

**Aus der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde  
Klinik der Universität München**

**Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Martin Canis**

**Die Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange bei der Therapie des  
obstruktiven Schlafapnoesyndroms**

**Eine Pilotstudie**

**Dissertation  
zum Erwerb des Doktorgrades der Zahnmedizin  
an der Medizinischen Fakultät  
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München**

**vorgelegt von  
Sophie Lembacher  
aus Wien  
2023**

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Universität München

Berichterstatter:	PD Dr. med. John-Martin Hempel
Mitberichterstatter:	PD Dr. med. Otmar Bayer, MPH Priv.-Doz. Dr. med. Miriam Havel
Mitbetreuung durch den promovierten Mitarbeiter:	PD Dr. Martin Patscheider
Dekan:	Prof. Dr. med. Thomas Gudermann
Tag der mündlichen Prüfung:	25.05.2023

## Eidesstattliche Versicherung

Lembacher, Sophie

---

Name, Vorname

Ich erkläre hiermit an Eides statt, dass ich die vorliegende Dissertation mit dem Thema

**Die Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange bei der Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms – eine Pilotstudie**

selbstständig verfasst, mich außer der angegeben keiner weiteren Hilfsmittel bedient und alle Erkenntnisse, die aus dem Schrifttum ganz oder annähernd übernommen sind, als solche kenntlich gemacht und nach ihrer Herkunft unter Bezeichnung der Fundstelle einzeln nachgewiesen habe.

Ich erkläre des Weiteren, dass die hier vorgelegte Dissertation nicht in gleicher oder in ähnlicher Form bei einer anderen Stelle zur Erlangung eines akademischen Grades eingereicht wurde.

Wien, 29.04.2022

Ort, Datum

Sophie Lembacher

Unterschrift Doktorandin/Doktorand

## Abkürzungsverzeichnis

<b>AASM</b>	American Academy of Sleep Medicine
<b>AHI</b>	Apnoe-Hypopnoe-Index
<b>AI</b>	Apnoe-Index
<b>APAP</b>	Autotitrating Positive Airway Pressure
<b>BiPAP</b>	Bilevel Positive Airway Pressure
<b>BMI</b>	Body-Mass-Index
<b>COPD</b>	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
<b>CPAP</b>	Continuous Positive Airway Pressure
<b>DGSM</b>	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
<b>DIFF</b>	Mittlere Differenz
<b>DISE</b>	Drug-Induced Sleep Endoscopy
<b>EEG</b>	Elektroenzephalogramm
<b>EMG</b>	Elektromyogramm
<b>EOG</b>	Elektrookulogramm
<b>ESS</b>	Epworth Sleepiness Scale
<b>HI</b>	Hypopnoe-Index
<b>ICR</b>	Intercostalraum
<b>KI</b>	Konfidenzintervall
<b>KS-Test</b>	Kolmogorov-Smirnov-Test
<b>LAUP</b>	Laserassistierte Uvulopalatoplastik
<b>LM</b>	Leg Movement
<b>M</b>	Mittelwert
<b>MIN</b>	Minuten
<b>MMA</b>	Maxillomandibuläres Advancement
<b>ODI</b>	Oxygen Desaturation Index
<b>OR</b>	Odds Ratio
<b>OSAS</b>	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
<b>PLM</b>	Periodic Limb Movement
<b>PSG</b>	Polysomnographie
<b>PSQI</b>	Pittsburgher Schlafqualitätsindex
<b>REM</b>	Rapid Eye Movement
<b>RERA</b>	Respiratory-Effort Related Arousal
<b>RDI</b>	respiratory distress index
<b>SD</b>	Standardabweichung
<b>SE</b>	Schlafeffizienz
<b>SL</b>	Schlaflatenz
<b>SOL</b>	Sleep Onset Latency
<b>SpO2</b>	Sauerstoffsättigung
<b>SPT</b>	Sleep Period Time
<b>TE</b>	Tonsillektomie
<b>TIB</b>	Time In Bed
<b>TRT</b>	Total Recording Time
<b>TST</b>	Total Sleep Time
<b>UPPP</b>	Uvulopalatopharyngoplastik
<b>UPS</b>	Unterkieferprotrusionsschiene
<b>VAS</b>	Visuelle Analogskala
<b>WASO</b>	Wake After Sleep Onset
<b>WHO</b>	World Health Organization

# Inhaltsverzeichnis

<b>EIDESSTATTLICHE VERSICHERUNG .....</b>	<b>I</b>
<b>ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>II</b>
<b>INHALTSVERZEICHNIS .....</b>	<b>III</b>
<b>ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>V</b>
<b>1. EINFÜHRUNG .....</b>	<b>1</b>
1.1 DEFINITION UND DIAGNOSTISCHE KRITERIEN DES OSAS .....	3
1.2 EPIDEMIOLOGIE DES OSAS .....	5
1.3 RISIKOFAKTOREN.....	6
1.4 PATHOPHYSIOLOGIE DES OSAS .....	7
1.5 KOMPLIKATIONEN DES OSAS UND GESUNDHEITLICHE LANGZEITFOLGEN.....	9
1.6 KLINISCHE SYMPTOMATIK DES OSAS .....	11
1.7 DIAGNOSTIK DES OSAS.....	12
1.7.1 Anamnese und klinische Untersuchung.....	12
1.7.2 Weiterführende apparative Diagnostik.....	13
1.8 THERAPIEMÖGLICHKEITEN DES OSAS .....	14
1.8.1 Konservative Therapieverfahren .....	14
1.8.2 Chirurgische Therapieverfahren .....	18
1.9 DIE RONCH®AP-WEICHGAUMENSPPANGE .....	21
1.9.1 Konstruktion und Funktionsprinzip.....	21
1.9.2 Positionierung, manuelle Applikation und Pflegeprotokoll.....	22
1.10 HYPOTHESEN UND STUDIENZIELE.....	24
<b>2. PATIENTEN UND METHODEN .....</b>	<b>26</b>
2.1 STUDIENDESIGN.....	26
2.2 STUDIENPOPULATION.....	28
2.2.1 Biometrische Begründung der Fallzahlen.....	28
2.2.2 Probandenrekrutierung.....	28
2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien.....	29
2.3 INDIVIDUELLER STUDIENABLAUF.....	30
2.3.1 Aufklärung und Einwilligung.....	30
2.3.2 Allokation.....	30
2.3.3 Zeitplan für den einzelnen Probanden.....	30
2.3.4 Anpassungsphase im Dentallabor.....	31
2.4 DIAGNOSTISCHES VORGEHEN ZUR KONTROLLE DES THERAPIEFORTSCHRITTES.....	33
2.4.1 Polysomnographie: Standards und Anwendung .....	33
2.4.2 Polysomnographische Messparameter.....	34
2.4.3 Schlaffragebogen.....	35
2.4.4 Zusammenfassung der primären und sekundären Messparameter.....	37
2.5 DISE – DIAGNOSTISCHE SCHLAFENDOSKOPIE.....	38
2.6 PROGRAMMABLAUFSHEMA.....	40
2.7 DATENMANAGEMENT.....	41
2.7.1 Datenerfassung.....	41
2.7.2 Datenanalyse (Biometrie und Statistik).....	41
<b>3. ERGEBNISSE .....</b>	<b>44</b>
3.1 PROBANDENKOLLEKTIV.....	44
3.2 PROBANDENCOMPLIANCE UND DROP-OUTS.....	44
<b>A. ERGEBNISSE DES 1. STUDIENABSCHNITTS .....</b>	<b>46</b>
3.3 ERGEBNISSE DER RANDOMISIERUNG.....	46
3.4 BEURTEILUNG DER WIRKSAMKEIT DER RONCH®AP-TESTSPANGE NACH DEM PRIMÄREN POLYSOMNOGRAPHISCHEN MESSPARAMETER AHI.....	48
3.4.1 Deskriptiver Vergleich der AHI-Veränderung.....	48
3.4.2 Prädiktoranalyse.....	50
3.4.3 Analyse des Therapieerfolgs anhand AHI-abhängiger Erfolgskriterien.....	54

3.5 BEURTEILUNG DER WIRKSAMKEIT DER RONCH®AP-TESTSPANGE NACH SEKUNDÄREN POLYSOMNOGRAPHISCHEN MESSPARAMETERN.....	56
3.5.1 Apnoen und Hypopnoen.....	56
3.5.2 Veränderung der minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffsättigung .....	58
3.5.3 Veränderung von RERA und Schlafeffizienz.....	59
3.5.4 Veränderung der Schlafstadien und WASO.....	59
3.5.5 Veränderung von Schnarchindex und Schnarchen gesamt.....	61
3.6 SUBJEKTIVER THERAPIEERFOLG UND PATIENTENAKZEPTANZ.....	62
<b>B. ERGEBNISSE DES 2. STUDIENABSCHNITTS.....</b>	<b>63</b>
3.7 BEURTEILUNG DER WIRKSAMKEIT DER RONCH®AP-TESTSPANGE NACH DEM PRIMÄREN POLYSOMNOGRAPHISCHEN MESSPARAMETER AHI.....	63
3.7.1 Deskriptiver Vergleich der AHI-Veränderung im Longitudinalverlauf.....	63
3.7.2 Lineare Regressionsanalyse.....	64
3.7.3 Subgruppenanalysen.....	65
3.7.4 Analyse des Therapieerfolgs anhand AHI-abhängiger Erfolgskriterien.....	71
3.8 BEURTEILUNG DER WIRKSAMKEIT DER RONCH®AP-TESTSPANGE NACH SEKUNDÄREN POLYSOMNOGRAPHISCHEN MESSPARAMETERN.....	73
3.8.1 Veränderung der Apnoen und Hypopnoen.....	73
3.8.2 Veränderung der minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffsättigung .....	75
3.8.3 Veränderung von RERA .....	76
3.8.4 Veränderung der Schlafstadien, WASO und Schlafeffizienz.....	76
3.8.5 Veränderung des Schnarchindex und Schnarchen gesamt.....	78
3.9 SUBJEKTIVER THERAPIEERFOLG UND PATIENTENAKZEPTANZ.....	79
3.9.1 ESS und PSQI.....	79
3.9.2 Fragebogen zur Beurteilung der Ronch®AP-Gaumenspange.....	80
<b>C. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIERERGEBNISSE .....</b>	<b>82</b>
<b>4. DISKUSSION .....</b>	<b>84</b>
4.1 METHODEN.....	84
4.1.1 Einordnung der Ronch®AP-Gaumenspange im wissenschaftlichen Kontext.....	84
4.1.2 Bewertung des Studiendesigns und der Messzeitpunkte.....	85
4.1.3 Stichprobengröße.....	87
4.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien.....	88
4.1.5 Patienteneigenschaften.....	89
4.1.6 Methodische Limitationen.....	90
4.2 ERGEBNISSE.....	93
4.2.1 Compliance und Drop-outs.....	93
4.2.2 Bewertung des Therapieerfolgs anhand des AHI .....	95
4.2.3 Responder versus Non-Responder.....	97
4.2.4 Prädiktoranalyse.....	99
4.2.5 Bewertung des Therapieerfolgs anhand der sekundären polysomnographischen Messparameter...102	
4.2.6 Veränderung der Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität.....	106
4.2.7 Subjektive Bewertung der Ronch®AP-Methode.....	107
4.2.8 Unerwünschte Nebenwirkungen.....	110
4.3. STÄRKEN UND SCHWÄCHEN DER STUDIE.....	112
<b>5. ABSCHLIEßENDE BETRACHTUNG UND ZUSAMMENFASSUNG .....</b>	<b>114</b>
<b>6. ABBILDUNGSVERZEICHNIS .....</b>	<b>116</b>
<b>7. TABELLENVERZEICHNIS .....</b>	<b>117</b>
<b>8. LITERATURVERZEICHNIS .....</b>	<b>118</b>
<b>9. ANHANG.....</b>	<b>130</b>
<b>10. DANKSAGUNG .....</b>	<b>136</b>
<b>11. LEBENS LAUF.....</b>	<b>137</b>

## ZUSAMMENFASSUNG

Das Krankheitsbild des obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) ist durch eine repetitive Verengung oder Verlegung der Atemwege während des Schlafes gekennzeichnet. Die mechanischen Obstruktionen führen zu Apnoe- und Hypopnoephasen. Die Folge der dadurch bedingten geringeren Blutoxygenierung sind pathologische Sauerstoffabfälle, die zu Weckreaktionen während des Schlafens führen können. Die Betroffenen leiden unter nicht-erholsamem Schlaf und erhöhter Tagesschläfrigkeit. Zudem heben schwere gesundheitliche Komplikationen wie kardiovaskuläre Erkrankungen die Bedeutung einer frühen Diagnose und Therapie hervor. Die Standardtherapie des OSAS besteht in der nächtlichen Anwendung von kontinuierlicher Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Ein wichtiger limitierender Faktor in der Wirksamkeit von CPAP ist jedoch eine hohe Variabilität der Patientenakzeptanz. Für Patienten, die CPAP nicht tolerieren, bedarf es alternativer Therapiekonzepte.

Die Ronch®AP-Gaumenspange ist ein konservativer Therapieansatz. Es handelt sich um ein intraoral getragenes Hilfsmittel zur mechanischen Stütze kollapssensitiver Strukturen. In der vorliegenden Studie wurde die Effektivität der individuell angepassten Spange bei OSAS-Patienten mit CPAP-Intoleranz untersucht. In einem ersten Studienabschnitt wurden die Ergebnisse einer Interventionsgruppe jenen einer Kontrollgruppe nach einem einmonatigen Messintervall gegenübergestellt. In einem zweiten Abschnitt wurden die beiden Randomisierungsgruppen zusammengelegt, um die Wirksamkeit auch mittelfristig über einen dreimonatigen Messzeitraum zu evaluieren. Therapiebegleitend wurden Fragebogen zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit und der Schlafqualität erhoben.

Es konnte eine statistisch gesicherte Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit mittel- und schwergradigem OSAS nachgewiesen werden. Die Spange senkte den initialen Baseline-AHI von  $32.4 \pm 13.7/h$  auf  $14.8 \pm 13.3/h$  nach einem Monat und auf  $9.5 \pm 7.9/h$  nach drei Monaten der Spangentherapie ( $p < 0.001$ ). Zudem konnte gezeigt werden, dass die Veränderung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die für die Dauer von einem Monat zunächst unversorgt blieb, signifikant war ( $p = 0.001$ ).

Es gibt Hinweise, dass die Therapieeffektivität durch einen BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  positiv beeinflusst wird und lageabhängig ist. Seitenschläfer scheinen mehr zu profitieren als Rückenschläfer. Durch die diagnostischen Schlafendoskopien konnte zudem gezeigt werden, dass der Einsatz der Ronch®AP-Spange unabhängig vom Kollapsmuster bei der OSAS-Therapie empfohlen werden kann. Was den Schweregrad des OSAS betrifft, so konnten Therapieerfolge bei mittel-

und schwergradigen Formen beobachtet werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Stärke der AHI-Reduktion in Abhängigkeit vom OSAS-Schweregrad zu den beiden Messzeitpunkten t(1) und t(2) beobachtet werden ( $p = 0.564$ ). Auffallend ist jedoch, dass Patienten mit moderatem OSAS vermehrt in therapeutisch relevante Bereiche vordrangen. So wurde das Responder-Kriterium eines  $AHI < 5/h$  nach einem Monat in acht von elf Fällen bzw. nach drei Monaten in zehn von 14 Fällen von Patienten mit einer moderaten Form erfüllt. Über einen dreimonatigen Messzeitraum konnten die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen, die Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoe sowie der Schnarchindex signifikant gesenkt werden ( $p < 0.05$ ). Auch die minimale Sauerstoffsättigung wurde deutlich verbessert ( $p < 0.05$ ). Sie konnte von  $80.2 \pm 8.1\%$  auf  $83.5 \pm 7.1\%$  nach einem Monat und auf  $86.0 \pm 4.0\%$  nach drei Monaten gesenkt werden. Andere Schlafparameter wie die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die Schlafeffizienz blieben hingegen unverändert. Aus den ermittelten WASO-Werten („wake after sleep onset“) lassen sich Hinweise ableiten, dass ein besseres Durchschlafvermögen mit der vorgestellten Spangentherapie im Gegensatz zum Ausbleiben jeglicher therapeutischen Maßnahmen möglich sein kann.

Zusätzlich zur objektiven Wirkung der Ronch®AP-Spange bei moderatem und schwerem OSAS, konnte eine subjektiv wahrgenommene Wirksamkeit anhand einer reduzierten Tagesschläfrigkeit, die mittels Epworth Sleepiness Scale (ESS) beurteilt wurde, bestätigt werden ( $p = 0.011$ ). Der ESS-Score verbesserte sich im Vergleich zum durchschnittlichen Baseline-Wert von  $8.8 \pm 4.2$  zum Zeitpunkt t(1) auf  $7.4 \pm 3.9$  und zum Zeitpunkt t(2) auf  $7.1 \pm 3.8$ . Auch die Schlafqualität, die anhand des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) beurteilt wurde, verbesserte sich signifikant ( $p = 0.001$ ). Der PSQI verringerte sich von  $7.7 \pm 3.3$  auf  $6.0 \pm 3.4$  nach einem Monat und auf  $5.4 \pm 2.7$  nach drei Monaten Spangentherapie.

Durch die gewonnenen klinischen Erkenntnisse kann die Ronch®AP-Gaumenspange bei guter Wirksamkeit vielen Patienten mit moderatem und schwerem OSAS als eine schonende Therapie angeboten werden, die eine CPAP-Unverträglichkeit haben oder mit anderen Hilfsmitteln oder operativen Therapiealternativen nicht versorgt werden können.



## 1. Einführung

Beim obstruktiven Schlafapnoesyndrom (OSAS) handelt es sich um eine chronische Erkrankung, die durch eine repetitive Verengung oder Verlegung der Atemwege während des Schlafes gekennzeichnet ist. Infolge der mechanischen Obstruktion treten wiederholt Apnoen und Hypopnoen auf. Die folglich verringerte Oxygenierung des Blutes führt zu pathologischen Sauerstoffabfällen mit konsekutiver Weckreaktion (1). Die Betroffenen leiden unter nicht-erholsamem Schlaf, erhöhter Tagesschläfrigkeit und Konzentrationsstörungen. Darüber hinaus ist das OSAS als ein unabhängiger Risikofaktor für kardiovaskuläre Erkrankungen wie Hypertonie, koronare Herzkrankheit oder Herzinsuffizienz etabliert (2-4). Das Risiko für einen apoplektischen Insult ist erhöht und eine Zunahme der Mortalität um den Faktor 4 beschrieben (5, 6). Die schweren Folgeerkrankungen und gesundheitlichen Komplikationen heben die Bedeutung einer frühen Diagnose und therapeutischen Intervention hervor.

Die Standardtherapie des OSAS besteht in der nächtlichen Anwendung von kontinuierlicher Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP). Da es sich bei CPAP um eine symptomatische Therapieform handelt, ist eine lebenslange Anwendung erforderlich. Daher ist eine gute Compliance für einen Therapieerfolg notwendig. Ein wichtiger limitierender Faktor in der Wirksamkeit von CPAP ist jedoch eine hohe Variabilität der Akzeptanz und Adhärenz der Patienten. Trotz hoher Effektivität liegt die Adhärenz je nach Studie zwischen 29 und 83% (7). Auch weitreichende technische Verbesserungen seit Einführung der CPAP-Therapie konnten die Patientencompliance nur leicht verbessern. Daraus wird die Notwendigkeit von Therapiealternativen ersichtlich (8). Es stehen sowohl chirurgische als auch konservative Methoden zur Verfügung. Die konservativen Verfahren schließen intraorale Hilfsmittel wie Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) und Weichgaumenspangen ein. Während die Wirksamkeit von UPS hinreichend untersucht ist, ist die Evidenz für Weichgaumenspangen als therapeutisches Mittel in der OSAS-Behandlung vergleichsweise gering. Im Gegensatz zu UPS liegen für die Anwendung von Weichgaumenspangen in ihren unterschiedlichen Modifikationen keine wissenschaftlichen Standards vor. So beinhaltet auch die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin keine Angaben zur Anwendung von Weichgaumenspangen in der Therapie von OSAS (9).

Die vorliegende Studie ist die erste klinische prospektive Untersuchung zur Ronch®AP-Gaumenspange. In einer randomisierten und kontrollierten Longitudinalstudie wurde ihre Wirksamkeit für Patienten mit CPAP-Unverträglichkeit untersucht.

Mittels im Schlaflabor nächtlich durchgeführter kardiorespiratorischer Polysomnographien wurde überprüft, ob das nächtliche Tragen einer Ronch®AP-Gaumenspange zu einer deutlichen Reduktion der schlafbezogenen Atmungsstörungen führt. Therapiebegleitend wurden die Schlafqualität und die Erholbarkeit des Schlafes durch Fragebögen ermittelt. Das Ziel dieser Dissertation war eine wissenschaftliche Evaluation der Ronch®AP-Methode. Es sollte untersucht werden, ob transorale, nicht fixierte Weichgaumenspannen das Spektrum konservativer Therapieformen für Patienten mit CPAP-Intoleranz sinnvoll ergänzen und erweitern können.

## 1.1 Definition und diagnostische Kriterien des OSAS

Das Krankheitsbild der obstruktiven Schlafapnoe ist nach den 2014 revidierten Standards der dritten Auflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) der American Academy of Sleep Medicine (AASM) der Hauptgruppe der „Schlafbezogenen Atmungsstörungen“ zuzuordnen (10). Die wiederholte totale und/oder partielle Obstruktion der Atemwege während des Schlafes führt zu Apnoen und Hypopnoen. Die Atempausen resultieren in einer Verringerung der Blutoxygenierung mit konsekutivem Abfall der Sauerstoffsättigung. Dies führt zur Induktion von Arousalreaktionen und einem gestörten Schlafprofil.

Die AASM definiert eine Apnoe als ein Sistieren des Atemflusses für mindestens 10 Sekunden, wobei ein Abfall um mindestens 90% des Ausgangswertes vorliegen muss (11). Hypopnoen sind Reduktionen des Atemflusses um mindestens 30% vom Ausgangswert für mindestens 10 Sekunden bei einer gleichzeitigen Sauerstoffentsättigung von mehr als 4%. Eine Hypopnoe liegt auch dann vor, wenn die Entsättigung nur mindestens 3% des Ausgangswertes beträgt oder der Abfall mit einer Arousal-Reaktion assoziiert ist, wobei in beiden Fällen das Zusatzkriterium einer 50%igen Abschwächung des Atemflusses erforderlich ist. Auch bei diesen Definitionen wird die Dauer des Ereignisses von mindestens 10 Sekunden vorausgesetzt (11). Aus der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen kann der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) errechnet werden. Der AHI gilt als diagnostischer Surrogatmarker des OSAS und gibt die Zahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit an (11).

Werden mittels der Polysomnographie vermehrt Apnoen bzw. Hypopnoen gemessen, folgt zunächst eine Analyse der zugrundeliegenden Ursachen. Es wird zwischen obstruktiven, zentralen und gemischten Schlafapnoen differenziert. Beim OSAS basieren die respiratorischen Ereignisse auf einer Okklusion der Atemwege bei erhaltenen Atemantrieb. Während der Apnoe-Episode kommt es zu einer erhöhten Atemanstrengung unter Ausführung frustraner Atemexkursionen des Thorax und Abdomens. Bei der zentralen Schlafapnoe unterbleibt diese Atemanstrengung. Apnoen bzw. Hypopnoen sind auf einen fehlenden Atemantrieb zurückzuführen. Dieser ist mit zentralen neuronalen Schädigungen, die zu einer Instabilität des Atemzentrums führen, assoziiert. Die Folge ist eine Atemregulationsstörung (12). Die gemischte Form ist durch das simultane Auftreten einer mechanischen Atemwegsobstruktion und Atemregulationsstörung gekennzeichnet. Auch sogenannte respiratory effort related arousals (RERA) werden in der Diagnostik eines OSAS berücksichtigt. Es handelt sich hierbei um nächtliche im EEG erfassbare Atemanstrengungen, die zu einem Weckreiz führen. Der gemessene Luftstrom der Atemzüge ist über die Dauer von mindestens 10 Sekunden verringert,

ein Abfall der Sauerstoffsättigung bleibt jedoch aus. Die damit verbundene erhöhte Atemarbeit kann zu einer Weckreaktion aus dem Schlaf führen. (11).

Gemäß den Kriterien der 2014 publizierten dritten Auflage der Internationalen Klassifikation von Schlafstörungen ISCD-3 der AASM liegt ein OSAS dann vor, wenn ein  $AHI \geq 15$  oder ein  $AHI \geq 5$  in Assoziation mit einer typischen klinischen Begleitsymptomatik oder relevanten Komorbiditäten vorliegt. Die respiratorischen Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen, RERA) sind hierbei überwiegend obstruktiv. Die definitionsrelevante klinische Begleitsymptomatik oder entsprechende Komorbiditäten umfassen folgende Kriterien:

- a) Schläfrigkeit, unerholsamer Schlaf, Fatigue oder Insomnie
- b) Erwachen mit Atemnot, nach Luft jaspersen oder würgen
- c) Bettpartner berichtet gewohnheitsmäßiges Schnarchen, Atempausen oder beides
- d) Hypertonie, affektive Störung oder kognitive Dysfunktion, koronare Herzkrankheit, Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern, Hirninfarkt oder Diabetes mellitus Typ 2 (13)

Die Definition der obstruktiven Schlafapnoe orientiert sich somit an klinischen und polysomnographischen Kriterien, kann jedoch auch allein aufgrund der Anzahl der respiratorischen Ereignisse in der Polysomnographie (PSG) gestellt werden. Der AHI dient neben der reinen Diagnostik auch der Objektivierung der Schwere des OSAS. Die Einteilung des Schweregrades erfolgt in den drei Kategorien leicht, mittel und schwer. Die Graduierung dient zusätzlich zu den zugrundeliegenden pathophysiologischen Mechanismen als wichtiges Entscheidungskriterium für verschiedene Therapieansätze.

<b>Schweregrad des OSAS</b>	<b>AHI</b>
<b>Leichtgradig</b>	$5 \leq AHI < 15$
<b>Mittelgradig</b>	$15 \leq AHI < 30$
<b>Schwergradig</b>	$AHI \geq 30$

Tabelle 1: Klassifikation der Schweregrade des OSAS nach ISCD-3 der AASM (10)

## 1.2 Epidemiologie des OSAS

Die Prävalenz vom OSAS ist alters- und geschlechtsabhängig (14, 15). Doch auch in Abhängigkeit von BMI und Schnarchanamnese ist eine natürliche Entwicklung des Krankheitsverlaufs erkennbar (16). Die Inzidenz ist zwischen dem 35. und 65. Lebensjahr steigend (17). Die Wisconsin-Studie (USA) aus dem Jahr 1993 zeigte für eine Kohorte von Probanden im Alter von 30 bis 60 Jahren unter der Voraussetzung eines symptomatischen OSAS mit  $AHI > 5$  und subjektiv empfundener Tagesschläfrigkeit eine Prävalenz von 2% für Frauen und 4% für Männer (15). Wird nur das Vorliegen eines  $AHI > 5$  ohne weitere klinische Symptomatik gefordert, ergibt sich eine noch höhere Prävalenz. Laut Young et al. wird dieses Kriterium von 24% der Männer und 9% der Frauen erfüllt (15). Im Hinblick auf das erhöhte kardiovaskuläre Risiko bei erhöhtem AHI auch ohne das Vorliegen einer pathologischen Tagesmüdigkeit ist dies von besonderer Bedeutung (4). Aktuellere Daten der Wisconsin-Kohorte aus dem Jahr 2012 weisen auf einen Anstieg der Prävalenz in der amerikanischen Bevölkerung hin. Die Zahlen für einen  $AHI \geq 15$  werden für männliche Erwachsene zwischen 30 und 70 Jahren auf 15%, für weibliche Erwachsene des gleichen Alters auf 6% geschätzt (18). Für einen  $AHI \geq 5$  mit begleitender Tagesschläfrigkeit schätzen Peppard et al. die Prävalenz bei Männern auf 14% und Frauen auf 5%. Diese Zahlen entsprechen jenen von Diabetes mellitus oder Asthma bronchiale (19, 20). Der deutliche Anstieg der Prävalenz um 14-55% in den letzten zwei Dekaden wird auf die gleichzeitig zunehmende Prävalenz von Übergewicht und Adipositas zurückgeführt (18, 21). Young et al. schätzen, dass der Anteil von OSAS-Patienten mit einem BMI größer  $25\text{kg/m}^2$  bei 58% liegt (22). Unter Berücksichtigung weiterer repräsentativer Studien aus den USA, Australien, Spanien, China, Korea und Indien gibt Punjabi die Prävalenz eines symptomatischen OSAS mit Tagesschläfrigkeit von 3-7% bei erwachsenen Männern und 2-5% bei erwachsenen Frauen an (16).

Bei der Beurteilung der Vergleichbarkeit und Aussagekraft der zur Verfügung stehenden epidemiologischen Daten sind Differenzen hinsichtlich der diagnostischen sowie messtechnischen Methodik und Grenzwertdefinitionen zwischen den einzelnen Studien zu berücksichtigen. So wurde bei der Datenanalyse der Wisconsin-Kohorte von 2012 die Tagesschläfrigkeit anhand des ESS definiert. Dieser wurde von Young et al 1993 allerdings nicht herangezogen (15).

### 1.3 Risikofaktoren

In Übereinstimmung mit den epidemiologischen Daten zeigt sich, dass Männer zwei- bis dreimal häufiger als Frauen von OSAS betroffen sind (15, 23-25). Zudem erkranken über 65-Jährige häufiger als 30- bis 64-Jährige (26). Neben den prädisponierenden Faktoren zunehmendes Alter, BMI und männlichen Geschlecht, können zudem kraniofaziale Anomalien wie mandibuläre Retrognathie, maxilläre oder mandibuläre Retroposition, Tonsillenhypertrophie, Hyperplasie von Weichteilgewebe des weichen Gaumens oder Makroglossie das Auftreten eines OSAS begünstigen (27).

Auch hormonelle Einflüsse wurden in der Pathogenese beobachtet. Bixler et al. zeigten, dass das Risiko eines OSAS postmenopausal unabhängig vom Alter und einem höheren BMI zunimmt (23). Prämenopausale und postmenopausale Frauen, die eine Hormonersatztherapie erhielten, waren hingegen weniger häufig von OSAS betroffen (23, 28).

Zudem weisen einige Studien auf eine höhere Prävalenz bei Personen bestimmter ethnischer Zugehörigkeit hin. So wurde gezeigt, dass Asiaten unabhängig von Alter, Geschlecht und BMI häufiger an OSAS erkrankt waren als Europäer (29, 30). Auch bei Afro-Amerikanern wurde eine höhere Prävalenz beobachtet (31, 32). In diesem Zusammenhang ist der Einfluss anderer Prädiktoren wie Unterschiede in der kraniofazialen Anatomie noch nicht abschließend geklärt (33).

Auch die Annahme einer genetischen Prädisposition für OSAS muss kritisch hinterfragt werden. Zwar können bis zu 35% der Variabilität des OSAS auf genetische Faktoren zurückgeführt werden (34), doch der Einfluss von potenziellen Störfaktoren wie die hereditäre Adipositas auf diese Ergebnisse ist nicht eindeutig evaluiert (35).

Ebenso begünstigen andere Faktoren wie Rauchen (36) oder Alkoholkonsum vor dem Schlafengehen (37) das Auftreten eines OSAS. Als zusätzliche Risikofaktoren werden das polyzystische Ovarialsyndrom (38), Hyperthyreoidismus (39) und Schwangerschaft (40) angenommen.

## 1.4 Pathophysiologie des OSAS

OSAS ist eine heterogene Erkrankung, die auf verschiedenen pathophysiologischen Mechanismen beruht. Dabei können die einzelnen Mechanismen sowohl als singuläre Ursache oder in Kombination der verschiedenen Einzelfaktoren mit wechselseitiger Beeinflussung zur Manifestation eines OSAS beitragen (41-43).

Der Hauptgrund für die Entstehung eines OSAS ist ein Tonusverlust der Pharynx- und Hypopharynxmuskulatur mit Einsetzen des Schlafes. Entscheidend sind insbesondere die pharyngealen Dilatatoren, die eine kontinuierliche Offenhaltung des Rachenraumes gewährleisten. Der Musculus genioglossus, der ein Zurückfallen der Zunge nach posterior verhindert, übernimmt eine tragende Rolle. Die Aktivitätsminderung der Muskulatur im Schlaf ist in der Regel auch bei gesunden Vergleichspersonen zu beobachten. Liegen hingegen zusätzliche anatomische oder nicht-anatomische Besonderheiten vor, die eine Verengung des pharyngealen Atemweges bedingen und die Kollapsneigung erhöhen, kann dies zu einer Obstruktion mit nachfolgender Apnoe führen (42). Querschnittsanalysen des oberen Atemweges mittels Computertomographie und Magnetresonanztomographie konnten zeigen, dass der Öffnungsgrad der oberen Atemwege im Wachzustand bei OSAS-Patienten reduziert ist. Zu den begünstigenden Faktoren zählen eine Hyperplasie des weichen Gaumens, der Zunge oder der lateralen Pharynxwände (44-46). Bei gleichzeitig vorliegender zentraler Adipositas kann dies durch Fetteinlagerungen bedingt sein (47).

Pathophysiologisch relevant sind auch nicht-anatomische Merkmale. Eckert et al. konnten zeigen, dass bei 69% der Betroffenen ein oder mehrere nicht-anatomische pathophysiologische Faktoren vorliegen und den Schweregrad des OSAS beeinflussen (41). So besteht ein Zusammenhang zwischen dem pharyngealen Druck  $P_{crit}$  und der erhöhten Kollapsneigung der oberen Atemwege. Während der Inspiration entsteht ein Unterdruck, der bei Unterschreitung eines kritischen negativen Druckes zu einem Kollaps der oberen Atemwege führt. Zudem beeinflusst die neuromuskuläre Reaktivität der oberen Atemwegsmuskulatur mit der Fähigkeit respiratorischen Ereignissen während des Schlafens bei negativem  $P_{crit}$  entgegenzusteuern die Pathogenese (41). Die Translation des neuronalen Stimulus in eine Tonuserhöhung der Muskulatur mit nachfolgender mechanischer Öffnung der Atemwege ist bei manchen Betroffenen nicht ausreichend möglich (41, 48). Eine verminderte Arousal-Schwelle führt zudem zu vorzeitigen Weckreaktionen mit konsekutiver Fragmentierung des Schlafes und reduziert das Zeitfenster für die Ansteuerung wichtiger Muskelgruppen zur Wiederherstellung des Atemflusses (41). Außerdem gibt es Hinweise, dass Veränderungen des Lungenvolumens ein OSAS begünstigen können. So scheint ein geringes Lungenvolumen den

Atemwegswiderstand der oberen Atemwege zu erhöhen und ein erhöhtes endexpiratorische Lungenvolumen die Kollapsibilität der oberen Atemwege zu reduzieren (42).

Zudem korrelieren obstruktive Ereignisse mit Phasen reduzierten Atemantriebs. Die Stabilität des respiratorischen Kontrollsystems und seiner Rückkopplungsmechanismen sind demnach weitere wesentliche Faktoren (42). Durch die Obstruktion sind Atemantrieb und thorakale sowie abdominelle Atemexkursionen frustran. Das konsekutive Sistieren des Atemflusses führt zu einem Absinken der Sauerstoffsättigung und einer Hypoxämie. Da zugleich das anfallende Kohlenstoffdioxid nicht mehr abgeatmet werden kann, steigt der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck. Die resultierende Hyperkapnie ist ein starker Stimulus für den Atemantrieb, welcher durch die freigesetzten Katecholamine zusätzlich verstärkt wird. Folglich wird zentral eine Weckreaktion ausgelöst, der Muskeltonus nimmt wieder zu und die Obstruktion löst sich. Das Arousal wird von einer reaktiven Hyperventilation zur Rehabilitation der physiologischen Sauerstoffsättigung des Blutes und Abatmung des Kohlenstoffdioxids begleitet. Der Kohlenstoffdioxid-Partialdruck fällt. Die Blutgasveränderungen werden von Chemorezeptoren im Glomus caroticum detektiert. Dies induziert einen Rückkopplungsmechanismus, der die zentrale Stimulation des Atemzentrums hemmt und das Risiko einer Apnoe wieder erhöht (49). Der nächtliche Wechsel zwischen Hypoxie und Hyperkapnie und die intermittierend auftretenden Weckreaktionen führen zur Aktivierung des sympathischen Nervensystems mit erhöhter Katecholaminausschüttung. Die daraus resultierende Vasokonstriktion und Tachykardie führen zu einer nächtlichen arteriellen Hypertonie (50, 51). Zudem begünstigen die wiederkehrenden Hypoxien inflammatorische Prozesse, z.B. durch die Aktivierung von NF- $\kappa$ B oder die Freisetzung von Sauerstoffradikalen. Diese Inflammation schädigt das Gefäßendothel (52). Verstärkte Vasokonstriktion, Tachykardie und nächtliche Hypertonie in Kombination mit inflammatorisch veränderten Endothelzellen sind die wichtigsten Mechanismen in der Pathogenese von kardiovaskulären Folgeerkrankungen (53).

Neben anatomischen Faktoren, einem erhöhten  $P_{crit}$ , unzureichenden neuromuskulären Kompensationsmechanismen, einer geringen Arousal-Schwelle, einem geringen Lungenvolumen und einer erhöhten Sensitivität des ventilatorischen Kontrollsystems, können weitere Faktoren wie das Schlafstadium oder die Körperlage das Auftreten respiratorischer Ereignisse beeinflussen (54).



## 1.5 Komplikationen des OSAS und gesundheitliche Langzeitfolgen

OSAS ist mit metabolischen, kardio- und zerebrovaskulären Erkrankungen assoziiert. Eine erhöhte Prävalenz von OSAS bestätigte sich unter anderem für Kohorten mit arterieller Hypertonie, Herzinsuffizienz und Typ-2-Diabetes. Der pathogenetische Hintergrund beinhaltet die geschilderten Mechanismen der Hyperaktivität des sympathischen Nervensystems, der selektiven Aktivierung von Entzündungsmechanismen sowie vasoaktiven Substanzen und der endothelialen Dysfunktion. Hinzu kommen eine abnorme Blutgerinnung und metabolische Dysregulation, die sich vor allem auf Insulinresistenz und einen gestörten Lipidmetabolismus beziehen (50, 55). Das Ausmaß der potenziell auftretenden Komplikationen korreliert mit der Intensität der nächtlichen Atmungsstörungen und Hypersomnie (56).

So wurde OSAS als ein Risikofaktor für arterielle Hypertonie identifiziert. Die Korrelation von OSAS und arteriellem Bluthochdruck ist unabhängig von Kofaktoren wie Alter, Geschlecht, BMI, Alkohol- und Zigarettenkonsum (57-59). Infolge der repetitiven apnoebedingten Hypoxie und Arousal-Reaktion kommt es zu einer Erhöhung des sympathischen Tonus. Folglich bleibt der nächtliche Blutdruckabfall wie bei gesunden Vergleichspopulationen aus (50). Dieses Erkenntnis ist von besonderer Relevanz, da bei dem gleichzeitigen Vorliegen von arterieller Hypertonie und OSAS die therapeutische Beeinflussbarkeit des erhöhten Blutdrucks häufig nur gering ist. Man spricht von einer resistenten bzw. therapierefraktären Hypertonie (60). Bei erfolgreicher Therapie des OSAS zeigt sich hingegen häufig auch eine Verbesserung des Blutdrucks bzw. eine verbesserte medikamentöse Einstellbarkeit (61, 62). Daher ist eine schlafmedizinische Abklärung bei schwer einstellbarer maligner Hypertonie zu empfehlen, um OSAS als mögliche sekundäre Ursache auszuschließen. Unabhängig vom Vorliegen eines arteriellen Hypertonus kann OSAS zu Linksherzhypertrophie, diastolischer und systolischer Dysfunktion und Herzinsuffizienz führen. Vergleicht man die Prävalenz von OSAS-Patienten mit Herzinsuffizienz (11-53%) mit der Prävalenz von OSAS in Bezug auf die Gesamtbevölkerung (7-10%), so stützt dies die Annahme eines Zusammenhangs zwischen dem Auftreten eines OSAS und Herzinsuffizienz (55). Anhand eines Patientenkollektivs von 6424 Personen konnte im Rahmen der Sleep-Heart-Health-Studie außerdem gezeigt werden, dass das Risiko der koronaren Herzkrankheit (KHK) bei einem AHI  $> 11$  gegenüber niedrigeren AHI-Werten um den Faktor 2.38 erhöht ist (53). Ebenso kommt es ab einem AHI  $> 30/h$  häufiger zu Vorhofflimmern, ventrikulären Tachykardien oder komplexen ventrikulären Herzrhythmusstörungen (63). Des Weiteren erhöht OSAS das Risiko eines apoplektischen Insults (64). Dies gilt auch unabhängig von einer bestehenden Hypertonie (5). Vermutlich ist die erhöhte Prävalenz auf gemeinsame Risikofaktoren von OSAS und einem ischämischen

Hirnfarkt sowie eine verminderte zerebrale Perfusion während einer Apnoephase zurückzuführen (65).

Zudem ist die Prävalenz von OSAS bei Patienten, die an Diabetes mellitus Typ 2 erkrankt sind, größer (66, 67). Auch die Ergebnisse der Sleep Heart Health Study bestätigen eine erhöhte Glukoseintoleranz und periphere Insulinresistenz bei OSAS-Patienten (68). Oft geht Diabetes mellitus Typ 2 mit zentraler Adipositas einher, die einen erhöhten BMI und Halsumfang verursacht. So kann ein bereits bestehendes OSAS negativ beeinflusst oder ihre Erstmanifestation begünstigt werden. Als weiterer möglicher Erklärungsansatz für die hohe Koinzidenz von OSAS und Typ-2-Diabetes wird die diabetische Neuropathie diskutiert (66). Auf Basis dieser Erkenntnisse ist auch bei Patienten mit Diabetes mellitus Typ 2 eine schlafmedizinische Evaluation zu empfehlen (69, 70).

Es gibt Hinweise auf einen Zusammenhang mit pulmonaler Hypertonie, Niereninsuffizienz und Arteriosklerose. Die aktuelle Studienlage kann diese Annahmen bisher jedoch nicht mit ausreichender Evidenz für die Gesamtpopulation bestätigen (56).

Neben den langfristigen gesundheitlichen Folgeerkrankungen bei nicht therapiertem OSAS, ist die erhöhte Wahrscheinlichkeit für Arbeits- und Verkehrsunfälle infolge einer ausgeprägten Tagesschläfrigkeit und der daraus resultierenden reduzierten Konzentrationsfähigkeit als nicht zu unterschätzende Komplikation einzuordnen (71). Das Unfallrisiko im Straßenverkehr ist um das 1.2 bis 4.9 fache größer (72).

Werden die Assoziationen von OSAS zu zahlreichen systemisch-kardiovaskulären Krankheitsbildern mit potentiell schwerwiegenden Folgeerkrankungen und die enge Korrelation mit metabolischen Pathologien berücksichtigt, wirkt sich dies auch auf die Gesamtmortalität aus. Patienten sterben bei unbehandelter OSAS früher als entsprechende Vergleichskollektive. Für ein mittel- bis schwergradiges OSAS wurde eine Mortalität von 33% innerhalb von 14 Jahren beschrieben. Im Vergleich dazu lag sie bei leichtem OSAS oder keinem OSAS bei 6.5% bzw. 7.7%. Selbst bei Adjustierung der Risikoanalyse für Alter, Geschlecht, den mittleren arteriellen Blutdruck, BMI, Cholesterinwerte, Diabetes und den Raucherstatus war eine signifikante der Zunahme der Gesamtmortalität mit dem Schweregrad des OSAS zu beobachten (1). Auch die Wisconsin-Sleep-Kohorte und die Sleep-Heart-Health-Studie bestätigen einen Zusammenhang zwischen OSAS, seinem Schweregrad und der Zunahme des Sterblichkeitsrisikos (73, 74).

## **1.6 Klinische Symptomatik des OSAS**

Das klinische Symptomenspektrum umfasst direkte schlafbezogene Symptome und Beschwerden, die im Zusammenhang mit nicht erholsamem Schlaf stehen.

### 1.5.1 Schlafbezogene Symptome

Zu den unmittelbar schlafbezogenen Nebenbefunden zählt lautes und unregelmäßige Schnarchen, welches bei 95% der OSAS-Patienten vorliegt. In fremdanamnestischen Angaben (z.B. durch den Bettpartner) wird die Beobachtung einer unregelmäßigen Atmung bis hin zu Atemstillständen während des Schlafs angegeben. Obwohl die kurzzeitige Atemnot zu Weckreaktionen und zur Unterbrechung eines erholsamen Schlafes führt, erinnern sich die Patienten selbst selten an die kurzen Wachphasen. Das nächtliche Erwachen kann mit Würgen, Atemanhalten und Keuchen einhergehen. Weitere Nebenbefunde im Rahmen der schlafbezogenen Symptomatik umfassen neben den insomnischen Beschwerden mit häufigem nächtlichem Erwachen, allgemeine Bewegungsunruhe, Nachtschweiß, Nykturie, Enuresis, Palpitationen und nächtliche Kopfschmerzen. Auch morgens leiden Betroffene häufig unter Kopfschmerzen und Schlaftrunkenheit (56, 75).

### 1.5.2 Beschwerden im Zusammenhang mit nicht erholsamem Schlaf

Die nächtlichen schlafbezogenen Symptome werden oft von einer entsprechenden Tagessymptomatik begleitet. Das Leitsymptom des OSAS ist eine ausgeprägte Tagesschläfrigkeit, die häufig mit unfreiwilligen Schlafattacken und Einschlafen während des Tages einhergeht. OSAS kann die kognitive Leistungsfähigkeit reduzieren und die soziale Kompatibilität sowie Lebensqualität beeinträchtigen. So führt der gestörte Schlaf im Wachzustand oftmals zu Erschöpfung, kompromittierter Gedächtnisleistung, Impotenz, Persönlichkeitsveränderungen und depressiver Symptomatik (75).

Das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit korreliert in der Regel mit dem Ausmaß der schlafbezogenen Atmungsstörung, wobei es auch Patienten mit diagnostiziertem OSAS gibt, die dieses Krankheitssymptom nicht explizit wahrnehmen. Tagesmüdigkeit ist ein in der Gesamtbevölkerung häufig auftretendes Phänomen und Begleitsymptom vieler anderer Erkrankungen. Die Spezifität der Tagesschläfrigkeit als Symptom und damit einhergehende Folgephänomene sind demnach nur gering und korrelieren nicht immer mit einer Diagnose des OSAS (76).

## 1.7 Diagnostik des OSAS

Die Bedeutung einer zeitnahen Diagnostik eines OSAS wird im Hinblick auf Frühsymptome wie Tageschläfrigkeit in Assoziation mit reduzierter Leistungsfähigkeit und auf die Schwere kardiovaskulärer und metabolischer Folgeerkrankungen deutlich. Die Grundlage der Diagnoseerhebung setzt sich aus einer gezielten Anamnese und einer klinischen Screening-Untersuchung zusammen. Bei entsprechender Indikation kommt es auf Basis der Ergebnisse der Voruntersuchungen zu einer weiteführenden Diagnostik im Sinne spezifischer apparativer Diagnoseinstrumente. Das Vorgehen erfolgt nach einem diagnostischen Stufenplan, der vom Deutschen Ausschuss für Untersuchungs- und Behandlungsmethoden definiert wird (77).

### 1.7.1 Anamnese und klinische Untersuchung

Zunächst ist es sinnvoll, die beim OSAS häufig auftretenden allerdings nur unspezifischen Symptome abzufragen. Im Rahmen einer schlafbezogenen Eigenanamnese ist vor allem das Vorhandensein bzw. das Ausmaß einer potenziell vorliegenden Tagesschläfrigkeit abzufragen. Die Nutzung standardisierter Fragebögen wie der Epworth Sleepiness Scale (ESS) hilft bei der Objektivierung dieses Leitsymptoms (78). Das weitere Symptombild kann durch fremdanamnestische Angaben (z.B. durch den Bettpartner) durch Fragen nach unregelmäßigem und lautem Schnarchen, Atemaussetzern und nächtlichem Aufwachen ergänzt werden. Zusätzlich erfolgt eine Analyse des Risikoprofils unter Bewertung des BMI, Alters, Geschlechts, möglicher Medikamenteneinnahmen und Komorbiditäten (56).

In der anschließenden klinischen Untersuchung wird nach anatomischen Besonderheiten der oberen Atemwege oder skelettalen Anomalien des Gesichtsschädels gesucht, die die Pathogenese eines OSAS begünstigen könnten. Mundhöhle, Nasen- und Rachenraum sowie Schädelmorphologie werden inspiziert. Bei Auffälligkeiten in diesen Regionen oder Beschwerden kann ein Konsil mit Fachärzten für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Mund-Kiefer-Gesichtschirurgie, Kieferorthopädie oder spezialisierten Zahnärzten zur weiteren Abklärung hilfreich sein. Wegen der starken Korrelation von kardiovaskulären Erkrankungen und OSAS, sind Puls und Blutdruck weitere wichtige klinische Parameter. Zusätzlich können Laboruntersuchungen, EKG, Röntgenthoraxaufnahmen, Lungenfunktionstest, bildgebende Verfahren der oberen Atemwege oder kephalometrische Analysen dem diagnostischen Prozess hinzugezogen werden (79, 80). Die endoskopische Untersuchung des Pharynx unter Narkose (Drug-induced Sleep Endoscopy, DISE) hat ebenso einen hohen diagnostischen Stellenwert und erlaubt die Analyse von Lokalisation und Grad der Verengung (81, 82). Lässt sich aus der

Summe der Befunde der Verdacht auf ein OSAS ableiten, werden im nächsten Schritt apparative Diagnoseinstrumente zur Analyse schlafbezogener Parameter eingesetzt.

### 1.7.2 Weiterführende apparative Diagnostik

Lässt sich aus den Ergebnissen der Anamnese, klinischen und paraklinischen Untersuchung ein begründeter Verdacht auf ein OSAS ableiten, stellt die Polygraphie eine ambulant durchführbare Methode zur ersten Einschätzung schlafmedizinischer Parameter dar (83). In 4 bis 6 Kanälen umfasst sie in der Regel die Messung des Atemflusses sowie der Atemanstrengung, eine Pulsoxymetrie zur Erhebung der Sauerstoffsättigung, ein EKG und die Analyse der Körperlage (84). Im Unterschied zu Polysomnographien wird kein Schlaf-EEG durchgeführt. Entsprechend der S3-Leitlinie der DGSM sind Polygraphiesysteme bei geringer Prätestwahrscheinlichkeit, bei Verdacht auf begleitende somnologische Erkrankungen oder schlafmedizinisch relevanten Komorbiditäten zur Diagnostik von OSAS jedoch ungeeignet. Für eine Diagnosestellung und in weiterer Folge mögliche Therapieindikation ist leitliniengerecht die Durchführung einer überwachten kardiorespiratorischen Polysomnographie (PSG) mit 7 oder mehr Kanälen indiziert. Sie ist als eine sensible Methode auch zur Erfassung diskreter Formen etabliert und wird zur Abgrenzung anderer differentialdiagnostischer schlafbezogener Atmungsstörungen herangezogen. Die PSG ist als diagnostischer Standard etabliert. Sie wird stationär unter Überwachung durch schlafmedizinisch geschultes Personal im Schlaflabor durchgeführt (85). Die diagnostische Güte steigt bei zwei konsekutiven Diagnosenächten (86). Mithilfe der ermittelten Messdaten lässt sich der AHI bestimmen. Die diagnostischen Kriterien zur Definition eines OSAS wurden bereits im Kapitel 1.1 erläutert. Die folgende Tabelle gibt einen Überblick über jene Messparameter, die entsprechend den Vorgaben der AASM im Rahmen einer PSG zu erheben sind (11).

<b>Generelle Parameter</b>	EEG, EOG, EMG Kinn, EMG Beine, EKG, Atemflussmessung, O <sub>2</sub> -Sättigung, Körperlage
<b>Schlafbezogene Parameter</b>	Zeiten für Lichtaus- und einschaltung, Total sleep time (TST), Total recording time (TRT), Schlafatenz (SL), Wake after sleep onset (WASO), Schlafeffizienz (SE), Dauer und prozentuale Anteile der Schlafstadien, Anzahl der Arousals (Weckreaktionen)
<b>Atmungsbezogene Parameter</b>	Anzahl der obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen Anzahl der obstruktiven, zentralen und gemischten Hypopnoen Summe aus Apnoen und Hypopnoen Apnoe-Index; Hypopnoe-Index, Apnoe-Hypopnoe-Index Anzahl der Arousals durch forcierte Atembewegung (RERA) Respiratory disturbance index (RDI) Anzahl der O <sub>2</sub> -Entsättigung $\geq 3\%$ relativer Index der O <sub>2</sub> -Entsättigung gemessen an der TST (ODI) mittlere arterielle Sauerstoffsättigung, niedrigste arterielle Sauerstoffsättigung Auftreten von Cheyne-Stokes-Atmung
<b>Bewegungsparameter</b>	Anzahl der periodischen Beinbewegungen während des Schlafes (PLMS) mit und ohne Arousal, relativer Index gemessen an der TST
<b>Kardiologische Parameter</b>	mittlere Herzfrequenz, höchste Herzfrequenz, Sinus-Bradykardien und Tachykardien, Asystolie, Herzrhythmusstörungen

Tabelle 2: Polysomnographische Messparameter

## **1.8 Therapiemöglichkeiten des OSAS**

In Anbetracht der potenziellen weitreichenden Komplikationen ist bei einem manifesten OSAS in der Regel auch ohne subjektive Symptomatik eine Therapieindikation zu stellen. Entsprechend der Definition des OSAS nach ICSD-3 ist das Therapieziel ein AHI von weniger als 15 Ereignissen pro Stunde Schlafzeit und keine Symptome von Tagesschläfrigkeit. Es werden eine Normalisierung des Schlafprofils und die Verbesserung der ventilatorischen Parameter mit Reduktion der respiratorischen Ereignisse sowie der pathologischen Sauerstoffabfälle angestrebt (9). 1969 wählten Kuhlo et al. die Tracheotomie zur Umgehung der Obstruktion als ersten Therapieansatz (87). Seitdem wurde einige weitere weniger invasive Therapiemethoden entwickelt. Einen Meilenstein in der Therapie des OSAS stellt die Einführung der kontinuierlichen positiven Überdruckbeatmung (Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) dar. Sie wurde 1981 von Sullivan et al. entwickelt und gilt als therapeutischer Standard (88). Heute wird in Abhängigkeit von den Patienteneigenschaften und unter Abwägung der Vor- und Nachteile aus verschiedenen Therapiemethoden der am besten geeignete Therapiemodus ausgewählt. Es werden konservative und operative Verfahren im Entscheidungsprozess berücksichtigt. Die unterschiedlichen Ansätze können sowohl als Mono- als auch Kombinationstherapie angewandt werden.

### 1.8.1 Konservative Therapieverfahren

Konservative Therapien umfassen unter anderem therapiebegleitende gewichtsreduzierende Maßnahmen, CPAP-Therapie und die Anwendung intraoraler Hilfsmittel wie Unterkieferprotrusionsschienen (UPS).

#### ***1.8.1.1 Allgemeinmaßnahmen***

In Ergänzung zu spezifischen apparativen oder chirurgischen Therapieverfahren können allgemeine Maßnahmen den Krankheitsverlauf positiv beeinflussen. So beobachteten Young et al. bereits 2002, dass eine 10-15%ige Gewichtsreduktion zu einer ca. 50%igen Reduktion des AHI bei männlichen moderat übergewichtigen Patienten führte (17). Adipositas erhöht nicht nur das Risiko eines OSAS, sondern beeinflusst als negativer Prädiktor auch die Ergebnisse operativer therapeutischer Interventionen (85). Folglich sind gewichtsreduzierende Maßnahmen bei übergewichtigen OSAS-Patienten als begleitende Strategie prä- und postoperativ zu empfehlen. Als alleiniges Therapieverfahren bietet eine Gewichtsreduktion jedoch keine zuverlässigen Erfolgsaussichten (89).

Auch die Schlafposition kann einen maßgeblichen Einfluss auf die Schwere eines OSAS haben. Ist der AHI in Rückenlage doppelt so hoch wie in den übrigen Schlafpositionen, so spricht man von einem rückenlageabhängigen OSAS. Bezogen auf alle OSAS-Betroffenen wird ihre Prävalenz auf 25-30% geschätzt, wobei das Risiko mit zunehmendem Schweregrad und BMI steigt (90). In diesen Fällen kann sich eine unterstützende Lagetherapie zur Verhinderung der Rückenlage positiv auswirken. So können passive Verfahren wie die sog. Tennisballmethode und Lagerungskissen oder aktive Methoden wie Lagetrainer, die einen Vibrationsalarm bei Rückenlage auslösen, eingesetzt werden (91). In Metaanalysen konnte jedoch gezeigt werden, dass die Reduktion des AHI und Verbesserung der mittleren Sauerstoffsättigung bei Lagetherapie signifikant schlechter ist als unter CPAP-Therapie (92). Zudem können bisher keine Aussagen zur Langzeitakzeptanz der Lagetherapie getroffen werden (91). Die Lagetherapie präsentiert demnach nur eine zusätzliche Option zur Optimierung von CPAP- oder UPS-Therapie (93).

Der Konsum von Alkohol oder Nikotin und die Einnahme sedierender oder relaxierender Medikamente sind zu vermeiden. Für eine medikamentöse Therapie des OSAS liegt keine Evidenz vor. Die Studienlage ist heterogen (94, 95).

### ***1.8.1.2 Nächtliche Überdruckatmung***

Die kontinuierliche nächtliche Überdruckatmung (engl. Continuous Positive Airway Pressure, CPAP) ist als therapeutischer Standard etabliert und stellt unabhängig vom Schweregrad des OSAS die häufigste Therapiemethode dar (96). Sie ist bei Patienten mit einem AHI  $\geq 15/h$  oder einem AHI 5-15/h mit klinischer Begleitsymptomatik indiziert. Bei einem AHI  $< 5/h$  ist eine nächtliche Überdrucktherapie in Form der kontinuierlichen PAP-Modus nur bei Persistenz einer klinischen Symptomatik trotz Diagnostik und Behandlung komorbider Erkrankungen indiziert (56). Durch maschinell unterstützte Ausübung eines positiven Überdrucks wird die Spontanatmung des Patienten in der Inspirationsphase unterstützt und einer mechanischen Obstruktion der Atemwege entgegengewirkt. Das im Schlaf relaxierte Gewebe im Nasen-Rachenraum wird so stabilisiert und offengehalten. Die Beatmung findet über eine Beatmungsmaske (Nasenmaske, Mund-Nasenmaske, Gesichtsmaske) statt. Für gewöhnlich erfolgt die Überdruckbeatmung nasal (nCPAP).

Der Erfolg der CPAP-Therapie lässt sich anhand der Reduktion der atmungsabhängigen polysomnographischen Messparameter objektivieren. Bei 74-94% der Patienten mit prätherapeutischen AHI-Werten zwischen 18-40/h konnten diese durch CPAP auf 2.4-8.0/h gesenkt werden (97). Auch die häufig assoziierte erhöhte Tagesschläfrigkeit nimmt unter

CPAP-Therapie ab. Die mittlere Reduktion der Epworth Sleepiness Scale liegt bei 2.5 Punkten (98). Die Lebensqualität steigt und das Unfallrisiko wird signifikant reduziert (96, 99, 100). Auch das kardiovaskuläre System wird positiv beeinflusst, sodass Mortalität und Morbidität langfristig gesenkt werden können (101). Zahlreiche Studien belegen eine Reduktion des arteriellen Hypertonus (61, 62, 102). Bei therapierefraktärer Hypertonie ist der blutdrucksenkende Effekt der Ventilationstherapie besonders ausgeprägt (103). Zudem ist bei schwerem OSAS eine positive Wirkung auf Dysrhythmien, Entzündungsmarker und oxidativen Stress zu beobachten (99).

In Abhängigkeit von der nächtlichen Anwendungsdauer fallen die Effekte der CPAP-Therapie auf Tagesschläfrigkeit, Kognition, Blutdruck und Lebensqualität jedoch unterschiedlich stark aus. Die Compliance ist für den langfristigen Therapiererfolg entscheidend. Ein Review zeigte, dass bei 29-83% der Patienten, die eine primäre Akzeptanz gegenüber CPAP bei Therapiebeginn aufwiesen, die Nutzungsdauer pro Nacht weniger als 4 Stunden betrug (7). Unerwünschte Nebenwirkungen beeinflussen die Adhärenz oft maßgeblich. So klagen die Patienten häufig über Muskelschmerzen, die durch das erzwungene, kontinuierliche Ausatmen gegen den Überdruck hervorgerufen werden. Zudem wird über Ausschläge oder Druckstellen an Kontaktstellen der Maske, Irritationen der Nasen- und Pharyngealschleimhaut, Verstopfungen der Nase oder Rhinorrhoe berichtet. Maskenleckagen können zu Augenirritationen führen (104). Seltener kommt es zu Klaustrophobie, Überblähungen des Magens oder rezidivierenden Infektionen der Ohren oder der Nasennebenhöhlen (105).

Durch eine präzise Maskenanpassung und eine individuelle Justierung des Beatmungsdruckes können Voraussetzungen, die die Compliance fördern, geschaffen werden. Die Einstellung des therapeutischen Drucks erfolgt in ein bis zwei Nächten unter polysomnographischer Kontrolle in Abhängigkeit von Körperlage und Schlafstadium. Die Wahl des Therapiemodus und der zu applizierenden Drücken kann automatisch oder durch manuelle Titration erfolgen. Bei schlechter CPAP-Akzeptanz kann ein BiPAP -Verfahren (Bilevel Positive Airway Pressure), bei dem eine separate Einstellung von in- und expiratorischem Druck möglich ist, eine wirksame Alternative bieten. Durch eine dynamische Druckentlastung in der Expirationsphase wird der Druckkomfort verbessert. Vorteile liegen vor allem bei hohen Drücken oder kardialen und pulmonalen Begleiterkrankungen wie einer chronisch obstruktiven Lungenerkrankung (COPD) (106). Auch die APAP-Therapie (Autotitrating Positive Airway Pressure), welche eine automatische Einstellung des Druckes in Abhängigkeit der auftretenden Atemereignisse ermöglicht, ist in ausgewählten Fällen vorteilhaft. So eignet sich diese Methode für Patienten



ohne Komorbiditäten, bei denen starke Druckveränderungen innerhalb einer Nacht oder von Nacht zu Nacht zu beobachten sind (107).

### ***1.8.1.3 Unterkieferprotrusionsschienen (UPS)***

Der Einsatz von Unterkieferprotrusionsschienen (UPS) (Syn. oral appliance, mandibular advancement device, mandibular repositioning device) ist bei Patienten mit leichter und mittelgradiger obstruktiver Schlafapnoe evidenzbasiert (108). Bei 50-60% der behandelten Patienten kann der AHI unter 10 Ereignisse pro Stunde gesenkt werden (109), bei 42% sogar unter 5 (110). Die direkte Gegenüberstellung von UPS und CPAP zeigt jedoch, dass der AHI durch die Ventilationstherapie effizienter reduziert wird und bei UPS signifikant höher ist (111). Wenngleich die kontinuierliche Überdruckbeatmung zur Reduktion des AHI vor allem bei mittlerem bis starkem OSAS dem Schienensystem überlegen ist, sind UPS in ihrer Effektivität hinsichtlich Tagesmüdigkeit, neurokognitiver Funktion, Hypertonie, kardiovaskuläre Mortalität und Lebensqualität mit dem CPAP-Verfahren vergleichbar (111, 112). In Crossover-Studien mit CPAP und UPS fällt zudem die höhere Akzeptanz der UPS auf (110). Der Wirkmechanismus beruht auf Vorverlagerung und Fixierung des Unterkiefers in protrudierter Position. Zwei Schienen in Ober- und Unterkiefer gewährleisten die therapeutische Unterkieferposition über ein adjustierbares Verbindungselement. Der konsekutive Vorschub der Zunge und die Spannung der suprahyoidalen Gewebe führt zur einer Volumenvermehrung der Atemwege auf Höhe des Velums, Zungengrundes und der Epiglottis. Entsprechend des Prinzips des Esmarchschen-Handgriffes wird durch die protrusive Wirkung eine Offenhaltung der Atemwege erwirkt. Als Voraussetzung für die Anwendung gelten ein belastungsfähiges Gebiss mit mehr als 10 Zähnen pro Kiefer und ein maximaler Unterkiefervorschub von mindestens 8 mm (109). Die labortechnische Herstellung und Anpassung der individuellen Schienensysteme erfolgt interdisziplinär mit zahnmedizinischer und schlafmedizinischer Fachkenntnis und ist an dentale, okklusale und skelettale Voraussetzungen gebunden. Zwar sind Protrusions- und Therapieeffekte direkt proportional, aber eine maximale Protrudierung wird nicht dauerhaft toleriert. Der optimale Protrusionsgrad ist individuell ausgehend von einer Vorverlagerung von minimal 50 % der maximal möglichen Unterkieferprotrusion zu ermitteln. Die Titration erfolgt in Millimeterschritten unter Abwägung von Wirksamkeit und Tragekomfort (97). Die klinischen Empfehlungen variieren zwischen einer Protrusion von 5mm, 75% der maximalen Protrusion oder der maximalen Protrusion abzüglich 3mm (109). Nach Freigabe der Effektivität durch einen Schlafmediziner wird die Wirksamkeit in regelmäßigen Kontrollintervallen (z.B. jährlich) durch eine Polygraphie

respektive Polysomnographie evaluiert (109). Nebenwirkungen treten relativ häufig auf, aber werden in der Literatur als geringgradig eingeschätzt. Hypersalivation, Druckgefühl an Zähnen und Kiefergelenks- und Muskelschmerzen können insbesondere zu Beginn der Therapie oder im Verlauf temporär auftreten. Durch die dauerhafte dentale Fixierung werden reziproke Kräfte auf das stomatognathe System übertragen. Dies kann zu geringen Zahnstellungsanomalien mit einer daraus resultierenden Verkleinerung von Overjet und Overbite sowie Reduktion der okklusalen Kontakte im Prämolarenbereich führen (113, 114).

### 1.8.2 Chirurgische Therapieverfahren

Die aktuelle S3-Leitlinie der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin und Schlafforschung differenziert bei den operativen Therapien resektive, nicht-resektive und gesichtsskelettverlagernde Verfahren (85). Unter Abwägung des operativen Risikos, möglicher Komplikationen und der begrenzten Vorhersehbarkeit des Therapieergebnisses können chirurgische Interventionen bei CPAP-Intoleranz insbesondere bei moderatem und schwerem OSAS als alternative Behandlungsoption in Betracht gezogen werden (115, 116). Das operative Verfahren wird auf Basis der individuellen pathoanatomischen Gegebenheiten ausgewählt. Dies setzt eine ausführliche schlafmedizinische Diagnostik und Prädiktoranalyse voraus. Operationen zur Verbesserung der Nasenatmung dienen primär nicht der kausalen Therapie des OSAS, sondern sollen die CPAP-Compliance bei behinderter Nasenatmung erhöhen (85).

Resektionen im Bereich der oberen Atemwege dienen der Entfernung oder Korrektur von Obstruktionen bzw. Behinderungen des Atemflusses (85). Unter den resektiven Verfahren sind zum Beispiel Tonsillektomien (TE), Adenoidektomien und Uvulopalatopharyngo-plastiken (UPPP) zu nennen. Die UPPP ist ein muskelschonendes Verfahren zur Reduktion von überschüssigem Weichgewebe sowie zur Straffung des weichen Gaumens und kann bei entsprechendem pathoanatomischen Befund befürwortet werden. So wird bei einengenden Tonsillen und isolierter oropharyngealer Obstruktion die kombinierte Anwendung von UPPP und TE bei leicht- bis mittelgradigem OSAS bei CPAP-Intoleranz empfohlen (117). Bei einer stark ausgeprägten Tonsillenhypertrophie kann auch die alleinige Tonsillektomie effektiv sein (118). Zwar ist die Evidenz zur Langzeiteffektivität operativer Therapien aufgrund der inkonsistenten Datenlage bisher gering (119, 120), die Ergebnisse von Browaldh et al. implizieren jedoch einen anhaltenden Therapieeffekt der kombinierten TE-UPPP über 24 Monate (121). Die laserassistierte Uvulopalatoplastik (LAUP) ist hingegen wegen ihrer geringen Erfolgsrate und postoperativen Nebenwirkungen nicht zu empfehlen. (122, 123).

Zu den nicht-resektiven Verfahren zählen Weichgaumenimplantate, die den Gaumen versteifen und die Radiofrequenzablation, bei der das Gewebe am weichen Gaumen oder Zungengrund infolge thermischer Läsionen vernarbt und schrumpft (124). Zwar sind diese Verfahren im Vergleich zu den resektiven Methoden aufgrund der minimalinvasiven Technik verträglicher, aber auch deutlich weniger wirksam (125, 126).

Osteotomien können zur singulären Vorverlagerung des Unterkiefers (mandibuläre Osteotomie) oder im Rahmen eines maxillomandibulären Advancement (MMA) zur bimaxillären Verlagerung eingesetzt werden. Bei dem MMA werden durch die Verlagerung der knöchernen Anteile des Gesichtsskeletts auch die weichgewebigen Strukturen nach anterior verlagert. Die suprahyoidale Muskulatur und der M. genioglossus inserieren an der Mandibula, während der Palatum molle mit dem Palatum durum der Maxilla verbunden ist. Der pharyngeale Atemwegsabschnitt wird vergrößert, der Tonus der Rachenmuskulatur erhöht und die Kollapsibilität reduziert (127). Gesichtsskelettverlagernde Operationen können sowohl bei kraniofazialen Anomalien wie beispielsweise Mikrogenie, mandibulärer Retrognathie, maxillärer oder mandibulärer Retroposition, aber auch bei orthognathen anatomischen Verhältnissen indiziert sein (85). Die Wirksamkeit der genannten Verfahren ist nachweislich belegt. 2016 zeigten Zoghi et al. in einer Metaanalyse eine mittlere AHI-Reduktion um  $47.8 \pm 4.7/h$ . Bei 85.5% der OSAS-Patienten erfüllten die Sher-Kriterien (AHI-Reduktion  $> 50\%$  und  $AHI < 20/h$ ), bei 38.5% der OSAS-Patienten konnte der  $AHI < 5$  gesenkt werden. Der ESS wurde von  $13.5 \pm 2.8$  auf  $3.2 \pm 3.2$  verringert (128). Es konnte kein Unterschied in der Wirksamkeit im Vergleich zur CPAP-Therapie beobachtet werden. Eine Übersichtsarbeit von Pirklbauer aus dem Jahr 2011 bescheinigt dem MMA-Verfahren die beste Wirksamkeit innerhalb der chirurgischen Therapiemöglichkeiten von OSAS (129).

Abschließend ist noch ein funktioneller Therapieansatz im operativen Behandlungsspektrum des OSAS zu ergänzen. Neurostimulationsverfahren des N. hypoglossus können bei mittel- bis schwergradigem OSAS eingesetzt werden, sofern präoperativ anatomische Auffälligkeiten und das Vorliegen eines vollständigen konzentrischen Kollapses auf Weichgaumenebene ausgeschlossen werden konnten (130). Durch die elektrische Stimulation des N. hypoglossus mittels eines implantierbaren Systems kann die fehlende Tonisierung des M. genioglossus wiederhergestellt werden. Das System basiert auf der subkutanen Implantation einer Nervenstimulatoreinheit und der direkten Stimulation des N. hypoglossus durch eine anliegende Stimulationselektrode. Beim Absinken des Muskeltonus bewirkt der elektrische Impuls des Schrittmachers die Kontraktion des M. genioglossus, Der Obstruktion des oberen Atemweges durch den Tonusverlust der Zungenmuskulatur im Schlaf wird so

entgegengesteuert und die Atemwege werde offengehalten. Es wird zwischen der atmungsgesteuerten selektiven und kontinuierlich atmungsunabhängigen Nervenstimulation unterschieden (131, 132). Bei ersterem wird der motorische Zungennerv atmungssynchron stimuliert, wobei die Differenzierung von Inspiration und Expiration durch einen interkostal liegenden Atemsensor ermöglicht wird. Bei der atmungsunabhängigen Methode erfolgt die Stimulation kontinuierlich und unabhängig von der Atmung, indem alternierend unterschiedlich Faserbündel des Nervs angesteuert werden. Dies bewirkt eine sich stetig verändernde, aber dauerhafte Tonisierung der Zungenmuskulatur. Die Evidenz für das selektive atmungssynchrone Ansteuern des N. hypoglossus ist größer. Die Methode kann entsprechend internationaler Studienergebnisse für einen BMI bis  $35\text{kg/m}^2$  und einen AHI zwischen 15 und 65/h empfohlen werden (85). Nach einem Jahr erfüllten 72% (von 211) der Patienten mit atmungsgesteuerter selektiver Stimulation bzw. 77% (von 13) der Patienten mit kontinuierlicher atmungsunabhängiger Stimulation die Sher-Kriterien (89).

## 1.9 Die Ronch®AP-Weichgaumenspange

### 1.9.1 Konstruktion und Funktionsprinzip

Bei der Ronch®AP-Methode handelt es sich um einen konservativen Therapieansatz, der auf dem nächtlichen Tragen einer transoral applizierten Weichgaumenspange basiert. Es handelt sich um eine dreidimensionale Spange, die sich aus einem stützenden und einem retentiven Konstruktionselement zusammensetzt. Sie besteht aus einem gebogenen Metalldraht mit Memory-Effekt, der in medizinisches Silikon eingebettet ist und die Form eines speziell U-förmigen Bogens hat. Nach der individuellen Anpassung der Spange wird die therapeutische Form vollständig mit Silikon ausgegossen, um die Bildung von Porositäten und Hohlräumen auszuschließen und eine adäquate Hygienefähigkeit zu gewährleisten. Das Produkt ist seit 2013 in Deutschland verfügbar. Die Strukturform ist nach dem Medizinprodukt der Klasse I patentiert und verfügt über eine CE-Zertifizierung.



Abbildung 1: Ronch®AP-Gaumenspange mit Heftklammer zum Größenvergleich  
Quelle: Firma Roncholine

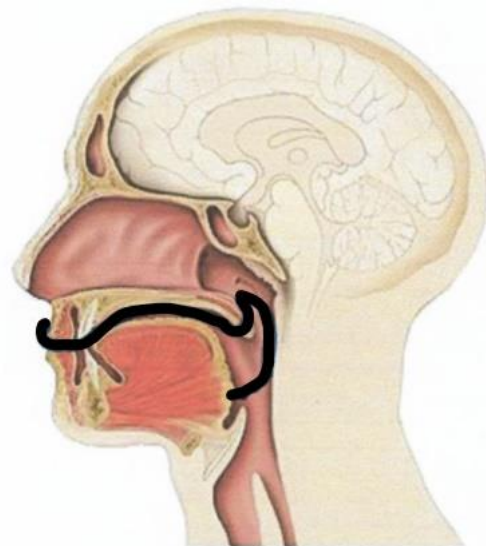


Abbildung 2: Schematische Darstellung der Position der Ronch®AP-Gaumenspange in situ, Ansicht im Profil  
Quelle: Firma Roncholine

Das Wirkprinzip der Ronch®AP-Gaumenspange basiert auf einem dreifachen Stabilisierungskonzept. Durch Schaffung einer direkten mechanischen Stütze kollaps-sensitiver Strukturen im Naso- und Oropharynx und durch Stabilisierung des Zungengrundes soll der Obstruktion der Atemwege durch den Muskelzug entgegengehalten werden. Die dreidimensionale Konstruktion soll zu einer Stabilisierung des Gaumensegels und einer Abstützung der Rachenhinterwand sowie des Zungengrundes beitragen. Eine individuelle

Anpassung an die anatomischen Gegebenheiten wird durch die Modifikation der Breite der Gaumensegelabstützung, der Länge der Rachenhinterwandabstützung und der Größe der Zungengrundabstützung erreicht. Die Ronch®AP-Gaumenspange ist in den Winkelabmessungen und der Dimensionierung von Größe und Länge der einzelnen Elemente frei titrierbar.

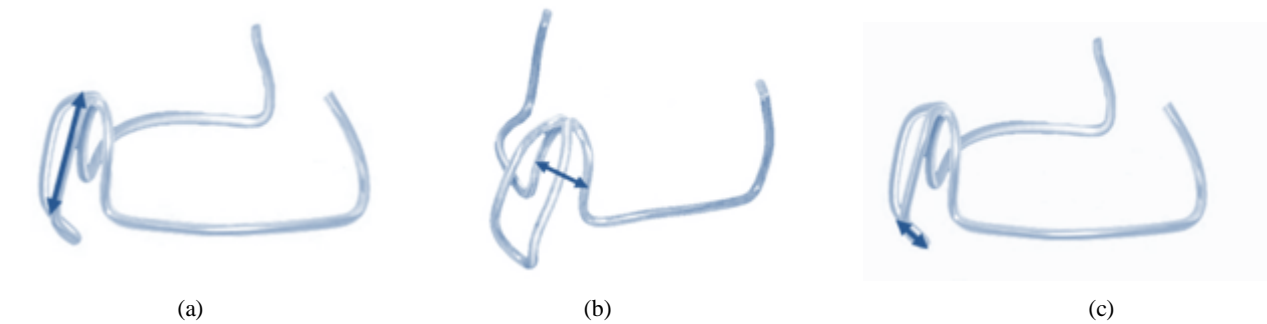


Abbildung 3: Funktionale Elemente der Ronch®AP-Gaumenspange  
 (a) Abstützung der Rachenhinterwand, (b) Abstützung des Gaumensegels, (c) Zungengrundstabilisierung

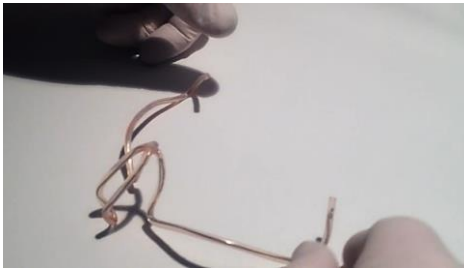
### 1.9.2 Positionierung, manuelle Applikation und Pflegeprotokoll

Die Spange wird über den Mund eingeführt und stabilisiert über den weichen Gaumen ziehend den Retropalatalraum. Das stützende Element wird im Weichgaumen dorsal der Uvula eingliedert und setzt sich mit der Abstützung der Rachenhinterwand in den Naso- und Oropharynx fort. Aus der posterioren Abstützung der Rachenhinterwand geht ein nach ventrokaudal ausgerichteter Fortsatz zur Stabilisierung des Zungengrundes hervor. Der retentive Teil in Form zweier seitengleich ausgerichteter Schenkelelemente wird im Vestibulum oris entlang der Alveolarfortsätze des Oberkiefers gelagert und extraoral im Bereich der Mundwinkel sichtbar. Die Fixierung erfolgt durch die Lippen. Es liegt keine dentale Verankerung vor, sodass unabhängig vom Gebisszustand des Patienten agiert werden kann.

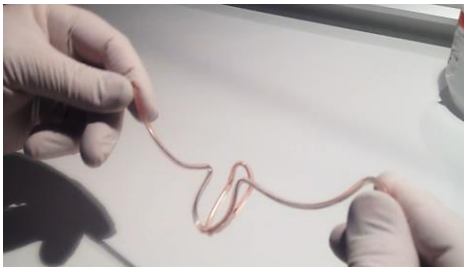
Die korrekte Positionierung der Spange ist Voraussetzung für einen bestmöglichen Therapieeffekt. Aus diesem Grund ist die Schulung der Patienten und deren Befähigung zur selbstständigen, sicheren Applikation der Gaumenspange ein wesentlicher Bestandteil des Therapieerfolgs und der Compliance. In der nachgestellten Abbildung ist das Einsetzprotokoll der Ronch®AP-Gaumenspange schrittweise dargestellt (Abb. 4). Nach der nächtlichen Anwendung sieht das Pflegeprotokoll die Reinigung der Spange mit einer Seifenlösung und Wasser vor. Sowohl beim manuellen Ein- und Ausgliedern als auch beim Reinigen der Spange ist ein Verbiegen der therapeutischen Konstruktion zu vermeiden. Ein Austausch der Spangen ist entsprechend der Herstellerangaben nach sechs Monaten Tragezeit vorgesehen.



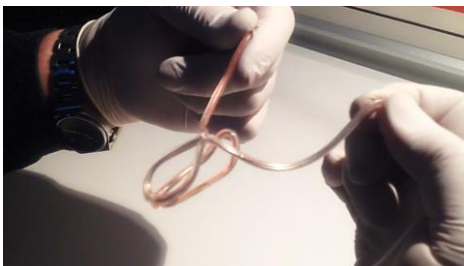
Position der Spange kurz vor dem Einsetzen



Fassen der Spange an den Haltgriffen

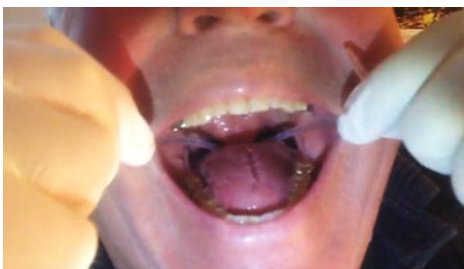


Kippen der Spange nach außen in einer axialen Rotationsbewegung

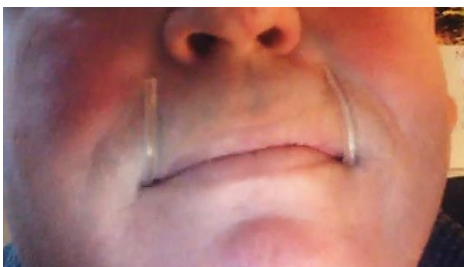


Bewegung der Spange nach dorsal, Neigung der Gaumenbogens nach vorne und unten und Einführen der Spange bei geöffnetem Mund

Position der Spange kurz vor dem Einsetzen



Positionierung der Spange bei offenem Mund



Position der Spange mit geschlossenem Mund

Abbildung 4: Fotoserie zum Einsetzprotokoll der Ronch®AP-Gaumenspange

## 1.10 Hypothesen und Studienziele

Bisher konzentriert sich der Einsatz intraoraler Hilfsmittel bei der Therapie des OSAS vor allem auf Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), deren Wirksamkeit für leichtes und mittelgradiges OSAS belegt ist. Die Anwendung von UPS setzt jedoch dentale Verankerungsmöglichkeiten voraus, während bei der Ronch®AP-Methode unabhängig vom Gebisszustand agiert werden kann. Im Unterschied zu UPS wirkt die Ronch®AP-Weichgaumenspange der Obstruktion nicht durch eine Fixierung des Unterkiefers in protrudierter Position, sondern durch Schaffung einer direkten mechanischen Stütze kollapssensitiver Strukturen im Naso- und Oropharynx und durch Stabilisierung des Zungengrundes entgegen. Ausgangspunkt der vorliegenden Arbeit waren die nur in geringem Maße vorhandenen Daten zur Beurteilung der Ronch®AP-Methode. So war die Evidenz über ihre Wirksamkeit bisher nur in Fallserien dokumentiert. In der vorliegenden Studie wurde durch nächtliche Schlaflaboruntersuchungen untersucht, ob ihr nächtliches Tragen zu einer Reduktion der schlafbezogenen Atmungsstörungen führt. Es wurden Probanden mit mittel- und schwergradigem OSAS rekrutiert. Die Kontrollmessungen zur Überprüfung der Wirksamkeit erfolgten mittels einer überwachten kardiorespiratorischen Polysomnographie. Therapiebegleitend wurden validierte Fragebögen zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit sowie zur Analyse der Schlafqualität und Erholbarkeit des Schlafes erhoben. Ziel war es im Rahmen einer Pilotstudie, die Wirksamkeit der Ronch®AP-Weichgaumenspange zu überprüfen und den objektiven sowie subjektiv empfundenen Therapieerfolg zu evaluieren. Es wurden folgende Fragestellungen formuliert:

### 1. Hauptfragestellung

Es soll geklärt werden, ob und welche Reduktion des nächtlichen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) erfolgt.

### 2. Nebenfragestellungen

Es soll geklärt werden,

- ob ein Anstieg der minimalen Sauerstoffsättigung erfolgt.
- ob es zu einer Veränderung weiterer polysomnographischer Standardparameter (Schlafeffizienz, Tiefschlafanteil, REM-Anteil, WASO-Anteil, mittlere O<sub>2</sub>-Sättigung, Scharchverhalten) kommt.
- ob Tagesmüdigkeit und Schlafqualität verbessert werden.



### 3. Explorative Analysen

Es soll untersucht werden, ob Alter, Geschlecht, BMI, OSAS-Schweregrad, die Schlafposition und das zugrunde liegende Kollapsmuster die AHI-Entwicklung unter Ronch®AP-Spangentherapie beeinflussen.

## 2. Patienten und Methoden

### 2.1 Studiendesign

Die vorliegende Dissertation gliedert sich in zwei Studienanschnitte. Im ersten Teil handelt es sich um eine prospektive, randomisierte und kontrollierte klinische Studie. Ausgehend von einer Baseline-PSG zum Zeitpunkt  $t(0)$  wurden die Ergebnisse einer Interventionsgruppe  $t(1)$  mit den Ergebnissen der Leermessungen einer Kontrollgruppe  $t(k)$  nach einem einmonatigen Messintervall verglichen. Dies wurde als primärer Endpunkt definiert. Es wurde untersucht, ob das nächtliche Tragen der Ronch®AP-Gaumenspange bei OSAS-Patienten im Vergleich zur Kontrollgruppe zu einer deutlichen Reduktion der schlafbezogenen Atmungsstörungen führt. Die Probanden der Kontrollgruppe blieben zunächst ohne therapeutische Intervention und wurden zu einer zusätzlichen Leermessung (PSG  $t(k)$ ) ins interdisziplinäre Schlaflabor des Klinikums Großhadern nach einem Monat ohne Spange bestellt. Im Wesentlichen wurden die Veränderungen polysomnographischer Messparameter der Therapiegruppe im Vergleich zur jenen der Kontrollgruppe analysiert. Zusätzlich wurden Fragebögen zur Schlafqualität und Erholbarkeit des Schlafes sowie zur Beurteilung der Ronch®AP-Gaumenspange erhoben.

Um die Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange zusätzlich im Longitudinalverlauf beurteilen zu können, wurde neben dem primären ein sekundärer Endpunkt definiert. In einem zweiten Studienabschnitt wurde auf eine prospektive Längsschnittstudie umgestellt. Die Randomisierung und Kontrolle wurden aufgehoben. Auch die Probanden der Kontrollgruppe wurden nun mit der Gaumenspange versorgt. Sie erhielten die Behandlung einen Monat später. Insgesamt wurden zu allen Probanden polysomnographische Daten und Fragebögen zur subjektiven Beurteilung der Ronch®AP-Methode nach einem Monat  $t(1)$  und nach drei Monaten  $t(2)$  der Spangentherapie erhoben. Diese wurden dann den Ausgangswerten der Baseline-PSG  $t(0)$  gegenübergestellt.

<b>Studienabschnitt 1: Primärer Endpunkt</b>	Prospektive kontrollierte, randomisierte klinische Studie: Vergleich des Baseline-AHI $t(0)$ mit dem AHI nach 1 Monat der Spangentherapie $t(1)$ (Therapiegruppe) bzw. dem AHI der Leermessung nach 1 Monat $t(k)$ (Kontrollgruppe). Vergleich von AHI $t(1)-t(0)$ zu AHI $t(k)-t(0)$
<b>Studienabschnitt 2: Sekundärer Endpunkt</b>	prospektive Längsschnittstudie: Vergleich des Baseline-AHI $t(0)$ aller therapierten Probanden mit dem AHI nach 1 Monat $t(1)$ und nach 3 Monaten $t(2)$ der Spangenanwendung. Keine Kontrollgruppe. Vergleich von AHI $t(1)-t(0)$ und AHI $t(2)-t(0)$

Tabelle 3: Studiendesign: Gliederung der Studie in zwei Abschnitte am Beispiel des primären Messparameters AHI

### Therapiegruppe:

Nach der ärztlichen Diagnose eines OSAS und der Einwilligung zur Teilnahme an der Studie erfolgte eine sofortige Überweisung an das kooperierende Dentallabor zur Anpassung der Spange. Im Anschluss wurde eine PSG im Schlaflabor für eine Nacht nach einem Monat des regelmäßigen Tragens der Spange aufgezeichnet. Nach drei Monaten erfolgte eine weitere polysomnographische Kontrolle für jeweils eine Nacht. Therapiebegleitend wurden nach jeder PSG Schlafapnoe-Fragebögen erhoben.

### Kontrollgruppe:

Einen Monat nach Erstvorstellung und Studieneinschluss wurde eine erneute Schlaflaboruntersuchung (Leermessung) für eine Nacht ohne Testspange durchgeführt, ohne jedoch zuvor eine therapeutische Spange getragen zu haben. Erst dann erfolgte eine Überweisung an das Dentallabor zur Anpassung der Spange. Einen Monat und drei Monate nach erfolgreicher Anpassung der Spange wurden Kontrollmessungen für jeweils eine Nacht durchgeführt. Auch hier wurden therapiebegleitend nach jeder PSG Fragebögen zur Dokumentation des Therapieverlaufs ausgefüllt.

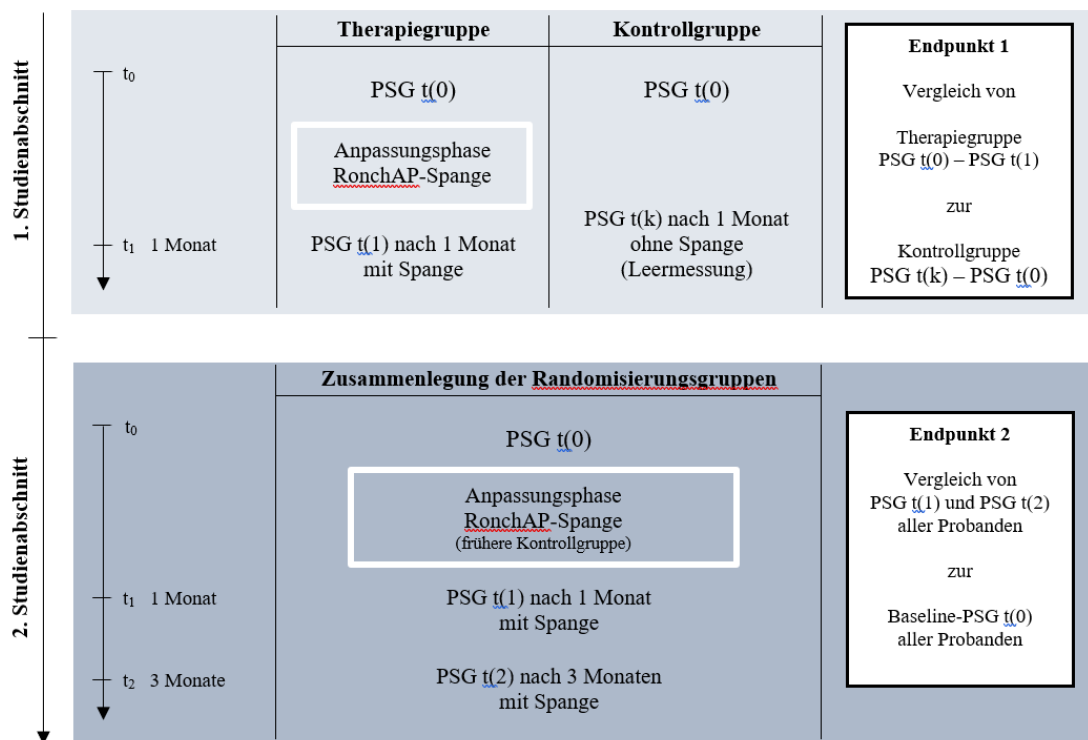


Abbildung 5: Schematische Darstellung des Studiendesigns

## **2.2 Studienpopulation**

### 2.2.1 Biometrische Begründung der Fallzahlen

Vor Beginn der Patientenrekrutierung wurde in Kooperation mit dem Walter-Brendel-Zentrum für Experimentelle Medizin eine Fallzahlberechnung durchgeführt. Der biometrischen Begründung der Fallzahlen und der Schätzung der Gruppengröße lagen folgende Angaben zugrunde: Für die Wahrscheinlichkeit für den Fehler 1. Art wurde 0.05, für die Wahrscheinlichkeit des Fehlers 2. Art 0.2 angenommen. Die biologisch relevante Differenz wurde auf 50 % und die Annahme zu Variabilität der Hauptzielgrößen auf 50 % festgelegt. Anhand dieser Daten schätzte SigmaStat (ANOVA Sample Size) eine Gruppengröße von 30 Probanden.

### 2.2.2 Probandenrekrutierung

Nachdem die Studie mit der Projektnummer 407-16 von der Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München nach den Richtlinien des bayerischen Datenschutzgesetzes zur Erhebung und Verarbeitung von Daten für die Forschung geprüft und für unbedenklich befunden wurde, erfolgte die Rekrutierung der Probanden monozentrisch über die Schlafmedizinsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde des Klinikums Großhadern der Universität München. Von Oktober 2016 bis August 2019 konnten 60 Probanden in die Studie eingeschlossen werden. Die Sprechstunde diente vor allem als Anlaufstelle für Patienten mit Rhonchopathie und/oder dem Verdacht auf OSAS. Es wurde zunächst eine ausführliche Anamnese unter Zuhilfenahme standardisierter Fragebogen zu spezifischen Symptomen und Folgezuständen des OSAS mit den Patienten erhoben. Die weitere Diagnostik erfolgte nach einem ambulanten Stufenschema. Die klinische Screening-Untersuchung umfasste eine anteriore Rhinoskopie, eine Nasenendoskopie, eine Inspektion der Mundhöhle und des Oropharynx sowie eine Pharyngoskopie. Patienten, bei denen im Rahmen der klinischen Routine und unter Berücksichtigung der Ergebnisse extern durchgeführter Polysomnographien ein OSAS festgestellt werden konnte, wurden im Rahmen eines Arzt-Patienten-Gespräches aufgeklärt. Lag zum Zeitpunkt der Vorstellung in der Schlafmedizinsprechstunde noch kein polysomnographisch gesicherter Befund vor, wurde indikationsgerecht eine Baseline-Polysomnographie im hauseigenen Schlaflabor des Klinikums Großhaderns der Universität München angeordnet. Es wurden keine Patienten in die Studie eingeschlossen, deren Baseline-PSG mehr als fünf Jahre zurücklag.

### 2.2.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Es wurden ausschließlich Patienten in die Studie aufgenommen, die eine polysomnographisch gesicherte OSAS-Diagnose aufwiesen und die eindeutig definierten Ein- und Ausschlusskriterien erfüllten. Es war wichtig, dass die Probanden die First-Line-Therapie der nächtlichen Überdruckbeatmung nicht tolerierten oder ablehnten. Die Ausschlusskriterien umfassten u.a. maligne Erkrankungen des oberen Luft-Speiseweges als Ursache der Obstruktion. Ebenso musste eine ausgeprägte Tonsillenhyperplasie, die durch einfache chirurgische Maßnahmen behebbar gewesen wäre, ausgeschlossen werden. Zudem war der Wunsch auf eine chirurgische Therapie als erste Therapiealternative auszuschließen.

Die Patienten wurden unabhängig von Geschlecht, Alter und Schweregrad des OSAS eingeschlossen. Waren die Ein- und Ausschlusskriterien erfüllt, wurde das Einverständnis der Patienten zur Teilnahme an der Studie eingeholt. Eine vollständige Auflistung der Ein- und Ausschlusskriterien ist in der beiliegenden Tabelle angeführt.

<b>Einschlusskriterien</b>	<b>Ausschlusskriterien</b>
Polysomnographischer Nachweis von OSAS	nicht gegebene / vorliegende schriftliche
BMI < 32	Einwilligung
NYHA Grad I	fehlende Einwilligungsfähigkeit
Volljährigkeit	Schwangerschaft
CPAP-Intoleranz	Zentrale Schlafapnoe
	Tonsillenhyperplasie
	maligne Grunderkrankung im fortgeschrittenen Stadium
	Tumorerkrankung des oberen Luft-Speiseweges
	Herzinsuffizienz (NYHA II-IV)

Tabelle 4: Einschluss- und Ausschlusskriterien bei der Rekrutierung von Patienten

## 2.3 Individueller Studienablauf

### 2.3.1 Aufklärung und Einwilligung

Patienten, die nach Prüfung der Ein- und Ausschlusskriterien in die Studie eingeschlossen werden konnten, wurden während der oben genannten Schlafmedizinprechstunde durch einen Arzt der Klinik über die Studie informiert. Nach umfassender Aufklärung über Ablauf, Aufwand, Therapiealternativen und eventuelle Nachteile ohne weiteren Einfluss auf die klinische Weiterbehandlung wurde das schriftliche Einverständnis des Patienten zur Teilnahme an der Studie im Rahmen einer verbindlichen Einverständniserklärung eingeholt und ein Baseline-Fragebogenpaket aus der Epworth Sleepiness Scale (ESS) und dem Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) erhoben.

### 2.3.2 Allokation

Durch Losziehung wurde der Patient der Therapie- (a) oder der Kontrollgruppe (b) zugeteilt. Das Los wurde aus einem Briefumschlag mit je 50% (a)- und 50% (b)-Losen gezogen.

### 2.3.3 Zeitplan für den einzelnen Probanden

In dem tabellarisch dargestellten Studienablauf sind die gruppenspezifischen zeitlichen Abläufe mit den einzelnen Verfahrensschritten übersichtlich dargestellt.

Termin	Patientengruppe	Vorgehen
Termin 1	alle Patienten	Vorliegen eines polysomnographisch bestätigten Befundes eines OSAS, Besprechung der Diagnose OSAS bei CPAP-Intoleranz, Aufklärung über die Studie, Randomisierung.
Termin 2	Therapiegruppe	Anpassung einer Ronch®AP-Gaumenspange durch einen Zahntechniker in einem Dentallabor
	Kontrollgruppe	Polysomnographie PSG t(k) einen Monat nach Randomisierung ohne Spange
Termin 3	Therapiegruppe	Polysomnographie PSG t(1) mit Ronch®AP-Gaumenspange einen Monat nach Anpassung
	Kontrollgruppe	Anpassung einer Ronch®AP-Gaumenspange durch einen Zahntechniker in einem Dentallabor
Termin 4	Kontrollgruppe	Polysomnographie PSG t(1) mit Ronch®AP-Gaumenspange einen Monat nach Anpassung
Termin 5	alle Patienten	Polysomnographie PSG t(2) mit Ronch®AP-Gaumenspange drei Monate Anpassung

Tabelle 5: Zeitplan für den einzelnen Probanden

### 2.3.4 Anpassungsphase im Dentallabor

Die Anpassungsphase der Gaumenspange erfolgte in einem externen Dentallabor unter engmaschiger Kooperation und gliederte sich in zwei Arbeitsschritte:

#### 1. Ronch®EX-Übungsspange

In einem ersten Schritt erhielten die Probanden die sogenannte Ronch®EX-Übungsspange. Als Schnarchspange wird sie als Hilfsmittel bei Ronchopathie gegen Schnarchen ohne kausale atmungsbezogene Störung eingesetzt. Für OSAS-Patienten ist jedoch kein wirksamer Therapiecharakter bestätigt. Das Stützgerüst ist im Gegensatz zur Ronch®AP-Testspange nur zweidimensional konstruiert. Funktionale Konstruktionselemente zur Abstützung der Rachenhinterwand oder des Zungengrundes fehlen. Wie bei der Ronch®AP-Gaumenspange wird die Retention der Ronch®EX-Übungsspange durch zwei zwischen Wangeninnenseite und Zahnreihe bzw. Alveolarfortsatz verlaufende Schenkel gewährleistet.

Im Rahmen der Studie diente die Übungsspange der Gewöhnung des Patienten an transoral applizierten Spangensysteme. Sie wurde für jeden Probanden entsprechend der anatomischen Gegebenheiten und individueller Besonderheiten angefertigt. Die Zungengröße, die Distanz von Mundwinkel zum Gaumensegel, mögliche Asymmetrien des Gaumensegels und die Höhe des Gaumenbogens waren wichtige Orientierungspunkte für die korrekte Dimensionierung der Spange. Anhand der individuellen Vermessungsdaten wurde eine Grundspange durch richtiges Biegen der Draht-Silikon-Konstruktion gefertigt. Diese Spange wurde den Probanden eingesetzt. Anschließend folgte eine weitere Feinadjustierung unter Ausführung funktioneller Bewegungen wie Schlucken und Mundöffnung. Durch Verlängern bzw. Verkürzen der retentiven Schenkel wurde ein Verrutschen der Spange bei Mundöffnung ausgeschlossen und eine sichere Fixierung gewährleistet. Bei zu kurzer Dimensionierung des Gaumenbogens wurde eine leichte Faltung des Gaumensegels sichtbar. Bei überdimensionierter Höheneinstellung des Gaumenbogens kam es hingegen zu einer Reizung sensibler Nervenfasern im Bereich der Nasopharynx, die als unangenehm kribbelnde Sensation beschrieben wurde. Nach erfolgreicher Anpassung der Spange wurden Instruktionen zur korrekten intraoralen Positionierung durch den Patienten selbst und zum Pflegeprotokoll der Weichgaumenspange vermittelt. Die Probanden wurden zur selbstständigen Durchführung kleiner Modifikationen und Korrektur von Deformationen instruiert. Als Orientierungshilfe wurde ein Muster als Vorlage mitgegeben. Nach ein bis zwei Wochen bestand die Möglichkeit zu professionellen Nachbetreuungen. Die Dauer der Adaptations- und Gewöhnungsphase unterschied sich

individuell. Waren mehr als 2 Wochen zur Adaption notwendig, wurden die Patienten wegen Intoleranz als Abbrecher eingestuft.

## 2. Ronch®AP-Testspange

In einem zweiten Schritt wurde die Ronch®AP-Testspange an die anatomischen Verhältnisse der Probanden im Sinne einer individuellen Maßfertigung angepasst, wobei sich die Grundanpassung an jener der Übungsspange orientierte. Der Zeitpunkt der Umstellung auf die Ronch®AP-Testspange wurde durch die Hersteller unter der Voraussetzung einer bestehenden Toleranz gegenüber der Ronch®EX-Übungsspange festgelegt. Aus ärztlicher Sicht war eine Gewöhnungsphase von zwei Wochen bis zur Umstellung vertretbar. Die Konstruktion der Ronch®AP-Testspange ist im Vergleich zur Ronch®EX-Übungsspange um eine Rachenabstützung und einen Zungengrundbügel zur Stabilisierung des Zungengrundes erweitert. Auf Basis dieser zusätzlichen Konstruktionselemente leitet sich die Fragestellung zur therapeutischen Wirksamkeit der Ronch®AP-Testspange bei OSAS ab. Eine besondere Herausforderung lag in der Abwägung von Wirksamkeit und Toleranzfähigkeit der Konstruktion. Um unterschiedlich stark ausgeprägten Muskeltoni des weichen Gaumens und des retropalatalen Raumes beizukommen, stand die Draht-Silikon-Konstruktion in unterschiedlichen Härtegraden zur Verfügung. Ähnlich der Ronch®EX-Übungsspange wird die Retention der Ronch®AP-Übungsspange durch zwei zwischen Wangeninnenseite und Zahnreihe bzw. Alveolarfortsatz verlaufende Schenkel und retentive Elemente im Bereich des Gaumenbogens gewährleistet. Das Anpassungs-, Einsetz- und Pflegeprotokoll war zu jenem der Übungsspange ident.

Die Dauer einer Anpassungssitzung belief sich in der Regel auf zwei Stunden. Pro Patienten waren in der Regel 2-3 Anpassungssitzungen notwendig. Nach Abschluss der Anpassungsphase wurde die Probanden durch den Hersteller für die polysomnographischen Kontrollmessungen freigegeben.



## **2.4 Diagnostisches Vorgehen zur Kontrolle des Therapiefortschrittes**

### 2.4.1 Polysomnographie: Standards und Anwendung

Die Leermessungen der Kontrollgruppe sowie die Kontrollpolysomnographien zur Überprüfung der therapeutischen Intervention beider Gruppen erfolgten mit dem PSG-System der Firma Natus im interdisziplinären Schlaflabor des Klinikums Großhadern. Sofern die Diagnostiknacht intern durchgeführt und keine externen Befunde zugezogen wurden, erfolgte die Baseline-PSG mit demselben Gerät. Es standen für die Studienpatienten wöchentlich zwei Messplätze zur Verfügung, wobei bedarfsorientiert die Freigabe zusätzlicher Kapazitäten ermöglicht wurde.

Die Patienten wurden zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten jeweils für eine Nacht mit einer 16-Kanal-Polysomnographie untersucht. Diese wurde nach den Kriterien der AASM angewandt und beinhaltete folgende Aufzeichnungen: Ein EEG wurde mit Elektrodenplatzierung nach dem internationalen Ten-Twenty-System und deren Ableitungspunkten F4, C4, O2 auf der rechten Kopfhälfte (kontralateral zusätzlich C3) sowie hinter den Ohren angebrachten Ableitungen A1 und A2 aufgezeichnet. Mit dem EOG wurden horizontale und vertikale Augenbewegungen mittels zwei Elektroden, die in kurzem Abstand vom jeweiligen Orbitalrand positioniert wurden, erfasst. Die nächtliche Muskelaktivität wurde mit dem EMG durch zwei Elektroden an den Mm. mentales am Kinn und den Mm. tibiales anteriores am Unterschenkel erhoben. Das einkanalige EKG (zwei Klebeelektroden: 2. ICR rechts, parasternal gegen 6. ICR links, vordere Axillarlinie) registrierte während der ganzen Nacht die Herzfunktion. Die Pulsoxymetrie erfolgte transkutan an einem Finger und erfasste die arterielle Sauerstoffsättigung. Eine Messung des oronasalen Luftflusses erfolgte mittels Thermistors und Staudruckmessung über eine klassische Nasenbrille. Die Atemexkursion wurde mit einem induktionspletysmographischen Messaufnehmer in Form zweier Gurte an Brust und Abdomen auf Mamillen- und Nabelhöhe aufgezeichnet. Zusätzlich kamen ein Schnarchmikrophon, ein Körperlagesensor am Brustgurt und eine Videometrie mittels Infrarotkamera zur Anwendung.

Zu Beginn jeder Polysomnographie wurde im Wachzustand eine biologische Kalibrierung unter Anleitung des schlafmedizinischen Nachtpersonals durchgeführt. Sie diente der Abgrenzung physiologischer Ereignisse während des Schlafes gegenüber Artefakten, der Zuordnung einzelner Verhaltensweisen während des Schlafens zu entsprechenden Ableitmustern und der Überprüfung technischer Verstärkereinstellungen und Polungen spezifischer Ableitkanäle (133).

#### 2.4.2 Polysomnographische Messparameter

Die Auswertung der gemessenen Daten erfolgte nach den AASM-Kriterien durch die automatische Analysesoftware XLTEK der Firma Natus Medical mit nachfolgender manueller Überprüfung durch schlafmedizinisch geschultes Personal. Die Ergebnisse wurden dokumentiert und im SAP-Programm des Klinikums Großhaderns archiviert.

Während der gesamten PSG wurden folgende respiratorische Parameter erfasst: Apnoe-Index (AI), Hypopnoe-Index (HI), Anzahl der zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen, maximale Dauer einer Apnoe und Hypopnoe, Anzahl der RERA, mittlere Sauerstoffsättigung in % und minimale Sauerstoffsättigung in % mittels Pulsoxymetrie. Des Weiteren wurde die „Time in Bed“ (TIB), also die gesamte Liegezeit ab Dunkelheit im Zimmer (Ausschalten des Lichtes), die gesamte Schlafenszeit (Total Sleep Time, TST), die „Sleep Period Time“ (SPT), die Einschlaf latenz (Sleep Onset Latency, SOL), das Aufwachen nach Einsetzen des Schlafs (Wake after Sleep onset, WASO) und die Schlaffeizienz gemessen. Ebenso wurden die Schlafstadien REM und Stadium 1 bis 3, die Dauer ihrer Latenzphasen und Wachphasen mittels Hypogramm erfasst. Beinbewegungen (Leg movement, LM), periodische Beinbewegungen im Schlaf (Periodic limb movement, PLM) sowie die mittlere, minimale und maximale Herzfrequenz wurden ebenso dokumentiert. Abschließend wurde die Anzahl der Schnarchgeräusche und der Schnarchindex in % ermittelt. Tabelle 6 fasst jene Parameter zusammen, die aus diesem Gesamtbefund zur Analyse der Ronch®AP-Methode extrahiert und ausgewertet wurden.

Für diese Studie war der AHI von besonderer Bedeutung. Anhand des AHI wurde in Zusammenschau mit der Klinik nicht nur die Diagnose eines OSAS gestellt, sondern im Fortgang der Studie auch die Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode analysiert. Er diente als Zielparameter und Definitionskriterium für den Therapieerfolg. Der Therapieerfolg wurde anhand drei verschiedener Kriterien beurteilt:

- Kriterium 1:  $AHI < 5/h$ : kein OSAS mehr per definitionem
- Kriterium 2:  $AHI < 10/h$ , d.h. Reduktion auf eine leichte Form des OSAS
- Kriterium 3: SHER-Kriterien:  
Reduktion des AHI um 50%,  $AHI < 20/h$  und Besserung der Tagesmüdigkeit

Sofern in der ersten Kontrollmessung der Ronch®AP-Spange nach einem Monat des regelmäßigen Tragens keine zufriedenstellende Reduktion der atmungsabhängigen Parameter

festgestellt werden konnte, wurde den Patienten die Möglichkeit zu einer Nachschulung im Einsetz- und Anwendungsprotokoll, Nachjustierung der Spange und Überprüfung ihrer korrekten Positionierung durch das betreuende Dentallabor ermöglicht. Die Konstruktion der Spange blieb dabei jedoch unverändert, sodass die Voraussetzung für die Vergleichbarkeit von Folgemessungen aufrechterhalten werden konnte. Lehnten die Patienten eine Nachjustierung ab, wurden sie als Abbrecher bzw. Drop-out in der entsprechenden Therapiephase dokumentiert und in der Schlafmedizinischen Sprechstunde der Abteilung für Hals-Nasen-Ohrenheilkunde des Klinikums Großhadern bezüglich des weiteren Vorgehens und möglicher Alternativen beraten.

### 2.4.3 Schlaffragebogen

Der Einsatz von validierten Fragebögen als diagnostisches Hilfsmittel in der Schlafforschung hat sich als vom Diagnostiker relativ unabhängige Informationsquelle bewährt und ist als wertvolles Hilfsmittel im diagnostischen Prozess etabliert. Die Fragebögen wurden zu jedem Messzeitpunkt neu erhoben, um die subjektive empfundene Schlafqualität und ihre Veränderung zu erfassen. Im Rahmen der vorliegenden Studie wurden folgende Fragebögen zur subjektiven Beurteilung der Schlafqualität und Erholbarkeit des Schlafes eingesetzt:

#### **Epworth Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS)**

Die Tagesschläfrigkeit wurde durch die deutsche Version der 1997 modifizierten Fassung der Epworth Sleepiness Scale untersucht (78). Dieser Test ist ein Kurzfragebogen zur Erfassung der Tagesschläfrigkeit, der sich als Screeninginstrument und zur Verlaufs- und Erfolgsmessung bei Therapiemaßnahmen eignet. Er fragt retrospektiv die Wahrscheinlichkeit in acht verschiedenen Alltagssituationen einzuschlafen ab. Der Patient soll diese Wahrscheinlichkeiten auf einer 4-Punkte-Skala mit metrischen Werten von 0 bis 3 abschätzen. Aus der daraus gebildeten Summe, die Werte zwischen 0 und 24 annehmen kann, kann die Tagesschläfrigkeit beurteilt werden. Je höher der Wert liegt, desto höher ist die Schlafneigung. In der klinischen Praxis hat sich die Einordnung von Werten  $\geq 10$  als erhöhte Einschlafneigung etabliert (134).

#### **Pittsburgher Schlafqualitätsindex (Pittsburgh Sleep Quality Index, PSQI)**

Mit dem Pittsburgher Schlafqualitätsindex wurde die subjektive Schlafqualität beurteilt. Er umfasst 19 Fragen zur Selbsteinschätzung und 5 Fragen zur Fremdbeurteilung durch den Bettpartner (10), wobei nur die Fragen 1 bis 18 zur Eigeneinschätzung in der Auswertung berücksichtigt werden. Es wird ein Zeitraum von vier Wochen bei der Beantwortung aus der Retrospektive berücksichtigt. Der Gesamtwert errechnet sich aus der Summation der

Ergebnisse von 7 Einzelkomponenten, die auf einer Werteskala von 0 bis 3 beurteilt werden. Die Einzelkomponenten beschreiben die subjektive Schlafqualität, die Schlaflatenz, die Schlafdauer, die Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum und die Tagesmüdigkeit. Das Gesamtergebnis kann demnach Werte zwischen 0 und 21 annehmen. Je höher der Score, desto schlechter wird die Schlafqualität beurteilt.

### **Fragebogen zur Beurteilung der Ronch®AP-Gaumenspange**

Dieser Fragebogen wurde speziell für die vorliegende Studie zusammengestellt. Es handelt sich nicht um einen validierten Fragebogen. Er diente der Beurteilung der Patienten-Compliance, des Tragekomforts der Ronch®AP-Gaumenspange und eventuell auftretender Probleme und Nebenwirkungen über den Zeitraum der Studie. Es wurden die durchschnittliche Tragedauer in Stunden pro Nacht und die Anzahl der getragenen Nächte pro Woche ermittelt. Unterbrechungen in der Anwendung und mögliche Komplikationen wie Würgereiz, Speichel- und Schleimretention, Druckstellen, Halsschmerzen und Schluckbeschwerden wurden in einem offenen Fragenformat ebenso dokumentiert. Die Bewertung des Tragekomforts und der Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie wurde in einer 6-Punkte-Skala mit Werten von 0 bis 5 quantifiziert. Der Zahlenwert 0 bedeutete eine sehr schlechte Bewertung des Tragekomforts bzw. eine sehr geringe Bereitschaft zur Therapieweiterführung. Wurde der Wert 5 vergeben, wurde der Tragekomfort sehr gut bewertet und die Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie war sehr hoch.

#### 2.4.4 Zusammenfassung der primären und sekundären Messparameter

Aus dem polysomnographischen Gesamtbefund wurden einzelne Messparameter zur Evaluation der Ronch®AP-Methode extrahiert. Tabelle 6 fasst diese Parameter zusammen.

Primärer Messparameter	Sekundäre Messparameter
Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	<p><u>Polysomnographische Standardparameter:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Apnoe-Index (AI) und Hypopnoe-Index (HI)</li> <li>- Arousal-Reaktion durch erhöhte Atemarbeit (respiratory effort related arousal, RERA)</li> <li>- Schlafeffizienz</li> <li>- durchschnittliche Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub> ¯)</li> <li>- minimale Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub> minimal)</li> <li>- Schnarchindex und Schnarchen gesamt</li> <li>- Schlafstadien REM, N1, N2, N3</li> <li>- Gesamtzeit von Stadium Wach während der Hauptschlafphase, bewertet ab Schlafbeginn (wake after sleep onset, WASO)</li> </ul> <p><u>Ergebnisse der Schlaffragebogen:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Epworth Sleepiness Scale (ESS)</li> <li>- Pittsburgher Schlafqualitätsindex (PSQI)</li> <li>- Fragebogen zur Ronch®AP-Gaumenspange</li> </ul>

Tabelle 6: Überblick über die primären und sekundären Messparameter

## 2.5 DISE – diagnostische Schlafendoskopie

Mit dem Einverständnis der Patienten konnte bei 33 Studienteilnehmern zusätzlich eine diagnostische Schlafendoskopie (engl. Drug-induced Sleep Endoscopy, DISE) ambulant durchgeführt werden. Die Schlafendoskopie ist als diagnostische Methode etabliert und erlaubt die Analyse des Kollapsmusters der Atemwegsobstruktion (135-138). Das Verfahren wurde erstmals 1991 von Croft und Pringle beschrieben (139). Die pharmakologische Sedierung ermöglicht die Simulation des dynamischen Settings ähnlich jenem während des physiologischen Schlafens. Mit fiberoptischen Endoskopen werden die oberen Atemwege auf Pathologien und anatomische Varianten sowie kollapssensitive Strukturen untersucht. Aus den gewonnenen Erkenntnissen lassen sich die geeigneten Therapieformen ableiten. So führen Uvulopalatopharyngoplastiken vor allem dann zu einem Therapieerfolg, wenn der Kollaps auf Velumebene diagnostiziert wird (140, 141). Kann die obstruktive Atemsymptomatik hingegen durch manuelle Protrusion des Unterkiefers gelindert werden, ist die Wahrscheinlichkeit eines Therapieerfolgs mit UPS höher (142, 143).

In der vorliegenden Studie wurde zur Analyse der Lokalisation und des Musters des obstruktiven Ereignisses eine Mikrolaryngoskopie in Rückenlage durchgeführt. Ziel war es in weiterer Folge mögliche kollapsbezogene Prädiktoren für die Therapie mit der Ronch®AP-Gaumenspanne zu identifizieren. Nach Oberflächenanästhesie des unteren Nasenganges mit tetracaingetränkten Watteträgern erfolgte die intravenöse Gabe von Atropin zur Reduktion der Speichelsekretion und die Titration von Propofol zur Induktion von Schlaf, Schnarchen und Atemaussetzern durch einen Narkosearzt. Anschließend wurde eine transnasale flexible Endoskopie durchgeführt. Mit dem Esmarch-Handgriff wurde eine mögliche Linderung der obstruktiven Atemsymptomatik bei Unterkieferprotrusion analysiert. Die Bewertung erfolgte in Übereinstimmung mit den Empfehlungen des Europäischen Positionspapiers zur DISE nach dem VOTE-Schema (81). Im Gegensatz zur regionbasierten Klassifikation nach Fujita stellten Kezirian et al. 2011 beim VOTE-System Strukturen mit erhöhter Kollapsneigung in den Vordergrund (144). Das VOTE-Schema berücksichtigt neben den kollapssensitiven Strukturen (Velum, Oropharynx, Zungengrund, Epiglottis) auch die Konfiguration und Schwere der Obstruktion. Die Richtung der Konfiguration wird als anterioposterior, lateral und konzentrisch beschrieben. Geht die Verengung des Atemwegs von typisch anterioren Strukturen, die nach posterior gegen die Rachenhinterwand obstruieren aus, so spricht man von einer anteroposterioren Konfiguration. Lateral Strukturen, die sich ins Zentrum des Atemweges verschieben, führen zur lateralen Form. Die Kombination aus anteriorposteriorem und lateralem Typ wird als konzentrische Form definiert. Die Velumebene fasst den Weichgaumen,

die Uvula und die lateralen Rachenwände auf Höhe des Velopharynx als diagnostische Entität zusammen. Die Obstruktion kann in anteroposteriorer oder konzentrischer Konfiguration auftreten. Verengungen des Oropharynx und der Seitenwände beziehen die Gaumentonsillen sowie oropharyngeale Seitenwände ein. Diese Strukturen können nur in lateraler Richtung obstruieren (144). Bei OSAS-Patienten ist der verringerte Muskeltonus des Musculus genioglossus während NREM- und REM- Schlafphasen stärker ausgeprägt als bei einer gesunden Vergleichsgruppe (145). Dieses Phänomen kann auch während einer Propofol-induzierten Sedierung beobachtet werden und so zu einem anteroposterioren Zungengrundkollaps führen (146, 147). Eine Obstruktion auf Ebene der Epiglottis ist in anteroposteriorer oder lateraler Konfiguration möglich. Die anteroposteriore Form kann zu einem auf einer verminderten strukturellen Rigidität der Epiglottis oder ihrer posterioren Verlagerung bei erhaltener physiologischer Integrität basieren. Bei der lateralen Obstruktion führt eine mangelnde strukturelle Festigkeit der Epiglottis zu ihrer Faltung in vertikaler Richtung. Neben der anatomischen Beschreibung kollapssensitiver Strukturen und der Konfigurationsanalyse, führen Kezirian et al. den Schweregrad der Atemwegsverengung als drittes diagnostisches Merkmal ein. Es werden keine Obstruktion (keine Vibration beteiligter Strukturen, 0), eine partielle Obstruktion (mit Vibration der beteiligten Strukturen, 1) oder eine totale Obstruktion bzw. Kollaps (kompletter Atemwegsverschluss, 2) unterschieden (144).

Struktur	Schweregrad	Konfiguration		
		anteroposterior	lateral	konzentrisch
Velum	0, 1, 2			
Oropharynx und Seitenwände	0, 1, 2			
Zungengrund	0, 1, 2			
Epiglottis	0, 1, 2			

Jede Struktur wird nach Schweregrad der Obstruktion und Konfiguration klassifiziert:

<sup>1</sup> Schweregrad: 0 (keine Obstruktion), 1 (partielle Obstruktion), 2 (totale Obstruktion/Kollaps)

<sup>2</sup> Konfiguration: Ungefüllte Zeilen reflektieren das Potenzial der verschiedenen Kombinationsmöglichkeiten an Konfigurationen entsprechend der Struktur. Gefüllte Zeilen bedeuten, dass der Konfigurationstyp für diese Struktur nicht beobachtet werden kann. Bei dem Schweregrad 0 kann kein Konfigurationstyp beschrieben werden.

Tabelle 7: VOTE-Schema nach Kezirian (144)

## 2.6 Programmablaufschema

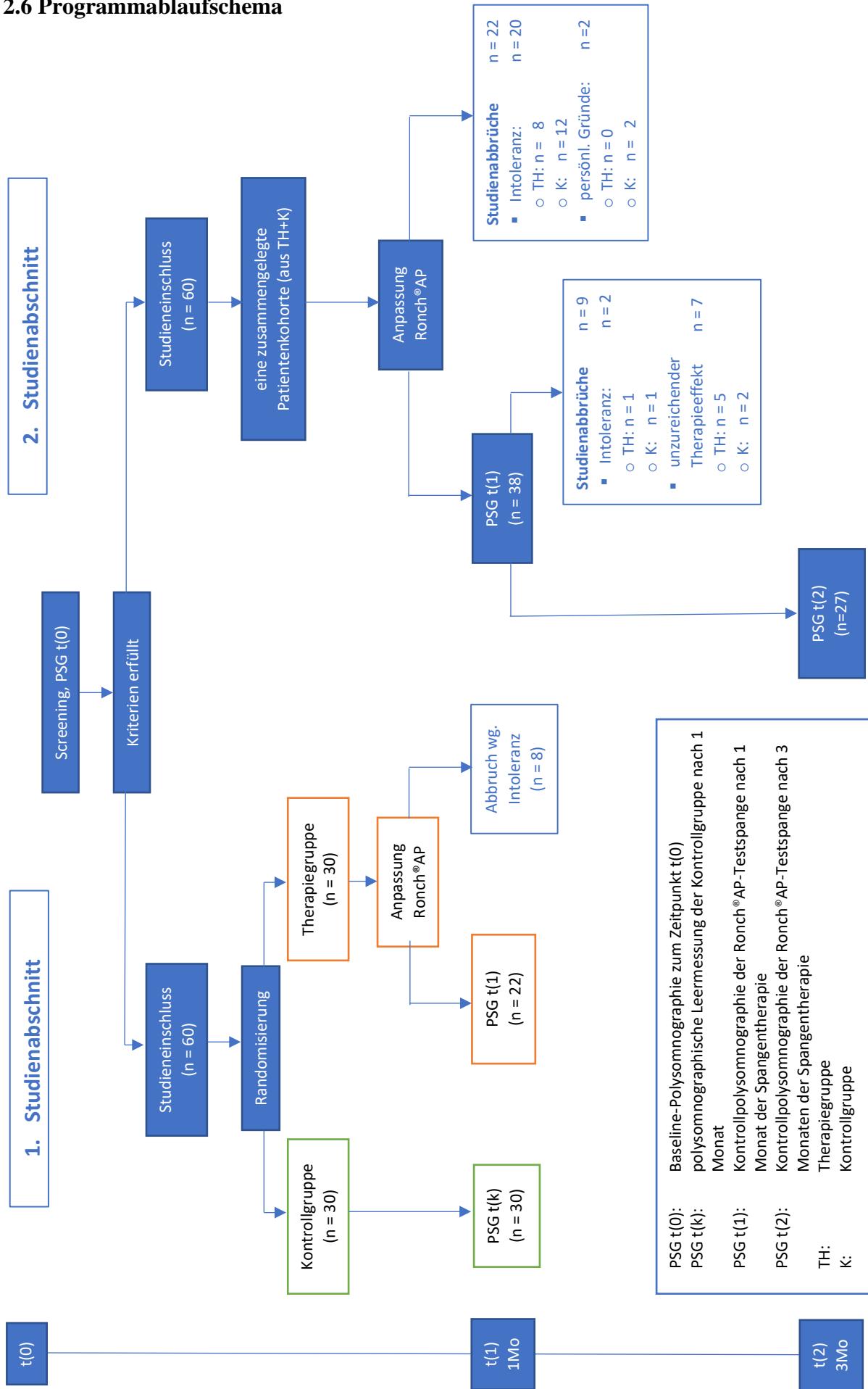


Abbildung 6: Ablaufschema der Studie



## **2.7 Datenmanagement**

### 2.7.1 Datenerfassung

Es wurde nur ein minimaler Datensatz an personenbezogenen Daten (Alter, Geschlecht, Größe, Gewicht, BMI, Vorerkrankungen), die Messdaten der Polysomnographie und die Ergebnisse der Schlaffragebogen erfasst. Mit Ausnahme der extern erfolgten Baseline- bzw. Diagnose-Polysomnographien wurden alle relevanten Polysomnographien mit dem Aufzeichnungsprogramm XLTEK der Firma Natus Medical erstellt. Die Aufzeichnungen der polysomnographisch überwachten Nächte wurden durch das medizintechnische Personal des interdisziplinären Schlaflabors des Klinikums Großhadern fachgerecht manuell und visuell analysiert. Die Ergebnisse wurden in einem Polysomnographiebericht zusammengefasst. Anschließend wurden die Daten aus dem Bericht extrahiert. Die Datenanlage erfolgte elektronisch in Form einer Excel®-Datenbank unter Pseudonymisierung der Quelldaten durch eine dreistellige randomisierte Studiennummer nach jeder Polysomnographie ohne Verschlüsselung des Datensatzes. Da die Patienten einer wiederholten PSG unterzogen werden mussten, war eine vollständige Anonymisierung bis zur Auswertung nicht möglich. Die Daten der Polysomnographien wurden in der Excel®-Tabelle, um die personenbezogenen Daten und Ergebnisse der ausgewerteten Fragebögen ergänzt. Die Auswertung der Schlaffragebögen erfolgte manuell.

### 2.7.2 Datenanalyse (Biometrie und Statistik)

Die statistische Auswertung der Daten erfolgte ausschließlich anonymisiert mit der statistischen Programmiersprache R (Version 4.0.1, R Core Team, 2020) auf Basis der erstellten Excel®-Tabelle. Zunächst wurden die Eigenschaften der Randomisierungsgruppen des ersten Studienabschnittes im Sinne einer unverbundenen Stichprobe verglichen. Die Unterschiede zwischen der Kontroll- und Therapiegruppe in den metrischen Merkmalen wurden mithilfe von Zwei-Stichproben-t-Tests untersucht (z.B. Alter, BMI, initialer AHI). Die Geschlechterverteilung entlang der beiden Gruppen wurde mit Hilfe von Fisher's exaktem Test verglichen, da nicht alle Zellohäufigkeiten den Wert fünf überschritten.

In der ersten Phase der Studie wurde der Baseline-AHI der Diagnostiknacht beider Gruppen als Referenzwert mit den Werten der Kontrollmessungen nach einem Monat des Tragens der Spange der Therapiegruppe und den Werten der Leermessung der Kontrollgruppe geprüft. Primärparameter war der AHI. Sekundärparameter waren unter anderem die Veränderung von AI, HI, durchschnittlicher und minimaler Sauerstoffsättigung, Schlafeffizienz und der Schlafstadien (REM, N1, N2, N3 und WASO). Eine vollständige Übersicht der erhobenen

Sekundärparameter findet sich in Kapitel 2.4.4. Die deskriptive Analyse dieser Messparameter wurde zunächst mit den beobachteten Werten im Vorher-Nachher-Vergleich durchgeführt. Es wurden Mittelwerte und Standardabweichung sowie Maximal- und Minimalwert berechnet. Zusätzlich wurden die AHI-Veränderung im Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen mit den Differenzwerten  $t(1)-t(0)$  bzw.  $t(k)-t(0)$  deskriptiv beschrieben. Formale Vergleiche des AHI und der sekundären Messparameter zwischen der Kontroll- und Therapiegruppe wurden anhand von Zwei-Stichproben-t-Tests für unabhängige Stichproben durchgeführt. Die Irrtumswahrscheinlichkeit wurde mit 5 % angegeben. Abweichungen von der notwendigen Annahme normalverteilter Daten in den Gruppen wurden mit Hilfe des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Da die Normalverteilungsannahme in beiden Gruppen (Kontroll- und Therapiegruppe) zu prüfen war, werden zwei p-Werte angegeben.

Um etwaige Prädiktoren in den beiden Untersuchungsgruppen zu bestimmen, wurden für die deskriptive Beschreibung der Zusammenhänge zweier metrischer Merkmale (BMI und Alter) innerhalb der Randomisierungsgruppe Korrelationskoeffizienten nach Pearson verwendet. Für die weiteren Analysen zur Überprüfung des Einflusses der ausgewählten Kovariablen auf die Stärke der AHI-Differenz wurden bei metrischen Variablen (z.B. Alter) lineare Regressionsmodelle bzw. bei kategorialen Merkmalen (z.B. Geschlecht, Schweregrad) zweifaktorielle Varianzanalysen genutzt. Dabei wurde die AHI-Differenz als Zielgröße betrachtet und die Gruppenzugehörigkeit, die ausgewählte Kovariable sowie die Interaktion aus diesen beiden Größen als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Um zu prüfen, ob die Kovariablen den Gruppeneffekt auf die AHI-Differenzen beeinflussen, wurden Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurden die Modelle mit Interaktion zwischen Kovariable und Gruppenzugehörigkeit mit den Modellen ohne diese Interaktion mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests verglichen. Falls dieser Test einen signifikanten Subgruppeneffekt zeigte ( $p < 0.05$ ), so werden die Ergebnisse des Modells mit Interaktionseffekt ausführlich dargestellt. Auch bei diesen Modellen wurden Abweichungen von der Annahme normalverteilter Fehlerterme mit Hilfe der geschätzten Residuen und des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft. Da bei diesen Analysen die Fehlerterme der Modelle auf die Normalverteilung geprüft werden, liegt nur ein p-Wert vor.

Im zweiten Studienabschnitt wurde die Randomisierung aufgehoben. Die Kontrollgruppe erhielt die gleiche therapeutische Intervention wie die Therapiegruppe bereits im ersten Studienabschnitt. Die Kontrollgruppe wurde nun ebenso nach einem Monat des regelmäßigen Tragens der Spange polysomnographisch untersucht. Im Verlauf erfolgte drei Monate nach Spangenanpassung für alle Patienten eine weitere Kontrollmessung. Ziel des zweiten

Studienabschnittes war es die Wirksamkeit der Spange für alle Patienten ohne Randomisierung und Kontrolle über einen zeitlichen Verlauf von ein und drei Monaten zu überprüfen. Die Primär- und Sekundärparameter wurden entsprechend der Angaben zum ersten Studienabschnitt identisch übernommen. Da es sich nun um eine longitudinale Analyse über den zeitlichen Verlauf handelte, wurden die einzelnen Messzeitpunkte im Sinne einer verbundenen Stichprobe verglichen. Als Referenzwert diente in der Therapiegruppe die Diagnostiknacht PSG t(0) und in der Kontrollgruppe die Leermessung PSG t(k).

Die Analyse der AHI-Werte sowie der sekundäre Messparameter über die Zeit erfolgte anhand von Varianzanalysemodellen unter der Berücksichtigung von Messwiederholungen (ANOVA für wiederholte Messungen). Dabei wurden die Veränderungen zum Baseline-Wert für die Zeitpunkte PSG t(1) und PSG t(2) als Zielgrößen betrachtet. Die Zeitpunkte sowie der entsprechende Baseline-Wert wurden als feste Effekte in das Modell aufgenommen. Um zu prüfen, ob die Subgruppenmerkmale Alter, Geschlecht, BMI, Schlafposition, Schweregrad und Kollapsmuster die AHI-Veränderungen zu den Zeitpunkten PSG t(1) und PSG t(2) beeinflussen, wurden zunächst Interaktionstests durchgeführt. Hierfür wurde das Modell der AHI-Differenzen um die Interaktion aus Zeitpunkt und Subgruppenmerkmal ergänzt und dieses Modell mit dem Modell ohne Interaktion mit Hilfe eines Likelihood-Ratio-Tests verglichen. Falls dieser Test einen signifikanten Subgruppeneffekt zeigte ( $p < 0.05$ ), so werden die Ergebnisse des Modells mit Interaktionseffekt ausführlich dargestellt. Bei diesen Modellen wurden Abweichungen von der Annahme normalverteilter Fehlerterme erneut mit Hilfe der geschätzten Residuen und des Kolmogorov-Smirnov-Tests geprüft.

### 3. Ergebnisse

#### 3.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 60 Probanden, davon 14 Frauen (23%) und 46 Männer (77%), in die Studie eingeschlossen. Im ersten Studienabschnitt wurde dieses Kollektiv in zwei Gruppen zu je 30 Probanden randomisiert. 32 Probanden (53%) litten an einem moderaten (AHI < 30/h) und 28 (47%) an einem schweren OSAS (AHI  $\geq$  30/h). Probanden, die an einem milden OSAS (AHI < 15/h) erkrankt waren, konnten nicht in die Studie eingeschlossen werden. Das mittlere Alter der Studienteilnehmer lag bei  $58.7 \pm 10.9$  Jahren, der mittlere BMI betrug  $26.8 \pm 3.1$  kg/m<sup>2</sup>. Der Ausgangs-AHI im Probandenkollektiv präsentierte sich mit  $32.4 \pm 13.7$ /h, die initiale minimale Sauerstoffsättigung mit  $80.2 \pm 8.1\%$  und die Ausgangs-Schlafeffizienz ergab  $77.3 \pm 12.7\%$ . Der initial erhobene ESS-Score bezifferte sich auf  $8.8 \pm 4.2$  und der PSQI auf  $7.7 \pm 3.3$ .

Variable	N	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
Alter	60	58.7 $\pm$ 10.9 Jahre	39.2	81.7
BMI	60	26.8 $\pm$ 3.1 kg/m <sup>2</sup>	18.7	31.7
AHI	60	32.4 $\pm$ 13.7/h	15.6	65.5
Hypopnoen/h	51	21.9 $\pm$ 10.7/h	6.9	60.6
Apnoen/h	51	9.9 $\pm$ 10.2/h	0.0	40.2
SpO2 min.	59	80.2 $\pm$ 8.1%	54.0	92.0
SpO2 $\bar{O}$	55	93.5 $\pm$ 1.3%	89.3	95.9
Schlafeffizienz	55	77.3 $\pm$ 12.7%	45.4	95.5
RERA	49	7.2 $\pm$ 28.7	0.0	185.0
Schnarchindex	42	210.4 $\pm$ 143.2/h	0.5	652.4
ESS	60	8.8 $\pm$ 4.2	0	18
PSQI	60	7.7 $\pm$ 3.3	0	20

Tabelle 8: Anthropometrische und polysomnographische Daten

#### 3.2 Probandencompliance und Drop-outs

Von 60 eingeschlossenen Patienten führten 48% (n = 29) beide Studienabschnitte entsprechend des Studienprotokolls aus und schlossen die Studie nach dem dreimonatigen Messintervall ab. Im ersten Studienabschnitt brachen acht Probanden der Therapiegruppe die Studie in der Anpassungsphase vorzeitig ab, während in der Kontrollgruppe keine vorzeitigen Ausfälle dokumentiert wurden. Bei allen 30 Probanden der Kontrollgruppe konnte die zusätzliche Leermessung nach einem Monat durchgeführt werden. So wurden im ersten Abschnitt die Daten von 22 Probanden der Therapiegruppe mit jenen von 30 Probanden der Kontrollgruppe verglichen.

Bei Betrachtung des gesamten Patientenkollektivs im Longitudinalverlauf über beide Studienabschnitte hinweg entfiel mit 36% (n = 22) der Großteil der Drop-outs auf die Anpassungsphase. Der Hauptgrund lag in der mangelnden Toleranzfähigkeit der Weichgaumenspange. So tolerierten neben den acht Probanden der Therapiegruppe zwölf weitere Teilnehmer der ehemaligen Kontrollgruppe die Spange nicht. Die Betroffenen schlossen die Anpassungsphase nicht erfolgreich ab und wurden zu keinen diagnostischen Polysomnographien nach therapeutischer Intervention zugelassen. Zwei weitere Patienten der ehemaligen Kontrollgruppe gaben persönliche Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie bereits in der Anpassungsphase an.

Nach der ersten Kontrollpolysomnographie PSG t(1) nach einem Monat des regelmäßigen Tragens der Spange beendeten neun weitere Probanden (15%) die Studie vorzeitig. 78% der Dropouts zu diesem Zeitpunkt waren auf eine unzureichende therapeutische Wirksamkeit, die anhand der zuvor definierten Erfolgskriterien beurteilt wurde, zurückzuführen. Insgesamt basierten 12% (n = 7) der Studienabbrüche auf dem ausbleibenden Therapieerfolg nach einmonatiger Behandlung. Die nachgestellte tabellarische Übersicht verdeutlicht den Verlauf der Probandencompliance und Dropouts für den zweiten Studienabschnitt.

Zeitpunkt des Studienabbruches		n	%-Gesamt	%-Zeitpunkt
Anpassungsphase	Intoleranz	20	33%	91%
	sonstige Gründe	2	3%	9%
	gesamt	22	36%	-----
Nach 1-Monatsmessung	Intoleranz	2	3%	22%
	unzureichender Therapieeffekt	7	12%	78%
	gesamt	9	15%	-----

<sup>1</sup> n: absolute Anzahl an Probanden

<sup>2</sup> % - Gesamt: relative Häufigkeit gemessen an der Gesamtanzahl an Probanden

<sup>3</sup> % - Zeitpunkt: relative Häufigkeit je Zeitpunkt

Tabelle. 9: Übersicht über den Zeitpunkt von Drop-outs im Verlauf der Studie (2. Studienabschnitt)

## A. ERGEBNISSE DES 1. STUDIENABSCHNITTS

### 3.3 Ergebnisse der Randomisierung

Von den 60 in die Studie eingeschlossenen Probanden, wurden 30 in die Therapie- und 30 in die Kontrollgruppe randomisiert. Dabei war die Erfassung etwaiger statisch relevanter Unterschiede in Alter, Geschlecht, BMI und Ausgangs-AHI Voraussetzung, um die beiden Kollektive erfolgreich vergleichen zu können. Berechnete Mittelwerte und Standardabweichungen glichen sich in beiden Gruppen nach Randomisierung. Zwei-Stichproben t-Tests zeigten zu einem Signifikanzniveau  $p = 0.05$  keine signifikanten Unterschiede in den ausgewählten Merkmalen Alter, BMI und initialem AHI zwischen Kontroll- und Therapiegruppe zum Zeitpunkt  $t(0)$ . Eine Abweichung von der Normalverteilungsannahme in den Gruppen konnte durch die vorab durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Tests nicht bestätigt werden (Alter: Kontrollgruppe:  $p = 0.554$ , Therapiegruppe:  $p = 0.306$ , BMI: Kontrollgruppe:  $p = 0.058$ , Therapiegruppe:  $p = 0.093$ , AHI: Kontrollgruppe:  $p = 0.051$ , Therapiegruppe:  $p = 0.071$ ).

Variable	Mittelwert $\pm$ SD	
	Kontrollgruppe	Therapiegruppe
<b>Alter [Jahre]</b>	58.2 $\pm$ 11.5	59.3 $\pm$ 10.5
<b>BMI [kg/m<sup>2</sup>]</b>	26.7 $\pm$ 3.6	26.9 $\pm$ 2.6
<b>Initialer AHI [n/h]</b>	31.3 $\pm$ 12.8	33.4 $\pm$ 14.7

Tabelle 10: Vergleich anthropometrischer und polysomnographischer Daten der Randomisierungsgruppen

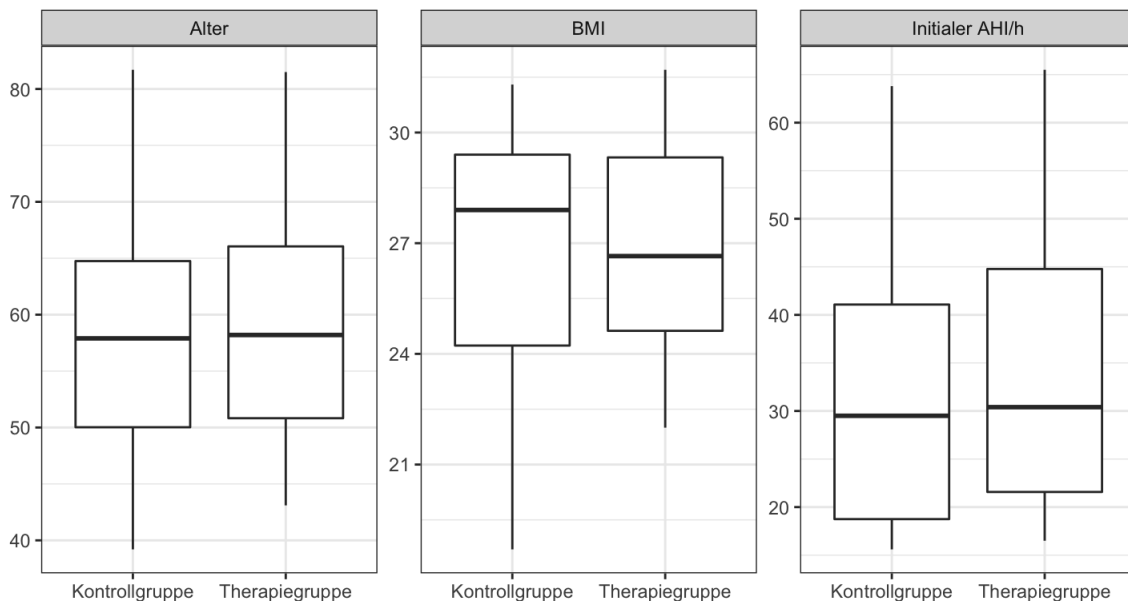


Abbildung 7: Vergleich der Randomisierungsgruppen in den Merkmalen Alter, BMI und initialem AHI

Die Geschlechterverteilung entlang der beiden Gruppen zeigte, dass Frauen häufiger in der Kontrollgruppe vertreten waren (Kontrollgruppe: 33%, Therapiegruppe: 13%), wenngleich Fisher's exakter Test keinen Hinweis auf einen signifikanten Unterschied in der Geschlechterverteilung entlang der beiden Gruppen (OR = 0.3, 95% KI 0.1 – 1.3, p = 0.125) zeigte.

<b>Geschlecht w/m</b>	<b>Kontrollgruppe</b>	<b>Therapiegruppe</b>	<b>Fisher's exakter Test</b>
<b>numerisch</b>	10/20	4/26	Odds Ratio = 0.3, 95% KI 0.1-1.3, p = 0.125
<b>prozentual [%]</b>	33/67	13/87	

Tabelle 11: Geschlechterverteilung in Kontroll- und Therapiegruppe

Insgesamt liegt kein Hinweis auf eine fehlende Vergleichbarkeit der beiden Randomisierungsgruppen vor.

### 3.4 Beurteilung der Wirksamkeit der Ronch®AP-Testspange nach dem primären polysomnographischen Messparameter AHI

#### 3.4.1 Deskriptiver Vergleich der AHI-Veränderung

Die Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange wurde deskriptiv durch die Differenzwerte  $dAHI$  zwischen  $t(k)-t(0)$  für die Kontrollgruppe bzw.  $t(1)-t(0)$  für die Therapiegruppe beschrieben. Negative Differenzen bedeuteten, dass der Wert der zweiten Messungen kleiner als der Ausgangswert war. Dies dokumentierte eine Verbesserung der AHI-Werte, sodass negative Werte als Verringerung dieses Parameters interpretiert wurden. Während in der Kontrollgruppe eine Reduktion des mittleren AHI-Wertes von  $31.3 \pm 12.8/h$  um  $-2.0 \pm 17.6/h$  auf  $29.4 \pm 17.1/h$  zu beobachten war, konnte der AHI in der Therapiegruppe nach einmonatigem Tragen der Ronch®AP-Gaumenspange von  $35.3 \pm 14.9/h$  um  $-16.2 \pm 12.4/h$  auf  $19.2 \pm 14.9/h$  vermindert werden. Der mittlere AHI der Therapiegruppe hat sich im Vergleich zur Kontrollgruppe deutlicher verringert. Die beiliegende Tabelle enthält eine numerische Zusammenfassung dieser Werte.

Gruppe	N	t(k)/t(1) – t(0)		
		Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
Alle	52	-8.0 ± 17.0	-49.0	-41.8
Kontrollgruppe	30	-2.0 ± 17.6	-49.0	-41.8
Therapiegruppe	22	-16.2 ± 12.4	-43.6	-0.6

Tabelle 12: AHI-Differenzen  $t(k)/t(1) - t(0)$  der Kontroll- und Therapiegruppe

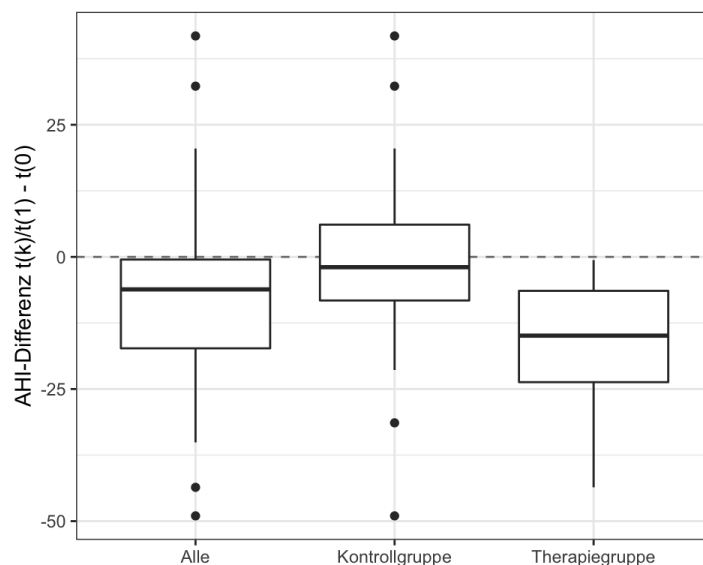


Abbildung 8: Vergleich der AHI-Veränderung der Randomisierungsgruppen



Anstelle der Differenzen kann die Veränderung der AHI-Werte auch über die Zeit dargestellt werden:

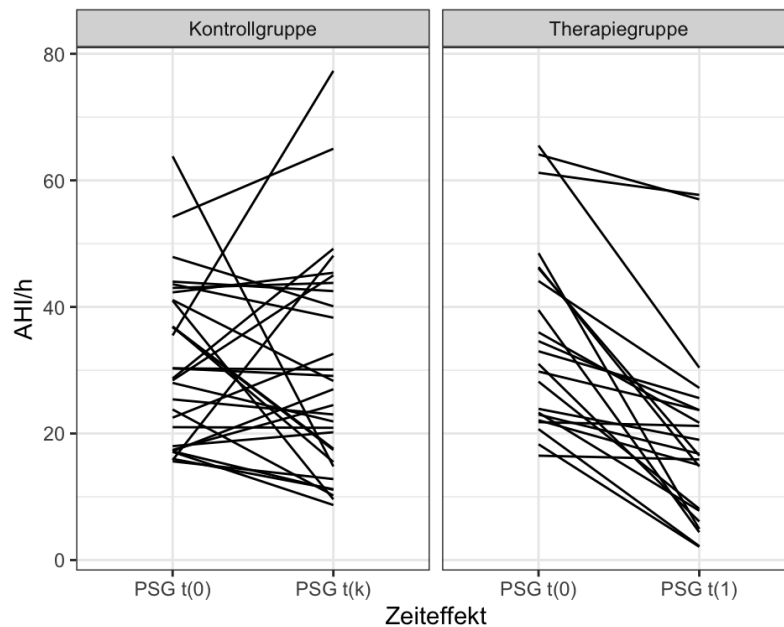


Abbildung 9: Veränderung der AHI-Werte über die Zeit

In Abbildung 9 steht eine Linie repräsentativ für einen Probanden. Es ist deutlich zu erkennen, dass die Werte der Therapiegruppe stärker abfallen. Die mittlere Differenz der AHI-Veränderung zwischen Kontroll- und Therapiegruppe betrug  $-14.2/h$ . In einem Zwei-Stichproben-t-Test für unabhängige Stichproben konnte gezeigt werden, dass der beobachtete Unterschied der mittleren AHI-Veränderung zwischen den beiden Randomisierungsgruppen mit einem p-Wert von 0.001 hochsignifikant war. Die Therapie mit der Ronch®AP-Gaumenspange führte somit zu einer signifikanten Verbesserung des primären Messparameters AHI im Vergleich zur Kontrollgruppe ohne Therapie ( $d = -14.2$ , 95% KI 5.9 - 22.6,  $t = 3.4$ ,  $df = 49.9$ ,  $p = 0.001$ ). Die zuvor durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Tests konnten eine Abweichung von der Normalverteilungsannahme in den Gruppen nicht bestätigen (Kontrollgruppe:  $p = 0.361$ ; Therapiegruppe:  $p = 0.080$ ).

### 3.4.2 Prädiktoranalyse

Um den möglichen Einfluss ausgewählter Parameter auf die Ergebnisse der Kontroll- und Therapiegruppe zu untersuchen und etwaige Subgruppen zu formulieren, wurde eine Prädiktoranalyse durchgeführt. In den angewandten Interaktionstests zum Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen konnte keiner der untersuchten Parameter als signifikanter Prädiktor nachgewiesen werden. Interessante Ergebnisse einer separaten Analyse der beiden Untersuchungsgruppen in Bezug auf ihre Ausgangswerte werden im Verlauf dargestellt. In allen Analysen dieses Abschnitts konnten keine signifikanten Abweichungen von den Normalverteilungsannahmen in den Gruppen gemessen werden ( $p > 0.05$ ).

#### ***3.4.2.1 Der Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungseffekt***

Der Unterschied der mittleren AHI-Veränderung zwischen den Geschlechtern war sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der Therapiegruppe nicht stark ausgeprägt. In der Kontrollgruppe lag die mittlere AHI-Veränderung bei Männern bei  $-1.1 \pm 19.5/h$ , bei Frauen bei  $-3.6 \pm 13.9/h$ . Betrachtet man die Therapiegruppe, so weisen Männer eine mittlere AHI-Differenz zwischen den beiden Messzeitpunkten  $t(0)$  und  $t(1)$  von  $-16 \pm 12.1/h$  und Frauen von  $-17.1 \pm 17.3/h$  auf. Ein Effekt des Geschlechts auf den Unterschied der AHI-Veränderung zwischen den beiden Randomisierungsgruppen konnte nicht nachgewiesen werden ( $p = 0.9$ ). Es konnten keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme beobachtet werden ( $p = 0.36$ ).

#### ***3.4.2.2 Der Einfluss des Alters auf den Behandlungseffekt***

Auch für einen etwaigen Einfluss des Patientenalters auf die AHI-Veränderung der beiden Randomisierungsgruppen konnte keine statistisch abgesicherte Aussage getroffen werden ( $p = 0.926$ ). Auch hier zeigten sich keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ( $p = 0.079$ ).

#### ***3.4.2.3 Der Einfluss des BMI auf den Behandlungseffekt***

Sowohl für die Kontroll- als auch für die Therapiegruppe wurde eine positive Korrelation gemessen (Kontrollgruppe:  $r = 0.36$ , Therapiegruppe:  $r = 0.19$ ). Demzufolge wirkt sich ein niedriger BMI positiv auf eine AHI-Reduktion aus. Die Korrelation wurde aber nicht als signifikant von Null verschieden beurteilt (Kontrollgruppe:  $p = 0.052$ , Therapiegruppe:  $p = 0.398$ ). Auch der Unterschied des BMI-Effekts zwischen den beiden Gruppen wurde als nicht

signifikant beurteilt ( $p = 0.572$ ). Die Untersuchung der Normalverteilungsannahme mit Kolmogorov-Smirnov-Test ergab einen p-Wert von 0.227.

Neben der Analyse des BMI als metrische Variable, wurde der BMI nach Unterteilung in die beiden Subgruppen „BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ “ und „BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$ “ auch als kategoriales Merkmal untersucht. Dieser Grenzwert wurde entsprechend der Klassifikation des BMI nach den Standards der WHO festgesetzt. Ab einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  liegt eine Adipositas vor (148). Die mittlere AHI-Differenz bei Patienten der Kontrollgruppe mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  betrug  $-1.3 \pm 5.6/\text{h}$ , mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$   $-2.1 \pm 19.6/\text{h}$ . Bei der Therapiegruppe stand einer mittleren AHI-Differenz von  $-7.3 \pm 8.7/\text{h}$  bei Patienten mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  ein Wert von  $-18.1 \pm 12.4/\text{h}$  bei Patienten mit einem BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  gegenüber. Dieser Unterschied imponierte im Vergleich der beiden BMI-Kategorien der Kontrollgruppe deutlicher. Bei Probanden mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  fällt die Veränderung der AHI-Werte in der Therapiegruppe wesentlich geringer aus. Die Anzahl der Probanden mit einem BMI  $\geq 30 \text{ kg/m}^2$  fällt innerhalb der Therapiegruppe jedoch mit vier Betroffenen sehr gering aus. Der Vergleich des Therapieeffekts zwischen den beiden Randomisierungsgruppen mittels zwei-faktorieller Varianzanalyse zeigte auch hier keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den BMI ( $p = 0.376$ ). Die zuvor überprüfte Normalverteilungsannahme war zu einem Signifikanzniveau von 0.05 mit einem p-Wert von 0.618 erfüllt.

#### ***3.4.2.4 Der Einfluss des Schweregrades des OSAS auf den Behandlungseffekt***

Da in der Studie Probanden mit mittel- und schwergradigem OSAS eingeschlossen wurden, wurde das Patientenkollektiv der Randomisierungsgruppen in zwei Gruppen unterteilt. Die Einteilung des Schweregrades des OSAS erfolgte auf Basis der initialen AHI-Werte der Baseline-Polysomnographie zum Zeitpunkt  $t(0)$ . Der Einfluss des Schweregrades wurde anhand seiner Kategorisierung in „moderat“ (AHI = 15-30/h) und „schwer“ (AHI  $> 30/\text{h}$ ) analysiert.

In der Kontrollgruppe ( $n = 30$ ) waren 17 Probanden von einer moderaten und 13 Probanden von einer schweren Form des OSAS betroffen. Die mittlere AHI-Differenz zwischen den Zeitpunkten  $t(0)$  und  $t(k)$  des moderaten OSAS belief sich auf  $3.1 \pm 11.77/\text{h}$ , während die AHI-Differenz bei der schwergradigen Manifestation im Mittel bei  $-8.6 \pm 21.9/\text{h}$  lag. Der Unterschied zwischen den beiden Schweregraden betrug folglich  $-11.7/\text{h}$ . Während sich Patienten mit moderatem OSAS tendenziell verschlechterten, imponiert bei Patienten mit schwerem OSAS eine Verbesserung des AHI, obwohl keine therapeutische Intervention

stattgefunden hat. Die weitere Analyse bestätigte für die Kontrollgruppe, dass die AHI-Differenzen für Probanden mit schwerem OSAS signifikant negativer waren ( $p = 0.036$ ). In der Therapiegruppe ( $n = 22$ ) trat das schwere OSAS mit 12 Betroffenen im Vergleich zur moderaten Form ( $n = 10$ ) häufiger auf. Die mittlere AHI-Veränderung zwischen den Messzeitpunkten  $t(0)$  und  $t(1)$  betrug bei Patienten mit mittelgradigem OSAS  $-9.6 \pm 7.3/h$ . Bei schwerem OSAS war die mittlere Differenz mit  $-21.7 \pm 13.3$  deutlich stärker negativ. Im Gegensatz zur Kontrollgruppe zeigten Patienten beider Schweregrade negative Differenzen. Die AHI-Veränderung unterschied sich zwischen den beiden Kategorien um  $-12.1/h$ . Der Effekt des Schweregrades konnte jedoch in der weiteren Analyse für die Therapiegruppe statistisch nicht abgesichert werden ( $p = 0.061$ ). Schließlich wurde der Schweregrad und seine Interaktion mit den AHI-Differenzen beider Untersuchungsgruppen mithilfe einer zwei-faktoriellen Varianzanalyse analog zum Vorgehen der vorangestellten Parameter Geschlecht und BMI analysiert. Der zuvor durchgeführte Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme zeigte keine signifikanten Abweichungen ( $p = 0.755$ ). Der Vergleich des Effektes des Schweregrades zwischen Kontroll- und Therapiegruppe konnte keinen statistisch abgesicherten Unterschied aufzeigen ( $p = 0.962$ ). Der Schweregrad des OSAS ist somit kein Prädiktor für eine AHI-Veränderungen unter Therapie mit der Ronch®AP-Gaumenspange.

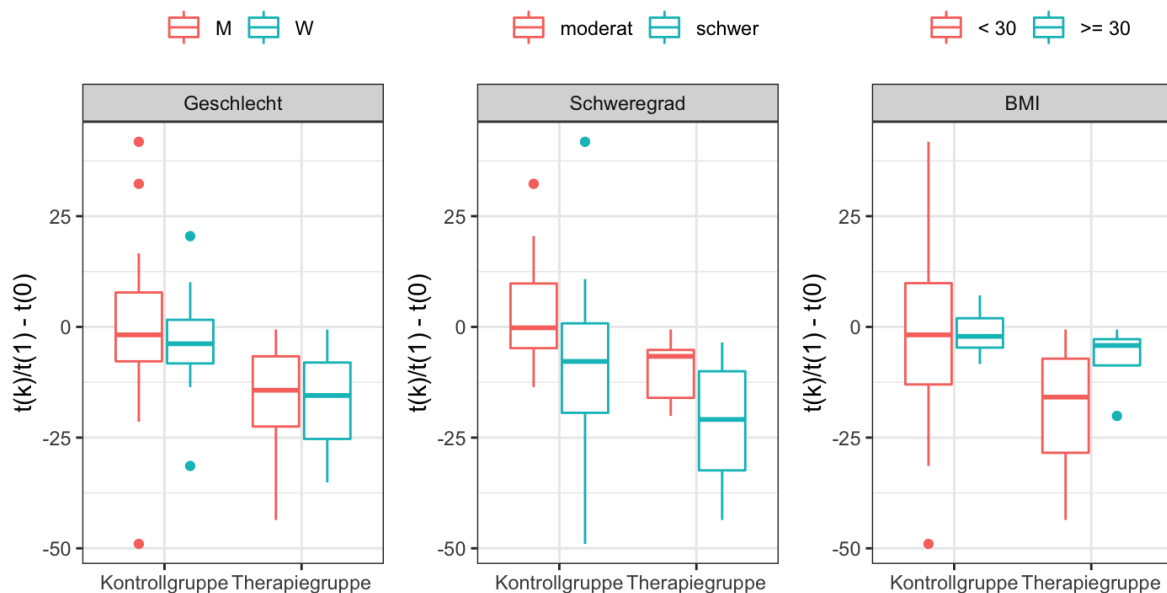


Abbildung 10: Subgruppenanalyse nach Geschlecht, Schweregrad und kategorialem BMI

### 3.4.2.5 Der Einfluss der Schlafposition auf den Behandlungseffekt

Um den Einfluss der Schlafposition auf die Veränderung des AHI zu ermitteln, wurden neben dem Gesamt-AHI zusätzlich der AHI-Wert für die verschiedenen Schlafpositionen gemessen. Analog zum Gesamt-AHI wurden die Differenzen  $t(k) - t(0)$  bzw.  $t(1) - t(0)$  für die einzelnen Schlafpositionen berechnet. Da für die aufrechte und nach vorne geneigte Schlafposition fast ausschließlich Nulleinträge zu vermerken waren, waren diese beiden Merkmale in der Auswertung vernachlässigbar. Insgesamt dominierten negative Differenzen entlang aller Gruppen und Schlafpositionen, d.h. in den meisten Fällen waren die AHI-Werte zum Zeitpunkt  $t(k)$  bzw.  $t(1)$  geringer als bei  $t(0)$  (Tab. 13). Der Kolmogorov-Smirnov-Test zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme zeigte keine signifikanten Abweichungen ( $p = 0.094$ ). Obwohl die Therapiegruppe stärker negative Differenzen in den verschiedenen Lagen zeigte, konnte kein statistisch signifikanter Einfluss der Schlafpositionen „Rückenlage“ oder „Seitenlage“ mit den Subgruppen „Links- und Rechtslage“ auf die AHI-Veränderung der beiden Gruppen beobachtet werden ( $p = 0.999$ ).

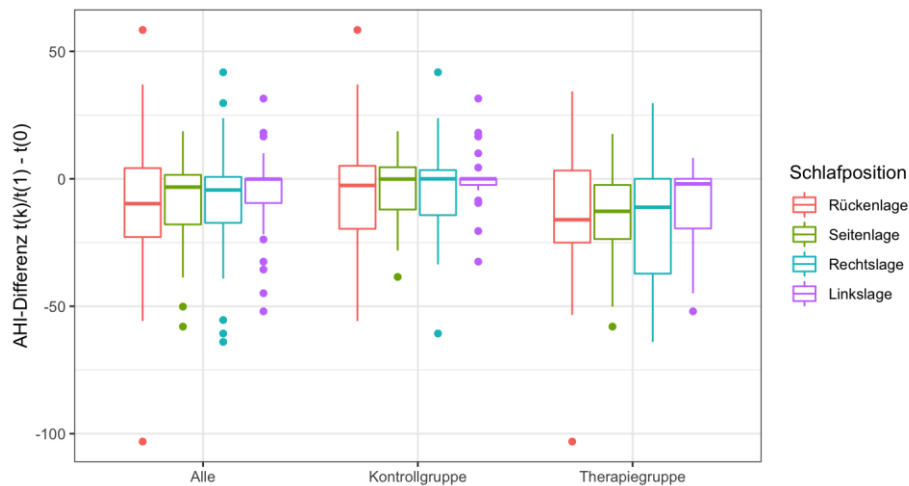


Abbildung 11: AHI-Differenz  $t(k)/t(1) - t(0)$  in Abhängigkeit von der Schlafposition

t(k)/t(1) - t(0)					
Schlafposition	Gruppe	N	Mittelwert ± SD	Minimum	Maximum
Rückenlage	Alle	46	-10.1 ± 26.5	-103.1	58.4
	K	26	-5.4 ± 24.4	-55.8	58.4
	T	20	-16.3 ± 28.4	-103.1	34.3
Seitenlage	Alle	45	-8.6 ± 17.5	-58.0	18.7
	K	25	-3.8 ± 14.4	-38.5	18.7
	T	20	-14.6 ± 19.5	-58.0	17.6
Rechtslage	Alle	42	-9.8 ± 22.7	-64.0	41.8
	K	22	-4.9 ± 21.0	-60.7	41.8
	T	20	-15.3 ± 23.8	-64.0	29.7
Linkslage	Alle	41	-5.7 ± 16.0	-52.0	31.5
	K	21	0.0 ± 13.0	-32.5	31.5
	T	20	-11.6 ± 16.9	-52.0	8.2

Tabelle 13: Deskriptive Analyse der AHI-Veränderung in Abhängigkeit von der Schlafposition

### 3.4.3 Analyse des Therapieerfolgs anhand AHI-abhängiger Erfolgskriterien

Neben den reinen AHI-Differenzen zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten wurden zur weiteren Beurteilung der Ronch®AP-Methode drei verschiedene Kriterien definiert, die einen Therapieerfolg bei den Probanden kennzeichnen:

- Kriterium 1: AHI < 5/h: kein OSAS mehr per definitionem
- Kriterium 2: AHI < 10/h, d.h. Reduktion auf eine leichte Form des OSAS
- Kriterium 3: SHER-Kriterien:  
Reduktion des AHI um 50%, AHI < 20/h und Besserung der Tagesmüdigkeit

Folgende Kontingenztabelle zeigt die beobachteten Anzahlen und prozentualen Anteile an diesen Erfolgen:

Erfolgskriterium	Kontrollgruppe		Therapiegruppe	
	ja	nein	ja	nein
<b>AHI &lt; 5</b>	0 (0%)	30 (100%)	4 (18%)	18 (82%)
<b>AHI &lt; 10</b>	2 (7%)	28 (93%)	7 (32%)	15 (68%)
<b>Sher-Kriterien</b>	6 (20%)	24 (80%)	9 (41%)	13 (59%)

Tabelle 14: Therapieerfolg anhand verschiedener AHI-abhängiger Erfolgskriterien

Der Anteil der Therapieerfolge war für alle drei Kriterien in der Therapiegruppe größer. Dies kann durch ein gefülltes Balkendiagramm grafisch anschaulich dargestellt werden (Abb. 12).

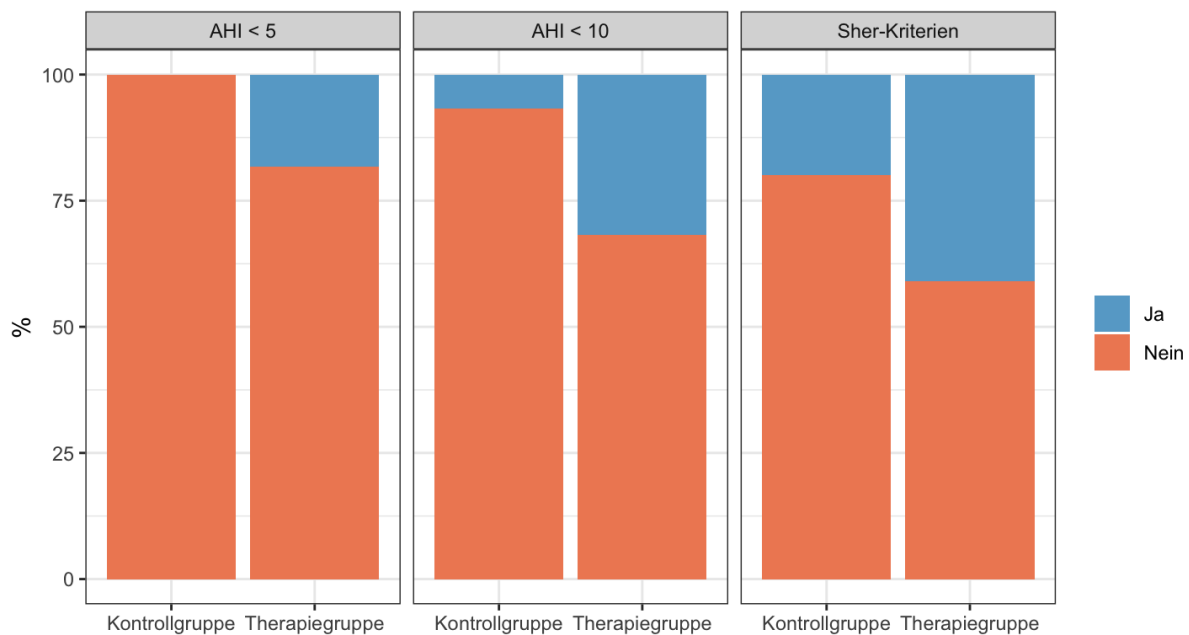


Abbildung 12: Grafische Darstellung der prozentualen Anteile AHI-abhängiger Therapieerfolge

Um zu untersuchen, ob sich die beobachteten Therapieerfolge entlang der beiden Gruppen signifikant unterschieden, wurden die obigen Kreuztabellen mithilfe von Fisher's exaktem Test analysiert. Dies lieferte folgende Odds Ratios:

Erfolgskriterium	Odds Ratio	95% Konfidenzintervall		p-Wert
		Untergrenze	Obergrenze	
<b>AHI &lt; 5</b>	6.4	0.6	338.3	0.147
<b>AHI &lt; 10</b>	6.3	1.0	69.6	0.027
<b>Sher-Kriterien</b>	2.7	0.7	11.6	0.128

Tabelle 15: Fisher's exakter Test für die Therapieerfolge

Wird der Therapieerfolg anhand eines AHI-Werts < 10 definiert, so ist ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen zu erkennen: Die Chance auf einen Therapieerfolg nach diesem Kriterium war für die Therapiegruppe im Schnitt mehr als sechs Mal so groß wie in der Kontrollgruppe (OR = 6.3, 95% KI 1.0 - 69.6, p = 0.027). Obwohl signifikant unterliegt dieses Ergebnis einer recht großen Unsicherheit, wie man am entsprechenden Konfidenzintervall erkennen kann. Tabelle 16 zeigt den Anteil der Therapieerfolge in Abhängigkeit vom Schweregrad, BMI und der Schlafposition.

Erfolgskriterium nach Gruppen		Schweregrad		BMI		Schlafposition	
		moderat (nein/ja)	schwer (nein/ja)	< 30 kg/m <sup>2</sup> (nein/ja)	≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (nein/ja)	Seitenlage (nein/ja)	Rückenlage (nein/ja)
<b>AHI &lt; 5</b>	<b>K</b>	17/0 100%/0%	13/0 100%/0%	24/0 100%/0%	6/0 100%/0%	15/15 50%/50%	28/2 93%/7%
	<b>T</b>	8/2 80%/20%	10/2 83%/17%	14/4 78%/22%	4/0 100%/0%	9/13 41%/59%	20/2 91%/9%
<b>AHI &lt; 10</b>	<b>K</b>	16/1 94%/6%	12/1 92%/8%	23/1 96%/4%	5/1 83%/17%	14/16 47%/53%	27/3 90%/10%
	<b>T</b>	6/4 60%/40%	9/3 75%/25%	12/6 67%/33%	3/1 75%/25%	6/16 27%/73%	20/2 91%/9%
<b>Sher-Kriterien</b>	<b>K</b>	16/1 94%/6%	8/5 62%/38%	18/6 75%/25%	6/0 100%/0%	17/7 71%/29%	26/2 93%/7%
	<b>T</b>	6/4 60%/40%	7/5 58%/42%	10/8 56%/44%	3/1 75%/25%	6/13 32%/68%	16/6 73%/27%

Tabelle 16: AHI-abhängige Erfolgskriterien in Abhängigkeit von Schweregrad, BMI und Schlafposition

### 3.5 Beurteilung der Wirksamkeit der Ronch®AP-Testspange nach sekundären polysomnographischen Messparametern

Auch für die sekundären Messparameter wurden die Differenzen aus den Werten  $t(k)$  bzw.  $t(1)$  zum Ausgangswert  $t(0)$  betrachtet. Negative Differenzen stehen somit für höhere Ausgangswerte. Laut Zwei-Stichproben-t-Tests konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen Therapie- und Kontrollgruppe im ersten Studienabschnitt in der Veränderung der polysomnographischen sekundären Messparameter beobachtet werden. Signifikante Abweichungen von den Normalverteilungsannahmen in den Gruppen konnten für die Analysen dieses Abschnitts nicht bestätigt werden ( $p > 0.05$ ).

#### 3.5.1 Apnoen und Hypopnoen

Die deskriptive Analyse der Indices Apnoen/h (AI) und Hypopnoen/h (HI) sowie der metrischen Variablen Apnoen obstruktiv, Apnoen zentral, Apnoen gesamt und Hypopnoen gesamt zeigt für alle angeführten Messparameter negative Differenzen. Die mittlere Veränderung der Anzahl der obstruktiven Apnoen betrug für die Therapiegruppe  $-31.1 \pm 71.5$  im Vergleich zum initialen Wert. Sie wurden von  $61.4 \pm 62.8$  auf  $30.3 \pm 78.8$  reduziert. Bei der Kontrollgruppe nahm die Anzahl der obstruktiven Apnoen von  $46.2 \pm 48.4$  um  $5.8 \pm 85.7$  auf  $51.8 \pm 74.8$  zu. Für die Therapiegruppe konnte für den AI ( $d(t_0-t_1) = -7.4$ , 95% KI  $-13.4 - -1.4$ ,  $p = 0.016$ ) und den HI ( $d(t_0-t_1) = -7.9$ , 95% KI  $-13.7 - -2.1$ ,  $p = 0.009$ ) eine signifikante Verbesserung im Vergleich zu ihren Ausgangswerten zum Zeitpunkt  $t(0)$  bestätigt werden.

t(k)/t(1) – t(0)									
	Variable	Gruppe	N	Mittelwert $\pm$ SD	95% KI		Min.	Max.	p-Wert
					Unter-grenze	Ober-grenze			
Indices	Apnoen/h	K	26	$-1.0 \pm 13.7$	-6.2	4.3	-29.6	45.5	0.71
		T	20	$-7.4 \pm 12.6$	-13.4	-1.4	-39.3	19.0	0.016
	Hypopnoen/h	K	26	$-1.4 \pm 14.7$	-6.5	-3.7	-47.4	26.1	0.572
		T	20	$-7.9 \pm 10.0$	-13.7	-2.1	-27.1	9.6	0.009
Absolutwerte	Apnoen obstruktiv	K	27	$5.7 \pm 85.7$	-25.4	36.7	-181	307	0.715
		T	20	$-31.1 \pm 71.5$	-67.1	-4.9	-190	163	0.089
	Apnoen zentral	K	27	$-5.4 \pm 20.5$	-11.5	0.8	-104	12	0.085
		T	20	$-0.1 \pm 4.2$	-7.2	7.1	-9	12	0.989
	Apnoen gesamt	K	27	$-1.5 \pm 91.4$	-34.1	31.1	-195	307	0.926
		T	20	$-30.7 \pm 73.0$	-68.6	7.2	-190	176	0.11
	Hypopnoen gesamt	K	26	$-2.0 \pm 85.5$	-34.0	30.1	-230	191	0.902
		T	20	$-28.8 \pm 75.1$	-65.3	7.8	-151	161	0.12

Tabelle 17: Veränderung der Apnoen und Hypopnoen zwischen den beiden Messzeitpunkten  $t(k)/t(1)$  und  $t(0)$



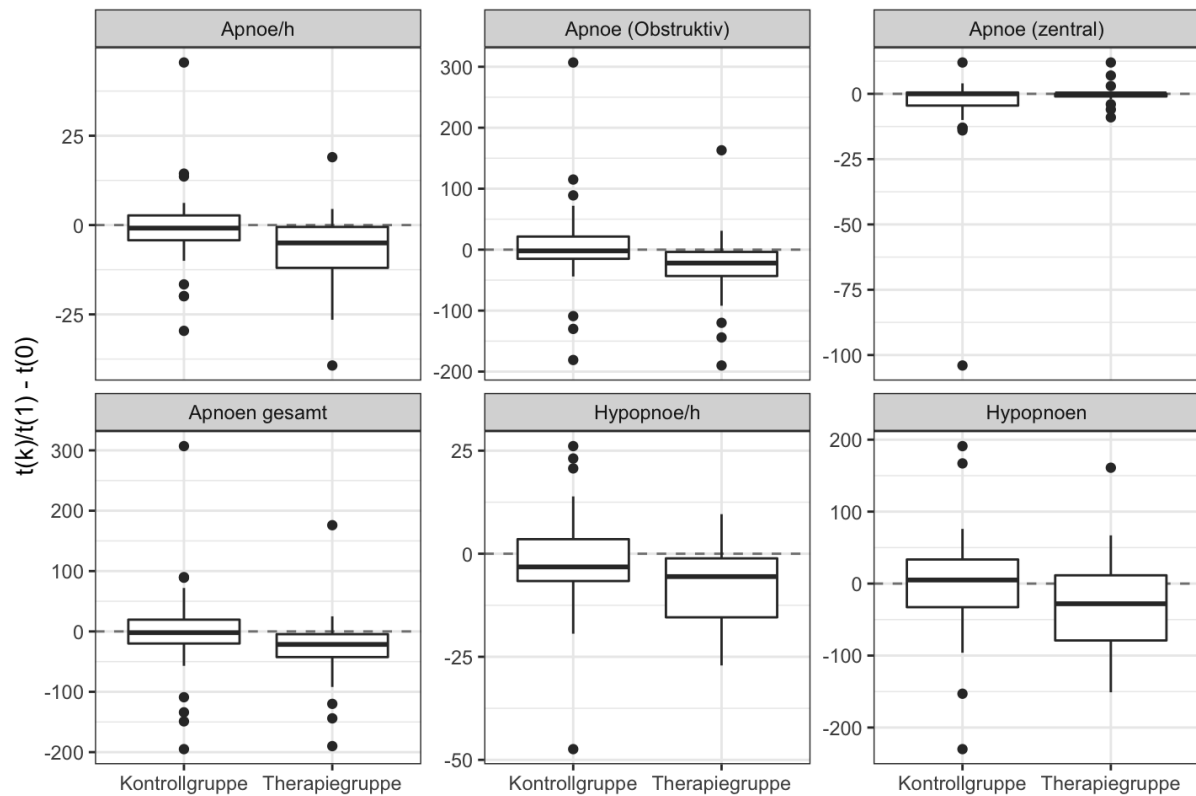


Abbildung 13: Deskriptiver Vergleich der Veränderung von Apnoen und Hypopnoen nach Randomisierungsgruppen

Formale Vergleiche zwischen der Kontroll- und Therapiegruppe wurden anhand von Zwei-Stichproben-t-Tests durchgeführt werden. Trotz ausgeprägter Differenzen einzelner Messparameter der Therapiegruppen, konnte bei Betrachtung der Einzelparameter Apnoen/h, Hypopnoen/h, Apnoen obstruktiv, Apnoen zentral, Apnoen gesamt und Hypopnoen gesamt zwischen den beiden Vergleichsgruppen keine statistisch abgesicherte Aussage getroffen werden.

Variable	p-Werte der KS-Tests Kontrollgruppe/Therapiegruppe	Vergleich Kontrollgruppe - Therapiegruppe
Apnoen/h	0.098/0.141	$t = 1.7, df = 42.6, p = 0.106$
Hypopnoen/h	0.053/0.522	$t = 1.8, df = 43.5, p = 0.084$
Apnoen obstruktiv	0.080/0.124	$t = 1.6, df = 44.3, p = 0.117$
Apnoen zentral	0.060/0.059	$t = -1.3, df = 28.9, p = 0.201$
Apnoen gesamt	0.112/0.081	$t = 1.2, df = 44.7, p = 0.23$
Hypopnoen gesamt	0.169/0.669	$t = 1.1, df = 43.2, p = 0.265$

Tabelle 18: Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov- und Zwei-Stichproben-t-Tests zu Apnoen und Hypopnoen

Die Tatsache, dass in manchen Fällen eine signifikante Verringerung in einer Gruppe vorliegt, der Unterschied in der Entwicklung zwischen den beiden Gruppen aber nicht signifikant ist, ist auf die unterschiedliche Fragestellung zurückzuführen.

### 3.5.2 Veränderung der minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffsättigung

Die minimale und durchschnittliche Sauerstoffsättigung veränderten sich weder innerhalb der Therapiegruppe im Vergleich zu ihren Ausgangswerten noch im Vergleich der Kontroll- zur Therapiegruppe signifikant. Die minimale Sauerstoffsättigung der Therapiegruppe betrug bei der Baseline-PSG im Mittel  $79.4 \pm 8.2\%$  und nach einem Monat der Spangentherapie  $81.4 \pm 8.2\%$ . Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung lag initial bei  $93.3 \pm 1.1\%$  und nach einem Monat bei  $92.7 \pm 1.8\%$ . Die Kontrollgruppe blieb mit einem Baseline-Wert von  $80.8 \pm 8.4\%$  und einem Kontrollwert von  $80.1 \pm 8.7\%$  bei der minimalen Sauerstoffsättigung weitgehend konstant. Auch die durchschnittliche Sauerstoffsättigung veränderte sich von  $93.6 \pm 1.5\%$  auf  $93.5 \pm 1.3\%$  kaum.

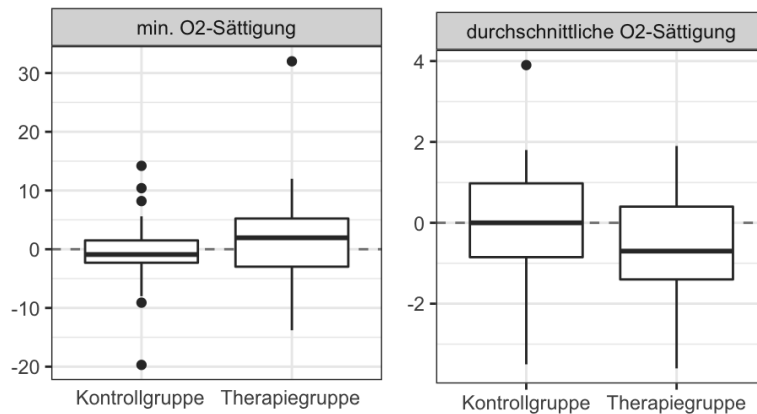


Abbildung 14: Deskriptiver Vergleich der Veränderungen der minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffsättigung nach Randomisierung

t(k)/t(1) – t(0)								
Variable	Gruppe	N	Mittelwert ± SD	95% KI		Min.	Max.	p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze			
SpO2 minimal %]	K	29	-0.6 ± 6.4	-3.4	2.1	-19.7	14.2	0.646
	T	22	2.0 ± 8.7	-1.2	5.2	-13.8	32.0	0.206
SpO2 Ø [%]	K	26	-0.1 ± 1.6	-0.6	0.5	-3.5	3.9	0.841
	T	21	-0.6 ± 1.3	-1.3	0.0	-3.6	1.9	0.051

Tabelle 19: Veränderung der durchschnittlichen und minimalen Sauerstoffsättigung

Die Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov-Tests und der Zwei-Stichproben-t-Tests sind in der beiliegenden Tabelle zusammengefasst.

Variable	p-Werte des KS-Tests Kontrollgruppe/Therapiegruppe	Vergleich Kontrollgruppe - Therapiegruppe
SpO2 minimal	0.122/0.070	t = -1.2, df = 37, p = 0.232
SpO2 Ø	0.859/0.909	t = 1.4, df = 44.9, p = 0.174

Tabelle 20: Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov- und Zwei-Stichproben-t-Tests zur Sauerstoffsättigung

### 3.5.3 Veränderung von RERA und Schlafeffizienz

Die Anzahl der RERAs (respiratory effort related arousal), als Maß für nächtliche Atmungsanstrengungen, die zu einem Weckreiz führen, betrug in der Therapiegruppe initial  $11.9 \pm 41.1$  und nach einem Monat der Spangentherapie  $0.3 \pm 0.8$ . Der Baseline-Wert in der Kontrollgruppe betrug  $4.2 \pm 10.7$ . Nach einem Monat zeigten die Probanden der Kontrollgruppe im Mittel  $3.3 \pm 6.8$  Weckreaktionen. Eine statistisch abgesicherte Reduktion der RERAs konnte weder innerhalb der Therapiegruppe im Vergleich zu ihrem Ausgangsbefund noch im Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen bestätigt werden. Auch die Schlafeffizienz zeigte keine signifikanten Verbesserungen. In der Therapiegruppe entwickelte sie von  $72.8 \pm 15.2\%$  auf  $75.8 \pm 16.8\%$ . Bei der Kontrollgruppe betrug der Ausgangswert  $80.0 \pm 9.6\%$  und der Kontrollwert nach einem Monat  $80.4 \pm 8.9\%$ .

t(k)/t(1) – t(0)								
Variable	Gruppe	N	Mittelwert ± SD	95% KI		Min.	Max.	p-Wert
				Untergrenze	Obergrenze			
RERA	K	24	-0.9 ± 9.1	-12.8	11.0	-31	20	0.877
	T	21	-11.6 ± 41.2	-24.3	1.1	-185	3	0.072
Schlafeffizienz	K	27	0.4 ± 9.8	-5.1	5.9	-28.6	16.0	0.877
	T	22	3.0 ± 18.3	-3.2	9.1	-34.4	37.1	0.336

Tabelle 21: Veränderung der Anzahl der RERA und der Schlafeffizienz

Die Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov-Tests und der Zwei-Stichproben-t-Tests sind in der beiliegenden Tabelle zusammengefasst.

Variable	p-Werte der KS-Tests Kontrollgruppe/Therapiegruppe	Vergleich Kontrollgruppe - Therapiegruppe
RERA	0.068/0.061	t = 1.2, df = 21.7, p = 0.256
Schlafeffizienz	0.216/0.942	t = -0.6, df = 30.5, p = 0.564

Tabelle 22: Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov- und Zwei-Stichproben-t-Tests zu RERA und Schlafeffizienz

### 3.5.4 Veränderung der Schlafstadien und WASO

Die Schlafstadien wurden in ihren prozentualen Anteilen der Gesamtschlafenszeit angegeben. Der mittlere Anteil des REM-Schlafes betrug in der Therapiegruppe initial  $14.1 \pm 5.5\%$  und nach einmonatiger Therapie  $17.4 \pm 6.8\%$ . Die Kontrollgruppe präsentierte sich mit  $15.8 \pm 7.4\%$  zum Zeitpunkt t(0) und  $17.2 \pm 6.1\%$  zum Zeitpunkt der Leermessung t(k) nach ein Monat. Der Anteil der Einschlafphase N1 an der gesamten Schlafenszeit betrug initial  $19.3 \pm 12.5\%$  und nach einmonatiger Spangentherapie  $15.8 \pm 7.8\%$ , während die Kontrollgruppe einen Ausgangswert von  $16.2 \pm 10.2\%$  und einen Kontrollwert nach einem Monat von  $16.5 \pm 7.0\%$  aufwies. Der Anteil der Leichtschlafphase N2 präsentierte sich in der Therapiegruppe mit einem

Ausgangswert von  $56.1 \pm 11.4\%$  und einem 1-Monatswert von  $55.6 \pm 9.9\%$  und in der Kontrollgruppe mit  $57.4 \pm 9.9\%$  ( $t(0)$ ) bzw.  $57.0 \pm 8.6\%$  ( $t(k)$ ). Der Anteil des Tiefschlafes (Stadium N3) maß initial  $10.5 \pm 6.5\%$  und nach einem Monat  $10.6 \pm 5.3\%$  in der Therapiegruppe. In der Kontrollgruppe belief sich der Ausgangswert auf  $10.2 \pm 5.7\%$  und der Kontrollwert nach einem Monat auf  $8.9 \pm 5.2\%$ .

Die Wachphasen nach Einsetzen des Schlafens (WASO) wurden in Minuten gemessen. Die Therapiegruppe war im Vergleich zu den Werten ihrer Baseline-Polysomnographie im Mittel um  $-24.7 \pm 65.0$ min und die Kontrollgruppe um  $-5.2 \pm 40.9$ min weniger lang wach. Trotz dieser Unterschiede waren weder innerhalb der beiden Kollektive noch im direkten Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen signifikante Veränderungen zu beobachten.

t(k)/t(1) – t(0)									
Variable	Einheit	Gruppe	N	Mittelwert ± SD	95% KI		Min.	Max.	p-Wert
					Unter-grenze	Ober-grenze			
REM	[%]	K	28	1.4 ± 6.7	-1.6	4.4	-19.1	13.5	0.345
		T	21	3.3 ± 9.1	0.1	6.7	-17.0	16.7	0.06
N1	[%]	K	24	0.3 ± 11.6	-4.6	5.2	-35.6	24.3	0.907
		T	19	-3.5 ± 12.4	-9.1	2.0	-35.0	11.6	0.204
N2	[%]	K	25	-0.4 ± 14.0	-5.9	5.1	-28.0	37.5	0.89
		T	19	-0.5 ± 13.2	-6.8	5.8	-26.1	26.8	0.869
N3	[%]	K	27	-1.2 ± 7.7	-4.0	1.5	-18.0	12.6	0.37
		T	20	0.1 ± 6.3	-3.1	3.3	-8.3	15.6	0.938
WASO	[min]	K	23	-5.2 ± 40.9	-27.5	17.1	-85.5	122.5	0.64
		T	18	-24.7 ± 65.0	-49.9	0.4	-158.5	114.5	0.054

Tabelle 23: Veränderung der Schlafstadien und WASO

Die Zwei-Stichproben-t-Tests zeigten keine statistisch signifikanten Unterschiede in der Veränderung der Dauer der Schlafstadien und Wachphasen nach Einsetzen des Schlafes entlang der beiden Randomisierungsgruppen.

Variable	p-Werte der KS-Tests Kontrollgruppe/Therapiegruppe	Vergleich Kontrollgruppe - Therapiegruppe
REM	0.115/0.393	$t = -0.8, df = 35.3, p = 43$
N1	0.054/0.056	$t = 1.0, df = 37.5, p = 0.308$
N 2	0.244/0.976	$t = 0.0, df = 40.0, p = 0.973$
N 3	0.697/0.234	$t = 0.7, df = 44.5, p = 0.506$
WASO	0.081/0.470	$t = 1.1, df = 27.2, p = 0.275$

Tabelle 24: Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov- und Zwei-Stichproben-t-Tests zu den Schlafstadien

### 3.5.5 Veränderung von Schnarchindex und Schnarchen gesamt

Die Therapiegruppe wies mit einer Veränderung des Schnarchindex von initialen  $188.5 \pm 112.9/h$  um  $-72.3 \pm 160.3/h$  auf  $116.2 \pm 116.3/h$  und der gesamten Anzahl an Schnarchgeräuschen von initialen  $1044 \pm 699$  um  $-403 \pm 957$  auf  $641 \pm 658$  niedrigere Differenzen als die Kontrollgruppe auf (Schnarchindex:  $d = -13.9 \pm 136.5$ , Schnarchen gesamt:  $d = -35.2 \pm 711.4$ ) auf. Die Werte der Therapiegruppe haben sich im Vergleich zu den Ausgangswerten mit einem p-Wert von 0.042 bzw. 0.048 signifikant verbessert. Der Vergleich von Kontroll- und Therapiegruppe durch einen Zwei-Stichproben-t-Test für unabhängige Stichproben konnte jedoch keinen signifikanten Unterschied entlang der Entwicklung beider Gruppen bestätigen.

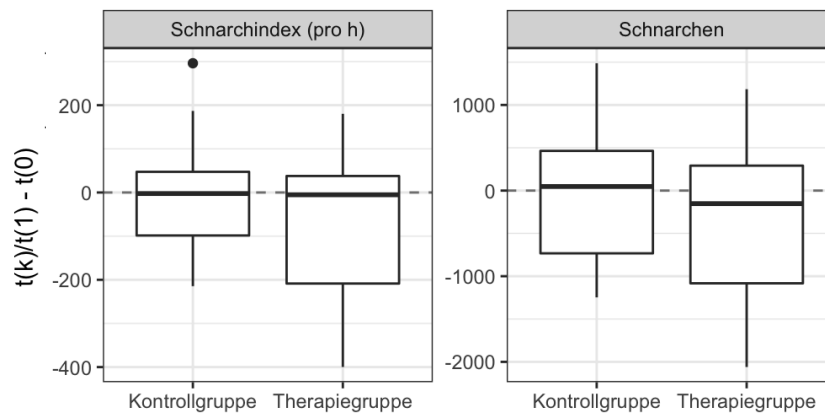


Abbildung 15: Deskriptiver Vergleich der Veränderungen von Schnarchindex und Schnarchen gesamt nach Randomisierung

t(k)/t(1) – t(0)								
Variabel	Gruppe	N	Mittelwert ± SD	95% KI		Min.	Max.	p-Wert
				Unter-grenze	Ober-grenze			
Schnarchindex [Schnarchgeräusche/h]	K	18	-13.9 ± 136.5	-85.3	57.5	-214.6	296.1	0.695
	T	19	-72.3 ± 160.3	-141.8	-2.8	-399.8	180.3	0.042
Schnarchen gesamt	K	20	-35.2 ± 711.4	-414.4	344.0	-1247	1487	0.852
	T	18	-402.8 ± 956.6	-802.5	-3.1	-2060	1184	0.048

Tabelle 25: Veränderung des Schnarchindex und Schnarchen gesamt

Die Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov-Tests zur Überprüfung der Normalverteilungsannahme und Zwei-Stichproben-t-Tests sind in der beiliegenden Tabelle zusammengefasst.

Variable	p-Werte der KS-Tests	Vergleich
	Kontrollgruppe/Therapiegruppe	Kontrollgruppe - Therapiegruppe
Schnarchindex (pro h)	0.669/0.306	t = 1.2, df = 34.6, p = 0.24
Schnarchen gesamt	0.736/0.216	t = 1.3, df = 31.2, p = 0.192

Tabelle 26: Ergebnisse der Kolmogorov-Smirnov- und Zwei-Stichproben-t-Tests zum Schnarchindex und Schnarchen

### 3.6 Subjektiver Therapieerfolg und Patientenakzeptanz

Die Auswertung der Schlaffragebögen zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit und der Schlafqualität zeigte in beiden Kategorien eine Verbesserung. Die Epworth Sleepiness Scale (ESS) zur Beurteilung der Tagesschläfrigkeit verbesserte sich in der Therapiegruppe im Mittel von  $9.2 \pm 4.7$  um  $-1.4 \pm 3.6$  auf  $7.8 \pm 4.1$  Punkte, während in der Kontrollgruppe eine Verschlechterung von  $8.2 \pm 4.2$  um  $+0.6 \pm 2.5$  auf  $8.8 \pm 3.8$  Punkte zu beobachten war. Eine Verringerung des Scores ist mit einer geringeren Schlafneigung gleichbedeutend. In einem Zwei-Stichproben-t-Test konnte eine statistische Signifikanz dieses Unterschieds zwischen den beiden Gruppen mit einem p-Wert von 0.025 bestätigt werden. Die subjektive Schlafqualität wurde anhand des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) untersucht. Je niedriger der Score ist, desto besser wird die Schlafqualität beurteilt. Während in der Therapiegruppe eine Verbesserung von  $8.5 \pm 3.5$  um  $-1.9 \pm 2.3$  auf  $6.6 \pm 3.5$  Punkte zu beobachten war, blieben die Ergebnisse der Kontrollgruppe weitgehend konstant. Der Ausgangs-PSQI betrug  $7.3 \pm 3.4$  Punkte und nach einem Monat  $7.2 \pm 3.1$  (mittlere Differenz =  $-0.1 \pm 2.4$ ). Auch hier konnte ein Zwei-Stichproben-t-Test mit einem p-Wert von 0.009 eine signifikante Verbesserung bestätigen. Die Annahmen normalverteilter Differenzen in den Gruppen wurden durch die Kolmogorov-Smirnov-Tests nicht verworfen (ESS: Kontrollgruppe:  $p = 0.149$ , Therapiegruppe:  $p = 0.061$ , PSQI: Kontrollgruppe:  $p = 0.064$ , Therapiegruppe:  $p = 0.502$ ).

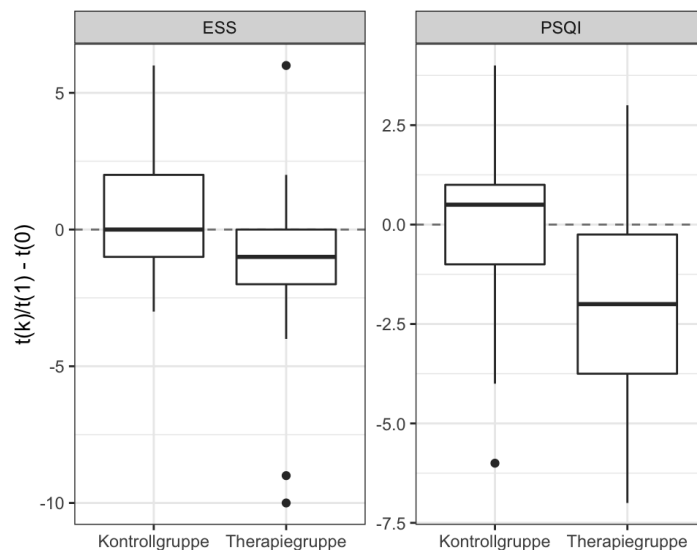


Abbildung 16: Deskriptiver Vergleich der Veränderungen von ESS und PSQI nach Randomisierung

t(k)/t(1) - t(0)						
Fragebogen	Gruppe	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	t-test
ESS	K	30	$0.6 \pm 2.5$	-3	6	$t = 2.3, df = 37.5, p = 0.025$
	T	22	$-1.6 \pm 3.4$	-10	6	
PSQI	K	30	$-0.1 \pm 2.4$	-6	4	$t = 2.7, df = 46.5, p = 0.009$
	T	22	$-1.9 \pm 2.3$	-7	3	

Tabelle 27: Ergebnisse der Analyse der Fragebogen ESS und PSQI

## B. ERGEBNISSE DES 2. STUDIENABSCHNITTS

Im zweiten Studienabschnitt wurden die Therapie- und die Kontrollgruppe zu einer Gruppe zusammengelegt. Die Randomisierung wurde aufgehoben. Die folgenden Analysen beziehen sich auf die unterschiedlichen Messergebnisse im Longitudinalverlauf zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten  $t(0)$ ,  $t(1)$  und  $t(2)$ . Damit die zeitliche Komponente vergleichbar war, wurden für die Probanden der ursprünglichen Kontrollgruppe die Werte der Polysomnographie zum Zeitpunkt  $t(k)$  als neuer Messzeitpunkt  $t(0)$  angenommen. In der Anpassungsphase brachen 22 Patienten die Studie vorzeitig ab. So konnten von 60 eingeschlossenen Probanden für den Messzeitpunkt  $t(1)$  die Ergebnisse von 38 Studienteilnehmer berücksichtigt werden. In der zweiten Phase kam es zu neun weiteren Studienabbrüchen, sodass für den Messzeitpunkt  $t(2)$  29 Probanden in der Auswertung analysiert werden konnten. Die Annahme normalverteilter Fehlerterme der in diesem Abschnitt verwendeten Modelle (ANOVA für wiederholte Messungen) durch Kolmogorov-Smirnov-Tests konnte für keine der gezeigten Analysen verworfen werden ( $p > 0.05$ ).

### 3.7 Beurteilung der Wirksamkeit der Ronch®AP-Testspange nach dem primären polysomnographischen Messparameter AHI

#### 3.7.1 Deskriptiver Vergleich der AHI-Veränderung im Longitudinalverlauf

Zunächst wurden die Mittelwerte des AHI der Diagnostiknacht mit jenen nach einmonatiger sowie dreimonatiger Spangentherapie deskriptiv verglichen. Der AHI der Ausgangsdiagnostik betrug  $32.4 \pm 13.7/h$ , nach einmonatiger Spangentherapie  $14.8 \pm 13.3/h$  und nach dreimonatiger Spangentherapie  $9.5 \pm 7.9/h$ .

Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
PSG $t(0)$	60	$32.4 \pm 13.7$	15.6	65.5
PSG $t(1)$	38	$14.8 \pm 13.3$	1.4	57.7
PSG $t(2)$	29	$9.5 \pm 7.9$	1.0	28.2

Tabelle 28: Deskriptiver Vergleich des AHI zu den Zeitpunkten  $t(0)$ ,  $t(1)$  und  $t(2)$

Aus dieser Tabelle wird die Abbruchquote sehr gut ersichtlich: Von anfangs 60 eingeschlossenen Probanden waren nach dem dreimonatigen Messintervall mit 29 Probanden weniger als die Hälfte anwesend. Die folgenden Analysen inkludieren dennoch die Werte aller Probanden, die zu mindestens einem der Zeitpunkte einen gültigen Wert aufwiesen. Dies führt zu einer präziseren Schätzung der AHI-Verteilung zu diesen Zeitpunkten.

### 3.7.2 Lineare Regressionsanalyse

In der linken Grafik der Abbildung 17 sind die einzelnen Probanden in einer Liniendarstellung über den zeitlichen Verlauf abgebildet. Diese Darstellung ist für die vorliegenden Daten gut geeignet, da sie die direkte AHI-Änderung der Probanden über die Zeit und damit zugrunde liegende Trends sichtbar macht. Die durchschnittliche Abnahme über die Zeit ist deutlich zu erkennen. Zwar können in der Liniendarstellung auch Probanden identifiziert werden, bei denen die AHI-Werte zwischen zwei Messzeitpunkten wieder steigen, die Mehrzahl verzeichnet jedoch eine Abnahme. Bei sieben Patienten verschlechterte sich der AHI zum Zeitpunkt t(2) um mehr als fünf Ereignisse pro Stunde im Vergleich zum Messzeitpunkt t(1). Sechs der sieben Probanden litten an einem schweren OSAS, nur ein Patient an einer moderaten Form.

Die rechte Grafik zeigt die Boxplots der AHI-Werte. Eine Probandenzuordnung der Verläufe ist nicht mehr möglich. In beiden Grafiken entspricht der Abstand der x-Achse dem Abstand der Messzeitpunkte (0, 1 und 3 Monate).

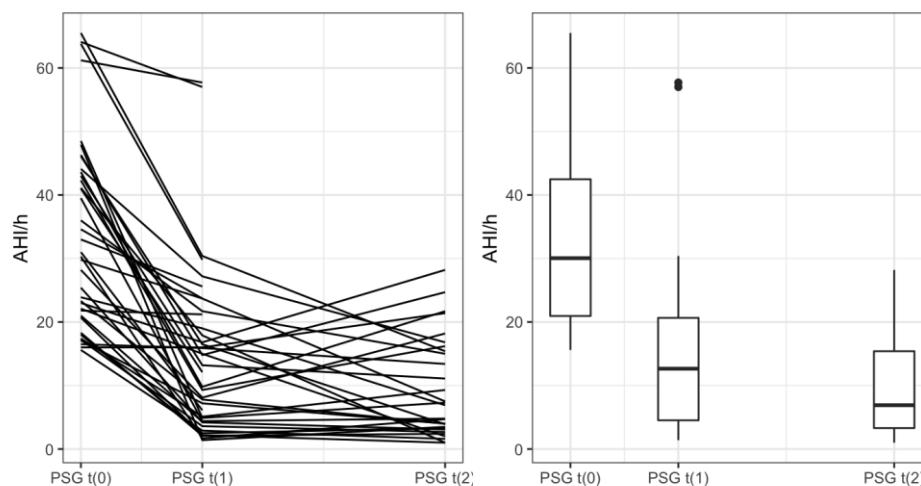


Abbildung 17: Veränderung der AHI-Werte im Zeitverlauf

Die lineare Regressionsanalyse zeigte für beide Messzeitpunkte t(1) und t(2) zum Signifikanzniveau  $p < 0.001$  eine signifikante Abnahme des AHI-Wertes (t(1): 95% KI -21.7- -14.9; t(2): 95% KI -24.6 - -17.2). Nach einem Monat der Ronch®AP-Spangentherapie verbesserte sich der AHI um  $-18.3 \pm 1.7/h$  und nach drei Monaten um  $-20.9 \pm 1.8/h$  im Vergleich zum Baseline-AHI. In dem zuvor durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Test konnten keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme beobachtet werden ( $p = 0.507$ ).



### 3.7.3 Subgruppenanalysen

Auch in diesem Studienabschnitt wurde eine Prädiktoranalyse zur Formulierung möglicher Subgruppen durchgeführt. Ziel war es zu untersuchen, ob sich der AHI in verschiedenen Alters- oder BMI-Stufen, Schlafpositionen, Schweregraden, Kollapsmustern oder nach Geschlechterzuordnung verändert. Für die Berechnungen wurden erneut lineare Regressionsmodelle gewählt. In allen Analysen dieses Abschnitts konnten keine signifikanten Abweichungen von den Normalverteilungsannahmen gemessen werden ( $p > 0.05$ ).

#### 3.7.3.1 Der Einfluss des Geschlechts auf den Behandlungseffekt

Die deskriptive Analyse der mittleren AHI-Veränderungen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten zeigt, dass Männer nicht nur zum Studieneinschluss zum Zeitpunkt t(0) höhere AHI-Werte aufwiesen, sondern auch zu den Zeitpunkten t(1) und t(2). Abbildung 18 stellt diese Beobachtung grafisch mithilfe von Boxplots dar.

Geschlecht	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
männlich	PSG t(0)	46	33.1 $\pm$ 14.4	15.6	65.5
	PSG t(1)	30	16.8 $\pm$ 14.0	1.7	57.7
	PSG t(2)	23	11.0 $\pm$ 8.3	1.0	28.2
weiblich	PSG t(0)	14	30.0 $\pm$ 11.2	17.1	47.9
	PSG t(1)	8	7.5 $\pm$ 6.5	1.4	21.2
	PSG t(2)	6	3.7 $\pm$ 0.7	2.7	4.8

Tabelle 29: AHI-Wert zu den Messzeitpunkten t(0), t(1) und t(2) nach Geschlecht

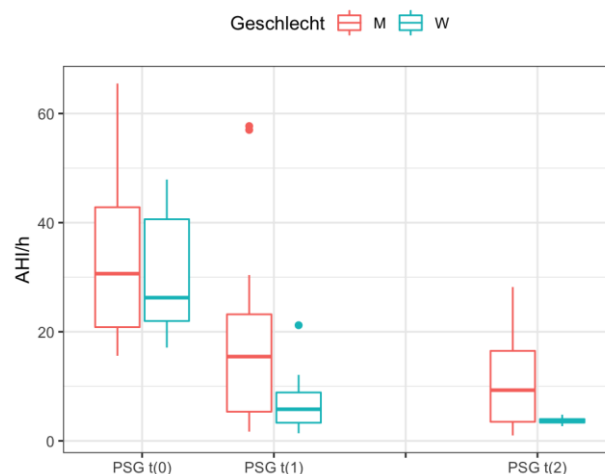


Abbildung 18: AHI-Veränderung im Longitudinalverlauf nach Geschlecht

Die lineare Regression zeigte keinen signifikanten Unterschied der AHI-Entwicklung zwischen Männern und Frauen ( $p = 0.754$ ). Signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme konnten nicht beobachtet werden ( $p = 0.946$ ).

### 3.7.3.2 Der Einfluss des Alters auf den Behandlungseffekt

Das mittlere Alter zum Studienbeginn lag bei  $58.7 \pm 10.9$  Jahren. In einer linearen Regressionsanalyse konnte kein Einfluss des Alters auf die Veränderung der AHI-Werte nach einem bzw. drei Monaten der Ronch®AP-Therapie bestätigt werden ( $p = 0.627$ ). Signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme konnten zuvor nicht beobachtet werden ( $p = 0.469$ ).“

### 3.7.3.3 Der Einfluss des BMI auf den Behandlungseffekt

Analog dazu konnte für keinen der Messzeitpunkte ein signifikanter Effekt des BMI auf die Veränderung der AHI-Werte bestätigt werden ( $p = 0.683$ ). Auch hier konnten zuvor keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme beobachtet werden ( $p = 0.558$ ). Eine Analyse des BMI als metrische Variable, wurde analog zum ersten Studienabschnitt der BMI nach Unterteilung in die beiden Subgruppen „ $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ “ und „ $\text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$ “ auch als kategoriales Merkmal beurteilt. Die deskriptive Analyse bestätigt, dass die mittleren AHI-Werte zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten für die beiden BMI-Kategorien „ $\text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$ “ und „ $\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$ “ sehr ähnlich sind:

Kategorialer BMI	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.
$\text{BMI} < 30\text{kg/m}^2$	PSG t(0)	49	$32.1 \pm 13.3$	15.8	65.6
	PSG t(1)	29	$14.6 \pm 12.3$	1.4	57.0
	PSG t(2)	22	$9.0 \pm 8.1$	1.0	28.2
$\text{BMI} \geq 30\text{kg/m}^2$	PSG t(0)	11	$33.6 \pm 16.1$	15.6	61.2
	PSG t(1)	9	$15.6 \pm 16.9$	2.9	57.7
	PSG t(2)	7	$11.1 \pm 7.6$	1.6	21.7

Tabelle 30: AHI-Werte zu den Messzeitpunkten t(0), t(1) und t(2) nach kategorialem BMI

### 3.7.3.4 Der Einfluss des Schweregrades des OSAS auf den Behandlungseffekt

Da in der Studie Probanden mit mittel- und schwergradigem OSAS eingeschlossen wurden, wurde das Patientenkollektiv analog zum ersten Studienabschnitt in zwei Gruppen unterteilt. Die Einteilung des Schweregrades des OSAS erfolgte wieder auf Basis der initialen AHI-Werte der Baseline-Polysomnographie PSG t(0):

- Gruppe I: moderates OSAS mit AHI 15-30/h, N(t0) = 32
- Gruppe II: schweres OSAS mit AHI  $\geq$  30/h, N(t0) = 28

#### Gruppe I: moderates OSAS mit AHI 15 – 30/h

Dieser Gruppe konnten zum Zeitpunkt t(0) 32 Probanden zugeordnet werden. Der Baseline-AHI betrug  $21.7 \pm 4.8/h$ . Durch die Therapie mit der Ronch®AP-Gaumenspange kam es nach einem Monat des regelmäßigen Tragens zu einer Reduktion des AHI auf  $9.4 \pm 7.4 /h$  (n = 19). Nach drei Monaten betrug der mittlere AHI  $7.9 \pm 7.9/h$  (n = 17).

#### Gruppe II: schweres OSAS mit AHI $\geq$ 30/h

Der Baseline-AHI betrug für die 28 Probanden  $44.5 \pm 9.8/h$ . Die Ronch®AP-Gaumenspangentherapie konnte diesen Wert auf  $20.2 \pm 15.8/h$  (n = 19) nach einem Monat und auf  $11.8 \pm 7.7/h$  (n = 12) nach drei Monaten vermindern.

Definitionsgemäß weisen Patienten mit schwerem OSAS höhere AHI-Werte auf. Auffallend ist jedoch, dass auch nach therapeutischer Intervention mit der Ronch®AP-Methode die AHI-Werte bei Patienten mit schwerem OSAS zu den Messzeitpunkten t(1) nach einem Monat bzw. t(2) nach drei Monaten des regelmäßigen Tragens der Spange trotz ihrer Verringerung weiterhin höher lagen als bei moderatem OSAS. Die Betrachtung der individuellen Therapieverläufe zeigt, dass sechs von sieben Patienten, deren AHI sich zum Zeitpunkt t(2) um mehr als fünf Ereignisse pro Stunde im Vergleich zum Messzeitpunkt t(1) verschlechterte, an einem schweren OSAS litten und nur ein Patient an einer moderaten Form erkrankt war. Daraus könnte man Hinweise ableiten, dass die Nachhaltigkeit des Therapieeffekts bei Patienten mit einem schweren OSAS im Vergleich zu Patienten mit einer moderaten Form geringer ausgeprägt ist. Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ( $p = 0.718$ ). Der Vergleich beider Gruppen mittels lineare Regression zeigte jedoch keinen signifikanten Unterschied in der Stärke der AHI-Reduktion zu den beiden Messzeitpunkten t(1) und t(2) ( $p = 0.564$ ).

### 3.7.3.5 Der Einfluss der Schlafposition auf den Behandlungseffekt

Um den Einfluss der Schlafposition auf die zeitliche Veränderung des AHI zu ermitteln, wurden neben dem Gesamt-AHI zusätzlich der AHI-Wert für die verschiedenen Schlafpositionen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten  $t(0)$ ,  $t(1)$  und  $t(2)$  erhoben. Analog zum ersten Studienabschnitt waren für die aufrechte und nach vorne geneigte Schlafposition fast ausschließlich Nulleinträge zu vermerken. Die Auswertung bezieht folglich nur die Rückenlage und die Seitenlage in ihrer differenzierten Betrachtung von Links- und Rechtslage ein.

Der mittlere Ausgangs-AHI in Rückenlage fällt mit einem Wert von  $53.4 \pm 27.6/h$  deutlich höher als jener in Seitenlage mit  $17.5 \pm 16.6/h$  aus. In Rückenlage waren zum Zeitpunkt  $t(0)$  demnach dreimal so viele obstruktive Atemereignisse zu beobachten als in Seitenlage. Einen Monat nach therapeutischer Intervention reduzierten sich die mittleren AHI-Werte in Rückenlage auf  $28.6 \pm 26.7/h$  bzw. in Seitenlage auf  $4.4 \pm 5.9/h$ , respektive auf  $22.6 \pm 24.0/h$  bzw.  $3.2 \pm 5.9/h$  nach drei Monaten.

Schlafposition	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.
Links- lage	PSG $t(0)$	46	$13.2 \pm 15.8$	0	52.0
	PSG $t(1)$	38	$4.0 \pm 6.0$	0	21.7
	PSG $t(2)$	29	$4.8 \pm 10.5$	0	48.5
Rechts- lage	PSG $t(0)$	47	$16.3 \pm 18.4$	0	64.0
	PSG $t(1)$	38	$2.7 \pm 6.7$	0	36.5
	PSG $t(2)$	29	$0.8 \pm 2.0$	0	7.7
Seiten- lage	PSG $t(0)$	50	$17.5 \pm 16.6$	0	59.5
	PSG $t(1)$	38	$4.4 \pm 5.9$	0	21.1
	PSG $t(2)$	29	$3.2 \pm 5.9$	0	25.1
Rücken- lage	PSG $t(0)$	51	$53.4 \pm 27.6$	0	117.1
	PSG $t(1)$	38	$28.6 \pm 24.7$	0	90.5
	PSG $t(2)$	29	$22.6 \pm 24.0$	0	90.0

Tabelle 31: AHI-Werte zu den Messzeitpunkten  $t(0)$ ,  $t(1)$  und  $t(2)$  in Abhängigkeit von der Schlafposition

Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme ( $p = 0.067$ ). Ein Interaktionstest zeigte keinen signifikanten Unterschied in der Stärke der AHI-Reduktion in Abhängigkeit von der Schlafposition zu den beiden Messzeitpunkten  $t(1)$  und  $t(2)$  ( $p = 0.234$ ).

### ***3.7.3.6 Der Einfluss verschiedener Kollapsmuster auf den Behandlungseffekt***

Im zweiten Studienabschnitt wurde zusätzlich der Einfluss des Kollapsmusters auf die AHI-Veränderung über die Zeit untersucht. Die Analyse wurde anhand der Daten der 33 durchgeführten Schlafendoskopien (DISE) durchgeführt. Im ersten Studienabschnitt wurde auf diese Analyse wegen der geringen Datenmenge, die sich zusätzlich auf die beiden Randomisierungsgruppen aufgeteilt hätte, verzichtet.

Es wurden fünf verschiedene Kollapsmuster, die nach dem VOTE-Schema klassifiziert wurden, analysiert:

- Epiglottis ap
- Oropharynx lateral
- Velumbene ap
- Velumbene konzentrisch
- Zungengrund ap

Durch die Studienabbrüche im Verlauf der Studie reduzierten sich die Fallzahlen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten jeweils um die Anzahl Abbrecher. Zum Zeitpunkt t(0) zeigte der Kollaps bzw. die Obstruktion auf Velumbene in konzentrischer Konfiguration die größte Prävalenz (n = 21). Der AHI reduzierte sich bei Patienten mit konzentrischem Kollaps bzw. Obstruktion von  $31.1 \pm 11.1/h$  auf  $12.5 \pm 8.7/h$  zum Zeitpunkt t(1) und  $11.4 \pm 9.1/h$  zum Zeitpunkt t(2). Patienten, die vorwiegend eine Verengung in anteroposteriorer Richtung auf Höhe des Zungengrundes zeigten, verbesserten sich von  $31.7 \pm 14.4/h$  auf  $14.5 \pm 9.1/h$  nach einem Monat und auf  $9.3 \pm 9.2/h$  nach drei Monaten des nächtlichen Tragens der Ronch®AP-Gaumenspanne. Tabelle 32 zeigt die Entwicklung der AHI-Werte entlang der anderen Kollapsmuster und die p-Werte der Kolmogorov-Smirnov-Tests und der Interaktionstests. Demnach kann ein Einfluss des Kollapsmuster auf die AHI-Entwicklung nicht bestätigt werden ( $p > 0.05$ ).

Kollapsmuster		Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	KS-Test	Interaktions- test
Epiglottis ap	Nein	PSG t(0)	19	33.1 $\pm$ 13.2	18.0	64.1	p = 0.972	p = 0.538
		PSG t(1)	13	15.2 $\pm$ 14.6	1.7	57.0		
		PSG t(2)	10	11.8 $\pm$ 8.5	2.0	24.7		
	Ja	PSG t(0)	14	34.4 $\pm$ 15.8	16.5	63.8		
		PSG t(1)	12	20.2 $\pm$ 14.8	2.1	57.7		
		PSG t(2)	8	10.3 $\pm$ 8.6	2.4	28.2		
Oropharynx lateral	Nein	PSG t(0)	18	30.5 $\pm$ 13.1	17.4	61.2	p = 0.61	p = 0.216
		PSG t(1)	13	16.5 $\pm$ 14.6	2.1	57.7		
		PSG t(2)	10	9.5 $\pm$ 8.2	2.0	28.2		
	Ja	PSG t(0)	15	37.4 $\pm$ 15.1	16.5	64.1		
		PSG t(1)	12	18.8 $\pm$ 15.3	1.7	57.0		
		PSG t(2)	8	13.3 $\pm$ 8.5	3.1	24.7		
Velumbene ap	Nein	PSG t(0)	21	31.1 $\pm$ 11.1	18.0	54.2	p = 0.973	p = 0.216
		PSG t(1)	14	12.5 $\pm$ 8.7	1.7	27.2		
		PSG t(2)	11	11.4 $\pm$ 9.1	2.0	28.2		
	Ja	PSG t(0)	12	38.1 $\pm$ 18.2	16.5	64.1		
		PSG t(1)	11	24.1 $\pm$ 18.2	2.1	57.7		
		PSG t(2)	7	10.9 $\pm$ 7.6	2.4	24.7		
Velumbene konzentrisch	Nein	PSG t(0)	12	38.1 $\pm$ 18.2	16.5	64.1	p = 0.973	p = 0.216
		PSG t(1)	11	24.1 $\pm$ 18.2	2.1	57.7		
		PSG t(2)	7	10.9 $\pm$ 7.6	2.4	24.7		
	Ja	PSG t(0)	21	31.1 $\pm$ 11.1	18.0	54.2		
		PSG t(1)	14	12.5 $\pm$ 8.7	1.7	27.2		
		PSG t(2)	11	11.4 $\pm$ 9.1	2.0	28.2		
Zungengrund ap	Nein	PSG t(0)	14	36.2 $\pm$ 14.0	16.5	63.8	p = 0.824	p = 0.943
		PSG t(1)	11	21.5 $\pm$ 19.4	1.7	57.7		
		PSG t(2)	7	14.2 $\pm$ 6.2	4.7	21.7		
	Ja	PSG t(0)	19	31.7 $\pm$ 14.4	16.5	63.8		
		PSG t(1)	14	14.5 $\pm$ 9.1	2.1	29.8		
		PSG t(2)	11	9.3 $\pm$ 9.2	2.0	28.2		

Tabelle 32: AHI-Werte zu den Messzeitpunkten t(0), t(1) und t(2) in Abhängigkeit des Kollapsmusters; Kolmogorov-Smirnov- und Interaktionstests

\* nein: Kollaps oder Obstruktion für das untersuchte Kollapsmuster nicht vorliegend

\* ja: Kollaps oder Obstruktion für das untersuchte Kollapsmuster vorliegend

### 3.7.4 Analyse des Therapieerfolgs anhand AHI-abhängiger Erfolgskriterien

Neben der Analyse der absoluten AHI-Werte in ihrer Longitudinalentwicklung wurde auch für diesen Abschnitt eine Auswertung nach denselben drei AHI-abhängigen Erfolgskriterien (AHI < 5, AHI < 10, Sher-Kriterien) wie im ersten Studienabschnitt durchgeführt. Für alle drei Kriterien war der Anteil des Therapieerfolgs zum Zeitpunkt t(2) größer als t(1). Über den zeitlichen Verlauf stieg der Therapieerfolg somit an. Nach einem Monat hatten 29% (n = 11) und nach drei Monaten 48% (n = 14) einen AHI < 5. Nach den Sher-Kriterien lag zum Zeitpunkt t(2) bei 76% (n = 22) ein Therapieerfolg vor. Ein kontinuierlicher Therapieerfolg über den dreimonatigen Messzeitraum über die beiden Messzeitpunkte t(1) und t(2) hinweg wurde bei 31% (n = 9) mit einem AHI < 5, bei 45% (n = 13) mit einem AHI < 10 und bei 55% (n = 16) mit der Erfüllung der Sher-Kriterien beobachtet. Tabelle 33 zeigt die beobachteten Anzahlen und prozentualen Anteile an diesen Erfolgen. Abbildung 19 veranschaulicht die Ergebnisse grafisch durch ein gefülltes Balkendiagramm. Tabelle 34 zeigt den Anteil der Therapieerfolge in Abhängigkeit vom Schweregrad, BMI und der Schlafposition.

Erfolgskriterium	Zeitpunkt	N	Therapieerfolg	
			nein	ja
AHI < 5	PSG t(1)	38	27 (71%)	11 (29%)
	PSG (2)	29	15 (52%)	14 (48%)
AHI < 10	PSG t(1)	38	20 (53%)	18 (47%)
	PSG t(2)	29	11 (38%)	18 (62%)
Sher-Kriterien	PSG t(0)-t(1)	38	15 (40%)	23 (61%)
	PSG t(0)-t(2)	29	7 (24%)	22 (76%)
	PSG t(1)-t(2)	29	23 (79%)	6 (21%)

Tabelle 33: Prozentuale Häufigkeiten des Therapieerfolgs im Longitudinalverlauf

Erfolgskriterium	Zeitpunkt	Schweregrad		BMI		Schlafposition	
		moderat (nein/ja)	schwer (nein/ja)	< 30 kg/m <sup>2</sup> (nein/ja)	≥ 30 kg/m <sup>2</sup> (nein/ja)	Seitenlage (nein/ja)	Rückenlage (nein/ja)
AHI < 5	t(1)	11/8 58%/42%	16/3 84%/16%	19/10 66%/34%	8/1 89%/11%	11/27 29%/71%	30/8 79%/21%
	t(2)	7/10 41%/59%	8/4 67%/33%	10/12 45%/55%	5/2 71%/29%	4/25 14%/86%	22/7 76%/24%
AHI < 10	t(1)	7/12 37%/63%	13/6 68%/32%	17/12 59%/41%	3/6 33%/67%	7/31 18%/82%	29/9 76%/24%
	t(2)	4/13 24%/76%	7/5 58%/42%	8/14 36%/64%	3/4 43%/57%	3/26 10%/90%	17/12 59%/41%
Sher-Kriterien	t(0) – t(1)	7/12 37%/63%	8/11 42%/58%	12/12 41%/59%	3/6 33%/67%	7/23 23%/77%	24/12 67%/33%
	t(0) – t(2)	5/12 29%/71%	2/10 17%/83%	4/18 18%/82%	3/4 43%/57%	4/21 16%/84%	14/14 50%/50%

Tabelle 34: AHI-abhängige Erfolgskriterien in Abhängigkeit von Schweregrad, BMI und Schlafposition

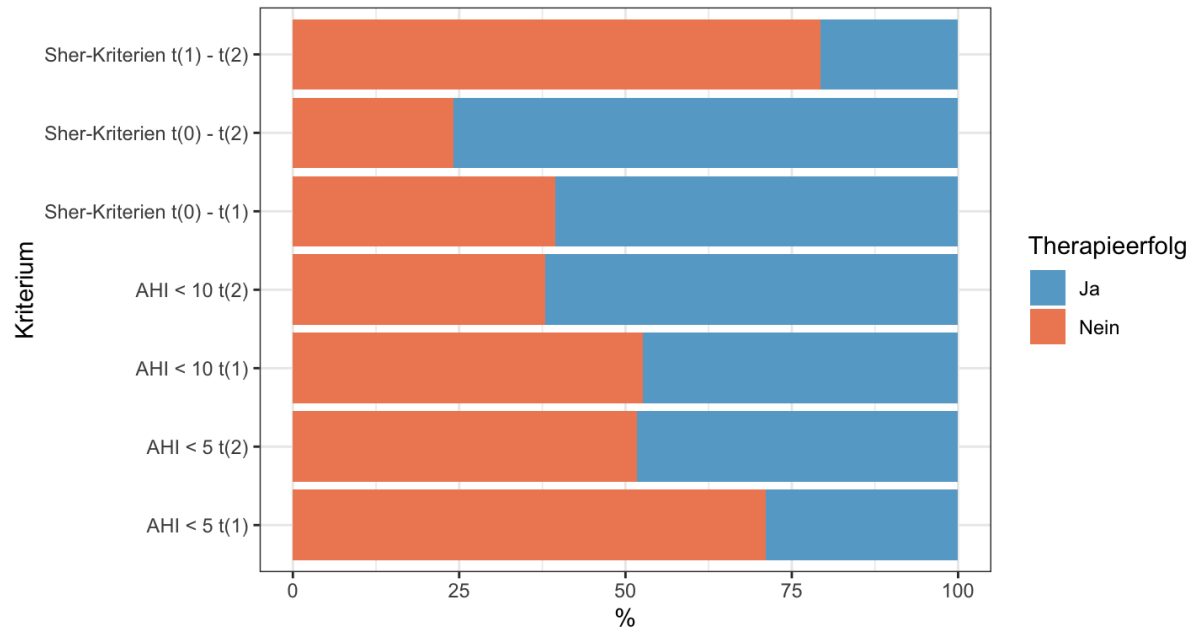


Abbildung 19: Grafische Darstellung der prozentualen Anteile AHI-abhängiger Therapieerfolge



### 3.8 Beurteilung der Wirksamkeit der Ronch®AP-Testspange nach sekundären polysomnographischen Messparametern

Die Analyse der sekundären Messparameter in ihrer Longitudinalentwicklung über die drei Messzeitpunkte hinweg ergab signifikante Verbesserungen bei der Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen, der Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoen, dem Apnoe- und Hypopnoe-Index sowie der minimalen Sauerstoffsättigung. In allen Analysen dieses Abschnitts konnten keine signifikanten Abweichungen von den Normalverteilungsannahmen gemessen werden ( $p > 0.05$ ).

#### 3.8.1 Veränderung der Apnoen und Hypopnoen

Die Analyse der Indices Apnoen/h (AI) und Hypopnoen/h (HI) sowie der Anzahl an obstruktiven und zentralen Apnoen, der Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen zeigt für alle ausgewählten Messparameter eine signifikante Reduktion. Der AI verringerte sich im Mittel von  $9.9 \pm 10.2/h$  ( $n = 51$ ) auf  $2.9 \pm 8.4/h$  ( $n = 38$ ) nach einem Monat und auf  $0.6 \pm 1.2/h$  ( $n = 29$ ) nach drei Monaten Spangentherapie. Die Anzahl der obstruktiven Apnoen betrug zum Zeitpunkt  $t(0)$  im Mittel  $49.7 \pm 53.1$  ( $n = 52$ ) und konnte zunächst auf  $17.4 \pm 58.2$  ( $t1$ ,  $n = 38$ ) und schließlich auf  $2.5 \pm 5.2$  ( $t2$ ,  $n = 29$ ) gesenkt werden.

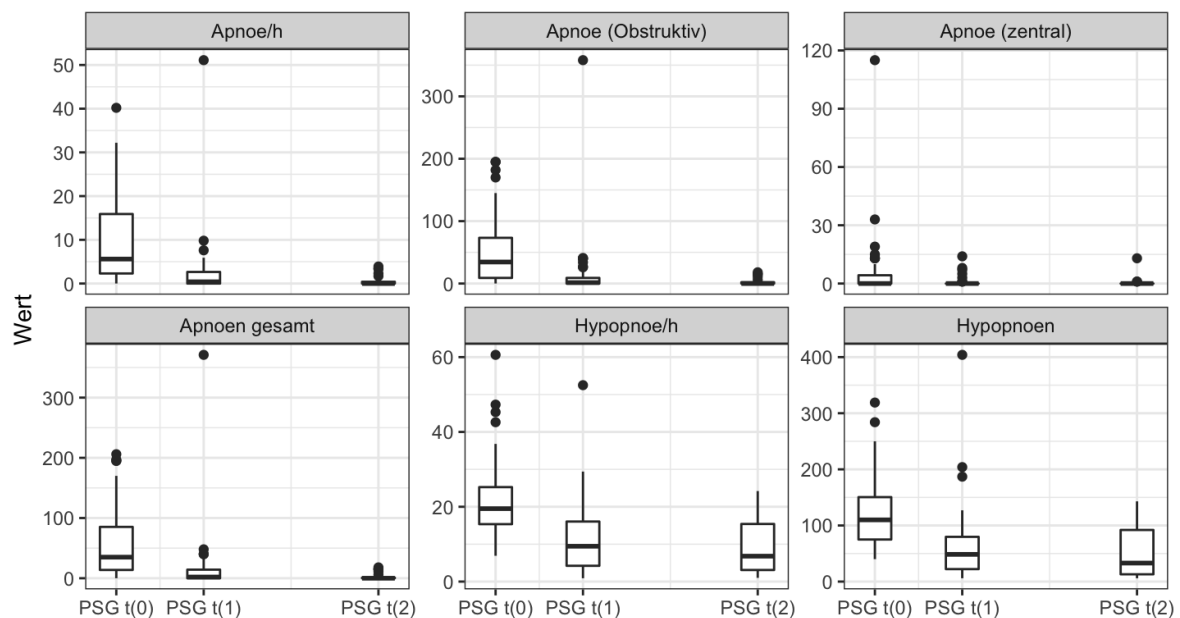


Abbildung 20: Deskriptiver Vergleich der Veränderung von Apnoen und Hypopnoen über die Zeit

Für keinen der untersuchten Parameter konnten signifikante Abweichungen von den Normalverteilungsannahmen gemessen werden. Die p-Werte der Kolmogorov-Smirnov-Tests betragen: 0.202 (Apnoen/h), 0.272 (Hypopnoen/h), 0.112 (Apnoen obstruktiv), 0.053 (Apnoen

zentral), 0.164 (Apnoen gesamt) und 0.227 (Hypopnoen gesamt). Die lineare Regressionsanalyse ergab für alle genannten Parameter eine hohe Signifikanz ( $p < 0.001$ ). Tabelle 35 fasst die Ergebnisse der deskriptiven Analyse und linearen Regressionsanalyse zusammen.

Variable		Zeit-punkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	Diff $\pm$ SE t(1)-t(0)  95% KI p-Wert	Diff $\pm$ SE t(2) - t(0)  95% KI p-Wert
Indices	Apnoen/h	PSG t(0)	51	9.9 $\pm$ 10.2	0.0	40.2	-7.8 $\pm$ 1.4	-8.3 $\pm$ 1.4
		PSG t(1)	38	2.9 $\pm$ 8.4	0.0	51.1	-10.7 - -4.9	-11.2 - -5.4
		PSG t(2)	29	0.6 $\pm$ 1.2	0.0	3.9	< 0.001	< 0.001
	Hypo- pnoen/h	PSG t(0)	51	21.9 $\pm$ 10.7	6.9	60.6	-10.6 $\pm$ 1.4	-13.0 $\pm$ 1.6
		PSG t(1)	38	11.9 $\pm$ 10.3	0.9	52.5	-13.5 - -7.7	-16.2 - -9.9
		PSG t(2)	29	8.9 $\pm$ 7.3	1.0	24.2	< 0.001	< 0.001
Absolutwerte	Apnoen obstruktiv	PSG t(0)	52	49.7 $\pm$ 53.1	0	195	-34.2 $\pm$ 9.4	-37.3 $\pm$ 9.5
		PSG t(1)	38	17.4 $\pm$ 58.2	0	358	-53.5 - -15.0	-56.5 - -18.0
		PSG t(2)	29	2.5 $\pm$ 5.2	0	18	< 0.001	< 0.001
	Apnoen zentral	PSG t(0)	52	5.4 $\pm$ 16.7	0	115	-4.2 $\pm$ 0.5	-4.8 $\pm$ 0.5
		PSG t(1)	38	1.0 $\pm$ 2.9	0	14	-5.2 - -3.3	-5.9 - 3.7
		PSG t(2)	29	0.5 $\pm$ 2.4	0	13	< 0.001	< 0.001
	Apnoen gesamt	PSG t(0)	52	56.2 $\pm$ 58.8	0	206	-38.3 $\pm$ 10.1	-41.8 $\pm$ 10.1
		PSG t(1)	38	18.7 $\pm$ 60.2	0	371	-58.8 - -17.8	-62.3 - -21.3
		PSG t(2)	29	2.9 $\pm$ 5.7	0	18	< 0.001	< 0.001
	Hypopnoen gesamt	PSG t(0)	51	121.2 $\pm$ 60.9	40	319	-50.2 $\pm$ 11.0	-62.4 $\pm$ 11.8
		PSG t(1)	38	67.2 $\pm$ 73.6	6	404	-72.5 - 28.0	-86.1 - -38.6
		PSG t(2)	29	47.5 $\pm$ 41.5	6	143	< 0.001	< 0.001

Tabelle 35: Apnoen und Hypopnoen im Longitudinalverlauf (Indices und Absolutwerte, lineare Regression)

### 3.8.2 Veränderung der minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffsättigung

Die mittlere durchschnittliche Sauerstoffsättigung wurde durch die Spangentherapie kaum beeinflusst. Der Baseline-Wert zum Zeitpunkt t(0) lag bei  $93.5 \pm 1.3\%$  ( $n = 55$ ), nach einem Monat mit der Spange bei  $93.5 \pm 1.8\%$  ( $n = 37$ ) und nach drei Monaten bei  $93.8 \pm 1.6\%$  ( $n = 29$ ). Im Gegensatz dazu verbesserte sich die mittlere minimale Sauerstoffsättigung von  $80.2 \pm 8.1\%$  ( $n = 59$ ) zum Zeitpunkt t(0) auf  $83.5 \pm 7.1\%$  ( $n = 38$ ) nach einem Monat bzw. auf  $86.0 \pm 4.0\%$  ( $n = 29$ ) nach drei Monaten Therapie. Vergleicht man die minimale Sauerstoffsättigung zum Baseline-Wert, kann für beide Messzeitpunkte t(1) und t(2) ein statistisch abgesicherter Effekt beobachtet werden (t(1):  $p = 0.004$ , t(2):  $p < 0.001$ ). Für die durchschnittliche Sauerstoffsättigung kann hingegen sowohl nach einem als auch nach drei Monaten der Spangentherapie keine statistisch abgesicherte Aussage getroffen werden (t(1):  $p = 0.22$ , t(2):  $p = 0.712$ ). Signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme konnten zuvor nicht beobachtet werden (SpO2 minimal:  $p = 0.301$ , SpO2  $\bar{O}$ :  $p = 0.507$ ).

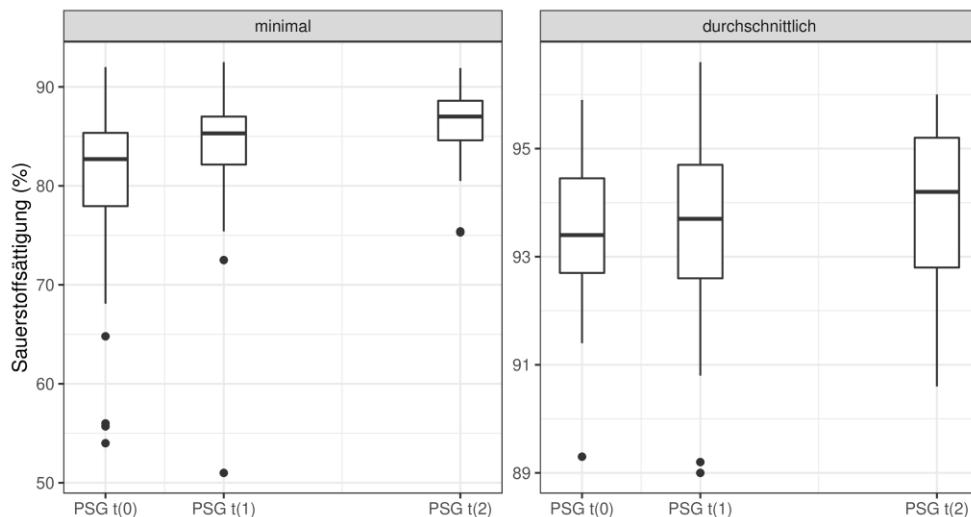


Abbildung 21: Minimale und durchschnittliche Sauerstoffsättigung über die Zeit

Variable	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	Diff $\pm$ SE	Diff $\pm$ SE
						t(1)-t(0)	t(2) - t(0)
						95% KI	95% KI
						p-Wert	p-Wert
SpO2 minimal [%]	PSG t(0)	59	$80.2 \pm 8.1$	54.0	92.0	$3.1 \pm 1.0$	$4.5 \pm 1.2$
	PSG t(1)	38	$83.5 \pm 7.1$	51.0	92.5	$1.1 - 5.0$	$2.4 - 6.7$
	PSG t(2)	29	$86.0 \pm 4.0$	75.3	91.9	0.004	< 0.001
SpO2 $\bar{O}$ [%]	PSG t(0)	55	$93.5 \pm 1.3$	89.3	95.9	$-0.3 \pm 0.2$	$-0.1 \pm 0.2$
	PSG t(1)	37	$93.5 \pm 1.8$	89.0	96.6	$-0.7 - 0.2$	$-0.5 - 0.4$
	PSG t(2)	29	$93.8 \pm 1.6$	90.6	96.0	0.229	0.712

Tabelle 36: Entwicklung der durchschnittlichen und minimalen Sauerstoffsättigung im Longitudinalverlauf

### 3.8.3 Veränderung von RERA

Für RERAs (respiratory effort related arousal), als Maß für nächtliche Atmungsanstrengungen, die zu einem Weckreiz führen, waren über den Zeitverlauf nur wenige Ausprägungen ungleich Null zu beobachten. Lag die mittlere Anzahl von RERA initial bei  $7.2 \pm 27.9$  Ereignissen ( $n = 49$ ), sank sie nach einmonatiger Spangentherapie auf  $1.7 \pm 6.9$  ( $n = 38$ ). Nach drei Monaten lag der Wert jedoch wieder bei  $5.4 \pm 22.4$  Ereignissen ( $n = 29$ ). Während die Anzahl der RERA nach dem ersten Monat statistisch signifikant reduziert werden konnte ( $p < 0.001$ ), war dieser Effekt nach drei Monaten statistisch nicht mehr abgesichert ( $p = 0.058$ ). Signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme konnten zuvor nicht beobachtet werden ( $p = 0.05$ ).

Variable	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	Diff $\pm$ SE t(1)-t(0)	Diff $\pm$ SE t(2) – t(0)
						95% KI p-Wert	95% KI p-Wert
RERA	PSG t(0)	49	$7.2 \pm 27.9$	0	185	$-8.4 \pm 2.2$	$-4.7 \pm 1.1$
	PSG t(1)	38	$1.7 \pm 6.9$	0	42	$-12.7 - -4.1$ $< 0.001$	$-9.6 - 0.2$ $0.058$
	PSG t(2)	29	$5.4 \pm 22.4$	0	120		

Tabelle 37: Deskriptive Analyse der RERAs zu den Zeitpunkten t(0), t(1) und t(2) und lineare Regression

### 3.8.4 Veränderung der Schlafstadien, WASO und Schlafeffizienz

Analog zum ersten Studienabschnitt wurden die Schlafstadien in ihren prozentualen Anteilen der Gesamtschlafenszeit angegeben. Der mittlere Anteil des REM-Schlafes betrug initial  $15.3 \pm 6.8\%$  ( $n = 55$ ). Nach einem Monat Spangentherapie maß er  $17.5 \pm 6.7\%$  ( $n = 38$ ) und nach drei Monaten  $17.3 \pm 6.9\%$  ( $n = 28$ ). Der Anteil der Einschlafphase N1 an der gesamten Schlafenszeit verminderte sich von anfänglichen  $18.2 \pm 11.5\%$  ( $n = 48$ ) auf  $15.4 \pm 7.9\%$  ( $n = 38$ ) nach einem Monat. Nach drei Monaten mit der Weichgaumenspange belief sich der N1-Anteil auf  $15.8 \pm 8.7\%$  ( $n = 28$ ). Während der REM-Schlaf nach einem Monat Therapie signifikant erhöht ( $p = 0.033$ ) wurde, wurde der Anteil der N1-Phase signifikant reduziert ( $p = 0.047$ ). Nach drei Monaten konnte dieser Effekt zum Signifikanzniveau  $p = 0.05$  jedoch nicht mehr statistisch abgesichert werden (REM t(2):  $p = 0.146$ , N1 t(2):  $p = 0.244$ ). Für die Leicht- und Tiefschlafphase sowie Schlafeffizienz waren kaum Veränderungen zu beobachten.

Die Wachphasen nach Einsetzen des Schlafens (WASO) wurden wieder in Minuten gemessen. Durch die Ronch®AP-Gaumenspange konnte die WASO von  $71.4 \pm 48.8$  min ( $n = 45$ ) auf  $58.2 \pm 39.8$  min ( $n = 38$ ) nach einem Monat signifikant gesenkt werden ( $p = 0.004$ ). Nach dreimonatiger Therapie betrug die WASO  $61.8 \pm 50.5$  min ( $n = 28$ ) ( $p = 0.146$ ). Signifikante

Abweichungen von der Normalverteilungsannahme konnten für keinen der angeführten Parameter beobachtet werden. Die p-Werte betragen: 0.262 (SE), 0.749 (REM), 0.121 (N1), 0.999 (N2), 0.742 (N3) und 0.281 (WASO).

Variable	Einheit	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	Diff $\pm$ SE t(1)-t(0)  95% KI p-Wert	Diff $\pm$ SE t(2) - t(0)  95% KI p-Wert
<b>REM</b>	[%]	PSG t(0)	55	15.3 $\pm$ 6.8	3.1	30.2	2.5 $\pm$ 1.2	1.9 $\pm$ 1.3
		PSG t(1)	38	17.5 $\pm$ 6.7	2.9	32.5	0.2 - 4.9	-0.7 - 4.5
		PSG t(2)	28	17.3 $\pm$ 6.9	0.0	31.9	0.033	0.146
<b>N1</b>	[%]	PSG t(0)	48	18.2 $\pm$ 11.5	3.3	51.5	-2.8 $\pm$ 1.4	-1.8 $\pm$ 1.6
		PSG t(1)	38	15.4 $\pm$ 7.9	3.9	30.0	-5.6 - -0.0	-5.0 - 1.3
		PSG t(2)	28	15.8 $\pm$ 8.7	4.4	37.4	0.047	0.244
<b>N2</b>	[%]	PSG t(0)	49	56.1 $\pm$ 10.8	35.0	76.5	0.1 $\pm$ 1.7	0.6 $\pm$ 1.8
		PSG t(1)	38	56.6 $\pm$ 9.5	33.7	80.3	-3.2 - 3.5	-3.0 - 4.3
		PSG t(2)	28	56.5 $\pm$ 10.1	31.5	74.6	0.939	0.73
<b>N3</b>	[%]	PSG t(0)	53	10.5 $\pm$ 6.1	0.0	22.3	0.1 $\pm$ 1.1	-0.5 $\pm$ 1.2
		PSG t(1)	38	10.6 $\pm$ 6.3	0.0	21.7	-2.1 - 2.4	-3.0 - 2.0
		PSG t(2)	28	10.4 $\pm$ 7.1	0.0	28.7	0.904	0.671
<b>WASO</b>	min	PSG t(0)	45	71.4 $\pm$ 48.8	8.5	233.5	-23.8 $\pm$ 7.9	-13.1 $\pm$ 8.8
		PSG t(1)	38	58.2 $\pm$ 39.8	8.5	176.0	-39.6 - -8.0	-30.8 - 4.7
		PSG t(2)	28	61.8 $\pm$ 50.5	1.0	202.5	0.004	0.146
<b>SE</b>	[%]	PSG t(0)	55	77.3 $\pm$ 12.7	45.4	95.5	2.6 $\pm$ 2.3	2.4 $\pm$ 2.6
		PSG t(1)	38	77.1 $\pm$ 14.3	31.6	96.6	-1.9 - 7.1	-2.7 - 7.5
		PSG t(2)	28	77.0 $\pm$ 13.6	39.9	97.4	0.252	0.352

Tabelle 38: Entwicklung der Schlafstadien (REM, N1, N2, N3), WASO und Schlaffeffizienz im Longitudinalverlauf

### 3.8.5 Veränderung des Schnarchindex und Schnarchen gesamt

Der Schnarchindex (Anzahl der Schnarchgeräusche pro Stunde) und die Gesamtzahl der Schnarchgeräusche konnten durch die Ronch®AP-Methode nach einmonatiger Therapie signifikant reduziert werden (Schnarchindex:  $p < 0.001$ , Schnarchen gesamt:  $p = 0.003$ ). Zu Beginn der Studie lag der Baseline-Schnarchindex bei  $210.4 \pm 143.2$  ( $n = 42$ ), zum Zeitpunkt t(1) bei  $98.1 \pm 109.5$  ( $n = 38$ ) Schnarchgeräuschen pro Stunde. Auf die initiale Reduktion nach einmonatiger Therapiedauer folgte zum Zeitpunkt t(2) nach drei Monaten mit der Spange ein leichter Anstieg des Schnarchindex auf  $134.2 \pm 127.6$  Ereignisse pro Stunde und der Gesamtzahl der Schnarchgeräusche auf  $781.8 \pm 882.8$  ( $n = 29$ ). Obwohl diese Werte weiterhin deutlich unter dem Ausgangswert zum Zeitpunkt t(0) lagen, konnte in der linearen Regressionsanalyse nur für den Schnarchindex eine nachhaltig statistische signifikante Reduktion nach drei Monaten Spangentherapie beobachtet werden ( $p < 0.007$ ). Signifikante Abweichungen von der Normalverteilungsannahme konnten für keinen der beiden Parameter beobachtet werden (Schnarchindex:  $p = 0.066$ ; Schnarchen gesamt:  $p = 0.053$ ).

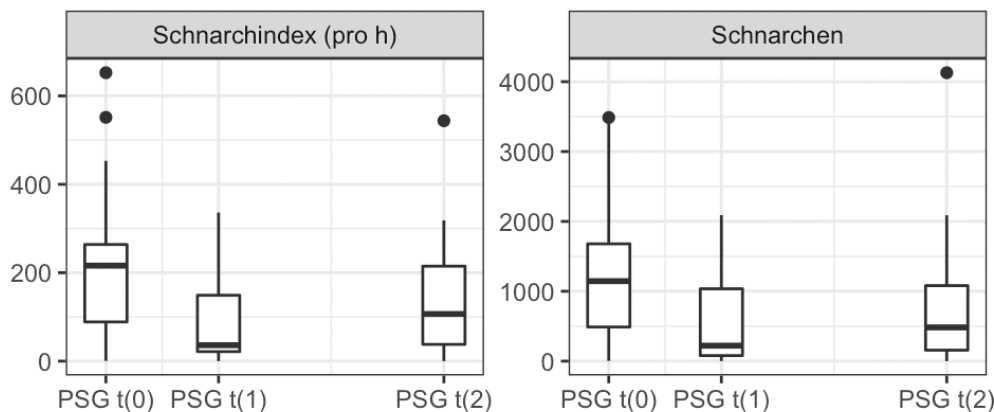


Abbildung 22: Deskriptiver Vergleich der Veränderung von Schnarchindex und Schnarchen gesamt über die Zeit

Variable	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	Diff $\pm$ SE t(1)-t(0)  95% KI p-Wert	Diff $\pm$ SE t(2) - t(0)  95% KI p-Wert
Schnarchindex [Schnarchgeräusche/h]	PSG t(0)	42	210.4 $\pm$ 143.2	0.5	652.4	-97.0 $\pm$ 23.8	-76.0 $\pm$ 27.0
	PSG t(1)	38	98.1 $\pm$ 109.5	0.0	336.2	-144.8 - -49.2 < 0.001	-130.3 - -21.6 0.007
	PSG t(2)	29	134.2 $\pm$ 127.6	0.0	543.8		
Schnarchen gesamt	PSG t(0)	43	1231.0 $\pm$ 908.5	3.0	3487	-482.7 $\pm$ 152.9	-284.3 $\pm$ 169.7
	PSG t(1)	38	576.6 $\pm$ 655.7	0.0	2090	-791.4 - -176.9 0.003	-624.5 - 57.0 0.1
	PSG t(2)	29	781.8 $\pm$ 882.8	0.0	4128		

Tabelle 36: Ergebnisse der deskriptiven Analyse und linearen Regressionsanalyse von Schnarchindex und Schnarchen gesamt

### 3.9 Subjektiver Therapieerfolg und Patientenakzeptanz

#### 3.9.1 ESS und PSQI

Die Auswertung der Schlaffragebögen ESS und PSQI zeigte auch im zweiten Studienabschnitt in beiden Kategorien eine Verbesserung. Der ESS-Score verbesserte sich im Vergleich zum durchschnittlichen Baseline-Wert von  $8.8 \pm 4.2$  zum Zeitpunkt t(1) auf  $7.4 \pm 3.9$  und zum Zeitpunkt t(2) auf  $7.1 \pm 3.8$ . Der PSQI verringerte sich von  $7.7 \pm 3.3$  auf  $6.0 \pm 3.4$  nach einem Monat und auf  $5.4 \pm 2.7$  nach drei Monaten Spangentherapie. Eine lineare Regressionsanalyse bestätigte sowohl für den ESS als auch den PSQI eine statistisch signifikante Verbesserung zu beiden Messzeitpunkten t(1) und t(2) ( $p < 0.05$ ). Die Ergebnisse der zuvor durchgeführten Kolmogorov-Smirnov-Tests zeigten keine signifikanten Abweichungen von der Normalverteilungsannahme (ESS:  $p = 0.517$ , PSQI:  $p = 0.982$ ).

Variable	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Min.	Max.	Diff $\pm$ SE	Diff $\pm$ SE
						t(1)-t(0)	t(2) - t(0)
						95% KI	95% KI
						p-Wert	p-Wert
ESS	PSG t(0)	60	$8.8 \pm 4.2$	0	18	$-1.4 \pm 0.4$	$-1.9 \pm 0.5$
	PSG t(1)	38	$7.4 \pm 3.9$	1	19	$-2.2 - -0.5$	$-2.8 - -1.0$
	PSG t(2)	29	$7.1 \pm 3.8$	1	16	0.002	$< 0.001$
PSQI	PSG t(0)	60	$7.7 \pm 3.3$	0	20	$-1.8 \pm 0.4$	$-2.1 \pm 0.4$
	PSG t(1)	38	$6.0 \pm 3.4$	0	16	$-2.5 - -1.1$	$-2.9 - -1.3$
	PSG t(2)	29	$5.4 \pm 2.7$	0	10	$< 0.001$	$< 0.001$

Tabelle 40: Deskriptive Analyse von ESS und PSQI und lineare Regression

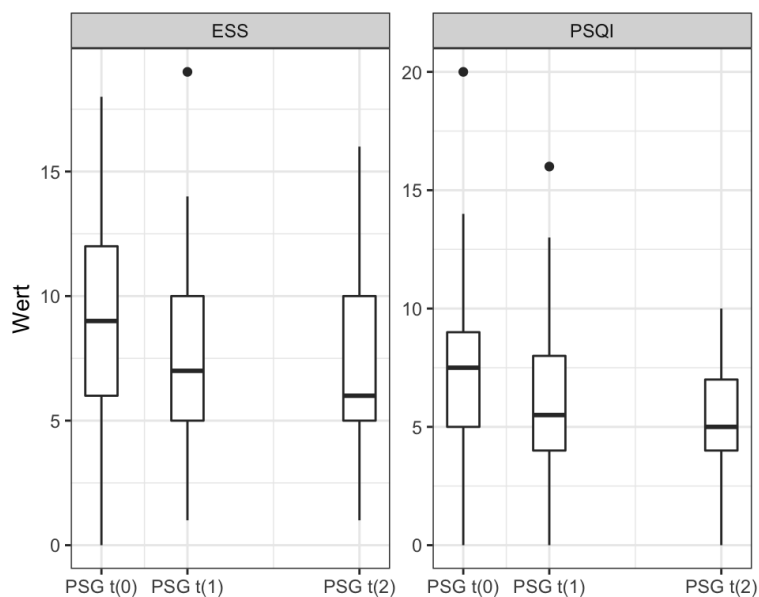


Abbildung 23: ESS und PSQI über die Zeit

### 3.9.2 Fragebogen zur Beurteilung der Ronch®AP-Gaumenspange

In diesem Teil der Auswertung werden die Ergebnisse des Fragebogens zur Beurteilung des Ronch®AP-Spangentherapie betrachtet. Die vorliegenden Daten umfassen nach Aufhebung der Randomisierung im zweiten Abschnitt die Ergebnisse von 38 Probanden für t(1) und von 29 für t(2). Neben den Compliance-abhängigen Parametern Tragedauer in Stunden pro Nacht und Anzahl der getragenen Nächte pro Woche wurden der Tragekomfort sowie die Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie erhoben. Der Tragekomfort und die Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie wurde auf einer 6-Punkte-Skala mit Werten von 0 bis 5 quantifiziert. Zusätzlich wurde ein Nebenwirkungsprofil erstellt.

#### 3.9.2.1 Compliance

Durchschnittlich wurde die Ronch®AP-Testspange im ersten Monat  $6.5 \pm 1.2$  Stunden pro Nacht und  $6.1 \pm 1.3$  Nächte pro Woche getragen. Der Tragekomfort wurde zum Zeitpunkt t(1) mit  $3.4 \pm 0.9$  als mäßig beurteilt. Die Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie fiel mit  $4.3 \pm 1.0$  gut aus. Zum Zeitpunkt t(2) stieg die Tragedauer minimal auf durchschnittlich  $6.6 \pm 1.0$  Stunden pro Nacht. Die Anzahl der Nächte pro Woche, in denen die Spange getragen wurde, reduzierte sich jedoch auf  $5.4 \pm 1.6$ . Der Tragekomfort wurde mit  $3.5 \pm 0.8$  zum Messpunkt t(2) zwar besser, aber weiterhin als mäßig beurteilt. Die Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie stieg auf  $4.4 \pm 1.1$ .

Variable	Zeitpunkt	N	Mittelwert $\pm$ SD	Minimum	Maximum
<b>Tragedauer h/Nacht</b>	PSG t(1)	38	$6.5 \pm 1.2$	3	8
	PSG t(2)	29	$6.6 \pm 1.0$	5	8
<b>Tragezeit Nächte/Wo</b>	PSG t(1)	38	$6.1 \pm 1.3$	3	7
	PSG t(2)	29	$5.8 \pm 1.6$	2	7
<b>Tragekomfort</b>	PSG t(1)	38	$3.4 \pm 0.9$	1	5
	PSG t(2)	29	$3.5 \pm 0.8$	1	5
<b>Fortsetzung</b>	PSG t(1)	38	$4.3 \pm 1.0$	1	5
	PSG t(2)	29	$4.4 \pm 1.1$	1	5

Tabelle 371: Deskriptive Analyse Compliance-relevanter Parameter

#### 3.9.2.2 Nebenwirkungsprofil

Die dokumentierten Nebenwirkungen umfassten Würgereiz, oro- und nasopharyngeale Schleimhautreizungen, Schluckbeschwerden, erhöhte Schleimbildung und -retention,



Halsschmerzen, Schleimhautreizungen im Bereich des Gaumens, der Lippen und im Mundwinkel sowie Verbiegungen der Spangenkonstruktion.

Zum Zeitpunkt t(1) gaben 32% (n = 12) der Probanden und zum Zeitpunkt t(2) 38% (n = 11) der Probanden keine Nebenwirkungen an. Die häufigsten Nebenwirkungen für beide Messzeitpunkte waren mit 26% (n = 10) (t1) und 24% (n = 7) (t2) oro- und nasopharyngeale Schleimhautreizungen. Nach einem Monat gaben 24% (n = 9) als zweithäufigste Nebenwirkung reflektorisch auftretenden Würgereiz an. Nach drei Monaten lag dieser Prozentsatz nur noch bei 10% (n = 3). Dies könnte auf den hohen Anteil an vorzeitigen Studienabbrüchen zum Zeitpunkt t(1) bei Patienten mit Würgereiz oder einen Gewöhnungseffekt zurückzuführen sein. Von den neun Abbrechern nach einem Monat gaben vier Probanden an, unter Würgereiz zu leiden. Doch nur einer dieser vier Abbrecher schied tatsächlich wegen Intoleranz vorzeitig nach einem Monat aus. Die anderen drei Probanden brachen die Studie wegen unzureichender Wirksamkeit der Ronch®AP-Spange ab. In der beiliegenden Tabelle sind die Nebenwirkungen entsprechend ihrer prozentualen Häufigkeit absteigend sortiert.

Nebenwirkung	PSG t(1)		PSG t(2)	
	N	%	N	%
<b>keine</b>	12	32	11	38
<b>oro- und nasopharyngeale Schleimhautreizungen</b>	10	26	7	24
<b>Würgereiz</b>	9	24	3	10
<b>Schleimhautreizungen Gaumen</b>	7	18	6	21
<b>erhöhte Schleimbildung und -retention</b>	7	18	3	10
<b>Schluckbeschwerden</b>	7	18	4	14
<b>Halsschmerzen</b>	3	8	3	10
<b>Schleimhautreizungen Mundwinkel/Lippen</b>	2	5	2	7
<b>Verbiegen</b>	2	5	2	7

Tabelle 38: Überblick über Nebenwirkungen und ihre Häufigkeiten

Von der Auswertung des Fragebogens zur Beurteilung der Ronch®AP-Gaumenspange lässt sich zusammenfassend eine gute Patienten-Compliance und eine hohe Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie für Patienten mit positiv abgeschlossener Anpassungsphase ableiten. 32% (t1) bzw. 38% (t2) gaben im longitudinalen Verlauf keine Nebenwirkungen an.

## C. ZUSAMMENFASSUNG DER STUDIENERGEBNISSE

### Erster Studienabschnitt:

Es wurde die Veränderung ausgewählter Messparameter der Therapie- und Kontrollgruppe verglichen. Die Veränderung des primären Messparameters AHI durch die Therapie mit der Ronch®AP-Gaumenspange war im Vergleich zur Kontrollgruppe hochsignifikant. Zudem verbesserten sich die Tagesschläfrigkeit (vgl. ESS) und die Schlafqualität (vgl. PSQI) signifikant. Bei den sekundären polysomnographischen Parametern konnte keine statistisch abgesicherte Veränderung beobachtet werden. Die beiliegende Tabelle fasst die wichtigsten Ergebnisse zusammen.

Variable	Einheit	Therapiegruppe		Kontrollgruppe	
		Ausgangswert	nach 1 Monat	Ausgangswert	nach 1 Mo
AHI	[n/h]	35.3 ± 14.9	19.2 ± 14.9	31.3 ± 12.8	29.4 ± 17.1
SpO2 Ø	[%]	93.3 ± 1.1	92.7 ± 1.8	93.4 ± 1.5	93.5 ± 1.3
SpO2 minimal	[%]	79.4 ± 8.2	81.4 ± 8.2	80.7 ± 8.4	80.1 ± 8.7
Schlafeffizienz	[%]	72.8 ± 15.2	75.8 ± 16.8	76.0 ± 9.6	80.4 ± 8.9
N3	[%]	10.5 ± 6.5	10.6 ± 5.3	10.2 ± 5.7	8.9 ± 5.3
REM	[%]	14.1 ± 5.5	17.4 ± 6.8	15.8 ± 7.4	17.2 ± 6.1
WASO	[min]	81.9 ± 60.3	57.2 ± 45.5	64.1 ± 36.7	58.9 ± 36.2
Schnarchindex	[n/h]	188.5 ± 112.9	116.2 ± 116.3	248.8 ± 178.2	235.0 ± 140.5
Schnarchen ges.	[n]	1043.9 ± 698.6	641.2 ± 658.2	1487.0 ± 1098.6	1451.9 ± 957.7
ESS	-	9.2 ± 4.7	7.8 ± 4.1	8.2 ± 4.2	8.8 ± 3.9
PSQI	-	8.5 ± 3.5	6.6 ± 3.5	7.3 ± 3.4	7.2 ± 3.1

Tabelle 43: Zusammenfassung der Ergebnisse des 1. Studienabschnittes: Vorher-Nachher-Vergleich

Variable	Einheit	Therapiegruppe	Kontrollgruppe	Vergleich (t-Test)	Signifikanz
AHI	[n/h]	-16.2 ± 12.4	-2.0 ± 17.6	t = -14.2, df = 49.9	p = 0.001
SpO2 Ø	[%]	-0.6 ± 1.3	-0.1 ± 1.6	t = 1.4, df = 44.9	p = 0.174
SpO2 minimal	[%]	2.0 ± 8.7	-0.6 ± 6.4	t = -1.2, df = 37	p = 0.232
Schlafeffizienz	[%]	3.0 ± 18.3	0.4 ± 9.8	t = -0.6, df = 30.5	p = 0.564
N3	[%]	0.1 ± 6.3	- 1.2 ± 7.7	t = 0.7, df = 44.5	p = 0.506
REM	[%]	3.3 ± 9.1	1.4 ± 6.7	t = -0.8, df = 35.3	p = 0.43
WASO	[min]	-24.7 ± 65.0	-5.2 ± 40.9	t = 1.1, df = 27.2	p = 0.275
Schnarchindex	[n/h]	-72.3 ± 160.3	-13.9 ± 136.5	t = 1.2, df = 34.6	p = 0.24
Schnarchen ges.	[n]	- 402.8 ± 956.6	- 35.2 ± 711.4	t = 1.3, df = 31.2	p = 0.192
ESS	-	- 1.6 ± 3.4	0.6 ± 2.5	t = 2.3, df = 37.5	p = 0.025
PSQI	-	-1.9 ± 2.3	-0.1 ± 2.4	t = 2.7, df = 46.5	p = 0.009

Tabelle 39: Zusammenfassung der Ergebnisse des 1. Studienabschnittes: Differenzen und p-Werte

### Zweiter Studienabschnitt

Es wurden die Ergebnisse der Baseline-Polysomnographien aller in die Studie eingeschlossenen Probanden mit den Ergebnissen nach therapeutischer Intervention nach einem einmonatigen und dreimonatigen Messintervalls verglichen. Über beide Messzeitpunkte hinweg konnte eine nachhaltige signifikante Verbesserung des AHI, der minimalen Sauerstoffsättigung und des Schnarchindex beobachtet werden. Die Tagesschläfrigkeit wurde signifikant reduziert und die Schlafqualität signifikant verbessert.

Variable	Einheit	Ausgangswert t(0)	nach 1 Monat t(1)	nach 3 Monaten t(2)	lineare Regression	
					PSG t(1)	PSG t(2)
<b>AHI</b>	[n/h]	32.4 ± 13.7	14.8 ± 13.3	9.5 ± 7.9	p < 0.001	p < 0.001
<b>SpO2 Ø</b>	[%]	93.5 ± 1.3	93.5 ± 1.8	93.8 ± 1.6	p = 0.229	p = 0.712
<b>SpO2 minimal</b>	[%]	80.2 ± 8.1	83.5 ± 7.1	86.0 ± 4.0	p = 0.004	p < 0.001
<b>Schlafeffizienz</b>	[%]	77.3 ± 12.7	77.1 ± 14.3	77.0 ± 13.6	p = 0.252	p = 0.352
<b>N3</b>	[%]	10.5 ± 6.1	10.6 ± 6.3	10.4 ± 7.0	p = 0.904	p = 0.671
<b>REM</b>	[%]	15.3 ± 6.8	17.5 ± 6.7	17.3 ± 6.9	p = 0.033	p = 0.146
<b>WASO</b>	[min]	71.4 ± 48.8	58.2 ± 39.8	61.8 ± 50.5	p = 0.004	p = 0.146
<b>Schnarchindex</b>	[n/h]	210.4 ± 143.2	98.1 ± 109.5	134.2 ± 127.6	p < 0.001	p = 0.007
<b>Schnarchen ges.</b>	[n]	1231.0 ± 908.5	576.6 ± 655.7	781.8 ± 882.8	p = 0.003	p = 0.1
<b>ESS</b>	-	8.8 ± 4.2	7.4 ± 3.9	7.1 ± 3.8	p = 0.002	p < 0.001
<b>PSQI</b>	-	7.7 ± 3.3	6.0 ± 3.4	5.4 ± 2.7	p < 0.001	p < 0.001

Tabelle 45: Zusammenfassung der Ergebnisse des zweiten Studienabschnittes

## 4. Diskussion

### 4.1 Methoden

#### 4.1.1 Einordnung der Ronch®AP-Gaumenspange im wissenschaftlichen Kontext

Die Studienlage zu Weichgaumenspangen bei der Therapie von OSAS ist sehr dünn, sodass bisher keine wissenschaftlichen Standards formuliert werden konnten. Dementsprechend ist auch die Ableitung evidenzbasierter Therapieempfehlungen zum gegenwärtigen Zeitpunkt nicht gewährleistet. Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um die erste prospektive klinische Untersuchung der Ronch®AP-Methode zur Überprüfung ihrer Wirksamkeit bei der Therapie von OSAS. Ein vergleichbares Spangensystem ist die Velumount®-Methode nach Arthus Wyss. Es handelt sich um eine Weichgaumenspange, die vergleichbar der Ronch®AP-Gaumenspange über den Mund eingeführt und über den weichen Gaumen ziehend den Retropalatinalraum stabilisiert. Das Wirkprinzip besteht in einem externen Stenting des retropalatinalen Raumes und einer Anteflexion des Velum palatinum mittels einer diskret nach anterior gerichteten bogenförmigen Fortsetzung der Draht-Silikon-Konstruktion (149). Die Schwingungen des Velum palatinum durch die Luftströmung im Pharynx werden reduziert und eine Obstruktion der oberen Atemwege mechanisch verhindert. Die Fixierung der Spange erfolgt ebenso durch die Lippen (150). Im Unterschied zur Ronch®AP-Gaumenspange fehlen Konstruktionselemente zur Stabilisierung der Rachenhinterwand und des Zungengrundes. Das funktionale Element von Velumount® besteht lediglich in der Stütze des Gaumensegels. Das Modell ähnelt der Ronch®EX-Übungsspange. Es liegen sieben Studien zur Velumount®-Methode vor, wobei die unterschiedliche Spangenkonstruktion und methodische Unterschiede eine Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschweren.

So stellte Strobel 2008 die erste retrospektive Fallstudie zur Velumount®-Spange vor (151). Die Spange wurde von 22 der 39 eingeschlossenen Probanden (56%) toleriert, wobei nur 15 davon an einem OSAS erkrankt waren. Zwar wurde bei 22 Probanden, die die Spange zumindest vier Stunden pro Nacht trugen, eine Reduktion der ESS von  $12.5 \pm 5.3$  auf  $9.6 \pm 4.7$  Punkte ( $p = 0.02$ ) und bei 15 dieser 22 Probanden eine Verringerung des Desaturationsindex von  $22 \pm 11/h$  auf  $16 \pm 10/h$  ( $p = 0.04$ ) erreicht, gleichzeitig war jedoch auch eine Gewichtsreduktion von  $3.1 \pm 3$  kg zu beobachten. Die Sauerstoffsättigung wurde nur mittels nächtlicher Oxymetrie ermittelt. Messmethoden zur Beurteilung der Veränderung respiratorischer Parameter fehlten. Laut Autor konnte somit nicht ausgeschlossen werden, dass

die Verbesserungen nicht auch mit der Gewichtsreduktion in Zusammenhang standen (151). Die Arbeit ist nur als Abstract veröffentlicht und wichtige Angaben zur Dauer des Untersuchungszeitraumes und der AHI-Veränderung fehlen. Zudem ist das gemischte Patientenkollektiv aus Probanden, die einerseits an einer Rhonchopathie litten und andererseits an einem manifesten OSAS erkrankt waren, methodisch kritisch einzuordnen.

2009 untersuchten Tschopp et al. erstmals die Wirksamkeit der Velumount®-Methode gegen Rhonchopathie und OSAS in einer prospektiven Kohortenstudie mit 40 Probanden. Mit 25 OSAS-Patienten und 15 Rhonchopathie-Patienten handelte es sich zwar auch bei dieser Studie um ein gemischtes Patientenkollektiv, doch mit nächtlich durchgeführten Manometrien und Polygraphien war die Beurteilung wichtiger respiratorischer Messparameter im Gegensatz zur Studie von Strobl möglich. (149). In den Folgejahren wurden weitere klinischen Studien zur Velumount®-Methode von verschiedenen Autoren publiziert (152-156). Die Studienergebnisse werden im weiteren Verlauf für Vergleiche mit der Ronch®AP-Methode herangezogen.

#### 4.1.2 Bewertung des Studiendesigns und der Messzeitpunkte

Die vorliegende Studie wurde prospektiv angelegt. In einem Prüfplan wurden alle relevanten Zeitpunkte, Kontrolluntersuchungen und zu erhebenden Daten vorgegeben. Die prospektive Datenakquise ermöglichte einen hohen wissenschaftlichen Standard. Der Vorteil einer systematischen Erhebung aller relevanter Parameter übertraf den Nachteil des größeren Zeit- und Kostenaufwandes. Mit Messintervallen von vier bzw. zwölf Wochen handelte es sich um einen überschaubaren Beobachtungszeitraum. Die Messintervalle vergleichbarer prospektiver klinischer Studien zur Velumount®-Methode lagen bei 20 bzw. 73 Tagen (149, 152). Bei Studien, die die Velumount®-Methode mit der CPAP-Therapie verglichen, lag der durchschnittliche Beobachtungszeitraum bei sechs bzw. zwölf Wochen (153, 156).

Über den genannten Zeitrahmen hinweg wurde die Veränderung verschiedener polysomnographischer Parameter geprüft und zusätzlich Fragebögen zur subjektiven Beurteilung der Therapieeffektivität erhoben. Es ist hervorzuheben, dass die Polysomnographien zur Überprüfung der Ronch®AP-Gaumenspange bzw. der Leermessungen der Kontrollgruppe alle im Schlaflabor des Klinikums Großhadern durchgeführt wurden. Der diagnostische Standard einer Polysomnographie wird nur vereinzelt von Studien zu vergleichbaren Spangensystemen erfüllt (156). Bei den klinischen Untersuchungen zur Velumount®-Methode von Tschopp, DeBruijn und Zehnder wurden ambulante Polygraphien zur Kontrolle der Wirksamkeit eingesetzt (149, 152, 155). Bei Staub wurden die Polygraphien zuhause durchgeführt (153).

Auch der Studienaufbau der vorliegenden Arbeit unterscheidet sich mit seinem zweiphasigen Modell von bisherigen Untersuchungen zu vergleichbaren Spangensystemen. Im ersten Studienabschnitt liegt eine randomisierte und kontrollierte Studie vor. Ausgehend von einer Baseline-PSG wurden die Ergebnisse der Interventionsgruppe nach Therapie mit der Ronch®AP-Spange mit den Ergebnissen der Leermessungen der Kontrollgruppe nach einem einmonatigen Messintervall verglichen. Dabei verstärkte die zufällige Randomisierung in zwei Gruppen durch Losziehung der Probanden die wissenschaftliche Aussagekraft der Ergebnisse. Ähnliche Studien mit einem kontrollierten Design wurden nur von Staub und Fluri zur Velumount®-Methode präsentiert. Als Kontrolle dienten jedoch nicht Probanden ohne therapeutische Intervention, sondern OSAS-Patienten, die mit CPAP therapiert wurden (153, 156). Um die Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange zusätzlich im Longitudinalverlauf beurteilen zu können, wurde in einem zweiten Studienabschnitt auf eine prospektive Längsschnittstudie umgestellt. Die erhobenen Daten nach ein- und dreimonatiger Ronch®AP-Therapie wurden den Ausgangswerten der Diagnostik-PSG gegenübergestellt. Die Randomisierung und Kontrolle wurden aufgehoben. Da die Patienten einer wiederholten PSG unterzogen werden mussten, war eine Verblindung oder vollständige Anonymisierung bis zur Auswertung nicht möglich.

Die im Nachgang berechnete Güte der Randomisierung des initialen Studienabschnitts bestätigte eine Strukturgleichheit von Ausgangs-AHI, Alter und BMI in beiden Randomisierungsgruppen. Insgesamt wurden mehr Männer als Frauen in die Studie eingeschlossen. Der Anteil weiblicher Probanden lag in der Therapiegruppe nur bei etwa einem Drittel der Kontrollgruppe. Ein statisch signifikanter Unterschied in der Geschlechterverteilung entlang der beiden Gruppen konnte jedoch nicht bestätigt werden. So konnte durch das randomisierte Design das Risiko von unerwünschten Einflüssen und Selektionsverzerrungen reduziert werden. Während der Selektions-Bias geringgehalten werden konnte, konnte der Einfluss eines möglichen Performance-Bias im ersten Studienabschnitt nicht ausgeschlossen werden. Während die Kontrollgruppe ein Monat ohne therapeutische Intervention blieb, begann die Therapiegruppe direkt nach Studieneinschluss mit der Anpassungsphase der Spange. So entstand aufgrund der Randomisierung für die Kontrollgruppe eine einmonatige Wartezeit bis Therapiebeginn. In der Diskussion der Risiken, Belastungen und des möglichen Nutzens der Studie ist jedoch festzuhalten, dass durch die Teilnahme an der Studie auch für die Kontrollgruppe keine Nachteile zu erwarten waren. Es wurden Patienten behandelt, welche die First-line-Therapie nächtlicher CPAP nicht tolerierten oder ablehnten. Die Behandlung mittels

verschiedener oraler Hilfsmittel ist in diesen Fällen weit verbreitet, die Wirksamkeit vergleichbarer Spangen in Fallserien belegt (149, 153). Der im Rahmen der Randomisierung um einen Monat verzögerte Therapiebeginn der Kontrollgruppe liegt im normalen zeitlichen Rahmen der Wartezeiten auf eine Spangenanpassung. Zudem stellte die Wartezeit keine relevante Gesundheitsgefährdung dar, da es sich bei obstruktiver Schlafapnoe um eine chronische Erkrankung mit einer Krankheitsdauer von vielen Jahren bis zur Diagnosestellung handelt. Den eingeschlossenen Patienten entstanden also durch den Einschluss in die Studie keinerlei Nachteile in Bezug auf Beginn und Art der Therapie. Es ist davon auszugehen, dass die Belastungen und Risiken der Kontrollpolysomnographien, die im Rahmen der Studie für den Patienten entstanden, minimal waren. Durch die Teilnahme an der Studie hatten die Probanden einen direkten individuellen Nutzen, da die Therapiespange derzeit von Kassen nur in Einzelfällen bezahlt wird und durch die Studienteilnahme kostenlos zur Verfügung gestellt werden konnte.

Insgesamt konnte aufgrund des gewählten Studiendesigns der kausale Zusammenhang zwischen Therapie und Therapieerfolg wirksam dargestellt werden. Für den ersten Studienabschnitt wurde ein randomisiertes kontrolliertes Design eingehalten. In der evidenzbasierten Medizin gilt dies als die bestgeeignete Grundlage zum empirischen Nachweis der Wirksamkeit von therapeutischen Interventionen. Im zweiten Studienabschnitt wurde die Kontrolle und Randomisierung aufgehoben, um ethische Kriterien zu wahren und auch die Kontrollgruppe der untersuchten Therapiemethode zuzuführen. Dieses Vorgehen ermöglichte eine Beurteilung der Wirksamkeit im Longitudinalverlauf über drei Monate unter Wahrung ethischer Ansprüche.

#### 4.1.3 Stichprobengröße

Im ersten Studienabschnitt der vorliegenden Studie konnten die Ergebnisse von 22 Patienten der Therapiegruppe mit 30 Patienten der Kontrollgruppe verglichen werden. Im longitudinalen Verlauf liegen Daten von 38 Patienten nach einem Monat und von 29 Patienten nach drei Monaten der Spangentherapie vor. Das Patientenkollektiv war im Vergleich zu den bisher durchgeführten klinischen Studien zur Velumount®-Methode größer. So legte Strobel 2008 die Ergebnisse von 22 Patienten vor, wobei nur 15 davon an einem OSAS erkrankt waren. Die Datenakquise erfolgte retrospektiv (151). Tschopp untersuchte in der ersten prospektiven klinischen Studie zu Velumount®-Methode 40 Patienten, wobei auch hier nur bei 25 Studienteilnehmern ein manifestes OSAS im Vorfeld diagnostiziert worden war (149). Bei

DeBruijn umfasste das untersuchte Patientenkollektiv 29 Probanden. Lediglich 14 davon litten an einem OSAS (152). In komparativen Studien, die die Behandlungseffekte der Velumount®-Spange im Vergleich zum CPAP-Verfahren untersuchten, legte Staub die Ergebnisse von 18 und Fluri von 25 OSAS-Patienten vor. (153, 156). In den fragebogenbasierten Arbeiten von Beck und Zehnder umfassten die Stichproben 102 bzw. 46 Patienten (154, 155). Die vergleichsweise große Anzahl der Studienteilnehmer dieser beiden Autoren ist der Fragestellung und methodische Umsetzung geschuldet. Es handelte sich um fragebogenbasierte Studien zur Untersuchung der Langzeitcompliance und der diese beeinflussenden Faktoren unter Velumount® ohne polygraphische oder polysomnographische Kontrolle des Therapieerfolges.

#### 4.1.4 Ein- und Ausschlusskriterien

Ein weiterer Unterschied zeigt sich in den uneinheitlichen Einschlusskriterien der bis dato veröffentlichten Studien. So wurden bei einigen Studien das Vorliegen einer Rhonchopathie und/oder eines manifesten OSAS als Einschlusskriterien festgesetzt. Ein nachweislich erhöhter AHI war keine unbedingte Voraussetzung für die Studienteilnahme, sondern einfaches Schnarchen ausreichend (149, 151, 152). Die gemischten Patientenkollektive limitieren die Vergleichbarkeit mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie. Zudem wurden unterschiedliche Mindestwerte des AHI bei den OSAS-Patienten gefordert. Während Tschopp und Staub für die eingeschlossenen OSAS-Patienten einen AHI über 10/h und die regelmäßige Anwendung der Velumount®-Spange voraussetzten, nahm DeBruijn nur OSAS-Patienten mit leichtem (AHI 5-15/h) und mittlerem Schweregrad (AHI 15-30/h) auf (149). Fluri forderte die Kombination aus einem AHI von mindestens 10/h und einem ESS-Score über 10. Zwar setzte auch Zehnder den erforderlichen AHI mit über 10/h an, als zusätzliches Kriterium forderte er jedoch, dass über 60% der Obstruktionen retropalatal lokalisiert waren. In der vorliegenden Arbeit wurde ein polysomnographisch gesicherter Nachweis eines OSAS entsprechend der Diagnosekriterien der ICSD-3 für den Studieneinschluss vorausgesetzt, also ein AHI von mehr als 15/h oder ein AHI von mindestens 5/h in Assoziation mit einer typischen klinischen Begleitsymptomatik oder relevanten Komorbiditäten. Einfaches Schnarchen qualifizierte nicht für die Studienteilnahme. Alle eingeschlossenen Patienten hatten bei der Baseline-PSG einen AHI über 10/h.

Auch bei den Ausschlusskriterien finden sich Unterschiede zwischen den Studien. So wurden teilweise keine schweren OSAS-Fälle oder Patienten mit einem BMI über 40kg/m<sup>2</sup> untersucht (152). Zehnder definierte eine Tonsillenhyperplasie der Grade III und IV nach Friedman-Klassifikation als Ausschlussgrund (155). Staub schloss zusätzlich Patienten mit Kopfverletzungen, Enzephalitiden, zerebralen Ischämien und bei Alkohol- oder Drogenabusus



aus. In der vorliegenden Studie wurden unter anderem Patienten mit einer Tonsillenhypertrophie, Tumorerkrankungen des oberen Luft-Speisewegs oder einer Herzinsuffizienz der NYHA-Stadien II-IV exkludiert. Diese unterschiedlichen Ein- und Ausschlusskriterien führen zu verschiedenen Stichproben, die nur eingeschränkt miteinander vergleichbar sind.

#### 4.1.5 Patienteneigenschaften

Um die Homogenität der Patientenkollektive zu untersuchen, wurden die berechneten Durchschnittswerte einzelner Parameter, die die Eigenschaften der Stichproben beschreiben, mit den Durchschnittswerten ähnlicher Studien verglichen.

Verglichen mit den Durchschnittswerten der sieben Studien zur Velumount®-Spange liegt die vorliegende Studie bezüglich des Patientenalters und BMI im Mittelfeld. Mit einem mittleren Alter von 58.7 Jahren sind die Patienten, die an der Ronch®AP-Studie teilnahmen, im Durchschnitt etwas älter als die Patienten der anderen Stichproben (Durchschnitt 55.9 Jahre). Auch der prozentuale Männeranteil übertrifft mit 77% den durchschnittlichen Anteil von 76% nur leicht. Der BMI fällt mit  $26.8 \text{ kg/m}^2$  im Vergleich zu durchschnittlichen  $27.4 \text{ kg/m}^2$  geringer aus. Der mittlere ESS des vorliegenden Patientenkollektiv bezifferte sich mit 8.8. Damit fällt auch dieser Score geringer als bei den Vergleichsstudien aus, die einen Durchschnittswert von 10.8 aufweisen. Die deutlichste Abweichung zeigt sich jedoch beim AHI. Der mittlere AHI der Velumount®-Studien ist mit 24.5/h deutlich geringer (mittlerer  $\text{AHI}_{\text{Ronch}^{\circledR}\text{AP}} = 32.4/\text{h}$ ). Mit  $8.2 \pm 8.8/\text{h}$  war der mittlere Baseline-AHI bei DeBruijn sogar um das Vierfache geringer (152). In der vorliegenden Studie waren von 60 eingeschlossenen Patienten 28 an einem schweren OSAS mit einem  $\text{AHI} \geq 30$  erkrankt. Tabelle 46 fasst die wichtigsten Parameter der einzelnen Studien zusammen.

Autoren	Strobl	Tschopp	DeBruijn	Staub	Beck	Zehnder	Fluri
Publikationsjahr	2008	2009	2010	2011	2012	2013	2013
Anzahl Pat (Schnarchen/OSAS)	22 (-/15)	40 (15/25)	29 (15/14)	18 (0/18)	102 (k.A.)	43 (11/32)	25 (0/25)
Studienzeitraum (Ø)	unbekannt	20 Tage	2.5 Monate	6 Wochen	3 Monate	3 Jahre	3 Monate
Alter (M ± SD)	-	$57.5 \pm 11.9$	50	$60.8 \pm 9.2$	53	$58.2 \pm 2.1$	-
BMI (M ± SD)	-	$28.0 \pm 3.6$	28	$28.6 \pm 4.6$	$26 \pm 3$	$26.5 \pm 3.5$	-
Männer/Frauen							
n	-	29/11	22/7	-	86/16	32/11	-
%	-	72.5/17.5	75.86/24.14	-	81.13/18.87	74.42/25.58	-
AHI vorher (M ± SD)	$22 \pm 11$ (ODI)	$24.3 \pm 10.1$	$8.2 \pm 8.8$	$34.6 \pm 20.9$	-	-	$33.4 \pm 17.5$
AHI nachher (M ± SD)	$16 \pm 10$	$13.6 \pm 12.2$	$3.1 \pm 3.3$	$19.1 \pm 14.2$	-	-	$15.7 \pm 14.2$
SpO <sub>2</sub> vorher (M ± SD)	-	-	$94.5 \pm 1.6$	$93.1 \pm 3.0$	-	-	-
SpO <sub>2</sub> nachher (M ± SD)	-	-	$95.0 \pm 1.5$	$93.9 \pm 2.0$	-	-	-
ESS vorher (M ± SD)	$12.5 \pm 5.3$	$7.9 \pm 4.4$	-	$8.2 \pm 4.9$	-	-	$14.4 \pm 3.7$
ESS nachher (M ± SD)	$9.6 \pm 4.7$	$3.8 \pm 3.4$	-	$5.7 \pm 3.0$	-	-	$9.2 \pm 4.8$
Initiale Compliance (%)	56	-	-	-	-	-	-
Langzeitcompliance (%)	-	-	69	-	54	40	-

Tabelle 40: Übersicht über Daten der bisher veröffentlichten Studien zur Velumount®-Methode

#### 4.1.6 Methodische Limitationen

Bei der Interpretation der Studienergebnisse sind folgende Limitationen zu berücksichtigen. Bei der Baseline-PSG, auf dessen Basis die OSAS-Diagnostik und der Studieneinschluss erfolgten, wurde in 20 Fällen auf externe Befunde zurückgegriffen. In der Kontrollgruppe waren zwölf und in der Therapiegruppe acht Probanden betroffen. Aus gesundheitsökonomischer Sicht ist dies positiv zu bewerten, da für das diagnostische Vorgehen einheitliche Standards etabliert sind, die auf einem internationalen Konsens beruhen und die Basis für die grundsätzliche Vergleichbarkeit von Polysomnographien unterschiedlicher Schlaflabore gewährleisten. Trotz der Bemühungen um eine standardisierte Vorgehensweise können Inkonsistenzen in der Datenakquise und unterschiedliche Interpretationen der Polysomnographien auf Basis laborspezifischer Messunterschiede oder -ungenauigkeiten in diesen Fällen nicht zur Gänze ausgeschlossen werden und sind in der kritischen Betrachtung der angewandten Methodik zu erwähnen.

In Übereinstimmung mit den aktuellen Empfehlungen der S3-Leitlinie zur OSAS-Diagnostik erfolgten die hauseigenen Schlaflaboruntersuchungen nur über eine Nacht. So wurden die ausstehenden diagnostischen Polysomnographien sowie Leer- und Kontrollmessungen nur zu einem Messzeitpunkt durchgeführt. Der 1966 erstmals beschriebene sog. „First-Night-Effect“ bei polysomnographischen Untersuchungen, bei dem es aufgrund der ungewohnten Umgebung eines Schlaflabors zu charakteristischen Veränderungen im PSG-Befund kommen kann, ist in diesem Zusammenhang zu berücksichtigen. So kann der beschriebene Effekt zur Reduktion in der totalen Schlafenszeit, der Schlafeffizienz, des Anteils von REM-Schlaf und längeren REM-Schlaf-Latenzen führen (157). Demzufolge werden die Ergebnisse der ersten Untersuchungsnacht häufig als unzureichend repräsentativ betrachtet. Hinzu kommen intraindividuelle Nacht-zu-Nacht-Variabilitäten, die die Aussagekräftigkeit der einzelnen Messungen beeinflussen können. Die Definition von Hypopnoen ist zum Beispiel an einen entsprechenden Abfall der Sauerstoffsättigung (3% bzw. 4%) gekoppelt. Unterschiedlich starke Abfälle der Sauerstoffsättigung modulieren somit die Einschätzung der Krankheitsschwere und zeigen welche Bedeutung Veränderungen einzelner Parameter auf die Interpretation der Ergebnisse haben können (158). Ein Einfluss dieser negativen Laboreffekte ist auch in dieser Studie nicht auszuschließen und in der Beurteilung der diagnostischen Güte der vorliegenden Studienergebnisse zu berücksichtigen.

Der initiale Stichprobenumfang von 60 Patienten ist mit der Stichprobengröße ähnlicher prospektiven Studien zur Untersuchung intraoraler Hilfsmittel bei der Therapie von OSAS vergleichbar (159-161). Im Gegensatz zu Studien zu alternativen Weichgaumenspangen wie der Velumount®-Methode besteht das untersuchte Patientenkollektiv ausschließlich aus OSAS-Patienten. Der initiale Stichprobenumfang der vorliegenden Studie ist zudem größer gewählt. Doch die Datenmenge wurde durch vorzeitige Studienabbrüche oder fehlende Werte bei einzelnen Parametern dezimiert. Im ersten Studienabschnitt konnten die Ergebnisse von 30 Probanden der Kontrollgruppe jenen von 22 Probanden der Therapiegruppe gegenübergestellt werden. Im zweiten Studienabschnitt konnte die Entwicklung des AHI ein Monat nach therapeutischer Intervention bei 38 Probanden und nach drei Monaten mit der Spange bei 29 Probanden untersucht werden. So war nach dem dreimonatigem Messintervall nur knapp weniger als die Hälfte der initial eingeschlossenen Probanden compliant. Dieser Umstand stellt eine gewichtige Limitation der vorliegenden Studie dar und trägt möglicherweise dazu bei, dass eigentlich signifikante Ergebnisse bei der Prädiktoranalyse nicht als solche ermittelt werden konnten. Falsch negative Ergebnisse sind demnach auch bei den sekundären Messparameter nicht auszuschließen, die sich zwar nach einem Monat signifikant verbesserten, für die aber nach drei Monaten eine nachhaltige Verbesserung im zweiten Studienabschnitt nicht mehr statistisch abgesichert werden konnte (z.B. Anstieg des REM-Anteils, Abnahme des N1-Anteils, Abnahme der WASO). Andererseits muss die Möglichkeit falsch positiver Ergebnisse in einer eingehenden Betrachtung der Ergebnisse Erwähnung finden. So kann nicht ausgeschlossen werden, dass durch das vorzeitige Ausscheiden therapieresistenter Probanden in der Anpassungsphase oder nach der 1-Monatsmessung die Wahrscheinlichkeit für negative Beobachtungen im weiteren Verlauf der Studie geringer wurde. Durch das Aussortieren der Therapieabbrecher zum Zeitpunkt t(1) ist die Möglichkeit einer Verzerrung hin zu einem größeren Behandlungseffekt nach drei Monaten zum Zeitpunkt t(2) gegeben.

Wenngleich die hohe Drop-out-Rate insgesamt zu einer Verringerung der Datenmenge führt und die Suche nach möglichen Prädiktoren erschwert, hat sie einen intrinsischen Erkenntnisgewinn in Bezug auf die Toleranzfähigkeit der Ronch®AP-Methode. Um mögliche Prädiktoren zu identifizieren bzw. das Vorliegen solcher ausschließen zu können, sind Studien mit größeren Stichproben notwendig. Ein anderer Ansatz wäre die Toleranzfähigkeit als Einschlusskriterium zu ergänzen und so die Drop-out-Rate geringer zu halten.

Des Weiteren ist der Beobachtungszeitraum von insgesamt drei Monaten mit anderen prospektiven Studien, die alternative Therapieformen des OSAS untersuchen, vergleichbar

(159, 162) . Der gewählte Zeitrahmen lässt jedoch die Beurteilung einer Langzeitwirkung oder längerfristigen Compliance nicht zu. Da es sich bei dem OSAS jedoch um eine chronische Erkrankung handelt, die in den meisten Fällen einer Dauertherapie bedarf, wäre eine Prüfung dieser Sachverhalte interessant. Auch die Analyse von Prädiktoren, anhand derer Aussagen zu einer längerfristigen Compliance formuliert werden können, nehmen in diesem Zusammenhang eine bedeutende Rolle ein. Im Rahmen einer Follow-up-Studie ist die Überprüfung der Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode nach zwölf Monaten geplant, um mögliche negative Langzeiteffekte zu untersuchen. Diese Ergebnisse können in dieser Dissertation jedoch noch nicht vorgelegt werden.

## 4.2 Ergebnisse

### 4.2.1 Compliance und Drop-outs

Von 60 eingeschlossenen Patienten führten 48% ( $n = 29$ ) beide Studienabschnitte entsprechend des Studienprotokolls aus und schlossen die Studie nach dem dreimonatigen Messintervall ab. Im ersten Studienabschnitt konnten die Ergebnisse von 30 Probanden der Kontrollgruppe jenen von 22 Probanden der Therapiegruppe gegenübergestellt werden. Acht Probanden der Therapiegruppe brachen die Studie bereits im ersten Abschnitt in der Anpassungsphase wegen Intoleranz vorzeitig ab. In der Kontrollgruppe wurden bis zur Leermessung keine vorzeitigen Ausfälle dokumentiert. Im zweiten Studienabschnitt konnte der AHI in seiner Longitudinalentwicklung nach Aufhebung der Randomisierung zum ersten Messzeitpunkt nach einem Monat der Spangentherapie bei 38 Probanden und zum zweiten Messzeitpunkt nach drei Monaten bei 29 Probanden untersucht werden. Demnach waren bei 60 initial eingeschlossenen Probanden nach dem dreimonatigen Messintervall weniger als die Hälfte der Studienteilnehmer compliant.

Analysiert man die Zeitpunkte des Studienabbruchs, so wird deutlich, dass die Mehrzahl der Ausfälle ( $n = 22$ , 37%) auf die Anpassungsphase zurückzuführen ist. Zu den acht Abbrechern der Therapiegruppe kamen später 14 weitere Drop-outs der Kontrollgruppe hinzu. Davon begründeten zwölf Patienten den vorzeitigen Studienabbruch mit der mangelnden Toleranzfähigkeit der Spange und dem Auftreten unerwünschter Nebenwirkungen. Zwei weitere Patienten der Kontrollgruppe gaben persönliche Gründe für das vorzeitige Ausscheiden aus der Studie bereits in der Anpassungsphase an. Die doppelt so hohe Drop-Out-Rate in der Kontrollgruppe ist möglicherweise mit einem Motivationsverlust der Probanden zu erklären. Bevor sie mit der Anpassungsphase starten konnten, war eine einmonatige Wartezeit als zusätzliches Intervall für die Leermessung des ersten Abschnittes notwendig. In Hinblick auf die zufällige Randomisierung ist neben einem möglichen Motivationsverlust jedoch auch eine zufällig erhöhte Intoleranz in der Kontrollgruppe als Erklärungsansatz nicht auszuschließen.

Definiert man die initiale Compliance als Maß für den Anteil jener Probanden, die die Weichgaumensspange tolerierten und nach der Anpassungsphase für polysomnographische Kontrollmessungen freigegeben wurden, so liegt diese bei der vorliegenden Studie bei 63%. Bei der Velumount®-Methode variieren die Angaben zur initialen Compliance zwischen 56-75.9%. (151, 152). Tschopp et al. schlossen in ihrer Studie zur Velumount®-Methode nur Patienten ein, die die Spange vier Wochen vor der Kontrolluntersuchung mindestens fünf Nächte pro Woche nutzten. Die regelmäßige Anwendung als Einschlusskriterium impliziert eine gute Toleranzfähigkeit. Eine Aussage zu der Anzahl der vorzeitigen Studienabbrüche oder

der Anzahl an Probanden, die dieses Kriterium im Verlauf der Anpassung nicht erreichten und deswegen nicht in die Studie eingebunden wurden, wurde nicht getroffen (149).

Betrachtet man die weitere absolute Therapieadhärenz der Probanden im Longitudinalverlauf der vorliegenden Studie, so waren trotz der primären Akzeptanz der Spange weitere Studienabbrüche zu beobachten. Der Hauptgrund für einen vorzeitigen Ausfall nach der Anpassungsphase und der 1-Monatsmessung war ihre unzureichende Wirksamkeit ( $n = 7$ , 78%). Nach drei Monaten waren 29 (48%) der initial eingeschlossenen 60 Patienten compliant. Bei der Velumount®-Methode ist die Studienlage zur Compliance inhomogen. Die Bereitschaft zur dauerhaften Anwendung der Velumount®-Spange lag je nach Studie zwischen 39-69% (152, 153). Bei Beck nutzten drei Monate nach der Anpassung nur noch 69% der Patienten die Velumount®-Spange regelmäßig (154). Demzufolge liegt die Compliance bei der Velumount®-Spangentherapie nach drei Monaten deutlich höher als bei der Ronch®AP-Methode. Diese Diskrepanz ist jedoch womöglich auf unterschiedliche Definitionen der Compliance bzw. Anwenderhäufigkeit zurückzuführen. So definierte Beck eine regelmäßige Anwendung der Velumount®-Methode mit einer Tragehäufigkeit von mindestens 25% der Zeit. Er bezog so auch Patienten als regelmäßige Anwender ein, die die Spange zwar regelmäßig, aber nur zu bestimmten Anlässen trugen (z.B. an Wochenenden oder bei Anwesenheit eines Bettpartners). Bei Zehnder lag die Compliance mit einer Anwendungsfrequenz von mehr als fünf Nächten pro Woche nach drei Jahren bei 40%. 4.6% der Patienten nutzten die Velumount®-Spange nur noch ein bis zwei Nächte pro Woche oder zu besonderen Anlässen (155). In der vorliegenden Studie betrug die durchschnittliche Anwendungsfrequenz sowohl nach einem Monat als auch nach drei Monaten mehr als fünf Nächte pro Woche. Die Compliance von 48% nach dreimonatiger Ronch®AP-Therapie ähnelt somit bei vergleichbaren Nutzungsmodalitäten den 3-Jahres-Ergebnissen von Zehnder. Compliance-mindernde Faktoren wie eine sinkende Motivation der Patienten über die Zeit oder Formveränderungen durch mangelnde Stabilität und Persistenz der therapeutischen Spangenkonstruktion könnten demnach nur eine untergeordnete Rolle bei der Langzeitcompliance bei Weichgaumenspangen einnehmen. Ein abschließendes Urteil für die Ronch®AP-Methode erfordert jedoch Langzeitdaten, welche zum gegenwärtigen Zeitpunkt noch nicht vorliegen. Da ein Wirkungsverlust bei unsachgemäßer Handhabung oder nicht zeitgerechtem Ersatz der Weichgaumenspange nicht ausgeschlossen werden kann, werden ein straffes Kontroll- und Recallsystem von polysomnographischen Kontrollmessungen und begleitende Nachbetreuungseinheiten empfohlen. So könnten potenzielle Fehlerquellen wie

Verbiegungen der Spangenkonstruktion frühzeitig erkannt und entsprechend korrigiert werden. In Übereinstimmung mit Herstellerangaben werden ärztliche Kontrollen jährlich empfohlen.

Insgesamt bleibt ein Vergleich von Compliance und Abbrecherquoten zwischen den verschiedenen Studien zu Weichgaumenspangen aufgrund differierender Beobachtungszeiträumen, Stichprobengrößen und Studienabläufen jedoch schwierig.

#### 4.2.2 Bewertung des Therapieerfolgs anhand des AHI

Eingangs wurde die Hauptfragestellung formuliert, ob durch die Ronch®AP-Gaumenspange der AHI bei OSAS-Patienten signifikant geändert werden kann. Zunächst wurde dies nach einem eimonatigen Messintervall im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die zunächst keine Therapie erhielt, überprüft. Der Baseline-AHI der Therapiegruppe konnte um  $-16.2 \pm 12.4/h$  von  $35.3 \pm 14.9/h$  auf  $19.2 \pm 14.9/h$  gesenkt werden. In der Kontrollgruppe veränderte sich der Baseline-AHI im Mittel von  $31.3 \pm 12.8$  um  $-2.0 \pm 17.6$  Ereignisse pro Stunde auf  $29.4 \pm 17.1/h$ . Die Reduktion des AHI durch die Ronch®AP-Gaumenspange war im Vergleich zur Kontrollgruppe signifikant ( $p = 0.001$ ). Im zweiten Studienabschnitt konnte zudem gezeigt werden, dass sich die AHI-Reduktion auch über einen Beobachtungszeitraum von drei Monaten signifikant entwickelte ( $p < 0.001$ ). Der neu errechnete Baseline-AHI nach Zusammenlegung der Randomisierungsgruppen des ersten Abschnittes betrug  $32.4 \pm 13.7/h$ . Nach einem Monat der Spangentherapie lag dieser AHI bei  $14.8 \pm 13.3/h$ . Ähnliche Zahlen legte Tschopp in seiner prospektiven Kohortenstudie mit 25 OSAS-Patienten vor, die mit der Velumount®-Weichgaumenspange therapiert wurden. Zwar war der Ausgangs-AHI mit  $24.3 \pm 10.1/h$  deutlich niedriger, doch bei der polygraphischen Kontrolle nach 20 Tagen war der mittlere AHI mit  $13.6 \pm 12.2/h$  unseren 1-Monatsergebnissen sehr nahe (149). In Anbetracht des vergleichsweise geringen Ausgangsniveaus fiel die Verbesserung insgesamt jedoch schwächer aus. Staub et al. berichteten nach einem sechswöchigen Beobachtungszeitraum eine AHI-Verbesserung von  $34.6 \pm 20.9/h$  auf  $19.1 \pm 14.2/h$  (151). Damit war die mittlere Verbesserung von  $-15.5/h$  zwar etwas geringer, aber mit unseren 1-Monatsergebnissen immer noch gut vergleichbar.

Nach dreimonatiger Ronch®AP-Spangentherapie lag der mittlere AHI bei  $9.5 \pm 7.9/h$ . Bei Fluri verbesserte sich der mit unseren Daten gut vergleichbare mittlere Baseline-AHI von  $33.4 \pm 17.5/h$  nach dreimonatiger Therapie mit der Velumount®-Spange auf  $15.7 \pm 14.2/h$ . Zwar konnte der AHI ebenso gesenkt werden, die Reduktion viel im Vergleich zu den Ausgangsdaten jedoch auch hier weniger stark als bei der Ronch®AP-Methode aus (156).

Der Vergleich mit weiteren Studien mit ähnlichen Beobachtungszeiträumen ist aufgrund gemischter Patientenkollektive nicht uneingeschränkt möglich. So beschrieb DeBruijn unter Velumount®-Therapie eine Verbesserung des mittleren AHI nach einem durchschnittlichen Beobachtungszeitraum von 2.5 Monaten auf  $3.1 \pm 3.3/h$ . Bei einem  $AHI < 5$  ohne klinische Begleitsymptomatik liegt per Definition kein OSAS mehr vor (56). Relativiert wird dieses Ergebnis jedoch durch den geringen mittleren Ausgangs-AHI von  $8.2 \pm 8.8/h$ . Die Messergebnisse errechnen sich aus einem gemischten Patientenkollektiv von OSAS- und Rhonchopathie-Patienten ohne gesicherten OSAS-Befund (152).

Zusammenfassend kann festgehalten werden, dass in dieser Studie eine statistisch signifikante Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange bei der Therapie von OSAS belegt werden konnte. Die Wirksamkeit konnte sowohl gegenüber einer Kontrollgruppe ohne therapeutische Intervention als auch im Longitudinalverlauf über einen Messzeitraum von drei Monaten bestätigt werden. Im Vergleich zu der bisher veröffentlichten Literatur zur Velumount®-Methode zeigte sich unter Ronch®AP-Therapie nach einem und nach drei Monaten eine stärkere Verbesserung der AHI-Werte. Die Therapieeffektivität des CPAP-Verfahrens wurde mit der Ronch®AP-Methode jedoch nicht erreicht. Es ist aber denkbar, dass sich die deutlichen Reduktionen der genannten Messparameter im Vergleich zu einem unbehandelten OSAS positiv auf die mit OSAS einhergehenden Komorbiditäten auswirken. In diesem Kontext findet die Ronch®AP-Therapie bei CPAP-Intoleranz als therapeutische Alternative ihre Berechtigung. Die Durchführung einer prospektiven komparativen Studie, die eine direkte Gegenüberstellung des CPAP-Verfahrens und der Ronch®AP-Methode untersucht, wäre für eine bessere wissenschaftliche Einordnung der Ronch®AP-Methode sinnvoll.



### 4.2.3 Responder versus Non-Responder

Gemäß den aktuellen Kriterien der AASM und DGSM liegt ein OSAS bei einem  $AHI \geq 15$  oder einem  $AHI \geq 5$  in Assoziation mit einer typischen klinischen Begleitsymptomatik oder relevanten Komorbiditäten vor (9, 10). Wird der AHI unter 15/h gesenkt und liegt zusätzlich keine klinische Symptomatik vor, so könnte das als ein Ansprechen auf die jeweilige Therapie definiert werden. Andererseits wären unabhängig von der klinischen Symptomatik auch alle Patienten Responder, die unter Therapie einen  $AHI < 5/h$  erreichen. Nach letzterem Kriterium wurde auch die Ronch®AP-Methode beurteilt. In Anlehnung an bisher publizierten Studien zu unterschiedlichen Therapieansätzen bei dem OSAS wurden folgende AHI-abhängige Responderdefinitionen zur Bewertung ihres Therapieerfolges verwendet:

- $AHI < 5/h$ : kein OSAS mehr per definitionem
- $AHI < 10/h$ , d.h. Reduktion auf eine leichte Form des OSAS
- SHER-Kriterien:  
Reduktion des AHI um 50%,  $AHI < 20/h$  und Besserung der Tagesmüdigkeit

Wendet man diese drei Kriterien auf die Probanden der vorliegenden Studie an, so ist in der ersten Studienphase der Anteil der Therapieerfolge für die Therapiegruppe in allen drei Kategorien größer als in der Kontrollgruppe. Für einen AHI unter 10/h war der Unterschied zwischen Therapie- und Kontrollgruppe statistisch signifikant ( $p = 0.027$ ). 32% ( $n = 7$ ) der Therapiegruppe konnten ihren AHI auf weniger als 10 Ereignisse pro Stunde reduzieren und so ihre moderate oder schwere OSAS in eine leichte Form verbessern. In der Kontrollgruppe lag dieser Wert nur bei 7% ( $n = 2$ ). Zudem erfüllten 41% ( $n = 9$ ) der Therapiegruppe nach der Spangenintervention die Sher-Kriterien. Bei der Kontrollgruppe war dieser Wert mit 20% ( $n = 6$ ) nur halb so groß. Mit einem  $AHI \leq 5$  lag bei 18% ( $n = 4$ ) der Therapiegruppe per definitionem kein OSAS mehr vor. Die Tatsache, dass in der Kontrollgruppe keiner der Probanden dieses Kriterium erfüllten konnte, unterstreicht die Therapieeffektivität der Ronch®AP-Methode.

Im zweiten Studienabschnitt erzielten nach einmonatiger Spangentherapie von 38 Probanden:

- 11 Probanden (29%) einen  $AHI < 5/h$ .
- 18 Probanden (47%) einen  $AHI < 10/h$ .
- 23 Probanden (61%) eine AHI-Reduktion um 50% und  $AHI < 20/h$  mit Besserung der Tagesmüdigkeit.

So erfüllten nach einem Monat 61% (n = 23) der Probanden die Sher-Kriterien. Dies stimmt mit den Ergebnissen anderer Weichgaumensspangen wie der Velumount®-Spange überein, bei der in der Studie von Tschopp die Responder-Rate nach den Sher-Kriterien bei 60% lag (149). Bei Staub erreichten hingegen nur 44.4% eine AHI-Reduktion um 50% und einen AHI kleiner 20/h (153). Zudem zeigt die vorliegende Studie zur Ronch®AP-Methode, dass fast die Hälfte der Probanden ihren AHI unter 10/h senken konnte. Bei fast 30% der Probanden lag per definitionem kein OSAS mehr vor (AHI < 5).

Zum Messzeitpunkt t(2) nach drei Monaten mit der Ronch®AP-Gaumensspange war der Anteil des Therapieerfolges für alle drei Kriterien größer als zum Messzeitpunkt t(1) nach einem Monat der Spangentherapie. Hierbei erzielten von 29 Probanden:

- 14 Probanden (48%) einen AHI < 5/h.
- 18 (62%) einen AHI < 10/h.
- 22 (76%) eine AHI-Reduktion um 50% und AHI < 20/h mit Besserung der Tagesmüdigkeit.

Über den zeitlichen Verlauf stieg der Therapieerfolg somit an. Nach einem Monat hatten 29% (n = 11) und nach drei Monaten 48% (n = 14) einen AHI < 5/h. Bei der Velumount®-Methode erreichten nach drei Monaten lediglich 16% einen AHI unter 5 (156). Für die vorliegenden Studie gilt es jedoch zu berücksichtigen, dass sich Studienabbrecher nach der PSG t(1) aufgrund ausbleibender oder unzureichender therapeutischer Wirksamkeit und Verzicht der Probanden auf eine erneute Anpassungssitzung nicht in den Häufigkeiten der 3-Monatsmessung wiederfinden. Die Wahrscheinlichkeit für negative Beobachtungen zum Zeitpunkt t(2) wurde durch das Ausscheiden therapieresistenter Probanden bereits zum Zeitpunkt t(1) geringer. Durch das Aussortieren der Therapieabbrecher zum Zeitpunkt t(1) ist die Möglichkeit einer Verzerrung hin zu einem größeren Behandlungseffekt nach drei Monaten zum Zeitpunkt t(2) in der kritischen Betrachtung der Ergebnisse zu berücksichtigen. Nach den Sher-Kriterien war nach dreimonatiger Spangenintervention bei 76% (n = 22) ein Therapieerfolg zu verzeichnen. Ein kontinuierlicher Therapieerfolg über den dreimonatigen Messzeitraum über die beiden Messzeitpunkte t(1) und t(2) hinweg wurde bei 45% (n = 13) mit einem AHI < 10 und bei 55% (n = 16) mit der Erfüllung der Sher-Kriterien beobachtet. 31% (n = 9) zeigten nach zu beiden Messzeitpunkten sogar einen AHI < 5, sodass ein OSAS per definitionem nicht mehr vorlag.

Ein Vergleich der vorliegenden Ergebnisse mit anderen Studien fällt aufgrund der limitierten Datenlage schwer. Es liegen zwar klinische Studien zu vergleichbaren Spangensystemen vor, jedoch werden nur vereinzelt die verschiedenen AHI-abhängige Responderkriterien zur Analyse des Therapieerfolges abgefragt. Es ist festzuhalten, dass die vorliegende Studie nach einem Monat eine vergleichbare bzw. tendenziell höhere Responder-Rate und nach drei Monaten eine deutlich höhere Responder-Rate unter Ronch®AP-Spangentherapie bestätigte als vergleichbare Studien zu anderen Spangensystemen.

#### 4.2.4 Prädiktoranalyse

Im ersten Studienabschnitt der vorliegenden Studie konnten für die Therapiegruppe keine statistisch gesicherten Prädiktoren für die Wirksamkeit der Ronch®AP-Spange identifiziert werden. Ein positiver Trend konnte jedoch bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> beobachtet werden. Der mittlere AHI konnte hier im Vergleich zu Studienteilnehmern mit einem BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup> wesentlich stärker gesenkt werden (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>:  $-7.3 \pm 8.7/h$ , BMI < 30kg/m<sup>2</sup>:  $-18.1 \pm 12.4/h$ ). Alle vier Probanden der Therapiegruppe, die einen AHI < 5/h erreichten, hatten einen BMI < 30kg/m<sup>2</sup>. Zudem zeigten Patienten mit schwerem OSAS mit einer mittleren AHI-Veränderung von  $-21.7 \pm 13.3/h$  eine deutlichere Verbesserung als das Vergleichskollektiv mit einer moderaten Manifestationsform, bei der der AHI nur um  $-9.6 \pm 7.3/h$  vermindert werden konnte. Da Patienten mit schwerem OSAS definitionsgemäß höhere AHI-Werte aufweisen, ist der Spielraum für eine ausgeprägtere Verbesserung jedoch entsprechend größer. Mit einem Umfang der gebildeten Subgruppen von zehn (moderates OSAS) bzw. zwölf (schweres OSAS) Patienten kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Größe der Stichprobe für eine lineare Regression mit adäquater Signifikanz zu gering war, um hier einen schweregradabhängigen Prädiktor zu identifizieren. Bei der Kontrollgruppe verbesserten sich Patienten mit schwerem OSAS auch ohne therapeutische Intervention signifikant. Dies ist möglicherweise auf eine größere Varianz zwischen den Einzelmessungen bei schweren Formen zurückzuführen.

Auch im zweiten Studienabschnitt zeigten die Zusammenhangsanalysen keinen statistisch signifikanten Zusammenhang zwischen der Geschlechterzuordnung sowie den verschiedenen Alters- und BMI-Stufen und der Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode. Aufgrund des überschaubaren Beobachtungszeitraum von insgesamt drei Monaten war ein Einfluss des Alters oder des BMI auf die Therapieeffektivität der untersuchten Spange nicht zu erwarten. Zwar wurde die Tendenz des ersten Abschnitts, dass der AHI bei Patienten mit einem BMI < 30 kg/m<sup>2</sup> durch die Spange stärker gesenkt wird, bestätigt, eine statistisch abgesicherte Aussage

konnte jedoch erneut nicht getroffen werden. Zehn von elf Patienten, die nach einem Monat einen AHI  $< 5/h$  erreichten, hatten einen BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$ . Nach drei Monaten Spangentherapie lag der BMI bei zwölf von 14 Patienten, die ihren AHI unter  $5/h$  senken konnten, unter  $30 \text{ kg/m}^2$ . Was den Schweregrad des OSAS betrifft, so konnten Therapieerfolge bei mittel- und schwergradigen Formen beobachtet werden. Es konnte kein signifikanter Unterschied in der Stärke der AHI-Reduktion in Abhängigkeit vom OSAS-Schweregrad zu den beiden Messzeitpunkten t(1) und t(2) beobachtet werden. Es ist auffallend, dass auch nach Spangentherapie die AHI-Werte bei Patienten mit schwerem OSAS zu den Messzeitpunkten t(1) nach einem Monat bzw. t(2) nach drei Monaten trotz ihrer Verringerung im Mittel weiterhin höher lagen als bei der moderaten Form. Bei 63% der Patienten mit moderatem OSAS konnten die Spangentherapie den AHI um die Hälfte und unter  $20/h$  senken. Bei Patienten mit schwerem OSAS gelang dies nur bei 58%. Nach drei Monaten erfüllten mit 83% mehr Patienten mit der schweren Form die Sher-Kriterien als Patienten mit moderatem OSAS, bei denen der Prozentsatz bei 71% lag. Patienten mit moderatem OSAS drangen hingegen vermehrt in therapeutisch relevante Bereiche vor. So wurde das Responder-Kriterium eines AHI  $< 5/h$  nach einem Monat in acht von elf Fällen bzw. nach drei Monaten in zehn von 14 Fällen von Patienten mit einer moderaten Form erfüllt. Ähnlich wie im ersten Abschnitt kann jedoch auch hier nicht ausgeschlossen werden, dass der Stichprobenumfang für eine lineare Regression mit adäquater Signifikanz zu gering war, um hier einen schweregradabhängigen Prädiktor zu identifizieren. Da keine Patienten mit leichtem OSAS eingeschlossen werden konnten, kann diesbezüglich auch keine Aussage zur Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode getroffen werden.

Zudem kann die Ronch®AP-Methode unabhängig vom dem OSAS zugrunde liegenden Kollapsmuster eingesetzt werden. Ein statistisch signifikanter Einfluss des Kollapsmusters auf die AHI-Entwicklung konnte nicht bestätigt werden. Andere Studien zu Weichgaumenspannen wie jene von Tschopp konnten mittels nächtlicher Manometrie der oberen Atemwege hingegen zeigen, dass die Velumount®-Spange vorwiegend bei retropalatinalen Obstruktionen wirkt (149). Der AHI, der auf retropalatinale Obstruktionen zurückzuführen war, konnte von  $13.1/h$  auf  $3.5/h$  reduziert werden, während die indexberechnete Anzahl an retrolingualen Obstruktionen bei einem Ausgangswert von  $4.8/h$  bei  $4.7/h$  unter Velumount®-Spangentherapie stagnierte. Der Anteil retropalatinaler Obstruktionen konnte von  $67.8 \pm 25\%$  auf  $26.2 \pm 26\%$  vermindert werden. Dementsprechend stieg der prozentuale Anteil retrolingualer Obstruktionen von initial  $32.2 \pm 26\%$  auf  $73.8 \pm 28\%$ . Folglich empfehlen die Autoren die Velumount®-Methode bei OSAS mit vorwiegend retropalatinalen Obstruktionsmuster. Da retrolinguale Obstruktionen bei schweren Formen des OSAS gehäuft

aufzutreten, sei die Velumount®-Spange laut Tschopp zudem nur bei leicht- und mittelgradigem OSAS zu indizieren. Dieser Rückschluss kann für die Ronch®AP-Gaumenspange nicht gezogen werden. Mit der endoskopischen Untersuchung des Kollapsmusters und der Klassifizierung nach dem VOTE-Schema wurde jedoch auch eine andere methodische Herangehensweise gewählt. Außerdem wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse durch die unterschiedlichen Spangenkonstruktionen limitiert. Der Ronch®AP-Methode verfügt im Gegensatz zur Velumount®-Spange über zusätzliche funktionale Elemente zur Stabilisierung des Zungengrundes und der Rachenhinterwand. Es ist denkbar, dass die kollapsunabhängige Wirksamkeit der Ronch®AP-Spange auf diesen zusätzlichen Stützfunktionen beruht, die einem Zungengrundkollaps bzw. retrolingualen Obstruktionen entgegensteuern.

Bei der Analyse des Zusammenhangs zwischen den verschiedenen Schlafpositionen und der Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode konnte zwar keine der verschiedenen Lagen (Seitenlage und ihre Subgruppen Rechts- und Linkslage und Rückenlage) als Prädiktor statistisch abgesichert werden, doch nach einmonatiger Spangentherapie schliefen 27 von 38 Patienten, die einen  $AHI < 5/h$  erzielten, in Seitenlage. Nach drei Monaten waren es 25 von 29 Probanden. Die Therapie mit der Spange scheint demnach bei Seitenschläfern effektiver als bei Rückenschläfern. Dies sollte bei der Patientenselektion berücksichtigt werden.

Zusammenfassend kann man aus diesen Erkenntnissen ableiten, dass die Ronch®AP-Methode unabhängig von Alter, Geschlecht und Kollapsmuster für moderate und schwere Formen des OSAS empfohlen werden kann. Es gibt Hinweise, dass die Therapieeffektivität durch einen  $BMI < 30 \text{ kg/m}^2$  positiv beeinflusst wird und lageabhängig ist. Seitenschläfer scheinen mehr zu profitieren als Rückenschläfer.

#### 4.2.5 Bewertung des Therapieerfolgs anhand der sekundären polysomnographischen Messparameter

In einer Nebenfragestellung wurde untersucht, ob die Spangentherapie auch andere Schlafparameter positiv oder negativ beeinflusst. Es wurden die Einzelparameter Apnoen/h, Hypopnoen/h, die Anzahl der obstruktiven, zentralen und gemischten Apnoen sowie die minimale und durchschnittliche Sauerstoffsättigung analysiert. Zudem wurden die Anzahl der Arousals durch forcierte Atembewegungen (RERA), die Schlafeffizienz, die Gesamtzahl der Schnarchgeräusche und der Schnarchindex verglichen. Auch der Einfluss auf die Schlafstadien N1 bis N3 und die Dauer der Wachphasen nach Einsetzen des Schlafes wurde untersucht. Da in der bisherigen Literatur zu Weichgaumenspangen als objektiveres Bewertungskriterium insbesondere der AHI im Vordergrund stand und andere Schlafparameter kaum berücksichtigt wurden, sind die vorgelegten Erkenntnisse von besonderer Bedeutung.

Während sich der AHI im Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen bei der Therapiegruppe statistisch signifikant verbesserte, kam es im ersten Abschnitt trotz teils deutlicher Unterschiede bei keinem der sekundären polysomnographischen Messparameter zu einem statistisch abgesicherten Effekt im Gruppenvergleich. So veränderte sich beispielsweise die Anzahl der obstruktiven Apnoen in der Therapiegruppe von  $61.4 \pm 62.8$  auf  $30.3 \pm 78.5$  deutlich. Die Standardabweichung fiel jedoch sehr hoch aus. Die Kontrollgruppe maß anfänglich  $46.2 \pm 48.4$  und bei der Leermessung  $t(k)$   $51.8 \pm 74.8$  obstruktive Apnoen. Nachhaltig signifikante Verbesserungen zu den beiden Messzeitpunkten  $t(1)$  und  $t(2)$  zeigten sich schließlich im Longitudinalverlauf im zweiten Studienabschnitt. Neben dem AHI, dem AI, dem HI und der Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen, konnte auch die Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoen nach einem Monat und nach drei Monaten signifikant reduziert werden ( $p < 0.001$ ).

Vergleicht man die Veränderung der minimalen und durchschnittlichen Sauerstoffsättigung zwischen Kontroll- und Therapiegruppe so imponieren keine deutlichen Unterschiede. Auch im dreimonatigen Longitudinalverlauf wurde die durchschnittliche Sauerstoffsättigung durch die vorgestellte Therapieform kaum beeinflusst. Sie blieb konstant bei rund 93%. Ähnliche Werte ermittelte auch Staub unter Velumount®-Spangentherapie (153). Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung betrug in der Diagnostiknacht  $93.1 \pm 3.0\%$ . Nach sechswöchiger Therapie lag sie bei  $93.9 \pm 2.0\%$ . Im Vergleich zum CPAP-Verfahren, unter dem die durchschnittliche Sauerstoffsättigung auf  $95.2 \pm 1.3\%$  gesteigert werden konnte, war die Velumount®-Methode somit weniger effektiv. Andererseits bestätigte DeBruijn unter Velumount®-Spangentherapie

eine signifikante Verbesserung der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung nach einer Therapiedauer von 2.5 Monaten (152). Ausgehend von  $94.5 \pm 1.6\%$  stieg sie auf  $95.0 \pm 1.5\%$  an. Interessant ist, dass in der vorliegenden Studie die minimale Sauerstoffsättigung über den gesamten Zeitraum signifikant zunahm ( $t(1)$ :  $p = 0.004$ ,  $t(2)$ :  $p < 0.001$ ). Sie wurde von  $80.2 \pm 8.1\%$  auf  $83.5 \pm 7.1\%$  nach einem Monat bzw. auf  $86.0 \pm 4.0\%$  nach drei Monaten Therapie messbar erhöht. Bei DeBruijn fiel die Verbesserung der minimalen Sauerstoffsättigung nach 2.5 Monaten ausgehend von  $82.1 \pm 7.6\%$  zwar geringer aus, mit einem Endwert von  $83.9 \pm 7.2\%$  war die Veränderung jedoch ebenso statistisch signifikant (152).

RERAs wurden nur vereinzelt beobachtet. Obwohl sich in der Therapiegruppe des ersten Abschnitts die Anzahl der RERAs von  $11.9 \pm 42.0$  auf  $0.3 \pm 0.8$  deutlich veränderte, war der Effekt im Vergleich zur Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant ( $p = 0.256$ ). Im Longitudinalverlauf traten Atemanstrengungen mit konsekutiver Weckreaktion nach einem Monat signifikant weniger auf ( $p < 0.001$ ). Der initiale Wert konnte zunächst von  $7.2 \pm 27.9$  auf  $1.7 \pm 6.9$  gesenkt werden. Nach drei Monaten stieg der Wert jedoch wieder auf  $5.4 \pm 22.4$  ( $p = 0.058$ ). Mit einer errechneten Signifikanz von 0.058 war aber ein positiver Trend für die Veränderung weiterhin erkennbar. Da über den Beobachtungszeitraum hinweg nur wenige Ausprägungen ungleich Null zu beobachten waren, ist die Aussagefähigkeit der linearen Regressionsanalyse limitiert.

Die Schlafeffizienz wurde durch Ronch®AP-Spangentherapie nicht beeinflusst. Sie veränderte sich unter der Spangentherapie zwar leicht von  $72.8 \pm 15.2\%$  auf  $75.8 \pm 16.8\%$ , während die Kontrollgruppe weitgehend stagnierte ( $SE\ t(0) = 80.0 \pm 9.6\%$ ,  $SE\ t(k) = 80.4 \pm 8.9\%$ ), doch der Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen zeigte ebenso keine signifikanten Unterschiede ( $p = 0.564$ ). Im zweiten Abschnitt lag die Schlafeffizienz trotz Therapie konstant bei 77%.

Während die Analyse der Schlafstadien unter Ronch®AP-Therapie im ersten Studienabschnitt zunächst noch keine signifikante Veränderung im Gruppenvergleich zeigte ( $p > 0.05$ ), konnte im zweiten Studienabschnitt eine signifikante Verschiebung der prozentualen Anteile zugunsten der REM-Phase zum Zeitpunkt  $t(1)$  beobachtet werden ( $p = 0.033$ ). Der mittlere Anteil des REM-Schlafes stieg von  $15.3 \pm 6.8\%$  auf  $17.5 \pm 6.7\%$ . Nach drei Monaten betrug der REM-Anteil  $17.3 \pm 6.9\%$ , wobei mit einem  $p$ -Wert von 0.146 keine statistische Signifikanz mehr vorlag. Bei Gesunden im mittleren Lebensalter (ca. 30 Jahre) umfasst der REM-Schlaf in der Regel 20-25% der gesamten Schlafenszeit (163). Durch die Spangentherapie konnte der REM-Schlaf somit zwar verbessert, jedoch nicht an das physiologische Niveau herangeführt werden. Der Anteil der Einschlafphase N1 an der gesamten Schlafenszeit verschob sich

zunächst von anfänglichen  $18.2 \pm 11.5\%$  auf  $15.4 \pm 7.9\%$  nach einem Monat ( $p = 0.047$ ) und auf  $15.8 \pm 8.7\%$  nach drei Monaten ( $p = 0.244$ ) mit der Weichgaumenspange. Auch hier wird der N1-Anteil an der gesamten Schlafmenge eines 30-jährigen Gesunden von 5% nicht erreicht (163). Die Anteile der Leicht- und Tiefschlafphase blieben über den dreimonatigen Messzeitraum unverändert bei rund 56% (N2) bzw. 10% (N3). Die Vergleichswerte bei Gesunden liegen bei N2 bei ca. 45-55% und bei N3 bei ca. 15-25% (163). Die einzigen zwei statistisch signifikanten Entwicklungen des Schlafprofils waren somit eine Zunahme des REM-Anteils und die Abnahme des N1-Anteils im zweiten Studienabschnitt zum Messzeitpunkt t(1) nach einmonatiger Spangentherapie. Der Umstand, dass das Ergebnis nach drei Monaten zum Signifikanzniveau  $p = 0.05$  nicht mehr relevant war, ist möglicherweise auf die reduzierte Probandenzahl zum Zeitpunkt t(2) zurückzuführen.

Ähnlich dazu verhielten sich die Wachphasen nach Einsetzen des Schlafens (WASO). Die Therapiegruppe war im Vergleich zu den Werten ihrer Baseline-Polysomnographie im Mittel um  $-24.7 \pm 65.0$  Minuten weniger lang wach. In der Kontrollgruppe lag die Differenz zum Ausgangswert bei  $-5.2 \pm 40.9$  Minuten. Trotz dieser Unterschiede waren die Veränderungen im direkten Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen nicht signifikant ( $p = 0.275$ ). Im Longitudinalverlauf waren die Patienten nach dreimonatiger Spangentherapie 13.1 Minuten weniger lang wach. Eine statistische Signifikanz konnte nur für die 1-Monatsmessung bestätigt werden ( $p = 0.004$ ). Daraus lassen sich Hinweise ableiten, dass ein besseres Durchschlafvermögen mit der vorgestellten Spangentherapie im Gegensatz zum Ausbleiben jeglicher therapeutischen Maßnahmen möglich sein kann. Der Umstand, dass das Ergebnis nach drei Monaten zum Signifikanzniveau  $p = 0.05$  nicht mehr relevant war, kann möglicherweise ebenso mit der reduzierten Probandenzahl zum Zeitpunkt t(2) in Zusammenhang stehen.

Schnarchgeräusche werden als klinisches Hauptsymptom eines OSAS von etwaigen Bettpartnern als störend empfunden. Während im Gruppenvergleich die Gesamtzahl an Schnarchgeräuschen und des Schnarchindex nicht signifikant durch die Ronch®AP-Spange beeinflusst wurde, verbesserten sich beide Parameter nach einmonatiger Spangentherapie im zweiten Studienabschnitt signifikant (Schnarchindex:  $p < 0.001$ , Schnarchen gesamt:  $p = 0.003$ ). So wurde der Schnarchindex von initial  $210.4 \pm 143.2$  auf  $98.1 \pm 109.5/h$  reduziert. Obwohl der Schnarchindex nach drei Monaten wieder auf  $134.2 \pm 127.6/h$  zunahm, lag der Wert weiterhin deutlich unter dem Ausgangswert zum Zeitpunkt t(0). Die Abnahme zum Zeitpunkt t(2) war im Vergleich zum Ausgangswert t(0) ebenso statistisch signifikant ( $p = 0.007$ ). Für die Gesamtzahl der Schnarchgeräusche konnte die lineare Regressionsanalyse



hingegen keine nachhaltig statistisch signifikante Reduktion auch nach drei Monaten Spangentherapie bestätigen ( $p = 0.1$ ).

Die vorliegende Studie zeigt, dass die Schlafparameter wie die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen, der Apnoe- und Hypopnoe-Index, die Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoe, die minimale Sauerstoffsättigung und der Schnarchindex über einen dreimonatigen Messzeitraum durch die Ronch®AP-Spangentherapie signifikant verbessert wurden. Die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die Schlaffeffizienz blieben hingegen unverändert. Zudem konnte im zweiten Studienabschnitt zum Messzeitpunkt t(1) die Anzahl der RERAs signifikant reduziert werden ( $p < 0.001$ ). Nach drei Monaten zeichnete sich mit einem p-Wert von 0.058 weiterhin ein positiver Trend ab. Die Veränderungen der prozentualen Verteilung der Schlafstadien (REM-Zunahme, N1-Abnahme) sowie Abnahme der Wachphasen nach Einsetzen des Schlafens (WASO) waren nur zum Zeitpunkt t(1) statistisch abgesichert. Der Umstand, dass diese Ergebnisse zum Zeitpunkt t(2) zum Signifikanzniveau  $p = 0.05$  nicht mehr relevant waren, ist möglicherweise auf die reduzierte Probandenzahl zum Zeitpunkt t(2) zurückzuführen.

#### 4.2.6 Veränderung der Tagesschläfrigkeit und Schlafqualität

Neben den objektiven polysomnographischen Messparametern wurde die Spangentherapie zusätzlich anhand subjektiver Kriterien wie der Tagesschläfrigkeit analysiert. Während sich die Tagesmüdigkeit, die anhand der Epworth Sleepiness Scale (ESS) gemessen wurde, bei der Therapiegruppe von  $9.2 \pm 4.7$  auf  $7.8 \pm 4.1$  Punkte verbesserte, verschlechterte sich die Kontrollgruppe von  $8.2 \pm 4.2$  auf  $8.8 \pm 3.8$  Punkte. Obwohl keine der beiden Randomisierungsgruppen zu Studienbeginn im Mittel eine erhöhte Einschlafneigung aufwies (ESS-Score  $\geq 10$ ) (134), bleibt somit dennoch eine signifikante Verringerung der Tagesschläfrigkeit im Vergleich der beiden Randomisierungsgruppen unter Ronch®AP-Therapie festzuhalten ( $p = 0.025$ ). Zusätzlich verbesserte sich der ESS-Score im Longitudinalverlauf im Vergleich zum mittleren Baseline-Wert von  $8.8 \pm 4.2$  auf  $7.4 \pm 3.9$  nach einem Monat und auf  $7.1 \pm 3.8$  nach drei Monaten des regelmäßigen Tragens der Spange (t(1):  $p = 0.002$ , t(2):  $p < 0.001$ ). Vergleicht man diese Ergebnisse mit den Beobachtungen der einzelnen Studien zur Velumount®-Methode, wird deutlich, dass sich der ESS-Score unter Ronch®AP-Spangentherapie jedoch weniger stark verbessert hat. So konnte der ESS-Score bei Tschopp ausgehend von einem vergleichsweise niedrigeren Ausgangswert von  $7.9 \pm 4.4$  auf  $3.8 \pm 3.4$  (149) gesenkt werden. Aber auch andere Studien mit ähnlichen Ausgangswerten beobachteten unter Velumount®-Therapie eine deutlichere Verbesserung (152, 153). Der ESS-Mittelwert aus allen verfügbaren Studien zur Velumount®-Methode, die die Tagesschläfrigkeit anhand des ESS untersuchten, beträgt vor der therapeutischen Intervention 9.7 und verbesserte sich nach Spangentherapie auf 5.8 (149, 152, 153, 156).

Die subjektive Schlafqualität wurde anhand des Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) untersucht. Im ersten Studienabschnitt verbesserte sich die Therapiegruppe von  $8.5 \pm 3.5$  auf  $6.6 \pm 3.5$ , während die Veränderung des Index bei der Kontrollgruppe mit einer Reduktion von  $7.3 \pm 3.4$  auf  $7.2 \pm 3.3$  sehr gering ausfiel. Der Unterschied zwischen den beiden Gruppen war signifikant ( $p = 0.009$ ). Betrachtet man das Gesamtkollektiv im Longitudinalverlauf so verbesserte sich die Schlafqualität von  $7.7 \pm 3.3$  auf  $6.0 \pm 3.4$  nach einem Monat und auf  $5.4 \pm 2.7$  nach drei Monaten Spangentherapie. Mit einem p-Wert  $< 0.001$  zu beiden Messzeitpunkten t(1) und t(2) ist auch diese Entwicklung statistisch signifikant. In der Literatur finden sich bis dato keine Erhebungen zum PSQI bei alternativen Spangen zur OSAS-Therapie.

Insgesamt bleibt festzuhalten, dass sich die Einschlafneigung und die subjektiv empfundene Schlafqualität unter Ronch®AP-Therapie bei der Therapiegruppe im Vergleich zur

Kontrollgruppe signifikant verbesserten. Auch bei Betrachtung der Ausgangswerte des Gesamtkollektivs im Vergleich zu seinen longitudinalen Ergebnissen über ein dreimonatiges Messintervall hinweg konnten die Tages schläfrigkeit signifikant reduziert und der subjektiv Schlafqualität signifikant gesteigert werden.

#### 4.2.7 Subjektive Bewertung der Ronch®AP-Methode

Neben der Veränderung der Tagesmüdigkeit und der Schlafqualität wurde die subjektive Bewertung der Ronch®AP-Methode um weitere Kriterien wie der relativen Compliance, des Tragekomforts und der Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie erweitert. Die initiale Compliance und absolute Therapieadhärenz wurden mit der Analyse von Studienabbrüchen zu den unterschiedlichen Messzeitpunkten bereits in Kapitel 4.2.1 abgehandelt. Doch auch die Qualität der Compliance ist eine interessante Größe und soll als relative Compliance im folgenden Abschnitt näher betrachtet werden.

In der Literatur finden sich hierzu unterschiedliche Definitionen. Da das CPAP-Verfahren als therapeutischer Standard etabliert ist, wird die relative Compliance der Ronch®AP-Methode trotz Unterschiede im therapeutischen Prinzip in Anlehnung an die geltenden Standards der Überdruckbeatmung bewertet. Die Objektivierung der Compliance ist bei CPAP-Geräten durch die Erfassung der Betriebsstundenzahlen mittels integrierter Messvorrichtungen möglich. Einige Studien zogen die durchschnittliche Anzahl der Betriebsstunden pro Nacht als direktes Maß für die Compliance heran (164-166). Andere Compliance-Definitionen koppelten die Nutzungsdauer pro Nacht an die Anzahl der genutzten Nächte in der Woche (8, 167). Wiederum andere Studien unterteilten das Patientenkollektiv in zwei Gruppen. Patienten der complianten Gruppe wiesen eine durchschnittliche Betriebsstundenzahl von mindestens vier Stunden pro Nacht auf, während jene, die das Gerät weniger als vier Stunden nutzen als nicht-compliant eingestuft wurden (168, 169). Da eine Nutzung von mindestens vier Stunden pro Nacht zu einer deutlichen Linderung der Symptome und Komplikationen des OSAS führt, ist es sinnvoll dieses Kriterium zur Bewertung der Compliance heranzuziehen. So konnten Studien zeigen, dass nicht nur der systolische und diastolische Blutdruck, sondern auch das Risiko für kardiovaskuläre Erkrankungen vermindert wurde (170, 171). Bei Patienten mit einer Nutzungsdauer unter vier Stunden konnte dies nicht beobachtet werden (172, 173). Im Gegensatz dazu kamen Weaver et al. in einer multizentrischen Studie zu dem Schluss, dass die Mindestdauer einer klinisch relevanten CPAP-Nutzung nicht als feste Zahl definierbar, sondern für jeden Patienten individuell verschieden sei. Die Anwendungsintensität des CPAP-Gerätes sollte in Abhängigkeit vom subjektiven Empfinden des Patienten und maximal positiv messbaren

Ergebnissen festgelegt werden (174). Eine für jeden Patienten individuell zu bestimmende Compliance würde aber zu nur schwer miteinander vergleichbaren Studienergebnissen führen.

Unter diesen Gesichtspunkten wurde auch in der vorliegenden Studie als Maß für die relative Compliance der Ronch®AP-Therapie die Trage- und Anwendungsintensität herangezogen. Die Erhebung der Nutzungsdauer- und frequenz der Ronch®AP-Spange war dabei auf die subjektiven Angaben der Patienten beschränkt. Die relative Compliance wurde nicht direkt gemessen, sondern anhand eines Fragebogens erhoben. So wurde die durchschnittliche Tragedauer in Stunden pro Nacht und die Anzahl der getragenen Nächte pro Woche ermittelt. Bei Fragen mit Zeitbezug wurde auf eine Kategorisierung der Antworten verzichtet, sodass exakte Zeitangaben individuell erhoben werden konnten. Ein Nachteil bei der fragebogenbasierten Erhebung zur Anwendungsdauer der Ronch®AP-Spange ist die subjektive Wahrnehmung und fehlende Möglichkeit objektivierbarer Messinstrumente. Analog zu den anderen Messparametern wurden in der Analyse der relativen Compliance nur jene Patienten berücksichtigt, die die polysomnographischen Kontrollmessungen zu den verschiedenen vorgegebenen Messzeitpunkten absolvierten. Die erfolgreiche Anpassung der Ronch®AP-Gaumenspange und polysomnographische Kontrolle wurden vorausgesetzt. Vorzeitige Abbrecher, die die Studie bereits in der Anpassungsphase beendeten, fanden keine Berücksichtigung. Sie wurden als non-compliant bewertet und bei der Bewertung der relativen Compliance ausgenommen.

Nach einem Monat der Behandlung lagen die durchschnittliche Tragedauer bei  $6.5 \pm 1.2$  Stunden pro Nacht und die durchschnittlichen Anwendungsfrequenz bei  $6.1 \pm 1.3$  Nächten pro Woche ( $n = 38$ ). Erhebungen zur Anwendungsdauer bei der Velumount®-Methode wurden 2009 von Tschopp vorgelegt. Nach einem mittleren Beobachtungszeitraum von 20 Tagen lag die mittlere Anwendungsdauer mit  $6.4 \pm 1$  Tagen pro Woche in einem ähnlichen Bereich wie bei der Ronch®AP-Spange. Die durchschnittliche Tragedauer in Stunden pro Nacht wurde anhand der durchschnittlichen Schlafenszeit ermittelt, da alle Patienten angaben, die Spange während der gesamten Schlafenszeit zu nutzen. Diese belief sich auf  $7.1 \pm 0.8$  Stunden pro Nacht und lag demnach geringfügig höher als bei der Ronch®AP-Methode (149).

Nach drei Monaten wurde die Ronch®AP-Spange im Mittel  $6.6 \pm 1.0$  Stunden pro Nacht und  $5.4 \pm 1.6$  Nächten pro Woche genutzt ( $n = 29$ ). Für die Tragedauer in Stunden pro Nacht war über den dreimonatigen Beobachtungszeitraum ein leichter Anstieg zu beobachten, während sich die Anzahl der Nächte pro Woche, in denen die Spange getragen wurde, leicht reduzierte. Zu beiden Messzeitpunkten lag die mittlere Tragedauer jedoch über den zuvor definierten

Standards der CPAP-Therapie von vier Stunden pro Nacht, die als Maß für einen klinisch relevanten Therapieeffekt herangezogen werden.

Compliance-relevante Faktoren wie der Tragekomfort und die Bereitschaft zur langfristigen Therapie mit der Ronch®AP-Spange wurden anhand einer 6-Punkte-Skala mit Werten von 0 bis 5 quantifiziert. Der Zahlenwert 0 bedeutete eine sehr schlechte Bewertung des Tragekomforts bzw. eine sehr geringe Bereitschaft zur Therapieweiterführung. Wurde der Wert 5 vergeben, wurde der Tragekomfort sehr gut bewertet und die Bereitschaft zur Fortsetzung der Therapie war sehr hoch. Der Tragekomfort wurde nach einem und nach drei Monaten als mäßig beurteilt ( $t(1) = 3.4 \pm 0.9$ ,  $t(2) = 3.5 \pm 0.8$ ). Diese Bewertung zeigt Verbesserungspotential auf. Durch die Modifizierung des Anpassungsprozesses wäre eine Optimierung des Tragekomforts denkbar. So könnte die manuelle Spangenanpassung durch eine begleitende Endoskopie zur gezielten Analyse der anatomischen Gegebenheiten unterstützt und weiterentwickelt werden. Die Anpassung wäre so besser steuerbar und ein besseres Austarieren zwischen Längeneinstellung und Wirksamkeit auf der einen Seite und Tragekomfort und Toleranzfähigkeit auf der anderen Seite denkbar. Es ist anzunehmen, dass ein endoskopisch begleitetes Anpassungsverfahren wichtige Hinweise zur Verbesserung der Toleranz und Adhärenz ohne Funktionsverlust liefern könnte. Beck beobachtete, dass bei Velumount®-Spangen die Tragehäufigkeit mit steigendem Tragekomfort zunahm bzw. Patienten mit höherer Tragehäufigkeit einen besseren Tragekomfort zeigten. So bewerteten Nicht-Träger den Tragekomfort auf einer modifizierten Visuellen Analogskala (VAS) von 0 bis 100 im Mittel mit 40, während der Mittelwert bei Trägern bei 69 lag (154). Dies unterstreicht die Bedeutung eines hohen Tragekomforts für die Therapieadhärenz bei OSAS-Therapie mit Weichgaumenspangen. Die hohe Bereitschaft der Probanden nach Ende der Studie ihr OSAS langfristig mit der Ronch®AP-Spange zu behandeln ( $t(1) = 4.3 \pm 1.0$ ,  $t(2) = 4.4 \pm 1.1$ ) ist positiv zu bewerten. Relativierend ist jedoch hinzuzufügen, dass bei diesen Werten Angaben von Abbrechern, die die Studie bereits in der Anpassungsphase vorzeitig beendet haben, keine Berücksichtigung finden. Der Ronch®AP-Fragebogen wurde nur bei Patienten erhoben, die zu den polysomnographischen Kontrollmessungen vorstellig wurden. Da die Wahrscheinlichkeit einer positiven Bewertung der Ronch®AP-Spange mit einem Verbleib in der Studie steigt, ist der erhobene Wert kritisch zu hinterfragen. Nach der 3-Monatsmessung verwendeten 29 von initial 60 eingeschlossenen Patienten weiterhin die Ronch®AP-Spange. Dies entspricht 48%. Demgegenüber nutzten nach einem Messzeitraum von 6 Wochen nur noch 3 von 18 Patienten (16.7%) ausschließlich die Velumount®-Spange (153).

#### 4.2.8 Unerwünschte Nebenwirkungen

Bei der 3-Monatskontrolle gaben insgesamt 61% (n = 18) Nebenwirkungen an. Bei der Kontrolle nach einem Monat lag dieser Prozentsatz mit 26 Betroffenen noch bei 68%. Dieser Rückgang könnte einerseits auf dem hohen Anteil an vorzeitigen Studienabbrüchen zum Zeitpunkt t(1) von Patienten, die unter Nebenwirkungen litten, oder andererseits auf einen mit der Zeit eintretenden Gewöhnungseffekt zurückzuführen sein. Welches dieser beiden Argumente zutreffend ist, konnte nicht geklärt werden. Fest steht, dass die häufigste Nebenwirkung für beide Messzeitpunkte mit 26% (t1, n = 10) bzw. 24% (t2, n = 7) oro- und nasopharyngeale Schleimhautreizungen waren. Als zweithäufigste Nebenwirkung nach einem Monat wurde ein reflektorisch auftretender Würgereiz identifiziert (n = 9, 24%). Nach drei Monaten dominierten hingegen Schleimhautreizungen am Gaumen (n = 6, 21%) als zweithäufigste Nebenwirkung. Der Anteil an Patienten, die unter Würgereiz litten, sank nach drei Monaten um mehr als die Hälfte auf 10% (n = 3). Da die Wahrscheinlichkeit eines vorzeitigen Studienabbruchs für Probanden mit Würgereiz höher scheint, steht diese Reduktion möglicherweise mit ihrem vermehrten vorzeitigen Ausscheiden in Zusammenhang. Andererseits ist auch die Gewöhnung der Patienten an die Spangenreduktion und eine damit einhergehende verminderte Reizung des vagalen Systems als Ursache nicht auszuschließen. Dieser These widersprechen jedoch die Ergebnisse einer fragebogenbasierten Studie von Beck zur Velumount®-Spange, in welcher der Zusammenhang zwischen Würgereiz bei der Anpassung bzw. in den ersten Tagen nach der Anpassung und der Tragehäufigkeit nach einem dreimonatigen Beobachtungszeitraum untersucht wurde. Zwischen Würgereiz und Tragehäufigkeit wurde eine negative Korrelation beobachtet. So wurde die Tragehäufigkeit durch die Ausprägung der Würgereizes in den ersten Tagen nach der Anpassung beeinflusst (154).

Vergleicht man das Nebenwirkungsprofil der Ronch®AP-Methode mit jenem der Velumount®-Spangensystems, so zeigen sich einige Überschneidungen. Unter Velumount®-Therapie dominierten je nach Studie Fremdkörpergefühl (47.5%) (149), Würgereiz (22.2%) (153) oder Hypersalivation (18.2%) (152) als häufigste Nebenwirkung. Zudem wurden Schmerzen am Gaumen und trockene Schleimhäute (153), Schleimhautreizungen im Bereich des Gaumens oder Rachens (152, 153), Druckstellen (153, 154) oder Schluckbeschwerden dokumentiert. Auch über episodisch auftretende leichte Blutungen wurde berichtet (149). Unter Ronch®AP-Therapie klagten die Patienten über Schleimhautreizungen am Gaumen oder im Bereich der Mundwinkel und Lippen, Schluckbeschwerden, eine erhöhte Schleimbildung und

-retention und Halsschmerzen. Zudem fühlten sich einige Patienten durch die extraoral sichtbar werdenden Haltebügel der Spange in ihrer Ästhetik beeinträchtigt. Zu beiden Messzeitpunkten t(1) und t(2) klagten jeweils zwei Probanden über Verbiegungen der Spangenkonstruktion. Ob es sich um spontane Verformungen aufgrund einer intrinsischen Forminstabilität der Spange handelt oder diese zufällig durch eine unsachgemäße Handhabung durch die Patienten im Laufe des Ein- und Ausgliederns entstanden sind, konnte nicht abschließend geklärt werden. Die stabile Entwicklung der AHI-Werte über die Zeit spricht jedoch für eine kontinuierliche Verbesserung des OSAS und gegen eine hohe Variabilität des Wirkungsgrades durch eine erhöhte Anfälligkeit für spontanen Spangenverformungen. Rund ein Drittel der Probanden gaben im longitudinalen Verlauf der Studie keine Nebenwirkungen an (t(1): n = 12; 32% bzw. t(2): n = 11; 38%).

Es wäre erstrebenswert bereits bei Therapiebeginn eine Aussage über die Abbruchwahrscheinlichkeit des Patienten treffen zu können, um die Patientenselektion für die Therapie mit der Ronch®AP-Methode zu erleichtern. Dies setzt jedoch relativ große Stichproben voraus, um signifikante Prädiktoren zu identifizieren. Bei der vorliegenden Studie, deren Ziel die Untersuchung der Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode und nicht die Suche nach Prädiktoren für einen Therapieabbruch war, wurden keine signifikanten Korrelationen zwischen dem Auftreten einzelner Nebenwirkungen und einem späteren Therapieabbruch gefunden. Hierfür sind womöglich größere Stichproben notwendig. Die Ergebnisse der vorliegenden Studie zeigen jedoch deutlich, dass die Anwendung der Ronch®AP-Gaumenspange eine individuelle Anpassung der Spangenkonstruktion und einen Habituationsprozess voraussetzt.

### 4.3. Stärken und Schwächen der Studie

Bei den Stärken der vorliegenden Arbeit ist insbesondere der prospektive Studienaufbau mit zwei Studienabschnitten positiv hervorzuheben. So konnte die Wirksamkeit der Ronch®AP-Spange nach einem Monat zunächst durch ein kontrolliertes und randomisiertes Design effektiv untersucht werden. Anschließend erlaubte der zweite Studienabschnitt durch den dreimonatigen Messzeitraum eine mittelfristige Einschätzung der Qualität und Kontinuität der Therapieeffektivität. Im Gegensatz zu einigen Beispielstudien zu anderen Weichgaumen-spannen wie der Velumount®-Methode, die gemischte Patientenkollektive aus Rhonchopathie- und OSAS-Betroffenen untersuchten, wurden in der vorliegenden Studie ausschließlich Patienten mit manifestem OSAS untersucht. Auch die Stichprobengröße von initial 60 Probanden zeichnet diese Arbeit im Vergleich zu ähnlichen Studien aus. Die Patientenklientel inkludierte auch Patienten mit schwerem OSAS. Zudem waren alle Aufzeichnungen zur OSAS-Diagnostik und zur Kontrolle der Wirksamkeit der Spange überwachte kardiorespiratorische Polysomnographien. Dies erlaubte die umfassende Analyse verschiedenster Schlafparameter und deren Beeinflussung durch die Spangentherapie. Die Wirksamkeit der Spange wurde auch in Abhängigkeit von der Schlafposition und des Kollapsmusters untersucht. Neben den objektiven polysomnographischen Messparametern wurde die Spangentherapie zusätzlich anhand subjektiver Kriterien wie der Tagesschläfrigkeit analysiert.

Zu den Schwächen der Studie zählt wie bereits erwähnt die hohe Drop-out-Rate, die zu einer deutlichen Reduktion des initialen Stichprobenumfangs führte. So war nach dem dreimonatigem Messintervall nur noch knapp unter die Hälfte der initial eingeschlossenen Probanden compliant. Dieser Umstand stellt eine gewichtige Limitation der vorliegenden Studie dar und trägt möglicherweise dazu bei, dass eigentlich signifikante Ergebnisse bei der Prädiktoranalyse bzw. bei der 3-Monatsmessung nicht als solche ermittelt werden konnten. Falsch negative Ergebnisse sind demnach nicht auszuschließen. Hinzu kommt, dass in 20 Fällen die Baseline-Polysomnographien extern erfolgten. Trotz der Bemühungen um eine standardisierte Vorgehensweise können Inkonsistenzen in der Datenakquise und unterschiedliche Interpretationen der Polysomnographien auf Basis laborspezifischer Messunterschiede oder -ungenauigkeiten in diesen Fällen nicht zur Gänze ausgeschlossen werden. Außerdem konnte die Anwendungshäufigkeit der Spange nur anhand der Aussagen der Patienten beurteilt werden. Eine objektivierbare Grundlage für die Messung der relativen Compliance fehlte. Zudem wäre die Erhebung der durchschnittlichen Dauer der Anpassungsphase und die Anzahl der Patienten die wiederholte Anpassungssitzungen bzw.



Nachbetreuungen in Anspruch nahmen interessant gewesen. Ferner war die Untersuchung von Langzeiteffekten mit dem gewählten Beobachtungszeitraum von drei Monaten nicht möglich. Im Rahmen eines weiterführenden Recalls ist eine Follow-up-Untersuchung zur Evaluation der Spangentherapie nach zwölf Monaten geplant. Für eine Erhärtung der derzeit schwachen Evidenz sind weitere randomisierte, kontrollierte Studien mit einer höheren Fallzahl und längerer Therapiedauer wünschenswert. Zudem müssen Charakteristika zur Patientenselektion, die sich positiv auf den Behandlungserfolg auswirken, in weiteren Studien evaluiert werden. Auch die Einbindung von Probanden mit leichtem OSAS wäre bedeutend, da dies in der vorliegenden Studie verabsäumt wurde. Die Ergebnisse zur Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode bei der moderaten und schweren Form sind jedoch vielversprechend.

## 5. Abschließende Betrachtung und Zusammenfassung

Die vorliegende Studie untersuchte die Wirksamkeit der Ronch®AP-Gaumenspange bei der Therapie des obstruktiven Schlafapnoesyndroms. Es konnte eine statistisch gesicherte Wirksamkeit der Ronch®AP-Methode bei dem untersuchten Patientenkollektiv mit mittel- und schwergradigem OSAS nachgewiesen werden. Die Spange senkte den initialen Baseline-AHI von  $32.4 \pm 13.7/h$  auf  $14.8 \pm 13.3/h$  nach einem Monat und auf  $9.5 \pm 7.9/h$  nach drei Monaten der Spangentherapie. Zudem konnte gezeigt werden, dass die Veränderung im Vergleich zu einer Kontrollgruppe, die für die Dauer von einem Monat zunächst unversorgt blieb, signifikant war. Es gibt Hinweise, dass die Therapieeffektivität durch einen BMI  $< 30 \text{ kg/m}^2$  positiv beeinflusst wird und lageabhängig ist. Seitenschläfer scheinen mehr zu profitieren als Rückenschläfer.

Durch die diagnostischen Schlafendoskopien konnte zudem gezeigt werden, dass der Einsatz der Ronch®AP-Spange unabhängig vom Kollapsmuster bei der OSAS-Therapie empfohlen werden kann. Was den Schweregrad des OSAS betrifft, so konnten Therapieerfolge bei mittel- und schwergradigen Formen beobachtet werden. Der AHI konnte über den dreimonatigen Messzeitraum hinweg für beide Subgruppen signifikant reduziert werden. Auffallend ist jedoch, dass Patienten mit moderatem OSAS vermehrt in therapeutisch relevante Bereiche vordrangen. So wurde das Responder-Kriterium eines AHI  $< 5/h$  nach einem Monat in acht von elf Fällen bzw. nach drei Monaten in zehn von 14 Fällen von Patienten mit einer moderaten Form erfüllt. Über einen dreimonatigen Messzeitraum konnten die Gesamtzahl der Apnoen und Hypopnoen, die Anzahl der obstruktiven und zentralen Apnoe signifikant gesenkt werden. Auch die minimale Sauerstoffsättigung und der Schnarchindex wurde deutlich verbessert. Andere Schlafparameter wie die durchschnittliche Sauerstoffsättigung und die Schlafeffizienz blieben hingegen unverändert. Zudem konnte eine Zunahme der RERAs, eine Zunahme der REM-Phase und eine Abnahme der N1-Phase im zweiten Studienabschnitt zum Messzeitpunkt t(1) beobachtet werden ( $p < 0.05$ ). Aus den ermittelten WASO-Werten lassen sich Hinweise ableiten, dass ein besseres Durchschlafvermögen mit der vorgestellten Spangentherapie im Gegensatz zum Ausbleiben jeglicher therapeutischen Maßnahmen möglich sein kann.

Zusätzlich zur objektiven Wirkung der Ronch®AP-Spange bei moderatem und schwerem OSAS, konnte eine subjektiv wahrgenommene Wirksamkeit anhand einer reduzierten Tagesschläfrigkeit, die mittels Epworth Sleepiness Scale beurteilt wurde, bestätigt werden. Auch die Schlafqualität verbesserte sich signifikant.

Durch die gewonnenen klinischen Erkenntnisse kann die Ronch®AP-Gaumenspange bei guter Wirksamkeit vielen Patienten mit moderatem und schwerem OSAS als eine schonende

Therapie angeboten werden, die eine CPAP-Unverträglichkeit haben oder mit anderen Hilfsmitteln oder operativen Therapiealternativen nicht versorgt werden können. Ähnlich der UPS ist die Ronch®AP-Spange ein intraorales Hilfsmittel, welches sich im Gegensatz zum CPAP durch ihre Portabilität hervorhebt. Da der Einsatz bimaxillär verankerter Doppelschienensysteme von dentalen und okklusalen Verhältnisse abhängig ist, sind therapeutische Vorteile der Ronch®AP-Methode vor allem hinsichtlich des Gebisszustands zu nennen. Bei umfangreichen Zahnsanierungen, Änderungen der Okklusion oder der Zahnanatomie wäre eine Neuanfertigung der UPS oder ihre Unterfütterung erforderlich. Zudem sind UPS für Patienten mit schlechtem, stark reduziertem oder zahnlosem Zustand oft keine Therapieoption. In diesen Fällen kann eine Versorgung mit der Ronch®AP-Gaumenspange, bei der unabhängig vom Gebisszustand agiert werden kann, sinnvoll sein. Die Wahl der Spange als Therapiemittel sollte jedoch sorgfältig und individualisiert unter Abwägung der Schlafposition und des BMI getroffen werden. Auch ein ausgeprägter Würgereiz stellt nach unseren Beobachtungen eine relative Kontraindikation dar und limitiert die Toleranzfähigkeit der Gaumenspange. Es ist zu vermuten, dass eine Adaptierung des Anpassungsprozesses zu einer noch besseren Wirksamkeit und Effektivität im klinischen Einsatz führen wird.

## 6. Abbildungsverzeichnis

ABBILDUNG 1: RONCH®AP-GAUMENSPANGE MIT HEFTKLAMMER ZUM GRÖßENVergLEICH .....	21
ABBILDUNG 2: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DER POSITION DER RONCH®AP-GAUMENSPANGE IN SITU .....	21
ABBILDUNG 3: FUNKTIONALE ELEMENTE DER RONCH®AP-GAUMENSPANGE .....	22
ABBILDUNG 4: FOTOSERIE ZUM EINSETZPROTOKOLL DER RONCH®AP-GAUMENSPANGE .....	23
ABBILDUNG 5: SCHEMATISCHE DARSTELLUNG DES STUDIENDESIGNS .....	27
ABBILDUNG 6: ABLAUFSCHEMA DER STUDIE .....	40
ABBILDUNG 7: VERGLEICH DER RANDOMISIERUNGSGRUPPEN IN DEN MERKMALEN ALTER, BMI UND INITIALEM AHI .....	46
ABBILDUNG 8: VERGLEICH DER AHI-VERÄNDERUNG DER RANDOMISIERUNGSGRUPPEN .....	48
ABBILDUNG 9: VERÄNDERUNG DER AHI-WERTE ÜBER DIE ZEIT .....	49
ABBILDUNG 10: SUBGRUPPENANALYSE NACH GESCHLECHT, SCHWEREGRAD UND KATEGORIALEM BMI .....	52
ABBILDUNG 11: AHI-DIFFERENZ $\tau(k)/\tau(1) - \tau(0)$ IN ABHÄNGIGKEIT VON DER SCHLAFPOSITION .....	53
ABBILDUNG 12: GRAFISCHE DARSTELLUNG DER PROZENTUALEN ANTEILE AHI-ABHÄNGIGER THERAPIEERFOLGE .....	54
ABBILDUNG 13: DESKRIPTIVER VERGLEICH DER VERÄNDERUNG VON APNOEN UND HYPOPNOEN NACH RANDOMISIERUNGSGRUPPEN .....	57
ABBILDUNG 14: DESKRIPTIVER VERGLEICH DER VERÄNDERUNGEN DER MINIMALEN UND DURCHSCHNITTlichen SAUERSTOFFSÄTTIGUNG NACH RANDOMISIERUNG .....	58
ABBILDUNG 15: DESKRIPTIVER VERGLEICH DER VERÄNDERUNGEN VON SCHNARCHINDEX UND SCHNARCHEN GESAMT NACH RANDOMISIERUNG .....	61
ABBILDUNG 16: DESKRIPTIVER VERGLEICH DER VERÄNDERUNGEN VON ESS UND PSQI NACH RANDOMISIERUNG .....	62
ABBILDUNG 17: VERÄNDERUNG DER AHI-WERTE IM ZEITVERLAUF .....	64
ABBILDUNG 18: AHI-VERÄNDERUNG IM LONGITUDINALVERLAUF NACH GESCHLECHT .....	65
ABBILDUNG 19: GRAFISCHE DARSTELLUNG DER PROZENTUALEN ANTEILE AHI-ABHÄNGIGER THERAPIEERFOLGE .....	72
ABBILDUNG 20: DESKRIPTIVER VERGLEICH DER VERÄNDERUNG VON APNOEN UND HYPOPNOEN ÜBER DIE ZEIT .....	73
ABBILDUNG 21: MINIMALE UND DURCHSCHNITTliche SAUERSTOFFSÄTTIGUNG ÜBER DIE ZEIT .....	75
ABBILDUNG 22: DESKRIPTIVER VERGLEICH DER VERÄNDERUNG VON SCHNARCHINDEX UND SCHNARCHEN GESAMT ÜBER DIE ZEIT .....	78
ABBILDUNG 23: ESS UND PSQI ÜBER DIE ZEIT .....	79

## 7. Tabellenverzeichnis

TABELLE 1: KLASSIFIKATION DER SCHWEREGRADE DES OSAS NACH ISCD-3 DER AASM (10).....	4
TABELLE 2: POLYSOMNOGRAPHISCHE MESSPARAMETER.....	13
TABELLE 3: STUDIENDESIGN: GLIEDERUNG DER STUDIE IN ZWEI ABSCHNITTE AM BEISPIEL DES PRIMÄREN MESSPARAMETERS AHI .....	26
TABELLE 4: EINSCHLUSS- UND AUSSCHLUSSKRITERIEN BEI DER REKRUTIERUNG VON PATIENTEN .....	29
TABELLE 5: ZEITPLAN FÜR DEN EINZELNEN PROBANDEN.....	30
TABELLE 6: ÜBERBLICK ÜBER DIE PRIMÄREN UND SEKUNDÄREN MESSPARAMETER.....	37
TABELLE 7: VOTE-SCHEMA NACH KEZIRIRAN (144) .....	39
TABELLE 8: ANTHROPOMETRISCHE UND POLYSOMNOGRAPHISCHE DATEN.....	44
TABELLE 9: ÜBERSICHT ÜBER DEN ZEITPUNKT VON DROP-OUTS IM VERLAUF DER STUDIE (2. STUDIENABSCHNITT) .....	45
TABELLE 10: VERGLEICH ANTHROPOMETRISCHER UND POLYSOMNOGRAPHISCHER DATEN DER RANDOMISIERUNGSGRUPPEN.....	46
TABELLE 11: GESCHLECHTERVERTEILUNG IN KONTROLL- UND THERAPIEGRUPPE.....	47
TABELLE 12: AHI-DIFFERENZEN $t(k)/t(1) - t(0)$ DER KONTROLL- UND THERAPIEGRUPPE .....	48
TABELLE 13: DESKRIPTIVE ANALYSE DER AHI-VERÄNDERUNG IN ABHÄNGIGKEIT VON DER SCHLAFPOSITION.....	53
TABELLE 14: THERAPIEERFOLG ANHAND VERSCHIEDENER AHI-ABHÄNGIGER ERFOLGSKRITERIEN .....	54
TABELLE 15: FISHER'S EXAKTER TEST FÜR DIE THERAPIEERFOLGE .....	55
TABELLE 16: AHI-ABHÄNGIGE ERFOLGSKRITERIEN IN ABHÄNGIGKEIT VON SCHWERGRAD, BMI UND SCHLAFPOSITION .....	55
TABELLE 17: VERÄNDERUNG DER APNOEN UND HYPOPNOEN ZWISCHEN DEN BEIDEN MESSZEITPUNKTEN $t(k)/t(1)$ UND $t(0)$ .....	56
TABELLE 18: ERGEBNISSE DER KOLMOGOROV-SMIRNOV- UND ZWEI-STICHPROBEN-T-TESTS ZU APNOEN UND HYPOPNOEN .....	57
TABELLE 19: VERÄNDERUNG DER DURCHSCHNITTLICHEN UND MINIMALEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG.....	58
TABELLE 20: ERGEBNISSE DER KOLMOGOROV-SMIRNOV- UND ZWEI-STICHPROBEN-T-TESTS ZUR SAUERSTOFFSÄTTIGUNG.....	58
TABELLE 21: VERÄNDERUNG DER ANZAHL DER RERA UND DER SCHLAFEFFIZIENZ.....	59
TABELLE 22: ERGEBNISSE DER KOLMOGOROV-SMIRNOV- UND ZWEI-STICHPROBEN-T-TESTS ZU RERA UND SCHLAFEFFIZIENZ.....	59
TABELLE 23: VERÄNDERUNG DER SCHLAFSTADIEN UND WASO.....	60
TABELLE 24: ERGEBNISSE DER KOLMOGOROV-SMIRNOV- UND ZWEI-STICHPROBEN-T-TESTS ZU DEN SCHLAFSTADIEN.....	60
TABELLE 25: VERÄNDERUNG DES SCHNARCHINDEX UND SCHNARCHEN GESAMT.....	61
TABELLE 26: ERGEBNISSE DER KOLMOGOROV-SMIRNOV- UND ZWEI-STICHPROBEN-T-TESTS ZUM SCHNARCHINDEX UND SCHNARCHEN.....	61
TABELLE 27: ERGEBNISSE DER ANALYSE DER FRAGEBOGEN ESS UND PSQI.....	62
TABELLE 28: DESKRIPTIVER VERGLEICH DES AHI ZU DEN ZEITPUNKTEN $t(0)$ , $t(1)$ UND $t(2)$ .....	63
TABELLE 29: AHI-WERT ZU DEN MESSZEITPUNKTEN $t(0)$ , $t(1)$ UND $t(2)$ NACH GESCHLECHT.....	65
TABELLE 30: AHI-WERTE ZU DEN MESSZEITPUNKTEN $t(0)$ , $t(1)$ UND $t(2)$ NACH KATEGORIALEM BMI.....	66
TABELLE 31: AHI-WERTE ZU DEN MESSZEITPUNKTEN $t(0)$ , $t(1)$ UND $t(2)$ IN ABHÄNGIGKEIT VON DER SCHLAFPOSITION .....	68
TABELLE 32: AHI-WERTE ZU DEN MESSZEITPUNKTEN $t(0)$ , $t(1)$ UND $t(2)$ IN ABHÄNGIGKEIT DES KOLLAPSMUSTERS; KOLMOGOROV-SMIRNOV- UND INTERAKTIONSTESTS .....	70
TABELLE 33: PROZENTUALE HÄUFIGKEITEN DES THERAPIEERFOLGS IM LONGITUDINALVERLAUF.....	71
TABELLE 34: AHI-ABHÄNGIGE ERFOLGSKRITERIEN IN ABHÄNGIGKEIT VON SCHWERGRAD, BMI UND SCHLAFPOSITION .....	71
TABELLE 35: APNOEN UND HYPOPNOEN IM LONGITUDINALVERLAUF (INDICES UND ABSOLUTWERTE, LINEARE REGRESSION)....	74
TABELLE 36: ENTWICKLUNG DER DURCHSCHNITTLICHEN UND MINIMALEN SAUERSTOFFSÄTTIGUNG IM LONGITUDINALVERLAUF.....	75
TABELLE 37: DESKRIPTIVE ANALYSE DER RERAS ZU DEN ZEITPUNKTEN $t(0)$ , $t(1)$ UND $t(2)$ UND LINEARE REGRESSION.....	76
TABELLE 38: ENTWICKLUNG DER SCHLAFSTADIEN (REM, N1, N2, N3), WASO UND SCHLAFEFFIZIENZ IM LONGITUDINALVERLAUF.....	77
TABELLE 39: ERGEBNISSE DER DESKRIPTIVEN ANALYSE UND LINEAREN REGRESSIONSANALYSE VON SCHNARCHINDEX UND SCHNARCHEN GESAMT .....	78
TABELLE 40: DESKRIPTIVE ANALYSE VON ESS UND PSQI UND LINEARE REGRESSION.....	79
TABELLE 41: DESKRIPTIVE ANALYSE COMPLIANCE-RELEVANTER PARAMETER.....	80
TABELLE 42: ÜBERBLICK ÜBER NEBENWIRKUNGEN UND IHRE HÄUFIGKEITEN.....	81
TABELLE 43: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES 1. STUDIENABSCHNITTES: VORHER-NACHHER-VERGLEICH.....	82
TABELLE 44: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES 1. STUDIENABSCHNITTES: DIFFERENZEN UND P-WERTE.....	82
TABELLE 45: ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE DES ZWEITEN STUDIENABSCHNITTES .....	83
TABELLE 46: ÜBERSICHT ÜBER DATEN DER BISHER VERÖFFENTLICHEN STUDIEN ZUR VELUMOUNT®-METHODE.....	89

## 8. Literaturverzeichnis

1. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079-85.
2. Wang X, Ouyang Y, Wang Z, Zhao G, Liu L, Bi Y. Obstructive sleep apnea and risk of cardiovascular disease and all-cause mortality: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cardiol*. 2013;169(3):207-14.
3. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. 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.
4. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiczi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(2):159-65.
5. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
6. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
7. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-8.
8. Richard W, Venker J, den Herder C, Kox D, van den Berg B, Laman M, et al. Acceptance and long-term compliance of nCPAP in obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007;264(9):1081-6.
9. Schlafmedizin DGfSu. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ Version 2.0, 2017.
10. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders . 3rd ed. Darien, IL : American Academy of Sleep Medicine 2014.
11. Berry RB BR GC, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV; for the American Academy of Sleep Medicine The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0.3. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine 2014.
12. Schafer T, Schlafke ME, Westhoff M, Duchna HW, Penzel T, Scholle S, et al. [Central sleep apnea]. *Pneumologie*. 2009;63(3):144-58; quiz 59-62.
13. Mayer R, Geisler, Schulz. Internationale Klassifikation der Schlafstörungen: Übersicht über die Änderungen in der ICSD-3. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*. 10.1007/s11818-015-0006-8.2015.
14. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.

15. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
16. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):136-43.
17. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
18. 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.
19. To T, Stanojevic S, Moores G, Gershon AS, Bateman ED, Cruz AA, et al. Global asthma prevalence in adults: findings from the cross-sectional world health survey. *BMC Public Health*. 2012;12:204.
20. Emerging Risk Factors C, Sarwar N, Gao P, Seshasai SR, Gobin R, Kaptoge S, et al. Diabetes mellitus, fasting blood glucose concentration, and risk of vascular disease: a collaborative meta-analysis of 102 prospective studies. *Lancet*. 2010;375(9733):2215-22.
21. Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303(3):235-41.
22. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985). 2005;99(4):1592-9.
23. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-13.
24. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA*. 2004;291(16):2013-6.
25. Strohl KP, Redline S. Recognition of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(2 Pt 1):279-89.
26. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):144-8.
27. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology*. 1996;1(3):167-74.
28. Shahar E, Redline S, Young T, Boland LL, Baldwin CM, Nieto FJ, et al. Hormone replacement therapy and sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(9):1186-92.
29. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*. 1998;92(6):843-8.
30. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1689-93.

31. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;155(1):186-92.
32. Ancoli-Israel S, Klauber MR, Stepnowsky C, Estline E, Chinn A, Fell R. Sleep-disordered breathing in African-American elderly. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(6 Pt 1):1946-9.
33. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60(6):504-10.
34. Buxbaum SG, Elston RC, Tishler PV, Redline S. Genetics of the apnea hypopnea index in Caucasians and African Americans: I. Segregation analysis. *Genet Epidemiol.* 2002;22(3):243-53.
35. Pack AI, Gislason T, Hakonarson H. Linkage to apnea-hypopnea index across the life-span: is this a viable strategy? *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170(11):1260; author reply -1.
36. Wetter DW, Young TB, Bidwell TR, Badr MS, Palta M. Smoking as a risk factor for sleep-disordered breathing. *Arch Intern Med.* 1994;154(19):2219-24.
37. Taasan VC, Block AJ, Boysen PG, Wynne JW. Alcohol increases sleep apnea and oxygen desaturation in asymptomatic men. *Am J Med.* 1981;71(2):240-5.
38. Vgontzas AN, Legro RS, Bixler EO, Grayev A, Kales A, Chrousos GP. Polycystic ovary syndrome is associated with obstructive sleep apnea and daytime sleepiness: role of insulin resistance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86(2):517-20.
39. Pelttari L, Rauhala E, Polo O, Hyypya MT, Kronholm E, Viikari J, et al. Upper airway obstruction in hypothyroidism. *J Intern Med.* 1994;236(2):177-81.
40. Sahin FK, Koken G, Cosar E, Saylan F, Fidan F, Yilmazer M, et al. Obstructive sleep apnea in pregnancy and fetal outcome. *Int J Gynaecol Obstet.* 2008;100(2):141-6.
41. Eckert DJ, White DP, Jordan AS, Malhotra A, Wellman A. Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(8):996-1004.
42. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):144-53.
43. White DP. Advanced Concepts in the Pathophysiology of Obstructive Sleep Apnea. *Adv Otorhinolaryngol.* 2017;80:7-16.
44. Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;152(5 Pt 1):1673-89.
45. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-30.



46. Haponik EF, Smith PL, Bohlman ME, Allen RP, Goldman SM, Bleecker ER. Computerized tomography in obstructive sleep apnea. Correlation of airway size with physiology during sleep and wakefulness. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(2):221-6.
47. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):185-92.
48. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2007;102(2):547-56.
49. Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014;116(1):3-12.
50. Konecny T, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea and hypertension: an update. *Hypertension*. 2014;63(2):203-9.
51. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):385-90.
52. Lavie L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):35-51.
53. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.
54. Ong JS, Touyz G, Tanner S, Hillman DR, Eastwood PR, Walsh JH. Variability of human upper airway collapsibility during sleep and the influence of body posture and sleep stage. *J Sleep Res*. 2011;20(4):533-7.
55. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373(9657):82-93.
56. Mayer G AM, Braumann B, Ficker H, Fietze I, Frohnhofen H et al. Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung. Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“, Version 2.0. 2017.
57. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
58. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
59. Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ*. 2000;320(7233):479-82.
60. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.

61. Bakker JP, Edwards BA, Gautam SP, Montesi SB, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, et al. Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):365-9.
62. Fava C, Dorigoni S, Dalle Vedove F, Danese E, Montagnana M, Guidi GC, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. *Chest*. 2014;145(4):762-71.
63. Logan AG, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Curr Hypertens Rep*. 2010;12(3):182-8.
64. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-51.
65. Balfors EM, Franklin KA. Impairment of cerebral perfusion during obstructive sleep apneas. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150(6 Pt 1):1587-91.
66. West SD, Nicoll DJ, Stradling JR. Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax*. 2006;61(11):945-50.
67. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of sleep apnea and type II diabetes: a population-based study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(12):1590-5.
68. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-30.
69. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KG, Zimmet PZ, International Diabetes Federation Taskforce on E, et al. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: a report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Res Clin Pract*. 2008;81(1):2-12.
70. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. *Lancet Respir Med*. 2013;1(4):329-38.
71. Accattoli MP, Muzi G, dell'Omo M, Mazzoli M, Genovese V, Palumbo G, et al. [Occupational accidents, work performance and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS)]. *G Ital Med Lav Ergon*. 2008;30(3):297-303.
72. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):573-81.
73. Young T, Palta M, Dempsey J, Peppard PE, Nieto FJ, Hla KM. Burden of sleep apnea: rationale, design, and major findings of the Wisconsin Sleep Cohort study. *WMJ*. 2009;108(5):246-9.
74. Neubauer DN. Sleep-disordered breathing and all-cause mortality in the sleep heart health study. *Commentary. Postgrad Med*. 2009;121(6):197-9.
75. Stuck B MJ, Schredl M. *Praxis der Schlafmedizin. Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern. Diagnostik, Differentialdiagnostik und Therapie*. Springer Verlag. Heidelberg 2013(2. Auflage).

76. Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16(2):118-22.
77. Beschluss über eine Änderung der Richtlinien zur Bewertung medizinischer Untersuchungs- und Behandlungsmethoden gemäß § 135 Abs. 1 des Fünften Buches Sozialgesetzbuch (BUB-Richtlinien) in Anlage A „Anerkannte Untersuchungs- und Behandlungsmethoden“ [press release]. 3. Dezember 2004 2004.
78. Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, Russi EW. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*. 1999;66(5):440-7.
79. Steffy DD, Tang CS. Radiographic Evaluation of Sleep-Disordered Breathing. *Radiol Clin North Am*. 2018;56(1):177-85.
80. Whyte A, Gibson D. Adult obstructive sleep apnoea: Pathogenesis, importance, diagnosis and imaging. *J Med Imaging Radiat Oncol*. 2020;64(1):52-66.
81. De Vito A, Carrasco Llatas M, Ravesloot MJ, Kotecha B, De Vries N, Hamans E, et al. European position paper on drug-induced sleep endoscopy: 2017 Update. *Clin Otolaryngol*. 2018;43(6):1541-52.
82. Lechner M, Wilkins D, Kotecha B. A review on drug-induced sedation endoscopy - Technique, grading systems and controversies. *Sleep Med Rev*. 2018;41:141-8.
83. Bohning N, Zucchini W, Horstmeier O, Bohning W, Fietze I. Sensitivity and specificity of telemedicine-based long-term pulse-oximetry in comparison with cardiorespiratory polygraphy and polysomnography in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *J Telemed Telecare*. 2011;17(1):15-9.
84. Collop NA, Tracy SL, Kapur V, Mehra R, Kuhlmann D, Fleishman SA, et al. Obstructive sleep apnea devices for out-of-center (OOC) testing: technology evaluation. *J Clin Sleep Med*. 2011;7(5):531-48.
85. Stuck BA, Arzt M, Fietze I, Galetke W, Hein H, Heiser C, et al. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*. 2020;24(3):176-208.
86. Ahmadi N, Shapiro GK, Chung SA, Shapiro CM. Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep Breath*. 2009;13(3):221-6.
87. Kuhlo W, Doll E, Franck MC. [Successful management of Pickwickian syndrome using long-term tracheostomy]. *Dtsch Med Wochenschr*. 1969;94(24):1286-90.
88. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1(8225):862-5.
89. Barvaux VA, Aubert G, Rodenstein DO. Weight loss as a treatment for obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2000;4(5):435-52.
90. Berry RB, Uhles ML, Abaluck BK, Winslow DH, Schweitzer PK, Gaskins RA, Jr., et al. NightBalance Sleep Position Treatment Device Versus Auto-Adjusting Positive Airway

Pressure for Treatment of Positional Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(7):947-56.

91. Srijithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5:CD010990.

92. Ha SC, Hirai HW, Tsoi KK. Comparison of positional therapy versus continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized trials. *Sleep Med Rev*. 2014;18(1):19-24.

93. Dieltjens M, Vroegop AV, Verbruggen AE, Wouters K, Willemen M, De Backer WA, et al. A promising concept of combination therapy for positional obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19(2):637-44.

94. Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(2):CD003002.

95. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(5):CD003002.

96. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006(3):CD001106.

97. Marklund M, Verbraecken J, Randerath W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. *Eur Respir J*. 2012;39(5):1241-7.

98. Bratton DJ, Gaisl T, Schlatzer C, Kohler M. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure and mandibular advancement devices on sleepiness in patients with obstructive sleep apnoea: a network meta-analysis. *Lancet Respir Med*. 2015;3(11):869-78.

99. Sanders MH, Montserrat JM, Farre R, Givelber RJ. Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):161-72.

100. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1373-80.

101. 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.

102. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA*. 2012;307(20):2169-76.

103. Martinez-Garcia MA, Capote F, Campos-Rodriguez F, Lloberes P, Diaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.

- 
104. Kuhl S, Hollandt JH, Siegert R. [Therapy with nasal CPAP (continuous positive airway pressure) in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). II: Side-effects of nCPAP therapy. Effect on long-term acceptance]. *Laryngorhinootologie*. 1997;76(10):608-13.
105. Edmonds JC, Yang H, King TS, Sawyer DA, Rizzo A, Sawyer AM. Claustrophobic tendencies and continuous positive airway pressure therapy non-adherence in adults with obstructive sleep apnea. *Heart Lung*. 2015;44(2):100-6.
106. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-80.
107. Morgenthaler TI, Aurora RN, Brown T, Zak R, Alessi C, Boehlecke B, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. An American Academy of Sleep Medicine report. *Sleep*. 2008;31(1):141-7.
108. Hoekema A, Stegenga B, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Meinesz AF, de Bont LG. Obstructive sleep apnea therapy. *J Dent Res*. 2008;87(9):882-7.
109. Esser E, Röers A, Schenk C. Die Unterkieferprotrusionsschiene im interdisziplinären Kontext. *Der MKG-Chirurg*. 2014;7(2):125-32.
110. Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244-62.
111. Li W, Xiao L, Hu J. The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care*. 2013;58(7):1184-95.
112. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879-87.
113. Marklund M. Predictors of long-term orthodontic side effects from mandibular advancement devices in patients with snoring and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;129(2):214-21.
114. Doff MH, Finnema KJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, de Bont LG, Stegenga B. Long-term oral appliance therapy in obstructive sleep apnea syndrome: a controlled study on dental side effects. *Clin Oral Investig*. 2013;17(2):475-82.
115. Franklin KA, Anttila H, Axelsson S, Gislason T, Maasilta P, Myhre KI, et al. Effects and side-effects of surgery for snoring and obstructive sleep apnea--a systematic review. *Sleep*. 2009;32(1):27-36.
116. Lin HC, Friedman M, Chang HW, Gурpinar B. The efficacy of multilevel surgery of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2008;118(5):902-8.
117. Stuck BA, Ravesloot MJL, Eschenhagen T, de Vet HCW, Sommer JU. Uvulopalatopharyngoplasty with or without tonsillectomy in the treatment of adult obstructive sleep apnea - A systematic review. *Sleep Med*. 2018;50:152-65.

118. Camacho M, Li D, Kawai M, Zaghi S, Teixeira J, Senchak AJ, et al. Tonsillectomy for adult obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2016;126(9):2176-86.
119. Walker-Engstrom ML, Tegelberg A, Wilhelmsson B, Ringqvist I. 4-year follow-up of treatment with dental appliance or uvulopalatopharyngoplasty in patients with obstructive sleep apnea: a randomized study. *Chest*. 2002;121(3):739-46.
120. Browaldh N, Friberg D, Svanborg E, Nerfeldt P. 15-year efficacy of uvulopalatopharyngoplasty based on objective and subjective data. *Acta Otolaryngol*. 2011;131(12):1303-10.
121. Browaldh N, Bring J, Friberg D. SKUP(3) : 6 and 24 months follow-up of changes in respiration and sleepiness after modified UPPP. *Laryngoscope*. 2018;128(5):1238-44.
122. Camacho M, Nesbitt NB, Lambert E, Song SA, Chang ET, Liu SY, et al. Laser-Assisted Uvulopalatoplasty for Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Sleep*. 2017;40(3).
123. Wischhusen J, Qureshi U, Camacho M. Laser-assisted uvulopalatoplasty (LAUP) complications and side effects: a systematic review. *Nat Sci Sleep*. 2019;11:59-67.
124. Randerath WJ, Verbraecken J, Andreas S, Bettge G, Boudewyns A, Hamans E, et al. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;37(5):1000-28.
125. Maurer JT, Sommer JU, Hein G, Hormann K, Heiser C, Stuck BA. Palatal implants in the treatment of obstructive sleep apnea: a randomised, placebo-controlled single-centre trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1851-6.
126. Amali A, Motiee-Langroudi M, Saedi B, Rahavi-Ezabadi S, Karimian A, Amirzargar B. A Comparison of Uvulopalatopharyngoplasty and Modified Radiofrequency Tissue Ablation in Mild to Moderate Obstructive Sleep Apnea: A Randomized Clinical Trial. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(9):1089-96.
127. Carvalho B, Hsia J, Capasso R. Surgical therapy of obstructive sleep apnea: a review. *Neurotherapeutics*. 2012;9(4):710-6.
128. Zaghi S, Holty JE, Certal V, Abdullatif J, Guilleminault C, Powell NB, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(1):58-66.
129. Pirklbauer K, Russmueller G, Stiebellehner L, Nell C, Sinko K, Millesi G, et al. Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *J Oral Maxillofac Surg*. 2011;69(6):e165-76.
130. Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, et al. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(5):433-8.
131. Heiser C, Hofauer B. Addressing the Tone and Synchrony Issue During Sleep: Pacing the Hypoglossal Nerve. *Sleep Med Clin*. 2019;14(1):91-7.

132. Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020;24(2):399-411.
133. Stuck M, Schredl, Weeß. *Praxis der Schlafmedizin*, 2. Auflage: Springer; 2013.
134. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
135. Berry S, Roblin G, Williams A, Watkins A, Whittet HB. Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope*. 2005;115(3):538-40.
136. Steinhart H, Kuhn-Lohmann J, Gewalt K, Constantinidis J, Mertzlufft F, Iro H. Upper airway collapsibility in habitual snorers and sleep apneics: evaluation with drug-induced sleep endoscopy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(8):990-4.
137. Rabelo FA, Braga A, Kupper DS, De Oliveira JA, Lopes FM, de Lima Mattos PL, et al. Propofol-induced sleep: polysomnographic evaluation of patients with obstructive sleep apnea and controls. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(2):218-24.
138. Rodriguez-Bruno K, Goldberg AN, McCulloch CE, Kezirian EJ. Test-retest reliability of drug-induced sleep endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140(5):646-51.
139. Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991;16(5):504-9.
140. Iwanaga K, Hasegawa K, Shibata N, Kawakatsu K, Akita Y, Suzuki K, et al. Endoscopic examination of obstructive sleep apnea syndrome patients during drug-induced sleep. *Acta Otolaryngol Suppl*. 2003(550):36-40.
141. Hessel NS, Vries N. Increase of the apnoea-hypopnoea index after uvulopalatopharyngoplasty: analysis of failure. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 2004;29(6):682-5.
142. Johal A, Battagel JM, Kotecha BT. Sleep nasendoscopy: a diagnostic tool for predicting treatment success with mandibular advancement splints in obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod*. 2005;27(6):607-14.
143. Johal A, Conaghan C. Maxillary morphology in obstructive sleep apnea: a cephalometric and model study. *Angle Orthod*. 2004;74(5):648-56.
144. Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(8):1233-6.
145. Eckert DJ, Malhotra A, Lo YL, White DP, Jordan AS. The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep. *Chest*. 2009;135(4):957-64.
146. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology*. 2009;111(1):63-71.
147. Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;103(3):470-7.

- 
148. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser. 2000;894:i-xii, 1-253.
149. Tschopp K, Thomaser EG, Staub C. Therapy of snoring and obstructive sleep apnea using the Velumount palatal device. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2009;71(3):148-52.
150. Warmuth R, Warmuth I. Velumount®-Gaumenspange – eine alternative Behandlung für das Schnarchen und die Schlafapnoe? *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin.* 2014;18(3):184-8.
151. W S. The Velumount® device to treat obstructive sleep apnea: does it work? In: *Swiss Med Wkly* 138(suppl). 2008:S. 29.
152. De Bruijn AJG. Effectiviteit en therapietrouw van de Velumount-methode bij sociaal onaanvaardbaar snurken en lichte tot matig ernstige OSAS; resultaten van een pilotstudie. *Nederlands Tijdschrift Keel-Neus-Oorheelkunde* 2010; 16:55–63
153. Staub C. First comparison of the Velumount® palatal device with continuous positive airway pressure (CPAP), repetition effect in neuropsychological tests, and comparative study factors. *Neuropsychological Trends* 09/2011. 2011.
154. Beck B. Die Velumount®-Methode gegen Schnarchen und Schlafapnoe-Symptome. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Medizinischen Fakultät der Universität Zürich, Klinik und Poliklinik für Ohren-, Nasen-, Hals- und Gesichtschirurgie. 2012.
155. Zehnder J, Tschopp KP. Long-term compliance of the Velumount(R) palatal device. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2013;75(5):296-300.
156. Fluri M. Prospektive polysomnographisch kontrollierte Interventionsstudie zur Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Ein intraindividuellem Vergleich des Behandlungserfolges der aCPAP-Therapie mit der Velumount-Methode. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde der Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät der Universität Freiburg in der Schweiz. 2013.
157. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966;2(3):263-6.
158. Stoberl AS, Schwarz EI, Haile SR, Turnbull CD, Rossi VA, Stradling JR, et al. Night-to-night variability of obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2017;26(6):782-8.
159. Maurer JT, Huber K, Verse T, Hormann K, Stuck B. A mandibular advancement device for the ENT office to treat obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136(2):231-5.
160. Marklund M, Franklin KA, Sahlin C, Lundgren R. The effect of a mandibular advancement device on apneas and sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1998;113(3):707-13.
161. Marco Pitarch R, Selva Garcia M, Puertas Cuesta J, Marco Algarra J, Fernandez Julian E, Fons Font A. Effectiveness of a mandibular advancement device in obstructive sleep apnea patients: a prospective clinical trial. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2018;275(7):1903-11.



162. Sommer UJ, Heiser C, Gahleitner C, Herr RM, Hormann K, Maurer JT, et al. Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea. *Dtsch Arztebl Int.* 2016;113(1-02):1-8.
163. Weeß HG LR. Phänomenologie, Funktion und Physiologie des Schlafes. *Psychotherapie im Dialog (PiD)*. 2009(10 (2)):101-6.
164. Wild MR, Engleman HM, Douglas NJ, Espie CA. Can psychological factors help us to determine adherence to CPAP? A prospective study. *Eur Respir J.* 2004;24(3):461-5.
165. Sucena M, Liistro G, Aubert G, Rodenstein DO, Pieters T. Continuous positive airway pressure treatment for sleep apnoea: compliance increases with time in continuing users. *Eur Respir J.* 2006;27(4):761-6.
166. Wells RD, Freedland KE, Carney RM, Duntley SP, Stepanski EJ. Adherence, reports of benefits, and depression among patients treated with continuous positive airway pressure. *Psychosom Med.* 2007;69(5):449-54.
167. Collen J, Lettieri C, Kelly W, Roop S. Clinical and polysomnographic predictors of short-term continuous positive airway pressure compliance. *Chest.* 2009;135(3):704-9.
168. Poulet C, Veale D, Arnol N, Levy P, Pepin JL, Tyrrell J. Psychological variables as predictors of adherence to treatment by continuous positive airway pressure. *Sleep Med.* 2009;10(9):993-9.
169. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep.* 2007;30(3):320-4.
170. Loubé DI, Gay PC, Strohl KP, Pack AI, White DP, Collop NA. Indications for positive airway pressure treatment of adult obstructive sleep apnea patients: a consensus statement. *Chest.* 1999;115(3):863-6.
171. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Hernanz A, Hidalgo R, Martinez-Mateo V, et al. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor-alpha receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2008;32(4):1009-15.
172. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008;117(17):2270-8.
173. Geisler P, Tracik F, Cronlein T, Fulda S, Wichniak A, Popp R, et al. The influence of age and sex on sleep latency in the MSLT-30--a normative study. *Sleep.* 2006;29(5):687-92.
174. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30(6):711-9.

## 9. Anhang

### Anhang 1: Epworth Sleepiness Scale (ESS)

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

Datum: .....

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

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

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

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

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

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

## Anhang 2: Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

**Schlafqualitäts-Fragebogen (PSQI)**

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar *nur während der letzten vier Wochen*. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

- a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

- b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht  
 Weniger als einmal pro Woche  
 Einmal oder zweimal pro Woche  
 Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

---

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Körpergröße: .....

Gewicht aktuell:.....



## 10. Danksagung

An dieser Stelle gebührt vielen Personen mein Dank. In erster Linie möchte ich mich an alle Mitarbeiter des interdisziplinären Schlaflabors des Klinikum Großhadern wenden, ohne die das Verfassen dieser Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Ich bedanke mich bei PD Dr. Johann-Martin Hempel für die fachliche Unterstützung als Doktorvater. Er war für die Entstehung dieser Arbeit unverzichtbar.

Dr. Martin Patscheider hat mich eingearbeitet und mit den Grundlagen der Schlafmedizin vertraut gemacht. Er hatte als Leiter des Schlaflabors stets ein offenes Ohr für jegliche Probleme oder Fragestellungen und stand mir mit Rat und Tat zur Seite. Besonders angenehm waren sein immer freundliches, hilfsbereites und geduldiges Wesen, seine unerschöpfliche Motivationsgabe und die Bereitschaft jederzeit für Fragen bereitzustehen.

Hervorzuheben sind auch Frau Traunbauer, Frau Weiser und Frau Okolie die mir eine große Stütze bei der Organisation und Koordination der Termine für die Polysomnographien im Schlaflabor waren.

Herr Bidinger, Leiter des Dentallabors Bidinger, übernahm mit der Anpassung der Gaumenspannen eine zentrale Rolle für den Fortgang dieser Arbeit. Ich danke ihm herzlich für sein sorgfältiges Arbeiten und seine engmaschige Kooperation.

Herr Ephraim Scheuermann, Geschäftsführer der Firma Roncholine, war ein unverzichtbarer Ansprechpartner bei jeglichen Fragen und für die Sicherstellung eines reibungslosen Studienablaufes für den einzelnen Probanden.

Sie alle haben mich offen und herzlich in ihr Team aufgenommen und standen mir zu jeder Zeit hilfsbereit zur Seite.

Ein großer Dank gilt meiner Familie, die mich während des Studiums immer unterstützt und ermutigt hat.