

Aus der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik und Poliklinik - Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Nächtliche polygraphische Befunde bei Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der
Kopf-Hals-Region unter besonderer Berücksichtigung der allgemeinen Lebensquali-
tät: eine prospektive Studie

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

Charlotte Scharnow
aus Wiesbaden

Mainz, 2021

Wissenschaftlicher Vorstand: xxxxxxxxxxxx

1. Gutachter: xxxxxxxxxxxx

2. Gutachter: xxxxxxxxxxxx

Tag der Promotion: 12. Juli 2022

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis	III
Abkürzungsverzeichnis	IV
Abbildungsverzeichnis	V
Tabellenverzeichnis	VI
1 Einleitung.....	1
2 Literaturdiskussion.....	4
2.1 Stand der Wissenschaft – Obstruktive Schlafapnoe.....	4
2.1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen	4
2.1.2 Epidemiologie	5
2.1.3 Pathogenese	7
2.1.4 Anamnese	10
2.1.5 Diagnostik.....	12
2.1.6 Therapie	14
2.2 Stand der Wissenschaft - Karzinome der Kopf – Halsregion.....	20
2.2.1 Epidemiologie	20
2.2.2. Therapie	22
2.3 Stand der Wissenschaft – OSA und KKHR.....	23
2.4 Stand der Wissenschaft – Lebensqualität	28
3 Material und Methoden	32
3.1 Statistische Analyse.....	37
4 Ergebnisse.....	38
4.1 Allgemeine Anamnese.....	38
4.2 Tumorspezifische Anamnese.....	38
4.3 Polygraphische Auswertung	39
4.4 Zusammenhänge zwischen PG und KKHR.....	42
4.5 Auswertung der Lebensqualität.....	44
5 Diskussion	51
5.1 Stärken der Studie	62
5.2 Schwächen der Studie.....	62
6 Zusammenfassung	63
Literaturverzeichnis.....	66
Danksagung	76
Tabellarischer Lebenslauf.....	77

Abkürzungsverzeichnis

AHI	Apnoe Hypopnoe Index
AI	Apnoe Index
APAP	autotitrating Positive Airway Pressure
BMI	Body Mass Index
BPAP	bilevel Positive Airway Pressure
CPAP	continuous Positive Airway Pressure
CT	Chemotherapie
EI	Entsättigungsindex
EORTC QLQ-C30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality Of Life Questionnaire-Core30
ESS	Epworth Sleepiness Scale
Gy	Gray
HI	Hypopnoe Index
HPV	Humanes Papillomavirus
IC	Induktionschemotherapie
ISI	Insomnia Severity Index
KKHR	Karzinome der Kopf-Hals-Region
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PECA	Plattenepithelkarzinome
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RCT	Radiochemotherapie
RDI	Respiratory Disturbance Index
RERA	Respiratory Effort Related Arousals
RT	Radiotherapie
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörungen
SF-36	Short Form-36
UICC	Union internationale contre le cancer
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
UPS	Unterkieferprotrusionsschiene
ZSA	Zentrale Schlafapnoe

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Polygraphische Parameter	41
Abbildung 2: EORTC QLQ-C30 Functional Scales	47
Abbildung 3: EORTC QLQ-C30 Symptom Scales.....	47
Abbildung 4: SF-36 Daten	49

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Allgemeine Anamnese.....	38
Tabelle 2: Tumorspezifische Anamnese	39
Tabelle 3: Polygraphische Parameter	40
Tabelle 4: Vergleich der Subpopulation vor/nach Therapie.....	41
Tabelle 5: AHI davor/danach und AHI Differenz.....	42
Tabelle 6: UICC Staging und AHI Differenz	42
Tabelle 7: OSA Befunde aufgeteilt nach Outcome	43
Tabelle 8: Lokalisation des Primärtumors und AHI Differenz	44
Tabelle 9: EORTC QLQ-C30 Normwerte (Hinz et al., 2014) und Daten vor/nach Therapie, sowie der Subpopulation	46
Tabelle 10: SF-36 Normwerte (Hays, Donald Sherbourne, Mazel, 1995) und Daten vor/nach Therapie, sowie der Subpopulation	49
Tabelle 11: Korrelationen mit GH (General Health).....	50

1 Einleitung

Jedes Jahr werden weltweit 500.000 erstmalig auftretende Plattenepithelkarzinome (PECA) im Kopf- und Halsbereich verzeichnet. Risikofaktoren stellen der übermäßige Konsum von Alkohol oder Tabak dar, sowie die Infektion mit dem Humanen Papillomavirus Typ 16 (HPV16), einem „high risk“ Onkovirus. Karzinome der Kopf-Hals-Region (KKHR) werden in der Mundhöhle, dem Oropharynx, Hypopharynx, Larynx und Nasopharynx lokalisiert, wobei die Zahlen für Oropharynxkarzinome gegensätzlich zu den rückläufigen Fällen in Hypopharynx und Larynx im letzten Jahrzehnt gestiegen sind. Abhängig vom Zeitpunkt der Erstdiagnose und Tumorlokalisation unterzieht sich der Patient einer Operation, Radiotherapie (RT), Radiochemotherapie (RCT) oder einer Kombination dieser Optionen (Galbiatti et al., 2013).

Neben den einschneidenden Folgen in gesundheitlichen, sozialen, psychischen und unter Umständen auch finanziellen Bereichen, die eine solche Diagnose mit sich bringt, könnte speziell dieses Patienten Klientel prädestiniert für ein Krankheitssyndrom sein, dessen frühzeitige Erkennung und anschließende Therapie eine deutliche Steigerung der allgemeinen Lebensqualität bedeuten könnte und eventuell sogar die Chancen auf eine bessere Tumortherapie in Aussicht stellt. Gemeint ist das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSA). Die damit einhergehenden gesundheitlichen Risiken rücken es zurecht immer mehr ins Bewusstsein der Allgemeinbevölkerung. Das primäre Schnarchen, auch Rhonchopathie genannt, gilt bislang nicht als gesundheitsgefährdend. Es ist dennoch, abgesehen von der sozial störenden Komponente für die eigenen Mitmenschen, ein wichtiges Leitsymptom für die OSA (Cazan et al., 2017). Diese bedarf im Gegensatz zur primären Rhonchopathie sehr wohl dringend einer adäquaten Therapie. Mit zunehmender Schwere bringt sie, mitunter ausgelöst durch oxidativen Stress, einem ständigen Sympathikotonus und systemischer Inflammation, zahlreiche Komorbiditäten mit sich. Dazu zählen kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Begleiterkrankungen wie arterielle Hypertonie, Herzinsuffizienz, Schlaganfall, koronare Herzerkrankungen, Vorhofflimmern und somit letztendlich auch eine erhöhte Mortalität (Bonsignore et al., 2019).

Charakteristisch für die OSA ist der reduzierte oder ganz unterbrochene Luftstrom durch Nase und Mund aufgrund einer erhöhten Kollapsneigung der oberen Atemwege, der in einer Hypopnoe oder einer Apnoe resultiert. Daraufhin kommt es zu einer Abnahme der Sauerstoffsättigung und einer Zunahme des Kohlendioxidpartialdrucks im Blut. Anschließend tritt ein charakteristisches Arousal auf (Memon und Manganaro,

2020). Im wachen Zustand verhindert die Muskelaktivität den Kollaps der Atemwege. Während des Schlafens ist diese muskuläre Schienung jedoch reduziert bis inaktiv. Das Arousal weckt den Patienten und aktiviert so die öffnende Muskulatur wieder. Solche Anstrengungen in Form von wiederholten Weckreaktionen führen zu den typischen Symptomen einer OSA, wie einer übermäßigen Schläfrigkeit oder Tagesmüdigkeit (White, 1995). Störend lautes Schnarchen in Kombination mit Apnoen können in 94 % der Fälle spezifisch den sogenannten schlafbezogenen Atmungsstörungen (SBAS) zugeordnet werden. Moderate bis schwere Grade der OSA werden am effektivsten mittels „nasal continuous positive airway pressure“ (CPAP) therapiert, wobei den Patienten vor allem eine langfristige Umstellung, hin zu einem gesünderen Lebensstil, nahegelegt werden sollte. Ein wichtiger Faktor ist oft eine nachhaltige Gewichtsabnahme, da typischerweise ein BMI von über 30 kg/m² die OSA stark begünstigt (Memon und Manganaro, 2020).

Die Prävalenz erreicht in der Normalbevölkerung Werte von knapp 50 % bei Männern und 23,4 % bei Frauen (Heinzer et al., 2015). Die Zahl der nicht diagnostizierten OSA Fälle ist vor allem bei Frauen hoch. Der Goldstandard der Diagnostik ist die Polysomnographie (PSG) in einem Schlaflabor. Hierbei wird der Apnoe Hypopnoe Index (AHI), die Summe der nächtlichen Apnoen und Hypopnoen pro Schlafdauer bestimmt, welcher den Schweregrad der OSA definiert (Semelka, Wilson, Floyd, 2016). Eine Alternative für Patienten mit einer hohen Vortestwahrscheinlichkeit für eine moderate oder schwere OSA stellt die ambulant durchgeführte portable Polygraphie (PG) dar, welche weniger aufwändig und kostengünstiger als die PSG ist (Collop et al., 2007). Für die Schlafstudien unserer Studie wurde ebenfalls eine PG verwendet.

PECA im Kopf- und Halsbereich behindern als anatomische Engstellen den Luftstrom und können somit zur Obstruktion und Entstehung oder Förderung einer bestehenden OSA führen. Auch die Therapie der Karzinome sowie deren Folgen könnten eine OSA durch Veränderungen im Bereich der oberen Atemwege begünstigen, aber auch verbessern. Einige Studien beschreiben bereits den Zusammenhang zwischen OSA und KKHR, vieles bleibt jedoch noch ungeklärt. Die meisten Untersuchungen zu Schlafparametern oder Messungen der Lebensqualität fanden zudem retrospektiv, nach abgeschlossener Tumortherapie, statt. KKHR sowie deren Therapie und die OSA können unabhängig voneinander starke negative Einflüsse auf die Qualität sämtlicher Lebensbereiche eines Patienten nehmen und hätten in Kombination eventuell potenzierte Beeinträchtigungen zur Folge.

Ziel dieser Studie ist es, prospektiv Daten über Schlaf- und Lebensqualität ausgewählter Patienten mit diagnostiziertem KKHR zu erheben. Wichtig hierbei war vor allem die Daten vor Beginn der Tumorbehandlung zu erheben, sowie deren Entwicklung nach Therapieende zu dokumentieren. Außerdem ist interessant inwiefern die polygraphischen Befunde mit den Ergebnissen über Lebensqualität, basierend auf der Auswertung spezifischer Fragebögen, sowie dem Primärtumor an sich und dessen Outcome korrelieren.

Diese Erkenntnisse könnten dazu beitragen, dass durch regelmäßiges Screening und frühzeitige Diagnosestellung die OSA bereits ab Beginn der Tumordiagnose therapiert wird und dadurch bei diesen Patienten ein Aufschwung der allgemeinen Lebensqualität, der Tagesbefindlichkeit und sogar ein besseres Ansprechen auf die Tumorthherapie beobachtet werden könnte.

2 Literaturdiskussion

2.1 Stand der Wissenschaft – Obstruktive Schlafapnoe

2.1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) werden in folgende 5 Hauptgruppen aufgliedert, die zusätzlich in 18 Krankheitsbilder unterteilt werden: OSA, Zentrale Schlafapnoe (ZSA), schlafbezogene Hypoventilationen, schlafbezogene Hypoxie und isolierte Symptome und Normvarianten, zu denen Schnarchen und Katathrenie gehören. Alle sind charakterisiert durch das Auftreten von Apnoen und Hypopnoen mit oder ohne pharyngealer Obstruktion und Hypoventilation. Je nach vorliegender Art stören sie durch damit einhergehende Hypoxie, Hyperkapnie oder Azidose das normalerweise erholsame Schlafmuster des Patienten und führen über Folgeerkrankungen und Symptome wie Tagesschläfrigkeit mit vermehrter Unfallneigung, Cor pulmonale, Herzrhythmusstörungen, arterielle Hypertonie, Atherosklerose, Herzinfarkt, Herzinsuffizienz und Schlaganfall zu beeinträchtigter Lebensqualität und erhöhter Morbidität, beziehungsweise Mortalität. Zusätzlich wird durch unbehandelte SBAS und seine Folgen das Gesundheitswesen über eine Kostensteigerung vermehrt belastet, wohingegen deren effektive Therapie, gesundheitsökonomisch betrachtet, kosteneffizienter ausfallen würde. „Entsprechend der ICSD–3 [10] wird eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) dann diagnostiziert, wenn die Atmungsstörung durch keine andere Schlafstörung oder medizinische Erkrankung oder durch Medikamente oder andere Substanzen erklärbar ist und entweder ein $AHI > 15/h$ (Ereignis jeweils ≥ 10 s) Schlafzeit oder ein $AHI \geq 5/h$ Schlafzeit in Kombination mit einer typischen klinischen Symptomatik oder relevanten Komorbidität vorliegt.“ (Gerlach and Sanner, 2017). Es ist in der Tat geläufig, dass Patienten an mehr als nur einer SBAS gleichzeitig leiden (Shayeb et al., 2014).

Diese Atemereignisse sind das Resultat der kollabierenden Atemwege im Schlaf, die von milden Ereignissen ohne nennenswerte Folgen, bis hin zum vollständigen Verschluss des Luftstroms, einem Abfall der Oxygenierung und zahlreichen Weckreaktionen reichen (Cumpston und Chen, 2020).

In der vorliegenden Arbeit geht es vor allem um die OSA und inwiefern diese bei Patienten mit KKHR vorliegt, sowie die Auswirkungen beider Faktoren in Kombination auf die jeweilige allgemeine Lebensqualität.

2.1.2 Epidemiologie

Die OSA betrifft mittlerweile 50 % der Männer und 23,4 % der Frauen (Heinzer et al., 2015). Ergebnisse zur Prävalenz von OSA in den Studien sind sehr heterogen. Der Grund sind verschiedene Patientenkohorten, sowie die Grenzziehung der Schweregrade durch den AHI oder unterschiedliche Zusatzkriterien für eine OSA. Bei Patientengruppen, die gezielt aufgrund ihrer Schlafproblematik untersucht wurden, reicht die Prävalenz von 21 – 90 %. Diese Untersuchungen ziehen zur Diagnose der OSA neben dem AHI die objektive Bestimmung der Tagesmüdigkeit hinzu. In Studien, die eine OSA ab einem AHI von mindestens 5/h definieren, liegt die Prävalenz bei 9 – 17 %, wobei Männer höhere Werte erzielten. Für die Grenzziehung ab 15/h oder mehr liegen die Ergebnisse bei 6 %, ähnlich zu den Prävalenzen für die AHI Grenze von mindestens 5/h und dem Zusatz „Tagesmüdigkeit“ als Definitionskriterium (Myers, Mrkobada, Simel, 2013).

Unter den 1.522 Probanden der Wisconsin Sleep Cohort Study von 1988 – 1994 fand sich bei 9 % der Frauen und 24 % der Männer ein AHI von mindestens 5/h. Bei 4 % der Frauen und 9 % der Männer wurde ein AHI von mindestens 15/h mittels einer PSG diagnostiziert. Die Tendenz steigt aufgrund der stetig alternden Bevölkerung und vermehrter Obesitas, da Alter und Übergewicht klare Risikofaktoren für eine OSA sind. Das gilt auch für das männliche Geschlecht (Young, 2009).

2007 – 2010 wurden diese Ergebnisse jedoch auf 14 – 55 % in die Höhe korrigiert. Auch laut dieser Autoren sind die steigenden Zahlen adipöser Menschen mit zentraler Fettverteilung und zunehmenden Halsumfängen die Ursache (Salman et al., 2020). Im Rahmen der HypnoLaus Studie in der Schweiz wurden in einer bevölkerungsbasierten Studie die Daten einer PSG von 2121 Teilnehmern inkludiert und ergaben eine deutlich höhere Prävalenz. Der Grund hierfür könnten die mittlerweile genaueren Messmethoden sein. Die Messungen wurden im Eigenheim der Patienten durchgeführt. Knapp die Hälfte der Probanden waren Männer im Alter von durchschnittlich 57 Jahren. Der mittlere BMI lag bei 25,6 kg/m². Hypopnoen traten in der Auswertung der HypnoLaus Studie mit 75 % am häufigsten von allen respiratorischen Ereignissen auf. 19 % machte die OSA aus, 4 % waren zentrale Apnoen und 2 % gemischte Apnoen. Bei Frauen lag der mittlere AHI bei 6,9/h. 23,4 % von ihnen hatten mindestens eine moderate bis schwere OSA mit 15 Ereignissen pro Stunde oder mehr. Männer waren mit einem durchschnittlichen AHI von 14,9/h vertreten. Von ihnen hatten 49,7 % eine moderate bis schwere OSA. Der BMI unterschied sich nicht zwischen beiden Geschlechtern,

jedoch hatten Frauen einen geringeren Halsumfang und Taille-Hüft-Index. Insgesamt wurde in dieser Studie die bislang höchste Prävalenz, 72 % der Probanden mit einem $AHI \geq 5/h$, geschätzt. Auffällig war ein genereller Anstieg der SBAS ab einem Alter von 60 Jahren. Von diesem Zeitpunkt an glichen sich die Unterschiede in der Häufigkeit der SBAS zwischen Männern und Frauen wieder an, was auf die Menopause zurückzuführen ist und den hormonellen Status als beeinflussenden Faktor für OSA aufzeigt. Allgemein konnte man eine begünstigende Wirkung von Alter, dem männlichen Geschlecht, der Menopause bei Frauen, Übergewicht, einem großen Halsumfang und dem Faktor Schnarchen auf die Entstehung einer SBAS feststellen. Erhöhte Tagesmüdigkeit jedoch trat nicht vermehrt auf. Nur 10 % der Teilnehmer erzielten einen ESS Score von über 10 und der durchschnittliche PSQI Score lag bei 4. Bei der Patientengruppe mit einem AHI über 20,6/h traten vor allem Komorbiditäten wie Hypertonie, Diabetes, dem metabolischen Syndrom und Depressionen auf. Die Autoren fordern angesichts der hohen Prävalenz und den immensen Folgeschäden für die Gesundheit eine erhöhte Sensibilität für SBAS (Heinzer et al., 2015). Auch andere Autoren fanden bereits einen Zusammenhang zwischen vermehrtem Auftreten von Hypertonie bei Patienten mit OSA. Basierend auf dem Schweregrad der OSA beim Ersttermin wurde die Wahrscheinlichkeit ermittelt, nach 4 und 8 Jahren daraufhin eine Hypertonie zu entwickeln. Hier war sogar bei Teilnehmern mit weniger als 5 respiratorischen Ereignissen pro Stunde die Chance einer Hypertonie im Follow-Up nach 4 Jahren um 42 % erhöht. Patienten mit milder, beziehungsweise moderater OSA hatten eine zweifach, beziehungsweise dreifach erhöhte Wahrscheinlichkeit (Peppard et al., 2000).

46 % einer Kohorte aus 1.208 Probanden einer deutschen Studie zur Untersuchung der OSA Prävalenz wiesen einen $AHI \geq 5/h$ auf. In 21 % der Fälle lag der AHI bei $\geq 15/h$. Die Kombination aus einem $AHI \geq 5/h$ und einem ESS Score von > 10 wurde bei 6 % der Patienten diagnostiziert. Fast die Hälfte dieser Kohorte litt demnach mindestens an einer leichten Form der OSA. Männer waren auch hier deutlich mehr betroffen als Frauen. Neben dem Geschlecht hatten das Alter, der BMI, der Taille-Hüft-Index, Schnarchen, Alkoholkonsum bei Frauen und kardiovaskuläre Erkrankungen eine positive Assoziation mit dem Auftreten von OSA. Tagesmüdigkeit spielte auch hier wiederum keine Rolle. Das häufigste respiratorische Ergebnis war in dieser Studie mit 71 % die Apnoe. Es gibt viele Studien wie diese, die einen Aufwärtstrend der OSA verzeichnen, jedoch ist der Vergleich zwischen Studien zur Prävalenz schwierig. Abhängig von den verschiedenen Studiendesigns werden oftmals sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt, die kaum vergleichbar sind. Hierbei spielen die Patientenkohorte,

vor allem deren Alter, eine Rolle. Außerdem machen die angewandten Methoden zur Diagnosestellung einen Unterschied, wie die Verwendung der ambulanten PG zu Hause oder einer PSG im schlafmedizinischen Labor, sowie die verwendeten Definitionen für den Schweregrad der OSA (Fietze et al., 2019).

2.1.3 Pathogenese

OSA wird bestimmt durch phasenweise vollständige oder nur unvollständige Obstruktion der oberen Atemwege bei gleichzeitiger thorakoabdominaler Atemanstrengung. Hierbei kommt es also durch einen Verschluss der anatomischen Strukturen zu einer Unterbrechung des Atemflusses, was einen nächtlichen Stressfaktor für den Körper bedeutet. Neben zusätzlichen Störungen des vegetativen Nervensystems durch die übermäßige Aktivität des Sympathikus, sichtbar in der Ableitung des Elektroenzephalogramms (EEG) und den eben genannten Faktoren, stellen die regelmäßigen Weckreaktion in der Nacht eine erhöhte Belastung für das Herz-Kreislaufsystem dar. Zudem konnte OSA als Ursache für eine erhöhte Ausschüttung von systemischen Entzündungsmediatoren ausgemacht werden, wie dem Interleukin-6 Rezeptor sowie von Enzymen wie der Plasminogen-Aktivator-Inhibitor Typ 1 welcher die Fibrinolyse hemmt. Oxidativer Stress durch den ständigen Sauerstoffmangel führt während der intermittierenden Hypoxien zu Atherosklerose und einem erhöhten kardiovaskulären Erkrankungsrisiko. Hinzu kommen Risikofaktoren wie endotheliale Dysfunktion, Insulinresistenz und Störungen des Fettstoffwechsels. Langfristig kann es zu Umbauprozessen in den Herzvorhöfen und Herzkammern kommen, welche die kardiale elektrische Erregungsleitung stören und die Patienten somit anfälliger für Herzrhythmusstörungen und den plötzlichen Herztod machen. Insbesondere das Vorhofflimmern teilt sich einige Risikofaktoren mit der Schlafapnoe, wie beispielsweise Fettleibigkeit und erhöhtes Alter (Mehra, 2019).

Jährlich sind 30 % der Todesursachen weltweit auf Herz-Kreislaufkrankungen zurückzuführen (Gonzaga, Bertolami A., Bertolami M., 2015). Die OSA ist mit einigen dieser Komorbiditäten stark assoziiert und tritt in 43 – 91 % bei Patienten mit Schlaganfällen auf, sowie bei 30 – 83 % der Patienten mit Hypertonie. Auch Vorhofflimmern, Herzversagen und Nierenerkrankungen sind häufig von OSA begleitete Herz-Kreislaufkrankungen (Floras, 2018). SBAS gehen mit einer Vielzahl von gesundheitlichen

Risikofaktoren einher wie Hypertonie, Schlaganfall, Herzversagen, Diabetes, Autounfälle oder Depressionen. Die Ursache liegt in der enormen Belastung des Kreislaufs durch das wiederholte Kollabieren der oberen Atemwege in der Nacht, die Erstickungsanfälle, extreme Blutdruckschwankungen und eine erhöhte Aktivität des Sympathikus nach sich ziehen. Der Schlaf wird fragmentiert und erfüllt den Zweck der Erholung und Regeneration nicht mehr ausreichend (Heinzer et al., 2015).

Eine spezielle Form der SBAS ist die ZSA, wobei der Luftstrom hier nicht durch eine Obstruktion der Atemwege behindert wird. Mangels eines fehlenden Atemimpulses seitens des Zentralnervensystems kommt es erst gar nicht zur Aktivierung der Atemmuskulatur und somit bleiben auch die thorakalen Atemanstrengungen während der Vorfälle aus. Das kann durch Opiode oder sekundär durch internistische oder neuromuskuläre Erkrankungen verursacht werden. In 21 – 37 % der Fälle wird eine ZSA mit Cheyne-Stokes-Atmung diagnostiziert. Für das Crescendo-Decrescendo-Atmungsschema im Schlaf ist eine übersteigerte Chemosensitivität für Kohlendioxid charakteristisch, weshalb der Atemtrieb erst wiedereinsetzt, wenn die Kohlendioxidkonzentration weit abgeflacht ist. Der Patient leidet meist an Herzinsuffizienz, chronischer Niereninsuffizienz oder den frühen Folgen eines Schlaganfalls (Gerlach and Sanner, 2017). Auch das Schlafstadium spielt eine Rolle, da die ZSA meist im Non Rapid Eye Movement Schlaf auftritt. Vor allem während dieser Phase ist der Patient durch kurzzeitige Hypokapnien für einen reduzierten Atemtrieb anfällig. Die alveoläre Hypoventilation durch einen fehlenden nächtlichen Atemtrieb oder der Zustand der Hypokapnie nach einer Hyperventilation für mindestens eine Minute können die Ursache für eine ZSA sein. Letztere ist der gängigere Mechanismus für die Entstehung einer ZSA bei Patienten mit Herzproblemen. Durch das kaskadenartige Zusammenspiel aus abwechselnden Apnoen, Hypopnoen und Hyperpnoen wird die ZSA nicht als eigenständiges Ereignis für sich betrachtet und tritt in den meisten Fällen in Kombination mit obstruktiven und gemischten Apnoen auf (Badr, Dingell, Javaheri, 2009).

Zeichnet die PG oder die PSG für mindestens 5 Minuten eine Sauerstoffsättigung von maximal 88 % auf bezeichnet man dies als schlafbezogene Hypoxie, welche als Begleiterscheinung einer internistischen oder neurologischen Grunderkrankung auftritt. Weitere SBAS sind die schlafbezogenen Hypoventilationen, die in 6 Unterkategorien aufgeteilt werden. Dazu gehört zum Beispiel das Obesitas-Hypoventilations-Syndrom (Gerlach and Sanner, 2017).

Die Entstehung des OSAS ist noch nicht abschließend geklärt. Pathophysiologisch spielt vor allem der anatomische Faktor eine entscheidende Rolle. Insgesamt lassen sich 4 Phänotypen ausmachen, die für die Pathogenese ausschlaggebend sind. Die anatomische Beeinträchtigung der oberen Atemwege haben alle Patienten in unterschiedlicher Ausprägung gemein. Für diese „impaired upper airway anatomy“ konnte vor allem ein, im Vergleich zu nicht von OSAS Betroffenen, verkleinerter Querschnitt des Pharynx und eine erhöhte Kollapsneigung des Weichgewebes als Ursache ausgemacht werden. Diese Verengung wird bedingt durch Ablagerungen von Fettgewebe an Pharynx, Nacken und der Rachenmuskulatur als Folge einer Adipositas. Vor allem aber scheint die Zunge als Ort der vermehrten Fettablagerung von großer Bedeutung zu sein. Auch Fett im Bereich des Bauches sorgt vor allem in Liegeposition für eine erhöhte Kollapsneigung der oberen Atemwege. Für diese Art von Fettansammlungen im Zentrum des Körpers sind eher Männer als Frauen prädestiniert, was eine Erklärung für die vorwiegend männlichen OSAS Erkrankten sein könnte. Des Weiteren nehmen die Größe von Ober- und Unterkiefer, die Länge der Atemwege, die Lage des Zungenbeins und die Viskoelastizität des pharyngealen Gewebes Einfluss auf die Neigung zu Obstruktionen. Jedoch ist die Anatomie als alleiniger Erklärungsansatz für die Pathophysiologie der OSAS nicht ausreichend, andernfalls könnte man Obstruktionen auch im Wachzustand beobachten. Es besteht zwar ein Zusammenhang zwischen der Kollapsneigung des Pharynx und dem Schweregrad der OSAS, jedoch ist die Streuung dieser Werte zu groß, um nicht auch andere Einflüsse mit in Betracht ziehen zu müssen. Die 3 „nichtanatomischen“ Faktoren nehmen bei jedem Patienten unterschiedlich starken Einfluss auf das Krankheitsbild und sind in 70 % der Fälle mit den anatomischen Problemen kombiniert. Hierzu zählen einerseits die Pharynxdilatoren wie der M. genioglossus oder der M. tensor veli palatini, die die adäquate neuronale Ansteuerung erfahren, andererseits muss auf die neuronale Ansteuerung auch eine angemessene und effektive Reaktion erfolgen. Bei mindestens einem Drittel die von OSA betroffenen sind, lässt sich eine verminderte Reaktivität des M. genioglossus feststellen. Zuletzt weisen genauso viele Patienten eine Überempfindlichkeit auf bereits geringe Veränderungen der CO₂-Werte während des Schlafs auf. Das nennt man einen sogenannten „high loop gain“, der in einer überschießenden Reaktion des Atemantriebs und letztendlich in Obstruktionen resultiert (Heiser und Eckert, 2019).

2.1.4 Anamnese

Anamnestisch spielen das männliche Geschlecht, die Menopause bei Frauen und bereits fortgeschrittenes Alter eine Rolle. Die Leitsymptome Schnarchen und Tagesmüdigkeit sind relativ unspezifisch. Aus diesem Grund sind Hinweise über nächtliche Atemaussetzer von einem Bettnachbarn oft sehr hilfreich (Rundo, 2019). Im *Annals of Internal Medicine* berichtet Patel (2019), dass Patienten selten unaufgefordert über ihre etwaig vorhandenen Schlafproblematiken berichten. Das, kombiniert mit eher unspezifischen Symptomen, erklärt die hohe Dunkelziffer der unentdeckten OSAS Betroffenen. Kapur et al berichten von nur einem aus 50 Patienten mit Symptomen für eine OSA, der letztendlich diagnostiziert und behandelt wird (Kapur et al, 2002). Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) empfiehlt daher mittlerweile das Screening nach OSA in die allgemeine Anamnese zu integrieren. Alle Erwachsenen sollten nach der Zufriedenheit mit ihrem Schlaf befragt werden oder Auffälligkeiten wie Tagesmüdigkeit angeben. Liegen zusätzlich noch Risikofaktoren für OSA vor, sollten weitere Diagnostikschritte eingeleitet werden. Dazu gehört vor allem die Obesitas. 2005 wurden die Daten der Wisconsin Sleep Cohort Study von 1988 neu analysiert. Dabei zeigte sich, dass ein $AHI \geq 5/h$ bei der untersuchten Kohorte in 41 % der Fälle auf Übergewicht zurückzuführen ist. Dasselbe galt für 58 % der Patienten, die eine moderate bis schwere OSA hatten, sprich einen AHI von mindestens 15/h (Young, Peppard, Taheri, 2005). Bei einer Gewichtszunahme um 10 % lässt sich eine Erhöhung des AHI um 32 % voraussagen. Das Risiko eine moderate bis schwere OSA zu entwickeln, erhöht sich in diesem Fall um das 6-fache. Ein Gewichtsverlust von 10 % hingegen soll eine Reduktion des AHI um 26 % bewirken (Peppard, 2000). Neben einem BMI von 35 kg/m^2 gibt es noch weitere Risikofaktoren. Dazu gehören die Retrognathie, eine behandlungsresistente Hypertonie, angeborene Herzfehler, Vorhofflimmern, Diabetes Typ 2, das polyzystische Ovarialsyndrom, Akromegalie und das Down-Syndrom. Fälle von OSA in der familiären Anamnese sind ebenfalls zu beachten. Auch Menschen, die berufsbedingt Busse oder Lastkraftwagen bedienen, sollten auf eine OSA untersucht werden, da sie durch Anfälle von Sekundenschlaf während des Fahrens regelmäßig eine Gefahr darstellen könnten. Ostasiaten haben aufgrund ihrer anatomisch anders gebauten Gesichtsknochen schon bei niedrigeren BMI Werten ein erhöhtes Risiko eine OSA zu entwickeln. Wichtig für die abschließende Diagnose sind hauptsächlich sehr unspezifische Symptome. Im Review von Myers, Mrkobrada und Simel wird Schnarchen als sehr üblich bei OSA Patienten beschrieben.

Es ist aber allein nicht geeignet, um eine abschließende Diagnose zu stellen. Das nach Luft ringen und Erstickungsanfälle in der Nacht sind hingegen sehr typisch für die OSA (Myers, Mrkobrada, Simel, 2013). Morgendliche Kopfschmerzen, häufiges nächtliches Erwachen, Konzentrationsstörungen, Nykturie, Depressionen oder reduzierte Libido können außerdem Symptome für eine OSA sein. Vor allem bei Frauen macht sich die Schlafstörung durch Schlaflosigkeit, Müdigkeit und Einschlafproblemen nach nächtlichem Erwachen bemerkbar. Symptomlose Verläufe können durch gründliches Screening der oben genannten Risikofaktoren trotzdem erkannt und behandelt werden. Differentialdiagnostisch kommen Insomnie, chronischer Schlafentzug und zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmusstörungen infrage, welche durch ebenso unspezifische Symptome charakterisiert werden. Die klinische Untersuchung sollte sich vor allem auf Hinweise für verengte obere Atemwege beziehen. Dazu gehört ein Halsumfang von mehr als 40 cm bei Frauen und 43 cm bei Männern, sowie ein Ergebnis von 3 oder 4 beim Mallampatai Test, Makroglossie, Tonsillenhypertrophie, eine vergrößerte oder verlängerte Uvula, ein hoher, enger Gaumen, Retrognathie oder nasale Obstruktionen (Patel, 2019).

Weiterhin wurden Fragebögen entwickelt, die als Screeninginstrumente für die OSA Diagnose dienen können. Hierzu gehören unter anderem die in dieser Arbeit verwendete Epworth Sleepiness Scale (ESS), welche zur Einstufung der Tagesmüdigkeit und der Einschlafneigung in alltäglichen Situationen geeignet ist. Dieser Fragebogen ist sehr spezifisch auf das Symptom Tagesmüdigkeit ausgelegt, hat aber eine eher geringe Sensitivität für die OSA. Zudem kann der Therapieverlauf einer Schlafstörung mit diesem Fragebogen dokumentiert werden. Hierbei soll der Patient angeben wie hoch die Wahrscheinlichkeit ist, in den 8 abgefragten Umständen einzuschlafen, beispielsweise beim Fernsehen oder Autofahren. Die Autoren beschreiben in ihrem Artikel außerdem zwei weitere geläufige Fragebögen, die in dieser Arbeit jedoch nicht verwendet werden. Gemeint ist der Berliner Fragebogen, welcher eine Risikobeurteilung bei der Erstbehandlung erlaubt und eine hohe Sensitivität erreicht. Der Patient beantwortet 11 Ankreuzfragen, welche in 3 Kategorien unterteilt sind und beurteilt somit Schnarchen, Apnoen, Gewichtszunahme, Leistungsfähigkeit, Müdigkeit und Hypertonie. Am Ende ergibt sich ein Punktwert, welcher die Einteilung in eine Risikogruppe erlaubt. Der andere Fragebogen wird vor allem zum OSA Screening vor einer Operation verwendet und wird als STOP Bang Fragebogen bezeichnet. Dieser umfasst 8 Fragen zu Schnarchen, Müdigkeit, Apnoen, Hypertonie, BMI, Alter, Halsumfang und Geschlecht,

welche im Englischen das Akronym STOP Bang ergeben. Auch hier errechnet sich ein Score zur Risikobeurteilung, welcher eine noch bessere Sensitivität als der Berliner Fragebogen vorweisen kann (Gottlieb und Punjabi, 2020). Des Weiteren wird der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) benutzt, welcher die Schlafqualität der Patienten beurteilen soll, um zwischen „guten“ und „schlechten“ Schläfern unterscheiden zu können. Hierfür bewertet der Proband 19 Fragen, die eine Eigenbewertung zu seiner Schlafqualität, das Ein- und Durchschlafen, Schlafeffizienz, Schlafmittel und Tagesmüdigkeit fordern. Zusätzliche 5 Fragen sollen vom Bettpartner, sofern existent, beantwortet werden. Der Test zeichnet sich durch seine gute Verlässlichkeit und hohe Spezifität sowie Sensitivität aus und ist in nur 5 bis 10 Minuten beendet. (Mah et al., 2018). Ebenfalls kurz und schnell auszufüllen ist der Insomnia Severity Index (ISI). Er umfasst 8 Fragen zur subjektiven Selbsteinschätzung einer Insomnie. Dazu gehören Probleme mit dem Ein- und Durchschlafen, sowie das Ausmaß der Auswirkungen einer potenziellen Schlafstörung auf den Patienten (Bastien, Vallières, Morin, 2001).

2.1.5 Diagnostik

Zunächst sollte die oben beschriebene Anamnese erfolgen und neben den anamnestischen Risikofaktoren bei der weiterführenden Diagnostik ein besonderes Augenmerk auf wichtige körperliche Untersuchungsbefunde gerichtet werden, die eine OSA begünstigen könnten. Dazu gehören Übergewicht und Halsumfänge größer als 40 cm. Zudem können anatomische Gegebenheiten wie eine schiefe Nasenscheidewand, eine Mikrogenie, eine zu große Zunge oder Tonsillen die Atemwege einengen und somit den Luftstrom behindern (Rundo, 2019).

Goldstandard der apparativen Diagnostik ist die Durchführung einer PSG im Schlaflabor. Der Patient wird für ein oder zwei Nächte in einem Schlaflabor überwacht. Anschließend bekommt er ein ausführliches Schlafprofil, welches über die Aufzeichnung physiologischer Signale im Schlaf Aussagen zur Differentialdiagnose der SBAS erlaubt. Hierzu gehören ein Schlaf-EEG zur Messung der Gehirnaktivität, die Elektrookulographie (EOG) um Augenbewegungen aufzuzeichnen, die Elektromyographie (EMG), welche Aktionsströme der Muskulatur darstellt und ein Elektrokardiogramm (EKG) zur Überwachung des Herzmuskels. Zusätzlich wird der Atemfluss mit Staudruckbrille oder Thermistor und somit die Atemanstrengungen gemessen. Schnarchgeräusche werden aufgezeichnet, sowie die Sauerstoffsättigung im Blut und die

Körperlage des Patienten. Eine Videoaufzeichnung erlaubt die visuelle Beurteilung der nächtlichen Bewegungsstörungen und den Ausschluss einer Epilepsieform.

Die PG stellt eine portable Variante zur Bestimmung schlafmedizinischer Parameter dar, welche der Patient nach erfolgter Einweisung ambulant im Eigenheim durchführen kann. Es werden mindestens der Atemfluss, Atemanstrengung, Sauerstoffsättigung, Puls und Körperlage bestimmt und nach den Regeln der PSG grafisch ausgewertet und korrigiert. Allerdings ist es hierbei im Gegensatz zur PSG weniger gut möglich, den Schweregrad bzw. den Ausschluss einer SBAS festzulegen, sowie eventuelle Differentialdiagnosen zu stellen. Durch das Fehlen des EEG kann keine Schlafstadieneinteilung erfolgen. Auch die Wahrscheinlichkeit falsch positive Ergebnisse zu erhalten, ist erhöht. Zur Voreinschätzung der Diagnose und des Schweregrades der SBAS ist die PG vor allem bei hoher Prätestwahrscheinlichkeit indiziert, sowie für Verlaufs- und Therapiekontrollen. Bestehen Unklarheiten hinsichtlich des Schweregrades oder Differentialdiagnosen sollte weiterführend eine PSG veranlasst werden.

Die PSG in einem Schlaflabor mit mindestens 7 Datenkanälen, in Anwesenheit eines Spezialisten, gehört zu den Level 1 Schlafstudien. Die Wartezeit hierfür ist aufgrund der erhöhten Nachfrage und wenigen Standorten mittlerweile sehr hoch. Bei Level 2 Schlafstudien besteht der Unterschied lediglich darin, dass kein Spezialist anwesend ist. Die tragbaren Geräte für die Durchführung der PG zu Hause mit mindestens 3 Kanälen zur Datenerfassung sind häufig verwendete Schlafstudien des Level 3. Level 4 bedeutet, dass die tragbaren Geräte nur 1 bis 2 Datenkanäle erfassen (Shayeb et al., 2014).

Für die Diagnose der OSA und deren Schweregrad sind verschiedene Indizes wichtig, die eine PSG oder PG hervorbringen. Der Schweregrad der OSA wird somit objektiv messbar. Der Apnoeindex (AI) und der Hypopnoeindex (HI) beschreiben die Anzahl der Apnoen, beziehungsweise der Hypopnoen pro Schlafstunde. Der AHI summiert die Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf und legt je nach Anzahl den Schweregrad der OSA fest. Während einer Apnoe ist der Luftstrom für mindestens 10 Sekunden unterbrochen. Eine Hypopnoe ist entweder eine Reduktion des Luftstroms um mindestens 30 % für 10 Sekunden oder mehr, begleitet von einem mindestens 4%igen Abfall der Sauerstoffsättigung, oder eine mindestens 10 Sekunden andauernde Reduktion des Luftstroms um mindestens 50 %, begleitet von einer Reduktion der

Sauerstoffsättigung um mindestens 3 % oder einem Arousal. Der AHI wird auch „respiratory disturbance index“ (RDI) genannt. Allerdings zählen zum RDI, neben Apnoen und Hypopnoen, auch sogenannte „respiratory effort related–arousal“ (RERA) dazu (Cumpston und Chen, 2020). In der PSG macht sich beispielsweise ein vollständiger Verschluss der Atemwege durch eine Nulllinie im Atemfluss bemerkbar, sowie durch Entsättigungen bei gleichzeitig krankhaften intrathorakalen Druckschwankungen (Mehra, 2019).

Um die diagnostische Genauigkeit von Level 3 Schlafstudien und Level 1 Schlafstudien zu vergleichen, verfassten Shayeb et al. (2014) ein Review aus 59 einbezogenen Studien, deren Patienten eine hohe Prätestwahrscheinlichkeit für eine OSA hatten. Auch diese Autoren konnten bestätigen, dass für dieses Patientenkontinuum die Level 3 PG zu Diagnosezwecken gut geeignet sei (Shayeb et al., 2014). Im Review von Gottlieb und Punjabi wird auf die vermehrte Verwendung von PG als Diagnosemittel hingewiesen. Die PG verursacht geringere Kosten als die PSG und ist weniger aufwändig durchzuführen. Die Sensitivität und Spezifität sind mit 79 % sehr hoch. Dennoch sollten sich Risikopatienten mit negativem PG Befund einer PSG unterziehen, um falsch negative Ergebnisse zu verhindern (Gottlieb und Punjabi, 2020). Bei der PG fällt der AHI eher zu niedrig aus und es können keine Hypopnoen mit Arousal erkannt werden, die keine Entsättigung verursachen, wie Corral et al. (2017) beschreiben. Bei Patienten mit Verdacht auf eine OSA sollte demnach eine PG veranlasst werden und die PSG bei Unklarheiten oder dem Rest der Patienten vorbehalten sein (Corral et al., 2017).

Mittels eines Fernröntgenbildes (FRS) könnte zudem der Zungengrund-Rachenhinterwand-Abstand abgeschätzt werden und liefert bei unter 10 mm Hinweise auf verengte Atemwege (Gerlach and Sanner, 2017).

2.1.6 Therapie

Für die Standardtherapie der OSA wird das Prinzip des „positive airway pressure“ (PAP) herangezogen. Eine Maschine erzeugt einen positiven Druck, der über eine Maske die Luftwege wie eine Schiene stabilisiert und offenhält. Negative Druckverhältnisse, aus denen der oropharyngeale Kollaps während einer Inspiration resultiert, werden somit überwunden. Hirshkowitz (2015) beschreibt die drei verschiedenen Versionen für die PAP Therapie und deren Anwendungsbereiche wie im Folgenden erläutert – „continuous positive airway pressure“ (CPAP), „autotitrating positive airway

pressure“ (APAP) und „bilevel positive airway pressure“ (BPAP). Am häufigsten eingesetzt wird die Therapie mit CPAP. Diese Maschinen erzeugen einen kontinuierlichen Luftstrom von 20 bis 60 L/Minute, aus dem wiederum ein ebenfalls kontinuierlicher Druck auf die Atemwege während der Expiration und Inspiration von 4 bis 20 cmH₂O resultiert. Der Wendepunkt vom Ausatmen zum Einatmen und umgekehrt kann durch diese kurzzeitig veränderten Druckverhältnisse beim Patienten Unbehagen auslösen. Deshalb können mittlerweile viele Geräte ihren Luftstrom dementsprechend kurzzeitig verändern. Sofern der ausgeübte Druck optimal titriert wurde, kann sich die nächtliche Atmung drastisch zum Positiven verändern bis normalisieren. Schlafstadien, wie der REM Schlaf oder Tiefschlaf, können sich unter CPAP Therapie erholen und der Patient wacht ungewohnt erholt aus dem Schlaf auf. Trotz allem ist es möglich, dass das Tragen einer Maske vom Patienten nicht toleriert wird. Auch klaustrophobische Reaktionen können auftreten. Somit wird der Schlaf entgegen allen Absichten bedeutend beeinträchtigt. Auch Pavwoski und Shelgikar beschreiben 2017 unerwünschte Begleiterscheinung während des Tragens einer CPAP Maske. Mangelnder Tragekomfort, soziale Umstände, Reizungen oder Austrocknung der Schleimhäute von Nasen und Rachen, sowie Verstopfungen der Nase oder Irritationen der Augen durch ausströmende Luft können die Compliance beeinträchtigen. Nichtsdestotrotz gilt CPAP als der Goldstandard der OSA Therapie. Bevor eine andere Option in Betracht gezogen wird, sollten vorher unbedingt alle Möglichkeiten der Anpassung wie Druckveränderungen oder Befeuchtung ausgeschöpft werden, um die CPAP Therapie wiederaufnehmen zu können (Pavwoski und Shelgikar, 2017).

Eine weitere Option sind die APAP Geräte, die laut der S3-Leitlinie zu Schlafbezogenen Atmungsstörungen, bei der OSA Therapie mit den CPAP Apparaturen gleichzustellen sind. ZSA und nächtliche Hypoventilationen stellen für APAP jedoch eine Kontraindikation dar (Gerlach und Sanner, 2017). Der Druck auf die Atemwege wird durch diese Geräte stetig und automatisch angepasst. Beeinträchtigungen des Atemflusses, Vibrationen durch Schnarchen und Widerstände werden erkannt und idealerweise vor Entstehung der Obstruktion durch den daran angepassten Luftstrom verhindert. Bilevel PAP Geräte reagieren im „spontaneous mode“ unterstützend auf die Druckschwankungen des Patienten während des Ein- und Ausatmens. Im „timed mode“ reduziert die Maschine den Druck während der Expiration und erhöht ihn entsprechend während der Inspiration nach voreingestellten Werten. Das kommt Patienten zugute, denen das Atmen gegen einen konstanten Druck Probleme bereitet. Die Geräte

können zur noninvasiven künstlichen Beatmung bei einem drohendem Atemstillstand genutzt werden. Hierfür gefährdet sind Patienten mit COPD, akutem Lungenversagen oder neuromuskulären Krankheiten. Vor allem eine ZSA, die nicht auf CPAP anspricht, wird mit bilevel PAP therapiert (Hirshkowitz, 2015). Die Therapie mit CPAP ist allerdings bei 50 % der Patienten, die an einer ZSA und einem Herzfehler leiden, erfolgversprechend. Sie verhindert im Voraus die Verengung des Pharynx und somit die überschießende Atemreaktion. Für das Ansprechen auf CPAP müssen zentrale und obstruktive Apnoen jedoch gleichzeitig vorkommen und zudem in der PSG erst einmal voneinander unterschieden und diagnostiziert werden, was oft Schwierigkeiten bereiten kann. Bilevel PAP ist indiziert bei der ZSA, die durch eine schlafbezogene alveoläre Hypoventilation ausgelöst wird. Oft wird dies durch Krankheiten ausgelöst, die eine Hyperkapnie verursachen, wie das Post-Polio-Syndrom oder die Amyotrophe Lateralsklerose. Diesen Patienten fehlt während des Schlafens der im Wachzustand noch vorhandene Atemtrieb, der die Hypoventilation und sekundär die ZSA auslöst (Badr, Dingell, Javaheri, 2009).

Neben dem Goldstandard „PAP“, beschreiben Deacon et al. (2016) weitere Therapieansätze, die ebenfalls auf die Anatomie des Patienten abzielen. Eine deutlich invasivere und irreversible Methode ist die operative Vergrößerung des Lumens der oberen Atemwege. Dies kann eine Tonsillektomie, die Radiofrequenzablation des Zungengrundes oder des Gaumens oder eine Unterkieferumstellungsosteotomie sein, wobei der Unterkiefer hierbei protrudiert wird. Die Wirksamkeit eines solchen Eingriffs ist jedoch schwer vorauszusagen (Deacon et al., 2016). Mehra und Wolford gaben 2000 einen Überblick über operative Techniken zur Therapie von OSA. Bei der Uvulopalatopharyngoplastik (UPPP) werden durch Exzision überschüssiger Schleimhaut der Uvula, des weichen Gaumens und der Pharynxschleimhaut das Lumen der Atemwege vergrößert. In 90 % der Fälle kann gewöhnliches Schnarchen somit verbessert werden. Hinsichtlich einer Verbesserung oder Beseitigung der OSA reichen die Erfolgswerte von 41 – 66 %, die sich durch Bildung von Narbengewebe postoperativ jedoch verschlechtern können. Für eine OSA anatomisch bedeutsame Bereiche, wie der Zungengrund oder die Nasenhöhle, werden bei dieser Operation außer Acht gelassen und können somit zu Misserfolgen führen. Die Laser-assistierte Uvuloplastik kann in 80 – 85 % einen positiven Effekt auf das Schnarchen der Patienten haben und ambulant unter Lokalanästhesie durchgeführt werden. Bei OSA hingegen erzielt sie nur geringe Therapieerfolge von 27 % und kann den Befund sogar postoperativ verschlechtern. Eine Nasenoperation wäre im Falle einer nasalen Obstruktion indiziert. Sie ist

jedoch allein nicht ausreichend, um eine OSA zu therapieren und wird, wenn überhaupt, in Kombination mit anderen operativen Maßnahmen durchgeführt. Die effektivste operative Methode, um eine OSA zu eliminieren, ist die maxillomandibuläre Umstellungsosteotomie. Durch den Vorschub von Maxilla und Mandibula wird das Lumen des Oropharynx vergrößert und die Muskulatur und Sehnen gestrafft. Neben den Vorteilen für die OSA Therapie können dabei auch okklusale und faziale Defizite korrigiert werden. Die geläufigsten Verfahren sind die Le Fort I Osteotomie der Maxilla und die bilaterale sagittale Spaltung des aufsteigenden Unterkieferastes (Mehra und Wolford, 2000). Eine weniger invasive Methode ist die Protrusion des M. genioglossus durch eine operative Vorverlagerung des Ansatzes am Os hyoideum und des Ursprungs an der Spina mentalis. Ziel ist immer die Vorverlagerung der Mandibula und des Os hyoideum, wodurch die Pharynxmuskulatur und der Zungengrund ebenfalls vorverlagert und somit die Atemwege geöffnet werden. Die Studie von Riley et al. (1993) unterteilte sich in zwei Phasen, wobei die OSA in der ersten Phase durch eine UPPP oder die Protrusion des M. genioglossus, in den meisten Fällen aber durch eine Kombination dieser Operationen therapiert wurde. Bei Misserfolg unterzogen sich die Patienten in der zweiten Phase einer operativen maxillomandibulären Vorverlagerung. Die Studie beschreibt eine gesamte Erfolgsquote von 76,5 %. Von den 239 Patienten wurden 61 % bereits in Phase 1 erfolgreich therapiert, wobei die Mehrheit der Patienten mit einem Misserfolg in der ersten Phase an einer schweren OSA und *Obesitas litt.* 24 der 91 Patienten, die in Phase 2 aufgenommen wurden, erhielten die operative Umstellungsosteotomie. Hier lag die Erfolgsquote bei 97 % (Riley et al., 1993).

Wesentlich bessere Compliance als CPAP oder Operationen erfahren Unterkieferprotrusionsschienen (UPS), welche den Unterkiefer im Schlaf in einer vorgeschobenen Position halten und somit die oberen Atemwege öffnen. Zusätzlich kann es zu Beschwerden wie Schmerzen im Kiefer und an den Zähnen kommen, Hypersalivation oder einem trockenen Mund. Langfristig sind leichte Veränderungen der Zahnstellung oder des Gesichts möglich (Deacon et al., 2016). Im Review von Schmidt-Nawara et al. (1995) wird die Verbesserung der UPS hinsichtlich des Schnarchens bei einem Großteil der Patienten beschrieben. In den untersuchten 20 Publikationen zum Thema orale Geräte für die Verwendung bei OSA konnte eine durchschnittliche Reduktion des AHI um 56 % verzeichnet werden. 51 % der Patienten verringerten ihren AHI auf unter 10/h. Bei 39 % mit einem initialen AHI von über 20/h wurde trotz Therapie keine Verbesserung erzielt. 13 % erfuhren sogar eine Verschlechterung ihres Befundes. Für Patienten, die schnarchen oder an moderater OSA leiden und die CPAP Behandlung

nicht tolerieren, wären orale Geräte eine gute Alternative. Die Autoren konnten eine Bandbreite der Compliance von 52 – 100 % feststellen (Schmidt-Nowara et al., 1995).

Bei der Hälfte der Patienten ist der AHI größer als 5/h und löst zusätzlich beim Schlafen in Rückenlage mindestens doppelt so viele Ereignisse als in anderen Lagepositionen aus. Die Schwerkraft und Reduktion des Lungenvolumens in dieser Position spielen eine große Rolle bei der Pathophysiologie. Dieses Phänomen wird als lageabhängige Schlafapnoe bezeichnet. In diesem Review wurde eine Prävalenz dieser Art von OSA von 50 – 60 % herausgearbeitet. Um das Liegen in Rückenlage zu vermeiden, wird zum Beispiel ein Tennisball in den Rückenpart eines Kleidungsstückes eingenäht, damit das Liegen auf dem Rücken zu unbequem wird. Auch Rucksäcke und Gürtel, die die Rückenlage im Schlaf verhindern sollen, wurden untersucht. Die Effektivität ist jedoch aufgrund fehlender Langzeitstudien und fehlender Compliance, die diese Maßnahmen erfahren, noch fragwürdig (Joosten, 2014).

Weiterhin gehen Deacon et al. auf das Übergewicht als großen Risikofaktor und Verursacher von OSA ein. Eine entsprechende Gewichtsabnahme kann den AHI komplett normalisieren. Jedoch stellt diese Aufgabe an sich und auch der langfristige Erhalt dieses Status quo ein Problem für viele Patienten dar. Auch neue investigative Therapieansätze werden thematisiert, die auf den „loop gain“, die Arousschwelle oder die Stimulierung der Strukturen der oberen Atemwege abzielen (Deacon et al., 2016). Der loop gain ist ein Maß für die Stabilität, beziehungsweise Instabilität des respiratorischen Kontrollsystems. Er beurteilt die Verhältnismäßigkeit der Reaktion dieses Kontrollsystems auf eine ventilatorische Störgröße. Ein hoher loop gain spricht für ein instabiles Kontrollsystem mit überschießenden Reaktionen. Oft weisen OSA Patienten einen höheren loop gain auf und sprechen auf die Gabe von Sauerstoff mit einer bis zu 50%-igen Reduktion des AHI an. Die ventilatorische Antwort der Lunge und der Chemorezeptoren auf eine Hyperkapnie wird somit stabilisiert und der loop gain reduziert. Für Patienten mit einem niedrigen loop gain gilt das nicht (Wellman et al., 2008). Acetazolamide senken den AHI ebenfalls über die Reduktion des loop gains um bis zu 50 %, unabhängig davon, ob die Patienten einen hohen oder niedrigen loop gain haben. Immer wiederkehrende nächtliche Hypoxien sorgen bei OSA Patienten über neuronale Veränderungen für eine abnorme Veränderung der Sensitivität der Chemorezeptoren. Hier soll die Therapie mit Antioxidantien zwar nicht den AHI klinisch relevant reduzieren, jedoch deutlich die Anzahl an Arousals und den oxidativen Stress, was letztendlich verantwortlich für fragmentierten Schlaf und dessen fehlende Erholbarkeit

ist.

Sedativa werden eingesetzt, um die Schwelle für Arousals heraufzusetzen, welche durch Hyperventilationen hervorgerufen werden. Das kann die Zeit reduzieren, die der Patient in nur leichtem Schlaf verbringt. Diese Option ist aber nur Patienten vorbehalten, deren obere Atemwegsmuskulatur schon auf leichte Entsättigungen adäquat reagiert, da ansonsten die Unterdrückung von Arousals kontraproduktiv sein könnte (Deacon et al., 2016).

Im Review von Certal et al. (2015) wird durch die Stimulierung des N. hypoglossus eine Reduktion des AHI von bis zu 57 %, sowie des Entsättigungsindex (EI) und des ESS beschrieben. Der N. hypoglossus ist durch die Innervierung der Atemwegsdilatoren und des M. genioglossus maßgeblich am Offenhalten der oberen Atemwege beteiligt und kann über implantierte Module aktiviert werden, um Obstruktionen zu verhindern. Nachteilig hierbei sind laut diesem Review die hohen Kosten von umgerechnet um die 24.000 € bei einer Lebenszeit von etwa 15 Jahren (Certal et al. 2015). Um nicht nur einen der vielen Therapieansätze für die OSA abzudecken, ist eine individuell auf die Pathologie des Patienten zugeschnittene Kombination der verschiedenen Optionen am effektivsten. Ein Beispiel hierfür wäre die Vermeidung der Rückenlage kombiniert mit einer UPS, welche den AHI im Zusammenspiel stärker reduzieren können als jeder der beiden Ansätze für sich. Aktuell ist die Wahl der Therapiestrategie noch eher ein Testen und Beobachten, als eine sichere Voraussage welcher Ansatz für welchen Patienten am besten geeignet wäre. Solche verlässlichen Prognosen könnten sehr positive Auswirkungen auf die Effizienz der Therapieentscheidung und den generellen Therapieerfolg haben (Deacon et al., 2016).

In einem Artikel von 1998 über das „Syndrom Z“ wird der Therapie von OSA im Rahmen der Vorbeugung von Herz-Kreislauferkrankungen bereits eine potenziell wichtige Rolle zugesprochen. Risikogruppen für Herz-Kreislauferkrankungen weisen bezüglich ihrer Risikofaktoren oft Abweichungen und Unverhältnismäßigkeiten zueinander auf, die bisher noch nicht abschließend erklärt wurden. Die Autoren beschäftigen sich mit der Frage, ob OSA ein Grund für diese Unstimmigkeiten sein könnte. OSA Patienten leiden unter erhöhter Mortalität und Morbidität für Herz-Kreislauferkrankungen und es ist bislang ungeklärt ob der Grund ist, dass OSA Patienten eben typische Risikofaktoren für Herz-Kreislauferkrankungen mitbringen, oder ob es die OSA an sich ist. Das „Syndrom X“ wird definiert als ein Cluster aus vier vaskulären Risikofaktoren, die sich gegenseitig begünstigen: Hypertonie, Insulinresistenz, Hyperlipidämie und eine zentrale Körperfettverteilung. Da die Risikofaktoren für OSA einige Gemeinsamkeiten mit denen des

„Syndrom X“ aufweisen, liegt der Gedanke nahe OSA zum sogenannten „Syndrom Z“ miteinzuschließen. Eine therapierte OSA kann sich positiv auf alle oben genannten Faktoren auswirken, bis auf das Gewicht oder die Fettverteilung im Körper. Der Umkehrschluss, dass ein Patient mit Hypertonie, Insulinresistenz, Hyperlipidämie und zentraler Fettverteilung an OSA leidet liegt nahe, ist aber noch nicht bewiesen. Möglicherweise ist die OSA, auch unabhängig von den sie begleitenden Risikofaktoren für Herz-Kreislaufkrankungen, ein eigenständiger kardiovaskulärer Risikofaktor (Wilcox et al., 1998).

2.2 Stand der Wissenschaft - Karzinome der Kopf – Halsregion

2.2.1 *Epidemiologie*

Ein Artikel von 2018 beziffert weltweit 650.000 neue Fälle und 330.000 Todesfälle an KKHR. Das Wachstum der Bevölkerung und das steigende Durchschnittsalter reflektieren mitunter Gründe für die steigende Inzidenz und Sterblichkeit von Krebserkrankungen (Bray et al., 2018). In Europa gab es 2012 ca. 140.000 neue Fälle an KKHR Erkrankten und 63.500 Todesfälle. Ca. 91 % der KKHR sind PECA und treten typischerweise im Oropharynx, der Mundhöhle, Hypopharynx oder Larynx auf, also im Bereich der oberen Atemwege auf. In dieser Untersuchung ergab sich für Karzinome des Hypopharynx die niedrigste 5-Jahres-Überlebensrate von 25 % und die höchste von 59 % für den Larynx. 40 % der Patienten waren mindestens 65 Jahre alt. Bei etwas mehr als über der Hälfte der Patienten wurde der Befund im fortgeschrittenen Stadium diagnostiziert. Die multifaktorielle Entwicklung von KKHR ist ein Zusammenspiel aus Umweltfaktoren und genetischer Vererbung, wobei der Missbrauch von Tabak und Alkohol eine große Rolle spielt (Gatta et al., 2015). In Europa, den USA und anderen industrialisierten Regionen ist die Ursache in mindestens 75 % der KKHR Fälle eine Kombination aus Zigarettenrauchen und Alkoholkonsum – Hashibe et al. (2007) konnten in 7 von 15 untersuchten Studien ein Zusammenhang zwischen dem Rauchen von Zigaretten und dem Risiko für KKHR feststellen, wobei die Frequenz und Dauer des Rauchens, sowie die Anzahl der Packungen pro Jahr ebenfalls eine Rolle spielen. Für Larynxkarzinome war der Konsum von Zigaretten mit dem größten kanzerogenen Risiko assoziiert. Sie konnten zudem regionale Unterschiede feststellen, die auf die unterschiedliche Menge an karzinogenen Inhaltsstoffe, wie Nitrosamine, in den jeweiligen Zigaretten der Länder zurückzuführen sind. Alkoholkonsum allein, ohne zusätzliches Rauchen, steigert das Risiko für KKHR nur bei Missbrauch in hoher Dosierung und ist

dann vor allem auf Karzinome in Pharynx und Larynx begrenzt. Hochdosierter Alkohol soll, als Lösungsmittel fungierend, die Aufnahme von Karzinogenen erleichtern und über das Abbauprodukt Acetaldehyd die DNA schädigen können (Hashibe et al., 2007). Neben Zigaretten und Alkohol spielt mittlerweile die Ansteckung mit dem HPV, vor allem Typ 16, eine Rolle bei der Entwicklung von KKHR. 25 % der KKHR Patienten sollen laut dem Review mit HPV 16 infiziert sein, solche mit Oropharynxkarzinomen, genauer gesagt der Tonsillen, sogar noch häufiger. Der Weg der Ansteckung ist noch nicht abschließend geklärt, allerdings wird vor allem der sexuelle Übertragungsweg in Betracht gezogen. Patienten mit HPV assoziierten KKHR unterscheiden sich in ihrem klinischen Profil von dem der nicht Infizierten. Sie sind oft Nichtraucher und keine Alkoholiker, im Schnitt 5 Jahre jünger und haben viele verschiedene Sexualpartner. Außerdem wird diesen Patienten eine bessere Prognose als HPV negative KKHR Patienten zugesprochen (Bisht und Bist, 2011). Die letzten Jahre haben gezeigt, dass es eine Verschiebung der primären Lokalisation der KKHR, von Larynx und Hypopharynx hin zu vermehrten Karzinomen im Oropharynx, gab. Parallel dazu wurde ein Rückgang des Zigarettenkonsums und des Risikos für KKHR durch eine Infektion mit dem HPV beschrieben. 50 % der Patienten mit Oropharynxkarzinom sollen eine HPV Infektion haben und zu einem Großteil Nichtraucher sein. In über 90 % der Fälle handelt es sich um das HPV-16 (Sturgis und Cinciripini, 2007). Begünstigend wirken sich wohl auch eine schlechte Mundhygiene, insbesondere vermehrter Plaque und kariöse Zähne auf die Tumorentstehung aus. Diese Patienten hatten vermehrt genotoxische Speichelproben. Dabei war auffällig, dass wohl die kariöse Plaque den Unterschied machte, da die Anzahl an fehlenden oder gefüllten Zähnen in dieser Studie keinen Einfluss hatte (Bloching et al., 2007). Neben anderen Autoren fanden Chuang et al. heraus, dass auch die Ernährung Einfluss auf die Tumorentstehung nimmt. Der Konsum von Obst und Gemüse hatte, im Gegensatz zu dem von rotem und verarbeiteten Fleisch, einen positiven Effekt bei der Prävention eines Tumors (Chuang et al., 2012).

Untergewichtige Patienten mit einem BMI ≤ 18 kg/m² hatten, im Vergleich zu denen mit BMI innerhalb des Normbereichs, ein doppelt so hohes Risiko an einem KKHR zu erkranken. Das Gegenteil galt für Patienten mit BMI ≥ 25 kg/m², jedoch nur bei Rauchern und Alkoholikern. Eine Erklärung könnte sein, dass in der Zeit vor der Tumordiagnose durch erschwertes und schmerzhaftes Schlucken, sowie Appetitlosigkeit und

Geschmacksverlust, ein eher unbewusster Gewichtsverlust auftritt (Gaudet et al., 2010).

2.2.2. Therapie

Die Therapie von KKHR beschreiben Galbiatti et al. (2013) folgendermaßen in ihrem Review – die Möglichkeiten umfassen die operative Resektion, RT und/oder RCT oder einer Kombination davon, basierend auf der Größe und Lokalisation des Tumors, um eine größtmögliche Schonung der umliegenden Organe zu ermöglichen. Die vorrangige Therapie ist die Operation des Befundes, was für Primärtumore als auch für sekundäre Neoplasien und Rezidive gilt. In 60 % der Fälle stellen sich KKHR Patienten mit einem bereits fortgeschrittenen Befund vor, für den eine kombinierte Therapie indiziert ist. Hierbei wird die Operation mit einer adjuvanten platinbasierten RCT verbunden. Im Rahmen dieser Operationen wird neben der Primärtumorresektion eine Neck Dissektion zur Therapie der Lymphknotenmetastasen und ggf. eine Rekonstruktion mit lokalen Lappen oder Fernlappen durchgeführt. Ebenso könnte zunächst eine Induktionstherapie (IC) zur primären Verkleinerung des Befundes eingeleitet und anschließend eine Operation oder weitere Chemotherapie durchgeführt werden. Diese Option ist jedoch laut einer aktuellen Studie von Ferrari et al. aus dem Jahre 2020 in ihrer Effektivität umstritten und der RCT unterlegen. Nur für vereinzelte Fälle mit Karzinomen des Larynx oder des Hypopharynx ist die IC eine Möglichkeit, um die Organe zu schonen. Ansonsten ist die toxische Belastung durch eine IC mit darauffolgender RCT so stark erhöht, dass durch die Therapie bedingte Mortalitätsraten von 6 % verzeichnet werden (Ferrari et al., 2020)

Galbiatti et al. (2013) legen weiterhin aus, dass Karzinome des Oropharynx, Hypopharynx, sowie supraglottische Karzinome im Frühstadium in erster Linie transoral mit einem Laser reseziert und sowie anschließend mit einer RT behandelt werden. Die vorrangige Wahl der Therapie ist die Operation mit dem Ziel, möglichst tumorfreie Resektionsränder zu erhalten. Das ist aber nicht immer möglich oder sinnvoll, sollte der Tumor bereits in lebensnotwendige Strukturen vorgedrungen sein. Zudem könnte die Lebensqualität, durch starke Funktionsverluste, beispielsweise beim Sprechen, Kauen oder Schlucken, nach einer Operation stark beeinträchtigt werden. Für fortgeschrittene Befunde bietet sich die primäre RT zur präoperativen Verkleinerung an. Laut Langendijk et al. (2008) steigt ab einer Strahlendosis von 55 Gray (Gy) das Risiko für

Langzeitschäden an Speicheldrüsen, den Konstriktoren der Pharynxmuskulatur und der Schilddrüse. Dies könnte unter anderem eine Xerostomie und Schluckbeschwerden zur Folge haben. Diese zwei Spätfolgen einer RT hatten einen statistisch signifikanten Einfluss auf die generelle Lebensqualität der Patienten, gemessen mit dem Fragebogen EORTC QLQ-C30. In dieser Untersuchung waren es allerdings vor allem die Schluckbeschwerden in den ersten 18 Monaten nach Therapieabschluss, die den größten negativen Effekt hatten und weniger die geläufige Xerostomie (Langendijk et al., 2008).

Die Therapie mit Antikörpern basiert auf der Expression des „Epidermal Growth Factor Receptor“ (EGFR), welcher laut dieses Reviews in 90 % der KKHR vorkommt und das Tumorstadium, Angiogenese und Invasion des Tumors vermittelt. Dieser und andere Signalwege können an verschiedenen Punkten blockiert werden und somit eine sehr effektive Therapieform bieten. KKHR zählen zu den aggressivsten Tumoren und können den Patienten durch die Therapie an sich und deren Folgen massiv in seiner Lebensqualität beeinträchtigen, wobei die psychische Komponente, gar durch entstehende Resektionen im Kopfbereich, nicht zu unterschätzen ist. Oft ist dies auch der späten Diagnosestellung im fortgeschrittenen Stadium geschuldet, was durch präventive Lebensführung, Aufklärung der Patienten, aber auch sensibilisiertes medizinisches Personal verhindert werden kann (Galbiatti et al., 2013).

2.3 Stand der Wissenschaft – OSA und KKHR

In der Literatur findet man einige Beobachtungsstudien, die vor allem retrospektiv über die Zusammenhänge von OSA und KKHR bei Patienten berichten. Dementsprechend wurde die Diagnostik und Erhebung der schlafmedizinischen Parameter oft erst einige Monate nach Abschluss der Tumorthherapie durchgeführt. Das Review von Rada (2005) befasst sich mit insgesamt 34 Artikeln über die Zusammenhänge zwischen Neoplasien im Kopf- und Halsbereich an sich, sowie deren Therapie als Ursachen für eine OSA. 16 der beschriebenen Tumore waren benignen Art und traten am häufigsten in Speicheldrüse, Nasopharynx, Larynx und Oropharynx auf. Die Inzidenz zu OSA als Folge der Therapie ist sehr heterogen und liefert Werte von 8% bis 92 %. 30 der 34 Artikel bestätigten eine OSA als Folge der Raumforderungen. Die Literatur ist sich über die Entstehung von OSA als Folge der Therapie solcher Neoplasien noch uneins.

Jedoch dienen die Muzine im Speichel der Oberflächenspannung und spielen eine Rolle beim Offenhalten der Atemwege. Somit wäre die Xerostomie als äußerst geläufige Folge der RT ein möglicher Einflussfaktor in der Ätiologie (Rada, 2005).

Die zwei Hauptkomponenten der OSA, fragmentierter Schlaf und vor allem die intermittierende Hypoxie, sollen somit die Tumorentwicklung und deren Verlauf und Outcome negativ begünstigen. Vermehrter oxidativer Stress begünstigt die Mutationsrate sich schnell vermehrender Zellen. Veränderungen von Signalkaskaden und Transkriptionsfaktoren, welche die maligne Entartung von Zellen steuern, könnten OSA so zu einem wichtigen Einflussfaktor für die Entstehung eines Karzinoms machen. Andere Untersuchungen stellten schnelleres Wachstum und Aggressivität des Tumors, sowie mehr nekrotisierende Bereiche fest. Diese Zusammenhänge bedürfen jedoch noch weiterer Untersuchungen (Gozal et. al, 2015).

Eine erste prospektive Studie über die Prävalenz von OSA veröffentlichten Payne et al. im Jahre 2005. Es wurde bei 17 Patienten mit einem malignen Tumor der Mundhöhle und des Oropharynx mittels einer PSG unter anderem der AHI erhoben. Als OSA galt hier allerdings ein gemessener AHI von mindestens 20/h. Es ergab sich eine Prävalenz von 76 % und ein mittlerer AHI von 44.7/h, unabhängig von Alter und BMI. Die durchschnittliche Tumorgroße war bei einem AHI von < 20/h kleiner (3.3 cm) als bei Patienten mit einem AHI > 20/h (3.5 cm), der Unterschied war allerdings statistisch nicht signifikant. Probanden mit OSA durchlitten tendenziell häufiger postoperative Komplikationen als solche ohne OSA (Payne et al., 2005). In den Niederlanden wurde von März bis Oktober 2004 bei 33 Patienten nach operativer Therapie und/oder RT eines Karzinoms der Mundhöhle oder des Oropharynx eine OSA Prävalenz von 12 % ermittelt. 10 Patienten hatten klinische Symptome einer SBAS. Auch hier konnte ein Zusammenhang zwischen Tumorgroße und dem Auftreten von OSA festgestellt werden, da 3 der 4 OSA Patienten einen T3 oder T4 Tumor hatten. Die im Vergleich geringere Prävalenz könnte einer Stichprobenverzerrung, dem unterschiedlichen Zeitpunkt der Feststellung nach Therapieende oder den verschiedenen Tumorlokalisationen, geschuldet sein (Nesse et al., 2006). In der Studie von Steffen et al. (2009) wurden 19 % der Patienten nach der Therapie eines KKHR mit OSA diagnostiziert. Die Prävalenz fällt auch hier höher als bei der Normalbevölkerung aus. Es waren ausschließlich Männer betroffen und die Tumore vorwiegend in Larynx und Hypopharynx lokalisiert, seltener in der Mundhöhle. Zwei Drittel der Patienten erhielten eine zusätzliche RT. Der Grenzwert für die OSA Diagnose lag bei einem AHI von 20/h, der in dieser Studie durch eine PG ermittelt wurde. Ein Zusammenhang zwischen dem ESS,

dem T- und N Stadium oder der Therapieform und dem Vorliegen einer OSA konnte nicht hergestellt werden. Symptome wie Antriebslosigkeit, Tagesschläfrigkeit, Mundtrockenheit oder nicht erholsamer Schlaf während der Therapie und Nachsorge sollten Signale für den Behandler sein. Sie könnten nicht nur Folgen der Tumorerkrankung, sondern auch die einer OSA sein, welche oft einfach behandelbar ist und die allgemeine Lebensqualität der Patienten somit verbessern würde (Steffen et al., 2009).

Nieto et al. verwendeten Daten der Wisconsin Sleep Cohort Study aus dem Jahre 1988, um an dieser Kohorte aus 1.522 Probanden die Allgemeinsterblichkeit und die Tumorstorblichkeit zu erheben. Außerdem wurden Risikomodelle erstellt, die basierend auf dem t90-Wert, das Risiko ermitteln an der Tumorerkrankung zu sterben. 50 der 112 Todesfälle waren auf Tumore zurückzuführen, wobei der Lungenkrebs am häufigsten vertreten war. Die allgemeine, sowie die Tumorstorblichkeit verzeichneten eine lineare, statistisch signifikante Steigerung mit steigendem Schweregrad der OSA. Laut den Autoren ist ihre Studie die erste, die dieses Verhältnis bei Menschen beweist. Dieser Zusammenhang war mit dem t90-Wert als Indikator für eine SBAS sogar noch stärker als bei Verwendung des AHI. Probanden mit den höchsten t90-Werten trugen ein 8-fach höheres Risiko, dem Tumor zu erliegen als solche mit niedrigeren Werten. Diese Assoziationen waren, nach Ausschluss der Faktoren Übergewichtigkeit und Tagesmüdigkeit, noch deutlicher. Für den moderaten AHI war die Korrelation zwischen dem Sterberisiko und AHI Schweregrad bei den nicht übergewichtigen Probanden statistisch signifikanter als bei den Übergewichtigen. Bei Patienten mit schwerem AHI war diese Korrelation in der Gruppe, die angab keine Tagesmüdigkeit zu verspüren, statistisch signifikanter. Bei weiterer Untersuchung könnte diese Tatsache eine zusätzliche Erklärung für die noch nicht gänzlich nachvollzogene Korrelation zwischen Tumortodesrate und Übergewicht sein, da der starke Zusammenhang zwischen einem hohen BMI und SBAS weit verbreitet ist (Nieto et al., 2012).

Campos-Rodríguez untersuchten 2013 als erste in einer großen spanischen Studie mit 4.910 Patienten, ob OSA auch mit erhöhter Tumorzinzidenz einhergeht. Die Patienten hatten im Schnitt nach 4,5 Jahren ein Follow-Up nach der ersten PSG oder PG. In 5,4 % der Fälle entwickelte sich in diesem Zeitraum eine maligne Neoplasie, am häufigsten kolorektal und in der Prostata. Es ergab sich, auch hier wieder basierend auf dem t90-Wert, ein Zusammenhang zwischen höheren Schweregraden der OSA und vermehrter Tumorzinzidenz. Patienten, die über 12 % der Nacht mit einer Sauerstoffsättigung von unter 90 % verbrachten, trugen ein mehr als doppelt so hohes Risiko. Schon ein Anteil von 1,2 % erhöhte dieses Risiko im Vergleich zu Patienten mit einem t90 kleiner als 1,2 %. Die Assoziation zeigte

sich auch bezogen auf höhere AHI Werte, jedoch nur für männliche Patienten unter 65 Jahren. Die Autoren werfen die Frage auf, ob t90 nicht ein besserer Index als der AHI für das Krebsrisiko bei OSA Patienten sei (Campos-Rodriguez et al., 2013).

Faiz et al. (2014) untersuchten 56 Patienten mit KKHR. Die 80 % mit einem aktiven KKHR, sowie solche mit abgeschlossener Radiatio hatten vermehrt Schlafstörungen. Bei 88 % der Gruppe, die sich einer Radiatio unterziehen musste, wurde danach eine OSA in der PSG diagnostiziert. In der Gruppe ohne Radiatio waren es nur 67 %. Die meisten waren zudem nicht übergewichtig. Die Autoren vermuten eine Prädisposition für die Entwicklung einer OSA bei KKHR aufgrund von strukturellen Veränderungen. Die Tumormasse an sich sowie die Folgen der Therapie, bergen das Potential durch Verlegung der Atemwege und Störung des neuronalen Feedbacks eine adäquate Sauerstoffversorgung im Schlaf zu verhindern (Faiz et al., 2014). Operative Rekonstruktionen können die Atemwege durch zusätzlich eingebrachte Lappen weiter verengen. Durch eine RT hingegen wären gegensätzliche Effekte auf das Gewebe der oberen Atemwege und somit auf eine OSA möglich. Einerseits könnte sich das bestrahlte Narbengewebe zusammenziehen und die Atemwege verengen. Andererseits wäre auch eine Straffung, beziehungsweise Reduktion von überschüssigem Gewebe der Atemwege oder des Zungengrundes denkbar. Die Diagnose und Behandlung einer OSA bedeuten auch laut diesen Autoren eine deutliche Verbesserung der Lebensqualität therapierter Tumorpatienten. Diese Studie stellte bei Patienten mit KKHR ebenfalls eine sehr hohe Prävalenz an OSA im Vergleich zur allgemeinen Bevölkerung fest. Bei 22 von 24 Patienten mit einem austerapierten Karzinom an Zungengrund, Pharynx oder Larynx wurde mittels PSG eine OSA diagnostiziert, entsprechend einer Quote von 91,7 %. 16 der Probanden zeigten klinische Symptome, wie unruhigen Schlaf, Tagesmüdigkeit oder lautes Schnarchen. Alle Patienten, die sich einer RT unterzogen hatten, wiesen einen $AHI \geq 15/h$ auf, wobei hier auch vorwiegend größere Karzinome des Stadiums T3 und T4 vertreten waren. In der Gruppe ohne RT wurde bei 78,5 % eine moderate Form der OSA festgestellt. Der BMI bei 22 der 24 Patienten lag im niedrig normalen Bereich. Die anderen zwei Patienten mit einem BMI > 28 zeigten allerdings keine Zeichen einer OSA. Ihre Tumore im T1 Stadium, sowie deren Therapie durch eine Laserresektion, hätten aber ohnehin keine Verengung der Atemwege ausgelöst (Friedman et al., 2001). Eine weitere Hypothese laut Loth et al. (2017) ist, dass eine bereits bestehende Schlafstörung durch die Therapie verschlechtert wird. Diese Autoren fanden bei ihrem Kollektiv aus 51 Patienten jedoch keinen Unterschied

zwischen der Prävalenz einer OSA hinsichtlich der Therapiestrategie nach einer häuslichen PG. Die Messung fand durchschnittlich 54,04 Monate nach Therapieende statt. Die Autoren merken zudem an, dass eine schlafmedizinische Untersuchung vor Beginn der Therapie zur Verlaufskontrolle sinnvoll wäre. Von den Patienten mit einer diagnostizierten OSA wurden in der Vergangenheit 23 % operiert und 77 % erhielten eine RCT. Unter den Patienten ohne OSA hatten sich 18,4 % einer Operation und 81,6 % einer RCT unterziehen müssen. Ob anschließend eine OSA vorlag oder nicht, machte hinsichtlich der vorangegangenen Therapiestrategie demnach keinen Unterschied. Auch bei Vergleichen mit anamnestischen Eckdaten zwischen den beiden Gruppen konnten keine Differenzen festgestellt werden. Allgemein fand man bei 25,49 % einen $AHI \geq 10/h$, der hier als Grenze für die Diagnose der OSA galt (Loth et al., 2017). Im Gegensatz dazu hatten operierte Patienten bei Qian et al. (2010) eher eine OSA als nicht operierte Patienten. Sie erfassten bei 24 Patienten mit Karzinomen der Mundhöhle oder des Oropharynx mittels einer PSG die schlafmedizinischen Daten. 73 % der operierten Patienten hatten einen $AHI \geq 15/h$, wohingegen nur 33 % der nicht operierten Patienten diesen Befund vorweisen konnten. Eine Korrelation zwischen AHI und der TNM-Klassifikation bestand in dieser Untersuchung nicht (Qian et al., 2010). Des Weiteren stellte eine andere Studie auch bei kombinierter Therapieform eine erhöhte OSA Prävalenz fest. 10 Frauen und 5 Männer mit vorwiegend fortgeschrittenem Zungenkarzinom, in den meisten Fällen handelte es sich um ein PECA, wurden im Schnitt 4,9 Jahre nach abgeschlossener Therapie untersucht. Alle 15 Patienten unterzogen sich einer Operation. 13 von ihnen erhielten eine adjuvante RT, beziehungsweise eine RCT in 2 Fällen. Mit 53 % lag die Häufigkeit der OSA auch hier höher als in der Allgemeinbevölkerung. Die Ursache hierfür könnte laut den Autoren in der hinzugefügten Gewebsmasse in der Mundhöhle im Zuge der Rekonstruktion liegen. Eine alternative Erklärung wäre der teilweise Verlust der Muskulatur nach der partiellen Glossektomie, welche im Schlaf den Rückfall der Zunge in den Rachen verhindert. Die Hälfte der Patienten erzielte einen Score < 8 im ESS. Die Autoren vermuten, dass bei diesem Patientenkollektel allgemeine Beschwerden und Tagesmüdigkeit eher missachtet werden (Gilat et al., 2013).

Die Heterogenität in den berichteten Prävalenzen reflektiert mitunter die Unterschiede der KKHR Patienten bezüglich ihrer Anatomie und Funktion der oberen Atemwege. In einem Kollektiv aus 16 Patienten wurde nach der Therapie ihres PECA im Oropharynx oder Larynx der AHI mittels einer ambulanten PG bestimmt. Allerdings inkludierte die

Studie nur Patienten, die eine primäre RT oder eine RCT erhalten hatten und nicht operiert wurden, um isoliert die Effekte dieser Therapieform zu beurteilen. Das Verständnis hierfür erscheint den Autoren wichtig, da es vermehrt HPV assoziierte KKHR Patienten gibt die gut auf eine RT ansprechen. In der Regel sind sie jünger und müssten somit ein Leben lang an einer unentdeckten OSA und der dadurch beeinträchtigten Lebensqualität leiden. Der HPV negative KKHR Patient hingegen wäre, aufgrund seiner charakteristischen kardiovaskulären und pulmonalen Komorbiditäten, durch die unbehandelte OSA einem zusätzlich hohen gesundheitlichen Risiko ausgesetzt. Neben der ohnehin schon reduzierten Lebensqualität bei diesem Patientenkollektiv wäre eine erhöhte Tagesmüdigkeit und Antriebslosigkeit durch OSA ein zusätzliches und vermeidbares Laster. 8 der 16 Patienten (50 %) hatten eine OSA, die hier ab einem AHI von 5/h bestätigt wurde. Nur zwei waren ohne jegliche Befunde wie Schnarchen, Apnoen oder Hypopnoen. Der mittlere AHI lag bei 13,9/h. Zwischen der Gruppe mit OSA und der ohne OSA ließen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede bezüglich Alter, BMI, Komorbiditäten, Bestrahlungsdosis, Primärtumor oder Tumorstadium sowie dem Ergebnis im ESS feststellen. Patienten mit OSA mussten öfter über eine Magensonde ernährt werden und die Zeitspanne zwischen dem Ende der Bestrahlung und der PG war bei ihnen kürzer, jedoch nicht statistisch signifikant kürzer. Die Autoren vermuten, dass kurzfristige Nebenwirkungen der RT wie Ödeme, einen größeren Effekt auf die Entstehung einer OSA haben als langfristige Folgen, wie Fibrosen (Huyett et al., 2017).

In Tierversuchen wurden Mäuse Sauerstoffbedingungen ausgesetzt, die der intermittierenden Hypoxie bei der OSA entsprachen. Eine Kontrollgruppe atmete normale Raumluft während der Versuchszeit. Beiden Gruppen wurden Melanomzellen injiziert und die Tumorentwicklung an Tag 8, 11 und 14 nach Injektion kontrolliert. Das Tumorstadium der Gruppe unter OSA Bedingungen war doppelt so stark wie das der Kontrollgruppe, was eine Begünstigung der Tumorentwicklung durch hohe Anzahlen von intermittierender Hypoxie aufzeigt. Auch die Anzahl an Lungenmetastasen war bei den Tieren dieser Gruppe im Vergleich zur Normoxie-Gruppe erhöht (Almendros et. al, 2015).

2.4 Stand der Wissenschaft – Lebensqualität

Neben gesundheitliche Auswirkungen auf nahezu jedes wichtige Organ hat die OSA auch einen negativen Einfluss auf die allgemeine Lebensqualität, vergleichbar mit

anderen chronischen Erkrankungen, beschreibt Gurubhagavatula im Jahre 2010. Schuld daran ist die OSA an sich oder aber eine Kombination aus der OSA und ihren Begleiterscheinungen wie Übergewicht, Tagesmüdigkeit oder der fragmentierte Schlaf. Eine milde bis moderate Schlafstörung ist eher mit verringerter Energie im Alltag verbunden, während eine schwere OSA Auswirkungen auf die generelle Lebensqualität hat. Vermutlich verursachen Patienten mit nicht diagnostizierter OSA höhere Kosten für das Gesundheitssystem, wobei die Datenlage hierfür eher einen Trend als eine gesicherte Aussage darstellt. Die Autorin betont dabei die Dringlichkeit, die OSA zu diagnostizieren und zu therapieren, zumal es sehr effiziente Therapiemöglichkeiten gibt (Gurubhagavatula, 2010). Auch andere Autoren sehen der beeinträchtigten Lebensqualität durch eine OSA noch zu wenig an Bedeutung beigemessen. Neben den geläufigen Begleiterscheinungen der OSA wie übermäßiger Tagesmüdigkeit und dem erhöhten Risiko von Herz-Kreislauferkrankungen verdeutlichen sie in ihrer Studie, dass zusätzliche Beeinflussungen der Lebensqualität auftreten, die oftmals nicht als die typischen Symptome der OSA gelten wie zum Beispiel morgendliche Kopfschmerzen. Es seien vielmehr die gesamten Aspekte der „health-related quality of life“ betroffen. Die Patienten bewerteten Items zu fünf Überbegriffen nach ihrer Wichtigkeit. Auf dem ersten Platz lagen jeweils „nicht erholsamer Schlaf“, „Schnarchen“, „Einschlafen während Inaktivität“, „sich ungehalten fühlen“ und „den Schlaf des Partners zu stören“ (Lacasse, Godbout, Sériès, 2002). Andere Autoren bewerteten das subjektive Empfinden der Schlafqualität, gemessen anhand des PSQI, als einen aussagekräftigeren Maßstab für die Lebensqualität als den AHI. Dieser korrelierte nämlich, im Gegensatz zum PSQI, mit keinem der Ergebnisse aus dem Fragebogen zur Lebensqualität (Kang et al, 2017).

Oftmals sind Patienten sich ihres Schnarchens und ihrer Atempausen in der Nacht nicht einmal bewusst und empfinden viel mehr die täglichen Folgen einer OSA als beeinträchtigend, während behandelnde Ärzte den Fokus eher auf die respiratorischen Ereignisse legen. Tagesmüdigkeit, kognitive Leistungsfähigkeit und die allgemeine Lebensqualität beeinflussen sich gegenseitig und sind für Patienten wichtige Einflussfaktoren in ihrem täglichen Leben (Engleman und Douglas, 2004).

Eine weitere Studie zielte auf das Befinden der Ehepartner von Patienten mit OSA ab und fand heraus, dass diese ebenfalls von einer mit CPAP therapierten OSA des Partners profitieren. Die Therapie ihres Partners war bei ihnen selbst mit verbesserten Scores im Fragebogen SF-36, darunter auch „general health“, und mit weniger Depressionen assoziiert (Yazici und Hatipoglu, 2019).

Die Studienlage über Zusammenhänge zwischen KKHR, OSA und der Lebensqualität ist rar. Chronische Fatigue ist laut Chaukar et al. (2009) zu 33 % der Fälle aller KKHR Patienten nach Therapie ein vorherrschender Faktor. Finanzielle Probleme betrafen etwas mehr als die Hälfte der Patienten und über Appetitverlust klagten 36 %. Die Ergebnisse wurden mittels EORTC QLQ-C30 erhoben. Die Frage nach der allgemeinen Lebensqualität ergab hier ein gutes Ergebnis, wobei Patienten mit Tumoren in Stadium 1 und 2 eine besser bewertete Lebensqualität erreichten als jene in Stadium 3 und 4 (Chaukar et al., 2009). Gründe für die Fatigue können die Tumorerkrankung an sich, Komorbiditäten, psychosoziale Probleme oder die Einnahme von Sedativa, Hypnotika oder Betäubungsmittel und andere Folgen der Therapie sein. Möglicherweise ist aber auch zusätzlich die OSA der Auslöser (Faiz et al., 2014).

Das Ergebnis des ESS korrelierte in der Studie von Loth et al. (2017) positiv mit dem AHI. Beim Global Health Status und dem Fatigue Item des EORTC QLQ-C30 ließen sich statistisch signifikante Unterschiede zwischen der OSA positiven und OSA negativen Gruppe ausmachen. Demzufolge wirkte sich die Schlafproblematik negativ auf die Lebensqualität der Patienten aus, und zwar unabhängig von der gewählten Therapieform. Prozentual hatte die Fatigue einen größeren Stellenwert bei Patienten mit vorhandener OSA, was wiederum einen Effekt auf die allgemeine Lebensqualität haben könnte (Loth et al., 2017). In anderen Studien gab es andererseits keine Korrelationen solcher Art (Huyett et al., 2017; Qian et al., 2010; Steffen et al., 2009). Fatigue wird bei Patienten mit KKHR entweder oft übersehen oder auch als normal beurteilt, weshalb das subjektive Ergebnis des ESS die Situation dieser Patienten möglicherweise nicht korrekt einschätzen kann (Qian et al., 2010).

Ruel et al. (2018) fanden heraus, dass Patienten mit drei oder mehr chronischen Erkrankungen eher prädestiniert sind, an einer nicht diagnostizierten OSA zu leiden und dass vor allem eine moderate bis schwere OSA mit Multimorbidität assoziiert ist. Sie konnten anhand des SF-36 die negativen Auswirkungen von OSA, sowie die der Multimorbidität auf die allgemeine Lebensqualität der Patienten nachweisen. Bei Patienten mit mindestens drei chronischen Erkrankungen hatte selbst eine milde Form der OSA einen beeinträchtigenden Einfluss auf die physical und emotional scales des SF-36. Im Gegensatz zu den emotional scales verschlechterten sich die physical scales mit dem OSA Schweregrad. In ihrer Studie wurden 743 Männer untersucht (Ruel et al., 2018).

Von über 570 Patienten mit einem Tumor der oberen Atemwege wurden von Terrell et

al. im Jahre 2004 in einer Gesundheitsbefragung Informationen über den Gesundheitszustand wie Rauchgewohnheiten und Alkohol, sowie Daten über Tumorstadium, die Lokalisation, Zeitpunkt der Erstdiagnose und Therapieverfahren gesammelt. Dazu gehörten unter anderem auch demographische Informationen zu Alter, Geschlecht, Bildung und Herkunft. Die Lebensqualität der Patienten wurde in zwei Fragebögen, dem SF-36 und dem HNQoL ermittelt. Letzterer ist ein speziell auf HNO-Tumore abzielender Fragebogen zur Lebensqualität. Die Ernährung über eine Magensonde beeinträchtigt die Lebensqualität am meisten. Auch Patienten mit Tumoren im Oropharynx und Larynx, sowie solche im Stadium 4 erzielten im Vergleich niedrigere Scores. Die vergangene Zeit zwischen Diagnose und Befragung spielte, wie zu erwarten, ebenso eine Rolle. Je mehr Zeit verstrichen war, desto besser fielen die Ergebnisse der Fragebögen aus. Bei Patienten, die eine Chemotherapie erhielten, ergaben 4 von 8 Items des SF-36 verringerte Werte, wobei das nur für die Fragen zu den „physical items“ galt. Die Ergebnisse in den „emotional items“ fielen normal aus. Eine Radiotherapie beeinträchtigt Patienten in den Punkten „Xerostomie“ und „Beeinträchtigungen beim Essen“ im HNQoL. Das Tumorstadium hatte, im Gegensatz zu der Lokalisation des Tumors, keine Auswirkungen auf die Scores der Fragebögen. Für die Tumorlokalisation fanden sich ähnliche Ergebnisse im „general health status“. Spezifische Punkte wie Schlucken, Essen und Sprechen waren je nach Lokalisation unterschiedlich beeinträchtigt (Terrell et al., 2004).

3 Material und Methoden

Im Zeitraum von Januar 2018 bis Juli 2019 wurden insgesamt 267 Patienten der Hals-Nasen-Ohren-Poliklinik der Universitätsmedizin in Mainz im Rahmen dieser Studie aufgeklärt und gebeten, daran teilzunehmen. Letztendlich konnten 33 davon eingeschlossen werden. Gründe für die niedrige Rekrutierungsrate waren entweder fehlende Compliance, zu kurze Polygraphie-Messzeiten oder auch fehlende Signale der einzelnen Polygraphie-Kanäle. Außerdem mussten Patienten, deren ursprünglich klinische Verdachtsdiagnose auf ein Karzinom histologisch nicht bestätigt wurde, wieder ausgeschlossen werden. Alle befragten Patienten wiesen demnach den bestätigten Befund eines KKHR auf, welcher nach klinischen und radiologischen Kriterien mindestens ein cT2 bis cT4-Stadium erreicht haben musste. Anatomisch waren Zunge, Oropharynx oder Hypopharynx betroffen. Patienten mit Tumorbehandlungen im Kopf- oder Halsbereich in der Vorgeschichte wurden ausgeschlossen. Ebenso Menschen die geistig oder körperlich nicht in der Lage waren, den Anforderungen selbstständig nachzukommen. Alle Teilnehmer wurden aufgeklärt und unterschrieben eine schriftliche Einverständniserklärung. Es wurde die Anamnese erhoben, welche Informationen über Alter, BMI, Halsumfang, Vorerkrankungen, Medikamenteneinnahme, sowie Rauch- und Trinkgewohnheiten enthielt. Die Probanden erhielten eine Einweisung in die Handhabung des Polygraphiegerätes und führten die Messung für eine Nacht entweder zu Hause oder auf Station der Universitätsklinik durch. Die Messung wurde nach den Vorgaben der American Academy of Sleep Medicine (AASM) ausgewertet. Eine Apnoe wurde definiert als ein Abfall in der Atemflusskurve um 90 % oder mehr von der Grundlinie für mindestens 10 Sekunden. Eine Hypopnoe war 1.) ein Abfall der Atemflusskurve von mindestens 30 % für 10 Sekunden oder länger mit einer Sauerstoffentsättigung von mindestens 4 % oder 2.) ein Abfall der Atemflusskurve um mindestens 50 % für mindestens 10 Sekunden mit einer Sauerstoffsättigung von 3 % (Berry et al., 2012). Der Schweregrad einer OSA wurde bei einem AHI $\geq 5/h$ und $< 15/h$ als „mild“ definiert. Als eine „moderate“ OSA galt ein AHI von $\geq 15/h$ und $\leq 30/h$ und ein AHI $> 30/h$ wurde als „schwere“ OSA definiert.

Nach vollständiger Beendigung der Therapie, im Schnitt etwa nach 3 Monaten, wurden die Probanden erneut kontaktiert und gebeten, eine zweite Polygraphiemessung durchzuführen, wobei 17 Patienten einwilligten. Diese zweite Messung fand hauptsächlich im Eigenheim statt und wurde erneut ausgewertet. Grund für die Verweigerung war meistens die fehlende Compliance, aber auch die Notwendigkeit eines

Tracheostomas oder das Versterben eines Probanden. Außerdem wurden die Patienten gebeten, bei jeweils beiden Messungsterminen, 5 schlafmedizinische Fragebögen auszufüllen – die Epworth Sleepiness Scale (ESS), den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), den Insomnia Severity Index (ISI), den EORTC QLQ-C30 Version 3.0 und den SF-36 Fragebogen.

Die Daten dieser Studie basieren unter anderem auf den Ergebnissen einer ambulanten Polygraphie (PG), wofür die Patienten das Gerät MiniScreenPlus® (Loewenstein Medical, Bad Ems, Germany) zunächst entweder vor Ort in der Universitätsklinik oder zu Hause nach einer ausführlichen Unterweisung benutzt haben. Dieses kardiorespiratorische Polygraphiegerät misst den Atemfluss, thorakale und abdominale Atemexkursionen, den Sauerstoffgehalt im Blut, den Puls, registriert Schnarchen, sowie die Körperlage im Schlaf. Diese erste Messung fand vor jeglichen therapeutischen Eingriffen statt, dementsprechend mit dem aktuell vorliegenden Tumorbefund. Die graphische Auswertung wurde manuell korrigiert, was beinhaltet, dass nach Anleitung alle Signale überprüft und zu kurze oder fehlerhafte Ereignisse gelöscht wurden. Die schlafmedizinisch relevanten Parameter wurden der Auswertung entnommen. Dazu gehören der Apnoe Hypopnoe Index, Apnoeindex AI, Hypopnoeindex HI, Entsättigungsindex EI, die mittlere Sauerstoffsättigung und der t90-Wert. Das ist die prozentuale Zeit der Gesamtschlafzeit, die mit weniger als 90 % Sauerstoffsättigung im Schlaf verbracht wurde. Das Verhältnis aus respiratorischen Ereignissen die „in Rückenlage“, beziehungsweise „nicht in Rückenlage“ auftraten, wurde ebenfalls evaluiert.

Die **ESS** ist ein Kurzfragebogen bestehend aus acht Items die retrospektiv erfragen, wie hoch die Einschlafneigung in bestimmten acht typischen Situationen des Alltags ist. Beispiele sind beim Fernsehen, als Beifahrer oder als Fahrer in einem stehenden Auto. Der Patient beurteilt sich selbst anhand einer Wahrscheinlichkeitsskala von 0 bis 4. Die Auswertung erfolgt durch Summierung der acht angekreuzten Zahlen und ergibt einen Score von 0 bis 24. Bei einem Wert von unter 5 liegt keine Tagesschläfrigkeit vor, von 5 bis 10 eine leichte und ab 10 besteht der Verdacht auf schwere Tagesschläfrigkeit, eventuell ausgelöst durch eine OSA. Er eignet sich als Screeninginstrument bei Verdacht auf Hypersomnie und um einen Eindruck über die subjektiv empfundene Einschätzung der eigenen Tagesschläfrigkeit des Patienten zu bekommen. Zusätzlich kann er zur Verlaufskontrolle bei der Therapie mit CPAP eingesetzt werden und ist sehr unkompliziert und zeitsparend, was die Auswertung betrifft (DGSM, 2007). In

einer Untersuchung füllten 180 Patienten den ESS aus, wobei 30 davon die Kontrollgruppe ohne Schlafstörungen oder Schnarchen bildeten. Der Rest wurde nochmals unterteilt in Patienten mit dem OSAS, mit Narkolepsie, idiopathischer Hypersomnie, Insomnie, der Schlafstörung Periodic Limb Movement Disorder (PLMD) und solchen, die ausschließlich Schnarchen. Die Patienten der ersten drei genannten Gruppen wiesen die höchsten Scores mit einem Ergebnis größer als 16 auf, also einem hohen Level an Tagesschläfrigkeit. Der ESS korrelierte mit der Schlaflatenz. Es ließ sich bei der Gruppe mit OSA eine Korrelation zwischen dem ESS Score und dem AHI, sowie der geringsten Sauerstoffentsättigung feststellen. „Nur schnarchende“ Patienten wiesen keinen Unterschied zur Kontrollgruppe auf. Der ESS ist darauf ausgelegt, die Problematik simpel und unabhängig von den verschiedenen Alltagsroutinen der Patienten zu erfragen. Das soll garantiert werden, indem nicht nach der Häufigkeit des Einschlafens vor dem Fernseher gefragt wird, da manche Menschen am Tag öfter fernsehen als andere, sondern nach der generellen Wahrscheinlichkeit. Für seine hohe Sensitivität spricht, dass der ESS Patienten mit einer milden OSA von denen unterscheiden kann, die ausschließlich schnarchen (Johns, 1991).

Der **PSQI** stellt 24 Fragen zur Schlafqualität, rückblickend auf die letzten 4 Wochen. Davon beurteilt der Patient sich bei 19 dieser Fragen selbst. Die restlichen fünf soll der Partner oder Mitbewohner beantworten, sofern vorhanden. Die quantitative Auswertung berücksichtigt nur die Antworten der Selbstbeurteilung, welche jeweils einer der folgenden sieben verschiedenen Komponenten zugeordnet werden: subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, Tagesmüdigkeit. Jede Komponente kann von 0 bis 3 bewertet werden. Der Gesamtwert dieser Komponenten kann wiederum zwischen 0 und 21 liegen, wobei ein höheres Ergebnis eine schlechtere Schlafqualität bedeutet. Der Trennwert liegt bei 5 und unterteilt die Patienten in „gute“ und „schlechte Schläfer“. Auch dieser Fragebogen ist gut geeignet, um einen Überblick über die Schlafproblematik zu erhalten oder um den Verlauf einer Insomnie zu verfolgen (Buysse et al., 1989).

Ähnlich ist der **ISI** einzustufen, welcher den Patienten ebenfalls subjektiv über seine Schlafprobleme der letzten 2 Wochen befragt. Er umfasst sieben Fragen, die auf einer Skala von 0 bis 4 bewertet werden können und deren Summe am Ende einen Gesamtscore ergibt. Dieser wird anschließend einer Kategorie zugeordnet. Ein Ergebnis zwischen 0 und 7 wird als eine „nicht klinisch relevante Insomnie“ beurteilt, von 8 bis 14 liegt eine „unterschwellige Insomnie“ vor, von 15 bis 21 leidet der Patient unter einer „mittelgradig schweren Insomnie“ und alles über 21 zählt als „schwere Insomnie“. Es

werden Probleme erfragt, die das Einschlafen, Wachbleiben oder zu frühes Aufwachen betreffen. Zudem thematisiert der ISI die Zufriedenheit des Patienten mit seinen aktuellen Schlafgewohnheiten sowie die eventuelle Bemerkbarkeit der Schlafprobleme für Mitmenschen, Sorgen über den eigenen Schlaf und die Auswirkungen auf das alltägliche Leben. Im Gegensatz zum PSQI zielt der ISI speziell auf die offiziellen diagnostischen Kriterien für Insomnie und deren beeinträchtigende Folgen ab. Es dauert etwa 5 Minuten den Fragebogen auszufüllen und etwa eine Minute, um ihn auszuwerten (Bastien, Vallières, Morin, 2001). Die drei oben genannten Fragebögen gehören zu den schlafspezifischen Fragebögen.

Der **QLQ-C30** (Quality of Life Questionnaire-Core 30) besteht aus 30 Items und ist von der European Organisation für Research and Treatment of Cancer (EORTC) Quality of Life Group (QLG) vor 25 Jahren verfasst worden. Er ist ein weit verbreiteter Fragebogen in der Tumordiagnostik. Die Intention war, ein Instrument für den „Patient Reported Outcome“ (PRO) zu entwickeln, mit dem die Lebensqualität onkologischer Patienten standardisiert beurteilt werden kann. Die 30 Fragen werden in verschiedene Subskalen untergliedert. Die fünf funktionellen Subskalen fragen physische, kognitive, emotionale, soziale und zwischenmenschliche Aspekte ab. Die drei Symptomsubskalen eruieren Anzeichen von Schmerzen, Erschöpfung, Übelkeit und Erbrechen. Es wird jeweils eine Frage zum generellen Gesundheitsstatus und zur allgemeinen Lebensqualität gestellt. Zudem finden sich sechs einzelne Items zu den Problemen Durchfall, Obstipation, Insomnie, Atemnot, finanzielle Probleme und Appetitlosigkeit. Die Fragen werden auf einer Skala von 1 bis 4 bewertet, bis auf die letzten beiden allgemeinen Fragen, welche man von 1 bis 7 bewerten soll. Für die Auswertung wird den Antworten ein vorgegebener Punktwert zugeordnet. Aus diesen Punktwerten einer Subskala wird dann zunächst der „Raw Score“ gebildet, was einem Mittelwert entspricht. Anschließend erhält man über die Anwendung einer linearen Transformation einen Score von 0 bis 100. Ein höherer Wert bedeutet bei den funktionellen Subskalen auch ein höheres Level an Funktion oder Gesundheit, genauso wie bei den Fragen zur allgemeinen Gesundheit und Lebensqualität. Die Symptomsubskalen und die sechs einzelnen Items jedoch beschreiben bei höheren Scores eine stärkere Symptomatik, die somit stärkere Beschwerden impliziert. Von der EORTC QLG wurden in 15 Ländern Referenzdaten gesammelt und veröffentlicht, um die Scores zum einen mit Patientengruppen anderer Tumorarten und zum anderen mit einer tumorfreien Durchschnittsbevölkerung zu vergleichen. Allerdings hinkt der internationale Vergleich aufgrund von unterschiedlicher Stichprobenziehung in den Studien. Dieser Fragebogen

ermöglicht dank seiner Validität eine differenzierte Aussage über den Status der onkologischen Patienten, ist aber aufgrund seiner Länge und komplexen Auswertung zeitaufwendiger in der Praxis (Nolte et al., 2019).

Auch der letzte angewandte Fragebogen, der **SF-36** (Short Form-36), ist ein Gesundheitsfragebogen aus 36 Fragen, welcher den Patienten Alltägliches, seinen aktuellen Gesundheitszustand sowie dessen Verlauf mittels verschiedener Werteskalen beurteilen lässt. Er ist sehr geläufig, was über 9700 Treffer bei der Suche in PubMed beweisen. Hier werden die Items zu acht gesundheitlichen Themen zusammengefasst, die aber letztendlich entweder die physische oder die mentale Gesundheit betrachten. Bewertet werden die körperliche Leistungsfähigkeit, Einschränkungen aufgrund körperlicher oder emotionaler Probleme, Müdigkeit und Abgeschlagenheit, die emotionale Gesundheit, soziale Beziehungen, Schmerzen und die allgemeine Gesundheit. Jedem angekreuzten Wert wird ein definierter Punktwert von 0 bis 100 zugeordnet und ein Mittelwert für alle acht Untergruppen aus den jeweils dazugehörigen Antworten gebildet. Ein Ergebnis von 0 bedeutet keine Probleme, wohingegen der Wert 100 für die größtmögliche Einschränkung steht. Im Gegensatz zum EORTC QLQ-C30, der bei einem höheren Score mehr Lebensqualität und Funktionalität aufzeigt. Demnach ergibt sich im Sinne der Erfinder am Ende kein einzelner Gesamtscore da es sinnlos wäre, physische und mentale Scores miteinander zu kombinieren (Lins, Carvaho, 2016). Insgesamt war für das Ausfüllen aller Fragebögen ein Zeitaufwand von etwa 30 Minuten zu erwarten. Die Auswertung wurde manuell mit Hilfe der Anleitungen für die jeweiligen Fragebögen vorgenommen.

Die Referenzwerte für den Vergleich unserer Werte des SF-36 stammen aus der Medical Outcomes Study (MOS) aus dem Jahre 1986, wofür ein Kollektiv aus 2471 Patienten gebildet wurde. Personen unter 18 Jahren, die kein Englisch sprachen oder unter zu starken physischen Beeinträchtigungen litten, wurden nicht inkludiert. Patienten mit einer oder mehr der vier folgenden chronischen Erkrankungen eigneten sich für die Studie – Hypertonie, Diabetes, Herzleiden und Depressionen. Die Patienten waren im Mittel 55,5 Jahre alt. 60,5 % von ihnen waren weiblich und das durchschnittliche Bildungslevel betrug 13,3 Jahre (Hays, Donald Sherbourne, Mazel, 1995).

3.1 Statistische Analyse

Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte unter Anwendung des Statistikprogramms SPSS Statistics 23 V5 R. Die Daten wurden deskriptiv ausgewertet sowie auf Korrelationen geprüft, die sich zwischen den Schlafparametern aus der PG und den Fragebögen sowie den Fragebögen untereinander, ergeben könnten. Trotz explorativer Datenanalyse wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als statistisch signifikant bewertet. Um Mittelwerte von mehr als 2 Gruppen zu vergleichen und ihr Verhältnis auf Signifikanz zu prüfen, wurde die univariate Varianzanalyse verwendet. Für den Vergleich von Mittelwerten maximal zweier Gruppen wurde ein t-Test benutzt. Alle verfügbaren Daten wurden analysiert und fehlende Daten nicht ersetzt. Die fehlenden Daten entstanden fast ausschließlich in der Phase nach Therapieende. Von 16 der 33 Probanden liegen uns keine polygraphischen Vergleichsdaten für diesen Zeitpunkt vor. Demnach gibt es für diese Fälle auch keine ausgewerteten Fragebögen.

Zusätzlich zu den 16 Patienten machten 5 Patienten in den Fragebögen ESS und ISI, sowie 2 Patienten im PSQI während der Phase vor der Therapie keine Angaben. Für die Zeit vor der Therapie fehlen bei 3 Patienten die Ergebnisse des SF-36 und bei zusätzlich 2 Patienten für die Zeit nach der Therapie. Der EORTC QLQ C-30 wurde von 4 Patienten vor der Therapie und zusätzlich von 5 Patienten nach der Therapie nicht ausgefüllt. Die Items „role limitations due to physical health“ und „role limitations due to emotional problems“ wurden außerdem jeweils einmal nicht angekreuzt.

4 Ergebnisse

4.1 Allgemeine Anamnese

Das Patientenkollektiv bildeten insgesamt 33 Teilnehmer. 82 % waren Männer und 18 % waren Frauen; dies entspricht einem Verhältnis von 27:6. Das Durchschnittsalter lag bei 64 Jahren, die Altersspanne reichte von 47 bis 80 Jahren. Der mittlere BMI lag im Normbereich bei 24,7 kg/m², wobei der höchste Wert 31,4 kg/m² und der niedrigste 15,8 kg/m² betrug. Bei allen Patienten wurde der Halsumfang mit einem Maßband in aufrechter Position auf Höhe der Prominentia laryngea bestimmt. Der mittlere Halsumfang betrug 40,5 cm bei den Männern und 34 cm bei den Frauen. Mehr als die Hälfte, also 22 der 33 Patienten (66,7 %), gaben an, zu rauchen und 13 (39,4 %) bejahten die Frage nach regelmäßigem Alkoholkonsum. Bei den Vorerkrankungen war die arterielle Hypertonie mit 54,5 % vertreten. Diabetes mellitus lag bei 18,1 % vor und 6 % der Patienten hatten bereits anderweitig lokalisierte maligne Tumorerkrankungen in ihrer Krankenvorgeschichte vorzuweisen.

Alter in Jahren	64 (47 - 80)
arterielle Hypertonie in %	54,5
BMI in kg/m ² vor Therapie	24,7 (15,8 - 31,4)
BMI in kg/m ² nach Therapie	22,8 (15,8 - 31,4)
Diabetes Mellitus in %	18,1
Halsumfang in cm	40,5 (33 - 45)
Male : Female	27:6
Raucher in %	66,7

Tabelle 1: Allgemeine Anamnese

4.2 Tumorspezifische Anamnese

Das UICC Stadium der Patienten reichte von 1 bis 4, wobei Stadium 2 mit 11 Fällen (33,3 %) am häufigsten und Stadium 1 mit 4 Fällen (12,1 %) am seltensten vertreten war. Die radiologische Tumorgröße betrug im Mittel 3,14 cm. In 24 Fällen (72,7 %) wurde der Tumor im Oropharynx lokalisiert und bei den anderen 9 Patienten (27,3 %) befand er sich im Bereich des Hypopharynx. 12 Teilnehmer wurden mit einer primären RCT behandelt. 21 erhielten einen operativen Eingriff, wobei von diesen operierten Patienten 15 (68,6 %) eine anschließende adjuvante RT und 6 (27,3 %) eine RCT erhielten. Die Patienten wurden in 17 Fällen mit 64 Gy bestrahlt, in 13 Fällen mit 70 Gy. Diese Bestrahlungstherapie brachen 2 Patienten ab. Einer von ihnen nach dem Erhalt

von 18 Gy und der andere Patient nach 48 Gy. Von allen 30 Patienten, die zur Nachuntersuchung vorstellig waren, konnte man bei 25 (75,8 %) kein Rezidiv feststellen, sie hatten ein positives Outcome. In 5 (15,2 %) Fällen ergab die Nachuntersuchung ein Residuum, beziehungsweise ein Rezidiv oder der Patient verstarb. Dieses wurde als negatives Outcome beurteilt.

Oropharynxkarzinom	24
Hypopharynxkarzinom	9
primäre RCT	12
OP + RT	15
OP + RCT	6
positives Outcome	25
negatives Outcome	5

Tabelle 2: Tumorspezifische Anamnese

4.3 Polygraphische Auswertung

Die Auswertung der ersten PG ergab bei 30 Teilnehmern den Befund einer OSA, definiert als ein AHI von mindestens 5/h, was in unserem Kollektiv einer Prävalenz von 91 % entspricht. Demzufolge ließ sich bei 3 Patienten (9,1 %) kein Befund nachweisen. Der mittlere AHI betrug zum Zeitpunkt der ersten Messung vor der Therapie 20,2/h und bei der zweiten Messung nach der Therapie 20,5/h. Die milde Form der OSA wurde bei 13 Probanden (39,4 %) und somit am häufigsten diagnostiziert. 11 Teilnehmer (33,3 %) hatten eine moderate OSA und 6 Patienten (18,2 %) eine schwere Form der OSA. Der mittlere EI lag nach der ersten Messung bei 18,5/h. Die mittlere Sauerstoffsättigung betrug 92,4 %. Der prozentuale Anteil an der gesamten Schlafdauer mit einer gemessenen Sauerstoffsättigung von < 90 % (t90) ergab einen Wert von 8,5 vor der Therapie. Nach der ersten Messung ließ sich für 45,5 % der Patienten eine lageabhängige Schlafapnoe feststellen. Laut Joosten et al. liegt der AHI in diesen Fällen bei mindestens 5/h und ist in Rückenlage mindestens doppelt so häufig bei über 5/h als in nicht Rückenlage (Joosten, 2014). In der nicht lageabhängigen Gruppe betrug der mittlere AHI 22,5/h und in der lageabhängigen Gruppe 17,6/h. Eine Signifikanz zwischen diesem Verhältnis und den Schlafparametern bestand jedoch nicht.

17 Patienten unseres Kollektivs erklärten sich dazu bereit, ein zweites Mal die polygraphische Messung durchzuführen und die Fragebögen zu beantworten. Der Zeitpunkt hierfür wurde nach Abschluss der Tumorbehandlung gewählt, um Vergleichsdaten zur

ersten Messung vor der Behandlung zu erhalten. Im Schnitt lagen 4 Monate zwischen der ersten und der zweiten Messung. Diese Gruppe verzeichnete einen mittleren AHI von 20,5/h, blieb also nahezu unverändert. Die Prävalenz der OSA lag mit 16 Probanden bei 94 %. Dabei hatten 5 Patienten (15,2 %) einen milden Befund, 8 Patienten (24,2 %) einen moderaten Befund und 3 (9,1 %) eine schwere OSA. Ein Patient wies einen AHI von 4/h und somit keine OSA auf. Dieser Patient wurde auch bei der ersten Messung mit einem AHI von 4/h befundet, sein OSA Schweregrad blieb also unverändert. Der mittlere EI betrug zu diesem Zeitpunkt 17,8/h. Die mittlere Sauerstoffsättigung bei dieser Messung lag bei 94,5 %. T90 fiel auf 2,3 und normalisierte sich somit. Tabelle 4 vergleicht die polygraphischen Daten einer Subpopulation aus dem Patientenkollektiv vor der Therapie mit den Daten nach der Therapie. Diese Subpopulation bilden ausschließlich die 17 Patienten, die an der ersten als auch an der zweiten Messung beteiligt waren. Die Verteilung der OSA Schweregrade weicht etwas ab. Bezüglich der polygraphischen Parameter sind keine nennenswerten Unterschiede zum gesamten Patientenkollektiv auszumachen.

	vor Therapie	nach Therapie
OSA Prävalenz in %	90	94
milde OSA in %	39,4	29,4
moderate OSA in %	33,3	47,1
schwere OSA in %	18,2	17,6
Median AHI in events/hour	20,2 (3 - 68)	20,5 (4 - 51)
Median AI in events/hour	11 (0 - 45)	10,3 (1 - 45)
Median HI in events/hour	9,3 (0 - 29)	10,1 (2 - 25)
Median Entsättigungsindex in events /hour	18,5 (3 - 50)	17,8 (5 - 44)
Median Sauerstoffsättigung in %	92,4 (58 - 97)	94,5 (92 - 97)
Median t 90 in %	8,5 (0 - 63)	2,3 (0 - 9)
lageabhängige Schlafapnoe in %	45,4	52,9

Tabelle 3: Polygraphische Parameter

	Subpopulation	nach Therapie
OSA Prävalenz in %	88,2	94
milde OSA in %	52,9	29,4
moderate OSA in %	11,8	47,1
schwere OSA in %	23,5	17,6
Median AHI in events/hour	20,8 (3 - 68)	20,5 (4 - 51)
Median AI in events/hour	10,5 (0 - 39)	10,3 (1 - 45)
Median HI in events/hour	10,2 (3 - 29)	10,1 (2 - 25)
Median Entsättigungsindex in events /hour	18,4 (3 - 50)	17,8 (5 - 44)
Median Sauerstoffsättigung in %	93,8 (90 - 97)	94,5 (92 - 97)
Median t 90 in %	5,7 (0 - 32,5)	2,3 (0 - 9)
lageabhängige Schlafapnoe in %	41	52,9

Tabelle 4: Vergleich der Subpopulation vor/nach Therapie

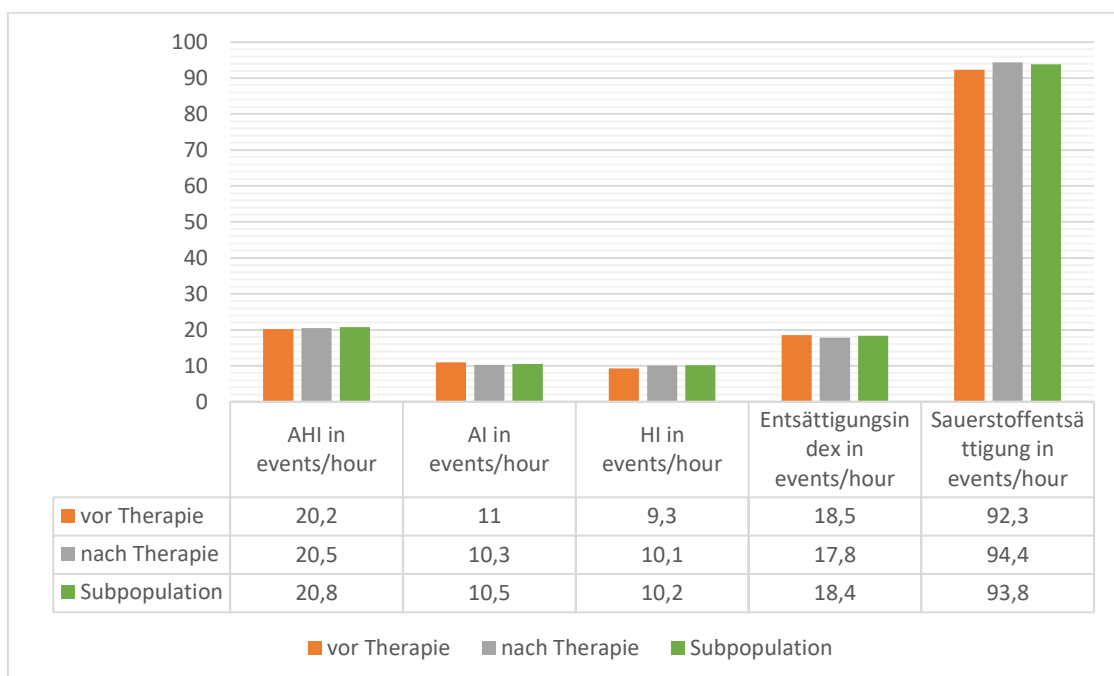


Abbildung 1: Polygraphische Parameter

Die Differenz aus dem AHI vor der Therapie und dem AHI nach der Therapie ergab in 4 Fällen eine Reduktion und in 12 Fällen einen Anstieg der Ereignisse pro Stunde zwischen dem Zeitraum der ersten und der zweiten Messung. Der größte Zuwachs lag bei 20,7/h und der kleinste bei 0,8/h, im Mittel waren es 8/h. Ein Patient, bei dem die erste Messung mit einem AHI von 3,1/h keinen pathologischen Befund ergab, wies in der zweiten Messung einen deutlichen Befund von 16,4/h auf. Ein oben bereits erwähnter Proband veränderte seinen AHI nicht.

Patient	AHI davor in events/hour	AHI danach in events/hour	AHI Differenz in events/hour
1	20,2	21,5	1,3
2	48,6	36,1	-12,5
3	25,4	30,7	5,3
4	14,3	16,6	2,3
5	12,6	22,5	9,9
6	45,1	7,2	-37,9
7	67,5	23,1	-44,4
8	6,3	16,5	10,2
9	14,2	8,4	-8,4
10	3,1	19,5	16,4
11	6,7	7,5	0,8
12	8,7	29,4	20,7
13	9,7	13,7	4
14	10,2	26,4	16,2
15	45,6	51	5,4
16	10,5	14,2	3,7
17	4	4	0

Tabelle 5: AHI davor/danach und AHI Differenz

4.4 Zusammenhänge zwischen PG und KKHR

Kleinere Tumore, im UICC Stadium 1 und 2, verursachten eine Zunahme des AHI vor und nach der Therapie. Die kleinsten im Stadium 1 sogar deutlich mehr als jene des Stadium 2. Umgekehrt reduzierte sich der AHI bei Befunden im UICC Stadium 3 und 4, wobei hier wiederum auch Patienten mit den größten Tumoren die deutlichste Reduktion des AHI zeigten. Diese Ergebnisse waren unabhängig von BMI, Alter und Halsumfang. Größere Tumore an sich und die Folgen einer Therapie kleinerer Tumore waren demzufolge mögliche Auslöser für Apnoen und Hypopnoen.

UICC Staging	mittlere AHI Differenz	mittleres Alter in Jahren	mittlerer BMI in kg/m ²	mittlerer Halsumfang in cm
1	-16,25	66	25,6	39,5
2	-1,46	59,55	24,7	39,6
3	0,37	65,88	25,4	39,8
4	9,68	66,56	23,1	38,6
p-Wert	0,419	0,14	0,514	0,938

Tabelle 6: UICC Staging und AHI Differenz

Die radiologische Tumorgröße (in cm) ergab einen moderat starken Zusammenhang mit dem gemessenen AHI (Pearson 0.38, p 0.03) und dem AI vor Therapiebeginn (Pearson 0.44, p 0.01). Kein Zusammenhang jedoch ließ sich mit dem HI oder anderen Parametern feststellen.

Bei Patienten mit positivem Outcome wurde im Mittel ein AHI von 18,3/h vor der Therapie gemessen. Die Patientengruppe mit einem Rezidiv, Residuum oder dem Tod als Folge des Tumors verzeichnete einen höheren AHI von 22,1/h zu diesem Zeitpunkt. Bei Probanden mit positivem Outcome blieb die Anzahl der Hypopnoen vor und nach der Therapie nahezu unverändert, während jene der Apnoen von 8,8/h auf 10,59/h anstieg. 12 der insgesamt 25 Patienten mit positivem Outcome hatten zum Zeitpunkt der ersten Messung bloß eine milde OSA. 6 Patienten hatten eine moderate OSA und 4 eine schwere OSA. Bei 3 Patienten ließ sich keine OSA feststellen. In der Gruppe mit negativem Outcome wurde nur ein Patient mit einer milden OSA und 4 Patienten mit moderater OSA diagnostiziert. Keiner der 5 Patienten hatten einen AHI \leq 5/h oder einen schweren Befund. Unter den 17 Personen, die eine zweite Messung durchführten, war eine Person mit negativem Outcome. Bei dieser Person wurde zu dem Zeitpunkt schließlich eine schwere OSA festgestellt.

	OSA Befund vor Therapie				Gesamt
	kein Befund	mild	moderat	schwer	
Outcome					
positiv	3	12	6	4	25
negativ	0	1	4	0	5
	OSA Befund nach Therapie				Gesamt
	kein Befund	mild	moderat	schwer	
Outcome					
positiv	1	5	8	2	16
negativ	0	0	0	1	1

Tabelle 7: OSA Befunde aufgeteilt nach Outcome

Eine milde OSA hatten 8 Patienten mit Karzinom im Oropharynx und 5 im Hypopharynx. 9 Patienten mit Oropharynxkarzinom und 2 mit Hypopharynxkarzinom hatten eine moderate OSA und eine schwere OSA lag bei 5 Patienten mit Oropharynxkarzinom und bei einem Patienten mit Hypopharynxkarzinom vor. Patienten mit Tumoren im Oropharynx zeigten nach abgeschlossener Therapie im Mittel einen leicht höheren AHI als vor der Therapie. Der Unterschied fiel jedoch sehr gering aus. Im Gegensatz

zu Karzinomen des Hypopharynx, deren Therapie eine deutlichen Reduktion des AHI bewirkte. Auch hierbei war die AI Differenz ausschlaggebender als die Differenz des HI.

Lokalisation des Primärtumors	mittlere AHI Differenz	mittleres Alter in Jahren	mittlerer BMI in kg/m ²	mittlerer Halsumfang in cm	mittlere radiologische Tumorgröße in cm
Hypopharynx	6,77	65	25,43	40,5	2,33
Oropharynx	-1,76	63,92	24,39	38,96	3,45
p-Wert	0,348	0,71	0,553	0,252	0,067

Tabelle 8: Lokalisation des Primärtumors und AHI Differenz

4.5 Auswertung der Lebensqualität

Für den EORTC QLQ-C30 liegen unter anderem Referenzwerte für die Gesamtbevölkerung in Europa vor, welche aus 6 europäischen Studien hervorgegangen sind (Hinz et. al, 2014). Unser Patientenkollektiv wies bei den „functioning scales“ sowie nach der Therapie im Vergleich zu den Normwerten reduzierte Ergebnisse vor, was für kognitive, emotionale, physische und zwischenmenschliche Einschränkungen spricht. Die Werte verschlechterten sich noch einmal nach der Therapie in fast allen Punkten, bis auf die emotionalen Beeinträchtigungen. Diese erzielten nach der Therapie wieder einen höheren Punktwert als davor, wenn auch der Unterschied zwischen dem ersten und zweiten Zeitpunkt hier am geringsten von allen ausfiel und die Normwerte auch hier nicht erreicht wurden. Mit auffällig wenig Punkten wurde die Frage nach dem allgemeinen Gesundheitszustand und der Lebensqualität im Laufe der letzten Wochen, dem „global health status“, beantwortet. Dieser Wert verschlechterte sich nach der Therapie auf den insgesamt einzigen Wert unter 50. Der geringste Unterschied zu den Normwerten ließ sich im Rahmen der ersten Untersuchung bei den kognitiven Fähigkeiten, also bei Konzentrationsfähigkeit und Erinnerungsvermögen, ausmachen. Beim „global health status“ erzielten 4 der insgesamt 6 Patienten mit einer schweren OSA einen Wert kleiner oder gleich dem Normwert 75. Für den moderaten Schweregrad waren es 7 von 8 Patienten, die mit ihrer Punktzahl unter dem Referenzwert lagen und 4 davon unter dem Durchschnittswert der Kohorte dieser Studie von 54,6. Ihre „physical function“ bewerteten mehr als die Hälfte der Patienten mit milder OSA als „sehr gut“ bis „unverändert“, ebenso wie ihren Appetitverlust. 11 von 12 gaben den Wert 0 in dieser Kategorie an, es hatte demnach keine Veränderung stattgefunden. Bei Patienten mit einer schweren OSA waren es hier nur 3 von 6 Patienten.

Alle Punktwerte der 9 „symptom scales“ des EORTC QLQ-C30 fielen im Vergleich zu den Referenzwerten deutlich erhöht aus, was für eine verstärkte Symptomatik, wie Müdigkeit, Übelkeit, Schmerzen oder Appetitlosigkeit spricht. Nur leicht erhöht fiel die Kategorie „Übelkeit und Erbrechen“ aus. Der Wert für „pain“ lag deutlich über den Referenzwerten. Bei „Schmerzen“ fiel das Ergebnis im Vergleich zur europäischen Referenz sogar mehr als doppelt so hoch aus. Hierbei sind auch Schmerzen gemeint, die den Alltag der Patienten beeinträchtigen können. Bei „Schmerz“ verringerte sich die Punktzahl nach der Therapie, was für eine verbesserte Symptomatik zu diesem Zeitpunkt spricht. Ebenso verhält es sich für die Punkte „dyspnoea“ und „diarrhoea“. Nach der zweiten Messung stiegen die Werte für „nausea and vomiting“ und „financial difficulties“ im Vergleich zu dem vor der Therapie um mehr als das Dreifache, was mit mehr Problemen auf diesen Gebieten gleichzusetzen ist. Verschlechterungen nach Abschluss der Therapie zeigten sich auch sehr deutlich bei „appetite loss“ und in geringerem Maße bei „constipation“.

Der AHI der ersten Messung und „appetite loss“ zu diesem Zeitpunkt zeigten eine moderat starke Korrelation (Pearson 0.38, p 0.04). Der Wert für die mittlere Sättigung vor der Therapie ergab einen starken Zusammenhang mit der Kategorie „cognitive functioning“ (Pearson 0.4, p 0.03) und einen moderat starken mit dem Item „role functioning“ (Pearson 0.37, p 0.05) des EORTC zur gleichen Zeit.

EORTC QLQ-C30	Normwerte	Vor Therapie	Nach Therapie	Subpopulation
Functional Scales				
Global Health Status	75,7	54,6 (17 - 100)	42,36 (17 - 38)	53,65 (17 - 100)
Physical Functioning	91	79,76 (33 - 100)	73,9 (33 - 100)	87,49 (53 - 100)
Role Functioning	88,1	72,87 (0 - 100)	54,17 (0 - 100)	86,46 (33 - 100)
Emotional Functioning	83,2	59,71 (7 - 100)	62,5 (17 - 100)	55,63 (7 - 100)
Cognitive Functioning	90,5	79,31 (33 - 100)	70,83 (33 - 100)	80,21 (50 - 100)
Social Functioning	91,5	72,42 (17 - 100)	54,17 (0 - 100)	75,01 (17 - 100)
Symptom Scales				
Nausea and Vomiting	3,10	4,60 (0 - 100)	16,67 (0 - 100)	1,04 (0 - 17)
Pain	16,50	43,04 (0 - 100)	36,12 (0 - 67)	35,42 (0 - 100)
Dyspnoea	11,10	27,59 (0 - 100)	22,23 (0 - 67)	18,75 (0 - 100)
Appetite loss	4,80	12,60 (0 - 100)	33,33 (0 - 100)	4,16 (0 - 33)
Constipation	5,20	14,94 (0 - 100)	16,67 (0 - 67)	14,58 (0 - 100)
Diarrhoea	4,90	13,79 (0 - 67)	8,30 (0 - 67)	12,49 (0 - 67)
Financial Difficulties	5,70	20,68 (0 - 100)	33,33 (0 - 100)	20,83 (0 - 100)

Tabelle 9: EORTC QLQ-C30 Normwerte (Hinz et al., 2014) und Daten vor/nach Therapie, sowie der Subpopulation

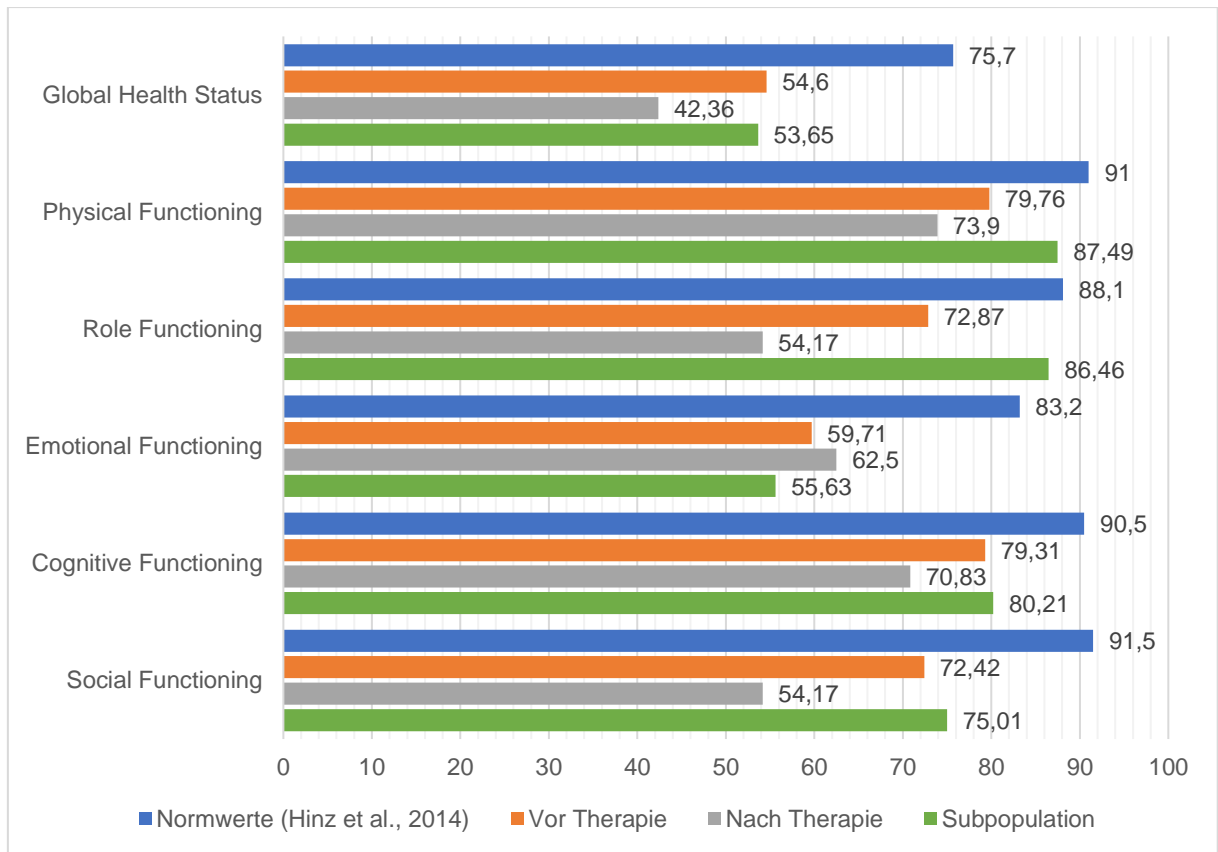


Abbildung 2: EORTC QLQ-C30 Functional Scales

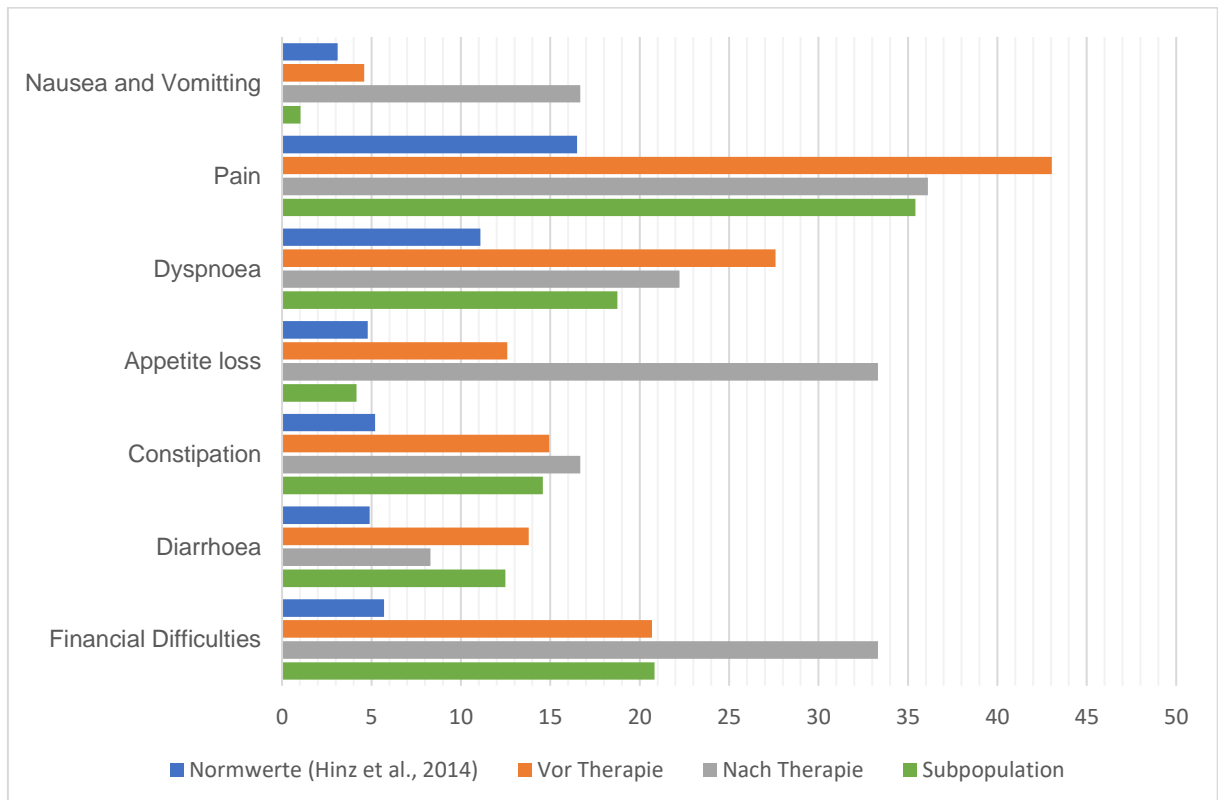


Abbildung 3: EORTC QLQ-C30 Symptom Scales

Die Auswertung der SF-36 Fragebögen ergab generell reduzierte Ergebnisse im Vergleich zu den Referenzwerten aus der MOS, was auch bei diesem Fragebogen für einen reduzierten Gesundheitszustand spricht. Eine Ausnahme stellt der Aspekt „physical functioning“ vor der Therapie dar, da die Punkte in etwa dem Vergleichswert entsprachen. Diese Kategorie jedoch, ebenso wie „pain“ und „social functioning“, erfuhren im zweiten Durchlauf die stärkste Reduktion ihrer Punktwerte, was auf deutliche Beeinträchtigungen im sozialen Leben und der körperlichen Leistungsfähigkeit im Alltag schließen lässt. Die stärkste Abweichung zum Normwert ließ sich bei „pain“ zum Zeitpunkt der ersten Messung feststellen. Als einzige Kategorien beim SF-36 verbesserten „role limitation due to physical health“ und „role limitation due to emotional problems“ ihre Werte von der ersten auf die zweite Messung. Bei der Frage zur „general health“ lagen die Punktwerte bei 6 von 9 Patienten mit moderater OSA unter 50. Beim leichten Schweregrad waren es 7 von 12 Patienten. 3 der 6 Probanden mit schwerer OSA beurteilen ihre Schmerzsymptomatik als sehr stark.

Negative signifikant starke Korrelationen ergaben sich zwischen dem AHI zum Zeitpunkt des zweiten Durchgangs und der Kategorie „general health“ des SF-36 zur selben Zeit (Pearson -0.63, p 0.02). Der Durchschnittswert für die mittlere Sättigung vor Beginn der Therapie korrelierte moderat stark, positiv signifikant zum einen mit dem Wert für „pain“ (Pearson 0.37, p 0.02), sowie „role limitations due to emotional problems“ (Pearson 0.37, p 0.05) zum selben Zeitpunkt. Die mittlere Sättigung nach abgeschlossener Therapie korrelierte stark, positiv signifikant mit der „physical function“ nach Therapie (Pearson 0.57, p 0.03).

Für die Items beider Fragebögen wurden ebenfalls die Mittelwerte der Subpopulation ermittelt. Andere Korrelationen zwischen Schlafparametern oder Kategorien der Fragebögen bestanden nicht oder waren nicht von relevanter Stärke.

SF - 36	Normwerte	Vor Therapie	Nach Therapie	Subpopulation
Physical Functioning	70,61	71,33 (20 - 100)	59,33 (20 - 95)	79,38 (30 - 100)
Role limitations due to physical health	52,97	46,55 (0 - 100)	58,33 (0 - 100)	42,19 (0 - 100)
Role limitations due to emotional problems	65,78	48,16 (0 - 100)	66,67 (0 - 100)	50,83 (0 - 100)
Emotional Well - Being	70,38	63,6 (16 - 100)	60 (32 - 92)	65,25 (16 - 100)
Social Functioning	78,77	67,85 (13 - 100)	51,67 (0 - 100)	68 (25 - 100)
Pain	70,77	56,87 (0 - 100)	44,27 (0 - 100)	60,61 (23 - 100)
General Health	56,99	48 (0 - 80)	41 (20 - 75)	50,94 (25 - 75)

Tabelle 10: SF-36 Normwerte (Hays, Donald Sherbourne, Mazel, 1995) und Daten vor/nach Therapie, sowie der Subpopulation

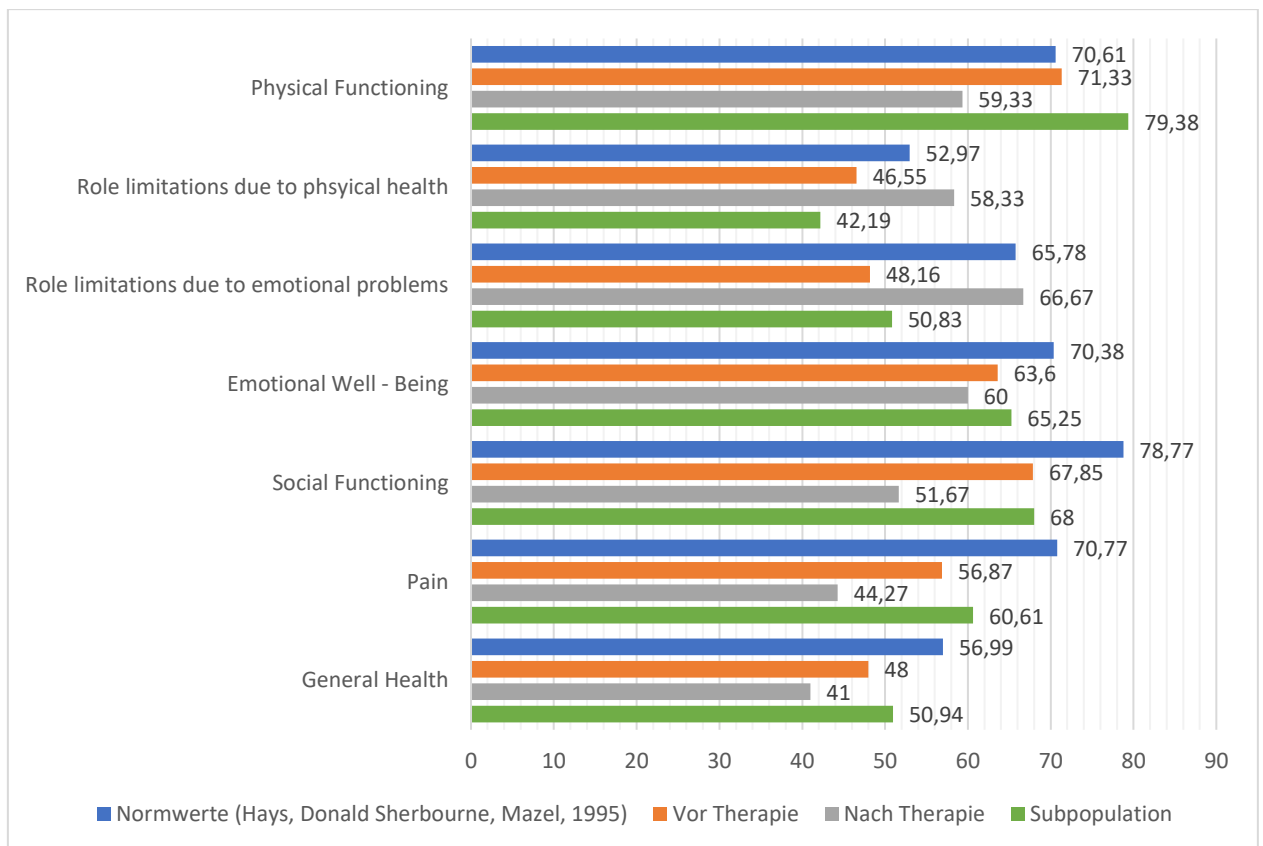


Abbildung 4: SF-36 Daten

<i>EORTC QLQ C - 30</i>				
Physical Functioning davor				
r-Wert	0,26	0,105	0,397	0,294
Signifikanz (2 - seitig)	0,172	0,71	0,033	0,354
Physical Functioning danach				
r-Wert	0,391	0,365	0,422	0,653
Signifikanz (2 - seitig)	0,209	0,244	0,172	0,021
Role Functioning davor				
r-Wert	0,358	0,154	0,391	0,322
Signifikanz (2 - seitig)	0,056	0,583	0,036	0,308
Role Functioning danach				
r-Wert	0,239	0,536	0,134	0,843
Signifikanz (2 - seitig)	0,454	0,072	0,678	0,001
Emotional Functioning davor				
r-Wert	0,491	0,158	0,466	0,306
Signifikanz (2 - seitig)	0,007	0,574	0,011	0,334
Emotional Functioning danach				
r-Wert	0,165	0,615	0,096	0,743
Signifikanz (2 - seitig)	0,609	0,033	0,766	0,006
Cognitive Functioning davor				
r-Wert	0,367	0,385	0,55	0,382
Signifikanz (2 - seitig)	0,05	0,157	0,002	0,22
Cognitive Functioning danach				
r-Wert	-0,45	0,623	0,109	0,912
Signifikanz (2 - seitig)	0,889	0,031	0,743	0,000035
Social Functioning davor				
r-Wert	0,41	0,05	0,617	0,285
Signifikanz (2 - seitig)	0,027	0,86	0,000366	0,369
Pain davor				
r-Wert	-0,529	-0,158	-0,475	-0,19
Signifikanz (2 - seitig)	0,003	0,575	0,009	0,555
Financial Difficulties davor				
r-Wert	-0,41	-0,25	-0,498	-0,286
Signifikanz (2 - seitig)	0,027	0,368	0,006	0,368

Tabelle 11: Korrelationen mit GH (General Health)

r-Wert = Pearson-Korrelationskoeffizient (Akoglu, 2018)

r = 0 – 0,2 schwacher Zusammenhang

r = 0,2 – 0,4 moderat starker Zusammenhang (gelb)

r = 0,4 – 0,6 starker Zusammenhang (orange)

r > 0,6 sehr starker Zusammenhang (rot)

5 Diskussion

Die Prävalenz von OSA in der Normalbevölkerung beträgt in der Studie von Heinzer et al. aus dem Jahre 2015 knapp 50 % bei Männern und 23,4 % bei Frauen (Heinzer et al., 2015). Ebenso heterogen wie die Ergebnisse über die Verbreitung der OSA in der allgemeinen Bevölkerung fallen auch die Ergebnisse für OSA bei Patienten mit KKHR aus. Zusätzlich sind die Erkenntnisse über die Assoziation von KKHR und OSA noch sehr rar. Nichtsdestotrotz ist man sich einig, dass ein solcher Tumor nachteilige Auswirkungen auf die Entwicklung einer Schlafstörung und die Lebensqualität der Patienten haben kann. Man findet, wenn überhaupt, ausschließlich retrospektive Untersuchungen oder Daten über OSA bei Patienten mit KKHR, die ihre Tumorthherapie bereits abgeschlossen haben.

Ein Review aus dem Jahre 2020 über den Zusammenhang zwischen KKHR und OSA kam zu dem Schluss, dass OSA bei therapierten KKHR Patienten in höherem Maße vorkommt als in der Allgemeinbevölkerung. Die Inzidenz in den 10 untersuchten Studien basierte auf einer PSG, nicht wie bei uns auf einer PG, und reichte von 12 % bis 95,8 %. Die Unterschiede mögen unter anderem auf die Heterogenität in den angewendeten Therapieformen zurückzuführen sein (Ralli et al., 2020). Zudem muss man die verschiedenen Patientenkollektive und angewandten Messmethoden, sowie oftmals uneinheitlich verwendete Werte für den Schweregrade der OSA berücksichtigen, die eine Rolle bei der Variabilität der Ergebnisse spielen.

Unsere Studie liefert die ersten Beweise für die Assoziation von OSA bei KKHR zum Zeitpunkt der Erstdiagnose und beleuchtet zusätzlich die allgemeine Lebensqualität und den Gesundheitszustand der Patienten in diesem Zusammenhang. Zudem liegen von 17 Patienten vergleichende Daten einer weiteren PG, sowie die Ergebnisse aus den Fragebögen zur Lebensqualität für den Zeitpunkt nach abgeschlossener Therapie vor.

Wir konnten, in Einklang mit der Studienlage, für therapierte Patienten eine hohe Prävalenz von 94 % feststellen. Diese fiel zum Zeitpunkt der Diagnosestellung des KKHR mit 91 % nicht viel geringer aus und spricht somit für ein OSA Screening bereits vor Beginn der Therapie. Bei einer Kohorte aus 56 Patienten mit KKHR wurde in 93 % der Fälle eine signifikante SBAS festgestellt und in 84 % eine OSA. Wie in unserer Arbeit, wurde diese ab einem AHI von 5/h diagnostiziert (Faiz et al., 2014). Andere Autoren untersuchten 17 Patienten mit einem Karzinom der Mundhöhle oder des Oropharynx und arbeiteten ebenfalls eine hohe Prävalenz von 76 % heraus. Als OSA definierten

die Autoren einen AHI von mindestens 20/h (Payne et al., 2005). Friedman et al. (2001) stellten ähnliches bei 24 Patienten fest, die zu 91,7 % nach der Therapie an einer OSA litten. Hier wurde die OSA ab einem AHI von mindestens 15/h diagnostiziert. Zudem befanden sich einige der KKHR im Larynx, die in unserer Studie jedoch nicht vertreten waren. Auffällig war, dass bei allen ihrer 10 Patienten mit abgeschlossener RT eine OSA diagnostiziert wurde. Eine RT könnte sich durch Vernarbung und fehlende Elastizität oder aber durch Straffung des Gewebes gegensätzlich auf das Lumen der Atemwege und somit auch gegensätzlich auf eine OSA auswirken (Friedman et al., 2001). In unserer Kohorte lag der AHI der 12 primär bestrahlten Patienten bei durchschnittlich 23,1/h, im Gegensatz zu den 21 zunächst operierten Patienten, deren AHI im Mittel bei 18,6/h lag. In der Gruppe der primär mit einer RT behandelten Patienten reduzierte sich der AHI zum zweiten Messzeitpunkt, wohingegen die andere Gruppe nach abgeschlossener Therapie einen höheren AHI vorwies. Zudem stellte sich heraus, dass Patienten mit Tumoren im UICC Stadium 1 und 2 nach der Therapie mehr Apnoen und Hypopnoen entwickelt hatten. Patienten mit einem Befund im UICC Stadium 3 und 4 erfuhren diesbezüglich eine Reduktion. Der Grund dafür könnte sein, dass primär bestrahlte Patienten in der Regel einen größeren Tumorbefund haben als zunächst operierte Patienten. Das spricht zum einen für einen anfänglich höheren AHI dieser Patienten, da die Atemwege durch mehr Masse verengt werden. Zum anderen hat die Reduktion der initial größeren Tumormasse einen direkten positiven Effekt auf den AHI und somit die OSA. Bei Patienten mit kleineren Tumorbefunden überwiegen hingegen die unerwünschten Nebenwirkungen der RT in Form von Ödemen. Diese verschlechtern den anfänglich besseren OSA Befund wieder durch eine vermehrte Verlegung der Atemwege.

Im Gegensatz zu unserer Studie konnte eine niedrigere Prävalenz von 25,49 % bei 51 Patienten mit therapiertem Karzinom des Oropharynx festgestellt werden. Um die Schlafparameter zu ermitteln, wurde ebenfalls eine ambulante PG verwendet. Allerdings lagen im Schnitt 54,05 Monate zwischen dem Ende der Therapie und der PG. Als OSA galt bei diesen Autoren ein AHI von mindestens 10/h. Die lange Zeitspanne bis zur PG wurde gewählt, um eine Überschätzung der OSA Prävalenz durch frühzeitige Folgen der RT zu verhindern (Loth et al., 2017). Unsere Vergleichsmessung fand durchschnittlich bereits 4 Monate nach Therapieende statt und zeigt eine deutlich höhere Prävalenz. Folglich wäre es wichtig, eine OSA während der frühen Nachsorge auszuschließen und den Verlauf mit einer möglichen Befundverbesserung zu dokumentieren, um die Therapie stets anpassen zu können. Auch Nesse et al. (2006)

diagnostizierten bei nur 12 % ihrer 33 Patienten mit therapiertem Oropharynxkarzinom eine OSA. Die Zeit bis zum Follow-Up von 6 Monaten bis 5 Jahren und die niedrige Prävalenz glich dem Studiendesign von Loth et al. (2017), die ebenfalls niedrige Ergebnisse nach einem langen Zeitraum feststellten. Das bestätigt die Hypothese, dass die frühen Therapiefolgen eine OSA eher begünstigen als die Langzeitfolgen. Auch die Patienten unseres Kollektivs hatten im Durchschnitt einen normalen BMI von 24,7 kg/m². Das ist zwar untypisch für den charakteristisch übergewichtigen OSA Patienten (Young, Peppard, Taheri, 2005), jedoch weniger untypisch für Patienten mit KKHR, bei denen die OSA trotz eines normalen bis niedrigeren BMIs sehr geläufig ist (Gaudet et al., 2010). Diese Tatsache birgt die Gefahr, eine OSA bei KKHR Patienten aufgrund ihres charakteristisch niedrigen BMIs erst gar nicht in Erwägung zu ziehen. Der BMI im Normalbereich schließt auch in unserer Studie den typischen Faktor Übergewicht als Grund für das häufige Vorkommen der OSA unter den Patienten aus und rückt den Tumor an sich als Ursache für die verengten Atemwege in den Fokus.

Bei 45,5 % der Patienten ließ sich eine lageabhängige Schlafapnoe feststellen. Der AHI in der nicht lageabhängigen Gruppe war im Durchschnitt höher als jener der lageabhängigen Patienten. Möglich wäre, dass die Atemwege durch die mit der Schwerkraft zurückfallende Tumormasse in Rückenlage zusätzlich verengt werden. Bei mehr als der Hälfte der Patienten mit einer nicht lageabhängigen OSA könnte wiederum die Tumormasse selbst der Auslöser für die verlegten Atemwege sein.

Wir konnten zum Zeitpunkt der ersten Messung zum einen eine moderat stark positive, signifikante Korrelation zwischen der radiologischen Tumormasse und dem AHI (Pearson 0.38, p 0.029) feststellen. Zum anderen ergab sich ein stark positiver, signifikanter Zusammenhang zwischen der radiologischen Tumormasse und dem AI (Pearson 0.44, p 0.01), zum Zeitpunkt der ersten Messung. Zwischen dem HI und der radiologischen Tumormasse bestand keine statistisch signifikante Korrelation. Apnoen, und somit weniger der partielle als vielmehr der vollständige Verschluss der Atemwege, könnten demnach für die Entwicklung einer OSA bei diesem Patientenkollektiv bedeutender sein als die Zahl der Hypopnoen. Eine denkbare Erklärung wäre, dass die bereits durch den Tumor verengten Atemwege eher zum vollständigen Verschluss neigen als die Atemwege bei gesunden Patienten ohne zusätzliche Tumormasse, die dadurch wiederum weniger anfällig für Apnoen sein könnten.

Dieser Zusammenhang bestätigte sich in einer anderen Studie ebenfalls, war jedoch eher gering und nicht statistisch signifikant. Die Patientenkohorte der erwähnten Studie

stellten 17 Patienten dar, ebenso viele wie in unserer zweiten Vergleichsmessung. Solche mit einem AHI < 20/h hatten eine durchschnittliche Tumorgröße von 3,3 cm. Der Durchschnitt der Tumorgrößen bei Probanden mit einem AHI > 20/h betrug hingegen 3,5 cm (Payne et al., 2005). Die Autoren Nesse et al. (2006) fanden ebenfalls eine Assoziation zwischen der Tumorgröße und der OSA. Hier hatten vor allem Patienten mit T4 Karzinomen eine positive OSA Diagnose. Ähnlich wie in unserer Studie waren 16 von insgesamt 33 Patienten mit einem Oropharynxkarzinom mindestens im Stadium T2 vertreten. Allerdings wurde unter ihren Oropharynxkarzinompatienten nur bei einem dieser 16 eine OSA diagnostiziert (Nesse et al., 2006).

Unser Ergebnis zur Prävalenz der OSA spiegelt sich eher in den Ergebnissen von Friedman et al. (2001) wider, die jedoch wesentlich mehr Patienten mit einem Larynxkarzinom untersuchten. Unsere Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom hatten nach der Therapie einen eher geringeren AHI als solche mit Oropharynxkarzinom, deren AHI sich im Schnitt kaum veränderte. Ob es eine Tumorlokalisierung gibt, die eine OSA begünstigt, bleibt also noch offen. Die Therapie großer Karzinome und Hypopharynxkarzinome bewirkte in unserer Studie eine Verbesserung des AHI.

Wie wichtig es ist, eine OSA bei KKHR Patienten frühzeitig zu diagnostizieren und zu therapieren, zeigt sich auch im Hinblick auf das Outcome der Tumorerkrankung. Unsere Patienten mit einem Residuum, Rezidiv oder jene, die verstarben, hatten einen durchschnittlich höheren AHI als solche mit positivem Outcome. Es lässt sich eine Tendenz erkennen, die bereits in einer anderen Studie erkennbar war. Payne et al. (2005) beschrieben, dass 13 der 17 Patienten mit einem AHI \geq 20/h eher eine Beatmung oder einen Aufenthalt auf einer Intensivstation für mindestens 24 h benötigten und mehr Herz-Lungenerkrankungen erlitten (Payne et al., 2005). Vor allem zwei Hauptmerkmale der OSA, die intermittierende Hypoxie, also vermehrter oxidativer Stress, sowie der fragmentierte Schlaf, könnten bei Entwicklung, Verlauf und Outcome einer Tumorerkrankung einen bedeutenden Einfluss nehmen. Diese Theorie wurde bereits durch Ergebnisse aus Tierversuchen unterstützt (Gozal et al., 2015). Schon bei der Patientenkohorte der Wisconsin Sleep Cohort Study wurde retrospektiv eine signifikante Abhängigkeit zwischen Tumorsterblichkeit und dem Schweregrad der OSA festgestellt. Interessanterweise korrelierte der „hypoxemia index“, bei uns t90-Wert, im Gegensatz zum AHI hoch signifikant mit der Tumorsterblichkeit dieser Patientenkohorte (Nieto et al., 2012).

T90 erfuhr in unserer Studie von allen Schlafparametern nach der Therapie die deutlichste Veränderung. Zusammenhänge mit den Aspekten der KKHR bestanden jedoch

nicht. Zudem verbesserte sich der AHI nach der Therapie im Vergleich zur mittleren Sauerstoffsättigung und vor allem zu t90 nur minimal. Weiterführende Studien sollten sich folglich nicht nur auf den AHI und dessen Korrelationen fixieren. Er spiegelt zwar, wie drei Autoren im Jahre 2015 beschreiben, die Anzahlen an Apnoen und Hypopnoen wider, lässt jedoch keinen Rückschluss auf Dauer und Schwere der Hypoxien zu. Somit könnte die isolierte Betrachtung des AHI der Beschreibung des tatsächlichen Schweregrades einer OSA nicht gerecht werden. Bei Patienten mit einem ähnlichen AHI könnten sich die Atemereignisse trotzdem in ihrer Dauer und Länge unterscheiden. Eine kombinierte Bewertung des AHI und t90 wäre möglicherweise sinnvoller und bedürfe weiterer Untersuchungen (Bostanci, Turhan, Bozkurt, 2015). Die Normalisierung des t90 könnte andererseits auch auf die Gewichtsabnahme zurückzuführen sein, die bei KKHR Patienten nach der Therapie typisch ist. Fraglich wäre dann jedoch, weshalb sich der AHI unserer Kohorte in nur derart geringem Ausmaß verbessert.

Es gibt kontroverse Ergebnisse über den Einfluss des AHI und somit des OSA Schweregrades auf die Lebensqualität. Eine OSA, sowie auch KKHR und deren Therapiefolgen gehen jedoch auch unabhängig voneinander mit einer verminderten Lebensqualität einher. Über den Zusammenhang zwischen dem Zusammenspiel aus OSA und KKHR auf die gesamte Lebensqualität gibt es bislang wenige Untersuchungen und es ist umstritten, inwiefern die schlafmedizinischen Befunde als Maß hierfür verwendet werden können.

In unserer Studie fanden wir für den AHI lediglich zum Zeitpunkt nach der Therapie einen stark negativen Zusammenhang mit der „general health“ des SF-36 nach der Therapie (Pearson -0.6, p 0.02). Korrelationen mit einigen spezifischen, die Lebensqualität betreffenden Items, bestanden vielmehr mit der mittleren Sättigung. Lopes et al. (2008) konnten einen proportionalen Zusammenhang zwischen dem Schweregrad der OSA und der Lebensqualität feststellen, die wie in unserer Studie mit dem SF-36 bewertet wurde. Dabei untersuchten sie, ob die Faktoren Tagesschläfrigkeit und körperliche Aktivität einen Einfluss auf die Lebensqualität der Patienten mit OSA und deren Schweregrad haben. Der AHI wurde hier in einer PSG bestimmt. Patienten mit einem AHI > 30/h erzielten reduzierte Ergebnisse in allen Bereichen des SF-36, wobei vor allem das Item „vitality“ bei den Patienten, die sich nicht körperlich betätigten, schlecht ausfiel. Bei Patienten mit moderater OSA, die sich sportlich betätigten, fielen die Ergebnisse besser aus. Auffällig war, dass diese Gruppe sogar bessere Ergebnisse erzielte, als die Probanden, die zwar keine Tagesmüdigkeit verspürten, aber

nicht körperlich aktiv waren. Demnach könnte laut den Autoren das Ausüben von körperlichen Aktivitäten die Lebensqualität der Patienten mit OSA, insbesondere über ein verstärktes Gefühl der Vitalität, deutlich verbessern (Lopes et al., 2008). Dieser Rückschluss gilt jedoch vorerst für das in der Studie untersuchte gesunde Patientenklientel und ist nicht automatisch auf Patienten mit KKHR zu projizieren, für die körperliche Anstrengung aufgrund ihrer Verfassung eventuell nicht infrage käme.

Andere Autoren bestätigten hingegen einen nur schwachen Zusammenhang zwischen dem OSA Schweregrad und der Lebensqualität und sprachen sich für die Entwicklung eines neuen Fragebogens aus, der anhand ihrer ermittelten wichtigsten Items spezifisch auf die Lebensqualität bei Patienten mit OSA ausgelegt sein soll (Lacasse, Godbout, Sériès, 2002).

Auch wir konnten keinen statistisch relevanten Zusammenhang zwischen dem AHI Schweregrad und den Ergebnissen zur allgemeinen Lebensqualität zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn feststellen. Loth et al. (2017) verwendeten unter anderem den EORTC QLQ-C30, um die Lebensqualität ihrer Patientenkohorte aus 51 Probanden nach erfolgter Tumorthherapie zu beurteilen. Der Score der 13 OSA positiven Patienten fiel mit 50,64 Punkten deutlich niedriger aus als die 67,11 Punkte der OSA negativen Patienten, deren Lebensqualität also weniger beeinträchtigt wurde als die der Patienten mit OSA. Ob die Patienten operiert wurden oder eine RCT erhielten, bewirkte keinen Unterschied im „Global Health Score“ (Loth et al., 2017). Im Vergleich lag unser durchschnittliches Ergebnis im „Global Health Score“ mit 42,40 Punkten nach Therapie noch niedriger als das der OSA positiven Gruppe der eben genannten Studie. Wie auch Loth et al. (2017) vermuten, haben einerseits die Auswirkungen der Tumorerkrankung an sich und andererseits eine OSA, großen Einfluss auf die kompromittierte Lebensqualität. Das gleiche könnte man für alle anderen symptomatischen Items schlussfolgern, die durch ihre hohen Punktzahlen die verminderten Werte in den Items zur allgemeinen Lebensqualität mitbegründen können. Auch in unserer Studie traten keine statistisch signifikanten Unterschiede in den Fragen zur Lebensqualität und Gesundheit in der zweiten Messung, abhängig von der Therapieform, auf.

Mit 92,3 % vor Therapie und 94,4 % nach Therapie lag die mittlere Sauerstoffsättigung im Blut in unserer Kohorte zunächst unter den Normwerten. Nach der Therapie verbesserten sich die Mittelwerte wieder auf das Niveau des unteren Normbereichs von 94 – 97 % (Guder und Notte, 2009). Wir konnten eine signifikant positive, moderat starke Korrelation mit der „cognitive function“ im EORTC QLQ-C30 (Pearson 0.4,

p 0.03), sowie mit der subjektiv beurteilten Arbeitsfähigkeit (Pearson 0.37, p 0.05) und der mittleren Sauerstoffsättigung zum Zeitpunkt vor Beginn der Therapie feststellen. Aus dem SF-36 Fragebogen korrelierte „Schmerz“ (Pearson 0.37, p 0.04) vor der Therapie zum selben Zeitpunkt moderat stark und positiv signifikant mit der Sauerstoffsättigung vor Therapiebeginn. Das gleiche galt für Einschränkungen im Alltag aufgrund emotionaler Probleme (Pearson 0.37, p 0.05).

Ähnliches bestätigte auch eine Studie aus dem Jahre 2012, welche die Lebensqualität bei gesunden Erwachsenen mit Schlafproblemen beurteilte. Hierfür wurde der ESS und der „World Health Organization Quality of Life“ (WHOQOL-BREF) Fragebogen verwendet. Der AHI der 502 Patienten, von denen 62,7 % eine moderate bis schwere OSA hatten, korrelierte nicht mit der allgemeinen Lebensqualität. Jedoch bestand eine schwache Korrelation zwischen der mittleren Sauerstoffsättigung und den Ergebnissen zur physischen Verfassung der Patienten, die im Vergleich zu den Normwerten zudem signifikant reduziert waren. Die körperliche und mentale Verfassung korrelierte negativ mit dem BMI und ESS (Asghari, 2013). Auch andere Autoren sehen weniger den AHI, sondern eher demographische Daten und anderen Parametern aus Schlafstudien als die großen Einflussfaktoren auf die Lebensqualität. Sie fanden mittels des WHOQOL-BREF heraus, dass Frauen mit einer OSA in ihrer Studie bezüglich der Scores zur Lebensqualität schlechter als Männern abschnitten. Hinzu kommt, dass sich OSA bei Frauen eher atypisch äußert, was vermutlich ein Grund für die hohe geschlechtsspezifische Prävalenz an nicht diagnostizierten Fällen ist. Zwischen dem AHI und der Lebensqualität bestand lediglich in den Bereichen zur physischen Verfassung ein negativer Zusammenhang, wohingegen die Sauerstoffsättigung positiv mit allen vier Bereichen des Fragebogens zur Lebensqualität korrelierte (Tasbakan, 2019).

In unserer Studie lag der Frauenanteil bei nur 18,2 %, also deutlich geringer als der Anteil von 29,4 % Frauen in der eben beschriebenen Studie. Zudem ist auch hier zu berücksichtigen, dass es sich bei unseren Patienten um Menschen mit einem KKHR handelt, deren allgemeine Lebensqualität nicht direkt vergleichbar ist. Dieser Punkt betont jedoch die Dringlichkeit, eine OSA gerade bei Patienten mit KKHR, die zusätzlich zu ihrem Tumorbefund auch an den geläufigeren Komorbiditäten leiden können, unbedingt zu diagnostizieren und zu therapieren. Trotz einer nicht aussagekräftigen Anzahl an weiblichen Probanden, war eine Tendenz zu erkennen, vor allem bei „Schmerz“ im EORTC QLQ-C30. Frauen hatten deutlich höhere Werte vor und nach der Therapie, was eine stärkere Symptomatik bedeutet. Im Gegensatz zu den

Männern, verschlechterte sich dieser Wert bei den Frauen nach der Therapie. Ein Review zum Thema Schmerz oder Schmerzempfinden und OSA thematisiert diesen Zusammenhang. Wie genau diese zwei Faktoren miteinander verwoben sind ist noch ungeklärt, genauso wie die Frage, ob eine CPAP Therapie die Schmerzsymptomatik verbessern könnte. Jedoch wird vermutet, dass eine OSA durch ihre charakteristischen Faktoren, Hypoxie und fragmentierter Schlaf, zu gesteigertem Schmerzempfinden führen könnte (Charokopos et al., 2018).

Inwiefern sich die Gabe von Sauerstoff oder leichte körperliche Betätigung zur Verbesserung der Sauerstoffsättigung bei Patienten mit einer OSA und einem KKHR positiv auf die Lebensqualität auswirken könnte, bedarf weiterer Untersuchung.

Zwei Autoren beschreiben die möglichen Auswirkungen der Hypoxie auf eine Tumorthherapie. Aufgrund des abnorm schnellen Wachstums eines Tumors kann die Vaskularisierung nicht adäquat stattfinden, wodurch er auch nur inadäquat mit Sauerstoff versorgt wird. Somit ist die Hypoxie in unterschiedlichem Ausmaß ein gängiger Zustand im Gewebe der meisten Tumore. Das hat zudem einen negativen Einfluss auf den Erfolg der Therapie, da zum Beispiel eine RT auf dem Effekt von gebildeten Sauerstoffradikalen basiert. Infolge der insuffizienten Vaskularisierung wird der Tumor über eine Diffusionsbarriere von einigen Chemotherapeutika abgeschirmt und gegen deren Wirkung resistent. Auch auf eine Immuntherapie wirkt sich die Hypoxie indirekt über die Suppression von T-Zellen durch die Überproduktion von Adenosin aus. Die Aktivierung von HIFs sichert das Überleben des Tumors und ist bekannt für seine inhibitorische Wirkung auf Zellen der adaptiven Immunität. Demzufolge würde sich die Oxygenierung des Tumors eventuell positiv auf die Wirksamkeit jeglicher Therapieformen auswirken (Graham und Unger, 2018).

Die Sauerstoffsättigung könnte neben dem Einfluss auf die Lebensqualität also auch eine wichtige Zielgröße für die Effektivität der Tumorthherapie sein und somit ein positives Outcome begünstigen. Dass in unserer Patientenkohorte die durchschnittliche Sauerstoffsättigung schon allein nach erfolgter Tumorbehandlung anstieg, erlaubt die Vermutung, dass eine begleitende CPAP Therapie bei Patienten mit KKHR und OSA die Sauerstoffsättigung zusätzlich verbessern und die Lebensqualität und das Outcome ergänzend begünstigen könnte.

Nach der Therapie ergab sich für die mittlere Sauerstoffsättigung ein starker positiver Zusammenhang mit der körperlichen Leistungsfähigkeit im SF-36 (Pearson 0.57, p 0.03). Die Verbesserung der durchschnittlichen Werte für die Sauerstoffsättigung nach der Therapie gingen also mit einer Verbesserung physischer Aspekte einher.

Karkoulias et al. (2013) stellten zwischen dem SF-36 und einer PSG bei über der Hälfte von 165 Patienten einen signifikanten Zusammenhang zwischen dem $AHI \geq 15/h$ und Einschränkungen aufgrund von körperlichen Problemen, sowie der psychischen Gesundheit und Vitalität fest. Die Autoren vermuten, dass die Folgen einer OSA, speziell die wiederkehrende Hypoxie und fragmentierter Schlaf, einen unterschiedlich starken Einfluss auf die Neuropsychologie des Patienten nehmen. Das soll individuell abhängig vom Patienten und dem Schweregrad der Hypoxie sein. Ob es einen Zusammenhang zwischen der Lebensqualität und der Sauerstoffsättigung gibt, sei noch nicht abschließend geklärt. Die Entstehung neuropsychologischer Störungen und eine verminderte Lebensqualität durch schwere Enttächtigungen sei aber durchaus denkbar (Karkoulias et al., 2013).

Da OSA, sowie auch KKHR Hypoxien begünstigen, wäre es denkbar, dass sich gerade bei diesem Patientenkontext ein dauerhafter Zustand des Sauerstoffmangels durch eine Reduktion der körperlichen, psychischen und kognitiven Leistungsfähigkeit bemerkbar macht. Das würde schließlich die gesamte Lebensqualität betreffen (Lawrence et al., 2004).

Eine Studie untersuchte bei 11 verschiedenen Tumorarten, welche Symptome und Belange für die Patienten während ihrer Erkrankung am prägnantesten sind. Diese wurden auch in Relation zum allgemein vorherrschenden Attribut „Fatigue“ bewertet. Bemerkenswert war, dass Patienten aller anderen Tumorarten die Fatigue unter den Top 5 der wichtigsten Symptome einordneten, außer Patienten mit einem KKHR. Bei ihnen galt „pain in my mouth, throat oder neck“ und „being able to swallow naturally/easily“ als das vorherrschende Problem. Befragte Ärzte in dieser Studie beurteilten die Fatigue bei Patienten mit KKHR eher als eine Folge der Therapie, als der Krankheit an sich (Butt et al., 2008).

Auch unsere Probanden beurteilten „pain“ im EORTC QLQ-C30, sowie im SF-36 als die größere Beeinträchtigung in ihrem Alltag. Im EORTC QLQ-C30 belegte dieses Symptom mit 43,03 Punkten den ersten Platz. Zudem korrelierte bei der ersten Messung die Schmerzsymptomatik im EORTC QLQ-C30 hoch signifikant und stark negativ mit der Frage zum allgemeinen Gesundheitszustand desselben Fragebogens (Pearson -0.48 , $p 0.009$), sowie zu derselben Frage im SF-36 (Pearson -0.53 , $p 0.003$) zu diesem Zeitpunkt.

Der Durchschnittswert für das Item „appetite loss“ lag mit 12,64 Punkten deutlich über dem Referenzwert von 4,8. Nach der Therapie stieg er deutlich auf 33,33 Punkte an. Appetitverlust betraf in unserer Studie vor allem Patienten mit einer milden Form der

OSA zum Zeitpunkt vor Therapiebeginn. Der Zusammenhang mit dem AHI zu diesem Zeitpunkt war positiv signifikant und moderat stark (Pearson 0.38, p 0.04). Schmerzen oder Probleme beim Schlucken und ein veränderter Geschmackssinn gehen mit Appetitverlust und somit einer verringerten Nahrungsaufnahme einher, was den typisch niedrigen BMI bei KKHR Patienten zum Zeitpunkt der Diagnose erklären könnte (Gaudet et al., 2010). Auch der Wert für das Symptom „nausea and vomiting“ war im Vergleich zum Referenzwert vor der Therapie leicht erhöht und verschlechterte sich nach der Therapie dann deutlich. Bei den 87 Patienten in der Studie von Taher aus dem Jahre 2016 ergab sich bezüglich „appetite loss“ im EORTC QLQ-C30 der größte Unterschied vor und nach der Tumorthherapie und somit der stärkste negative Einfluss. Neben dem Appetitverlust beeinträchtigen auch „nausea and vomiting“, sowie das hier bereits angesprochene Item „pain“ die Lebensqualität dieser Patienten. Die Übelkeit ist laut Autor vor allem eine Folge der CT und die vermehrten Schmerzen sind Folge der RT oder RCT (Taher, 2016). Offensichtliche Beeinträchtigungen, wie Appetitverlust, Übelkeit und Erbrechen, wirken sich jedoch durch die Reduktion des Körperfettanteils positiv auf den OSA Befund aus. Wie bereits erwähnt besteht somit das Risiko, eine OSA bei KKHR Patienten aufgrund ihres charakteristisch niedrigen BMIs erst gar nicht in Erwägung zu ziehen, obwohl gerade diese Patienten prädestiniert für diese Diagnose sein könnten.

Die finanziellen Schwierigkeiten der Patienten im EORTC QLQ-C30 stiegen deutlich von durchschnittlich 20,7 Punkten auf 66,7 an. Dieses Item korrelierte hoch signifikant, stark negativ mit dem „global health status“ des EORTC QLQ-C30 (Pearson -0.5, p 0.006) und signifikant negativ, moderat stark mit der „general health“ des SF-36 (Pearson -0.4, p 0.03) zum Zeitpunkt vor der Therapie. Neben den gesundheitlichen Faktoren, welche die Lebensqualität mindern, sind finanzielle Probleme nicht außer Acht zu lassen. Diese können nicht nur den Patienten, sondern auch das Leben dessen Familie beeinträchtigen.

Mehr als die Hälfte der Patienten einer Studie war aufgrund ihres Tumors oder der Tumorthherapie arbeitsunfähig. Die Dauer der Therapie an sich und die lange Zeit der Erholung spielen eine Rolle, vor allem nach einer Chemotherapie und/oder einer Neck Dissection. Das Risiko für Arbeitsunfähigkeit war stark mit der Symptomatik „Schmerz“ verknüpft. Schmerzen an sich, aber auch deren Medikation, können zu verminderter körperlicher Leistungsfähigkeit führen. Schmerz wurde in der beschriebenen Studie mittels des HNQOL bemessen. Demzufolge spielt die Behandlung der Schmerzsymptomatik und die Reduktion von beeinträchtigenden Folgen der Tumorthherapie bei der

Vorbeugung von Arbeitsunfähigkeit eine bedeutende Rolle (Taylor, Terrell, Ronis, 2004). Die nötige Energie, Aufgaben im persönlichen Alltag und im Arbeitsalltag befriedigend zu bewältigen, könnte vor der Tumordiagnose und vor allem während und nach der Therapie, durch eine unbehandelte OSA zusätzlich reduziert werden. Eine indische Studie konnte nach der Tumorthherapie, neben einer allgemeinen Reduktion der Lebensqualität im EORTC QLQ-C30, vor allem eine Verschlechterung der emotionalen Komponente beobachten. Die physischen, kognitiven und sozialen Funktionsitems waren weniger stark betroffen. Ihre Patienten litten, anders als in unserer Kohorte, vor allem an Larynxkarzinomen und wurden aber, ähnlich wie bei uns, innerhalb eines kurzen Zeitraumes von 4 – 6 Wochen nach Abschluss der Therapie erneut befragt. Die Autoren weisen jedoch daraufhin, dass beim Vergleich indischer und westlicher Studien die kulturellen Unterschiede, sowie eine andere sozioökonomische Verteilung von KKHR in der Bevölkerung berücksichtigt werden müsse (Bashir et al., 2020). In unserer Studie waren die Werte für „emotional functioning“ ebenfalls deutlich reduziert im Vergleich zu den Normwerten. Diese verbesserten sich im EORTC QLQ-C30 sogar nach der Therapie. Im SF-36 verbesserte sich die emotionale Rollenfunktion im Verlauf der Zeit, ebenso wie die körperliche Rollenfunktion. In Norwegen und Schweden füllten 218 von insgesamt 357 Patienten vor Beginn der RT, RCT oder Operation im Rahmen ihrer Tumorthherapie, sowie anschließend im Abstand von 1, 2, 3, 6 und 12 Monaten, unter anderem den EORTC QLQ-C30 aus. Das Ergebnis war eine deutliche Verschlechterung fast aller Werte der funktionellen und emotionalen Items während der Therapie und eine anschließende Verbesserung auf die ursprünglichen Werte nach einem Jahr. Patienten, die vorzeitig verstarben hatten deutlich schlechtere Werte als der Rest der Kohorte (Bjordal et al., 2011). Wie bereits erwähnt, ist die Verlaufskontrolle nicht nur des Tumorbefundes, sondern auch der Lebensqualität, sowie einer möglichen OSA für diese Patienten ein wichtiger Genesungsfaktor. Über den generellen negativen Einfluss auf die Lebensqualität, sei es durch KKHR oder auch die OSA, sind sich die beschriebenen Studien einig. Welche speziellen Bereiche in den Fragebögen mehr oder weniger stark beeinflusst werden oder welche Faktoren des KKHR oder der OSA die Lebensqualität besonders beeinflussen, ist nicht zuletzt durch die verschiedenen Patientenkohorten und deren subjektives Empfinden schwer zu verallgemeinern. Zudem berücksichtigt keine der Studien die OSA neben der Tumorerkrankung als einen Einfluss auf die Lebensqualität.

5.1 Stärken der Studie

Dies ist eine prospektive Studie, die nur Patienten mit fest definierten Einschlusskriterien zu Anamnese, Lokalisation, Staging und Therapie des Tumors inkludierte. Unsere Daten wurden bereits vor Therapiebeginn erhoben. Die Schlafstudien wurden für alle Patienten nach den gleichen aktuellen klinischen Standards ausgewertet und durchgeführt. Größtenteils fand die zweite Messung in häuslicher und somit gewohnter Umgebung nach ungefähr dem gleichen zeitlichen Abstand statt.

5.2 Schwächen der Studie

Durch die hohe Anzahl an Drop-Outs, zum einen durch aktive Nichtteilnahme und zum anderen nicht, oder nicht mehr, erfüllte Einschlusskriterien, neigt diese Studie zur Stichprobenverzerrung, da vermutlich weitaus mehr Patienten mit OSA und KKHR hätten inkludiert werden können. Demzufolge wird die statistische Aussagekraft unserer Ergebnisse limitiert, was vor allem auch für die geringe Anzahl an Follow-Up Patienten gilt, die sich einer zweiten Messung unterzogen. Des Weiteren gilt die PSG als der Goldstandard für die OSA Diagnose. Mit einer durchschnittlichen Zeit von 4 Monaten zwischen der ersten und der zweiten Messung wurden die Langzeitfolgen der Tumorthherapie auf die OSA in dieser Studie nicht beleuchtet.

6 Zusammenfassung

Die OSA gilt als die häufigste Ausprägung der SBAS und tritt vor allem bei Männern, Menschen im höheren Alter und bei Übergewichtigen auf. Durch nächtliche Apnoen und Hypopnoen und die darauffolgenden Arousals wird der Schlaf fragmentiert und somit nicht mehr erholsam. Unbehandelt klagen die Patienten typischerweise über verstärkte Tagesmüdigkeit und setzen sich einem erhöhten Risiko für Herz-Kreislaufkrankungen aus (Peppard et al., 2013). Raumforderungen der oberen Atemwege, zum Beispiel in Form von Malignomen, legen eine erhöhte Anfälligkeit für einen partiellen oder vollständigen Verschluss während des Schlafens, und somit für eine OSA, nahe. Weltweit ist das PECA der oberen Atemwege die dritthäufigste Ursache für das Versterben eines Karzinompatienten. Ein multifaktorielles Zusammenspiel aus genetischer Prädisposition und äußeren Einflüssen, wie Missbrauch von Tabak und Alkohol oder die Infektion mit dem HPV, begünstigt die Entstehung eines KKHR. Die hohe Morbidität und Mortalität, sowie die Therapie an sich und deren Folgen stellen für den Patienten eine große Belastung in vielerlei Hinsicht dar (Galbiatti et al., 2013).

Eine auffällig hohe Prävalenz von OSA bei KKHR Patienten wird in vielen, meist retrospektiven, Studien deutlich (Faiz et al., 2014, Friedmann et al., 2001, Payne et al., 2005). Die KKHR an sich, sowie die Therapie und deren Folgen könnten die Entstehung oder die Verschlechterung einer bereits vorliegenden OSA begünstigen (Rada, 2005). Malignome der oberen Atemwege sollten daher vermehrt den Verdacht auf eine SBAS lenken. Häufig klagen diese Patienten über Tagesmüdigkeit und Schläfrigkeit, was mögliche Folgen der Tumorerkrankung, als auch der OSA sein können und fühlen sich unter anderem dadurch in ihrer Lebensqualität beeinträchtigt (Steffen et al., 2009). Das unterstreicht die Dringlichkeit der Diagnose und Therapie von OSA bei diesem Patientenkontext.

Auffällig sind, auch in unserer Studie festzustellen, die Überschneidungen von Symptomen der OSA und KKHR. Beide Erkrankungen bringen unabhängig voneinander Beschwerden mit sich, welche die allgemeine Lebensqualität und Gesundheit der Patienten beeinträchtigen. Das Gefühl von Erschöpfung im Rahmen vermehrter Tagesmüdigkeit und Fatigue, Schmerzen und gesteigertes Schmerzempfinden, sowie pathophysiologische Auswirkungen der Hypoxie sind einige Beispiele, die sich durch zwei gleichzeitig vorhandene Quellen bei Patienten mit KKHR *und* OSA potenzieren könnten.

Neben einer hohen Prävalenz von OSA bei 92 % der Patienten zum Zeitpunkt der

KKHR Erstdiagnose und 94 % nach der Therapie, ließen sich einige Zusammenhänge zwischen den polygraphischen Ergebnissen und der tumorspezifischen Anamnese feststellen. Während Tumore von geringerer Größe im UICC Stadium 1 und 2 eine Zunahme des AHI nach der Therapie verursachten, konnte man bei Patienten mit Tumoren im UICC Stadium 3 und 4 zu diesem Zeitpunkt eine Reduktion des AHI beobachten. So bestand in unserer Studie ein Zusammenhang zwischen Tumorgröße und dem AHI, sowie dem AI. Zudem konnten wir feststellen, dass bei Patienten mit negativerem onkologischem Outcome der AHI im Durchschnitt höher ausfiel als bei solchen mit einem positiveren onkologischem Outcome. Dasselbe galt für Patienten mit einem Karzinom im Oropharynx, die nach der Therapie zu leicht höheren AHI Werten neigten, als Patienten mit einem Hypopharynxkarzinom, deren AHI sich im Durchschnitt reduzierte. Die Beurteilung der allgemeinen Lebensqualität durch den EORTC QLQ-C30 fiel im Vergleich zur Normalbevölkerung deutlich negativer aus, was sich in reduzierten „functional scales“, sowie in erhöhten „symptom scales“ widerspiegelte. Auffallend schlecht bewertet wurden hierbei vor allem das Item „Schmerz“. Die Ergebnisse des SF-36 bestätigten die verminderte Lebensqualität der Patienten ebenfalls. Zwischen einigen Items der Fragebögen und dem AHI, sowie der mittleren Sättigung ergaben sich signifikante Korrelationen.

Unsere Studie liefert wichtige Anstöße für die weitere Forschung auf diesem Gebiet, sowie Daten über die Prävalenz von OSA vor der Therapie eines KKHR. Das vermehrte Augenmerk auf diese Assoziation und ein routinemäßiges Screening würden die Prävalenz, der nicht mit OSA diagnostizierten KKHR Patienten senken und somit deren allgemeine und schlafbezogene Lebensqualität und Gesundheit, sowie möglicherweise das Outcome der Tumorthherapie verbessern.

Im klinischen Alltag bietet sich die ambulante PG zur Bestätigung einer ersten Verdachtsdiagnose an, da sie kostengünstig und unkompliziert durchführbar wäre. Unsere und andere Studien belegen eine sehr hohe Prättestwahrscheinlichkeit bei Patienten mit KKHR im Bereich der Mundhöhle, des Oropharynx, Hypopharynx und Larynx, unter anderem aufgrund ihrer veränderten Anatomie. Demnach eignet sich, wie auch in unserer Studie verwendet, eine Level 3 Schlafstudie sehr gut für das Screening von Patienten mit KKHR, da diese vor allem bei Patienten mit hoher Prättestwahrscheinlichkeit für eine moderate bis schwere OSA eingesetzt werden kann (Shayeb et al., 2014). Eine PSG wäre, obwohl sie nach wie vor als der Goldstandard gilt, im klinischen Alltag beim Screening wenig praktikabel, sowie sehr kostenintensiv und sollte aber bei Unklarheiten oder zur Differentialdiagnostik herangezogen werden.

Die normalerweise sehr effektive PAP-Therapie könnte sich bei Patienten mit KKHR aufgrund der Therapiefolgen, wie Xerostomie oder Deformitäten, schwieriger gestalten, im Gegensatz zur Normalbevölkerung. Ob die operative Resektion des Tumors und somit die Verlegung der Atemwege eine OSA vorerst automatisch mildert, oder aber Langzeitfolgen von Radio- und Chemotherapie erste Verbesserungen wieder zunichtemachen, bleibt offen und bedarf der regelmäßigen Kontrolle bei Nachsorgeuntersuchungen.

Literaturverzeichnis

AKOGLU H. User's guide to correlation coefficients. *Turk J Emerg Med.* 2018 Aug 7;18(3):91-93. doi: 10.1016/j.tjem.2018.08.001. PMID: 30191186; PMCID: PMC6107969.

ALMENDROSS I, MONTSERRAT JM, TORRES M, DALMASES M, CABANAS ML, CAMPOS-RODRIGUÉZ F, NAVAJAS D, Farré R. Intermittent hypoxia increases melanoma metastasis to the lung in a mouse model of sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013 May 1;186(3):303-7. doi: 10.1016/j.resp.2013.03.001. Epub 2013 Mar 14. PMID: 23499797.

ASGHARI A, MOHAMMADI F, KAMRAVA SK, JALESSI M, FARHADI M. Evaluation of quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2013 Mar;270(3):1131-6. doi: 10.1007/s00405-012-2157-6. Epub 2012 Aug 19. PMID: 22903757.

BADR MS, DINGELL JD, JAVAHERI S. Central Sleep Apnea: a Brief Review. *Curr Pulmonol Rep.* 2019 Mar;8(1):14-21. doi: 10.1007/s13665-019-0221-z. Epub 2019 Mar 13. PMID: 31788413; PMCID: PMC6883649.

BRAY F, FERLAY J, SOERJOMATARAM I, SIEGEL RL, TORRE LA, JEMAL A. GLOBAL CANCER STATISTICS 2018: Globocan Estimates Of Incidence And Mortality Worldwide For 36 Cancers In 185 Countries. *Ca Cancer J Clin.* 2018 Nov;68(6):394-424. Doi: 10.3322/Caac.21492. Epub 2018 Sep 12. Erratum In: *Ca Cancer J Clin.* 2020 Jul;70(4):313. Pmid: 30207593.

BASHIR A, KUMAR D, DEWAN D, SHARMA R. Quality of life of head and neck cancer patients before and after cancer-directed treatment - A longitudinal study. *J Cancer Res Ther.* 2020 Apr-Jun;16(3):500-507. doi: 10.4103/jcrt.JCRT_311_18. PMID: 32719257.

BASTIEN CH, VALLIÈRES A, MORIN CM. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med.* 2001;2(4):297-307. doi:10.1016/s1389-9457(00)00065-4

BERRY RB, BUDHIRAJA R, GOTTLIEB DJ, GOZAL D, IBER C, KAPUR VK, MARCUS CL, MEHRA R, PARTHASARATHY S, QUAN SF, REDLINE S, STROHL KP, DAVIDSON WARD SL, TANGREDI MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376; PMCID: PMC3459210.

BISHT M, BIST SS. Human papilloma virus: a new risk factor in a subset of head and neck cancers. *J Cancer Res Ther.* 2011 Jul-Sep;7(3):251-5. doi: 10.4103/0973-1482.87004. PMID: 22044803.

- BJORDAL K, AHLNER-ELMQVIST M, HAMMERLID E, BOYSEN M, EVENSEN JF, BIÖRKLUND A, JANNERT M, WESTIN T, KAASA S. A prospective study of quality of life in head and neck cancer patients. Part II: Longitudinal data. *Laryngoscope*. 2001 Aug;111(8):1440-52. doi: 10.1097/00005537-200108000-00022. PMID: 11568582.
- BLOCHING M, REICH W, SCHUBERT J, GRUMMT T, SANDNER A. The influence of oral hygiene on salivary quality in the Ames Test, as a marker for genotoxic effects. *Oral Oncol*. 2007 Oct;43(9):933-9. doi: 10.1016/j.oraloncology.2006.11.006. Epub 2007 Jan 25. PMID: 17257882.
- BONSIGNORE, M. R., BAIAMONTE, P., MAZZUCA, E., CASTROGIOVANNI, A. & MARRONE, O. 2019. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidiscip Respir Med*, 14, 8.
- BOSTANCI A, TURHAN M, BOZKURT S. Factors influencing sleep time with oxygen saturation below 90% in sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2015 Apr;125(4):1008-12. doi: 10.1002/lary.24942. Epub 2014 Sep 19. PMID: 25234954.
- BUTT Z, ROSENBLOOM SK, ABERNETHY AP, BEAUMONT JL, PAUL D, HAMPTON D, JACOBSEN PB, SYRJALA KL, VON ROENN JH, CELLA D. Fatigue is the most important symptom for advanced cancer patients who have had chemotherapy. *J Natl Compr Canc Netw*. 2008 May;6(5):448-55. doi: 10.6004/jnccn.2008.0036. PMID: 18492460; PMCID: PMC5089809.
- BUYSSE DJ, REYNOLDS CF 3rd, MONK TH, BERMAN SR, KUPFER DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28(2):193-213. doi:10.1016/0165-1781(89)90047-4
- CAMPOS-RODRIGUEZ F, MARTINEZ-GARCIA MA, MARTINEZ M, DURAN-CANTOLLA J, PENA MDE L, MASDEU MJ, GONZALEZ M, CAMPO Fd, GALLEGO I, MARIN JM, BARBE F, MONTSERRAT JM, FARRE R; Spanish Sleep Network. Association between obstructive sleep apnea and cancer incidence in a large multicenter Spanish cohort. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Jan 1;187(1):99-105. doi: 10.1164/rccm.201209-1671OC. Epub 2012 Nov 15. PMID: 23155146.
- CAZAN, D., MEHRMANN, U., WENZEL, A. & MAURER, J. T. 2017. The effect on snoring of using a pillow to change the head position. *Sleep Breath*, 21, 615-621.
- CERTAL VF, ZAGHI S, RIAZ M, VIEIRA AS, PINHEIRO CT, KUSHIDA C, CAPASSO R, CAMACHO M. Hypoglossal Nerve Stimulation In The Treatment Of Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review And Meta-Analysis. *Laryngoscope*. 2015 May;125(5):1254-64. Doi: 10.1002/Lary.25032. Epub 2014 Nov 12. Pmid 25389029.

CHAROKOPOS A, CARD ME, GUNDERSON C, STEFFENS C, BASTIAN LA. The Association of Obstructive Sleep Apnea and Pain Outcomes in Adults: A Systematic Review. *Pain Med.* 2018 Sep 1;19(suppl_1): S69-S75. doi: 10.1093/pm/pny140. PMID: 30203008.

CHAUKAR DA, WALVEKAR RR, DAS AK, DESHPANDE MS, PAI PS, CHATURVEDI P, KAKADE A, D'CRUZ AK. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *Am J Otolaryngol.* 2009 May-Jun;30(3):176-80. doi: 10.1016/j.amjoto.2008.05.001. Epub 2008 Oct 1. PMID: 19410123.

CHUANG SC, JENAB M, HECK JE, BOSETTI C, TALAMINI R, MATSUO K, CASTELLSAGUE X, FRANCESCHI S, HERRERO R, WINN DM, LA VECCHIA C, MORGENSTERN H, ZHANG ZF, LEVI F, DAL MASO L, KELSEY K, MCCLEAN MD, VAUGHAN T, LAZARUS P, MUSCAT J, RAMROTH H, CHEN C, SCHWARTZ SM, ELUF-NETO J, HAYES RB, PURDUE M, BOCCIA S, CADONI G, ZARIDZE D, KOIFMAN S, CURADO MP, AHRENS W, BENHAMOU S, MATOS E, LAGIOU P, SZESZENIA-DABROWSKA N, OLSHAN AF, FERNANDEZ L, MENEZES A, AGUDO A, DAUDT AW, MERLETTI F, MACFARLANE GJ, KJAERHEIM K, MATES D, HOLCATOVA I, SCHANTZ S, YU GP, SIMONATO L, BRENNER H, MUELLER H, CONWAY DI, THOMSON P, FABIANOVA E, ZNAOR A, RUDNAI P, HEALY CM, FERRO G, BRENNAN P, BOFFETTA P, HASHIBE M. Diet and the risk of head and neck cancer: a pooled analysis in the INHANCE consortium. *Cancer Causes Control.* 2012 Jan;23(1):69-88. doi: 10.1007/s10552-011-9857-x. Epub 2011 Oct 29. PMID: 22037906; PMCID: PMC3654401.

COLLOP NA, ANDERSON WM, BOEHLECKE B, CLAMAN D, GOLDBERG R, GOTTLIEB DJ, HUDGEL D, SATEIA M, SCHWAB R; Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2007 Dec 15;3(7):737-47. PMID: 18198809; PMCID: PMC2556918.

CORRAL J, SÁNCHEZ-QUIROGA MÁ, CARMONA-BERNAL C, SÁNCHEZ-ARMEN-GOL Á, DE LA TORRE AS, DURÁN-CANTOLLA J, EGEA CJ, SALORD N, MONASTERIO C, TERÁN J, ALONSO-ALVAREZ ML, MUÑOZ-MÉNDEZ J, ARIAS EM, CABELLO M, MONTSERRAT JM, DE LA PEÑA M, SERRANO JC, BARBE F, MASA JF; Spanish Sleep Network. Conventional Polysomnography Is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. Noninferiority, Randomized Controlled Trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017 Nov 1;196(9):1181-1190. doi: 10.1164/rccm.201612-2497OC. PMID: 28636405.

CUMPSTON E, CHEN P. Sleep Apnea Syndrome. 2020 Nov 7. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 33232089.

DEACON NL, JEN R, LI Y, MALHOTRA A. Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Prospects for Personalized Combined Modality Therapy. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(1):101-108. doi:10.1513/AnnalsATS.201508-537FR

DEUTSCHE GESELLSCHAFT FÜR SCHLAFFORSCHUNG UND SCHLAFMEDIZIN,
 DGSM (2007): Epworth Schläfrigkeitsskala [online]
https://www.dgsm.de/fachinformationen_frageboegen_epworth.php
 [19.07.2007]

ENGLEMAN, HEATHER & DOUGLAS, N. (2004). Sleep 4: Sleepiness, cognitive function, and quality of life in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 59. 618-22.

FAIZ, S. A., BALACHANDRAN, D., HESSEL, A. C., LEI, X., BEADLE, B. M., WILLIAM, W. N., JR. & BASHOURA, L. 2014. Sleep-related breathing disorders in patients with tumors in the head and neck region. *Oncologist*, 19, 1200-6.

FERRARI D, GHI MG, FRANZESE C, CODECÀ C, GAU M, FAYETTE J. The Slippery Role of Induction Chemotherapy in Head and Neck Cancer: Myth and Reality. *Front Oncol*. 2020 Jan 23; 10:7. doi: 10.3389/fonc.2020.00007. PMID: 32038985; PMCID: PMC6989487.

FIETZE I, LAHARNAR N, OBST A, EWERT R, FELIX SB, GARCIA C, GLÄSER S, GLOS M, SCHMIDT CO, STUBBE B, VÖLZKE H, ZIMMERMANN S, PENZEL T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2019 Oct;28(5): e12770. doi: 10.1111/jsr.12770. Epub 2018 Oct 1. PMID: 30272383

FLORAS JS. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: An Enigmatic Risk Factor. *Circ Res*. 2018 Jun 8;122(12):1741-1764. doi: 10.1161/CIRCRESAHA.118.310783. PMID: 29880501.

FRIEDMAN, M., LANDSBERG, R., PRYOR, S., SYED, Z., IBRAHIM, H. & CALDARELLI, D. D. 2001. The occurrence of sleep-disordered breathing among patients with head and neck cancer. *Laryngoscope*, 111, 1917-9.

GALBIATTI, A. L., PADOVANI-JUNIOR, J. A., MANÍGLIA, J. V., RODRIGUES, C. D., PAVARINO É, C. & GOLONI-BERTOLLO, E. M. 2013. Head and neck cancer: causes, prevention and treatment. *Braz J Otorhinolaryngol*, 79, 239-47.

GATTA G, BOTTA L, SÁNCHEZ MJ, ANDERSON LA, PIERANNUNZIO D, LICITRA L; EURO CARE Working Group: Prognoses and improvement for head and neck cancers diagnosed in Europe in early 2000s: The EURO CARE-5 population-based study. *Eur J Cancer*. 2015 Oct;51(15):2130-2143. doi: 10.1016/j.ejca.2015.07.043. Epub 2015 Sep 26. PMID: 26421817.

GAUDET MM, OLSHAN AF, CHUANG SC, BERTHILLER J, ZHANG ZF, LISOWSKA J, ZARIDZE D, WINN DM, WEI Q, TALAMINI R, SZESZENIA-DABROWSKA N, STURGIS EM, SCHWARTZ SM, RUDNAI P, ELUF-NETO J, MUSCAT J, MORGENSTERN H, MENEZES A, MATOS E, BUCUR A, LEVI F, LAZARUS P, LA VECCHIA C, KOIFMAN S, KELSEY K, HERRERO R, HAYES RB, FRANCESCHI S, WUNSCH-FILHO V, FERNANDEZ L, FABIANOVA E, DAUDT AW, DAL MASO L, CURADO MP, CHEN C, CASTELLSA-GUE X, BENHAMOU S, BOFFETTA P, BRENNAN P, HASHIBE M. Body mass index and risk of head and neck cancer in a pooled analysis of case-control studies in the International Head and Neck Cancer Epidemiology

(INHANCE) Consortium. *Int J Epidemiol*. 2010 Aug;39(4):1091-102. doi: 10.1093/ije/dyp380. Epub 2010 Feb 1. PMID: 20123951; PMCID: PMC2929351.

GILAT H, SHPITZER T, GUTTMAN D, SOUDRY E, FEINMESSER R, BACHAR G. Obstructive sleep apnea after radial forearm free flap reconstruction of the oral tongue. *Laryngoscope*. 2013 Dec;123(12):3223-6. doi: 10.1002/lary.24125. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23575744.

GONZAGA C., BERTOLAMI, A., BERTOLAMI, M. *et al*. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* **29**, 705–712 (2015). <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>

GOTTLIEB DJ., PUNJABI NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-1400. doi:10.1001/jama.2020.3514

GOZAL D, FARRÉ R, NIETO FJ. Putative Links Between Sleep Apnea and Cancer: From Hypotheses to Evolving Evidence. *Chest*. 2015 Nov;148(5):1140-1147. doi: 10.1378/chest.15-0634. PMID: 26020135; PMCID: PMC4631033.

GRAHAM K, UNGER E. Overcoming tumor hypoxia as a barrier to radiotherapy, chemotherapy and immunotherapy in cancer treatment. *Int J Nanomedicine*. 2018 Oct 4;13: 6049-6058. doi: 10.2147/IJN.S140462. PMID: 30323592; PMCID: PMC6177375.

GUDER, NOTTE (2009) "Das Laborbuch", S. 999; Elsevier, 2. Auflage; ISBN 978-3-437-23341-8

GURUBHAGAVATUL I, Consequences of obstructive sleep apnea, *Ind J Med Res* 2010; 131:188-95

HASHIBE M, BRENNAN P, BENHAMOU S, CASTELLSAGUE X, CHEN C, CURADO MP, DAL MASO L, DAUDT AW, FABIANOVA E, FERNANDEZ L, WÜNSCH-FILHO V, FRANCESCHI S, HAYES RB, HERRERO R, KOIFMAN S, LA VECCHIA C, LAZARUS P, LEVI F, MATES D, MATOS E, MENEZES A, MUSCAT J, ELUF-NETO J, OLSHAN AF, RUDNAI P, SCHWARTZ SM, SMITH E, STURGIS EM, SZESZENIA-DABROWSKA N, TALAMINI R, WEI Q, WINN DM, ZARIDZE D, ZATONSKI W, ZHANG ZF, BERTHILLER J, BOFFETTA P. Alcohol drinking in never users of tobacco, cigarette smoking in never drinkers, and the risk of head and neck cancer: pooled analysis in the International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium. *J Natl Cancer Inst*. 2007 May 16;99(10):777-89. doi: 10.1093/jnci/djk179. Erratum in: *J Natl Cancer Inst*. 2008 Feb 6;100(3):225. Fernandez, Leticia [added]. PMID: 17505073.

HAYS, R (1995): *User's Manual for the Medical Outcomes Study (MOS) Core Measures of Health-Related Quality of Life (Mos Core Measures of Health-Related Quality of Life/Mr-162-Rc)*, Santa Monica, USA: Rand Publishing.

HEINZER, R., VAT, S., MARQUES-VIDAL, P., MARTI-SOLER, H., ANDRIES, D., TOBBACK, N., MOOSER, V., PREISIG, M., MALHOTRA, A., WAEBER, G.,

- VOLLENWEIDER, P., TAFTI, M. & HABA-RUBIO, J. 2015. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*, 3, 310-8.
- HEISER, C. & ECKERT, D. 2019. [Pathophysiology of obstructive sleep apnea]. *Hno* 67,654-662.
- HINZ A, SINGER S, BRÄHLER E. European reference values for the quality of life questionnaire EORTC QLQ-C30: Results of a German investigation and a summarizing analysis of six European general population normative studies. *Acta Oncol*. 2014 Jul;53(7):958-65. doi: 10.3109/0284186X.2013.879998. Epub 2014 Jan 23. PMID: 24456505.
- HIRSHKOWITZ M, SHARAFKHANEH A. Positive airway pressure therapy of OSA. *Semin Respir Crit Care Med*. 2005 Feb;26(1):68-79. doi: 10.1055/s-2005-864209. PMID: 16052419.
- HUYETT, P., KIM, S., JOHNSON, J. T. & SOOSE, R. J. 2017. Obstructive sleep apnea in the irradiated head and neck cancer patient. *Laryngoscope*, 127, 2673-2677.
- JOHNS MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-545. doi:10.1093/sleep/14.6.540
- JOOSTEN SA, O'DRISCOLL DM, BERGER PJ, HAMILTON GS. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev*. 2014 Feb;18(1):7-17. doi: 10.1016/j.smrv.2013.01.005. Epub 2013 May 10. PMID: 23669094.
- KANG JM, KANG SG, CHO SJ, LEE YJ, LEE HJ, KIM JE, SHIN SH, PARK KH, KIM ST. The quality of life of suspected obstructive sleep apnea patients is related to their subjective sleep quality rather than the apnea-hypopnea index. *Sleep Breath*. 2017 May;21(2):369-375. doi: 10.1007/s11325-016-1427-8. Epub 2016 Nov 4. PMID: 27815846.
- KAPUR V, STROHL KP, REDLINE S, IBER C, O'Connor G, NIETO J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath*. 2002;6(2):49-54. doi:10.1007/s11325-002-0049-5
- KARKOULIAS K, LYKOURAS D, SAMPSONAS F, KARAIVAZOGLOU K, SARGIANOU M, DRAKATOS P, SPIROPOULOS K, ASSIMAKOPOULOS K. The impact of obstructive sleep apnea syndrome severity on physical performance and mental health. The use of SF-36 questionnaire in sleep apnea. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2013 Feb;17(4):531-6. PMID: 23467954.
- LACASSE Y, GODBOUT C, SÉRIÈS F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002 Mar;19(3):499-503. doi: 10.1183/09031936.02.00216902. PMID: 11936529.

- LANGENDIJK JA, DOORNAERT P, VERDONCK-DE LEEUW IM, LEEMANS CR, AARONSON NK, SLOTMAN BJ. Impact of late treatment-related toxicity on quality of life among patients with head and neck cancer treated with radiotherapy. *J Clin Oncol*. 2008 Aug 1;26(22):3770-6. doi: 10.1200/JCO.2007.14.6647. PMID: 18669465.
- LAWRENCE DP, KUPELNICK B, MILLER K, DEVINE D, LAU J. Evidence report on the occurrence, assessment, and treatment of fatigue in cancer patients. *J Natl Cancer Inst Monogr*. 2004;(32):40-50. doi: 10.1093/jncimonographs/lgh027. PMID: 15263040.
- LINS L, CARVALHO FM. SF-36 total score as a single measure of health-related quality of life: Scoping review. *SAGE Open Med*. 2016; 4:2050312116671725. Published 2016 Oct 4. doi:10.1177/2050312116671725
- LOTH, A., MICHEL, J., GIORGI, R., SANTINI, L., REY, M., ELBAUM, J. M., ROUX, N., GIOVANNI, A., DESSI, P. & FAKHRY, N. 2017. Prevalence of obstructive sleep apnoea syndrome following oropharyngeal cancer treatment: A prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*, 42, 1281-1288.
- LOPES C, ESTEVES AM, BITTENCOURT LR, TUFIK S, MELLO MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2008 Oct;41(10):908-13. doi: 10.1590/s0100-879x2008005000036. Epub 2008 Sep 17. PMID: 18820762.
- MAH CD, KEZIRIAN EJ, MARCELLO BM, DEMENT WC. Poor sleep quality and insufficient sleep of a collegiate student-athlete population. *Sleep Health*. 2018;4(3):251-257. doi: 10.1016/j.sleh.2018.02.005
- MEHRA, R. 2019. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*, 86, 10-18.
- MEHRA P, WOLFORD LM. Surgical management of obstructive sleep apnea. *Proc (Bayl Univ Med Cent)*. 2000 Oct;13(4):338-42. doi: 10.1080/08998280.2000.11927701. PMID: 16389337; PMCID: PMC1312227.
- MYERS KA, MRKOBRA DA M, SIMEL DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA*. 2013 Aug 21;310(7):731-41. doi: 10.1001/jama.2013.276185. PMID: 23989984.
- NESSE, W., HOEKEMA, A., STEGENGA, B., VAN DER HOEVEN, J. H., DE BONT, L. G. & ROODENBURG, J. L. 2006. Prevalence of obstructive sleep apnoea following head and neck cancer treatment: a cross-sectional study. *Oral Oncol*, 42, 108-14.
- NIETO, F. J., PEPPARD, P. E., YOUNG, T., FINN, L., HLA, K. M. & FARRE, R. 2012. Sleep-disordered breathing and cancer mortality: results from the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*, 186, 190-4.

- MEMON J, MANGANARO SN. Obstructive Sleep-disordered Breathing. 2020 Aug 14. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2020 Jan-. PMID: 28722938.
- NOLTE S, LIEGL G, PETERSEN MA, et al. General population normative data for the EORTC QLQ-C30 health-related quality of life questionnaire based on 15,386 persons across 13 European countries, Canada and the United States. *Eur J Cancer*. 2019; 107:153-163.
- PATEL, S.R. 2019. Obstructive Sleep Apnea. *Ann Intern Med*, 171, Itc81-itc96.
- PAVWOSKI, P., & SHELGIKAR, A. V. (2017). Treatment options for obstructive sleep apnea. *Neurology. Clinical practice*, 7(1), 77–85. <https://doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000320>
- PAYNE, R. J., HIER, M. P., KOST, K. M., BLACK, M. J., ZEITOUNI, A. G., FRENKIEL, S., NAOR, N. & KIMOFF, R. J. 2005. High prevalence of obstructive sleep apnea among patients with head and neck cancer. *J Otolaryngol*, 34, 304-11.
- PEPPARD PE, YOUNG T, BARNET JH, PALTA M, HAGEN EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013 May 1;177(9):1006-14. doi: 10.1093/aje/kws342. Epub 2013 Apr 14. PMID: 23589584; PMCID: PMC3639722.
- PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, SKATRUD J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000 Dec 20;284(23):3015-21. doi: 10.1001/jama.284.23.3015. PMID: 11122588.
- PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, SKATRUD J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11;342(19):1378-84. doi: 10.1056/NEJM200005113421901. PMID: 10805822.
- QIAN W, HAIGHT J, POON I, ENEPEKIDES D, HIGGINS KM. Sleep apnea in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer after surgery and chemoradiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010 Aug;143(2):248-52. doi: 10.1016/j.otohns.2010.02.032. PMID: 20647129.
- RADA R. Obstructive sleep apnea and head and neck neoplasms. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005 May;132(5):794-9. doi: 10.1016/j.otohns.2004.12.002. PMID: 15886637.
- RALLI M, CAMPO F, ANGELETTI D, ALLEGRA E, MINNI A, POLIMENI A, GRECO A, DE VINCENZIIS M. Obstructive Sleep Apnoea in Patients Treated for Head and Neck Cancer: A Systematic Review of the Literature. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Aug 8;56(8):399. doi: 10.3390/medicina56080399. PMID: 32784361; PMCID: PMC7466207.
- RILEY RW, POWELL NB, GUILLEMINAUlt C. Obstructive sleep apnea syndrome: a review of 306 consecutively treated surgical patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1993 Feb;108(2):117-25. doi: 10.1177/019459989310800203. PMID: 8441535.

- RUEL G, MARTIN SA, LÉVESQUE JF, WITTERT GA, ADAMS RJ, APPLETON SL, SHI Z, TAYLOR AW. Association between multimorbidity and undiagnosed obstructive sleep apnea severity and their impact on quality of life in men over 40 years old. *Glob Health Epidemiol Genom.* 2018 Jun 4;3: e10. doi: 10.1017/gheg.2018.9. PMID: 30263134; PMCID: PMC6152492.
- RUNDO, J. V. 2019. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*, 86, 2-9.
- SALMAN, L.A., SHULMAN, R. & COHEN, J. B. 2020. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*, 22,6.
- EL SHAYEB M, TOPFER LA, STAFINSKI T, PAWLUK L, MENON D. Diagnostic accuracy of level 3 portable sleep tests versus level 1 polysomnography for sleep-disordered breathing: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ.* 2014 Jan 7;186(1): E25-51. doi: 10.1503/cmaj.130952. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24218531; PMCID: PMC3883848.
- SCHMIDT-NOWARA W, LOWE A, WIEGAND L, CARTWRIGHT R, PEREZ-GUERRA F, MENN S. ORAL APPLIANCES FOR THE TREATMENT OF SNORING AND OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA: A REVIEW. *SLEEP.* 1995 JUL;18(6):501-10. DOI: 10.1093/SLEEP/18.6.501. PMID: 7481421.
- SEMELKA, M., WILSON, J. & FLOYD, R. 2016. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician*, 94, 355-60.
- STEFFEN, A., GRAEFE, H., GEHRKING, E., KONIG, I. R. & WOLLENBERG, B. 2009. Sleep apnoea in patients after treatment of head neck cancer. *Acta Otolaryngol*, 129, 1300-5.
- STURGIS EM, CINCIRIPINI PM. Trends in head and neck cancer incidence in relation to smoking prevalence: an emerging epidemic of human papillomavirus-associated cancers? *Cancer.* 2007 Oct 1;110(7):1429-35. doi: 10.1002/cncr.22963. PMID: 17724670.
- TAHER, A. (2016) Head and Neck Cancer: Closer Look at Patients Quality of Life. *Journal of Cancer Therapy*, 7, 121-128. doi: 10.4236/jct.2016.72014.
- TASBAKAN MS, GUNDUZ C, PIRILDAR S, BASOGLU OK. Quality of life in obstructive sleep apnea is related to female gender and comorbid insomnia. *Sleep Breath.* 2018 Dec;22(4):1013-1020. doi: 10.1007/s11325-018-1621-y. Epub 2018 Jan 19. PMID: 29352360.
- TAYLOR JC, TERRELL JE, RONIS DL, et al. Disability in Patients With Head and Neck Cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;130(6):764–769. doi:10.1001/archotol.130.6.764
- TERRELL JE, RONIS DL, FOWLER KE, BRADFORD CR, CHEPEHA DB, PRINCE ME, TEKNOS TN, WOLF GT, DUFFY SA. Clinical predictors of quality of life in patients with head and neck cancer. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004 Apr;130(4):401-8. doi: 10.1001/archotol.130.4.401. PMID: 15096421.

- YAZICI O, HATIPOGLU ON. Evaluation of quality of life, anxiety, and depression in the spouses of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Niger J Clin Pract.* 2019 Apr;22(4):516-520. doi: 10.4103/njcp.njcp_500_18. PMID: 30975956.
- YOUNG T. Rationale, design and findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward understanding the total societal burden of sleep disordered breathing. *Sleep Med Clin.* 2009 Mar 1;4(1):37-46. doi: 10.1016/j.jsmc.2008.11.003. PMID: 20161300; PMCID: PMC2699290.
- YOUNG T, PEPPARD PE, TAHERI S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985).* 2005 Oct;99(4):1592-9. doi: 10.1152/jappphysiol.00587.2005. PMID: 16160020.
- WELLMAN A, MALHOTRA A, JORDAN AS, STEVENSON KE, GAUTAM S, WHITE DP. Effect Of Oxygen In Obstructive Sleep Apnea: Role Of Loop Gain. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008 Jul 31;162(2):144-51. Doi: 10.1016/J.Resp.2008.05.019. Epub 2008 Jun 3. Pmid: 18577470; Pmcid: Pmc4332598.
- WHITE DP. Sleep-related breathing disorder.2. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 1995 Jul;50(7):797-804. doi: 10.1136/thx.50.7.797. PMID: 7570420; PMCID: PMC474658.
- WILCOX, I., MC NAMARA S.G., COLLINS, F.L., GRUNSTEIN, R.R., SULLIVAN, C.E. 1998. "Syndrome Z": the interaction of sleep apnoea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax*1998;53(Suppl 3): S. 25–28

Danksagung

Hiermit möchte ich die Gelegenheit nutzen, mich zuallererst bei xxxxxxxxxxxx und xxxxxxxxxxxx für die ausgezeichnete Betreuung, in fachlicher und in menschlicher Hinsicht, zu bedanken. Ihre Geduld, die Sie für jedes Anliegen aufgebracht und Ihre Zeit, die Sie sich jedes Mal genommen haben, egal ob es sich um diverse Treffen oder um unzählige E-Mails handelte, wusste ich immer sehr zu schätzen. Danke für jedes offene Ohr und jedes nette Wort, das Sie stets übrig hatten.

Mein Dank gilt außerdem xxxxxxxxxxxx für seine Arbeit als Zweitgutachter.

xxxxxxxxxx, möchte ich für seine statistische Beratung am IMBEI in Mainz ebenfalls danken.

Ferner sollen unsere Studienteilnehmer an dieser Stelle dankend berücksichtigt werden.

Natürlich bin ich auch meiner Kollegin und vor allem Freundin xxxxxxxxxxxx für die harmonische Zusammenarbeit sehr verbunden.

Abschließend bin ich vor allem meinen Eltern sehr dankbar, die mich bisher auf jedem Weg begleitet und unaufhörlich in jeder Hinsicht unterstützt haben. Ein spezieller Dank gilt meiner Mutter für die Durchsicht und meiner Schwester xxxxxxxxxxxx für die Hilfe bei den technischen Fragen während der Schreibphase.

Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Angaben

Vor- und Nachname	Charlotte Ursula Gisela Scharnow
Geburtsdatum	26.07.1993
Geburtsort	Wiesbaden
Familienstand	ledig
Staatsangehörigkeit	deutsch
Anschrift	XXXXXXXXXX XX XXXXX XXXXXXXXXXXXX
Telefon	XXXX XXXXXXXX
E-Mail	XXXXXXXXXXXXXXXXXXXX

Beruflicher Werdegang

2019 - heute	angestellte Zahnärztin in der elterlichen Zahnarztpraxis Dr. S. und T. Scharnow, Wallhausen
2017 – 2019	Assistenz Zahnärztin in der elterlichen Zahnarztpraxis Dr. S. & T. Scharnow, Wallhausen

Ausbildung

2012 – 2017	Studium der Zahnmedizin an der Johannes-Gutenberg-Universität, Mainz Abschluss: Staatsexamen Abschlussnote: 1
2012	Allgemeine Hochschulreife Gymnasium am Römerkastell, Bad Kreuznach Abschlussnote: 1,3