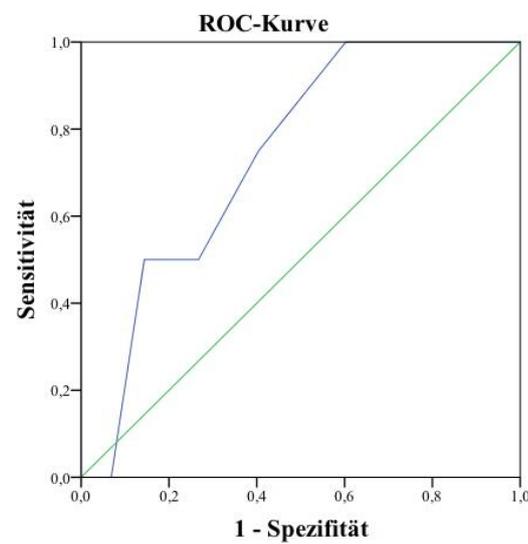
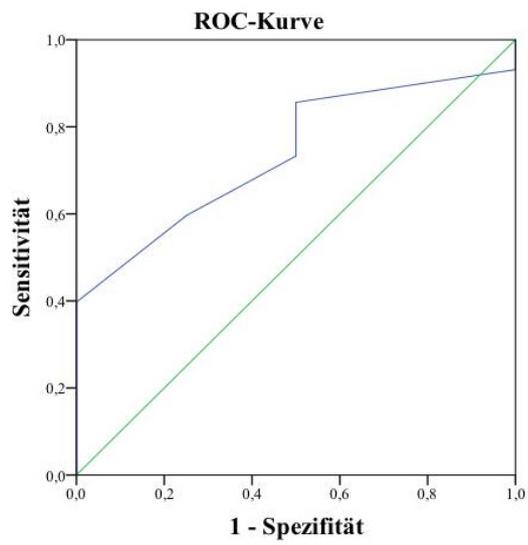
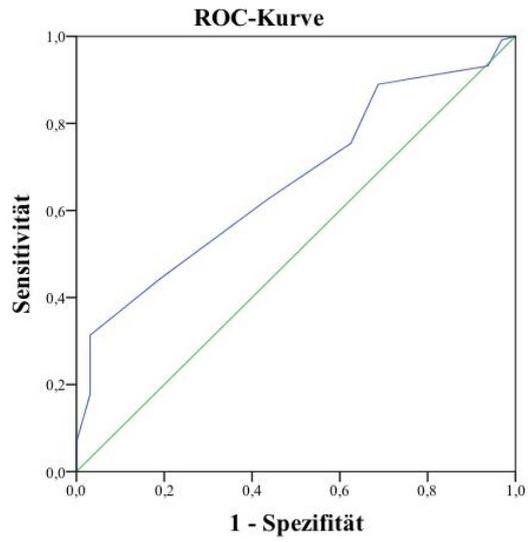


Abbildung 25: ROC-Analysen für den M-DES-OSA Score in einer Gruppe aus 150 SAGIC-Teilnehmern aus Taiwan. Von oben nach unten wurde die Prädiktion eines AHI $\geq 30/h$; $\geq 5/h$ und $< 5/h$ getestet.

Zwar erreicht der Test zur Vorhersage der schweren OSA eine Signifikanz von 0,004. Jedoch liegt der Wert für die AUC bei 0,67. Genauere Zahlen zu den ROC-Analysen sind in den Tabellen 26 bis 28 zusammengefasst. Die AUC bezeichnet die Fläche, die eine richtige Zuordnung der Patienten durch das Testverfahren darstellt. Dabei gilt ein Test erst ab 0,7 als brauchbar. Darunter ist man zu nahe an der Ratewahrscheinlichkeit von 0,5 und muss den Test verwerfen. Die Testergebnisse zur Vorhersage des $AHI \geq 5/h$ sowie der Ausschluss von OSA erreichen in der taiwanesischen Gruppe zwar eine AUC von 0,74 – dies allerdings ohne eine ausreichende Signifikanz (Tabellen 27 und 28). Damit lässt sich zusammenfassend für alle drei Kategorien der M-DES-OSA Score in der Gruppe aus Taiwan als unbrauchbar bezeichnen.

Tabelle 26: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion von schwerer OSA ($AHI \geq 30/h$) in der Vergleichsgruppe aus Taiwan

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
0,666	0,049	0,004	0,570	0,762

Tabelle 27: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zur Prädiktion von OSA ($AHI \geq 5/h$) in der Vergleichsgruppe aus Taiwan

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
0,737	0,090	0,106	0,560	0,914

Tabelle 28: Fläche unter der Kurve – Variablen für das Testergebnis des M-DES-OSA Scores zum Ausschluss von OSA ($AHI < 5/h$) in der Vergleichsgruppe aus Taiwan

Area under the curve = AUC, M-DES-OSA Score = modifizierter DES-OSA Score

- a. nicht parametrische Annahme
- b. Nullhypothese: Wahrheitsfläche = 0,5

Fläche AUC	Standardfehler ^a	Asymptotische Signifikanz ^b	Asymptotisches 95% Konfidenzintervall Untergrenze	Obergrenze
0,737	0,090	0,106	0,560	0,914

4. Diskussion

4.1. Zusammenfassung

In dieser Arbeit wurde der morphologische DES-OSA Score weiterentwickelt und bezüglich der Prädiktion der Schweregrade von OSA evaluiert. Unter den anthropometrischen Messwerten stellten sich Halsumfang, Taillenumfang und Body Mass Index als die stärksten Risikofaktoren für OSA heraus. Die genannten Variablen korrelierten geschlechtsunabhängig mit einem höheren AHI. Für Frauen konnte ein Zusammenhang von Alter und einem erhöhten AHI erfasst werden. Die erwarteten Unterschiede in der Verteilung des AHI bei Männern und Frauen konnten bestätigt werden und in allen drei analysierten Kollektiven (Analyse- und Validierungsgruppe Berlin und Vergleichsgruppe aus Taiwan) konnte dieser Geschlechterunterschied nachgewiesen werden.

Für die Erstellung des neuen M-DES-OSA Scores wurde die FMS erstmals als neues Bewertungsinstrument der intraoralen Einsehbarkeit angewandt. Es ist dabei gelungen, anhand dieser Bewertungsskala eine vierstufige Kategorisierung vorzunehmen. Dabei scheint die FMS unabhängiger von BMI und Fetteinlagerungen in Zunge und Rachenraum zu sein als die etablierten Verfahren Mallampati Index und Friedman Scale. Die FMS orientiert sich dennoch an den beiden genannten Messinstrumenten und ist insbesondere eine Adaption der Friedman Scale. Die Schweregradeinteilung des ursprünglichen DES-OSA Scores wurde für den neuen M-DES-OSA Score neu gegliedert: In einen Test zur Prädiktion eines $\text{AHI} \geq 30/\text{h}$ (schwere OSA), eines AHI von 5 bis 29,99/h (milde bis mittelschwere OSA) und eines $\text{AHI} < 5/\text{h}$ (keine OSA). Für alle Kategorien erreichte der Test eine statistische Signifikanz und in den ROC-Analysen zeigte sich eine positive Wahrscheinlichkeit für die richtige Zuordnung von Patienten durch den M-DES-OSA Score. Insbesondere die Vorhersage der schweren OSA gelang und konnte mit einer hohen Sensitivität und Spezifität von je 82% bestätigt werden. Auch der Ausschluss von OSA mittels M-DES-OSA Score erreichte eine Spezifität von 96%, was jedoch mit einer etwas geringeren Sensitivität von 62% einherging. Die hohe Spezifität sollte dennoch als gewichtiger bewertet werden, um möglichst keine falsch negativen Testergebnisse mit unerkannten OSA zuzulassen. Geschlechterunterschiede konnten in der Anwendung des M-DES-OSA Scores statistisch signifikant festgestellt werden. Für die männlichen Patienten gelang zuverlässiger als bei Frauen die Prädiktion der schweren OSA. Für Frauen zeigte sich eine gegenläufige Tendenz, denn in der Gruppe der weiblichen Studienteilnehmer gelang der Ausschluss von OSA besonders zufriedenstellend. Als Fazit kann daher zusammengefasst werden: Die Herausforderungen bestehen weiterhin in der Diagnostik der schweren OSA bei Frauen und im zuverlässigen Ausschluss von OSA bei Männern.

In der Validierungsgruppe konnte der M-DES-OSA Score bestätigt werden mit einer Sensitivität von 83% und einer Spezifität von 88% bei der Vorhersage der schweren OSA. Für die Vorhersage der milden bis mittelschweren OSA wurden eine Sensitivität von 78% und eine Spezifität von 83% erreicht. Der OSA-Ausschluss gelang in der Validierungsgruppe mit einer Sensitivität von 80% und einer Spezifität von 96%.

Neben Sensitivität und Spezifität wurden auch die positiven und negativen Vorhersagewerte sowie die Likelihood Ratios für jeden Test ermittelt. Zusammenfassend ergaben diese Analysen eine Überlegenheit des Scores für den Ausschluss von OSA, sowohl in der Analysegruppe als auch in der Validierungsgruppe. Dabei wurde eine LR+ von 13,66 (Analysegruppe) bis 18,2 (Validierungsgruppe) erreicht und eine LR- von 0,4 (Analysegruppe) bis 0,21 (Validierungsgruppe). Die positiven und negativen Vorhersagewerte für den Test zum Ausschluss von OSA ergaben 83% und 67% PPV sowie 88% und 98% NPV (erstgenannte sind jeweils die Ergebnisse der Analysegruppe). Der Test zur Vorhersage der schweren OSA erreicht in der Analysegruppe eine LR+ von 4,55 und eine LR- von 0,22 und kann damit allgemein als gut bewertet werden. Die Vorhersagewerte liegen bei 57% PPV und 94% NPV. In der Validierungsgruppe werden die Ergebnisse für den Test auf jeder Ebene übertroffen. Die Werte betragen für den Test zur Prädiktion der schweren OSA 6,9 (LR+), 0,2 (LR-), 79% (PPV) und 90% (NPV). Die Ergebnisse für den Test zur Erkennung der milden bis mittelschweren OSA betragen für die Analysegruppe zusammengefasst: 2,52 (LR+), 0,47 (LR-), 72% (PPV) und 68% (NPV). In der Validierungsgruppe erreicht der Test folgende Werte: 4,47 (LR+), 0,28 (LR-), 84% (PPV) und 76% (NPV).

Die Anwendung in einem Patientenkollektiv aus Taiwan offenbart die Grenzen des M-DES-OSA Scores in der Vorhersage einer OSA und des Schweregrades. Der Test konnte auf keiner Ebene (schwere OSA, milde bis mittelschwere OSA, Ausschluss OSA) ein positives Ergebnis erzielen und die Anwendung des Scores kommt in dieser Gruppe nahe an die absolute Ratewahrscheinlichkeit von 50%.

4.2. Stärken und Einschränkungen der Studie

Das Ziel dieser Arbeit, die Anpassung des DES-OSA Scores, erreichte sehr zufriedenstellende Ergebnisse in der Analysegruppe wie auch in der Validierungsgruppe. Die ROC-Statistik und die Berechnungen aus den Vierfeldertafeln (Sensitivität, Spezifität, negativer und positiver Vorhersagewert, Likelihood Ratio) sind vergleichbar mit vorherigen Screening-Methoden und Scores (99). Für den DES-OSA Score konnte auch eine Vereinfachung realisiert werden, denn sowohl Taillenumfang als auch die FMS sind in ihrer Durchführung etwas leichter und weniger

zeitintensiv als die Messung von DTC und die Bestimmung des modified Mallampati Index. Darüber hinaus konnte eine Reduktion auf rein objektivierbare Untersuchungsbefunde beibehalten werden, was ebenfalls ein gewichtiges Argument für die Fokussierung auf den DES-OSA Score gewesen ist.

Der kritischste Parameter für ein Testverfahren sind die populationsunabhängigen Likelihood Ratios. Hierbei stehen Werte von 10 (LR+) und 0,1 (LR-) für besonders gut geeignete Testverfahren. In der Berechnung der Likelihood Ratios sind die absoluten Zahlen der richtigen und falschen positiven wie negativen Ergebnisse nicht mehr enthalten, sondern lediglich die Sensitivität und die Spezifität des Tests. Dadurch wird eine Unabhängigkeit von den jeweils vorliegenden Test-Kohorten erzielt und nur durch Veränderung der Cut-offs in einem Score ändert sich entsprechend die dazugehörige Likelihood-Ratio. Im Vergleich mit den Scores STOP-Bang, OSA-50 und DES-OSA erreicht der M-DES-OSA Score gute Werte für die Likelihood Ratios (99). Der ursprüngliche DES-OSA Score zeigt in dieser Vergleichsstudie eine deutliche Überlegenheit gegenüber STOP-Bang und OSA-50. Dieser Vorteil bleibt auch für die Likelihood-Ratios des M-DES-OSA Scores in dieser Arbeit bestehen. Zu beachten ist allerdings, dass für die Modifikation des DES-OSA Scores die Aufteilung in die drei Kategorien (keine OSA, milde bis mittelschwere OSA und schwere OSA) nicht dieselbe ist wie in der Vergleichsstudie. Dennoch sprechen die Ergebnisse insgesamt für ein gelungenes Testverfahren durch den M-DES-OSA Score zur Prädiktion der Schweregrade von OSA.

Für das rein auf morphologischen Kriterien basierte Model von Kushida, Efron und Guilleminault finden sich keine Vergleichswerte im Bezug auf Likelihood Ratios. Von den Autoren wurden für Sensitivität (97,6%) und Spezifität (100%) sehr überzeugende Werte angegeben (96) und die Nützlichkeit des Verfahrens konnte unabhängig davon bestätigt werden (111). Es gelang bisher allerdings nicht, anhand dieses Models eine Risikoevaluation nach OSA-Schweregraden vorzunehmen (112), was neben der aufwendigen Erhebung der Daten womöglich die noch immer geringe Bedeutung des Models in der Praxis erklärt.

Die Ergebnisse der vorliegenden Studie müssen im Hinblick auf folgende Einschränkungen betrachtet werden: Die Teilnehmer wurden alle in einem Umfeld mit höherer Prävalenz von OSA rekrutiert. Diese Situation kann zwar durchaus vergleichbar sein mit der hausärztlichen Praxis, in der auch nach einer automatischen Präselektion (hohe Anzahl an Patienten mit komplexen Beschwerden wie Hypertonie oder Fatigue) die Verdachtsdiagnose OSA getätigt wird. Dennoch kann eine höhere Prävalenz von OSA im Patientenkollektiv im Vergleich zur Allgemeinheit einen Einfluss auf die Testergebnisse bewirken und soll daher als Einschränkung genannt werden. Weiterhin wurden die Werte für Größe und Gewicht von Patientinnen und Patienten angegeben

und nur im Zweifel nachgemessen. Das könnte eine Fehlerquelle darstellen oder zumindest die Genauigkeit der Aussagen beeinflussen.

Für die erstmalige Anwendung der FMS in dieser Arbeit gilt, dass die Beurteilung der Fotos von Untersucher zu Untersucher stets individuell verschieden sein kann. Auf Erfahrungswerte diesbezüglich konnte in dieser Arbeit nicht zurückgegriffen werden, sodass hierbei die Methode selbst noch einer externen Validierung bedarf. Wenn auch die FMS in der vorliegenden Studie zufriedenstellende Ergebnisse liefern konnte, so kann bei einer Teilnehmerzahl von 150 Patienten in der Analysegruppe und 50 Patienten in der Validierungsgruppe keine allumfassende Aussage über ihre eventuell zukünftige Anwendung gemacht werden.

Bei den statistischen Methoden soll bedacht werden, dass bei der Vergabe der Grenzwerte für das Alter bei Frauen und den Taillenumfang bei beiden Geschlechtern auf die exakte Berechnung verzichtet worden ist, aus forschungsökonomischen Gründen. Hier ist lediglich eine Anpassung des DES-OSA Scores vorgenommen worden, weshalb auch der neue Score nicht umbenannt worden ist. Die gewählten Grenzwerte für die Punktzahlen wurden indes durch die ROC-Analysen als nützlich bestätigt und es zeigten sich analoge Werte zur Vorlage im DES-OSA Score, sodass hier insgesamt die durchgeführte Anpassung der Grenzwerte für Taillenumfang und Alter entsprechend gelungen sein müssen.

Insgesamt wird in der Debatte um Risikoscores für OSA die Schwierigkeit und Komplexität deutlich, wenn es um die Bewertung und die Vergleichbarkeit der einzelnen Verfahren geht. Letztendlich sind für die Wahl eines passenden Scores unterschiedliche Kriterien wichtig, wie beispielsweise Praktikabilität, Evidenz und Erfahrungswerte, Verfügbarkeit von Variablen und Angaben des Patienten. Screeningmethoden wie der M-DES-OSA Score sollen in der Primärversorgung helfen, den Schweregrad für eine OSA präklinisch einzuschätzen und je nach Ergebnis die Patienten für eine weitere OSA-Diagnostik wie die ambulante PG zu empfehlen. Die schnelle und einfache Durchführung des M-DES-OSA Scores in der Hausarztpraxis beispielsweise kann ein erster Schritt sein zur Priorisierung der Patienten für die anschließende Schlafdiagnostik. Jedoch ist für den ebenfalls erst kürzlich publizierten DES-OSA Score die Menge an verfügbarer Literatur noch sehr gering. Weitere Untersuchungen dieses Scores und auch der hier durchgeführten Modifikation sind nötig, um deren Stellenwert in der OSA-Diagnostik zu bewerten.

4.3. Offene Forschungsfragen

Es ergeben sich zahlreiche offene Forschungsfragen unmittelbar aus dieser Arbeit heraus und auch solche, die über das Thema der Arbeit hinausgehen. Zu diesen zählen: die allgemeine Eignung der FMS und der Einfluss des Alters auf einen höheren AHI bei Männern; beziehungsweise, ob das Alter tatsächlich besonders bei Frauen ein Risiko für OSA birgt und somit nur bei Patientinnen eine Prädiktion von Schlafapnoe zulässt.

Replikationsstudien müssten durchgeführt werden, um die Validität der FMS und des M-DES-OA Scores zu bewerten.

Die Abhängigkeit der Ergebnisse von der ethnischen Zugehörigkeit der Probanden verlangt weitere Analysen, um die möglichen Ursachen dieser ethnischen Unterschiede zu erklären. Detaillierte Berechnungen zur ethnischen Verschiedenheit der Kollektive sollten in dieser Arbeit nicht erfolgen, sie könnten jedoch im Hinblick auf den dargelegten Forschungsansatz aufschlussreich sein.

Es lassen sich darüber hinaus verschiedene Teilaspekte abgrenzen, für die es jeweils weitere Hypothesen zu erforschen gibt. Dies betrifft vor allem die Pathophysiologie von OSA und deren Diagnostik in der Zukunft.

4.4. Fragen zur Pathophysiologie von OSA

In der Einleitung wurde in Grundzügen das Modell besprochen, wonach die oberen Atemwege vergleichbar sind mit einem Rohr, das kollabierende Anteile aufweist. Dabei müssen die Muskeln im Naso- und Oropharynx den Kräften eines subatmosphärischen Drucks standhalten, der physiologisch bei Inspiration in den Atemwegen entsteht. Dabei ist noch nicht vollständig geklärt, zu welchen Anteilen welche Muskeln an der Offenhaltung der Atemwege beteiligt sind. Es ist dabei von einer sogenannten „balance of forces“ die Rede (113). Auch die Stellung des Halses und die Körperposition allgemein haben einen Einfluss auf die Obstruktion der Atemwege (114). Hinzu kommt, dass der Pcrit individuell verschieden ist und somit Personen mit einem Pcrit nahe dem atmosphärischen Druck für eine höhere Kollapsneigung prädisponiert (115). Schließlich bezeichnet der Pcrit den Schwellenwert, bei dem die Kräfte zur Offenhaltung der Atemwege aus dem Gleichgewicht kommen – mit der Gefahr einer Hypoventilation oder gar Obstruktion. Bezüglich der Muskulatur wird am häufigsten der M. genioglossus (GG) mit der Pathophysiologie von OSA in Verbindung gebracht. Der GG wird vom N. hypoglossus motorisch angesteuert und ist zuständig für die Position der Zunge, die im Schlaf oder bei bewusstlosen Personen eine kritische Verlegung im Oropharynx verursachen kann. Die Aktivität des GG steigt bei

subatmosphärischen Druckverhältnissen in den Atemwegen an, jedoch sind diese Schutzreflexe im Schlaf schwächer als im Wachzustand. Zusätzlich ist die Stärke der Aktivität von Individuum zu Individuum unterschiedlich, sozusagen für jeden Menschen charakteristisch und über längere Zeit konstant (116). Diese individuelle Vulnerabilität für OSA könnte eine Erklärung dafür sein, dass alleine anthropometrische Messungen für die Erstellung von Risikoprofilen oft nicht ausreichen. Durch das wachsende Bewusstsein für OSA und die Kenntnisse über betroffene Personen in der eigenen Familie wird die zukünftige Diagnostik in dieser Hinsicht erleichtert. Vollständige Klärung der interindividuellen Vorbelastung wie auch die verstärkte Prädisposition von bestimmten Ethnien für OSA können jedoch nur genetische Untersuchungen liefern. Neben der individuellen Prädisposition wird die Aktivität des GG zusätzlich vermindert durch vorbestehende arterielle Hypertonie, da unter anderem über Barorezeptoren die Ansteuerung des N. Hypoglossus vermindert wird (117). Dies wirft die Frage auf, inwiefern die arterielle Hypertonie als Risikofaktor und nicht bloß als Folge für die Entstehung von OSA bewertet werden muss.

4.5. Fragen zur Diagnostik von OSA

Für die Diagnostik ist der oben beschriebene Kausalzusammenhang von arterieller Hypertonie und der Entstehung von OSA interessant. Schwierig ist allerdings, dass nicht immer zweifelsfrei feststeht, ob die Hypertonie zuerst aufgetreten ist oder sekundär als Folge einer langsamen Entwicklung vom Schnarcher zum OSA-Patienten. Hinweise auf die Pathogenese von OSA durch Hypertonie ergeben sich (zusätzlich zu den oben erwähnten Auswirkungen auf die Aktivität des N. hypoglossus) aus der Messung der nächtlichen Flüssigkeitsverschiebung aus den unteren Extremitäten nach zentral und insbesondere in den Halsbereich. Bei Hypertensiven hat die nächtliche Akkumulation von Flüssigkeit in Hals und Nacken eine größere Auswirkung auf die Kollapsneigung und den Durchmesser der Atemwege als bei nicht hypertensiven Patienten (118). Gerade bei therapieresistenter Hypertonie, definiert als bestehende Hypertonie unter Dreifachmedikation mit mindestens einem Diuretikum, ist der Zusammenhang von hohem AHI und nächtlicher Flüssigkeitsverteilung aus den Beinen in den Halsbereich signifikant. Eine Studie dazu beziffert den Anstieg des AHI bei Patienten mit therapieresistenter Hypertonie von 18 auf 43 pro Stunde im Zusammenhang mit einem Abfluss von Flüssigkeit aus den Beinen von 700 statt 350 ml in der Nacht. Hinzu kommt, dass der Halsumfang nachts um 50% zunimmt im Vergleich zu Patienten mit kontrollierter Hypertonie (119). Dieser Pathomechanismus konnte in einer weiteren Untersuchung auch bei nicht übergewichtigen Patienten bestätigt werden, sowohl die nächtliche Flüssigkeitsverschiebung als auch die Zunahme des Halsumfanges waren dabei

unabhängig vom Körpergewicht (120). Für die Diagnostik könnten diese Variablen durchaus hilfreich sein, zumal der Halsumfang allein gerade ein Drittel der Variabilität des AHI erklären kann (121). Der in der Einleitung dargestellte sleep apnea clinical score (SACS) kombiniert beispielsweise Faktoren aus der Krankheitsgeschichte der Patienten (Hypertonie) mit anthropometrischen Messungen (Halsumfang) und der Anamnese und Fremdanamnese (Schnarchen, Atemaussetzer, Schnaufen). Damit erreicht dieses Verfahren sehr gute Ergebnisse hinsichtlich SPE (91,3%), PPV (95,2%) und LR+ (5,6). Die Zahlen beziehen sich auf die Vorhersage eines AHI $\geq 5/h$ und sprechen insgesamt für eine hohe Erkennungswahrscheinlichkeit einer OSA durch die Kombination dieser Risikofaktoren. Im Vergleich zur ESS, dem BQ, dem STOP-Bang und dem OSA50 zeigt der SACS für die genannten statistischen Parameter eine eindeutige Überlegenheit. Hier muss allerdings wieder auf eine entsprechend geringere SEN (48,8%), einen schwächeren NPV (33,3%) und eine LR- von 0,6 hingewiesen werden (98).

Die hier präsentierten Ergebnisse weisen deutlich darauf hin, dass eine Kombination von Faktoren notwendig ist, um sowohl das Risiko als auch den Schweregrad von OSA vorauszusagen. In Ansätzen wurde dabei auf einige Problemfelder hingewiesen, die weiterer Klärung bedürfen. In der Literatur sind die in dieser Arbeit gefundenen geschlechterspezifischen Unterschiede von Schlafapnoe zwar oft bestätigt (122, 123), jedoch ist bisher noch keine eindeutige Konsequenz daraus für die Diagnostik beschrieben worden. In einer Studie von Basoglu und Tasbakan (108) wurden von 2006 bis 2015 die Daten von 2052 männlichen und 775 weiblichen OSA-Patienten untersucht und es konnten einige wichtige Unterschiede im Bezug auf OSA festgestellt werden: Frauen berichteten häufiger über Symptome einer Insomnie, z.B. längere Schlaflatenz und auch über frühes Erwachen, was als Zeichen einer Depression missverstanden werden kann. Zusätzlich werden von Frauen komplexere Beschwerden angegeben, wie frühmorgendliche Kopfschmerzen, Fatigue, Stimmungsschwankungen, Gedächtnisstörungen und nächtlicher Reflux. Zwar leiden Frauen häufiger als Männer zusätzlich an einer Insomnie, jedoch sollte man diese Unterschiede der Symptomatik beachten, denn schätzungsweise 93% der Frauen mit moderater bis schwerer OSA werden klinisch nicht diagnostiziert (6). Als wichtige Erkenntnis gilt mittlerweile, dass Frauen nach der Menopause häufiger an OSA erkranken und dass sich die Unterschiede im Bezug auf die Höhe des AHI von Männern und Frauen im Alter verringern. Als Altersgrenze für den Anstieg des AHI gerade bei Frauen wird in der Studie von Basoglu und Tasbakan 60 Jahre genannt (108). In deren Studie waren OSA-Patientinnen älter und stärker übergewichtig als Männer und die Autoren empfehlen daher bei übergewichtigen Frauen in höherem Alter eine verschärfte Achtsamkeit bei der Diagnostik von OSA, unabhängig von der Symptomatik.

Auch in der vorliegenden Arbeit gestaltete sich die Diagnostik der schweren OSA bei Frauen und der Ausschluss von OSA bei Männern als schwierig und es bleibt offen, ob nicht sogar für beide Geschlechter ein jeweils separater Risikoscore effizienter sein könnte.

Eine andere Herausforderung für die Diagnostik ist das Bewerten von OSA-Symptomen, die allerdings selten spezifisch sind. In vielen etablierten Scores sind Angaben zur Symptomatik wesentlich und gewichtig. Neben den geschlechtsbezogenen Unterschieden, dass beispielsweise Männer eher über Schnarchen und Apnoen berichten als Frauen (41), ist auch die Schwere der Erkrankung nicht einfach messbar. Zwar versuchen Skalen wie die ESS einen Schweregrad hinsichtlich der Symptomatik zu erfassen, doch sind diese Angaben individuell höchst unterschiedlich und korrelieren nicht immer mit einem höheren AHI. Auf die Problematik der Beschwerdeangaben in den verschiedenen Scores wurde bereits in der Einleitung ausführlicher eingegangen.

Die in Abschnitt 3.2 beschriebenen Ausreißer mit abnormal hohen Werten für den AHI werfen die Frage auf, wonach sich die Schwere einer OSA bemisst. Ist es tatsächlich die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde oder doch deren Dauer? Die Länge der Apnoen bestimmt beispielsweise die damit verbundene Sauerstoffentsättigung und konsekutiv auch Hypoxämie und Hyperkapnie, was die Stresssituation für den Körper verstärkt.

So ist es nachweislich nicht der AHI, der mit einem erhöhten HbA1c einhergeht, sondern das Ausmaß der Hypoxie im Blut. Das bedeutet, dass die Verschlechterung eines Diabetes Typ 2 bei Vorliegen einer OSA mehr durch den Sättigungsabfall im Schlaf beeinflusst wird als durch die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde (124).

Die prozentuale Abweichung der höchsten und tiefsten Werte für die Herzfrequenz hängt ebenso von der Dauer der Apnoephasen ab wie auch der arterielle Blutdruck und der zerebrale Blutfluss. Alle bedingen insgesamt die Entstehung von kardiovaskulären Folgeerkrankungen wie zum Beispiel Schlaganfall. (125, 126).

Allgemeiner ließ sich auch feststellen, dass die OSA-assoziierte Verschlechterung der Lebensqualität nicht durch den AHI bestimmt wird (127).

Ein Vorschlag von Ärzten der medizinischen Fakultät der Universität Teheran lautet diesbezüglich: Für eine bessere Evaluation der Auswirkungen von OSA würde möglicherweise ein neuer Index nützlich sein, der sowohl den AHI als auch die Länge der einzelnen Events berücksichtigt. Eine Kombination der beiden Einflussfaktoren könnte akkurater sein als der AHI alleine (128).

Die Diskussion über die Bedeutung oder zumindest die Aussagestärke des AHI muss angesichts dieser Ergebnisse geführt werden. Auch in dieser Arbeit waren bei zwei Ausreißern

kardiovaskuläre Erkrankungen bekannt, die möglicherweise die extrem hohen Werte für den AHI verursacht haben. Damit ließe sich nicht zweifelsfrei die Schwere der OSA bewerten. Es bleibt abzuwarten, welche Alternativen in Zukunft für diese Beurteilung vorgebracht werden und Bedeutung erlangen in der wissenschaftlichen und ärztlichen Praxis.

Letztendlich muss bei vielen Risikoscores für Schlafapnoe nicht nur der bereits eingangs erwähnte Kompromiss von Sensitivität und Spezifität gemacht werden, sondern auch die Frage nach der Praktikabilität gestellt werden. Ein Risikoscore wird insofern nie perfekt sein können, weil dabei auch stets die statistischen Methoden einer Studie eine Rolle spielen. Häufig sind logistische Regressionsmodelle mit einer Verkettung von Variablen und Risikofaktoren in einer Formel mit entsprechenden Multiplikatoren angewandt worden, um den AHI zu berechnen (129, 130). Es ist stets fraglich, ob diese komplexen Rechnungen und Modelle auf weite Bevölkerungsgruppen übertragbar sein können.

Inwiefern abseits der analogen Risikoevaluation durch anthropometrische Messungen die Fortschritte in der Technik neue, effektive und kostengünstige Messungen ermöglichen, bleibt eine spannende Frage. Die wachsende Zahl an Betroffenen stellt eine Herausforderung in der Diagnostik dar, wobei es schließlich auch um die Frage der Finanzierbarkeit gehen wird. Die Bemühungen, den Zuwachs an technischen Möglichkeiten auf die Diagnostik von OSA zu übertragen, sind aktueller denn je. Wie diese Möglichkeiten aussehen werden und welche Messwerte in Zukunft (zusätzlich) erhoben werden können, bleibt abzuwarten.

4.6. Fazit

Die hohe und steigende Prävalenz von OSA wird diagnostisch, ökonomisch und gesellschaftlich zur Herausforderung. Nicht erholsamer Schlaf hat vielerlei Konsequenzen für unsere Gesundheit: Hypertonie, Diabetes mellitus und Hyperlipidämie sind Beispiele für Erkrankungen, die durch OSA direkt hervorgerufen werden und sie damit in den Teufelskreis der kardiovaskulären Erkrankungen eingliedern. Herzinfarkt und Schlaganfall können sich in Folge anschließen und tödlich enden. Die Mortalität für Patienten mit OSA ist erhöht.

Die Anforderungen des Berufs und des sozialen Umfeldes an jeden Einzelnen ist hoch und für die Betroffenen ist eine zügige und zielgerichtete Therapie von OSA wichtig, um leistungsfähig zu bleiben und noch wichtiger, um keine Lebensqualität zu verlieren.

Angesichts der Masse an vorstelligen Patienten scheint die individuelle Risikoevaluation schwierig und zeitintensiv, und über die Wahl einer geeigneten Methode wird weiterhin gestritten werden. Das vorgestellte Verfahren zur Risikobewertung für OSA zeigt die Stärken und

Schwächen einer präklinischen Analyse, die ohne jedwede technischen Hilfsmittel zu einer schnellen und zuverlässigen Einschätzung des Patientenrisikos führen soll. Als Hauptaussagen können zusammengefasst werden: Der weiterentwickelte DES-OSA Score kann nach Modifikation zweier Variablen und der Hinzunahme des Alters der Frauen zur Risikoeinschätzung für OSA eingesetzt werden. In allen drei Teilbereichen kann das neue Verfahren, der M-DES-OSA Score, statistisch als nützlich bestätigt werden, wobei die Anwendung des Scores für Männer und Frauen Unterschiede zeigt. Die schwere OSA lässt sich demnach bei Frauen schwieriger vorhersehen als bei Männern, wo eher der Ausschluss von OSA eine Herausforderung darstellt. Die Anwendung des M-DES-OSA Scores in einer anderen ethnischen Gruppe aus Taiwan zeigte in jeder der drei OSA-Kategorien (schwere OSA, milde bis mittelschwere OSA, Ausschluss von OSA) keine zufriedenstellenden Resultate. Eine stärkere Fokussierung auf Subgruppen in der OSA-Diagnostik könnte eine Schlussfolgerung dieser Ergebnisse sein und entsprechend die Entwicklung verschiedener Risiko-Scores für jede Gruppe notwendig machen.

Die kontinuierlichen Fortschritte in der ambulanten OSA-Messtechnik müssen stets im Hinblick auf die eingangs erwähnte Masse der zu erwartenden Patienten bewertet werden. Das heißt, dass auch bei einer wachsenden Verfügbarkeit der ambulanten PG die Notwendigkeit einer rein klinischen Vorselektion der Patienten bestehen bleiben kann. Insofern wird auch die Suche nach Scores auf rein klinischer Basis in Zukunft weitergehen und parallel die bis dahin voranschreitende Technik in der Effizienzsteigerung der OSA-Diagnostik unterstützen.

5. Literaturverzeichnis

1. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
2. Park JG, Ramar K, Olson EJ. Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc*. 2011;86(6):549-54.
3. Oldenburg O, Arzt M, Bitter T, Bonnemeier H, Edelmann F, Fietze I, Podszus T, Schäfer T, Schöbel C, Skobel E, Skowasch D, Penzel T, Nienaber C. Positionspapier „Schlafmedizin in der Kardiologie“. *Der Kardiologe*. 2015;9(2):140-58.
4. Teschler H, Randerath W. Sleep-related breathing disorders - historical development, current status, future prospects. *Pneumologie*. 2010;64(9):583-9.
5. 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(17):1230-5.
6. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20(9):705-6.
7. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
8. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra 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):310-8.
9. Weinreich G, Wessendorf TE, Erdmann T, Moebus S, Dragano N, Lehmann N, Stang A, Roggenbuck U, Bauer M, Jockel KH, Erbel R, Teschler H, Mohlenkamp. Association of obstructive sleep apnoea with subclinical coronary atherosclerosis. *Atherosclerosis*. 2013;231(2):191-7.
10. Ewert R, Ittermann T, Bollmann T, Spielhagen T, Dorr M, Schäper C, Warnke C, Obst A, Friedrich N, Felix SB, Markus MRP, Piontek M, Penzel T, Fietze I, Glos M, Stubbe B, Desole S, Kaczmarek S, Schmitd CO, Völzke H, Gläser S. Lung Health Data of the Study of Health in Pomerania - a Review of Samples, Methods and First Results. *Pneumologie*. 2017;71(1):17-35.
11. Völzke H. Study of Health in Pomerania (SHIP). Concept, design and selected results. *Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz*. 2012;55(6-7):790-4.
12. Stubbe B PT, Fietze I, Obst A, Garcia C, Zimmermann S, Diecker B, Glos M, Schmidt CO, Lau K, Piontek M, Hegenscheid K, Dober J, Berger K, Szentkiralyi A, Felix SB, Schäper C, Gläser S, Völzke H, Ewert R. Polysomnography in a Large Population Based Study - the Study of Health in Pomerania Protocol. *Journal of Sleep Disorders and Management*. 2016;2(1):2:010.

- 13.** Laharnar N, Obst A, Garcia C, Glos M, Zimmermann S, Stubbe B, Ewert R, Völzke H, Penzel T, Fietze I. Obstruktive Schlafapnoe in einer deutschen Population mit Geschlechterunterschieden bezüglich Assoziationen zu Risikofaktoren und Klinischen Variablen – Ergebnisse der Studie SHIP-TREND. *Pneumologie*. 2017;71(Abtract):237-8.
- 14.** Mary SM, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, Lam WK. A Community Study of Sleep- Disordered Breathing in Middle-aged Chinese Men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.
- 15.** Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *Journal of thoracic disease*. 2015;7(8):1311-22.
- 16.** Arnardottir ES, Bjornsdottir E, Olafsdottir KA, Benediktsdottir B, Gislason T. Obstructive sleep apnoea in the general population: highly prevalent but minimal symptoms. *Eur Respir J*. 2016;47(1):194-202.
- 17.** Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper Airway Collapsibility in Snorers and in Patients with Obstructive Hypopnea and Apnea. *The American review of respiratory disease*. 1991;143:1300-3.
- 18.** Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep. 2: pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(2):159-63.
- 19.** Gopalakrishnan P, Tak T. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Cardiology in review*. 2011;19(6):279-90.
- 20.** Smith RP, Veale D, Pepin JL, Levy PA. Obstructive sleep apnoea and the autonomic nervous system. *Sleep medicine reviews*. 1998;2(2):69-92.
- 21.** Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-48.
- 22.** Degache F, Sforza E, Dauphinot V, Celle S, Garcin A, Collet P, Pichot V, Barthelemy JC, Roche F. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep*. 2013;36(4):501-7.
- 23.** Stadler DL, McEvoy RD, Sprecher KE, Thomson KJ, Ryan MK, Thompson CC, Catcheside PG. Abdominal compression increases upper airway collapsibility during sleep in obese male obstructive sleep apnea patients. *Sleep*. 2009;32(12):1579-87.
- 24.** Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama*. 2000;284(23):3015-21.
- 25.** Sakakibara H, Tong M, Matsushita K, Hirata M, Konishi Y, Suetsugu S. Cephalometric abnormalities in non-obese and obese patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1999;13(2):403-10.
- 26.** Tangugsorn V, Skatvedt O, Krogstad O, Lyberg T. Obstructive sleep apnoea: a cephalometric study. Part I. Cervico-craniofacial skeletal morphology. *European journal of orthodontics*. 1995;17(1):45-56.

27. Sutherland K, Lee RW, Cistulli PA. Obesity and craniofacial structure as risk factors for obstructive sleep apnoea: impact of ethnicity. *Respirology*. 2012;17(2):213-22.
28. 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. *Anesth Analg*. 2017;124(1):179-91.
29. Kent BD, Ryan S, McNicholas WT. The genetics of obstructive sleep apnoea. *Current opinion in pulmonary medicine*. 2010;16(6):536-42.
30. Friedman M, Bliznikas D, Klein M, Duggal P, Somenek M, Joseph NJ. Comparison of the incidences of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in African-Americans versus Caucasian-Americans. *Otolaryngology – head and neck surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2006;134(4):545-50.
31. Meetze K, Gillespie MB, Lee FS. Obstructive sleep apnea: a comparison of black and white subjects. *The Laryngoscope*. 2002;112(7 Pt 1):1271-4.
32. Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2005;9(6):419-36.
33. Qaseem A, Dallas P, Owens DK, Starkey M, Holty JE, Shekelle P. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Annals of internal medicine*. 2014;161(3):210-20.
34. Albuquerque FN, Calvin AD, Sert Kuniyoshi FH, Konecny T, Lopez-Jimenez F, Pressman GS, Kara T, Friedman P, Ammash N, Somers VK, Caples SM. Sleep-disordered breathing and excessive daytime sleepiness in patients with atrial fibrillation. *Chest*. 2012;141(4):967-73.
35. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Archives of internal medicine*. 2006;166(16):1716-22.
36. Bitter T, Westerheide N, Hossain SM, Prinz C, Horstkotte D, Oldenburg O. Symptoms of sleep apnoea in chronic heart failure – results from a prospective cohort study in 1,500 patients. *Sleep Breath*. 2012;16(3):781-91.
37. Capodanno D, Cumbo M, Marchese A, Salemi A, Quartarone L, Benvenuto E, Santonoceto L, Galseran C, Distefano SM, Calvi V, Tamburino C. Daytime sleepiness does not predict sleep apnoea in patients with coronary artery disease. *International journal of cardiology*. 2011;151(2):248-50.
38. Kicinski P, Przybylska-Kuc SM, Tatara K, Dybala A, Zakrzewski M, Myslinski W, Mosiewicz J, Jaroszynski AJ. Reliability of the Epworth Sleepiness Scale and the Berlin Questionnaire for screening obstructive sleep apnea syndrome in the context of the examination of candidates for drivers. *Medycyna pracy*. 2016;67(6):721-8.
39. Pataka A, Daskalopoulou E, Kalamaras G, Fekete Passa K, Argyropoulou P. Evaluation of five different questionnaires for assessing sleep apnea syndrome in a sleep clinic. *Sleep Med*. 2014;15(7):776-81.

40. Teferra RA, Grant BJ, Mindel JW, Siddiqi TA, Iftikhar IH, Ajaz F, Aliling JP, Kahn MS, Hoffmann SP, Magalang UJ. Cost minimization using an artificial neural network sleep apnea prediction tool for sleep studies. *Annals of the American Thoracic Society*. 2014;11(7):1064-74.
41. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2005;28(3):309-14.
42. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P. Gender-related differences in symptoms of patients with suspected breathing disorders in sleep: a clinical population study using the sleep disorders questionnaire. *Sleep*. 2007;30(3):312-9.
43. Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, Sood R, Hanson AC, Loehrer LL, Sood A. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gender medicine*. 2007;4(4):329-38.
44. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(2):453-60.
45. Morselli LL, Guyon A, Spiegel K. Sleep and metabolic function. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2012;463(1):139-60.
46. Van Cauter E, Spiegel K, Tasali E, Leproult R. Metabolic consequences of sleep and sleep loss. *Sleep Med*. 2008;9 Suppl 1:23-8.
47. Wisor JP. A metabolic-transcriptional network links sleep and cellular energetics in the brain. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2012;463(1):15-22.
48. Mackiewicz M, Naidoo N, Zimmerman JE, Pack AI. Molecular mechanisms of sleep and wakefulness. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2008;1129:335-49.
49. Rasch B, Born J. About sleep's role in memory. *Physiological reviews*. 2013;93(2):681-766.
50. Ribeiro S. Sleep and plasticity. *Pflugers Archiv: European journal of physiology*. 2012;463(1):111-20.
51. Miller G. Neuroscience. Sleeping to reset overstimulated synapses. *Science*. 2009;324(5923):22.
52. Gomez-Gonzalez B, Dominguez-Salazar E, Hurtado-Alvarado G, Esqueda-Leon E, Santana-Miranda R, Rojas-Zamorano JA, Velazques-Moctezuma J. Role of sleep in the regulation of the immune system and the pituitary hormones. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2012;1261:97-106.
53. Silvani A, Grimaldi D, Vandi S, Barletta G, Vetrugno R, Provini F, Pierangeli G, Berteotti C, Montagna P, Zoccoli G, Cortelli P. Sleep-dependent changes in the coupling between heart period and blood pressure in human subjects. *American journal of physiology Regulatory, integrative and comparative physiology*. 2008;294(5):R1686-92.
54. Trinder J, Kleiman J, Carrington M, Smith S, Breen S, Tan N, Kim Y. Autonomic activity during human sleep as a function of time and sleep stage. *Journal of sleep research*. 2001;10(4):253-64.

- 55.** Hermida RC, Ayala DE, Mojon A, Fernandez JR. Decreasing sleep-time blood pressure determined by ambulatory monitoring reduces cardiovascular risk. *J Am Coll Cardiol.* 2011;58(11):1165-73.
- 56.** Schäfer T, Schläfke ME. Zusammenspiel von Schlaf und Atmung: Untersuchungen zur Atmungsregulation im Schlaf. *Somnologie - Zeitschrift für Schlafforschung und Schlafmedizin.* 1997;1(1):21-6.
- 57.** Hutchison IC, Rathore S. The role of REM sleep theta activity in emotional memory. *Frontiers in psychology.* 2015;6: Artikel 1439.
- 58.** 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: Artikel 460.
- 59.** Peever J, Fuller PM. Neuroscience: A Distributed Neural Network Controls REM Sleep. *Current biology.* 2016;26(1):34-5.
- 60.** Juniper M, Hack MA, George CF, Davies RJ, Stradling JR. Steering simulation performance in patients with obstructive sleep apnoea and matched control subjects. *Eur Respir J.* 2000;15(3):590-5.
- 61.** Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor für stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2034-41.
- 62.** Lacruz ME, Schmidt-Pokrzywniak A, Dragano N, Moebus S, Deutrich SE, Mohlenkamp S, Schmermund A, Kaelsch H, Erbel R, Stang A. Depressive symptoms, life satisfaction and prevalence of sleep disturbances in the general population of Germany: results from the Heinz Nixdorf Recall study. *BMJ Open.* 2016;6(1):e007919.
- 63.** Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J.* 2005;25(3):514-20.
- 64.** Calhoun DA, Jones D, Textor S, Goff DC, Murphy TP, Toto RD, White A, Cushman WC, White W, Sica D, Ferdinand K, Giles TD, Falkner B, Carey RM. Resistant hypertension: diagnosis, evaluation, and treatment: a scientific statement from the American Heart Association Professional Education Committee of the Council for High Blood Pressure Research. *Circulation.* 2008;117(25):e510-26.
- 65.** Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, Zanchetti A, Bohm M, Christiaens T, Cifkova R, De Backer G, Dominiczak A, Galderisi M, Grobde DE, Jaarsma T, Kirchhof P, Kjeldsen SE, Laurent S, Manolis AJ, Nilsson PM, Ruilope LM, Schmieder RE, Sirnes PA, Sleight P, Viigimaa M, Waeber B, Zannad F. 2013 ESH/ESC Practice Guidelines for the Management of Arterial Hypertension. *Blood pressure.* 2014;23(1):3-16.
- 66.** Gurubhagavatula I, Fields BG, Morales CR, Hurley S, Pien GW, Wick LC, Staley BA, Townsend RR, Maislin G. Screening for severe obstructive sleep apnea syndrome in hypertensive outpatients. *Journal of clinical hypertension.* 2013;15(4):279-88.
- 67.** Romero-Corral A, Somers VK, Pellikka PA, Olson EJ, Bailey KR, Korinek J, Orban M, Sierra-Johnson J, Kato M, Amin RS, Lopez-Jimenez. Decreased right and left ventricular myocardial performance in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132(6):1863-70.

- 68.** Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, Celermajer D, Denton C, Ghofrani A, Gomez Sanchez MA, Krishna Kumar R, Landzberg M, Machado RF, Olschewski H, Robbins IM, Souza R. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 Suppl):D34-41.
- 69.** Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, Amodeo C, Bortolotto LA, Krieger EM, Bradley TD, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension.* 2011;58(5):811-7.
- 70.** Iftikhar IH, Valentine CW, Bittencourt LR, Cohen DL, Fedson AC, Gislason T, Penzel T, Phillips CL, Yu-sheng L, Pack A, Magalang UJ. Effects of continuous positive airway pressure on blood pressure in patients with resistant hypertension and obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Journal of hypertension.* 2014;32(12):2341-50.
- 71.** Minai OA, Ricaurte B, Kaw R, Hammel J, Mansour M, McCarthy K, Golish JA, Stoller JK. Frequency and impact of pulmonary hypertension in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The American journal of cardiology.* 2009;104(9):1300-6.
- 72.** Peng YH, Liao WC, Chung WS, Muo CH, Chu CC, Liu CJ, Kao CH. Association between obstructive sleep apnea and deep vein thrombosis/pulmonary embolism: a population-based retrospective cohort study. *Thrombosis research.* 2014;134(2):340-5.
- 73.** Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *The American journal of cardiology.* 1983;52(5):490-4.
- 74.** Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173(8):910-6.
- 75.** Bassetti CL. Sleep and stroke. *Seminars in neurology.* 2005;25(1):19-32.
- 76.** Partinen M, Jamieson A, Guilleminault C. Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. *Mortality.* *Chest.* 1988;94(6):1200-4.
- 77.** Dimitri H, Ng M, Brooks AG, Kuklik P, Stiles MK, Lau DH, Antic N, Thornton A, Saint DA, McEvoy D, Antic R, Kalman JM, Sanders P. Atrial remodeling in obstructive sleep apnea: implications for atrial fibrillation. *Heart rhythm.* 2012;9(3):321-7.
- 78.** Karkinski D, Georgievski O, Dzekova-Vidimliski P, Milenkovic T, Dokic D. Obstructive Sleep Apnea and Lipid Abnormalities. *Open access Macedonian journal of medical sciences.* 2017;5(1):19-22.
- 79.** Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, Racineux JL. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 2003;22(1):156-60.
- 80.** Hung J, Whitford EG, Parsons RW, Hillman DR. Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men. *Lancet.* 1990;336(8710):261-4.

- 81.** Farooqui FA, Sharma SK, Kumar A, Soneja M, Mani K, Radhakrishnan R, Farooqui N. Endothelial function and carotid intima media thickness in obstructive sleep apnea without comorbidity. *Sleep Breath.* 2017;21(1):69-76.
- 82.** Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(5):343-6.
- 83.** Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365(9464):1046-53.
- 84.** Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, Redline S, Resnick HE, Tong EK, Diener-West M, Shahar E. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation.* 2010;122(4):352-60.
- 85.** Querejeta Roca G, Redline S, Punjabi N, Claggett B, Ballantyne CM, Solomon SD, Shah AM. Sleep apnea is associated with subclinical myocardial injury in the community. The ARIC-SHHS study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(12):1460-5.
- 86.** Kasai T, Narui K, Dohi T, Yanagisawa N, Ishiwata S, Ohno M, Yamaguchi T, Momomura S. Prognosis of patients with heart failure and obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Chest.* 2008;133(3):690-6.
- 87.** Bitter T, Westerheide N, Faber L, Hering D, Prinz C, Langer C, Horstkotte D, Oldenburg O. Adaptive servoventilation in diastolic heart failure and Cheyne-Stokes respiration. *Eur Respir J.* 2010;36(2):385-92.
- 88.** Mayer G, Becker HF, Ficker J, Fietze I, Geisler P, Happe S, Hornyak M, Kotterba S, Orth M, Podszus T, Raschke F, Randerrath W, Rühle KH, Stiasny-Kolster K, Walther B, Wiater A, Arzt M, Schulz R, Wessendorf T. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 2009;13:4-160.
- 89.** Saul B, Hoffmann TK, Lindemann J. Somnology - what is of importance for the ENT-specialist? An overview on the current guidelines in sleep medicine. *Laryngo-Rhino-Otologie.* 2015;94(1):42-51.
- 90.** Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet.* 1994;343(8897):572-5.
- 91.** Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(10):962-6.
- 92.** Sitter H, Stuck BA, Mayer G, Rösslein M, Randerath W, Pistner H, Penzel T, Orth M, Maurer JT, Galetke W, Frohnhofen H, Fietze I, Ficker JH, Braumann B, Arzt M. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ *Somnologie.* 2017;20: 97-180.

- 93.** Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
- 94.** Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1279-85.
- 95.** Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1992;5(4):377-81.
- 96.** Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1997;127(8 Pt 1):581-7.
- 97.** Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Annals of internal medicine*. 1999;131(7):485-91.
- 98.** Prasad KT, Sehgal IS, Agarwal R, Nath Aggarwal A, Behera D, Dhooria S. Assessing the likelihood of obstructive sleep apnea: a comparison of nine screening questionnaires. *Sleep Breath*. 2017;21(4):909-917.
- 99.** Deflandre E, Degey S, Brichant JF, Donneau AF, Frogner R, Poirrier R, Bonhomme V. Pre-Operative Ability of Clinical Scores to Predict Obstructive Sleep Apnea (OSA) Severity in Susceptible Surgical Patients. *Obesity surgery*. 2017;27(3):716-29.
- 100.** Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, Khajehdehi A, Shapiro CM. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
- 101.** Chai-Coetzer CL, Antic NA, Rowland LS, Catcheside PG, Esterman A, Reed RL, Williams H, Dunn S, McEvoy RD. A simplified model of screening questionnaire and home monitoring for obstructive sleep apnoea in primary care. *Thorax*. 2011;66(3):213-9.
- 102.** Deflandre E, Degey S, Brichant JF, Poirrier R, Bonhomme V. Development and Validation of a Morphologic Obstructive Sleep Apnea Prediction Score: The DES-OSA Score. *Anesth Analg*. 2016;122(2):363-72.
- 103.** Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the Friedman tongue position and Mallampati classification for obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148(4):540-7.
- 104.** Banhiran W, Junlapan A, Assanasen P, Chongkolwatana C. Physical predictors for moderate to severe obstructive sleep apnea in snoring patients. *Sleep Breath*. 2014;18(1):151-8.
- 105.** Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, Caldarelli D. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-7.
- 106.** Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger MM, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressman MR, Iber C. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2):121-31.

- 107.** Borsini E, Ernst G, Bosio M, Blanco M, Blasco M, Salvado A. Role of sex and age as predictors of an apnea and hypopnea index higher than 5/hour in patients with normal body mass index using respiratory polygraphy. *Medicina clinica*. 2016;147(7):293-6.
- 108.** Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath*. 2017; DOI: 10.1007/s11325-017-1482-9.
- 109.** Hong SN, Yun HC, Yoo JH, Lee SH. Association Between Hypercoagulability and Severe Obstructive Sleep Apnea. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;143(10):996-1002.
- 110.** Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Redline S, Mehra R. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(8):835-43.
- 111.** Islam S, Aleem F, Ormiston IW. Does the Kushida morphometric model predict outcomes following maxillomandibular advancement surgery for obstructive sleep apnoea? *J Craniomaxillofac Surg*. 2014;42(8):1675-8.
- 112.** Soares MC, de Azeredo Bittencourt LR, Zonato AI, Gregorio LC. Application of the Kushida morphometric model in patients with sleep-disordered breathing. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*. 2006;72(4):541-8.
- 113.** Kuna ST, Sant'Ambrogio G. Pathophysiology of upper airway closure during sleep. *Jama*. 1991;266(10):1384-9.
- 114.** Zhu K, Bradley TD, Patel M, Alshaer H. Influence of head position on obstructive sleep apnea severity. *Sleep Breath*. 2017;21(4):821-828.
- 115.** Horner RL. Neural control of the upper airway: integrative physiological mechanisms and relevance for sleep disordered breathing. *Comprehensive Physiology*. 2012;2(1):479-535.
- 116.** Horner RL, Innes JA, Murphy K, Guz A. Evidence for reflex upper airway dilator muscle activation by sudden negative airway pressure in man. *The Journal of physiology*. 1991;436:15-29.
- 117.** Garpestad E, Basner RC, Ringler J, Lilly J, Schwartzstein R, Weinberger SE, Weiss JW. Phenylephrine-induced hypertension acutely decreases genioglossus EMG activity in awake humans. *J Appl Physiol*. 1992;72(1):110-5.
- 118.** White LH, Bradley TD, Logan AG. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea in hypertensive patients: role of fluid retention and nocturnal rostral fluid shift. *J Hum Hypertens*. 2015;29(6):342-50.
- 119.** Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R, Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension*. 2010;56(6):1077-82.
- 120.** Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-6.

- 121.** Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *The American review of respiratory disease*. 1990;141(5 Pt 1):1228-31.
- 122.** Mazzuca E, Battaglia S, Marrone O, Marotta AM, Castrogiovanni A, Esquinas C, Barcelò A, Barbé F, Bonsignore MR. Gender-specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of sleep research*. 2014;23(1):13-21.
- 123.** Subramanian S, Jayaraman G, Majid H, Aguilar R, Surani S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1091-5.
- 124.** Rusu A, Bala CG, Craciun AE, Roman G. HbA1c levels are associated with severity of hypoxemia and not with apnea hypopnea index in patients with type 2 diabetes: Results from a cross-sectional study. *Journal of diabetes*. 2017;9(6):555-61.
- 125.** Alex R, Manchikatla S, Machiraju K, Altuwaijri E, Watenpaugh DE, Zhang R, Behbehani K. Effect of apnea duration on apnea induced variations in cerebral blood flow velocity and arterial blood pressure. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2014;2014:270-3.
- 126.** Sola-Soler J, Giraldo BF, Fiz JA, Jane R. Relationship between heart rate excursion and apnea duration in patients with Obstructive Sleep Apnea. *Conference proceedings: Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2017;2017:1539-42.
- 127.** Weaver EM, Woodson BT, Steward DL. Polysomnography indexes are discordant with quality of life, symptoms, and reaction times in sleep apnea patients. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132(2):255-62.
- 128.** Asghari A, Mohammadi F. Is Apnea-Hypopnea Index a proper measure for Obstructive Sleep Apnea severity? *Medical journal of the Islamic Republic of Iran*. 2013;27(3):161-2.
- 129.** Kim ST, Park KH, Shin SH, Kim JE, Pae CU, Ko KP, Hwang HY, Kang SG. Formula for predicting OSA and the Apnea-Hypopnea Index in Koreans with suspected OSA using clinical, anthropometric, and cephalometric variables. *Sleep Breath*. 2017;21(4):885-892.
- 130.** Sahin M, Bilgen C, Tasbakan MS, Midilli R, Basoglu OK. A clinical prediction formula for apnea-hypopnea index. *Int J of Otolaryngol*. 2014;2014:438376. DOI: 10.1155/2014/438376.

6. Abkürzungsverzeichnis

AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index = Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf

AUC: area under the curve

BMI: Body Mass Index = Körpergewicht (kg) / Körpergröße (m)²

BQ: Berlin Questionnaire

CI: Konfidenzintervall

CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

DTC: Distanz zwischen Schildknorpel und Kinn, auch thyromental distance genannt

ESS: Epworth Sleepiness Scale

FMS: Friedman Modified Scale

FTP: Friedman Tongue Position

GG: M. genioglossus

HC: hip circumference, Hüftumfang (cm)

KHK: Koronare Herzerkrankung

LR-: negative Likelihood-Ratio

LR+: positive Likelihood-Ratio

MC: Mallampati Classification

M-DES-OSA Score: modifizierter DES-OSA Score

NC: neck circumference, Halsumfang (cm)

NPV: Negativer Vorhersagewert (Negative Predictive Value)

NREM: Non Rapid Eye Movement

OSA: Obstruktive Schlafapnoe

PG: Polygraphie

PPV: Positiver Vorhersagewert (Positive Predictive Value)

PSG: Polysomnographie

REM: Rapid Eye Movement

ROC: Receiver-Operating-Characteristic

SEN: Sensitivität

SPE: Spezifität

STOP-BANG: OSA-Screening Fragebogen (Snoring, Tiredness, Observed you stop breathing, Blood Pressure, BMI, Age, NC, Gender)

WC: waist circumference, Taillenumfang (cm)

WH-Ratio: waist-hip-ratio = Verhältnis von Taillen- zu Hüftumfang

7. Eidesstattliche Erklärung

„Ich, Lisa Kristin Prochnow, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Modifikation des morphologischen Scores DES-OSA zur präklinischen Einschätzung einer Obstruktiven Schlafapnoe“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik und Resultaten entsprechen den URM und werden von mir verantwortet.

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

Datum

Unterschrift

Die vorliegende Arbeit ist hinsichtlich der Durchführung und ihrer Ergebnisse unabhängig von der im Vorfeld verfassten Hausarbeit zum Thema „Prädiktoren für Obstruktive Schlafapnoe. Anthropometrische Messungen und ihre Aussagekraft“. Die Ergebnisse der Hausarbeit wurden im Juni 2016 in der Fachzeitschrift Somnologie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) veröffentlicht:

- Prochnow L, Zimmermann S, Penzel T. Predictors of obstructive sleep apnea. Anthropometric measurements and their significance. Somnologie 2016; 20(2): 113-118.

Diese Arbeit schließt inhaltlich an die vorausgegangene Arbeit an, es wurden jedoch ausdrücklich keine Inhalte aus der genannten Publikation in der hier vorgelegten Arbeit verwendet. Beide Studien und Analysen fanden nacheinander und in verschiedenen Studienkollektiven statt.

8. Tabellarischer Lebenslauf

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

9. Publikationsliste

1. Prochnow LK, Zimmermann S, Penzel T. Predictors of obstructive sleep apnea. Anthropometric measurements and their significance. *Somnologie* 2016; 20(2): 113-118
2. Prochnow LK, Lin SW, Pilz C, Zimmermann S, Glos M, Chen NH, Penzel T. Erstellen eines Scores zur präklinischen Einschätzung der Schwere einer Obstruktiven Schlafapnoe. *Pneumologie* 2017; (71): 235-236 (Abstract); DOI: 10.1055/s-0037-1600144
3. Keenan B, Kim J, Singh B, Bittencourt LR, Chen NH, Cistulli P, Magalang U, McArdle N, Mindel J, Benediktsdottir B, Arnardottir E, Prochnow L, Penzel T, Sanner B, Schwab R, Shin C, Sutherland K, Tufik S, Maislin G, Gislason T, Pack A. Recognizable Clinical Subtypes of OSA across a Worldwide Sleep Center Population: A Cluster Analysis. *Sleep* 2017

10. Danksagung

Ich danke in erster Linie dem Stationsteam des Schlaflabors im CVK und der schlafmedizinischen Ambulanz des CCM. Insbesondere danke ich Beate Diecker und Grit Buch für die stets freundliche Unterstützung, die vielen Auskünfte und die Geduld bei diesem monatelangen Projekt. Danke auch an die Pflegekräfte und Ärzte, die mir stets mit Rat und Fachwissen zur Seite standen. Vielen lieben Dank an den Studienkoordinator Carsten Pilz für die Einführung und die fortlaufende Unterstützung bei der Durchführung der Studie. Martin Glos und Sandra Zimmermann danke ich für die stete Hilfsbereitschaft. Danke auch für eure Beratung bei der wissenschaftlichen Form und der Korrektur der Arbeit.

Ganz besonders danke ich Naima Laharnar für die ausgiebige Beratung und die ständige Hilfsbereitschaft. Ohne deine Mitarbeit wäre diese Arbeit möglicherweise nicht so gelungen. Danke auch, dass du mich stets aus den Tiefen der Statistik wieder auf den rechten Pfad gebracht hast und mich weiter motiviert hast. Deine Expertise im wissenschaftlichen Arbeiten und bei der Gestaltung der Ergebnisse haben die Arbeit aufgewertet. Vielen Dank für diesen enormen Beitrag. Thomas Penzel danke ich für die ausnahmslos gute Betreuung von der Hausarbeit an bis hin zur Fertigstellung dieser Arbeit. Mit einer so reibungslosen Verständigung und diesem Maß an Verlässlichkeit konnten viele Probleme schnell gelöst werden. Danke Ihnen für jede Kritik und jedes Lob, das immer gut getan hat.

Meiner Familie und meinen Freunden danke ich für die emotionale Unterstützung, die geteilte Freude und das geteilte Leid in jeder Phase des Zustandekommens dieser Arbeit. Insbesondere danke ich meiner Schwester Fabienne für die Motivation, den Trost und das Korrekturlesen der fertigen Arbeit. Meinem lieben Frank danke ich für die Geduld, das Aushalten der guten und schlechten Launen und auch für die Hilfe bei der Gestaltung einiger Abbildungen für diese Arbeit. Auf euch war immer Verlass!