

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

Prospektive Studie über die schlafbezogene Lebensqualität bei
Patienten mit Plattenepithelkarzinomen der Kopf-Hals-Region

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

Vorgelegt von

Vera Charlotte Doreen Horstmann
aus Neuwied

Mainz, 2022

Wissenschaftlicher Vorstand:

1. Gutachter:

2. Gutachter:

Tag der Promotion:

06. Dezember 2022

Inhalt

Abkürzungsverzeichnis	VI
Abbildungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
1. Einleitung/Ziele der Dissertation	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1 Karzinome der Kopf-Hals-Region (KKHR).....	3
2.1.1 Definition	3
2.1.2 Epidemiologie	3
2.1.3 Ätiologie.....	3
2.1.4 Pathophysiologie.....	4
2.1.5 Klinik.....	4
2.1.6 Tumorklassifikation und Staging.....	5
2.1.7 Therapie	10
2.1.8 Prognose	11
2.2 OSA.....	11
2.2.1 Definition und Epidemiologie.....	11
2.2.2 Pathophysiologie.....	14
2.2.3 Klinik.....	15
2.2.4 Therapie	16
2.2.5 Prognose	17
2.3 Ziele und potenzieller Mehrwert dieser Studie	20
2.4 Hypothesen.....	21
3. Material und Methoden.....	22
3.1 Studiensetting	22
3.2 Studiendesign	22
3.3 Patienten	22
3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien.....	22
3.3.2 Datenerhebung.....	22
3.4 Ablauf der Studie.....	23
3.5 Kardiorespiratorische polygraphische Messung und Auswertung	26
3.6 Fragebögen zur schlafbezogenen Lebensqualität und Auswertung.....	27
3.6.1 ESS	28
3.6.2 ISI	28
3.6.3 PSQI.....	29
3.6.4 SF-36	29
3.6.5 EORTC QLQ-C30.....	29

3.7 Datenerfassung	30
3.8 Umgang mit fehlenden Werten	30
3.9 Statistische Auswertung.....	30
3.9.1 Deskriptive und explorative Statistik	30
3.9.2 Inferenzstatistik	30
3.10. Statistische Auswertungssoftware und Beratung	32
4. Ergebnisse.....	33
4.1 Projektergebnis	33
4.1.1 Fehlende Werte.....	33
4.2 Allgemeine deskriptive Daten der Patienten.....	34
4.3 Hypothese 1 – OSA-Prävalenz.....	35
4.4 Hypothese 2 – schlafbezogene respiratorische Parameter und schlafbezogene Lebensqualität vor und nach der Therapie	35
4.4.1 Schlafbezogene respiratorische Parameter.....	35
4.4.2 Schlafbezogene Lebensqualität.....	40
4.5 Hypothese 3 – Zusammenhang zwischen den respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität.....	46
4.6 Zusammenhang zwischen der TumorgroÙe und den respiratorischen Parametern	47
4.7 Zusammenhang des klinischen Outcomes mit dem AHI	47
4.8 Vorveröffentlichung	47
5. Diskussion	48
5.1 Hypothese 1 – OSA-Prävalenz.....	48
5.1.1 Zusammenfassung des Hauptergebnisses	48
5.1.2 Einordnung in die aktuelle Literatur.....	48
5.2 Hypothese 2 – schlafbezogene respiratorische Parameter und schlafbezogene Lebensqualität.....	49
5.2.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	49
5.2.2 Einordnung in die aktuelle Literatur.....	50
5.3 Hypothese 3 – Zusammenhang zwischen den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität	52
5.3.1 Zusammenfassung des Hauptergebnisses	52
5.3.2 Einordnung in die aktuelle Literatur.....	53
5.4 Zusammenhang zwischen der TumorgroÙe und dem klinischen Outcome mit den respiratorischen Parametern.....	54
5.4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse	54
5.4.2 Einordnung in die aktuelle Literatur.....	54
5.5 Stärken und Limitationen der Studie.....	55
5.6 Fazit für die Praxis und für die Forschung	55

5.6.1. Fazit für die Praxis	55
5.6.2. Fazit für die Forschung	56
6. Zusammenfassung.....	58
7. Literaturverzeichnis	60
8. Danksagung	65
9. Lebenslauf	66

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Apnoe-Index
aPAP	automatic positive airway pressure
BMI	Body Mass Index
cPAP	continuous positive airway pressure
CT	Computertomographie
EEG	Elektroenzephalographie
EI	Entsättigungsindex
EORTC QLQ C-30	European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30
ESS	Epworth Schläfrigkeitsskala
HI	Hypopnoe-Index
HPV	Humane Papillomviren
IMBEI	Institut für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik
ISI	Insomnia Severity Index
KKHR	Karzinome der Kopf-Hals-Region
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAP	positive airway pressure
PSG	Polysomnographie
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
RDI	Respiratory disturbance index
RERA	Respiratory effort related arousals
RCT	Radiochemotherapie
RT	Radiotherapie
SF- 36	36-Item Short Form Survey
T90	Anteil der gesamten Schlafzeit verbracht mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von unter 90 %
UICC	Union for International Cancer Control
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastie
WHO	World Health Organization

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Flowchart Studienablauf.....	25
Abbildung 2: Boxplots zum Vergleich des AHI vor der Therapie, des AHI des Subkollektivs vor der Therapie und des AHI des Subkollektivs nach der Therapie	37
Abbildung 3: Boxplots zum Vergleich des AI vor der Therapie, des AI des Subkollektivs vor der Therapie und des AI des Subkollektivs nach der Therapie.....	37
Abbildung 4: Boxplots zum Vergleich des HI vor der Therapie, des HI des Subkollektivs vor der Therapie und des HI des Subkollektivs nach der Therapie	38
Abbildung 5: Boxplots zum Vergleich des EI vor der Therapie, des EI des Subkollektivs vor der Therapie und des EI des Subkollektivs nach der Therapie.....	38
Abbildung 6: Boxplots zum Vergleich der mittleren Sauerstoffsättigung vor der Therapie, der mittleren Sauerstoffsättigung des Subkollektivs vor der Therapie und der mittleren Sauerstoffsättigung des Subkollektivs nach der Therapie	39
Abbildung 7: Boxplots zum Vergleich des T90 vor der Therapie, des T90 des Subkollektivs vor der Therapie und des T90 des Subkollektivs nach der Therapie	39
Abbildung 8: Boxplots zum Vergleich des ESS-Fragebogens vor der Therapie, des ESS-Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des ESS-Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie	41
Abbildung 9: Boxplots zum Vergleich des PSQI-Fragebogens vor der Therapie, des PSQI-Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des PSQI-Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie	42
Abbildung 10: Boxplots zum Vergleich des ISI-Fragebogens vor der Therapie, des ISI-Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des ISI-Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie	42
Abbildung 11: Boxplots zum Vergleich des fatigue items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens vor der Therapie, des fatigue items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des fatigue items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie (Vergleich zum Normwert: 19,5 (Hinz et al., 2014)).....	43
Abbildung 12: Boxplots zum Vergleich des insomnia items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens vor der Therapie, des insomnia items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des insomnia items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie (Vergleich zum Normwert: 15,7 (Hinz et al., 2014)).....	44
Abbildung 13: Boxplots zum Vergleich des energy/fatigue items des SF-36 Fragebogens vor der Therapie, des energy/fatigue items des SF-36 Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des energy/fatigue items des SF-36 Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie (Vergleich zum Normwert: 52,15 (RAND))	45

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der T-Kategorie p16-positiver Oropharynxkarzinome (Wittekind, 2020) .	6
Tabelle 2: Definition der T-Kategorie p16-negativer Oropharynxkarzinome (Wittekind, 2020)	7
Tabelle 3: Definition der T-Kategorie von Hypopharynxkarzinomen	
*Hypopharynxunterbezirke: 1. Pharyngoösophageale Grenze (Postkrikoidgegend), 2. Sinus piriformis, 3. Hypopharynxhinterwand (Wittekind, 2020).....	7
Tabelle 4: Darstellung der klinischen N(Nodus)-Klassifikation (Beltz et al., 2018, Wittekind, 2020).....	8
Tabelle 5: Darstellung der pathologischen N(Nodus)-Klassifikation (Beltz et al., 2018, Wittekind, 2020).....	9
Tabelle 6: Darstellung der Stadiengruppen von p16-negativen Oro- und Hypopharynxkarzinomen (Wittekind, 2020).....	9
Tabelle 7: Darstellung der Stadiengruppen von p16-positiven Oropharynxkarzinomen (klinisch) (Wittekind, 2020).....	10
Tabelle 8: Darstellung der Stadiengruppen von p16-positiven Oropharynxkarzinomen (pathologisch) (Wittekind, 2020).....	10
Tabelle 9: BMI-Gewichtsklassifikation für Erwachsene (WHO, 2000)	27
Tabelle 10: ESS Scoring (Johns).....	28
Tabelle 11: ISI Scoring (Morin et al., 2011).....	29
Tabelle 12: Einteilung Korrelationskoeffizient r nach Pearson (+/-).....	32
Tabelle 13: Klinische Charakteristika der Patienten vor der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.....	34
Tabelle 14: Schlafparameter vor und nach der Therapie.....	36
Tabelle 15: Verteilung der Schweregrade der OSA.....	36
Tabelle 16: Ergebnisse der p-Werte des T-Tests bei gepaarten Stichproben bei den respiratorischen Parametern. MS steht hier für Mittlere Sauerstoffsättigung.	40
Tabelle 17: Ergebnisse der schlafbezogenen Fragebögen vor und nach der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.	41
Tabelle 18: EORTC QLQ C-30 Ergebnisse vor und nach der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.....	43
Tabelle 19: SF-36-Werte vor und nach der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.	44
Tabelle 20: Ergebnisse der p-Werte des T-Tests bei gepaarten Stichproben bei den schlafbezogenen Fragebögen.....	45
Tabelle 21: Kreuztabelle der Korrelationen. Die fett gedruckten Zahlen entsprechen dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson; hierbei steht die Farbe Blau für einen starken	

Zusammenhang und die Farbe Grün für einen sehr starken Zusammenhang. Die in Klammern geschriebenen Zahlen stehen für den p-Wert. 46

1. Einleitung/Ziele der Dissertation

Für das Jahr 2021 ist laut der American Cancer Society mit 54.010 neuen Fällen von Mundhöhlen- und Pharynx-Karzinomen in den USA zu rechnen; anhand der Daten der vergangenen Jahre konnte eine steigende Inzidenz dieser ermittelt werden (Siegel et al., 2021). Etablierte Risikofaktoren sind Rauchen, Alkoholgenuss, der Konsum von rauchfreiem Tabak und eine humane Papillomviren (HPV) Infektion, wobei Alkohol und Rauchen synergistische Effekte haben (Torre et al., 2015). Die Tumorerkrankung selbst und die Therapie eines solchen Karzinoms der Kopf-Hals-Region (KKHR) sind bei vielen Patienten zusätzlich zu den therapiebedingten Nebenwirkungen häufig mit Symptomen wie Mundtrockenheit oder Müdigkeit bzw. Erschöpfung verbunden (Chaukar et al., 2009). Die Ursachen dieser Müdigkeit sind multifaktoriell bedingt, jedoch wird von einem Zusammenhang zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA) berichtet (Faiz et al., 2014, Friedman et al., 2001).

Bei der OSA handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung, welche mit dem Leitsymptom der Tagesschläfrigkeit bis hin zum unfreiwilligen Einschlafen in Verbindung gesetzt wird, jedoch auch nebenbefundlich mit Symptomen wie z. B. Schnarchen und insomnischen Beschwerden (DGSM, 2017b). Darüber hinaus wird OSA als unabhängiger Risikofaktor für Diabetes, Schlaganfall, Depression, metabolisches Syndrom, Bluthochdruck und das Auftreten von koronaren Herzkrankheiten oder Herzversagen angesehen (Heinzer et al., 2015, Hirotsu et al., 2018, Young et al., 2008, Hla et al., 2008, Peppard et al., 2000, Arzt et al., 2005, Hla et al., 2015). In einem systematischen Review fanden Senaratna et al. eine OSA-Prävalenz von 9-38 % in der Allgemeinbevölkerung (Senaratna et al., 2017). Nieto et al. fanden einen signifikanten und linearen Zusammenhang zwischen der Krebssterblichkeit und dem Schweregrad von schlafbezogenen Atmungsstörungen (Nieto et al., 2012).

Einige Studien berichteten bereits über eine Koexistenz einer OSA und Karzinomen der Kopf- und Halsregion. Friedman et al. berichteten von einer OSA-Inzidenz von 91,7 % bei einem gemischten Patientenkollektiv von Zungengrund-, Pharynx- und Larynx-Tumorpatienten nach erfolgreicher onkologischer Therapie (Friedman et al., 2001). Faiz et al. zeigten eine OSA-Prävalenz von 88 % nach Radiatio (Faiz et al., 2014). Andere Autoren fanden lediglich eine Prävalenz von 12 % (Nesse et al., 2006) wohingegen wieder andere Autoren keinen signifikanten Zusammenhang zwischen KKHR

und OSA herstellen konnten (Steffen et al., 2009). Loth et al. wiesen in ihrer Patientengruppe mit fortgeschrittenen oropharyngealen Tumoren nach Therapie (Radiochemotherapie oder Operation und Radiochemotherapie) eine OSA-Prävalenz von 25,49 % nach. Zusätzlich zeigte sich bei den OSA-positiven Patienten eine signifikante Steigerung des Fatigue-Items des EORTC-QLQ C30 Fragebogens (Loth et al., 2017). Eine weitere prospektive Studie mit 17 Patienten zeigte eine OSA-Prävalenz von 76 % definiert durch einen Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von ≥ 20 pro Stunde Schlaf mit einem durchschnittlichen AHI von 44,7 (Payne et al., 2005).

Therapieoptionen der OSA bei KKHR-Patienten sind die konventionelle automatic positive airway pressure (aPAP) und die continuous positive airway pressure (cPAP) Therapie. Alternativen zur PAP-Therapie sind die Unterkieferprotrusionsschiene (Schwartz et al., 2007), die Implantation eines Hypoglossusstimulators (Zheng et al., 2017) und als Ultima Ratio die Tracheotomie (Zhou and Jolly, 2015).

Eine schlechte schlafbezogene Lebensqualität ist sowohl bei Patienten mit KKHR (Santoso et al., 2019) als auch bei Patienten mit OSA (DGSM, 2017b) bekannt. Allerdings ist die Studienlage zu der schlafbezogenen Lebensqualität bei Patienten mit einer KKHR-assoziierten OSA gering.

Ziel dieser Studie ist die Untersuchung des Zusammenhangs der schlafbezogenen respiratorischen Parameter mit der spezifischen schlafbezogenen Lebensqualität bei KKHR-Patienten gemessen anhand der folgenden Fragebögen: die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS), der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), der Insomnia Severity Index (ISI), das fatigue item und insomnia item des European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ C-30) und das energy/fatigue item des 36-Item Short Form Survey (SF-36). Zusätzlich dazu wird die schlafbezogene Lebensqualität mit besonderem Augenmerk auf die Tagesschläfrigkeit und die Insomnie vor und nach der Therapie mithilfe der Fragebögen verglichen.

2. Literaturdiskussion

2.1 Karzinome der Kopf-Hals-Region (KKHR)

2.1.1 Definition

Bei KKHR handelt es sich kollektiv um Karzinome ausgehend vom Plattenepithel, welches die feuchten, mukosalen Oberflächen der Kopf-Hals-Region auskleidet. Diese Karzinome werden nach ihrem Entstehungsort kategorisiert:

- a) Mundhöhle: Lippen, vordere 2/3 der Zunge, Zahnfleisch, die Innenfläche der Wangen, Mundboden, harter Gaumen
- b) Pharynx: Nasopharynx, Oropharynx (weicher Gaumen, Uvula, Zungengrund, Tonsillen, Gaumenbögen, oropharyngeale Wände), Hypopharynx
- c) Larynx: supraglottische und infraglottische Areale, Stimmlippen
- d) Nasennebenhöhlen und Nasenhöhle
- e) Speicheldrüsen

Laut der International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision (ICD-10) gibt es innerhalb dieser Hauptareale mindestens 14 Subareale (Wild et al., 2020).

2.1.2 Epidemiologie

Weltweit betrachtet belegen die Karzinome der Kopf-Hals-Region Platz sieben der häufigsten Tumore mit 888 000 neuen Fällen im Jahre 2018. Bei Männern ist dies sogar die fünfthäufigste Tumorform und bei Frauen die zwölft häufigste Form (Bray et al., 2018).

Die American Cancer Society rechnet in den USA für das Jahr 2021 mit 54.010 neuen Fällen von Mundhöhlen- und Pharynxkarzinomen, welche zu 10.850 Sterbefällen führen könnten (Siegel et al., 2021).

Das Männlich-zu-weiblich-Risikoverhältnis beträgt 3:1 (Wild et al., 2020).

2.1.3 Ätiologie

Generell lässt sich die Entstehung der Tumoren zwischen HPV- und nicht HPV-assoziiert unterscheiden. HPV-assoziierte KKHR stellen bezüglich epidemiologischer, klinischer und molekularer Eigenschaften eine eigene Entität dar (Wild et al., 2020).

In den letzten 15 Jahren konnte ein Zusammenhang zwischen bestimmten HPV-Viren und einer Untergruppe der KKHR, vor allem der Oropharynx Tumoren, nachgewiesen werden (IARC, 2007). Weltweit werden schätzungsweise 30,8 % aller Oropharynx Tumore auf eine HPV-Infektion zurückgeführt (bei in den Industrienationen deutlich steigender Inzidenz), wohingegen nur 2,4 % der Larynxkarzinome und 2,2 % der Mundhöhlenkarzinome diesen Zusammenhang aufweisen. Insgesamt werden somit 38.000 der KKHR-Tumore durch eine solche Infektion ausgelöst. Im Vergleich zu anderen HPV-assoziierten Tumorerkrankungen scheint HPV-16 bei den HPV-assoziierten KKHR zu überwiegen (de Martel et al., 2017).

Der Konsum von Tabak und Alkohol bleibt weiterhin Hauptrisikofaktor. Beim Tabakkonsum korreliert das Risiko mit der Intensität und der Dauer des Rauchens. Das Risiko des Alkoholkonsums könnte sich mit der Alkoholkonzentration erhöhen. Der kombinierte Konsum von Tabak und Alkohol erhöht das Risiko sogar noch mehr (Galbiatti et al., 2013). Der Gebrauch von Kautabak, anderen rauchfreien Tabakprodukten und anderen Substanzen wie Betelnüssen oder Betelblättern, welche vorrangig in Indien und China konsumiert werden, steht ebenfalls in Verbindung mit einem erhöhten Risiko für Mundhöhlenkarzinome (Wild et al., 2020).

Weitere Risikofaktoren stellen die Exposition von Karzinogenen, schlechte Mundhygiene und die Ernährung dar (Galbiatti et al., 2013).

2.1.4 Pathophysiologie

Alkohol fungiert als Lösungsmittel, welches die Mukosa vermehrt für karzinogene Stoffe angreifbar macht und es diesen Stoffen ermöglicht, leichter in die Zellen aufgenommen zu werden. Alkohol führt zur Beschädigung und Veränderung der molekularen Zusammensetzung der Zellmembran und erleichtert somit die Aufnahme lokaler karzinogener Stoffe wie z. B. Tabakrauch. Acetaldehyd, ein Stoffwechselprodukt von Ethanol, scheint vor allem verantwortlich für die karzinogenen Eigenschaften des Alkohols zu sein. Es verursacht Schäden in der DNA und behindert die Synthese sowie Reparatur dieser (Pöschl and Seitz, 2004).

2.1.5 Klinik

Typische Symptome für Patienten mit KKHR sind lokale oder übertragene Schmerzen, Stimmveränderungen, Dysphagie, Gewichtsverlust, Zunahme der Halsmasse, Blutung und Stridor. Hierbei handelt es sich jedoch um Spätsymptome, die bei einer Früherkennung von KKHR-Patienten kaum eine Rolle spielen. Die einzige Ausnahme bilden

hier Glottiskarzinome; diese zeigen schon im frühen Stadium Stimmveränderungen (Dolan et al., 1998).

Die Tumorthherapie bei KKHR-Patienten geht mit therapiebedingten Nebenwirkungen einher. Chaukar et al. haben ein Jahr nach Therapieende in einer Fragebogenstudie eine Vielzahl an therapiebedingten Nebenwirkungen feststellen können. Diese waren Appetitlosigkeit, Erschöpfung bzw. Müdigkeit, Husten, Mundtrockenheit, zahnbezogene Probleme, zäher Speichel und Mundöffnungsprobleme (Chaukar et al., 2009).

Zusätzlich dazu zeigte sich im Rahmen einer systemischen Tumorthherapie im Zusammenhang mit einer Bestrahlung, aber auch ohne diese das Symptom der Fatigue. Hierbei handelt es sich um eine multisymptomatische Kondition der physischen, kognitiven und emotionalen Erschöpfung (Schütz, 2008).

Ein gängiger Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität von KKHR-Patienten ist der European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire Core-30 (EORTC QLQ C-30). Multiple Studien zeigten eine verminderte Lebensqualität bei KKHR-Patienten auf (Chaukar et al., 2009, Rigoni et al., 2016, Aarstad et al., 2018, de Graeff et al., 2000). Auch bei den betreuenden Personen wurde eine verminderte Lebensqualität festgestellt (Rigoni et al., 2016). Zusätzlich dazu können Rückschlüsse von den Ergebnissen auf die Prognose der Lebenserwartung gezogen werden (Aarstad et al., 2018). Graeff et al. stellten ein erhöhtes Risiko für Folgemorbiditäten fest bei Patienten, die eine Kombinationstherapie erhielten und depressive Symptome oder eine verminderte Leistungsfähigkeit zeigten (de Graeff et al., 2000). Ein weiterer bekannter Fragebogen zur Bestimmung der Lebensqualität ist der 36-Item Short Form Survey (SF-36). Dieser wurde unter anderem von Duffy et al. zur Bestimmung der Lebensqualität herangezogen; auch hier zeigte sich eine Verminderung dieser (Duffy et al., 2007). Zusätzlich dazu hebt die Studie von Santoso et al. explizit hervor, dass in allen Stadien der Tumorthherapie bei KKHR-Patienten Schlafstörungen auftreten (Santoso et al., 2019).

2.1.6 Tumorklassifikation und Staging

Die Klassifikation maligner Tumore erfolgt nach dem internationalen TNM-System. T (Tumor) beschreibt die Ausbreitung des Primärtumors, N (Nodus) steht für das Vorhandensein bzw. Fehlen und die Ausbreitung von regionären Lymphknotenmetastasen und M (Metastasen) für das Vorhandensein bzw. Fehlen von Fernmetastasen.

Diese Einteilung unterstützt den Behandler bei der Prognosestellung und der Therapieentscheidung. Zusätzlich erleichtert sie die Dokumentation und den Austausch von Informationen (Wittekind, 2020).

Anfang des Jahres 2017 hat das American Joint Committee on Cancer (AJCC) die 8. Auflage des Cancer Staging Manual herausgebracht, welches vor allem grundlegende Änderungen im Bereich der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde mit sich gebracht hat (Amin M.B., 2017). Die folgenden Tabellen bieten eine Übersicht über die aktuelle TNM-Klassifikation von Oropharynx- und Hypopharynxkarzinomen (Beltz et al., 2018, Wittekind, 2020). Neu ist, dass die TNM-Klassifikation zwischen den p16-positiven Oropharynxkarzinomen und den p16-negativen differenziert; dies trifft jedoch nicht auf die Hypopharynxkarzinome zu. Die Anzahl befallener Lymphknoten scheint bei p16-positiven Oropharynxtumoren prognostisch viel wichtiger zu sein als bei p16-negativen, wohingegen das extrakapsuläre Wachstum von Lymphknotenmetastasen hohe prognostische Relevanz bei den p16-negativen Oropharynxkarzinomen hat. Diese neue Klassifikation legt darüber hinaus auch ein neues „staging“ (Stadium I-IV) für p16-negative und p16-positive Oropharynxkarzinome fest (Doescher et al., 2017). Bei der T-Kategorie ist anzumerken, dass es bei den p16-negativen Tumoren keine T0-Kategorie gibt. Hier gibt es eine Tx-Kategorie, wenn kein Nachweis über den Primarius vorliegt. Auch wird bei den p16-negativen zwischen T4a und T4b unterschieden (Doescher et al., 2017). Bei der M-Kategorie wird nur zwischen M0 und M1 unterschieden. Bei M0 liegen keine Fernmetastasen und bei M1 liegen Fernmetastasen vor (Amin M.B., 2017).

p16-positive Oropharynxkarzinome	
T-Kategorie	Kriterien
T1	Tumor mit 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mit mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mit mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur linguale Oberfläche der Epiglottis
T4	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen oder Unterkiefer, M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, lateralen Nasopharynx, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis

Tabelle 1: Definition der T-Kategorie p16-positiver Oropharynxkarzinome (Wittekind, 2020)

p16-negative Oropharynxkarzinome	
T-Kategorie	Kriterien
T1	Tumor mit 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor mit mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung
T3	Tumor mit mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Ausbreitung zur lingualen Oberfläche der Epiglottis
T4a	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Larynx, äußere Muskulatur der Zunge, Lamina medialis des Processus pterygoideus, harter Gaumen oder Unterkiefer
T4b	Tumor infiltriert Nachbarstrukturen wie M. pterygoideus lateralis, Lamina lateralis des Processus pterygoideus, Schädelbasis oder umschließt die A. carotis interna

Tabelle 2: Definition der T-Kategorie p16-negativer Oropharynxkarzinome (Wittekind, 2020)

Hypopharynxkarzinome	
T-Kategorie	Kriterien
T1	Tumor ist auf einen Unterbezirk* des Hypopharynx begrenzt und/oder 2 cm oder weniger in größter Ausdehnung
T2	Tumor infiltriert mehr als einen Unterbezirk des Hypopharynx oder einen benachbarten Bezirk oder misst mehr als 2 cm, aber nicht mehr als 4 cm in größter Ausdehnung, ohne Fixation des Hemilarynx
T3	Tumor misst mehr als 4 cm in größter Ausdehnung oder Tumor mit Fixation des Hemilarynx oder Ausbreitung auf Ösophagusschleimhaut
T4a	Tumor infiltriert eine der folgenden Nachbarstrukturen: Schild-/Ringknorpel, Zungenbein, Schilddrüse, Ösophagus, zentrale Weichteile des Halses
T4b	Tumor infiltriert prävertebrale Faszien, umschließt die A. carotis oder infiltriert Strukturen des Mediastinums

Tabelle 3: Definition der T-Kategorie von Hypopharynxkarzinomen *Hypopharynxunterbezirke: 1. Pharyngoösophageale Grenze (Postkrikoidgegend), 2. Sinus piriformis, 3. Hypopharynxhinterwand (Wittekind, 2020)

Klinische N-Klassifikation			
p16-negativ (Hypo- und Oropharynx)		p16-positiv (Oropharynx)	
cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	cNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	cN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
cN1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	cN1	Metastase(n) in ipsilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
cN2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	cN2	Metastasen in kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten, 6 cm oder weniger in größter Ausdehnung
cN2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	cN3	Metastasen in Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung
cN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	-	-
cN3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	-	-
cN3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung	-	-

Tabelle 4: Darstellung der klinischen N(Nodus)-Klassifikation (Beltz et al., 2018, Wittekind, 2020)

Pathologische N-Klassifikation			
p16-negativ (Hypo- und Oropharynx)		p16-positiv (Oropharynx)	
pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden	pNX	Regionäre Lymphknoten können nicht beurteilt werden
pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen	pN0	Keine regionären Lymphknotenmetastasen
pN1	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	pN1	Metastase(n) in bis zu 4 Lymphknoten
pN2a	Metastase(n) in solitärem ipsilateralem Lymphknoten, 3 cm oder weniger in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder mehr als 3 cm, aber nicht mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	pN2	Metastase(n) in 5 oder mehr Lymphknoten
pN2b	Metastasen in multiplen ipsilateralen Lymphknoten, keine mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	-	-
pN2c	Metastasen in bilateralen oder kontralateralen Lymphknoten, keiner mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	-	-
pN3a	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 6 cm in größter Ausdehnung, ohne extranodale Ausbreitung	-	-
pN3b	Metastase(n) in einem Lymphknoten, mehr als 3 cm in größter Ausdehnung mit extranodaler Ausbreitung oder in multiplen ipsilateralen, kontralateralen oder bilateralen Lymphknoten mit extranodaler Ausbreitung	-	-

Tabelle 5: Darstellung der pathologischen N(Nodus)-Klassifikation (Beltz et al., 2018, Wittekind, 2020)

Stadien – p16-negative Oro- und Hypopharynxkarzinome			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1	N0	M0
Stadium II	T2	N0	M0
Stadium III	T3	N0	M0
	T1, T2, T3	N1	M0
Stadium IVA	T4a	N0, N1	M0
	T1, T2, T3, T4a	N2	M0
Stadium IVB	Jedes T	N3	M0
	T4b	Jedes N	M0
Stadium IVC	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 6: Darstellung der Stadiengruppen von p16-negativen Oro- und Hypopharynxkarzinomen (Wittekind, 2020)

Stadien – p16-positive Oropharynxkarzinome (klinisch)			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2 T3	N2 N0, N1, N2	M0 M0
Stadium III	T1, T2, T3, T4 T4	N3 Jedes N	M0 M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 7: Darstellung der Stadiengruppen von p16-positiven Oropharynxkarzinomen (klinisch) (Wittekind, 2020)

Stadien – p16-positive Oropharynxkarzinome (pathologisch)			
Stadium 0	Tis	N0	M0
Stadium I	T1, T2	N0, N1	M0
Stadium II	T1, T2 T3	N2 N0, N1	M0 M0
Stadium III	T3, T4	N2	M0
Stadium IV	Jedes T	Jedes N	M1

Tabelle 8: Darstellung der Stadiengruppen von p16-positiven Oropharynxkarzinomen (pathologisch) (Wittekind, 2020)

2.1.7 Therapie

Je nach TNM-Stadium und Entstehungsort werden die Behandlungsoptionen Operation, Radiatio und Chemotherapie in verschiedenen Konstellationen kombiniert (Galbiatti et al., 2013, Marur and Forastiere, 2016). In einem frühen Stadium der Tumorentstehung (Stadium I, II) ist die Therapie der Wahl ein rein chirurgischer Eingriff oder eine alleinige Radiotherapie. Bei lokal vorangeschrittenen Tumoren (Stadium III, IV A/B), resezierbar oder nicht resezierbar, beinhaltet die Therapie auch eine platinbasierte Radiochemotherapie mit oder ohne eine aufeinanderfolgende Induktionschemotherapie. Die Chemotherapie ist die Therapie der Wahl in der Behandlung von Fernmetastasen. Bei Patienten mit einem guten Allgemeinzustand wird hier eine Kombinationschemotherapie eingesetzt, wohingegen bei Patienten mit einem schlechten Allgemeinzustand auf eine Chemotherapie mit nur einem Wirkstoff zurückgegriffen wird (Marur and Forastiere, 2016).

Hypoxie ist typisch für solide Tumore, da es hier zu einem rasanten Zellwachstum und einer abnormalen Anordnung von Blutgefäßen kommt. Diese Tumorphypoxie löst zelluläre Prozesse aus, die zur Adaption des Tumors und dessen Überleben beitragen. Zu diesen Prozessen zählen die Angiogenese, Metastasenbildung und die Resistenz gegenüber Radio- bzw. Chemotherapie (Hunyor and Cook, 2018).

Eine Metaanalyse von Overgaard et al. aus dem Jahre 2011 untersuchte die verschiedenen Therapieformen zur Verringerung der Tumorphypoxie in Kombination mit einer Radiotherapie bei KHKR-Patienten. Hierbei zeigte sich, dass diese adjuvanten Therapieformen, wie z. B. die hyperbare Sauerstofftherapie, einen signifikanten Therapienutzen haben (Overgaard, 2011).

2.1.8 Prognose

In einer prospektiven Studie über den therapeutischen Effekt in Assoziation mit dem HPV-Status bei Stadium III und IV Oropharynx- und Larynxtumoren zeigte sich eine verbesserte 2-Jahresüberlebensrate bei HPV-positiven Tumoren (95 % vs. 62 %) (Fakhry et al., 2008).

Eine weitere prospektive Studie belegte, dass die Überlebensrate auch noch nach 5 Jahren nach Therapieende rückläufig ist. Die 10-Jahres-Überlebensrate für HPV (p16) positive Oropharynxtumoren beträgt 87 %, wohingegen sie bei p16-negativen Oropharynxtumoren auf 56 % absinkt und bei p16-negativen Hypopharynxtumoren auf 51 %. Signifikante Einflussfaktoren sind hierbei das Anfangsstadium, der Entstehungsort, Rauchen und p16 (Du et al., 2019).

2.2 OSA

2.2.1 Definition und Epidemiologie

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) hat 2014 die 3. Auflage ihrer internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) veröffentlicht. Diese besagt, dass eine obstruktive Schlafapnoe (OSA) dann vorliegt, wenn die Atmungsstörung auf keine andere Schlafstörung zurückzuführen ist. Auch eine medizinische Erkrankung, Medikamente oder andere Substanzen müssen ausgeschlossen werden. Zusätzlich muss entweder ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) von $> 15/h$ Schlafzeit mit einer Ereignislänge von ≥ 10 Sekunden vorliegen oder ein AHI von $\geq 5/h$ Schlafzeit in Zusammenhang mit einer relevanten Komorbidität oder einer typischen klinischen Symptomatik (AASM, 2014).

Die folgenden Kriterien zur Bewertung, ob eine Apnoe oder Hypopnoe vorliegt, wurden dem aktuellen AASM Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen entnommen (Berry et al., 2020).

Eine Apnoe wird dann gewertet, wenn folgende Kriterien zutreffen:

1. Die Reduktion des Signals liegt bei ≥ 90 % der ursprünglichen Baseline gemessen durch einen oronasalen thermalen Sensor, durch ein PAP-Gerät oder durch einen alternativen Sensor wie eine nasale Staudruckmessung.
2. Die Dauer der Reduktion um ≥ 90 % muss mindestens 10 Sekunden andauern.

Damit die Apnoe als obstruktiv gewertet wird, sollte zusätzlich zu den oben genannten Kriterien in der gesamten Zeit des fehlenden Atemflusses eine anhaltende oder steigende inspiratorische Atemanstrengung erkennbar sein. Wenn zusätzlich zu den oben genannten Kriterien während der gesamten Zeit des fehlenden Atemflusses die Atemanstrengung sistiert, handelt es sich um eine zentrale Apnoe. Eine gemischte Apnoe liegt dann vor, wenn zusätzlich zu den oben genannten Kriterien zu Beginn des Ereignisses die Atemanstrengung zunächst sistiert, jedoch im zweiten Abschnitt des Ereignisses wieder aufgenommen wird. Dabei sistiert während des gesamten Ereignisses der Atemfluss.

Eine Hypopnoe (eher eine Reduktion anstatt eines fehlenden Atemflusses) wird dann gewertet, wenn folgende Kriterien erfüllt werden:

1. Die Reduktion des oronasalen Luftstroms liegt bei ≥ 30 % gemessen durch den Nasendruck, ein PAP-Gerät oder einen alternativen Sensor.
2. Die Dauer der Reduktion um ≥ 30 % muss mindestens 10 Sekunden anhalten.
3. Die Reduktion der ursprünglichen Sauerstoffsättigung liegt bei ≥ 3 % oder es liegt eine Assoziation mit einem arousal (Weckreaktion) vor.

Um eine solche Hypopnoe als obstruktiv zu bezeichnen, sollte eines der folgenden Kriterien erfüllt sein:

1. Während des Ereignisses ist Schnarchen feststellbar.
2. Es gibt im Vergleich zu der ursprünglichen Baseline eine Abflachung des nasalen Druck- bzw. des Flusssignals des PAP- Geräts.
3. Eine paradoxe thorakoabdominelle Atmungsanstrengung während des Ereignisses, jedoch nicht davor tritt auf.

Die Anzahl beider Typen werden zu dem AHI verbunden (Berry et al., 2012).

Die Polysomnographie (PSG) gilt als das Mittel der Wahl zur Diagnostik einer OSA. Hierbei wird der Patient in einem Schlaflabor durch schlafmedizinisch ausgebildetes Fachpersonal überwacht. Im Rahmen dieser Untersuchung erfolgen die Schlaf-Elektroenzephalographie (EEG), die Elektroofukulographie, die Elektromyographie, die Elektrokardiographie, die Messung des Atemflusses, die Aufzeichnung des Schnarchens, die Messung der Atmungsanstrengung, die Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung, die Aufzeichnung der Körperlage und eine Videoaufnahme (Stuck et al., 2020).

Bei der Polygraphie kommen reduzierte, tragbare Systeme zur Messung von schlafbezogenen Atmungsstörungen zum Einsatz. Dabei kommt es zumindest zur Aufzeichnung der Sauerstoffsättigung, des Atemflusses, der Atmungsanstrengung, der Puls- oder Herzfrequenz sowie zur Bestimmung der Körperlage. Auch mit diesem System kann eine schlafbezogene Atmungsstörung wie die OSA diagnostiziert werden, allerdings nur im Zusammenhang mit bestimmten Symptomen oder Komorbiditäten wie zum Beispiel der Tagesschläfrigkeit. Die Entscheidung, ob eine Diagnostik mittels Polygraphie zur Bestimmung einer OSA ausreichend ist, kann nur durch einen schlafmedizinisch ausgebildeten Facharzt erfolgen (Rosen et al., 2017, Stuck et al., 2020).

Das klinische Leitsymptom der OSA ist die Tagesschläfrigkeit. Diese führt langfristig auch zu Folgesymptomen und Beschwerden wie unter anderem zu einer Minderung der Leistungsfähigkeit oder einer Verschlechterung der Lebensqualität. Hierbei gibt es jedoch auch Patienten, die diese Tagesschläfrigkeit nicht wahrnehmen bzw. nicht äußern oder sogar verneinen. Objektiv gilt der AHI als diagnostischer Hauptbefund. Er teilt die OSA im Zusammenspiel mit der klinischen Symptomatik und den komorbiden Erkrankungen in Schweregrade ein (DGSM, 2017b). Die Einteilung der Schweregrade der OSA wurde durch die American Academy of Sleep Medicine Task Force im Jahre 1999 beschrieben. Liegt der AHI zwischen 5/h bis 15/h, handelt es sich um eine leichtgradige OSA, zwischen 15/h und 30/h um eine mittelgradige OSA und bei einem AHI von über 30/h wird von einer schwergradigen OSA gesprochen (AASM, 1999).

Neben dem Leitsymptom der Tagesschläfrigkeit kommt es zu einer Vielzahl an Nebenbefunden. Nachts kommt es unter anderem zu insomnischen Beschwerden, Schnarchen, Aufschrecken mit einer kurzzeitigen Atemnot, Würgen, Keuchen oder den Atem anhalten. Tagsüber kann es beispielsweise zu depressiven Verstimmungen oder Erschöpfung kommen (DGSM, 2017b, AASM, 2014).

Der Entsättigungsindex beschreibt die Anzahl der arteriellen Sauerstoffentsättigungen von $\geq 3\%$ pro Stunde. Respiratory effort related arousals (RERA) werden dann diagnostiziert, wenn eine Serie von Atemzügen länger als 10 Sekunden mit erhöhter Atemanstrengung oder der Abflachung des inspiratorischen Teils des Nasendrucks oder eines wellenförmigen Flows eines PAP-Gerätes zum Aufwachen führt und die Abfolge der Atemzüge keine Anzeichen einer Apnoe oder Hypopnoe zeigt. Der respiratory disturbance index (RDI) beinhaltet den AHI- und den RERA-Index, wobei in der Vergangenheit unterschiedliche Definitionen für den RDI verwendet wurden (Berry et al., 2012).

Zusätzlich hat die Schlafposition einen Einfluss auf die OSA. Es wird grundsätzlich zwischen der Rückenlage und der Nicht-Rückenlage unterschieden, das heißt zum Beispiel Seitenlage. Eine Vielzahl an Studien definiert eine rückenlageabhängige OSA, wenn sich in Rückenlage im Vergleich zu den übrigen Positionen der AHI mindestens verdoppelt und der AHI $> 5/h$ ist. Darüber hinaus bestehen noch weitere Definitionen bezüglich der Lageabhängigkeit sowie deren Subtypen. Für tumorfreie Patienten, die zur nächtlichen Polysomnographie in der Klinik vorstellig wurden, wurde in der Literatur eine Prävalenz von 50-60 % für eine rückenlageabhängige OSA angegeben (Joosten et al., 2014).

Im Jahre 2013 veröffentlichten Peppard et al. eine Studie, die davon ausgeht, dass 13 % der Männer und 6 % der Frauen mittleren Alters in den USA an einer moderaten bis schweren OSA leiden (Peppard et al., 2000). Daraufhin publizierten Heinzer et al. 2015 in der Schweiz eine Studie, die eine Prävalenz für moderate bis schwere schlafbezogene Atmungsstörungen von 49,7 % bei Männern und 23,4 % bei Frauen angab. Zusätzlich dazu wurde die Prävalenz von milden bis schweren schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Männern mit 83,8 % und bei Frauen mit 60,8 % beziffert (Heinzer et al., 2015). Außerdem wurde in einem systematischen Review aus dem Jahre 2017 eine OSA-Prävalenz von 9-38 % in der Allgemeinbevölkerung gefunden. Hierbei wurde die OSA ab einem AHI von $\geq 5/h$ definiert (Senaratna et al., 2017).

2.2.2 Pathophysiologie

OSA ist mit einem geringeren Volumen der oberen Atemwege assoziiert, das trotz erhöhter kompensatorischer Aktivität der pharyngealen Dilatatoren anfällig für weitere Verengung oder Kollabierung ist. Akute und sich wiederholende Effekte von Apnoen und Hypopnoen wie Sauerstoffentsättigung, Verminderung des intrathorakalen Drucks

und zentralnervöse Arousals könnten zur Entstehung der häufig bestehenden kardiovaskulären Begleiterkrankungen führen (Caples et al., 2005).

2.2.3 Klinik

Klassische Symptome für OSA sind Schläfrigkeit, Müdigkeit und ein beeinträchtigtes Gedächtnis tagsüber, wogegen nachts Symptome wie Schnarchen, häufiges Erwachen und Erstickungsgefühl (choking) typisch sind (Banno and Kryger, 2007). Der bekannteste Risikofaktor für das Entwickeln einer OSA ist Übergewicht, ansonsten spielen auch der Konsum von Alkohol und Nikotin, Nasenverstopfung und die Menopause eine Rolle (Young et al., 2002). Das Übergewicht klassifiziert durch den Body Mass Index (BMI) zeigt eine signifikante Korrelation mit dem Schweregrad der OSA (Friedman et al., 1999). Bei OSA-Patienten mit einem unterdurchschnittlichen oder durchschnittlichen BMI kann eine Verengung der oberen Atemwege eher auf strukturelle Abnormalitäten wie eine maxillomandibuläre Fehlbildung oder eine adenotonsilläre Hyperplasie zurückzuführen sein (AASM, 2014).

Zusätzlich gilt OSA als ein unabhängiger Risikofaktor für Schlaganfälle, das metabolische Syndrom, Depression, Bluthochdruck und das Auftreten von koronaren Herzkrankheiten oder Herzversagen und Diabetes (Heinzer et al., 2015, Hirotsu et al., 2018, Young et al., 2008, Hla et al., 2008, Peppard et al., 2000, Arzt et al., 2005, Hla et al., 2015).

Gegenwärtig wurde noch kein Fragebogen entwickelt, welcher spezifisch auf die Lebensqualität von OSA-Patienten eingeht. Daher wurde in einigen Studien auf allgemein gehaltene gesundheitsbezogene Fragebögen wie den SF-36 zurückgegriffen (Young et al., 2002). Hierbei zeigte sich ein Zusammenhang zwischen OSA und einer verminderten Lebensqualität (Young et al., 2002, Banno and Kryger, 2007).

Zur Bewertung der Schlafqualität steht eine Vielzahl von Fragebögen zur Verfügung. Zu den häufig verwendeten Fragebögen zählen die Epworth Schläfrigkeitsskala (ESS), der Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) und der Insomnia Severity Index (ISI). Der ESS erlaubt eine Einschätzung der Tagesschläfrigkeit bzw. der Neigung, tagsüber einzuschlafen (Johns, 1991). Der PSQI gibt Informationen über die Schlafqualität sowie Schlafstörungen der letzten vier Wochen (Buysse et al., 1989). Der ISI beschäftigt sich mit der subjektiven Wahrnehmung der Schlafstörung sowie deren Auswirkungen auf den Patienten und dessen Umfeld und die Sorgen, die damit einhergehen (Bastien et

al., 2001). Der PSQI und der ISI gehören zu den diagnostischen Instrumenten zur Erfassung einer Insomnie. Eine Insomnie ist eine Schlafstörung, bei welcher der Patient über einen Zeitraum von mindestens einem Monat Ein- und/oder Durchschlafstörungen hat. Sie wirkt sich negativ auf die Tagesbefindlichkeit oder Leistungsfähigkeit aus und ist nicht durch körperliche oder psychiatrische Störungen bedingt (DGSM, 2017a).

2.2.4 Therapie

Die Therapie ist abhängig von der Anzahl der pathologischen Atmungsereignisse pro Stunde Schlaf und der klinischen Symptomatik, zum Beispiel der Tagesschläfrigkeit. Ziel ist es, dass der Patient weniger als 15 Ereignisse pro Stunde Schlaf zeigt und dabei keine Symptome der Tagesschläfrigkeit aufweist (DGSM, 2017b).

Die Standardtherapie für OSA stellt die nächtliche Überdruckatmung in Form des kontinuierlichen PAP-Modus (cPAP) dar. Bei der Überdruckatmung wird durch eine Turbine oder einen Ventilator ein regulierbarer, komprimierter Luftstrom erzeugt, welcher dem Patienten meistens über eine Nasenmaske zugeführt wird. Indiziert ist eine solche Therapie bei einem AHI $\geq 15/h$ Schlaf oder bei einem AHI von 5-15/h in Kombination mit einem oder mehreren bestimmten Symptomen bzw. Begleiterkrankungen (Kushida et al., 2006, DGSM, 2017b).

Bei aPAP wird das Drucklevel automatisch an eventuell vorhandene Ereignisse angepasst. In der Langzeittherapie stellte sich die aPAP-Therapie gegenüber der cPAP-Therapie als gleichwertig heraus. Aufgrund dessen wird die aPAP-Therapie vor allem bei OSA-Patienten mit mittelgradiger oder schwergradiger OSA ohne Komorbiditäten und Risikofaktoren immer häufiger angewendet (DGSM, 2017b).

Die Therapie mithilfe einer Unterkieferprotrusionsschiene wird bei einer milden bis moderaten OSA bis zu einem AHI von 25/h empfohlen. Allerdings dürfen hierbei die klinischen Symptome nur geringfügig sein, eine ausreichende Anzahl haltender Zähne muss vorhanden sein und der BMI darf den Wert 30 kg/m² nicht übersteigen. Bei fehlender Compliance oder Versagen der cPAP-Therapie gilt die Empfehlung der Schienentherapie uneingeschränkt (Schwartz et al., 2007).

Eine weitere therapeutische Option sind operative Maßnahmen wie die Uvulopalatopharyngoplastie (UPPP) oft in Kombination mit einer Tonsillektomie, welche bei einer leicht- bis mittelgradigen OSA angewendet werden kann, oder die Osteotomie. Die Studienlage zeigt allerdings, dass die cPAP-Therapie bei moderater bis schwergradi-

ger OSA effizienter ist und daher Operationen nicht als Primärtherapie empfohlen werden können. Zusätzlich zeigt der Langzeitvergleich zwischen Schienentherapie und Operationen, dass sich der primäre Effekt der Operationen mit der Zeit abschwächt (Sundaram et al., 2005). Darüber hinaus besteht die Möglichkeit der Implantation eines Hypoglossusstimulators (Zheng et al., 2017).

2.2.5 Prognose

Obwohl die hohe Effizienz der cPAP-Therapie erwiesen ist, hängt der Therapieerfolg von der Adhärenz des Patienten ab. Wenn die Therapieadhärenz als über 4 Stunden pro Nacht definiert wird, halten sich 46-83 % der Patienten nicht daran. Studien zeigen, dass der Gebrauch von cPAP in über 6 Stunden pro Nacht die Schläfrigkeit senkt, die Funktionalität im Alltag verbessert und dass sich das Gedächtnis wieder auf das ursprüngliche Maß zurückstellt (Weaver and Grunstein, 2008).

Diverse Studien berichteten bereits über das simultane Auftreten von OSA und KKHR. Friedman et al. berichteten von einer OSA-Inzidenz von 91,7 % bei einer Gruppe von 24 Patienten mit Tumoren im Zungengrund, Pharynx oder supraglottischem Larynx nach der Therapie. Die Diagnose OSA wurde anhand eines Fragebogens, einer körperlichen Untersuchung und der Polysomnographie gestellt. Anhand der polysomnographischen Ergebnisse wurde der RDI berechnet. In dieser Studie entspricht der RDI nach Definition dem AHI. Patienten mit einem RDI von 15-40 oder einer minimalen Sauerstoffsättigung von 75-90 wurden als milde bis moderate OSA-Patienten eingeteilt, Patienten mit einem RDI von über 40 oder einer minimalen Sauerstoffsättigung unter 75 hatten schwere OSA. Alle Probanden wurden mit einer Tumorresektion behandelt, zusätzlich erhielten 10 eine Bestrahlung; hiervon hatten alle Patienten einen RDI von über 15. Von den übrigen 14 Teilnehmern hatten nur 11 einen RDI über 15 (Friedman et al., 2001).

Faiz et al. untersuchten retrospektiv eine Patientengruppe von 56 Patienten (davon 77 % männlich; 52 % hatten einen BMI unter 30 kg/m²), bei denen aufgrund von klinischen Symptomen eine PSG durchgeführt und ein KKHR festgestellt wurde. OSA wurde definiert als ein AHI von mehr als 5 pro Stunde. Zusätzlich zur PSG wurden ein formelles Beratungsgespräch durchgeführt und klinische und schlafbezogene Daten erhoben. 68 % dieser Patienten hatten die Diagnose Plattenepithelkarzinom. 79 % der Patienten erhielten vor der PSG eine Bestrahlung, wovon 88 % eine OSA hatten (Faiz et al., 2014).

Dem gegenüber steht, dass Nesse et al. innerhalb einer niederländischen Population nur eine OSA-Prävalenz von 12 % gefunden haben (4 von 33 Patienten). Hierbei handelt es sich um Patienten mit oralen oder Oropharynx Karzinomen, welche entweder rein chirurgisch, mit einer Kombination aus Operation und Radiatio oder mit einer Radiatio allein behandelt wurden und während dem Follow-up von 6 Monaten bis 5 Jahren nach Therapieende gescreent wurden. Die Diagnose OSA wurde gestellt, wenn OSA-bezogene Beschwerden in Kombination mit einem AHI von mehr als 5 pro Stunde auftraten. Dazu wurden zunächst klinische Daten erhoben und zwei Fragebögen ausgewertet, um besagte Beschwerden aufzudecken. Nur Patienten mit OSA-bezogenen Beschwerden wurden einer PSG unterzogen (Nesse et al., 2006).

Steffen et al. konnten keine signifikante Beziehung zwischen Radiotherapie und der OSA-Prävalenz herstellen. Es wurden 31 Patienten mit Oropharynx- oder Larynx Tumoren, deren operative und/oder adjuvante Therapie länger als 6 Monate zurücklagen, betrachtet. Zusätzlich zu Fragebögen wurde eine Polygraphie durchgeführt. Die Diagnose OSA wurde anhand des Schwellenwerts von einem RDI von über 20 pro Stunde getroffen. Die Prävalenz der schlafbezogenen Atmungsstörung betrug 19 %, wobei die meisten betroffenen Patienten keinen pathologischen ESS-Befund hatten (Steffen et al., 2009).

Loth et al. fanden eine OSA-Prävalenz von 25,49 % in einer Gruppe von 51 Patienten mit fortgeschrittenen oropharyngealen Tumoren (AJCC Stage III oder IV). Behandelt wurden die Erkrankten entweder durch eine kombinierte Chemoradiotherapie (41) oder eine Operation gefolgt von der Chemoradiotherapie, wobei zwischen den Gruppen kein Unterschied bezüglich des AHI festgestellt werden konnte. Durchschnittlich 54,05 Monate nach Therapieende wurden die Patienten einem formellen Beratungsgespräch mit Erhebung klinischer Daten und einer ambulanten Polygraphie unterzogen sowie Fragebögen gestellt. Als Schwellenwert für eine OSA-Erkrankung wurde ein AHI von 10 pro Stunde Schlaf gewählt. Zusätzlich wurde auffällig, dass Patienten mit OSA einen signifikant höheren Wert des fatigue items des EORTC QLQ C-30-Fragebogens aufwiesen. Generell zeigten OSA-Patienten eine niedrigere Lebensqualität als Patienten ohne OSA (Loth et al., 2017).

Payne et al. fanden im Rahmen einer prospektiven Studie eine OSA-Prävalenz von 76 %, also 13 der insgesamt 17 Patienten mit Tumoren der Mundhöhle und des Oropharynx. Die Polysomnographie fand vor der Operation statt. OSA wurde definiert als AHI ≥ 20 pro Stunde Schlaf. Der durchschnittliche AHI bei Patienten mit OSA lag bei 44,7

mit einer durchschnittlichen minimalen Sättigung von 88,2 %, welches als moderate bis schwere OSA bezeichnet wurde. Bei Patienten mit einem AHI unter 20 wurde eine durchschnittliche Tumorgröße von 3,3 cm gefunden; bei Patienten mit einem AHI von ≥ 20 durchschnittlich 3,5 cm, wobei dieser Zusammenhang nicht signifikant ist. Die Patienten mit und ohne OSA unterschieden sich hinsichtlich des Alters und des BMI nicht (Payne et al., 2005).

Die deutlich variierenden Ergebnisse sind der Tatsache geschuldet, dass verschiedene Definitionen des pathologischen AHI verwendet wurden und die Auswahlkriterien und Tumorlokalisationen verschieden waren (Steffen et al., 2009).

Pathophysiologisch kann die OSA durch vergrößertes Weichgewebe, wie zum Beispiel des Zungengrunds oder des Gaumens, durch Verengung des pharyngealen Platzangebotes durch anatomische Anomalien oder durch Funktionsverlust der dilatierenden pharyngealen Muskulatur ausgelöst werden (Zhou and Jolly, 2015). Dies kann dazu führen, dass der Patient während des Schlafs keine durchgängigen oberen Atemwege aufrechterhalten kann. Der Kollaps der oberen Atemwege entsteht hierbei oft an mehreren Abschnitten des Pharynx (Morrison et al., 1993). Falls die KKHR-Patienten nicht schon vor der Tumorerkrankung an einer OSA erkrankt waren, können sie vor, während oder nach der Therapie eine OSA entwickeln. Vor der Therapie könnte die Tumormasse als Fremdkörper Ursache für die OSA sein, da die Zunahme des Weichgewebes wie zum Beispiel des Zungengrunds oder des weichen Gaumens zu einer Verengung des oropharyngealen Raumes führt (Zhou and Jolly, 2015). In einer Studie von Payne et. al zeigte sich eine hohe Prävalenz von OSA unter den KKHR-Patienten vor Tumorresektion. Hierbei ergab sich, auch wenn nicht signifikant, ein erhöhter AHI bei erhöhtem durchschnittlichem Tumordurchmesser (Payne et al., 2005). Während bzw. nach der Therapie können die anatomischen Veränderungen durch eine Operation und/oder Bestrahlung hervorgerufen werden. Auch die Verwendung von gestielten Lappen (z. B. Radialislappen) zur Defektdeckung im Pharynx kann zur Entstehung einer OSA beitragen, indem durch die Volumenzunahme die oberen Atemwege eingeschränkt werden (Gilat et al., 2013). Eine Bestrahlung könnte zur Striktur der oberen Atemwege führen und die Funktion der pharyngealen Dilatatoren vermindern (Friedman et al., 2001). Zusätzlich könnte durch die Bestrahlung die Sensibilität der Mechanorezeptoren der oberen Atemwege verändert werden, welche für das neurosensorische Feedback für die pharyngealen Dilatatoren benötigt werden (Dedhia et

al., 2014). Außerdem kommt es nach der Bestrahlung zu persistierenden Ödemen und Fibrosebildungen im oropharyngealen Raum (Russi et al., 2012).

Zusätzlich berichten einige Studien über den Zusammenhang zwischen OSA und höheren Tumorraten bzw. erhöhter Krebssterblichkeit. Darauf zurückzuführen ist die intermittierende Hypoxie, die bei einer OSA auftritt und zu Tumorentstehung und -entwicklung beitragen kann. Dies wurde unter anderem in Tierversuchen mit Mäusen festgestellt (Hunyor and Cook, 2018).

Bisher wurden in der Literatur keine Therapieoptionen für OSA bei Oropharynxkarzinomen beschrieben; deshalb sollten diese Patienten wie OSA-Patienten der übrigen Bevölkerung behandelt werden. Vorrangig ist hier die Therapie mit PAP; bei Non-Compliance bzw. Intoleranz sollte auf die Möglichkeit der Unterkieferprotrusionsschiene zurückgegriffen werden (Loth et al., 2017, Faiz et al., 2014).

2.3 Ziele und potenzieller Mehrwert dieser Studie

Übergeordnetes Ziel dieses Forschungsvorhabens war es, die mit KKHR assoziierte OSA schon vor einer entsprechenden Intervention wie einer Operation, einer Radiochemotherapie oder einer Kombination davon zu diagnostizieren. Zusätzlich sollten Daten über den Verlauf der Therapie-assoziierten OSA bei KKHR-Patienten generiert werden, das heißt die schlafbezogenen respiratorischen Parameter vor und nach der Therapie zu bestimmen.

Der besondere Fokus dieser Studie lag auf der schlafbezogenen Lebensqualität der KKHR-Patienten gemessen anhand des ESS, PSQI, ISI, dem fatigue item und insomnia item des EORTC QLQ C-30 und dem energy/fatigue item des SF-36 Fragebogens. Vor und nach der Therapie sollte die schlafbezogene Lebensqualität mittels der oben genannten Fragebögen bestimmt, miteinander verglichen und in Korrelation zu den mittels kardiorespiratorischer Polygraphie erhobenen respiratorischen Parametern gesetzt werden.

In der Literatur lassen sich zwar Studien zur schlafbezogenen Lebensqualität von KKHR-Patienten und Patienten mit OSA finden, allerdings hat die Literaturrecherche ergeben, dass es nur wenige Studien gibt, die sich mit der schlafbezogenen Lebensqualität von KKHR-Patienten vor und nach der Therapie befassen. Die meisten Studien hierzu wurden nach der Tumorthherapie durchgeführt. Studien, die Daten zu den schlafbezogenen respiratorischen Parametern von KKHR-Patienten vor und nach der Therapie liefern, gibt es zu unserem aktuellen Kenntnisstand nicht.

Daten zu den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität dieser Patienten sollen es ermöglichen, dass in Zukunft konkrete Handlungsempfehlungen für das Screening der Patienten mit entsprechender Symptomatik, der Therapie dieser sowie der posttherapeutischen Betreuung und Behandlung ausgesprochen werden können.

Zusätzlich zu den oben genannten Zielen sollte überprüft werden, ob ein Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und dem klinischen Outcome mit den respiratorischen Parametern besteht.

2.4 Hypothesen

Nach der Literaturrecherche ergaben sich folgende Arbeitshypothesen:

1. Hypothese: KKHR-Patienten weisen im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere OSA-Prävalenz auf.
2. Hypothese: Bei KKHR-Patienten verbessern sich die schlafbezogenen respiratorischen Parameter sowie die schlafbezogene Lebensqualität von vor zu nach der Therapie.
3. Hypothese: Es gibt keinen Zusammenhang zwischen den respiratorischen Parametern (gemessen mit der kardiorespiratorischen Polygraphie) und der schlafbezogenen Lebensqualität (gemessen mit den oben genannten Fragebögen).

3. Material und Methoden

3.1 Studiensetting

Die vorliegende Studie ist Teil des übergeordneten Forschungsprojektes „Obstruktive Schlafapnoe bei Patienten mit Kopf-Hals-Tumoren unter primärer Radio/Chemotherapie“. Das Forschungsprojekt und somit auch diese Studie wurde hauptsächlich in der Klinik und Poliklinik der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt. Die oben genannten Hypothesen sollen im Rahmen der vorliegenden Studie überprüft werden.

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Landesärztekammer Rheinland-Pfalz (Nr. 201914566) genehmigt. Antragsteller waren xxxxxxxxxx, xxxxxxxxxx und xxxxxxxxxx.

3.2 Studiendesign

Bei dieser Studie handelt es sich um eine prospektive, klinische Kohortenstudie, die monozentrisch innerhalb der Universitätsmedizin Mainz durchgeführt wurde. Da die Patienten zu zwei verschiedenen Beobachtungszeitpunkten (vor und nach der Therapie) untersucht wurden, handelt es sich um eine Längsschnittstudie.

3.3 Patienten

3.3.1 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien für Patienten dieser Studie sind die Volljährigkeit (älter als 18 Jahre), das Vorhandensein von Plattenepithelkarzinomen mit dem Entstehungsort Zunge, Oropharynx und Hypopharynx sowie mit dem Stadium cT2- cT4 basierend auf röntgenologischen und klinischen Kriterien und die Radiatio als Teil der Therapie der Tumorerkrankung.

Ausschlusskriterien dieser Studie sind die Minderjährigkeit, aktueller Alkohol-, Drogen- oder Medikamentenmissbrauch, fehlende Einverständniserklärung, eine Herzinsuffizienz mit einer Ejektionsfraktion von weniger als 30 %, ein bullöses Emphysem oder ein Adipositas Grad II (BMI größer als 35).

3.3.2 Datenerhebung

Die Datenerhebung erfolgte im Zeitraum von Januar 2018 bis Juli 2019 in der Poliklinik der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz. In diesem Zeitraum wurden alle Patienten, die die Einschlusskriterien erfüllten, gebeten, an der Studie teilzunehmen.

3.4 Ablauf der Studie

Zur Patientenrekrutierung wurde das interne Klinikinformationssystem auf Patienten durchsucht, die zur Abklärung eines KKHR einen Termin in der Poliklinik der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz hatten.

An diesem Termin wurden die Anamnese und die klinische Untersuchung durch die Fachärzte durchgeführt. Teil dieser Diagnostik ist zusätzlich die Panendoskopie, welche stationär durchgeführt wird. Dabei handelt es sich um einen diagnostischen Eingriff bestehend aus einer Tracheo-Bronchoskopie, einer Ösophagoskopie, einer Pharyngoskopie, einer Laryngoskopie sowie einer Inspektion und Palpation der Mundhöhle mit dem Ziel der schmerzlosen Probegewinnung, der Inspektion nach Zweittumoren und der Einschätzung von Therapiemöglichkeiten in Vollnarkose (Kroll et al., 2015). Die Diagnosestellung Plattenepithelkarzinom erfolgte durch die histologische Untersuchung der Gewebeprobe aus der Panendoskopie.

Am Tag der stationären Aufnahme zur Durchführung der Panendoskopie wurden die Patienten um ihr Einverständnis zur Studie gebeten und ihnen zusätzlich datenschutzrechtliche Informationen ausgehändigt. Im zeitlichen Zusammenhang zur Panendoskopie, jedoch vor Anfang der Tumortherapie, wurde den Patienten ein Gerät zur kardiorespiratorischen Polygraphie (siehe Unterpunkt 3.5) zusammen mit Fragebögen zur schlafbezogenen Lebensqualität (siehe Unterpunkt 3.6) ausgehändigt. Das Ausfüllen der Fragebögen nimmt ca. 30 Minuten in Anspruch. Zusätzlich bekamen sie Instruktionen über die richtige Anwendung des Polygraphiegeräts (siehe Unterpunkt 3.5). Die Polygraphiegeräte wurden entsprechend für die Nacht programmiert und am nächsten Morgen zusammen mit den ausgefüllten Fragebögen wieder abgeholt. Im Anschluss wurden die Aufzeichnungen der Polygraphiegeräte ausgelesen. Die Messungen (siehe Unterpunkt 3.5) und die Fragebögen wurden ausgewertet (siehe Unterpunkt 3.6); im Anschluss daran wurden die Messungen entweder durch xxxxxxxxxx oder durch xxxxxxxxxx kontrolliert. Nun erfolgte die eigentliche Tumortherapie der Patienten.

Durchschnittlich vier Monate nach Ende der Tumortherapie wurden bei den Patienten im Rahmen von Nachuntersuchungen eine zur ersten identische zweite kardiorespiratorische polygraphische Messung und eine Erhebung der Fragebögen durchgeführt. Bei dieser zweiten Messung handelte es sich um eine ambulante Messung. Die Patienten sollten entsprechend der klinischen Routine der somnologischen Sprechstunde

der Poliklinik das Polygraphiegerät zusammen mit den Fragebögen am nächsten Morgen wieder zurück in die Poliklinik bringen. Da einige Patienten eine weitere Anfahrt hatten, wollten sie nicht mehr an der Studie teilnehmen; in diesen Fällen wurde das Polygraphiegerät bei den Patienten zu Hause abgeholt.

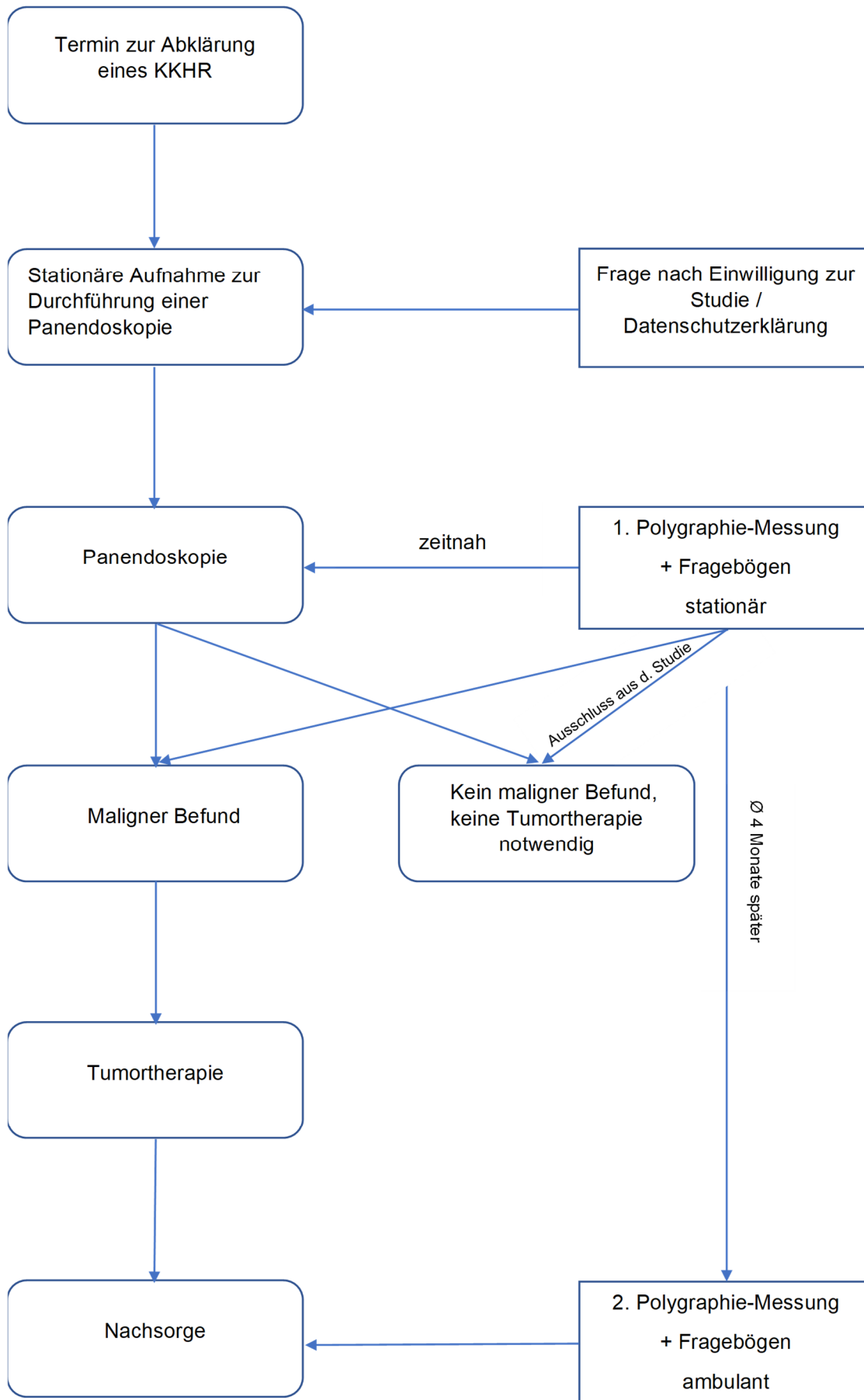


Abbildung 1: Flowchart Studienablauf

3.5 Kardiorespiratorische polygraphische Messung und Auswertung

In dieser Studie wurde sich zur Diagnostik einer OSA für die kardiorespiratorische Polygraphie entschieden. Bei dieser Methode handelte es sich in dieser Studie um ein MiniScreenPlus® Gerät (Loewenstein Medical, Bad Ems, Deutschland), welches den Atemfluss mittels Flowbrille und integriertem Drucksensor, thorakale und abdominale Atembewegungen mithilfe von Sensoren in den Tragegurten, die Sauerstoffsättigung und Pulsfrequenz durch Pulsoxymetrie, Schnarchen durch ein Mikrofon sowie Körperlage und den Beatmungsdruck ermitteln kann. Zusätzlich verfügt es über einen Lichtsensor und eine Plethysmographie-Funktion (Löwenstein/Medical, 2018). Somit verfügt dieses Gerät über die Eigenschaften, die laut der S3-Leitlinie „S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel ‚Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ der DGSM für die Diagnostik einer OSA im Zusammenhang mit entsprechenden Symptomen bzw. Komorbiditäten nötig sind (DGSM, 2017b).

Die Auswertung der erhobenen Daten erfolgte durch die Software Miniscreen Viewer®.

Durch die Software wird automatisch vorab eine Analyse der Rohdaten durchgeführt und eine Übersicht über die schlafbezogenen Ereignisse erstellt. Danach wurde diese Analyse manuell überprüft. Dazu wurde die Messung zunächst im Überblick der gesamten Schlafdauer betrachtet; wenn hier eine übermäßige Anzahl an Artefakten von 2-3 Stunden erkennbar wurden, konnte die Messung nicht ausgewertet werden. Daraufhin musste die Messung wiederholt werden. Danach wurde die Messung im 10-Minuten-Zeitfenster betrachtet. Nun wurden die von der Software vorgeschlagenen schlafbezogenen Ereignisse nach den Regeln des aktuellen AASM Manual zum Scoring von Schlaf und assoziierten Ereignissen (Berry et al., 2020) überprüft. Hierbei ist zu beachten, dass sich die Regeln zur Bewertung von schlafbezogenen Ereignissen gemessen mit der Polygraphie leicht von den in Kapitel 2.2.1 genannten Kriterien unterscheiden.

Es handelt sich bei einem Ereignis um eine Apnoe, wenn es zu einer Reduktion des Signals um $\geq 90\%$ der ursprünglichen Baseline kommt. Dies wird mit einem empfohlenen oder alternativen Sensor gemessen. Zusätzlich muss die Dauer der Reduktion um $\geq 90\%$ mindestens 10 Sekunden andauern. Es handelt sich um eine obstruktive Apnoe, wenn während dem gesamten Zeitraum des fehlenden Atemflusses eine anhaltende oder steigende inspiratorische Atemanstrengung sichtbar wird.

Bei einem schlafbezogenen Ereignis handelt es sich um eine Hypopnoe, wenn es zur Reduktion des Luftstroms um $\geq 30\%$ im Vergleich zur ursprünglichen Baseline kommt. Gemessen wird dies durch einen empfohlenen oder alternativen Atemfluss-Sensor. Zusätzlich muss dieses Ereignis mindestens 10 Sekunden anhalten. Des Weiteren sollte eine Reduktion der ursprünglichen Sauerstoffsättigung um $\geq 3\%$ vorliegen. Bei einer polygraphischen Messung kann ein Arousal nicht festgestellt werden (hierzu wäre ein EEG nötig), daher wird es hierbei nicht zur Bewertung einer Hypopnoe herangezogen.

Wenn ein respiratorisches Ereignis sowohl die Kriterien für eine Hypopnoe als auch zeitweise (länger als 10 Sekunden) die Kriterien für eine Apnoe erfüllt, wird dieses Ereignis als Apnoe gewertet (Berry et al., 2020).

Respiratorische Ereignisse, die kurz vor oder nach Artefakten oder kurz nach einer Änderung der Schlafposition entstanden sind, wurden nicht gewertet, da diese eine unzureichende Aussagekraft haben.

Zum Schluss wurde die Auswertung entweder durch xxxxxxxxxx oder durch xxxxxxxxxx kontrolliert.

Im Rahmen der kardiorespiratorischen Polygraphie erfolgte auch die Berechnung des BMI. Hierfür wurde der Quotient aus Körpergewicht und Körpergröße zum Quadrat (kg/m^2) genommen. Die Einteilung erfolgte nach den Kriterien der World Health Organization (WHO) (WHO, 2000):

BMI < 18,5	Untergewicht
BMI 18,5 – 24,9	Normalgewicht
BMI 25 – 29,9	Übergewicht
BMI 30 – 34,9	Adipositas Grad I
BMI 35 – 39,9	Adipositas Grad II
BMI ≥ 40	Adipositas Grad III

Tabelle 9: BMI-Gewichtsklassifikation für Erwachsene (WHO, 2000)

3.6 Fragebögen zur schlafbezogenen Lebensqualität und Auswertung

Die ausgehändigten Fragebögen können in Fragebögen bezogen auf die Schlafqualität und in Fragebögen bezogen auf den Gesundheitszustand bzw. auf die Lebensqualität eingeteilt werden. Bei den Fragebögen bezogen auf die Schlafqualität handelt es

sich um den Epworth Sleepiness Scale (ESS), den Insomnia Severity Index (ISI) und den Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI).

Bei den Fragebögen bezogen auf den Gesundheitszustand bzw. auf die Lebensqualität handelt es sich um den SF-36 und den EORTC QLQ-C30 (Version 3.0) Fragebogen.

3.6.1 ESS

Der ESS ermöglicht die Erfassung der Tagesschläfrigkeit, indem die Wahrscheinlichkeit des Einnickens oder Einschlafens in verschiedenen Alltagssituationen abgefragt wird. Bei OSA-Patienten zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Ergebnissen des ESS und des RDI und der minimalen Sauerstoffsättigung, die in der Nacht gemessen werden, wohingegen beim Schnarchen kein Zusammenhang festgestellt werden konnte (Johns, 1991). Der ESS besteht aus acht Fragen, welche auf einer Skala von null bis drei bewertet werden können. Die Summe daraus lässt Rückschlüsse auf das Ausmaß der Tagesschläfrigkeit zu (Johns).

Summe	Ausmaß der Tagesschläfrigkeit
0-5	Niedrige normale Tagesschläfrigkeit
6-10	Hohe normale Tagesschläfrigkeit
11-12	Leichte exzessive Tagesschläfrigkeit
13-15	Mittlere exzessive Tagesschläfrigkeit
16-24	Schwere exzessive Tagesschläfrigkeit

Tabelle 10: ESS Scoring (Johns)

3.6.2 ISI

Bei dem ISI handelt es sich um einen Selbstbeurteilungsfragebogen zur Einschätzung der subjektiv wahrgenommenen Insomnie der vergangenen zwei Wochen. Er beschäftigt sich mit den wahrgenommenen Symptomen und Konsequenzen sowie mit den daraus resultierenden Sorgen. Der Fragebogen hat sieben Fragen, welche auf einer Skala von 0-4 beantwortet werden können. Zur Auswertung werden die Ergebnisse addiert, sodass eine Gesamtpunktzahl von 0 bis 28 entstehen kann. Je höher der resultierende Wert ist, desto stärker ist die Schlafstörung ausgeprägt. Der Wert ermöglicht somit eine Aussage über den Schweregrad der Schlafstörung (Bastien et al., 2001, Morin et al., 2011).

Gesamtpunktzahl	Ausmaß der Schlafstörung
0-7	Keine klinisch signifikante Schlafstörung
8-14	Unterschwellige Schlafstörung
15-21	Moderate klinische Schlafstörung
22-28	Schwere klinische Schlafstörung

Tabelle 11: ISI Scoring (Morin et al., 2011)

3.6.3 PSQI

Bei dem PSQI handelt es sich ebenfalls um einen Selbstbewertungsfragebogen, welcher die Schlafqualität und Schlafstörungen innerhalb der letzten vier Wochen beurteilt. Dieser Fragebogen wurde entwickelt, um ein standardisiertes Maß zur Einschätzung der Schlafqualität zu haben, um zwischen guten und schlechten Schläfern unterscheiden zu können und einen für die Kliniker einfach zu bewertenden Wert zu erzeugen. Insgesamt beinhaltet der Fragebogen 19 Fragen, wovon 5 vom Partner bzw. Mitbewohner beantwortet werden und daher nicht in die Bewertung mit einfließen. Die 19 Fragen werden zu 7 Komponenten zusammengefasst (subjektive Schlafqualität, Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, Tagesschläfrigkeit), welche jeweils einen Wert auf einer Skala von 0-3 annehmen können. Die Summe daraus ergibt den Gesamtwert von 0-21, wobei ein höherer Wert auf eine schlechtere Schlafqualität hinweist. Ein Wert größer 5 zeigt, dass es sich bei dem Probanden um einen schlechten Schläfer handelt (Buysse et al., 1989).

3.6.4 SF-36

Der SF-36 ist ein Fragebogen zur Beurteilung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität, welcher aus einem Fragebogen der Medical Outcomes Study weiterentwickelt wurde (Ware and Sherbourne, 1992). Es gibt acht gesundheitsbezogene Kategorien, wie z. B. körperliche Schmerzen. Alle Antworten der 36 Fragen werden anhand einer Rekodierungstabelle umgerechnet, deren Werte dann analog der Zugehörigkeit zur entsprechenden Kategorie gemittelt werden. Somit ergibt sich für jede Kategorie ein Wert zwischen 0-100; 0 würde hierbei für eine größtmögliche Einschränkung und 100 für gar keine gesundheitliche Einschränkung stehen. Zur Beurteilung der jeweiligen Einschränkungen gibt es Vergleichstabellen.

3.6.5 EORTC QLQ-C30

Der EORTC QLQ-C30 ist ein Fragebogen zur Bewertung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität von onkologischen Patienten (Aaronson et al., 1993). Er setzt sich aus

Subskalen (fünf funktionelle Subskalen, drei Symptomsubskalen, ein globaler Gesundheitsstatus bzw. eine Lebensqualitätsskala) und einzelnen alleinstehenden Items zusammen. Jede der einzelnen Subskalen und alleinstehenden Items kann nach Anwendung einer jeweils bestimmten Formel einen Wert von 0-100 annehmen. Dabei entspricht ein höherer Wert einer höheren Antwort, beispielsweise würde ein hoher Wert bei dem globalen Gesundheitsstatus bzw. der Lebensqualitätsskala für ein hohes Level dessen sprechen. Jedoch spricht ein erhöhter Wert bei einer Symptomsubskala bzw. Symptomitem für eine erhöhte Symptomatik bzw. Problematik. Um eine Aussage über die erhobenen Daten treffen zu können, können sie mit bereits erhobenen Referenzwerten verglichen werden (Fayers et al., 2001).

3.7 Datenerfassung

Die klinischen Patientendaten, die schlafbezogenen respiratorischen Parameter und die Ergebnisse der Fragebögen wurden während der Datenerhebung in einer Excel® Tabelle (Microsoft Corporation, Redmond, Washington, USA) zusammengestellt.

3.8 Umgang mit fehlenden Werten

Bei der Auswertung wurden alle verfügbaren Daten berücksichtigt; außerdem wurden fehlende Daten nicht ersetzt.

3.9 Statistische Auswertung

3.9.1 Deskriptive und explorative Statistik

Die patientenbezogenen Daten vor der Behandlung wurden deskriptiv ausgewertet und tabellarisch dargestellt. Zusätzlich erfolgte eine explorative Analyse der respiratorischen Parameter und der schlafbezogenen Fragebögen jeweils vor und nach der Therapie. Hierbei wurden die Mittelwerte vor und nach der Therapie miteinander verglichen. Daraufhin erfolgte eine deskriptive Darstellung der Werte mithilfe von Tabellen und Boxplots. Zusätzlich dazu wurde zur besseren Vergleichbarkeit ein Subkollektiv der Patientendaten vor der Therapie eingeführt, das nur die Patienten enthielt, die auch noch nach der Therapie an der Studie teilgenommen haben.

Zusätzlich erfolgte eine explorative Analyse des Zusammenhangs zwischen dem klinischen Outcome und dem AHI.

3.9.2 Inferenzstatistik

In dieser Studie wurden ein Binominaltest bei einer Stichprobe, ein T-Test bei gepaarten Stichproben und eine Korrelation nach Pearson angewendet.

Bei allen statistischen Auswertungen wurde ein p-Wert von $< 0,05$ als lokales Signifikanzniveau festgelegt.

Die jeweiligen Tests zur Überprüfung der oben genannten Hypothesen werden im Folgenden genauer beschrieben.

Hypothese 1 – OSA-Prävalenz

Um herauszufinden, ob KKHR-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere OSA-Prävalenz aufweisen, wurde zunächst explorativ ermittelt, wie viele Patienten vor der Therapie einen $AHI > 5/h$ hatten. Mit dieser Patientenzahl und dem oberen Prozentwert der in der Literatur gefundenen OSA-Prävalenz (38 %) (Senaratna et al., 2017) wurde ein Binominaltest bei einer Stichprobe durchgeführt.

Hypothese 2 – schlafbezogene respiratorische Parameter und schlafbezogene Lebensqualität vor und nach der Therapie

Zur Überprüfung der Hypothese, ob sich bei KKHR-Patienten die schlafbezogenen respiratorischen Parameter und die schlafbezogene Lebensqualität von vor zu nach der Therapie verbessern, wurden zunächst die Daten explorativ ausgewertet und deskriptiv mit Tabellen und Boxplots dargestellt. Zusätzlich dazu wurden zu jedem Schlafparameter und jedem schlafbezogenen Fragebogen ein T-Test bei gepaarten Stichproben mit den jeweiligen Vorher-nachher-Werten erstellt. Auch diese Werte wurden deskriptiv in Tabellen dargestellt.

Hypothese 3 – Zusammenhang zwischen den respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität

Um zu überprüfen, ob es keinen Zusammenhang zwischen den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität gibt, wurde eine Pearson-Korrelation verwendet. Auch hier wurde wieder ein Signifikanzniveau von $<0,05$ angesetzt; Korrelationen mit einer Signifikanz von $<0,01$ wurden als hochsignifikant bezeichnet.

Zur Einordnung der Korrelationskoeffizienten r nach Pearson wurde eine Einteilung wie in Tabelle 12 ersichtlich vorgenommen. Hierbei kann der Korrelationskoeffizient r einen Wert zwischen -1 und $+1$ annehmen.

Einteilung Korrelationskoeffizient r nach Pearson (+/-)	
schwach	$0 \leq 0,2$
mittel/moderat	$0,2 \leq 0,4$
stark	$0,4 \leq 0,6$
sehr stark	$> 0,6$

Tabelle 12: Einteilung Korrelationskoeffizient r nach Pearson (+/-)

Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und den respiratorischen Parametern

Um einen Zusammenhang zwischen der Tumorgröße und den respiratorischen Parametern zu überprüfen, wurde ebenfalls eine Pearson-Korrelation angewendet.

3.10. Statistische Auswertungssoftware und Beratung

Die statistische Auswertung erfolgte mithilfe der statistischen Auswertungssoftware IBM© SPSS© Statistics Version 23 (IBM, Armonk, New York, USA) und durch Beratung des Instituts für Medizinische Biometrie, Epidemiologie und Informatik (IMBEI) in Mainz.

4. Ergebnisse

4.1 Projektergebnis

Von 267 durchlaufenden Patienten mit gesichertem KKHR konnten insgesamt 33 Patienten in die Studie aufgenommen werden. Der Hauptgrund für die hohe Ausschussrate war vor allem die hohe Ablehnung der Patienten. Ursache für diese Ablehnung war, dass die betroffenen Patienten zeitnah zu unserer Frage nach der Teilnahme an der Studie den Verdacht auf eine Krebserkrankung durch die Fachärzte mitgeteilt bekommen haben und daher eine hohe psychologische Belastung angegeben haben. Seltener hatten die Patienten die Sorge, aufgrund des später beschriebenen Gerätes schlecht schlafen zu können und haben zum Teil den Mehrwert für sich in dieser Situation nicht gesehen. Ein weiterer wichtiger Grund für die hohe Ausschussrate waren logistische Probleme wie der sich verschiebende OP-Plan und vorgezogene Tumorsektionen, wodurch eine Messung nicht mehr erfolgen konnte. Hinzu kam, dass die Therapie vieler Patienten, die ursprünglich die Einschlusskriterien erfüllt haben, später keine Radiotherapie beinhaltet hat und diese Patienten daher nicht mehr in die Studie einbezogen werden konnten.

Bei der zweiten Messung nahmen 17 der 33 Patienten teil. Hauptgrund für die erneut hohe Abbruchrate war wieder die Ablehnung der Patienten häufig begründet mit gesundheitlichen Problemen bedingt durch die Tumorthherapie. Des Weiteren ist ein Teilnehmer der Studie vor der zweiten Messung verstorben.

Zwischen der ersten respiratorischen polygraphischen Messung (erster Beobachtungszeitpunkt) und der zweiten Messung (zweiter Beobachtungszeitpunkt) ergab sich ein Zeitabstand von durchschnittlich 4 Monaten.

4.1.1 Fehlende Werte

Bei den fehlenden Daten handelt es sich vor der Therapie um jeweils 5 nicht ausgefüllte ESS- und ISI-Fragebögen und 2 nicht ausgefüllte PSQI-Fragebögen. Außerdem wurden vorher 3 SF-36-Fragebögen nicht beantwortet; zusätzlich dazu beantwortete ein Patient die Items „role limitations due to physical health“ und „role limitations due to emotional problems“ nicht. 4 Patienten füllten den EORTC-Fragebogen vor der Therapie nicht aus.

Nach der Therapie liegen für 16 der 33 Patienten weder polygraphische Daten noch Fragebögen vor. Des Weiteren füllten zusätzlich 2 Patienten den SF-36-Fragebogen und 5 Patienten den EORTC-Fragebogen nicht aus. Ursache für die fehlenden Daten

der 16 Patienten ist vor allem die Ablehnung der Patienten an der Teilnahme der zweiten Messung. Als Grund dafür gaben die Patienten häufig gesundheitliche Probleme aufgrund der Tumortherapie an. Zusätzlich ist ein Patient vor der zweiten Messung verstorben.

4.2 Allgemeine deskriptive Daten der Patienten

Von den insgesamt 33 Patienten waren 6 weiblich (18 %) und 27 männlich (82 %). Durchschnittlich waren die Patienten 64,2 Jahre alt; das Alter variierte von 47 bis 80 Jahre. Der Body Mass Index (BMI) der Patienten reichte von 15,8 bis 31,4 kg/m² mit einem Mittelwert von 24,7 kg/m²; der Halsumfang variierte von 33-45 cm mit einem Mittelwert von 39,4 cm. Nach der Therapie betrug der BMI durchschnittlich 22,8 kg/m² mit einer Spannweite von 15,8 bis 31,4 kg/m². Das Tumorstadium variierte von I bis IV B. 12 der 33 Patienten erhielten eine primäre Radiochemotherapie (RCT). Die übrigen 21 Patienten erhielten entweder eine Operation mit anschließender adjuvanter Radiotherapie (RT) (15 Patienten) oder eine Operation mit einer RCT (6 Patienten). Zwei Patienten, welche beide eine Operation und adjuvante RT erhielten, brachen ihre Therapie nach Erhalt von jeweils 48 gray und 18 gray ab. Bei 24 Patienten war die Tumorkonlokalisierung im Oropharynx und bei 9 im Hypopharynx. 66,7 % der Patienten waren Raucher und 39,4 % gaben an, regelmäßig Alkohol zu konsumieren. 18,2 % der Patienten litten an Diabetes mellitus, 54,5 % an arterieller Hypertonie und 12,1 % an der koronaren Herzkrankheit. 6,1 % der Patienten hatten bereits vorherige Tumorerkrankungen.

	Ø (Spanne) bzw. N (Anteil)
Weiblich	6
Männlich	27
Alter, Jahre	64,2 (47-80)
BMI vor der Behandlung, kg/m ²	24,7 (15,8-31,4)
BMI nach der Behandlung, kg/m ²	22,8 (15,8-31,4)
Halsumfang, cm	39,4 (33-45)
arterielle Hypertonie	54,5 %
Koronare Herzkrankheit	12,1 %
Diabetes mellitus	18,2 %
Tumorvorgeschichte	6,1 %
Raucher	66,7 %
Regelmäßiger Alkoholkonsum	39,4 %

Tabelle 13: Klinische Charakteristika der Patienten vor der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.

4.3 Hypothese 1 – OSA-Prävalenz

Vor der Therapie hatten 30 der 33 Probanden einen AHI von $> 5/h$ (91 %), also eine obstruktive Schlafapnoe. Im Vergleich dazu steht die OSA-Prävalenz von 9-38 % in der Allgemeinbevölkerung dargestellt in einem systematischen Review (Senaratna et al., 2017). Der Binominaltest bei einer Stichprobe, der angewendet wurde, um zu überprüfen, ob die OSA-Prävalenz bei KKHR-Patienten höher ist als in der Allgemeinbevölkerung ergab, dass dies mit einem p-Wert von $< 0,001$ der Fall war.

4.4 Hypothese 2 – schlafbezogene respiratorische Parameter und schlafbezogene Lebensqualität vor und nach der Therapie

4.4.1 Schlafbezogene respiratorische Parameter

Wie in Tabelle 15 ersichtlich, hatten von den 30 Patienten mit einem AHI von $> 5/h$ 13 (39,4 %) eine leichtgradige OSA (AHI 5/h-15/h), 11 (33,3 %) eine mittelgradige OSA (15/h-30/h) und 6 (18,2 %) eine schwergradige OSA (AHI $> 30/h$). 45,5 % der Patienten hatten eine rückenlageabhängige OSA. Der durchschnittliche AHI betrug 20,2, der durchschnittliche Apnoe-Index (AI) 11 und der durchschnittliche Hypopnoe-Index (HI) 9,3 Ereignisse pro Stunde Schlaf. Der Entsättigungsindex (EI) beziffert sich auf 18,5 Ereignisse pro Stunde, die mittlere Sauerstoffsättigung auf 92,4 % und der Anteil der gesamten Schlafzeit verbracht mit einer arteriellen Sauerstoffsättigung von unter 90 % (T90) auf 8,5 %.

Von den 17 Patienten, die an der zweiten Messung teilnahmen, hatten 16 Patienten einen AHI von $> 5/h$ (94 %). Von ihnen hatten 5 (29,4 %) eine leichtgradige, 8 (47,1 %) eine mittelgradige und 3 (17,6 %) eine schwergradige OSA (Tabelle 15). Der einzige Patient, der nach der Therapie keine OSA hatte (AHI von 4/h), hatte schon vor der Therapie einen AHI von 4/h; sein Befund hat sich daher nicht verändert. Von den Patienten, die die Therapie abschlossen, hatten 52,9 % eine rückenlageabhängige OSA. Nach Therapieende betrug der durchschnittliche AHI 20,5, der durchschnittliche AI 10,3 und der HI 10,2 Ereignisse pro Stunde Schlaf. Der EI belief sich auf 17,8 Ereignisse pro Stunde; die mittlere Sauerstoffsättigung auf 94,5 % und T90 auf 2,3 %.

Tabelle 14 beschreibt die festgestellten Schlafparameter vor sowie nach der Therapie. Zusätzlich dazu wurden die Parameter eines Subkollektives der Patientengruppe vor der Therapie ergänzt. Dieses besteht aus den 17 Patienten, bei denen auch nach der Therapie noch eine polygraphische Messung und Erfassung der Fragebögen stattfinden konnte. Dieses Patientenkollektiv wurde auch in Tabelle 15, also der Verteilung der Schweregrade der OSA, berücksichtigt.

	Vor der Therapie (N=33)	Subkollektiv der Patientengruppe vor der Therapie (N=17)	Subkollektiv nach der Therapie (N=17)
Durchschnittlicher AHI (Ereignisse/Stunde)	20,2	20,8	20,5
Durchschnittlicher Apnoe-Index (Ereignisse/Stunde)	11	10,5	10,3
Durchschnittlicher Hypopnoe-Index (Ereignisse/Stunde)	9,3	10,2	10,2
Durchschnittlicher Entsättigungsindex (Ereignisse/Stunde)	18,5	18,4	17,8
Mittlere Sauerstoffsättigung, %	92,4	93,8	94,5
Durchschnittlicher T90, %	8,5	5,7	2,3

Tabelle 14: Schlafparameter vor und nach der Therapie

Verteilung der Schweregrade der OSA				
	Keine OSA	Leichtgradige OSA	Mittelgradige OSA	Schwergradige OSA
Vor der Therapie	3	13	11	6
Subkollektiv der Patientengruppe vor der Therapie	2	9	2	4
Subkollektiv nach der Therapie	1	5	8	3

Tabelle 15: Verteilung der Schweregrade der OSA

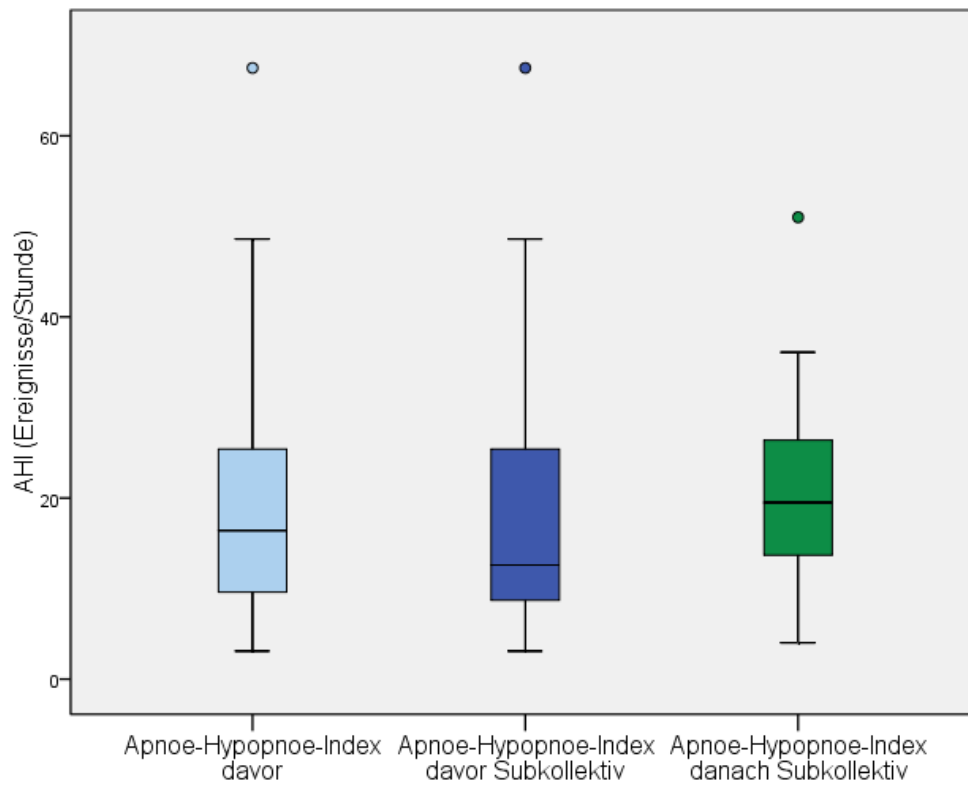


Abbildung 2: Boxplots zum Vergleich des AHI vor der Therapie, des AHI des Subkollektivs vor der Therapie und des AHI des Subkollektivs nach der Therapie

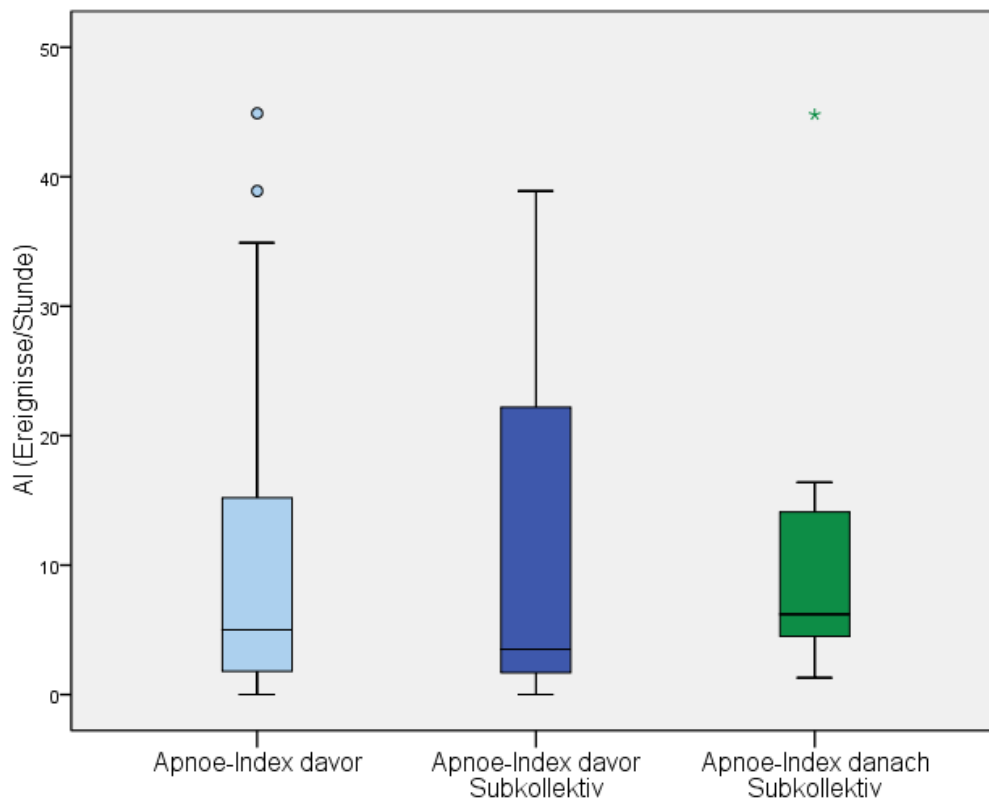


Abbildung 3: Boxplots zum Vergleich des AI vor der Therapie, des AI des Subkollektivs vor der Therapie und des AI des Subkollektivs nach der Therapie

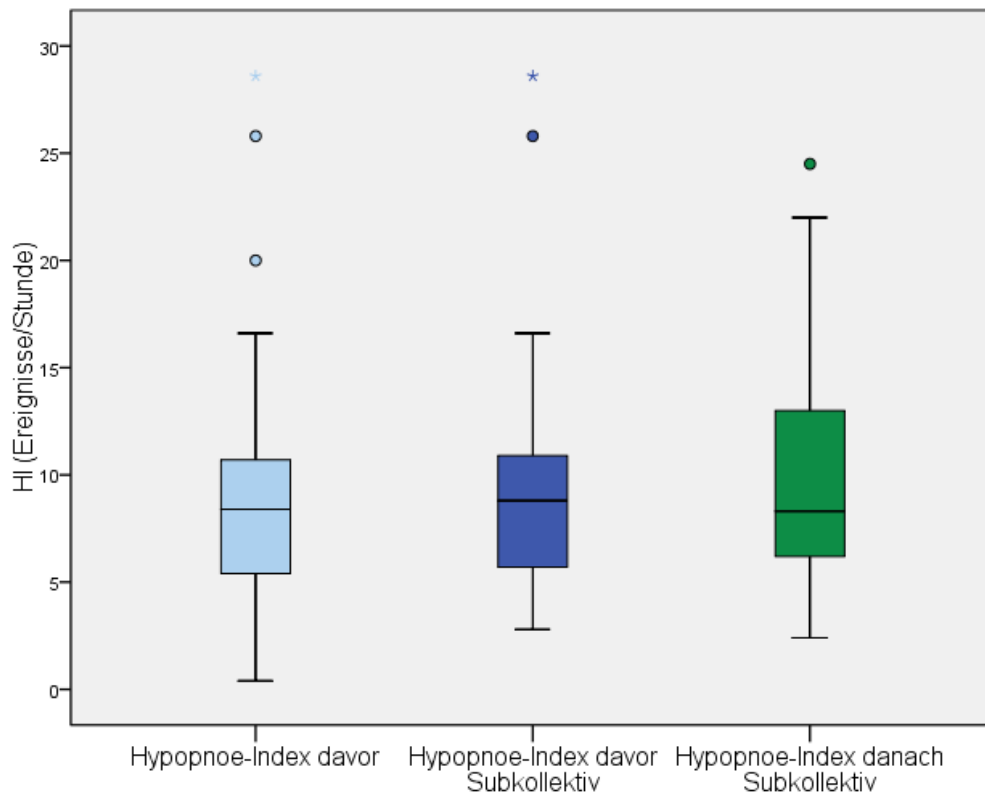


Abbildung 4: Boxplots zum Vergleich des HI vor der Therapie, des HI des Subkollektivs vor der Therapie und des HI des Subkollektivs nach der Therapie

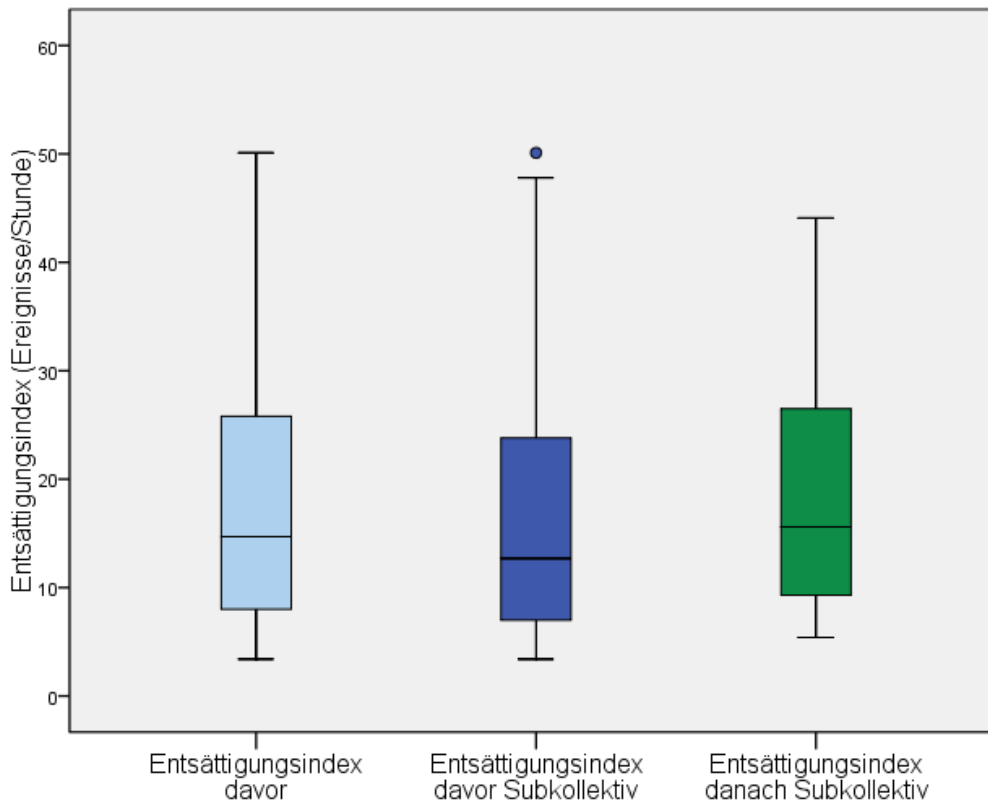


Abbildung 5: Boxplots zum Vergleich des EI vor der Therapie, des EI des Subkollektivs vor der Therapie und des EI des Subkollektivs nach der Therapie

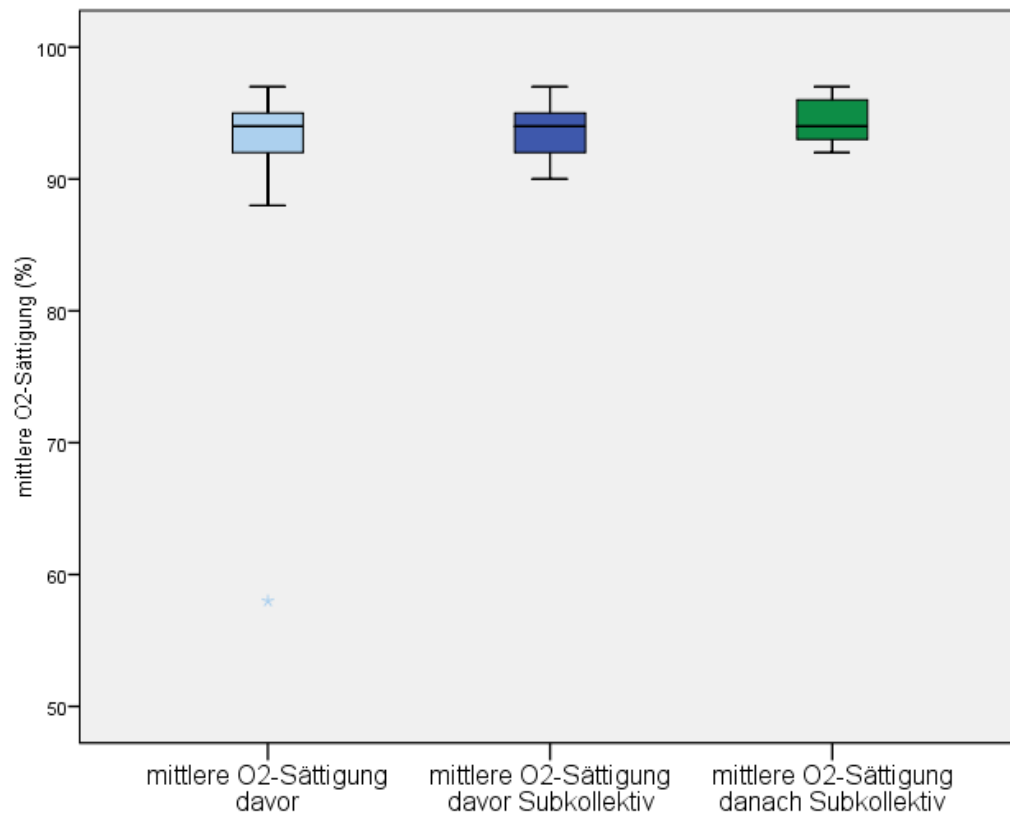


Abbildung 6: Boxplots zum Vergleich der mittleren Sauerstoffsättigung vor der Therapie, der mittleren Sauerstoffsättigung des Subkollektivs vor der Therapie und der mittleren Sauerstoffsättigung des Subkollektivs nach der Therapie

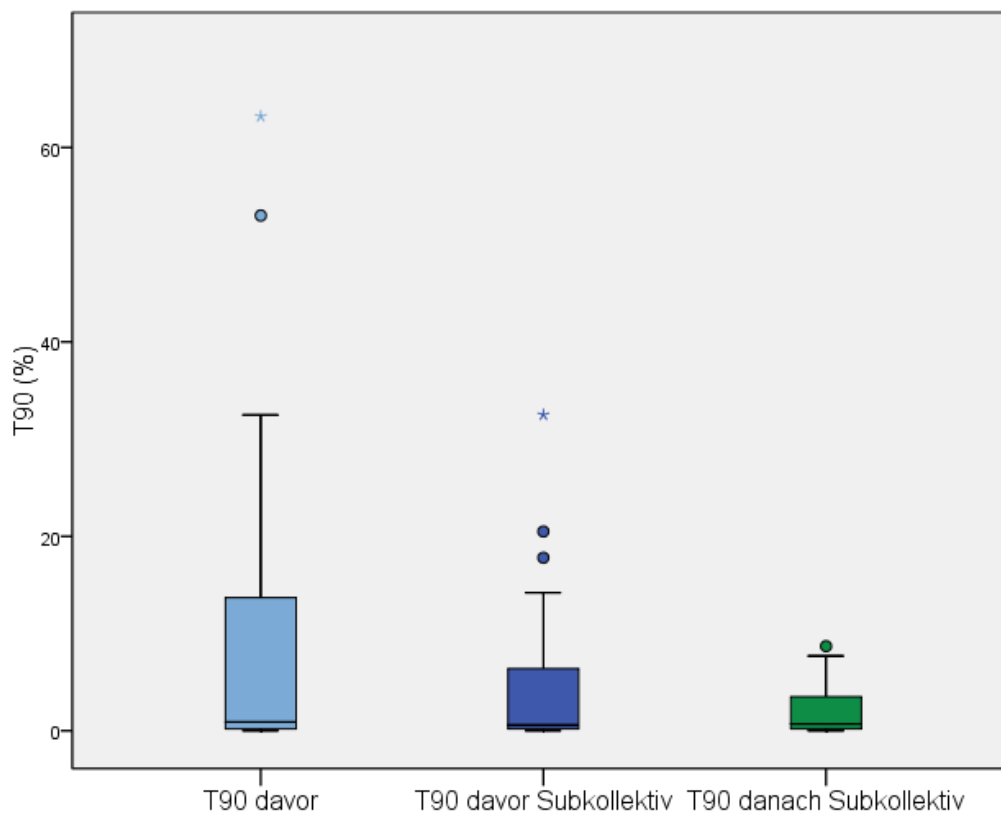


Abbildung 7: Boxplots zum Vergleich des T90 vor der Therapie, des T90 des Subkollektivs vor der Therapie und des T90 des Subkollektivs nach der Therapie

Um zu überprüfen, ob sich die schlafbezogenen respiratorischen Parameter von vor zu nach der Therapie verbessert haben, wurde ein T-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Bei dem AHI, AI, HI, EI und T90 konnte keine statistische Auffälligkeit beobachtet werden; jedoch fand sich bei der mittleren Sättigung ein p-Wert von 0,007, also eine statistische Auffälligkeit. Die Ergebnisse der p-Werte der einzelnen respiratorischen Parameter sind in Tabelle 16 aufgeführt.

	AHI davor- AHI danach	AI davor- AI danach	HI davor- HI danach	EI davor- EI danach	MS davor- MS danach	T90 davor- T90 danach
p-Wert	0,952	0,952	0,973	0,836	0,007	0,099

Tabelle 16: Ergebnisse der p-Werte des T-Tests bei gepaarten Stichproben bei den respiratorischen Parametern. MS steht hier für Mittlere Sauerstoffsättigung.

4.4.2 Schlafbezogene Lebensqualität

Die schlafbezogenen Fragebögen haben folgende Ergebnisse hervorgebracht: Das Ergebnis des ESS ergab vor der Therapie durchschnittlich einen Wert von 7,6; also einen Wert, welcher einer „hohen normalen Tagesschläfrigkeit“ zugeordnet wird. Die Spanne lag zwischen 1 bis 18. Nach der Therapie ergab sich ein Durchschnittswert von 9,4 mit einer Spanne von 2 bis 18, also weiterhin ein Wert, der einer „hohen normalen Tagesschläfrigkeit“ zugeordnet wird. Ab einem Wert ≥ 11 gilt die Tagesschläfrigkeit als exzessiv und damit als pathologisch. Vor der Therapie wiesen 8 Patienten (28,6 %) einen ESS von ≥ 11 auf; nach der Therapie waren es 5 Patienten (29,4 %).

Vor der Therapie konnte ein Durchschnittswert für den ISI von 12,1 mit einer Spanne von 1 bis 26 gefunden werden, was auf eine unterschwellige Insomnie hindeutet. Nach der Therapie ergab sich ein Durchschnittswert von 12,9 mit einer Spanne von 1 bis 22, was weiterhin eine unterschwellige Insomnie bedeutet. Ab einem Wert von 8 wird klinisch von einer Insomnie gesprochen. Vor der Therapie hatten 19 Patienten (67,9 %) einen Wert ≥ 8 ; nach der Therapie waren es 14 Patienten (82,4 %).

Die Auswertung des PSQI-Fragebogens vor der Therapie ergab einen Durchschnittswert von 9,2 mit einer Spannweite von 3 bis 19, was überwiegend auf „schlechte Schläfer“ schließen lässt. Auch nach der Therapie war der Durchschnittswert erhöht; dieser lag bei 10,1 mit einer Spanne von 2 bis 18. Ab einem Wert von > 5 wird von „schlechten Schläfern“ gesprochen. Vor der Therapie hatten 21 (67,7 %) einen Wert von über 5; nach der Therapie waren es 15 Patienten (88,2 %).

Die oben beschriebenen Ergebnisse sind in Tabelle 17 und den Abbildungen 8-10 zusammengefasst; zusätzlich dazu wurden die Ergebnisse des Subkollektives vor der Therapie eingefügt.

	Vor der Therapie Ø (Spanne)	Subkollektiv der Patienten- gruppe vor der Therapie Ø (Spanne)	Subkollektiv nach der Therapie Ø (Spanne)
Epworth sleepiness scale (ESS)	7,6 (1-18)	7,5 (1-15)	9,4 (2-18)
Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI)	9,2 (3-19)	8,9 (3-19)	10,1 (2-18)
Insomnia Severity Scale (ISI)	12,1 (1-26)	11,6 (2-22)	12,9 (1-22)

Tabelle 17: Ergebnisse der schlafbezogenen Fragebögen vor und nach der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.

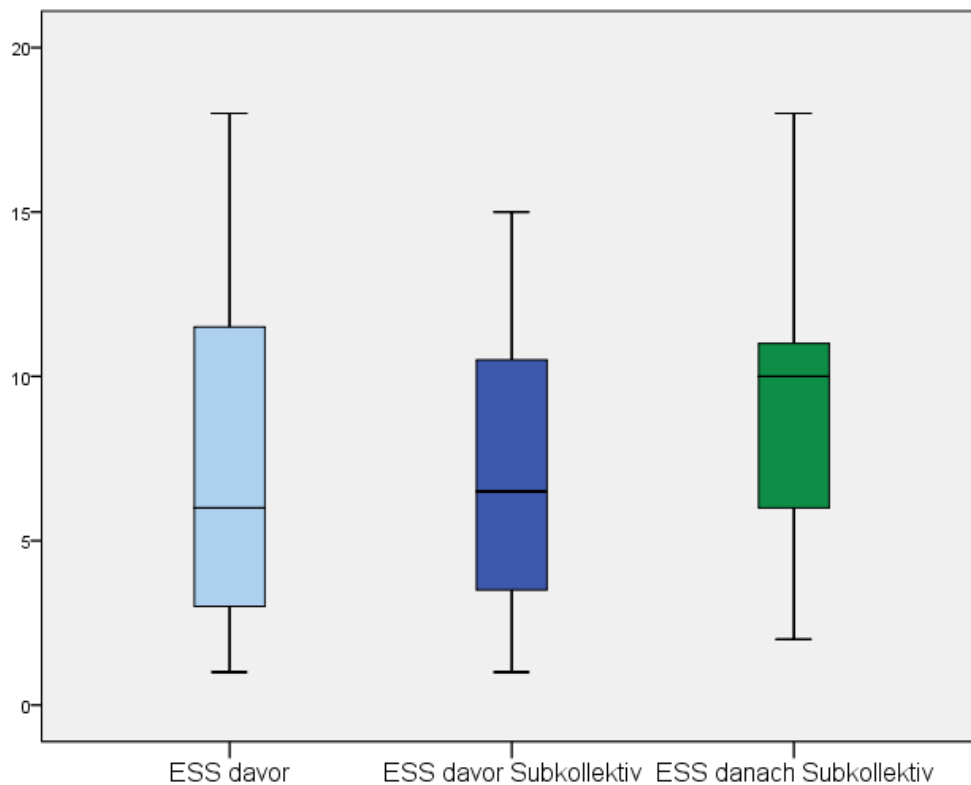


Abbildung 8: Boxplots zum Vergleich des ESS-Fragebogens vor der Therapie, des ESS-Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des ESS-Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie

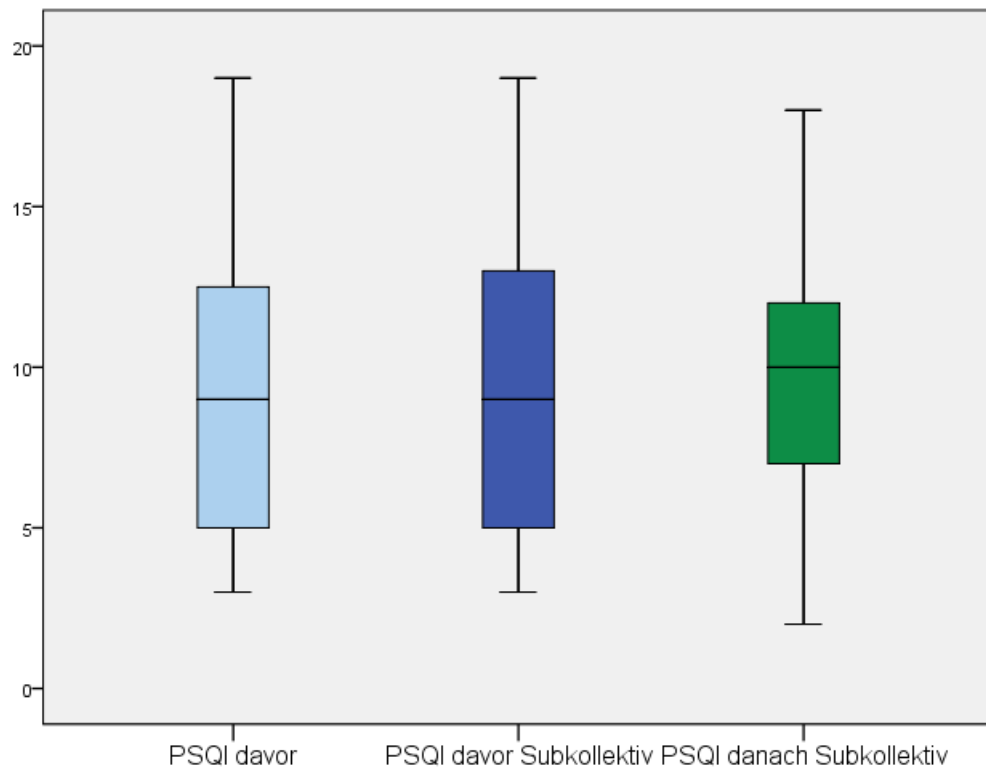


Abbildung 9: Boxplots zum Vergleich des PSQI-Fragebogens vor der Therapie, des PSQI-Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des PSQI-Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie

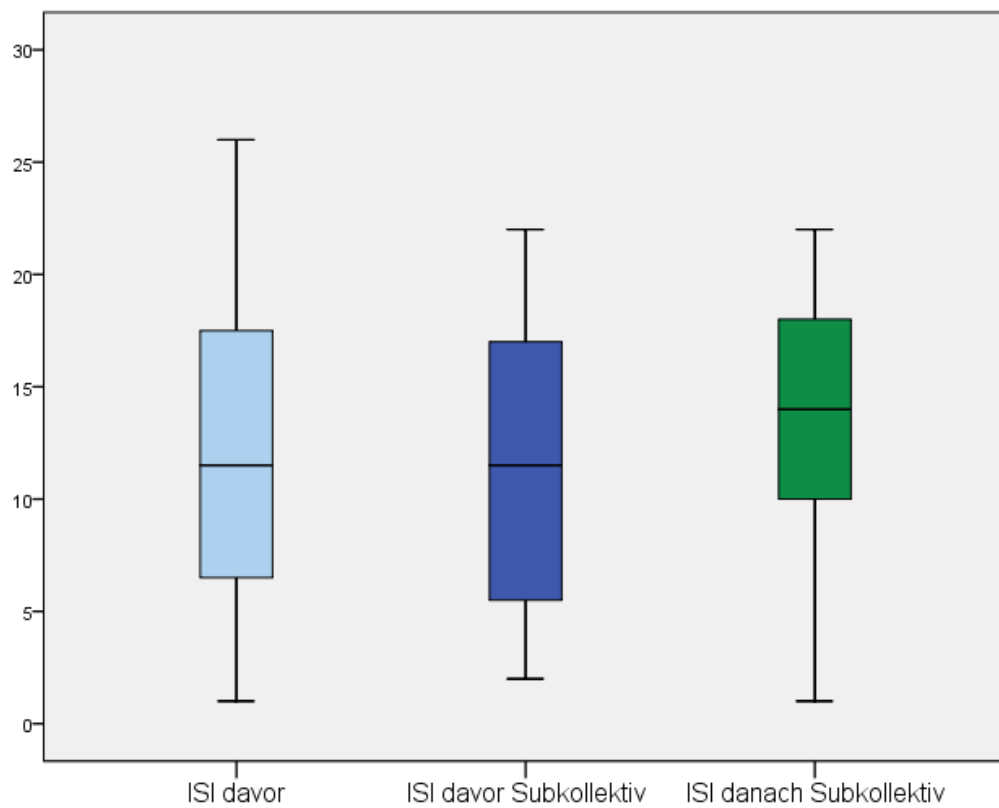


Abbildung 10: Boxplots zum Vergleich des ISI-Fragebogens vor der Therapie, des ISI-Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des ISI-Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie

Um die Ergebnisse des EORTC QLQ C-30 Fragebogens interpretieren zu können, wurden diese mit Normwerten der Allgemeinbevölkerung (Hinz et al., 2014) verglichen. Bezüglich des fatigue items (eine Symptomsubskala; Normwert 19,5 (Hinz et al., 2014)) lässt sich feststellen, dass dessen Wert vor der Therapie erhöht ist (37,01 mit einer Spanne von 0 bis 90), nach der Therapie jedoch noch stärker gestiegen ist (52,78 mit einer Spanne von 0 bis 100). Dasselbe gilt für das insomnia item (ebenfalls eine Symptomsubskala; Normwert 15,7 (Hinz et al., 2014)), dessen prä-therapeutischer Wert 41,38 (mit einer Spanne von 0 bis 100) und dessen post-therapeutischer Wert 49,99 (mit einer Spanne von 0 bis 100) beträgt. Tabelle 18 sowie die Abbildungen 11 und 12 fassen die beschriebenen Ergebnisse zusammen; ebenso wurden die Ergebnisse des Subkollektivs vor der Therapie hinzugefügt.

	EORTC-Normwerte (Hinz et al., 2014)	Vor der Therapie Ø (Spanne)	Subkollektiv der Patientengruppe vor der Therapie Ø (Spanne)	Subkollektiv nach der Therapie Ø (Spanne)
Fatigue item	19,5	37,01 (0-90)	32,78 (0-90)	52,78 (0-100)
Insomnia item	15,7	41,38 (0-100)	43,75 (0-100)	49,99 (0-100)

Tabelle 18: EORTC QLQ C-30 Ergebnisse vor und nach der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.

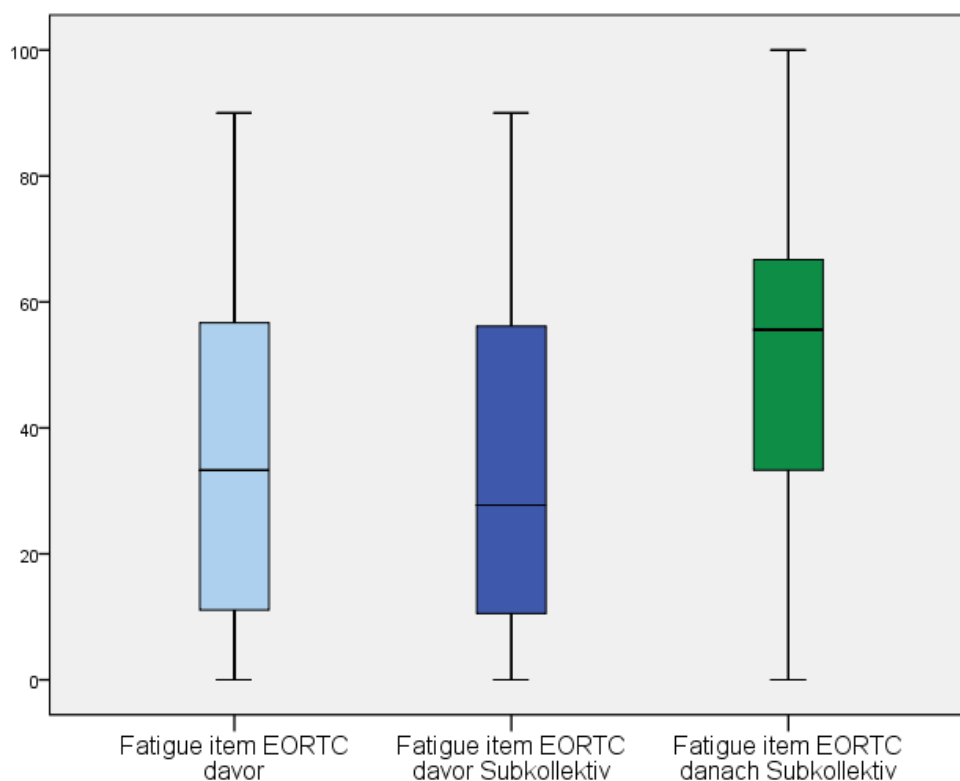


Abbildung 11: Boxplots zum Vergleich des fatigue items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens vor der Therapie, des fatigue items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des fatigue items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie (Vergleich zum Normwert: 19,5 (Hinz et al., 2014))

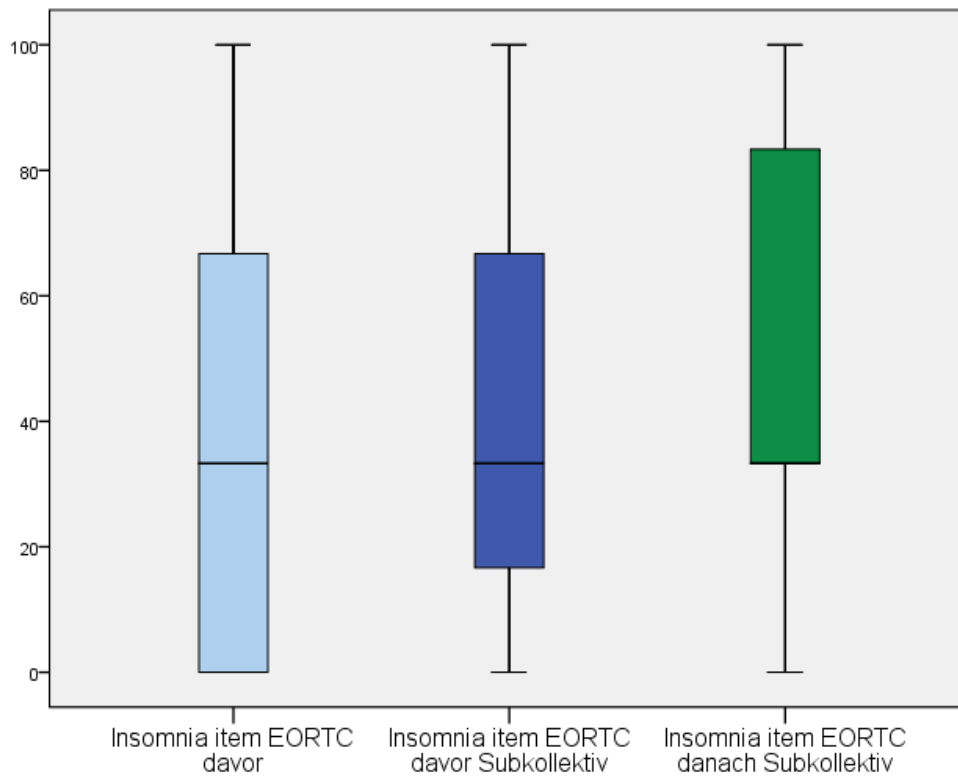


Abbildung 12: Boxplots zum Vergleich des insomnia items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens vor der Therapie, des insomnia items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des insomnia items des EORTC QLQ C-30 Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie (Vergleich zum Normwert: 15,7 (Hinz et al., 2014))

Um die Ergebnisse des energy/fatigue items des SF-36-Fragebogens bewerten zu können, wird hier ebenfalls eine Vergleichstabelle benötigt (RAND). Vor der Therapie ergab sich ein Wert von 53,85 (mit einer Spanne von 15 bis 95), also noch knapp überdurchschnittlich (Normwert 52,15 (RAND)), wohingegen sich nach Therapieende ein Wert von 39,33 (mit einer Spanne von 10 bis 80) abzeichnete; er ist also deutlich gesunken. Dies spricht für ein geringeres Energielevel der Patienten nach der Therapie.

Auch hier wurden die Ergebnisse in Tabelle 19 und Abbildung 13 zusammen mit dem Ergebnis des Subkollektivs vor der Therapie dargestellt.

	SF-36-Normwerte (RAND)	Vor der Therapie Ø (Spanne)	Subkollektiv der Patientengruppe vor der Therapie Ø (Spanne)	Subkollektiv nach der Therapie Ø (Spanne)
Energy/fatigue item	52,15	53,85 (15-95)	55,97 (25-88)	39,33 (10-80)

Tabelle 19: SF-36-Werte vor und nach der Therapie. Ø steht für den Mittelwert.

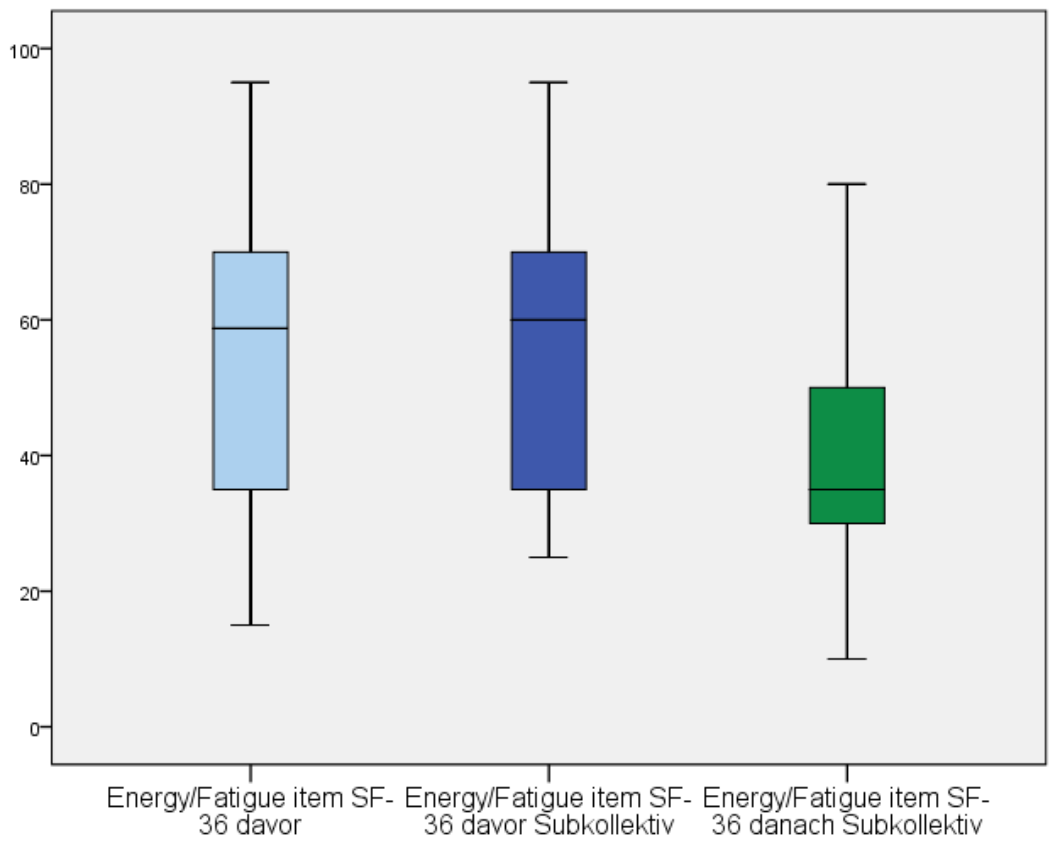


Abbildung 13: Boxplots zum Vergleich des energy/fatigue items des SF-36 Fragebogens vor der Therapie, des energy/fatigue items des SF-36 Fragebogens des Subkollektivs vor der Therapie und des energy/fatigue items des SF-36 Fragebogens des Subkollektivs nach der Therapie (Vergleich zum Normwert: 52,15 (RAND))

Um auch hier zu überprüfen, ob die schlafbezogene Lebensqualität gemessen anhand der oben genannten Fragebögen von vor zu nach der Therapie verbessert ist, wurde ebenso ein T-Test bei gepaarten Stichproben durchgeführt. Für den ESS, den PSQI, den ISI, das fatigue item und das insomnia item des EORTC QLQ C-30 konnte keine statistische Auffälligkeit gefunden werden. Im Gegensatz dazu konnte für das energy/fatigue item des SF-36 eine statistische Auffälligkeit mit einem p-Wert von <0,001 gefunden werden. Die Ergebnisse des T-Tests bei gepaarten Stichproben sind in Tabelle 20 zusammengefasst.

	ESS davor- ESS danach	PSQI davor- PSQI danach	ISI davor- ISI danach	E/F davor- E/F danach	Fatigue davor- Fatigue danach	Insomnia davor- Insomnia danach
p-Wert	0,185	0,217	0,563	<0,001	0,107	0,638

Tabelle 20: Ergebnisse der p-Werte des T-Tests bei gepaarten Stichproben bei den schlafbezogenen Fragebögen

4.5 Hypothese 3 – Zusammenhang zwischen den respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität

In Tabelle 21 sind die Korrelationen zwischen den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der oben genannten Fragebögen dargestellt. Hier korreliert das fatigue item nach der Behandlung hoch signifikant sehr stark positiv mit dem Apnoe-Index nach der Behandlung (r 0,77 p 0,005). Außerdem korreliert der energy/fatigue-Wert vor der Behandlung stark positiv signifikant mit der mittleren Sättigung vorher (r 0,42 p 0,022). Alle weiteren abgebildeten Korrelationen erreichten nicht das Signifikanzniveau von $< 0,05$.

	AHI Vorher	AHI Nachher	AI Vorher	AI Nachher	HI Vorher	HI Nachher	EI Vorher	EI Nachher	Mittl. O2 Vorher	Mittl. O2 Post	T90 Vorher	T90 Nachher
ESS Vorher	0,2 (0,311)	0,26 (0,338)	0,24 (0,223)	0,22 (0,423)	0,03 (0,89)	0,13 (0,644)	0,16 (0,412)	0,21 (0,446)	-0,16 (0,426)	0,07 (0,805)	0,2 (0,306)	0,07 (0,802)
ESS Nachher	0,00 (0,988)	-0,06 (0,824)	-0,1 (0,714)	-0,06 (0,83)	0,19 (0,473)	-0,02 (0,947)	0,07 (0,792)	0,09 (0,74)	0,02 (0,952)	0,03 (0,906)	-0,18 (0,499)	0,02 (0,949)
PSQI Vorher	0,17 (0,357)	0,05 (0,841)	0,15 (0,437)	0,00 (0,996)	0,14 (0,444)	0,1 (0,714)	0,14 (0,459)	0,01 (0,979)	-0,25 (0,173)	-0,09 (0,722)	0,15 (0,412)	-0,09 (0,721)
PSQI Nachher	0,03 (0,904)	-0,02 (0,940)	0,02 (0,927)	-0,01 (0,983)	0,04 (0,886)	-0,03 (0,916)	-0,09 (0,746)	0,02 (0,942)	0,14 (0,591)	0,27 (0,301)	-0,11 (0,685)	-0,19 (0,466)
ISI Vorher	0,05 (0,822)	0,08 (0,779)	0,01 (0,964)	0,08 (0,763)	0,09 (0,635)	0,01 (0,976)	0,06 (0,754)	-0,5 (0,856)	-0,22 (0,255)	-0,89 (0,743)	0,12 (0,547)	-0,06 (0,817)
ISI Nachher	-0,37 (0,141)	0,07 (0,789)	-0,39 (0,122)	0,08 (0,775)	-0,24 (0,344)	0,01 (0,973)	-0,38 (0,132)	-0,1 (0,974)	-0,14 (0,604)	-0,05 (0,864)	0,07 (0,795)	0,04 (0,869)
Insomnia EORTC Vorher	0,2 (0,288)	0,35 (0,183)	0,19 (0,329)	0,25 (0,344)	0,14 (0,467)	0,24 (0,371)	0,25 (0,198)	0,21 (0,440)	-0,24 (0,218)	-0,26 (0,366)	0,04 (0,83)	0,25 (0,348)
Insomnia EORTC Nachher	-0,15 (0,639)	-0,13 (0,696)	-0,28 (0,388)	-0,22 (0,514)	0,12 (0,715)	0,13 (0,714)	-0,9 (0,78)	-0,5 (0,874)	0,16 (0,624)	0,15 (0,666)	-0,3 (0,347)	-0,29 (0,388)
Fatigue EORTC Vorher	0,05 (0,794)	0,01 (0,958)	0,04 (0,837)	-0,08 (0,771)	0,05 (0,804)	0,16 (0,563)	0,12 (0,547)	-0,08 (0,784)	-0,34 (0,072)	-0,15 (0,572)	0,24 (0,210)	-0,22 (0,419)
Fatigue EORTC Nachher	0,37 (0,238)	0,58 (0,064)	0,33 (0,296)	0,77 (0,005)	0,28 (0,373)	-0,24 (0,470)	0,52 (0,08)	0,5 (0,122)	-0,41 (0,184)	-0,12 (0,723)	0,55 (0,066)	0,47 (0,143)
E/F SF-36 Vorher	-0,17 (0,38)	-0,22 (0,415)	-0,15 (0,423)	-0,23 (0,4)	-0,12 (0,543)	-0,04 (0,888)	-0,19 (0,309)	-0,03 (0,921)	0,42 (0,022)	0,3 (0,263)	-0,32 (0,09)	-0,02 (0,944)
E/F SF-36 Nachher	-0,1 (0,729)	0,24 (0,401)	-0,02 (0,951)	0,28 (0,325)	-0,21 (0,46)	-0,02 (0,946)	0,06 (0,834)	0,4 (0,156)	0,23 (0,419)	0,23 (0,422)	0,04 (0,876)	0,24 (0,411)

Tabelle 21: Kreuztabelle der Korrelationen. Die fett gedruckten Zahlen entsprechen dem Korrelationskoeffizienten r nach Pearson; hierbei steht die Farbe Blau für einen starken Zusammenhang und die Farbe Grün für einen sehr starken Zusammenhang. Die in Klammern geschriebenen Zahlen stehen für den p -Wert.

4.6 Zusammenhang zwischen der TumorgroÙe und den respiratorischen Parametern
Die radiologische TumorgroÙe gemessen in cm anhand der Computertomographie (CT) Bilder der Kopf- und Halsregion (durchschnittlich 3,15 cm) der Patienten korreliert signifikant moderat positiv mit dem AHI (Korrelationskoeffizient r nach Pearson [r] 0,38 p 0,029) und signifikant stark positiv mit dem AI (r 0,44 p 0,010) jeweils vor der Therapie.

4.7 Zusammenhang des klinischen Outcomes mit dem AHI

Zusätzlich zeigte sich, dass Patienten mit einem negativen klinischen Outcome wie ein Rezidiv oder eine tumorbedingte Sterblichkeit (bei 5 Patienten) vor der Behandlung einen erhöhten durchschnittlichen AHI von 22,10 hatten, wohingegen Patienten mit einem positiven Outcome (kein Rezidiv bzw. keine tumorbedingte Sterblichkeit) vor der Behandlung einen durchschnittlichen AHI von 18,26 hatten. Allerdings ist dieser Zusammenhang nicht signifikant.

4.8 Vorveröffentlichung

Teile der oben genannten Ergebnisse wurden im Rahmen einer Vorveröffentlichung des übergeordneten Forschungsprojektes bereits vorab publiziert. Diese Vorveröffentlichung erfolgte mit Einverständnis des Ausschusses für wissenschaftliche Nachwuchsförderung der Universitätsmedizin Mainz. Beteiligt an dieser Publikation waren: xxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxxxx, xxxxxxxxxxxx und Vera Horstmann (Huppertz et al., 2021).

5. Diskussion

Zuerst erfolgt die Diskussion der Ergebnisse der einzelnen Hypothesen. Diese Hypothesen werden anschließend jeweils in den literarischen Kontext eingeordnet. Danach werden die Stärken und die Limitationen dieser Studie aufgeführt. Zuletzt wird ein Fazit für die Forschung und die Praxis gezogen.

5.1 Hypothese 1 – OSA-Prävalenz

5.1.1 Zusammenfassung des Hauptergebnisses

Schon explorativ zeigte sich eine höhere OSA-Prävalenz (91 %) in der vorliegenden Patientengruppe im Vergleich zur in der Allgemeinbevölkerung gefundenen OSA-Prävalenz von 9-38 % publiziert durch Senaratna et al. (Senaratna et al., 2017). Der im Rahmen der Inferenzstatistik durchgeführte Binominaltest bei einer Stichprobe ergab mit einem p-Wert von $< 0,001$, dass dieser Zusammenhang auch statistisch auffällig ist. Daher kann die Hypothese, dass KKHR-Patienten im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung eine höhere OSA-Prävalenz aufweisen, angenommen werden.

5.1.2 Einordnung in die aktuelle Literatur

Die OSA-Prävalenz in unserer Studie ist mit der OSA-Prävalenz anderer vorausgegangener Studien vergleichbar (Faiz et al., 2014, Friedman et al., 2001, Payne et al., 2005) bzw. höher als in ähnlichen Studien (Loth et al., 2017, Nesse et al., 2006). Allerdings wurde in einigen dieser Studien ein anderer Schwellenwert für die Definition einer OSA gewählt (Friedman et al., 2001, Loth et al., 2017, Payne et al., 2005) und zusätzlich unterscheiden sich die Studien hinsichtlich der Therapie der KKHR-Patienten, wodurch eine Vergleichbarkeit der Studien eingeschränkt ist. Außerdem wurden die meisten dieser Studien retrospektiv durchgeführt und die Ergebnisse bezüglich der OSA und der schlafbezogenen Lebensqualität erst nach Beendigung der Therapie gesammelt. Nach unserem Kenntnisstand ist unsere Studie die erste, die bereits vor Therapiebeginn und in der akuten Phase nach Therapieende Informationen über die OSA-Prävalenz erhebt.

In dieser Studie wurde das systematische Review von Senaratna et al. (Senaratna et al., 2017) zum Vergleich der OSA-Prävalenz der Allgemeinbevölkerung mit der in dieser Studie gefundenen OSA-Prävalenz zu Rate gezogen. Dieses systematische Review hat sich zum Vergleich mit dem hier gefundenen Wert besonders gut angeboten, da auch in dieser Studie die OSA mit einem AHI-Wert von $< 5/h$ definiert wurde; zusätzlich bezieht sich der Wert ebenfalls gleichermaßen auf Männer und Frauen. Des

Weiteren wurden in das Review 24 Studien über OSA-Prävalenz miteinbezogen, was für eine hohe Aussagekraft spricht.

5.2 Hypothese 2 – schlafbezogene respiratorische Parameter und schlafbezogene Lebensqualität

5.2.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Bei der explorativen Analyse und der deskriptiven Darstellung in Form von Tabellen und Boxplots der schlafbezogenen respiratorischen Parameter wird auffällig, dass sich die Werte von vor zu nach der Therapie kaum zu verändern scheinen. Während sich der durchschnittliche AHI (vorher: 20,2, nachher: 20,5) und der durchschnittliche HI (vorher: 9,3, nachher: 10,2) leicht verschlechterten, verbesserten sich der durchschnittliche AI (vorher: 11; nachher: 10,3), der durchschnittliche EI (vorher: 18,5, nachher: 17,8), die mittlere Sauerstoffsättigung (vorher: 92,4 %, nachher: 94,5 %) und der durchschnittliche T90-Wert (vorher: 8,5 %, nachher: 2,3 %).

Nach der Durchführung des T-Testes bei gepaarten Stichproben zeigte sich zwar eine statistische Auffälligkeit zwischen dem Wert der mittleren Sauerstoffsättigung von vorher zu nachher, das heißt, dass sich der Wert statistisch auffällig von vor zu nach der Therapie verbessert hat. Diese Auffälligkeit wird allerdings vor dem Hintergrund, dass sich alle anderen respiratorischen Werte augenscheinlich kaum verändert haben, eher zufällig entstanden sein.

Die explorative und deskriptive Analyse der schlafbezogenen Lebensqualität gemessen anhand der oben genannten Fragebögen hat ergeben, dass bis auf den ESS und das energy/fatigue item des SF-36 schon vor der Therapie der Wert aller weiteren Fragebögen auf eine reduzierte schlafbezogene Lebensqualität schließen ließen. Der Vergleich zwischen den Werten vor und nach der Therapie zeigte, dass alle Werte nach der Therapie eine schlechtere schlafbezogene Lebensqualität aussagten, auch wenn der Unterschied größtenteils gering war. Dies wird belegt durch die Zahlen vom ESS (vorher: 7,6, nachher: 9,4), dem ISI (vorher: 12,1, nachher: 12,9), dem PSQI (vorher: 9,2, nachher: 10,1), den Werten des fatigue items (vorher: 37,01, nachher: 52,78) und des insomnia items (vorher: 41,38, nachher: 49,99) des EORTC QLQ C-30. Im Vergleich zu den anderen Fragebögen zeigte das energy/fatigue item des SF-36 die größte Verschlechterung der schlafbezogenen Lebensqualität. Vor Therapiebeginn war der Wert noch leichtgradig erhöht (53,85), wohingegen der Wert nachher deutlich abgesunken ist (39,33). Bei diesem Fragebogen spricht ein niedrigerer Wert für ein geringeres Energielevel.

Noch interessanter als der reine Vergleich der Mittelwerte der Fragebögen von vorher zu nachher ist der Vergleich der Prozentwerte derer Patienten, die vor und nach der Therapie schon einen klinisch auffälligen Befund hatten. Hierbei fällt auf, dass die Werte der Fragebögen, die als Screeningtool einer Insomnie gelten, deutlich angestiegen sind (PSQI vorher: 67,7 %, nachher: 88,2 %; ISI vorher: 67,9 %, nachher: 82,4 %). Die prozentualen Werte des ESS-Fragebogens, welcher zur Erfassung der Tages-schläfrigkeit herangezogen wird, sind hingegen nur schwach angestiegen (vorher: 28,6 %, nachher: 29,4 %).

Der T-Test bei gepaarten Stichproben hat für die Veränderungen der Werte von vor und nach der Therapie größtenteils keine statistische Auffälligkeit ergeben. Die einzige Ausnahme hierbei bildet das energy/fatigue item des SF-36. Hier hat sich eine statistisch auffällige Verschlechterung der schlafbezogenen Lebensqualität ergeben.

Zusammenfassend haben sich weder die schlafbezogenen respiratorischen Parameter noch die schlafbezogene Lebensqualität nach der Therapie verbessert; die Hypothese kann demzufolge nicht angenommen werden.

5.2.2 Einordnung in die aktuelle Literatur

Bei dieser Studie handelt es sich um die erste prospektive Studie, die sowohl zum Zeitpunkt der Diagnose der KKHR als auch nach Therapieende einen Nachweis über die Existenz und die Assoziation zwischen KKHR und einer komorbiden OSA aufzeigt. Somit handelt es sich nach unserem Kenntnisstand auch um die einzige Studie, die die respiratorischen Parameter von vor zu nach der Therapie erhoben und verglichen hat. Deshalb ist ein Vergleich zur aktuellen Literatur nicht möglich. Im Vorfeld stand die Hypothese, dass sich die respiratorischen Parameter nach der Tumorthherapie verbessern. Diese Annahme erfolgte aufgrund der physiologischen Überlegung, dass die Entfernung bzw. Reduktion der Tumormasse einen größeren positiven Effekt auf die respiratorischen Parameter haben könnte als die potenziellen therapiebedingten Nebenwirkungen (siehe Unterpunkt 2.2.5).

Die schlafbezogene Lebensqualität, welche anhand der Fragebögen ESS, ISI, PSQI, des fatigue und insomnia items des EORTC QLQ C-30 und des energy/fatigue items des SF-36 gemessen wurde, war bei dem Großteil der Fragebögen schon vor der Therapie klinisch auffällig; diese verschlechterte sich noch im Vorher-nachher-Vergleich.

Wie im folgenden Abschnitt beschrieben, ist die Studienlage über die schlafbezogene Lebensqualität bei Patienten mit einer KKHR-assoziierten OSA sehr gering. Die gefundenen Studien beziehen sich größtenteils auf KKHR-Patienten, die nicht auf eine komorbide OSA gescreent wurden, sodass darüber keine Aussage getroffen werden kann.

Die ESS-Werte der Studie ähneln den Werten, die bereits in diversen Studien für KKHR-Patienten zum Zeitpunkt nach der Therapie beschrieben wurden (Huyett et al., 2017, Qian et al., 2010). Dies zeigt, dass auch andere Autoren verhältnismäßig niedrige Werte gefunden haben. Dies könnte daran liegen, dass diese Patientengruppe mit einer schon länger bestehenden KKHR-assoziierten OSA ihre Tagesschläfrigkeit mittlerweile als normal empfinden (Qian et al., 2010).

Bezüglich des ISI gibt es nach unserem Kenntnisstand keine vergleichbaren Studienergebnisse. Jedoch zeigt sich auch hier – ähnlich des ESS – ein vergleichbarer Vorher-nachher-Wert.

Die PSQI-Werte vor und nach der Behandlung sind verglichen mit den Ergebnissen von Santoso et al. höher (vorher 9,2 zu 5,5; nachher 10,1 zu 5,8 nach 3 Monaten bzw. 5,2 nach 6 Monaten). Hierbei handelt es sich ebenfalls um eine Patientengruppe mit KKHR, deren PSQI-Werte einmal vor der Therapie, nach drei Monaten und nach 6 Monaten gemessen wurden. Langfristig zeigt die Studie, dass es eher zu einer Verbesserung der PSQI-Werte kommt. 43 % der Patienten wiesen einen PSQI von über 5 vor der Therapie auf und nur noch 37,4 % nach 6 Monaten (Santoso et al., 2021). Im Kontrast dazu steht die Langzeitstudie (mindestens 3 Jahre nach Therapieende) von Li et al., die einen PSQI-Wert von über 5 bei 83 % der KKHR-Patienten feststellte. Der durchschnittliche PSQI-Wert lag hier bei 7,1 (Li et al., 2017). Die Studienlage ist hierbei noch sehr dünn.

Bezüglich des fatigue und insomnia items des EORTC QLQ C-30 fanden Bjordal et al. ebenfalls erhöhte Werte vor und nach der Therapie, jedoch waren die Werte dieser Studie deutlich niedriger als die hier beschriebenen. Außerdem unterschieden Bjordal et al. nach der Therapie zwischen genesenen Patienten und Patienten mit Rezidiv (Bjordal et al., 2000). Patienten, die nach der Therapie tumorfrei blieben, zeigten deutlich verbesserte Werte als Patienten, die ein Rezidiv hatten. Ebenso fanden Dinescu et al. nach der Therapie erhöhte Werte bezüglich des fatigue und insomnia items im

Vergleich zu einer Kontrollgruppe; allerdings waren diese Werte erneut niedriger als unsere (Dinescu et al., 2016).

Für OSA-Patienten wurden bezüglich des SF-36-Fragebogens ähnliche Werte beschrieben. Ebenso entspricht das energy/fatigue item nach der Therapie dem der allgemeinen OSA-Patienten (Beiske and Stavem, 2018). Jedoch zeigt der Vergleich zwischen den hier gefundenen Werten mit denen von langzeitüberlebenden KKHR-Patienten, dass die hier gefundenen Werte deutlich schlechter sind. Hammerlid et al. konnten keine großen Unterschiede zwischen den SF-36-Werten der Normalbevölkerung und langzeitüberlebenden KKHR-Patienten feststellen. Zu beachten ist hierbei aber, dass es sich um allgemeine KKHR-Patienten handelt und nicht überprüft wurde, ob eine OSA vorliegt (Hammerlid and Taft, 2001).

Die Studien von Santoso et al. (Santoso et al., 2021), von Bjordal et al. (Bjordal et al., 2000) und von Hammerlid et al. (Hammerlid and Taft, 2001) implizieren, dass es langfristig nach der Tumorthherapie zu einer Verbesserung der schlafbezogenen Lebensqualität kommt. Daher lag im Vorfeld die Überlegung nahe, dass sich die schlafbezogene Lebensqualität auch in dieser Patientengruppe nach der Therapie verbessern könnte; allerdings scheint hierbei der zeitliche Abstand der Beantwortung der Fragebögen nach der Tumorthherapie und die Rezidivfreiheit eine Rolle zu spielen.

Zusammenfassend wäre zu erwarten gewesen, dass sich die schlafbezogenen respiratorischen Parameter sowie die schlafbezogene Lebensqualität nach der Therapie verbessern, was jedoch nicht der Fall war. Während sich die respiratorischen Parameter kaum verändert haben, sind die Werte, an denen die schlafbezogene Lebensqualität gemessen wird, sogar leicht schlechter geworden.

5.3 Hypothese 3 – Zusammenhang zwischen den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität

5.3.1 Zusammenfassung des Hauptergebnisses

Die Pearson Korrelation (siehe Tabelle 21 in Kapitel 4.5) zeigt, dass nur zwei statistisch auffällige Korrelationen zwischen den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität gefunden werden konnten. Bei der ersten Korrelation handelt es sich um die hoch signifikante, stark positive Korrelation zwischen dem fatigue item und dem AI jeweils nach der Therapie. Dies bedeutet, dass wenn das fatigue item nach der Therapie steigt, es auch zu einem Anstieg des AI nach der Therapie kommt. Bei der zweiten Korrelation korreliert das energy/fatigue item des

SF-36 stark positiv signifikant mit der mittleren Sättigung jeweils vor der Therapie. Dies bedeutet, dass wenn der Wert des energy/fatigue items vor der Therapie ansteigt (je höher der Wert des energy/fatigue items ist, desto geringer ist die gesundheitliche Einschränkung) auch der Wert der mittleren Sättigung steigt. Diese beiden Korrelationen sind zwar inhaltlich sinnvoll, jedoch vor dem Hintergrund, dass zwischen den zu vergleichenden Werten nur diese zwei signifikante Korrelationen entstanden sind, vermutlich Zufall. Daher kann die Hypothese, dass es keinen Zusammenhang zwischen den respiratorischen Parametern (gemessen mit der kardiorespiratorischen Polygraphie) und der schlafbezogenen Lebensqualität (gemessen anhand der Fragebögen) gibt, angenommen werden.

5.3.2 Einordnung in die aktuelle Literatur

In unterschiedlichen Studien wurde bereits festgestellt, dass die schlafbezogenen Fragebögen keinen Rückschluss auf das Vorhandensein oder den Schweregrad einer OSA zulassen. So konnte unter anderem Hagen et. al. keinen Rückschluss von erhöhten ISI-Werten auf eine OSA bzw. deren Schweregrad finden (Hagen et al., 2009).

In einer Studie aus dem Jahre 2017 konnten Huyett et al. keinen Zusammenhang zwischen dem ESS und dem Vorhandensein einer OSA bei KKHR-Patienten erkennen (Huyett et al., 2017). Ebenso konnte Qian et. al. keinen Zusammenhang zwischen dem RDI und dem ESS bei KKHR-Patienten feststellen (Qian et al., 2010).

Darüber hinaus stellten Nishiyama et al. fest, dass die schlafbezogenen Fragebögen wie z. B. der PSQI oder der ESS keinen Rückschluss auf das Vorhandensein einer OSA bzw. deren Schweregrad zulassen und nicht als Screeningtool geeignet sind (Nishiyama et al., 2014). Andere Autoren nutzen den ESS trotz seiner niedrigeren Sensitivität als Prätest in Kombination mit anderen Fragebögen wie z. B. dem STOP- oder STOP-Bang-Fragebogen (Silva et al., 2011). Dass kein direkter Bezug zwischen den respiratorischen Parametern und den Werten der schlafbezogenen Fragebögen besteht, zeigt sich in dieser Studie deutlich. Schlafbezogene Fragebögen wie der ESS und der PSQI sind sehr subjektiv und abhängig von psychologischen Symptomen wie Angstzuständen und Depressionen (Nishiyama et al., 2014). Die Probanden in dieser Studie hatten nach der Therapie zwar teilweise bessere respiratorische Parameter, jedoch scheint dies in keinem Zusammenhang zur schlafbezogenen Lebensqualität zu stehen.

5.4 Zusammenhang zwischen der Tumorgroße und dem klinischen Outcome mit den respiratorischen Parametern

5.4.1 Zusammenfassung der Hauptergebnisse

Die Tumorgroße gemessen auf den CT-Bildern korreliert moderat positiv mit den AHI- und stark positiv mit den AI-Werten vor der Therapie, was darauf hindeutet, dass die Apnoen verglichen mit den Hypopnoen in dieser Patientengruppe den relevanten Teil der OSA ausmachen.

Zusätzlich scheint es in der Patientengruppe dieser Studie einen Zusammenhang zwischen dem klinisch onkologischen Outcome und einem erhöhten AHI zu geben, da Patienten mit einem negativen Outcome wie einem Rezidiv oder einer tumorbedingten Sterblichkeit durchschnittlich einen AHI von 22,10 hatten, wohingegen der durchschnittliche AHI von Patienten mit einem positiven Outcome bei 18,26 lag. Der BMI der Patienten war trotz hohem AHI normal, was den BMI als Ursache für die extrem hohe OSA-Prävalenz ausschließt; dies zeigt, dass hier die Tumorerkrankung bzw. ihre Therapie mit ursächlich für die hohen AHI-Werte ist. Der T90-Wert normalisierte sich post-therapeutisch; eventuell bedingt durch die therapiebedingte Gewichtsabnahme dokumentiert durch den post-therapeutischen BMI-Wert.

5.4.2 Einordnung in die aktuelle Literatur

Wie auch schon in der Studie von Friedman et al. war der BMI in unserem Patientenkollektiv im Normalbereich. Daraus lässt sich erschließen, dass der Ursprung der OSA auf den Tumor bzw. dessen Therapie zurückzuführen ist und der BMI hierbei keine Rolle spielt (Friedman et al., 2001).

Dass die Tumorgroße positiv mit dem AHI assoziiert ist, lässt sich klinisch dadurch erklären, dass größere Tumormassen zu einer stärkeren Obstruktion des Pharynx führen, wie auch Zhou et al. berichteten (Zhou and Jolly, 2015).

In dieser Studie wurde die rückenlageabhängige OSA bei 45,5 % der Patienten vor der Therapie und bei 52,9 % der Patienten nach der Therapie festgestellt. Diese Prävalenzen entsprechen auch den Werten von tumorfreien Patienten, die sich für eine nächtliche PSG in einer Klinik vorstellten (Joosten et al., 2014). Den Ergebnissen zufolge scheint die Therapie keinen nennenswerten Effekt auf die Rückenlageabhängigkeit der OSA zu haben.

Scheinbar gibt es einen Zusammenhang zwischen dem klinisch onkologischen Outcome und einem erhöhten AHI. In dieser Studie hatten 5 Patienten einen negativen

Outcome, also ein Rezidiv oder tumorbedingte Mortalität, d. h. Tod. Allerdings muss dieser Zusammenhang aufgrund der geringen Patientenzahl kritisch betrachtet werden.

Ungeachtet dessen deutet dies darauf hin, dass die Tumorphoxie den klinischen Outcome beeinflussen könnte. In der Vergangenheit erwies sich die hyperbare Sauerstofftherapie als adjuvante Therapieform in Kombination mit der Radiotherapie bei KKHR-Patienten als effizient (Overgaard, 2011). Um eine OSA zu simulieren, wurden Mäuse bei Tierversuchen einer intermittierenden Hypoxie ausgesetzt. Hierbei zeigten sich erhöhte Werte für Tumorwachstum, Tumorinvasion und Metastasierung (Hunyor and Cook, 2018). Diese Erkenntnisse könnten zumindest teilweise erklären, warum Patienten mit einer schweren OSA ein deutlich schlechteres Outcome aufzeigten. Bei diesen Patienten könnte durch die erhöhte Tumorphoxie die Resistenz gegenüber einer Radiotherapie erhöht sein und somit auch das Outcome negativ beeinflusst werden.

5.5 Stärken und Limitationen der Studie

Zu den Stärken dieser Studie zählt, dass die Daten prospektiv erhoben wurden. Die genaue Tumorlokalisierung ist bekannt; zusätzlich erfolgten das Staging und die Behandlung nach aktuellen klinischen Standards. Des Weiteren wurden sowohl die Polygraphie (stationär bzw. ambulant) als auch die Auswertung der dadurch erhobenen Daten immer gleich und ebenfalls nach aktuellen klinischen Standards durchgeführt. Zusätzlich wurden Daten zu den Risikofaktoren der OSA wie BMI und Alter erhoben.

Limitierend für diese Studie war, dass sie anfänglich eine hohe Abbruchrate verzeichnete. Dies prädisponiert diese Studie für einen Selektionsbias, da die Patienten, die bei sich schon Schlafstörungen bemerkt haben, eventuell eher dazu bereit waren, an der Studie teilzunehmen. Die Anzahl teilnehmender Patienten war schon vor der Tumorbehandlung klein; nach der Behandlung konnte jedoch fast die Hälfte nicht mehr mit in die Studie einbezogen werden, wodurch die statistische Power sinkt.

5.6 Fazit für die Praxis und für die Forschung

5.6.1. Fazit für die Praxis

Unsere Ergebnisse zeigen, dass zukünftig bei Patienten mit einem KKHR bei Symptomen wie Müdigkeit und reduzierter Lebensqualität vermehrt nach einer schlafbezogenen Atemstörung gesucht werden sollte.

Zusätzlich sollte dieses Screening auch noch nach Beendigung der Tumorthherapie durchgeführt werden, da sich auch noch zu einem späteren Zeitpunkt eine OSA entwickeln könnte. Die Behandlung derer hätte möglicherweise einen positiven Effekt auf die schlafbezogene Lebensqualität.

Zusätzlich ergibt sich aus den Ergebnissen unserer Studie die PAP-Therapie für Patienten mit KKHR und komorbider OSA als potenzieller neuer Behandlungsansatz.

Nach Beendigung der onkologischen Therapie bedarf es einer Weiterbehandlung der OSA. Da es hierfür keine offizielle Therapieempfehlung gibt, wird in der Literatur dazu geraten, diese Patientengruppe identisch zu normalen OSA-Patienten zu behandeln (Loth et al., 2017). Allerdings wird für diese Patienten bezüglich der cPAP-Therapie eine geringe Akzeptanz und Langzeit-Compliance beschrieben, was z. B. an der Tumorthherapiebedingten Xerostomie liegt, da die Überdruckbeatmung zusätzlich zu Mundtrockenheit führen kann. Außerdem kann eine Überdruckbeatmung eine Verschlechterung der OSA bewirken, falls die Epiglottis durch die Bestrahlung erschlafft und diese durch den Überdruck noch zusätzlich ins laryngeale Bett gedrückt wird. Hier käme eine Unterkieferprotrusionsschiene als Alternativtherapie in Frage; allerdings ist es wichtig, vorher die genaue Lokalisation der Obstruktion festzustellen (Piccin et al., 2016). Tierversuche mit Hasen zeigten, dass selbst bei einer schweren OSA die Unterkieferprotrusionsschiene ein potentes Behandlungsmittel darstellen kann (Liu et al., 2020).

Auch wenn über die oben genannten Fragebögen kein direkter Rückschluss auf das Vorhandensein einer OSA bzw. deren Schweregrad gezogen werden kann, helfen diese Fragebögen bei der Erfassung der schlafbezogenen Lebensqualität der Patienten. Zusätzlich könnten diese als Prätest in Kombination mit anderen Fragebögen helfen, um eine OSA-Symptomatik wie die Tageschläfrigkeit oder Insomnie festzustellen.

5.6.2. Fazit für die Forschung

Der Zusammenhang zwischen KKHR und einer OSA sollte in weiteren Studien mit höheren Patientenzahlen erforscht werden. Dazu sollte ein längerer Zeitraum zur Datenerhebung eingeplant werden. Eine größere Anzahl an Patienten wäre wünschenswert, um einen eindeutigeren Vergleich zwischen den respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität vor und nach der Therapie herstellen zu können. Zusätzlich wäre es interessant, die Fragebögen erneut zu einem dritten Beobachtungszeitpunkt, der nochmal deutlich später ist als der zweite, ausfüllen zu lassen, um

einen Rückschluss auf die Entwicklung der schlafbezogenen Lebensqualität zu bekommen.

Durch die PAP-Therapie könnte durch die verbesserte Oxygenierung nicht nur eine verbesserte schlafbezogene Lebensqualität erreicht werden, sondern eventuell sogar das klinische Outcome verbessert werden. Hierzu sind allerdings weitere Studien nötig.

6. Zusammenfassung

2018 belegten die KKHR Platz sieben der häufigsten Tumore weltweit (Bray et al., 2018). Die Tumorerkrankung und die Therapie dessen führen zusätzlich zu den therapiebedingten Nebenwirkungen zu Symptomen wie Müdigkeit bzw. Erschöpfung (Chaukar et al., 2009). Ursachen hierfür sind multifaktoriell bedingt; allerdings wird auch von einem Zusammenhang zur OSA berichtet (Faiz et al., 2014). Bei der OSA handelt es sich um eine schlafbezogene Atmungsstörung, welche als weit verbreitete Erkrankung gilt (Heinzer et al., 2015). In der Literatur berichten diverse Studien bereits über den Zusammenhang zwischen den KKHR und OSA, wie beispielsweise Friedman et al. (Friedman et al., 2001). Diese Studie ist die erste prospektive Studie, die nicht nur zum Zeitpunkt der Diagnose der KKHR, sondern auch nach Therapieende Nachweis über die Existenz und die Assoziation zwischen KKHR und der komorbiden OSA liefert.

Hauptziel des übergeordneten Forschungsvorhabens war es, eine mit KKHR assoziierte OSA schon vor einer entsprechenden Intervention wie einer Operation, RT oder RCT zu diagnostizieren und weiterhin Daten über den Verlauf der therapieassoziierten OSA bei KKHR-Patienten zu generieren. Die vorliegende Studie konzentriert sich im Rahmen dieses Forschungsvorhabens auf die schlafbezogene Lebensqualität dieser Patienten vor und nach der Therapie. Zusätzlich soll ein möglicher Zusammenhang zwischen den schlafbezogenen respiratorischen Parametern und der spezifischen schlafbezogenen Lebensqualität repräsentiert durch die schlafbezogenen Fragebögen untersucht werden.

Bei KKHR handelt es sich um Tumore, welche vom Plattenepithel ausgehen; sie werden nach ihrem Entstehungsort wie z. B. der Mundhöhle kategorisiert (Wild et al., 2020). Als Therapie werden je nach TNM-Stadium und Entstehungsort die Behandlungsoptionen Operation, Radiatio und Chemotherapie in verschiedenen Konstellationen kombiniert (Galbiatti et al., 2013, Marur and Forastiere, 2016). Die Prognose ist unter anderem abhängig vom HPV-Status (Fakhry et al., 2008).

Die Diagnose OSA wird dann gestellt, wenn eine Atmungsstörung auf keine andere Schlafstörung zurückzuführen ist und darüber hinaus medizinische Erkrankungen, Medikamente oder andere Substanzen als Auslöser ausgeschlossen werden können. Der Schweregrad einer OSA wird durch den AHI eingeteilt (AASM, 1999). Neben dem Leitsymptom der Tagesschläfrigkeit führt eine OSA langfristig zu Folgesymptomen und

Beschwerden wie z. B. einer Verminderung der Lebensqualität. Die Standardtherapie bei OSA ist die nächtliche Überdruckatmung in Form des kontinuierlichen PAP-Modus (cPAP); jedoch werden je nach Schweregrad der OSA gemessen anhand des AHI und der Symptomatik alternative Therapieformen empfohlen (DGSM, 2017b).

In der vorliegenden Studie wurde eine OSA-Prävalenz von 91 % vor der Therapie (30 der 33 Patienten) gefunden, die statistisch auffällig höher als ein Vergleichswert der Allgemeinbevölkerung (Senaratna et al., 2017) ausgefallen ist. Nach der Therapie wurde eine OSA-Prävalenz von 94 % (16 der 17 Patienten) ermittelt. Der Vergleich der respiratorischen Parameter und der schlafbezogenen Lebensqualität von vor zu nach der Therapie zeigte, dass sich die respiratorischen Parameter kaum verändert haben, wohingegen sich die Werte aller schlafbezogenen Fragebögen von vor zu nach der Therapie verschlechtert haben, wenn auch nur geringgradig, was auf eine schlechtere schlafbezogene Lebensqualität hindeutet. Statistisch auffällig war hierbei das energy/fatigue item des SF-36.

Wie im Vorfeld schon angenommen wurde, haben sich außer zwei Korrelationen, bei denen es sich vermutlich um einen Zufall handelt, keine Korrelationen zwischen den respiratorischen Parametern und der schlafbezogenen Lebensqualität ergeben. Dies lässt darauf schließen, dass diese getrennt voneinander betrachtet werden sollten.

Die radiologische Tumorgroße korrelierte moderat positiv mit dem AHI und stark positiv mit dem AI. Zusätzlich wurde ein Zusammenhang zwischen dem klinischen Outcome und einem erhöhten AHI deutlich.

Die Ergebnisse unserer Studie zeigen, dass Patienten mit KKHR und Symptomen wie Müdigkeit und reduzierter Lebensqualität vermehrt auf eine OSA gescreent werden sollten.

7. Literaturverzeichnis

- AARONSON, N. K., AHMEDZAI, S., BERGMAN, B., BULLINGER, M., CULL, A., DUEZ, N. J., FILIBERTI, A., FLECHTNER, H., FLEISHMAN, S. B., DE HAES, J. C. & ET AL. 1993. The European Organization for Research and Treatment of Cancer QLQ-C30: a quality-of-life instrument for use in international clinical trials in oncology. *J Natl Cancer Inst*, 85, 365-76.
- AARSTAD, H. J., ØSTHUS, A. A., AARSTAD, H. H., LYBAK, S. & AARSTAD, A. K. H. 2018. General health-related quality of life scores from head and neck squamous cell carcinoma patients obtained throughout the first year following diagnosis predicted up to 10-year overall survival. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 275, 207-217.
- AASM, A. A. O. S. M. 2014. *International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed.*, Darien, IL, USA.
- AASM, A. A. O. S. M. T. F. 1999. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 22, 667-89.
- AMIN M.B., E. S. B., GREENE F.L. ET AL. 2017. *AJCC cancer staging manual*, Chicago, IL ;; [Berlin], AJCC, American Joint Committee on Cancer [[2017]]; Springer [[2017]].
- ARZT, M., YOUNG, T., FINN, L., SKATRUD, J. B. & BRADLEY, T. D. 2005. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*, 172, 1447-51.
- BANNO, K. & KRYGER, M. H. 2007. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*, 8, 400-26.
- BASTIEN, C. H., VALLIÈRES, A. & MORIN, C. M. 2001. Validation of the Insomnia Severity Index as an outcome measure for insomnia research. *Sleep Med*, 2, 297-307.
- BEISKE, K. K. & STAVEM, K. 2018. Health status in subjects with suspected obstructive sleep apnea and comparison with a general population. *Sci Rep*, 8, 5579.
- BELTZ, A., GÖSSWEIN, D., ZIMMER, S., STAUBER, R. H., HAGEMANN, J., STRIETH, S., MATTHIAS, C. & KÜNZEL, J. 2018. [Staging of oropharyngeal carcinomas : New TNM classification as a challenge for head and neck cancer centers]. *Hno*, 66, 375-382.
- BERRY, R., QUAN, S., ABREU, A., BIBBS, M., DELROSSO, L., HARDING, S., MAO, M., PLANTE, D., PRESSMAN, M., TROESTER, M. & VAUGHN, B. 2020. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical specifications*, Darien, IL, USA, American Academy of Sleep Medicine.
- BERRY, R. B., BUDHIRAJA, R., GOTTLIEB, D. J., GOZAL, D., IBER, C., KAPUR, V. K., MARCUS, C. L., MEHRA, R., PARTHASARATHY, S., QUAN, S. F., REDLINE, S., STROHL, K. P., DAVIDSON WARD, S. L. & TANGREDI, M. M. 2012. 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*, 8, 597-619.
- BJORDAL, K., DE GRAEFF, A., FAYERS, P. M., HAMMERLID, E., VAN POTTELSBERGHE, C., CURRAN, D., AHLNER-ELMQVIST, M., MAHER, E. J., MEYZA, J. W., BRÉDART, A., SÖDERHOLM, A. L., ARRARAS, J. J., FEINE, J. S., ABENDSTEIN, H., MORTON, R. P., PIGNON, T., HUGUENIN, P., BOTTOMLY, A. & KAASA, S. 2000. A 12 country field study of the EORTC QLQ-C30 (version 3.0) and the head and neck cancer specific module (EORTC QLQ-H&N35) in head and neck patients. EORTC Quality of Life Group. *Eur J Cancer*, 36, 1796-807.
- BRAY, F., FERLAY, J., SOERJOMATARAM, I., SIEGEL, R. L., TORRE, L. A. & JEMAL, A. 2018. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*, 68, 394-424.
- BUYSSE, D. J., REYNOLDS, C. F., 3RD, MONK, T. H., BERMAN, S. R. & KUPFER, D. J. 1989. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*, 28, 193-213.
- CAPLES, S. M., GAMI, A. S. & SOMERS, V. K. 2005. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med*, 142, 187-97.
- CHAUKAR, D. A., WALVEKAR, R. R., DAS, A. K., DESHPANDE, M. S., PAI, P. S., CHATURVEDI, P., KAKADE, A. & D'CRUZ, A. K. 2009. Quality of life in head and neck cancer survivors: a cross-sectional survey. *Am J Otolaryngol*, 30, 176-80.

- DE GRAEFF, A., DE LEEUW, J. R., ROS, W. J., HORDIJK, G. J., BLIJHAM, G. H. & WINNUBST, J. A. 2000. Pretreatment factors predicting quality of life after treatment for head and neck cancer. *Head Neck*, 22, 398-407.
- DE MARTEL, C., PLUMMER, M., VIGNAT, J. & FRANCESCHI, S. 2017. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer*, 141, 664-670.
- DEDHIA, R. C., ROSEN, C. A. & SOOSE, R. J. 2014. What is the role of the larynx in adult obstructive sleep apnea? *Laryngoscope*, 124, 1029-34.
- DGSM, D. G. F. S. U. S. 2017a. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen Kapitel „Insomnie bei Erwachsenen“, Update 2016 [Internet].
- DGSM, D. G. F. S. U. S. 2017b. S3 Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung Kapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen“ [Internet].
- DINESCU, F. V., ȚIPLE, C., CHIRILĂ, M., MUREȘAN, R., DRUGAN, T. & COSGAREA, M. 2016. Evaluation of health-related quality of life with EORTC QLQ-C30 and QLQ-H&N35 in Romanian laryngeal cancer patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 273, 2735-40.
- DOESCHER, J., VEIT, J. A. & HOFFMANN, T. K. 2017. [The 8th edition of the AJCC Cancer Staging Manual : Updates in otorhinolaryngology, head and neck surgery]. *Hno*, 65, 956-961.
- DOLAN, R. W., VAUGHAN, C. W. & FULEIHAN, N. 1998. Symptoms in early head and neck cancer: an inadequate indicator. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 119, 463-7.
- DU, E., MAZUL, A. L., FARQUHAR, D., BRENNAN, P., ANANTHARAMAN, D., ABEDI-ARDEKANI, B., WEISSLER, M. C., HAYES, D. N., OLSHAN, A. F. & ZEVALLOS, J. P. 2019. Long-term Survival in Head and Neck Cancer: Impact of Site, Stage, Smoking, and Human Papillomavirus Status. *Laryngoscope*, 129, 2506-2513.
- DUFFY, S. A., RONIS, D. L., VALENSTEIN, M., FOWLER, K. E., LAMBERT, M. T., BISHOP, C. & TERRELL, J. E. 2007. Depressive symptoms, smoking, drinking, and quality of life among head and neck cancer patients. *Psychosomatics*, 48, 142-8.
- 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.
- FAKHRY, C., WESTRA, W. H., LI, S., CMELAK, A., RIDGE, J. A., PINTO, H., FORASTIERE, A. & GILLISON, M. L. 2008. Improved survival of patients with human papillomavirus-positive head and neck squamous cell carcinoma in a prospective clinical trial. *J Natl Cancer Inst*, 100, 261-9.
- FAYERS, P., AARONSON, N., BJORDAL, K., GROENVOLD, M., CURRAN, D. & BOTTOMLEY, A. 2001. EORTC QLQ-C30 Scoring Manual.
- 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.
- FRIEDMAN, M., TANYERI, H., LA ROSA, M., LANDSBERG, R., VAIDYANATHAN, K., PIERI, S. & CALDARELLI, D. 1999. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*, 109, 1901-7.
- 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.
- GILAT, H., SHPITZER, T., GUTTMAN, D., SOUDRY, E., FEINMESSER, R. & BACHAR, G. 2013. Obstructive sleep apnea after radial forearm free flap reconstruction of the oral tongue. *Laryngoscope*, 123, 3223-6.
- HAGEN, C., PATEL, A. & MCCALL, W. V. 2009. Prevalence of insomnia symptoms in sleep laboratory patients with and without sleep apnea. *Psychiatry Res*, 170, 276-7.
- HAMMERLID, E. & TAFT, C. 2001. Health-related quality of life in long-term head and neck cancer survivors: a comparison with general population norms. *Br J Cancer*, 84, 149-56.
- 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.

- HINZ, A., SINGER, S. & BRÄHLER, E. 2014. 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*, 53, 958-65.
- HIROTSU, C., HABA-RUBIO, J., TOGEIRO, S. M., MARQUES-VIDAL, P., DRAGER, L. F., VOLLENWEIDER, P., WAEBER, G., BITTENCOURT, L., TUFIK, S. & HEINZER, R. 2018. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study. *Eur Respir J*, 52.
- HLA, K. M., YOUNG, T., FINN, L., PEPPARD, P. E., SZKLO-COXE, M. & STUBBS, M. 2008. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*, 31, 795-800.
- HLA, K. M., YOUNG, T., HAGEN, E. W., STEIN, J. H., FINN, L. A., NIETO, F. J. & PEPPARD, P. E. 2015. Coronary heart disease incidence in sleep disordered breathing: the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*, 38, 677-84.
- HUNYOR, I. & COOK, K. M. 2018. Models of intermittent hypoxia and obstructive sleep apnea: molecular pathways and their contribution to cancer. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, 315, R669-r687.
- HUPPERTZ, T., HORSTMANN, V., SCHARNOW, C., RUCKES, C., BAHR, K., MATTHIAS, C. & GOUVERIS, H. 2021. OSA in patients with head and neck cancer is associated with cancer size and oncologic outcome. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 278, 2485-2491.
- 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.
- IARC 2007. Human papillomaviruses. *IARC Monogr Eval Carcinog Risks Hum*, 90, 1-636.
- JOHNS, M. W. *About the ESS* [Online]. Available: <https://epworthsleepinessscale.com/about-the-ess/>.
- JOHNS, M. W. 1991. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*, 14, 540-5.
- JOOSTEN, S. A., O'DRISCOLL, D. M., BERGER, P. J. & HAMILTON, G. S. 2014. Supine position related obstructive sleep apnea in adults: pathogenesis and treatment. *Sleep Med Rev*, 18, 7-17.
- KROLL, T., STRECKBEIN, P., SHARMA, S. J., WITTEKINDT, C. & KLUßMANN, J. P. 2015. [Panendoscopy]. *Laryngorhinootologie*, 94, 434-5.
- KUSHIDA, C. A., LITTNER, M. R., HIRSHKOWITZ, M., MORGENTHALER, T. I., ALESSI, C. A., BAILEY, D., BOEHLECKE, B., BROWN, T. M., COLEMAN, J., JR., FRIEDMAN, L., KAPEN, S., KAPUR, V. K., KRAMER, M., LEE-CHIONG, T., OWENS, J., PANCER, J. P., SWICK, T. J. & WISE, M. S. 2006. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*, 29, 375-80.
- LI, N., OTOMARU, T. & TANIGUCHI, H. 2017. Sleep quality in long-term survivors of head and neck cancer: preliminary findings. *Support Care Cancer*, 25, 3741-3748.
- LIU, C., KANG, W., ZHANG, S., QIAO, X., YANG, X., ZHOU, Z. & LU, H. 2020. Mandibular Advancement Devices Prevent the Adverse Cardiac Effects of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS). *Sci Rep*, 10, 3394.
- 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.
- LÖWENSTEIN/MEDICAL 2018. MINISCREEN PLUS Das smarte Polygraphiesystem. Bad Ems, Germany: Löwenstein Medical.
- MARUR, S. & FORASTIERE, A. A. 2016. Head and Neck Squamous Cell Carcinoma: Update on Epidemiology, Diagnosis, and Treatment. *Mayo Clin Proc*, 91, 386-96.
- MORIN, C. M., BELLEVILLE, G., BÉLANGER, L. & IVERS, H. 2011. The Insomnia Severity Index: psychometric indicators to detect insomnia cases and evaluate treatment response. *Sleep*, 34, 601-8.
- MORRISON, D. L., LAUNOIS, S. H., ISONO, S., FEROA, T. R., WHITELAW, W. A. & REMMERS, J. E. 1993. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 148, 606-11.

- 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.
- NISHIYAMA, T., MIZUNO, T., KOJIMA, M., SUZUKI, S., KITAJIMA, T., ANDO, K. B., KURIYAMA, S. & NAKAYAMA, M. 2014. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med*, 15, 422-9.
- OVERGAARD, J. 2011. Hypoxic modification of radiotherapy in squamous cell carcinoma of the head and neck--a systematic review and meta-analysis. *Radiother Oncol*, 100, 22-32.
- 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, P. E., YOUNG, T., PALTA, M. & SKATRUD, J. 2000. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*, 342, 1378-84.
- PICCIN, O., SORRENTI, G. & MILANO, F. 2016. Two Cases of Severe Obstructive Sleep Apnea Induced by Neck Radiotherapy Treated with an Oral Device. *J Maxillofac Oral Surg*, 15, 400-403.
- PÖSCHL, G. & SEITZ, H. K. 2004. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol*, 39, 155-65.
- QIAN, W., HAIGHT, J., POON, I., ENEPEKIDES, D. & HIGGINS, K. M. 2010. Sleep apnea in patients with oral cavity and oropharyngeal cancer after surgery and chemoradiation therapy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 143, 248-52.
- RAND. *36-Item Short Form Survey (SF-36) Scoring Instructions* [Online]. RAND Health Care. Available: https://www.rand.org/health-care/surveys_tools/mos/36-item-short-form/scoring.html [18.04.2021].
- RIGONI, L., BRUHN, R. F., DE CICCO, R., KANDA, J. L. & MATOS, L. L. 2016. Quality of life impairment in patients with head and neck cancer and their caregivers: a comparative study. *Braz J Otorhinolaryngol*, 82, 680-686.
- ROSEN, I. M., KIRSCH, D. B., CHERVIN, R. D., CARDEN, K. A., RAMAR, K., AURORA, R. N., KRISTO, D. A., MALHOTRA, R. K., MARTIN, J. L., OLSON, E. J., ROSEN, C. L. & ROWLEY, J. A. 2017. Clinical Use of a Home Sleep Apnea Test: An American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 13, 1205-1207.
- RUSSI, E. G., CORVÒ, R., MERLOTTI, A., ALTERIO, D., FRANCO, P., PERGOLIZZI, S., DE SANCTIS, V., RUO REDDA, M. G., RICARDI, U., PAIAR, F., BONOMO, P., MERLANO, M. C., ZURLO, V., CHIESA, F., SANGUINETI, G. & BERNIER, J. 2012. Swallowing dysfunction in head and neck cancer patients treated by radiotherapy: review and recommendations of the supportive task group of the Italian Association of Radiation Oncology. *Cancer Treat Rev*, 38, 1033-49.
- SANTOSO, A. M. M., JANSEN, F., DE VRIES, R., LEEMANS, C. R., VAN STRATEN, A. & VERDONCK-DE LEEUW, I. M. 2019. Prevalence of sleep disturbances among head and neck cancer patients: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*, 47, 62-73.
- SANTOSO, A. M. M., JANSEN, F., LISSEBERG-WITTE, B. I., BAATENBURG DE JONG, R. J., LANGENDIJK, J. A., LEEMANS, C. R., SMIT, J. H., TAKES, R. P., TERHAARD, C. H. J., VAN STRATEN, A. & VERDONCK-DE LEEUW, I. M. 2021. Sleep quality trajectories from head and neck cancer diagnosis to six months after treatment. *Oral Oncol*, 115, 105211.
- SCHÜTZ, F. 2008. Fatigue – ein unterschätztes Symptom bei Krebs. *Der Gynäkologe*, 41, 603-606.
- SCHWARTING, S., HUEBERS, U., HEISE, M., SCHLIEPER, J. & HAUSCHILD, A. 2007. Position paper on the use of mandibular advancement devices in adults with sleep-related breathing disorders. A position paper of the German Society of Dental Sleep Medicine (Deutsche Gesellschaft Zahnärztliche Schlafmedizin, DGZS). *Sleep Breath*, 11, 125-6.
- SENARATNA, C. V., PERRET, J. L., LODGE, C. J., LOWE, A. J., CAMPBELL, B. E., MATHESON, M. C., HAMILTON, G. S. & DHARMAGE, S. C. 2017. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev*, 34, 70-81.

- SIEGEL, R. L., MILLER, K. D., FUCHS, H. E. & JEMAL, A. 2021. Cancer Statistics, 2021. *CA Cancer J Clin*, 71, 7-33.
- SILVA, G. E., VANA, K. D., GOODWIN, J. L., SHERRILL, D. L. & QUAN, S. F. 2011. Identification of patients with sleep disordered breathing: comparing the four-variable screening tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *J Clin Sleep Med*, 7, 467-72.
- 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.
- STUCK, B. A., ARZT, M., FIETZE, I., GALETKE, W., HEIN, H., HEISER, C., HERKENRATH, S. D., HOF AUER, B., MAURER, J. T. & MAYER, G. 2020. Teil-Aktualisierung S3-Leitlinie Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen. *Somnologie*, 24, 176-208.
- SUNDARAM, S., BRIDGMAN, S. A., LIM, J. & LASSERSON, T. J. 2005. Surgery for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*, Cd001004.
- TORRE, L. A., BRAY, F., SIEGEL, R. L., FERLAY, J., LORTET-TIEULENT, J. & JEMAL, A. 2015. Global cancer statistics, 2012. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 65, 87-108.
- WARE, J. E., JR. & SHERBOURNE, C. D. 1992. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*, 30, 473-83.
- WEAVER, T. E. & GRUNSTEIN, R. R. 2008. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, 5, 173-8.
- WHO, W. H. O. 2000. Obesity: preventing and managing the global epidemic.
- WILD, C., WEIDERPASS, E. & STEWART, B. 2020. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. *World Cancer Reports. Lyon: International Agency for Research on Cancer.*
- WITTEKIND, C. 2020. *TNM Klassifikation maligner Tumoren: Korrigierter Nachdruck 2020 mit allen Ergänzungen der UICC aus den Jahren 2017 bis 2019*, Wiley-VCH.
- YOUNG, T., FINN, L., PEPPARD, P. E., SZKLO-COXE, M., AUSTIN, D., NIETO, F. J., STUBBS, R. & HLA, K. M. 2008. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*, 31, 1071-8.
- YOUNG, T., PEPPARD, P. E. & GOTTLIEB, D. J. 2002. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 165, 1217-39.
- ZHENG, Z., HU, S. & CHERNOBILSKY, B. 2017. Hypoglossal Nerve Upper Airway Stimulator Implantation after Radiotherapy for Head and Neck Malignancy. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 157, 160-161.
- ZHOU, J. & JOLLY, S. 2015. Obstructive sleep apnea and fatigue in head and neck cancer patients. *Am J Clin Oncol*, 38, 411-4.

8. Danksagung

Mein Dank gilt xxxxxxxxxx und xxxxxxxxxx für die Überlassung des Promotionsthemas und der Möglichkeit, an der Hals-, Nasen-, Ohrenklinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz promoviert zu werden. Nur durch ihre fachliche Unterstützung, konstruktive Kritik, den kollegialen Austausch und ihr stetiges Engagement konnte diese Arbeit realisiert werden. Zusätzlich bedanke ich mich herzlich dafür, dass sie meinen fachlichen Horizont im Gebiet der Hals-, Nasen- und Ohrenheilkunde erweitert haben und mir als Zahnärztin die Schnittstellen zur Zahnheilkunde aufgezeigt haben.

Zusätzlich bedanke ich mich bei xxxxxxxxxx für seine Gutachtertätigkeit.

Außerdem danke ich xxxxxxxxxx für seine statistische Beratung am IMBEI in Mainz.

Zu guter Letzt danke ich meiner Familie und meinem Partner für die ständige Unterstützung sowohl im Studium als auch bei meiner Dissertation.

9. Lebenslauf