

Aus der Hals-Nasen-Ohren Klinik
der Medizinischen Fakultät Mannheim
(Direktorin: Prof. Dr. med. Nicole Rotter)

**Der Einfluss der obstruktiven Schlafapnoe
auf das vestibuläre System**

Inauguraldissertation
zur Erlangung des medizinischen Doktorgrades
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Miriam Dietz
aus
Speyer
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd
Referent: Prof. Dr. med. J. Ulrich Sommer

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	5
1 EINLEITUNG	7
1.1 Theorie und Thematik	9
1.1.1 Die obstruktive Schlafapnoe (OSA)	9
1.1.2 Das vestibuläre System	16
1.2 Fragestellung und Ziele der Dissertation	25
2 MATERIAL UND METHODEN	27
2.1 Studiendesign und -verlauf	27
2.2 Patienten	27
2.3 Untersuchungen und Messmethoden	28
2.3.1 Die Polysomnografie (PSG)	28
2.3.2 Der Videokopfimpulstest (VKIT)	29
2.3.3 Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP)	31
2.4 Statistische Auswertung und Datenverwaltung	33
3 ERGEBNISSE	35
3.1 Deskriptive Daten des Patientenkollektivs	35
3.1.1 Altersstruktur, Geschlecht und Begleiterkrankungen	35
3.1.2 BMI	36
3.2 Daten der Polysomnografie	37
3.2.1 Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	37
3.2.2 Sauerstoffsättigung und Oxygen-Desaturation-Index (ODI)	41
3.3 Befunde des Videokopfimpulstests (VKIT)	43
3.4 Befunde der vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP)	45
3.5 Der VKIT und die VEMP im Vergleich	48
3.6 Bezug der vestibulären Testungen zur PSG	49

4 DISKUSSION	59
4.1 Befunde	60
4.1.1 Deskriptive Daten und Akuität	60
4.1.2 Testbezogene Parameter und Ergebnisse des VKIT	63
4.1.3 Testbezogene Parameter und Ergebnisse der VEMP-Messung	65
4.1.4 Die Auswirkungen der OSA auf den Vestibularapparat	70
4.1.5 Limitationen und methodische Einschränkungen	79
4.1.6 Fazit und Ausblick	81
5 ZUSAMMENFASSUNG	83
LITERATURVERZEICHNIS	85
6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS	103
7 TABELLARISCHER ANHANG	104
8 LEBENS LAUF	105
9 DANKSAGUNG	106

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index [durchschnittliche Anzahl pro Stunde Schlaf]
BAEP	brainstem auditory evoked potential
BCV	bone-conducted vibration
BERA	brainstem evoked response audiometry
BiPAP	bilevel positive airway pressure
CPAP	continuous positive airway pressure
cVEMP	cervikale vestibulär evozierte myogene Potentiale
DHI	Dizziness Handicap Inventory
EEG	Elektroenzephalografie
EKG	Elektrokardiografie
EMG	Elektromyografie
EOG	Elektrookulografie
ESS	Epworth Sleepiness Scale, deutsch: Epworth- Test zur Tagesschläfrigkeit
hVOR	horizontaler vestibulookulärer Reflex
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
KHK	koronare Herzkrankheit
KIT	Kopfimpulstest
LVEF	linksventrikuläre Ejektionsfraktion
ms	Millisekunden
nHL	normal hearing level
ODI	oxygen desaturation index [durchschnittliche Anzahl pro Stunde Schlaf]
OSA	obstruktive Schlafapnoe
oVEMP	okuläre vestibulär evozierte myogene Potentiale
PAP	positive airway pressure
PSG	Polysomnografie
REM	rapid eye movement
SBAS	schlafbezogene Atmungsstörungen
SpO2	pulsoxymetrisch gemessene Sauerstoffsättigung
SVE	Schlafvideoendoskopie
TST	total sleep time
VEMP	vestibulär evozierte myogene Potentiale

Abkürzungsverzeichnis

VKIT.....	Videokopfimpulstest
VOR.....	vestibulookulärer Reflex

1 EINLEITUNG

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist mit einer Prävalenz von 6–13 % bei Erwachsenen eine häufige Schlafstörung. (Peppard et al., 2013) In den vergangenen 20 Jahren konnte ein Anstieg der Prävalenz um 14–55 % beobachtet werden. (Mayer et al., 2017) Ebenso stellen periphere vestibuläre Störungen (z. B. Morbus Menière, benigner paroxysmaler Schwindel, vestibuläre Neuritis und andere) in den Industriestaaten ein häufiges Problem dar, wobei eine Zunahme dieser Erkrankungen im Alter festgestellt werden konnte. (Hulse et al., 2019)

Die OSA charakterisiert sich durch eine Obstruktion oder Okklusion der oberen Atemwege während des Schlafens bei erhaltenem Atemantrieb und –bewegungen. Die nächtlichen Apnoe- und Hypopnoephasen führen zu einer Verringerung der Tiefschlafphasen und des REM- (rapid eye movement) Schlafs und zu vermehrten Weckreaktionen, sogenannte Arousals. Dadurch wird der Schlaf nicht mehr als erholsam empfunden. Viele klinische Symptome am Tag wie Hypersomnie (Tages schläfrigkeit), Konzentrationsstörungen und affektive Störungen sind die Folge und führen zu einer starken Einschränkung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität der Betroffenen.

Seit Mitte der 1980er Jahre wurde die OSA als Risikofaktor für kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Störungen oder auch Diabetes erkannt. (Ip et al., 2002; Lavie, 2015; Lavie et al., 1995; Mayer et al., 2017) An der Pathogenese einiger mit der OSA assoziierter Erkrankungen sind höchstwahrscheinlich die nächtlichen Sauerstoffent-sättigungen und Reoxygenierungen, welche aus der Atmungsstörung resultieren, beteiligt. Diese bewirken eine Aktivierung der entzündlichen Kaskade, oxidativen Stress, eine vaskuläre, endotheliale Dysfunktion und eine Aktivierung des vegetativen Nervensystems. (Budhiraja et al., 2007; Gozal and Kheirandish-Gozal, 2008) Ebenso werden die Vasa nervorum durch eine insuffiziente Oxygenierung geschädigt, ein neuronaler Verlust im zentralen und peripheren Nervensystem ist die Folge, der sich auf verschiedene physiologische Reflexkreise auswirken kann. (Zhang et al., 2010) Zunächst können akute Hypoxämien durch verschiedene Mechanismen ausgeglichen werden. Besteht die Hypoxämie jedoch über längere Zeit, wird eine Neuropathie getriggert. (Fanfulla et al., 2008)

Nächtliche Hypoxien können sich darüber hinaus auch auf weitere sensorische Rezeptoren auswirken. So können sie z. B. eine Schädigung peripherer oder zentraler vestibulärer Nervenfasernbahnen verursachen und möglicherweise die vestibulären Rezeptoren (Bogengänge sowie Maculaorgane) selbst oder ihre nachgeschalteten vestibulären Reflexkreise beeinflussen und unter Umständen verschiedene Schwindelsyndrome auslösen. In einer neueren Studie wurde von einer möglichen Verbindung zwischen Tagesschläfrigkeit, Schlafapnoe und idiopathischem Schwindel berichtet. (Sowerby et al., 2010)

Um die vestibuläre Funktion rezeptorspezifisch zu testen, kann eine Messung der vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP) oder der Videokopfpulstest (VKIT) durchgeführt werden.

Die VEMP-Untersuchung wurde erstmals 1992 von Colebatch und Halmagyi beschrieben und stellt eine günstige, effektive und komfortable Möglichkeit zur Überprüfung der Otolithenorgane dar. So können die peripheren Rezeptorfunktionen, afferente Nervenbahnen, Vestibulariskerne im Hirnstamm und Motoneurone des Rückenmarks überprüft werden, indem muskuläre, biphasische Potentiale abgeleitet werden. (Colebatch and Halmagyi, 1992) Über die cervikalen VEMP (cVEMP) kann, ausgelöst durch einen akustischen oder Knochenleitungsstimulus, der vestibulocollische Reflex durch Ableitung von cervikalen Muskelpotentialen geprüft werden, über die okulären VEMP (oVEMP) können Reflexantworten des vestibulookulären Reflexes in Form von Änderungen von Augenmuskelpotentialen gemessen werden. Einigen Studien zufolge wirken sich unter anderem ein Diabetes, eine vestibuläre Neuritis, eine Multiple Sklerose, ein Morbus Behçet oder auch Hirnstammläsionen auf die cVEMP-Antwortrate aus. (Bayir et al., 2012; Eleftheriadou et al., 2009; Güven et al., 2014; Ward et al., 2015b) Als pathologisch wird eine interaurale Asymmetrie mit verlängerten Latenzen oder sogar ein kompletter Verlust der Reflexantwort auf den auditiven Stimulus gewertet. Ebenso wird die maximale Auslenkung der Amplitude beschrieben.

Der VKIT ist ein etabliertes Verfahren, um klinische vestibuläre Störungen anhand eines physiologischen Reizes zu erfassen. Er ist eine Erweiterung des klinischen Kopfimpulstests (KIT), welcher nach seinen Erstbeschreibern auch als Halmagyi-Curthoys-Test oder nur Halmagyi-Test bezeichnet wird. (Halmagyi and Curthoys, 1988) Durch eine seitliche, schnelle Kopfrotation in der Horizontalebene kann der horizontale vestibulookuläre Reflex seitengetreunt überprüft werden. Auch eine Testung der anterioren und posterioren Bogengänge ist mit diesem Verfahren möglich. Mittels der Weiterentwicklung zum Videokopfimpulstest können Kopf- bzw. Augenbewegungen quantitativ und objektivierend analysiert werden. Störungen auf Ebene der Bogengänge oder ihren afferenten Bahnen stellen sich im VKIT als Sakkaden oder einem verminderten Gain (Verhältnis von Augen- zu Kopfbewegungen) dar. (Walther et al., 2012)

Inzwischen sind die Auswirkungen der OSA und der damit einhergehenden Sauerstoffentsättigungen auf die Hörschnecke gut untersucht. Auch Casale et al. bestätigten anhand höherer Reintonaudiogramme, geringerer otoakustischer Emissionen und verlängerter Latenzen in der Hirnstammaudiometrie (BERA, brainstem evoked response audiometry), dass eine schwere OSA einen Risikofaktor für cochleäre Störungen darstellen könnte. (Casale et al., 2012)

Die vestibulären Funktionen wurden bisher dahingehend evaluiert, dass bei schwerer OSA eine verminderte cVEMP-Antwortrate im Gegensatz zu gesunden Probanden nachgewiesen werden konnte. (Mutlu et al., 2015) In einer neueren Studie von Ulusoy et al. wurden c- und oVEMP bei OSA-Patienten durchgeführt. Es wird vermutet, dass sich chronisch intermittierende Hypoxien auf den Hirnstamm und das Vestibularsystem negativ auswirken. (Ulusoy et al., 2019) Aber auch der VKIT fand in neueren Studien seine Anwendung, sodass diese Hypothesen bestärkt werden konnten. (Micarelli et al., 2017) Im Gegensatz dazu zeigte sich nach einer zwölfmonatigen CPAP-Therapie keine Verbesserung des Gains, aber wiederum besserten sich schwindelbedingte Beschwerden. (Alessandrini et al., 2019) Zudem war im Vergleich moderater-schwerer OSA mit milder OSA der Score im DHI-Fragebogen (Dizziness Handicap Inventory), welcher Auslöser und Folgen von Schwindel und Gleichge-

wichtsstörungen erfasst, signifikant höher. (Jacobson and Newman, 1990; Kayabasi et al., 2015) Auch durch die Videonystagmografie konnte die Annahme bestätigt werden, dass bei einer moderat-schweren im Vergleich zu einer milden OSA vermehrt vestibulären Störungen, wie ein Nystagmus oder eine Bogengangstendenz, auftreten. (Kayabasi et al., 2015) Gallina et al. führten in einer prospektiven Studie bei OSA- und Kontrollpatienten unter anderem eine BERA, eine kalorische Prüfung und weitere okulomotorische Tests, aber keinen VKIT durch. Bei OSA-Patienten zeigte sich im Vergleich zu gesunden Probanden eine vestibuläre Hyporeflexie in der kalorischen Testung sowie verlängerte Latenzen in der BERA und der Untersuchung von sakkadischen Augenbewegungen. (Gallina et al., 2010)

Zielsetzung der vorliegenden Arbeit war es nun, eine rezeptorspezifische Testung der Vestibularorgane mittels Videokopfimpulstest *und* VEMP-Untersuchung bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe durchzuführen, um festzustellen, ob sich die Erkrankung negativ auf den Vestibularapparat, periphere und zentrale Nervenbahnen und den Hirnstamm auswirkt.

1.1 Theorie und Thematik

1.1.1 Die obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Definition und Klassifikation

Grundsätzlich muss die obstruktive Schlafapnoe des Erwachsenen von der des Kindes unterschieden werden. Im Folgenden wird auf die OSA des Erwachsenen näher eingegangen.

Um die OSA zu klassifizieren, wurde ein Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) festgelegt, welcher die durchschnittliche Anzahl von Apnoe- und Hypopnoe-Episoden pro Stunde Schlaf definiert. Die Diagnose einer OSA erfordert einen $AHI \geq 15$. Alternativ gilt auch ein $AHI \geq 5$ als pathologisch, wenn er mit bestimmten Folgesymptomen (z. B. Tagesschläfrigkeit, nicht erholsamer Schlaf, nächtliches Erwachen mit Atemnot, lautes Schnarchen, beobachtetes Sistieren der Atmung im Schlaf) oder auch Störungen kardiovaskulärer, metabolischer oder psychiatrischer Art einhergeht. Durch die Obstruktion der Atemwege sistiert (Apnoe) oder reduziert sich (Hypopnoe) der Atemfluss. In der Regel halten bei der OSA die Apnoe-/Hypopnoephasen länger als 10 Sekunden an. Die Hypopnoe-Episoden sind durch eine Atemfluss-Reduktion um mehr als die Hälfte charakterisiert. Zusätzlich wird ein Sauerstoffsättigungsabfall von mehr als 3 % und/oder eine hierdurch hervorgerufene Weckreaktion (Arousal) gefordert, die auf die Hypopnoe folgen. (American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2014; Rasche et al., 2016; Sateia, 2014)

Ein OSA-Syndrom wird bei einem $AHI \geq 15$ und < 30 als mittelgradig und ab einem $AHI \geq 30$ als schwergradig eingestuft. Ist der $AHI \geq 5$ und < 15 , so wird die OSA als „mild“ bezeichnet. (American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2014)

Derzeit können 80 verschiedene Schlafstörungen unterschieden werden. Die AASM veröffentlichte 2014 die 3. Version der International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3) und teilte dahingehend die Untergruppe der schlafbezogenen Atmungsstö-

rungen in folgende 5 diagnostische Kategorien ein in denen 18 Krankheitsbilder beschrieben werden (American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2014):

- Obstruktive Schlafapnoe
- Zentrale Schlafapnoesyndrome
- Schlafbezogene Hypoventilationen
- Schlafbezogene Hypoxie
- Isolierte Symptome und Normvarianten

Die SBAS kann durch pathologische Mechanismen auf zentraler oder pulmonaler Ebene, wie Störungen des Atemantriebes oder des Gasaustausches, durch eine Obstruktion der Atemwege sowie eine insuffiziente Atemmuskulatur entstehen. (American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2014; Rasche et al., 2016)

Epidemiologie

Vor einigen Jahren konnte die Prävalenz für eine moderate-schwere OSA (AHI ≥ 15) auf ca. 13 % bei Männern und auf ca. 6 % bei Frauen zwischen 30 und 70 Jahren geschätzt werden. (Peppard et al., 2013) Insgesamt sind Männer häufiger als Frauen betroffen. (Dancey et al., 2003; Peppard et al., 2013; Young et al., 2002) Ebenso zeigt sich ein Anstieg der Prävalenz mit zunehmendem Alter und Körpergewicht.

Nach einer Schlaflaborstudie aus Wisconsin (USA) konnte somit bei 35,9 % der adipösen Männer (BMI > 40) zwischen 30 und 49 Jahren einen AHI > 15 bei gleichzeitig auftretender Tagesschläfrigkeit (ESS-Score > 10 , Epworth Sleepiness Scale) festgestellt werden. Im Vergleich wurde bei nur 1,6 % der Männer mit einem BMI zwischen 25 und 29,9 eine OSA festgestellt. (Peppard et al., 2013; Young et al., 1993)

Ebenso wurde angenommen, dass 14 % der Männer und 5 % der Frauen einen AHI ≥ 5 und Symptome von Tagesschläfrigkeit haben. Darüber hinaus konnte durch einen Vergleich der Daten von 1988-1994 und 2007-2010 der Wisconsin-Studie ein relativer Anstieg der Prävalenz je nach Altersgruppe, Geschlecht und Schweregrad der SBAS zwischen 14 und 55 % vermutet werden. (Peppard et al., 2013; Young et al., 1993)

Pathogenese und Pathophysiologie

Es können eine Vielzahl von Risikofaktoren für die OSA beschrieben werden: Alter, BMI, männliches Geschlecht sowie anatomische Besonderheiten im Rachenraum. Hierzu zählen knöcherne Abnormalitäten im kraniofazialen Bereich (z. B. Mikro- oder Retrognathie) und Veränderungen des Weichteilgewebes (z. B. Makroglossie, Tonsillenhyperplasie). Weitere prädisponierende Faktoren sind Rauchen, erhöhter Alkohol-/Sedativakonsum und Erkrankungen wie Rheuma, Hypothyreose und Akromegalie. (Mayer et al., 2017; McNicholas, 2008; Young et al., 2002)

Die Entstehung der OSA ist multifaktoriell. Auslöser ist letztlich eine Entspannung der ringförmigen Schlundmuskulatur im Schlaf mit folgendem Unterdruck im Nasen-/Rachenraum bei Inspiration. Die oberen Atemwege kollabieren und es resultiert eine

Obstruktion, die den Atemfluss behindert und eine erhöhte Atemarbeit erfordert. (Abbildung 1)

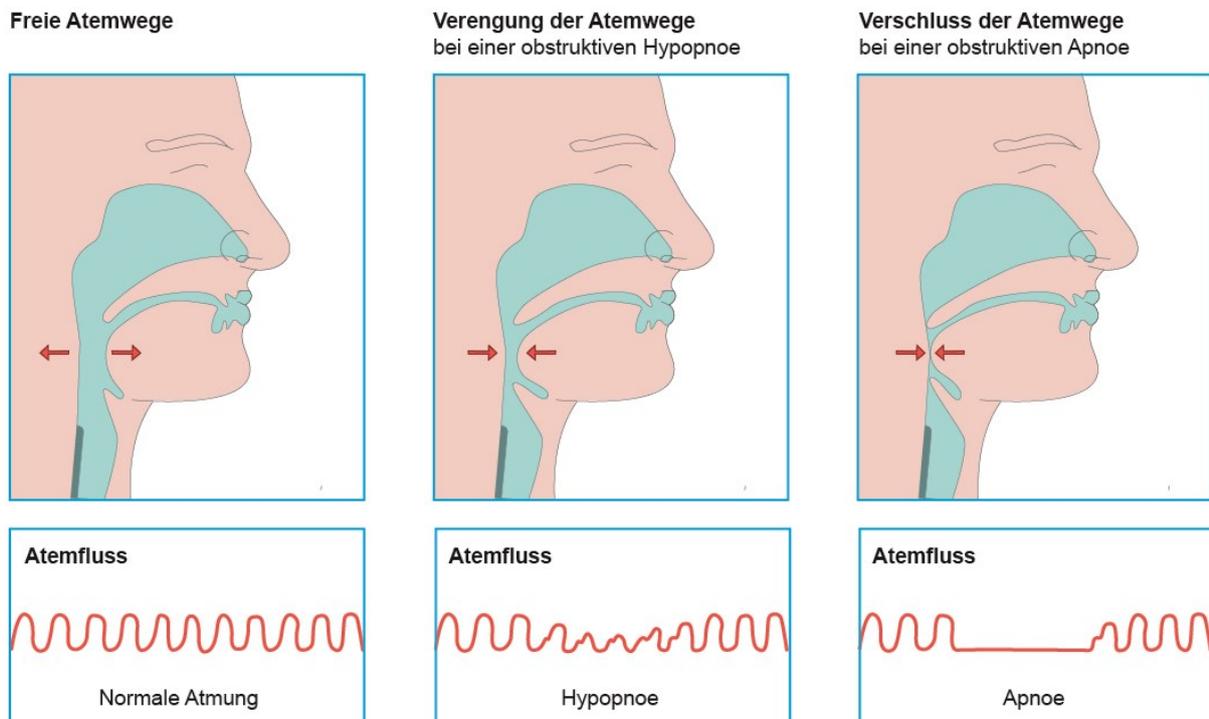


Abbildung 1: Pathophysiologie der Obstruktion der oberen Atemwege bei der OSA.
Quelle: mod. nach (Universitätsklinikum Ulm, 2019)

Die direkten Folgen sind eine Veränderung der Blutgase (Hypoxämie und Hyperkapnie). Um dem entgegenzuwirken kommt es anschließend zu einer Weckreaktion des Körpers („Arousal“). Der Muskeltonus der Dilatatoren erhöht sich, sodass der Atemfluss gesteigert werden kann. Es folgt eine Hyperventilationsphase mit Anstieg der Herzfrequenz und Sauerstoffsättigung. Die ständigen Arousals führen zu einer Schlaffragmentation. Tiefschlaf- und REM-Phasen werden seltener erreicht und wirken sich erheblich auf Schlafqualität und die Erholbarkeit des Schlags aus.

Die nächtlichen Schwankungen der Sauerstoffsättigung führen zu einer Aktivierung entzündlicher Prozesse, oxidativem Stress und einer endothelialen Dysfunktion. Diese sind wiederum mit kardiovaskulären, kardiopulmonalen und hormonellen Veränderungen verknüpft. (Rasche et al., 2016)

Symptome und Folgen

Hauptsächlich geht die OSA mit einem lauten, nächtlichen Schnarchen, unterbrochen durch Apnoephasen, und einer erheblichen Tagesschläfrigkeit einher. Die Tagesschläfrigkeit ist ein sehr häufiges, jedoch relativ unspezifisches Symptom der OSA und kann unabhängig von der Schlafdauer auftreten. In der „Sleep Heart

Health“-Studie litten 21 % der Patienten mit einem AHI > 5 an einer exzessiven Tagesschläfrigkeit (definiert als Epworth Sleepiness Score ≥ 11) und 35% der Patienten mit einem AHI ≥ 30 . (Gottlieb et al., 1999)

Die erhöhte Einschlafneigung am Tag verursacht Konzentrations- und Antriebsstörungen und wirkt sich negativ auf Stimmung und Lebensqualität aus. Nächtliches Erwachen, Nykturie, vermehrter Nachtschweiß, morgendliche bzw. nächtliche Kopfschmerzen, Libidoverlust und Potenzstörungen treten mit erhöhter Wahrscheinlichkeit auf. Auch psychische Störungen wie Depressionen werden vermehrt von OSA-Patienten berichtet. Der Pathophysiologie der OSA entsprechend führt eine Erhöhung des Sympathikotonus am Tag und bei Nacht zu proatherogenen Effekten. Die OSA gilt daher als kardio- und cerebrovaskulärer Risikofaktor und steht im kausalen Zusammenhang zur arteriellen Hypertonie, koronaren Herzkrankheit (KHK), Apoplex und pulmonaler Hypertonie. Aber auch Erkrankungen wie Herzrhythmusstörungen und Diabetes sind mögliche Folgen dieser Atmungsstörung. (Ip et al., 2002; Lavie, 2015; Lavie et al., 1995; Mayer et al., 2017; McNicholas, 2008; Ward et al., 2015b)

Klinisch fassbare funktionelle Defizite des Gleichgewichtsorgans konnten in Studien anhand des „Dizziness Handicap Inventory“(DHI)-Fragebogens erfasst werden: Patienten mit einer moderaten-schweren OSA zeigten im Vergleich zu einer milden OSA vermehrt Schwindel- und Gleichgewichtsstörungen. (Jacobson and Newman, 1990; Kayabasi et al., 2015) Ebenso konnte eine vermehrte Tagesschläfrigkeit und ein idiopathischer Schwindel mit der OSA in Zusammenhang gebracht werden. (Sowerby et al., 2010)

Diagnostik

Zur klinischen Diagnostik sollte zunächst richtungsweisend eine ausführliche Anamnese erhoben werden, die fremdanamnestisch mit Befragung des Bettpartners und durch standardisierte Fragebögen (Epworth Sleepiness Scale, ESS) oder Protokolle ergänzt werden kann. Durch eine klinische Untersuchung und eine sich eventuell anschließenden Endoskopie oder auch Funktionstests können Strukturen beurteilt werden, die den Atemfluss behindern. Je nach Anamnese, Symptomen und klinischem Befund muss unter Umständen individuell eine erweiterte Diagnostik (z. B. Kephalometrie, Röntgen-Thorax) durchgeführt werden.

Besteht weiterhin der Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung, sollte eine objektivierende, schlafmedizinische Untersuchung durchgeführt werden. Dies ist in der Regel eine Polygrafie, durch die kardiorespiratorische Parameter ambulant, also im häuslichen Umfeld des Patienten, erhoben werden können. Anhand des Verlaufs der Sauerstoffsättigung kann zwischen obstruktiver Apnoe und Hypoventilation unterschieden werden. Da in diesem Verfahren keine Schlafparameter mittels eines Elektroenzephalogramms erhoben werden, kann nicht festgestellt werden ob und wie lange der Patient geschlafen hat. Die Polygrafie findet vor allem in der Früherkennung der SBAS und der Verlaufskontrolle bei CPAP (continuous positive airway pressure) - Beatmung Anwendung. (Kesper et al., 2016)

Falls eine hohe Prättestwahrscheinlichkeit für eine obstruktive Schlafapnoe (Tages-schläfrigkeit und Atempausen und Schnarchen) besteht und organische bzw. psychische Erkrankungen ausgeschlossen wurden, kann eine Polygrafie zur Diagnostik der OSA ausreichend sein. Jedoch ist bei Verdacht der Ausschluss einer OSA mit einer Polygrafie nicht ausreichend. Bei einer niedrigen Prättestwahrscheinlichkeit wird die PSG zur Differentialdiagnostik empfohlen. (Mayer et al., 2017) Bei der PSG werden neben Atmungs- auch Schlafparameter abgeleitet werden. Sie gilt als recht aufwendiges Verfahren, das meist stationär in schlafmedizinischen Zentren durchgeführt wird und durch die AASM weltweit standardisiert ist. (Berry et al., 2012a; Kushida et al., 2008) Nach einer Studie von Tami et al. liegt die Prävalenz der OSA bei Patienten, die primär wegen Schnarchen eine Polysomnografie (PSG) erhalten bei ca. 72%. (Tami et al., 1998)

Bei der PSG werden Biosignale simultan über Messelektroden, Raummikrofon und Videokamera aufgezeichnet und anhand von Algorithmen automatisch ausgewertet und parallel dazu manuell kontrolliert. Dabei können Schlaf, Atmung, Bewegung und Kreislauf beurteilt werden. Auffälligkeiten im Schlaf werden anhand von EEG (Elektroencephalografie; 6 Ableitungen; F3, F4, C3, C4, O1, O2), EOG (Elektrookulografie; 2 Ableitungen, rechts und links) und EMG (Elektromyografie; 2 Ableitungen am Kinn) eruiert und durch Registrierung von Atembewegungen des Thorax bzw. des Abdomens, des Atemflusses, der Schnarchgeräusche und der Oxymetrie ergänzt. Die Herz-Kreislauffunktion wird über EKG und Sauerstoffsättigung überwacht. Bewegungsstörungen können durch EMG-Ableitungen an den Beinen und eine Videoaufzeichnung erkannt werden.

Folglich erhält man Informationen über die Abfolge der Schlafstadien, Weckreaktionen (Arousals) und Apnoe-/Hypopnoephasen. Werden diese Ereignisse in Bezug zu anderen erhobenen Parametern gestellt, kann unter anderem zwischen obstruktiver, zentraler oder gemischter Apnoe bzw. Hypopnoe unterschieden werden. Fakultativ kann die Messung über eine Ösophagussonde ergänzt werden. (Kesper et al., 2016)

Bei besonderer Fragestellung kann die Untersuchung durch eine medikamentös induzierte Schlafendoskopie (MISE) ergänzt werden. Diese ermöglicht eine Untersuchung der relevanten pharyngealen und laryngealen Bereiche, sodass eine Lokalisierung von Obstruktionen und eine Analyse von Schnarchgeräuschen möglich sind. Hiermit können spezifischere Aussagen über die Anwendung bestimmter Therapiemethoden getroffen werden.

Behandlungsmethoden

In der Behandlung der SBAS können konservative, apparative und operative Verfahren unterschieden werden, welche bi- oder multimodal kombiniert werden können. Die Auswahl des Verfahrens richtet sich dabei sowohl nach dem AHI, und damit der Schwere der OSA, als auch nach dem klinischen Befund und der Symptomatik, speziell der Hypersomnie.

Wichtige Einflussfaktoren auf die Wirksamkeit einer Therapiemethode stellen die Compliance des Patienten sowie die Schwere der Erkrankung dar.

1. Konservative Therapie

Bestimmte Verhaltensweisen und Lebensgewohnheiten nehmen Einfluss auf die OSA. Durch eine Gewichtsreduktion zur Minimierung des parapharyngealen Fettgewebes, eine Einschränkung des Alkohol- oder Nikotinkonsums oder das Weglassen von Medikamenten, welche das Schlafmuster stören, können bei milder Schlafapnoe die Symptome reduziert werden. Die „Schlafhygiene“ (z. B. Konditionierung der Schlafposition, letzte Mahlzeit vor 20 Uhr, regelmäßiges Zubettgehen, Entspannung vor dem Schlafengehen) kann ebenfalls günstige Auswirkungen haben. Bei moderat übergewichtigen Männern kann eine Reduktion des Gewichts um 10 - 15 % eine Senkung des AHI um bis zu 50 % bewirken. (Young et al., 2002)

Zu den konservativen Behandlungsmethoden zählen auch prothetische Maßnahmen wie Schienen und Tuben, welche die Atemwege offenhalten sollen. Die Wirksamkeit nasaler, interner Dilatatoren zur Offenhaltung des Vestibulum nasi oder auch Nasenpflaster sind jedoch nicht wissenschaftlich belegt und können demnach für die Therapie der OSA nicht empfohlen werden. (Verse et al., 2016) Eine weitere Option stellen Unterkieferprotrusionsschienen dar, welche bevorzugt bei leichter bis mittelgradiger OSA Anwendung finden und hierbei in ihrer Effektivität der CPAP-Beatmung gleich zu setzen sind bei subjektiv höherer Compliance. (Kushida et al., 2006; Li et al., 2013)

Zur Empfehlung einer Pharmakotherapie bei OSA besteht eine unzureichende Evidenz, auch wenn Kurzzeiteffekte in einigen Studien bei Behandlung mit Physostigmin, Mirtazipin und Fluticason nachgewiesen werden können. (Clarenbach et al., 2008; Smith et al., 2006)

2. Apparative Therapie

Die Behandlung der OSA kann mit nicht-invasiven Beatmungsverfahren erfolgen. Hierbei stellt die nasale kontinuierliche Beatmung im PAP-Modus (CPAP) den Goldstandard dar. Durch eine Erhöhung des intrapharyngealen Drucks (positive airway pressure, PAP) soll eine Obstruktion der Atemwege verhindert und dabei die respiratorischen Ereignisse reduziert werden. (Sanders et al., 2008)

Dabei hängt die Wirksamkeit der nächtlichen CPAP-Beatmung in Bezug auf Tages-schläfrigkeit, Lebensqualität und kardiovaskulären Ereignissen von der Dauer der Anwendung dieser pro Nacht ab. (Mayer et al., 2017; Weaver and Grunstein, 2008) Weiterhin werden kardiale Arrhythmien und die linksventrikuläre Ejektionsfraktion (LVEF) positiv beeinflusst und Marker für oxidativen Stress und Entzündungen gesenkt. (Sanders et al., 2008)

Die Einstellung einer Beatmungstherapie erfolgt überwacht im Schlaflabor unter polysomnographischer Kontrolle. Dabei sollte ein AHI < 5 und eine Sauerstoffsättigung > 90 % / h während des NREM- und des REM-Schlafs angestrebt werden bzw. der AHI um 75 % reduziert werden. (Mayer et al., 2017)

Unterschieden werden können Masken, welche nur die Nase bedecken, von denen, welche zusätzlich eine Beatmung über den Mund gewähren (Fullface-Maske).

Als gleichwertige Alternative zu CPAP werden moderne Geräte angeboten, die je nach Bedarf im Schlafverlauf den Atemdruck anpassen können (Auto-CPAP) und demnach besser toleriert werden. Bei BiPAP-Geräten (bilevel positive airway pressure) werden Inspiration und Expiration getrennt reguliert. Als Indikationen gelten Hypopnoen unter CPAP-Beatmung oder sehr hohe CPAP-Drücke.

Häufig wird eine Beatmungstherapie nur von Patienten mit einem großem Leidensdruck akzeptiert. Dabei wirken sich vor allem die Schwere der Erkrankung, die Tagesschläfrigkeit und die regelmäßige Therapieanwendung in den ersten Wochen auf die Compliance aus, sowie folglich die Verbesserung der Symptome. (Weaver and Grunstein, 2008)

In einer Studie von McArdle et al. wurde eine Langzeitcompliance von 70% angegeben. (McArdle et al., 1999)

3. Operative Therapie

Wenn konservative oder apparative Therapiemethoden versagen oder nicht toleriert werden, kann insbesondere bei anatomischen Abnormalitäten eine operative Therapie im Bereich der oberen Atemwege in Erwägung gezogen werden.

Die operativen Verfahren können in invasive und minimalinvasive Methoden unterschieden werden und als primäre, sekundäre oder adjuvante Therapieverfahren indiziert sein. Als minimalinvasiv kann ein Eingriff im ambulanten Setting in lokaler Anästhesie mit einer geringen perioperativen Morbidität und Komplikationsrate bezeichnet werden. Hierzu zählen die Weichgaumenimplantate und die interstitielle Radiofrequenztherapie. (Verse et al., 2016)

Nach Empfehlung von Sher et al. (Sher et al., 1996) wird die Wirksamkeit der chirurgischen Intervention im Folgenden als AHI-Reduktion um mehr als 50 % in Bezug auf den Ausgangswert und einem festen AHI unter 20 definiert. Falls vor Therapiebeginn ebenfalls erhoben, kann die Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale, ESS) Hinweise auf den Therapieerfolg geben.

Mit steigendem Ausgangs-AHI und demnach schwerer OSA, als auch mit höheren BMI-Werten sinkt die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen chirurgischen Therapie.

Milde und mittelschwere OSA (AHI bis 30) erlauben eine primäre chirurgische Therapie. Oberhalb eines AHI-Wertes von 30 besteht nur eine sekundäre OP-Indikation nach CPAP-Behandlung oder eine adjuvante zu deren Optimierung. Kann hierbei durch Intoleranz oder Ablehnung von Seiten des Patienten keine CPAP-Therapie durchgeführt werden, stellt die Multilevelchirurgie ein Therapiekonzept dar, welches eine Erfolgsrate von über 50 % aufweist. (Verse et al., 2016; Verse et al., 2008)

Nach Feststellung des Obstruktionsortes, beispielsweise durch eine diagnostische Schlafvideoendoskopie, kann eine Erweiterung der Atemwege durch operative Eingriffe an der Nase, den Tonsillen, am weichen Gaumen, am Zungengrund, am Kiefer und am Hyoid zu einer Besserung der Symptomatik führen. Hier sind unter anderem

eine Tonsillektomie mit Uvulopalatopharyngoplastik (TE-UPPP) (Sommer et al., 2016), eine Maxilla-Mandibuläre-Osteotomie oder auch die Implantation neuer Hilfsmittel wie Nervus-Hypoglossus-Stimulators zu nennen. (Eastwood et al., 2020; Kezirian and Goldberg, 2006; Strollo et al., 2014) Als Ultima Ratio bei lebensbedrohlicher OSA kann eine Tracheotomie durchgeführt werden.

Durch die sich daraus ergebende Verbesserung der Luftpassage und die Senkung des Widerstandes, wird ebenso eine Reduktion der Druckwerte bei gleichzeitiger CPAP-Therapie bewirkt. Dies verbessert zudem die Compliance des Patienten.

Von der OSA des Erwachsenen muss die des Kindes unterschieden werden. Bei Kindern mit OSA zählen zu den gängigsten und effektivsten Interventionsmöglichkeiten Eingriffe an Adenoiden und Gaumentonsillen. Hierbei kann bei 95 % der Kinder eine Adenotonsillektomie (ATE) zu einer Heilung führen. (Verse et al., 2008)

1.1.2 Das vestibuläre System

Ein anatomischer Überblick

Das Gleichgewichtsorgan des Menschen, der sog. Vestibularapparat, befindet sich im Innenohr in der Felsenbeinpyramide und setzt sich aus den beiden Maculaorganen von Sacculus und Utriculus sowie den drei Bogengängen zusammen. Die Bogengänge stehen senkrecht aufeinander. Jede Seite besitzt einen horizontalen (seitlichen) sowie einen anterioren und posterioren Bogengang. Die Macula sacculi liegt vertikal in der Vorderwand des Sacculus, die Macula utriculi hingegen horizontal auf dem Boden des Utriculus. (Abbildung 2A)

Die Bogengänge enthalten kleine Areale, die der Sinneswahrnehmung von Drehbeschleunigungen in ihrer Ebene dienen. Diese Sinnesfelder befinden sich in den Ampullen, einer Erweiterung des Bogengangs, und heißen Cristae ampullares. Hier befinden sich auch die Haarzellen, die Sinneszellen des Gleichgewichtsorgans, die mit ihren apikalen Zilien in die gallertige Masse der Cupula ragen. Bei Bewegung der Bogengänge bleibt die Endolymphe aufgrund ihrer Trägheit zunächst stehen, wohingegen sich der knöcherne Teil mit den Sinneszellen bewegt. Folglich wird die Cupula entgegen der Drehrichtung ausgelenkt und Haarzellen mechanisch gereizt (Transformation des Reizes). (Schünke et al., 2006) (Abbildung 2B)

Durch orthogonale Lage von Sacculus und Utriculus zueinander und die multidirektionale Ausrichtung ihrer Sinneszellen wird eine Transduktion linearer Beschleunigungen in allen 3 Ebenen des Raumes ermöglicht. (Helling and Clarke, 2007) Der Sacculus dient dabei in erster Linie der Wahrnehmung vertikaler, der Utriculus der Wahrnehmung horizontaler Beschleunigungsreize. Dabei findet eine Reizwahrnehmung über die Fortsätze der Haarzellen, die Zilien, statt. Diese ragen in eine gallertige Masse, in die kleine Calcitkristalle eingelagert sind, die sogenannten Otolithen. Durch ihre Massenträgheit kommt es bei Beschleunigungen zur Verschiebung zwischen Sinnesepithel und Otolithenmembran, was zur Scherbewegung der Stereozilien führt und einen Nervenimpuls auslöst. (Schünke et al., 2006)(Abbildung 2C)

Werden die kürzeren Stereozilien zum Kinozilium ausgelenkt, so depolarisiert die Sinneszelle und die Impulsfrequenz steigt an. Bei Ablenkung vom Kinozilium weg hyperpolarisiert die Zelle (Hemmung). Über Fasern, welche zum Vestibulärnerv ziehen, wird die Information über Richtung und Ausmaß der Lageveränderung an das Zentralnervensystem weitergeleitet. (Schünke et al., 2006) (Abbildung 2D)

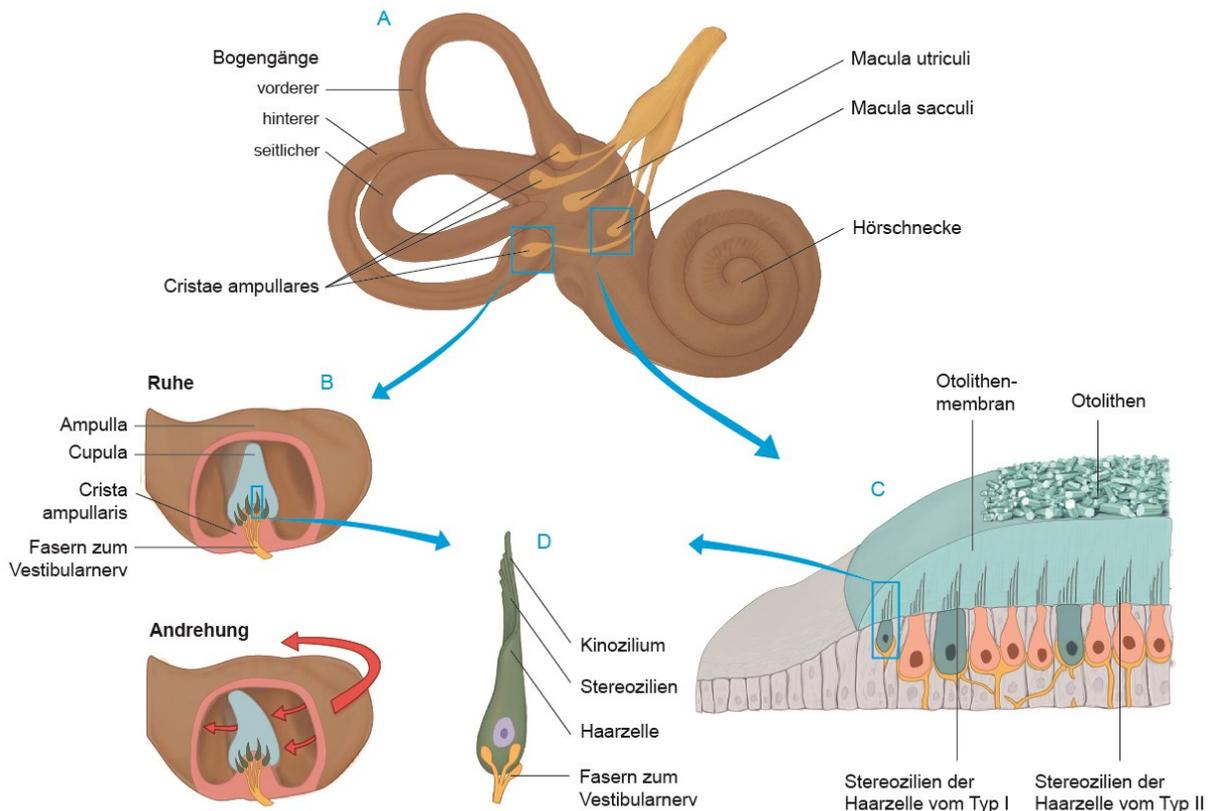


Abbildung 2: Aufbau und Funktionsweise des Vestibularapparates.

Quelle: mod. nach (Schünke et al., 2006)

A) Schema des Innenohrs. Das Innenohr setzt sich aus dem Hör- und Gleichgewichtsorgan zusammen. Das Gleichgewichtsorgan besteht aus den drei Bogengängen sowie einem Sacculus und einem Utriculus. Die Sinnesorgane in den Bogengängen (Cristae ampullares) reagieren auf Drehbeschleunigungen, die Maculaorgane von Sacculus und Utriculus (Macula sacculi und Macula utriculi) auf vertikale bzw. horizontale Linearbeschleunigungen.

B) Aufbau und Funktionsweise von Bogengangs-Ampulle und Crista ampullaris. Bei einer Drehbewegung des Kopfes in der Ebene des jeweiligen Bogengangs wird die Cupula aufgrund der Trägheit der Endolymphe ausgelenkt. Dies führt zu einer Ablenkung der Stereozilien der Haarzellen, die sonst im Ruhezustand gerade ausgerichtet sind. Werden die Stereozilien in Richtung Kinozilium ausgerichtet, depolarisiert die Sinneszelle (Reizung), bei Ablenkung vom Kinozilium weg, hyperpolarisiert sie (Hemmung).

C) Aufbau der Maculaorgane (= Macula sacculi und utriculi). Diese besteht aus einem Sinnesepithel mit Haarzellen vom Typ I und II, die apikal zahlreiche Zilien tragen und in die aufgelagerte gallertige Masse, die Otolithenmembran, hineinreichen. In die Gallertmasse sind zusätzlich Calciumcarbonatkristalle, die Otolithen, eingebettet, die die Bewegungen der Endolymphe auf die Sinneshärchen überträgt. Ähnlich wie bei den Haarzellen der Crista ampullaris erfolgt auch hier die Reizumwandlung durch eine Ausrichtung der Stereozilien zum Kinozilium hin bzw. von ihm weg.

D) Aufbau einer Haarzelle. Die Haarzellen tragen an ihrem apikalen Pol jeweils ein langes Kinozilium und viele kürzere Stereozilien. Je nach Ausrichtung der Stereozilien erfolgt hier eine Aktivierung der afferenten Nervenfasern (Depolarisation) oder eine Hemmung (Hyperpolarisation).

Die mit Bogengangsrezeptoren und Sacculus bzw. Utriculus aufgenommenen Informationen werden nach zentral zunächst in das Ganglion vestibulare geleitet. Das Ganglion vestibulare besteht aus bipolaren Neuronen und setzt sich aus einem oberen (Pars superior) und einem unteren Teil (Pars inferior) zusammen. Der Pars superior erhält Informationen vom vorderen und seitlichen Bogengang und von der Macula utriculi, die über den Nervus vestibularis superior geleitet werden. Die bipolaren Neurone des inferioren Teils des Ganglions schicken ihre Fortsätze zum hinteren Bogengang. Die Reizweiterleitung aus der Macula sacculi erfolgt sowohl in den inferioren als auch in den superioren Anteil des Ganglions. Sie wird dabei hauptsächlich vom N. vestibularis inferior innerviert, erhält aber auch Fasern aus dem N. vestibularis superior, welche in der Literatur als Voit's-Nerv bezeichnet werden. Es muss jedoch beachtet werden, dass anatomische Variationen vorliegen können und eine Innervation auch zum größten Teil über den N. vestibularis superior erfolgen kann. (Bergström, 1973a; Lindeman, 2013)

Über zentrale Fortsätze der bipolaren Neurone, die Radix vestibularis, werden alle elektrischen Impulse des Vestibularapparates zum Hirnstamm geleitet. Diese vereint sich makroanatomisch, jedoch nicht funktionell mit der Radix cochlearis des Gehörorgans zu einem gemeinsamen Nervenstamm und zieht im Nervus vestibulocochlearis zum Hirnstamm.

In den vier Hirnnervenkernen, dem Nucleus vestibularis superior, inferior, medialis und lateralis, findet eine Integration der verschiedenen vestibulären Information von rechter und linker Seite über Kommissurenfasern sowie mit anderen afferenten Informationen des visuellen Systems, der Propriozeptoren und der Somatosensoren statt.

Die arterielle Versorgung des gesamten Labyrinths erfolgt über die Arteria labyrinthi, einem Ast der A. cerebelli inferior anterior (AICA). Gelegentlich entspringt sie direkt aus der A. basilaris. Zusammen mit dem Nervus vestibulocochlearis dringt die A. labyrinthi in den Meatus acusticus internus ein und teilt sich wie auch der Nervus vestibularis in mehrere Äste, die A. vestibularis anterior und die A. vestibulocochlearis. Aus der letztgenannten entspringt die A. vestibularis posterior. Dabei ist zu beachten, dass die Arterien in ihrem Verlauf zur Bildung verschiedenartiger Varianten neigen. (Hansen, 1969)

Grundlagen der vestibulären Reflexe

1. Der vestibulospinale Reflex (VSR)

Bei Reizung des Vestibularorgans kann ein Reflexbogen ausgelöst werden, auf den eine Kontraktion des Musculus sternocleidomastoideus folgt. Dieser Reflex geht vorwiegend aus einer Stimulation des Sacculus hervor, welcher in bestimmten Frequenzbereichen empfindlich für Töne ist und mechanisch erregt wird. (Todd et al., 2000) Die Erregung führt zu einer myogenen, cervikalen Antwort, weshalb man auch von einem sogenannten „sacculocollischen Reflex“ spricht. Über bilateral verlaufende Nervenfasern des Tractus vestibulospinalis medialis und den Nervus accessorius erfolgt eine monosynaptische Verschaltung mit Motoneuronen des M. sternocleido-

mastoideus. Dies führt zu einer ipsilateralen Inhibition und nachfolgenden Exzitation. Dieses biphasische Potential kann anhand der cVEMP-Messung objektiviert werden.

2. Der vestibulookuläre Reflex (VOR)

Auf okulärer Ebene sind für einen funktionierenden Gleichgewichtssinn vier Systeme, die sich gegenseitig ergänzen, von Bedeutung: Das sakkadische, das Blickfolge- und das Vergenzsystem sowie der vestibulookuläre Reflex (VOR). Durch eine Integration ihrer Informationen wird möglich, dass auch bei einer äußeren Reizung der Bogengänge (z. B. durch Erschütterungen) ein stabiles Bild auf der Retina abgebildet werden kann. (Walther et al., 2012)

Besonders bei klinischen Gleichgewichtsuntersuchungen spielt der VOR eine wichtige Rolle. Die Funktion des Gleichgewichtsorganes besteht unter anderem darin, reflektorische Blickbewegungen (Nystagmen) mittels des vestibulookulären Reflexes (VOR) auszulösen, um das Blickfeld zu stabilisieren und somit ein stationäres Ziel bei Eigenbewegungen des Kopfes zu fixieren. Dabei können Drehbewegungen um jede erdenkliche Achse (angular, AVOR) die Bogengänge, sowie lineare Beschleunigungen (linear, LVOR) die Otolithenorgane reizen und den Reflexkreis auslösen. Beide Systeme interagieren und beeinflussen Blickstabilisierung sowie Körperhaltung. (Walther et al., 2012)

Beispielsweise wird bei Rechtsdrehung des Kopfes in der horizontalen Ebene vor allem der rechte, horizontale (laterale) Bogengang stimuliert. Aufgrund der Massenträgheit und der folglich nach kontralateral, strömenden Endolymphe, wird die rechte Kupula utriculopetal, also zum Utriculus hin, ausgelenkt. Es kommt zu einer Depolarisation auf der ipsilateralen Seite (Aktivierung). Auf der linken Seite wird die Kupula utriculofugal (vom Utriculus weg) ausgelenkt. Der spiegelbildlich angeordnete linke Bogengang reagiert ausgehend von seiner Ruheaktivität daher mit einer Erniedrigung der neuronalen Entladungsrate durch Hyperpolarisation. Der vestibuläre Reiz wird anschließend über den Nervus vestibularis superior nach zentral weitergeleitet. Die nachgeschalteten Vestibulariskerne werden rechtsseitig aktiviert und linksseitig gehemmt. Das Zusammenwirken der beiden Bogengänge, und demnach die Aktivierung des einen und die Hemmung des anderen, dient der Kontrasterhöhung des Reizes. Somit wird die Sensitivität für einen Reiz gesteigert und dieser kann besser wahrgenommen werden. (Schünke et al., 2006; Walther et al., 2012) (Abbildung 3)

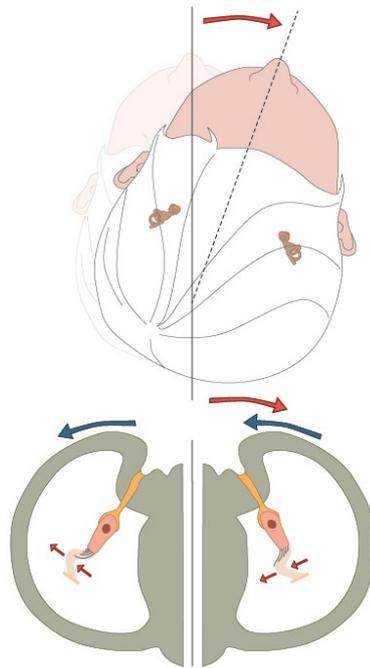


Abbildung 3: Stimulation der Bogengänge bei Drehbewegungen.

Quelle: mod. nach (Schünke et al., 2006)

Wird der Kopf nach rechts gedreht (roter Pfeil), so strömt die Endolymphe aufgrund der Massenträgheit innerhalb der Bogengänge nach links (blauer Pfeil). Dies führt zu einer Auslenkung der Cupula und der in sie hineinragenden Zilien. Rechts erfolgt die Auslenkung der Stereozilien zum Kinozilium hin, was zu einer Depolarisation der Haarzelle führt (Aktivierung). Auf der linken Seite scheren sich die Stereozilien hingegen vom Kinozilium weg und die Zelle hyperpolarisiert (Hemmung).

Um eine stabile visuelle Wahrnehmung zu gewährleisten, wird im Rahmen des VOR kompensatorisch eine horizontale Augenbewegung zur Gegenseite ausgelöst (hVOR). Dabei wird die Information von pseudobipolaren, afferenten Neuronen des Ganglion vestibulare, über Neurone im Nucleus vestibularis medialis, bis hin zu den efferenten Neuronen, in diesem Beispiel des linken Nucleus abducens und des rechten Nucleus oculomotorius, weitergeleitet. Folglich bleibt die Blickrichtung durch Abduktion des linken und Adduktion des rechten Auges erhalten. Diese Augenbewegung erfolgt somit entgegen der Drehrichtung des Kopfes und wird auch als langsame Komponente des Nystagmus beschrieben. Bei der schnellen, ruckartigen Komponente handelt es sich hingegen um eine Rückstellbewegung (Sakkade) zur Gegenseite, die aufgrund des begrenzten Bewegungsumfänge der beiden Augen entsteht. Definitionsgemäß gibt die schnelle Phase die Richtung des Nystagmus an. (Biesinger and Iro, 2007; Halmagyi et al., 2001; Szentagothai, 1950)

Apparative diagnostische Verfahren: VKIT und VEMP

Durch die Entwicklung neuer, sowie die Weiterentwicklung altbewährter diagnostischer Verfahren, ergibt sich in der Diagnostik vestibulärer Störungen ein Paradigmenwechsel. Moderne Testverfahren, wie der Videokopfimpulstest (VKIT) oder die cervikalen und okulären vestibulär evozierten myogenen Potentiale (cVEMP und oVEMP), ermöglichen eine objektive, quantitative, seitengetrennte, frequenz- und rezeptorspezifische Analyse der vestibulären Rezeptorfunktion und nachgeschalteter Reflexstrecken. (Walther, 2013)

Ein wesentlicher Aspekt des vestibulären Systems ist seine dynamische Bandbreite (i. d. R. zwischen 0 und 16 Hz). Je nach körperlicher Belastung wird es in einem bestimmten Frequenzbereich beansprucht. Stärkere Belastungen, sei es zum Beispiel durch Vibrationen oder Erschütterungen, produzieren höhere Frequenzen bis etwa 10 Hz. In der Schwindeldiagnostik stehen neben dem VKIT auch andere diagnostische Verfahren zur Verfügung, die Störungen in einem bestimmten Frequenzbereich detektieren können: Die kalorische Prüfung analysiert dabei einen niederfrequenten Arbeitsbereich ($< 0,01$ Hz), der KIT einen etwas höheren (5 - 7 Hz). Vestibuläre Reize mit einer Frequenz > 15 Hz werden bei der Untersuchung des „vibrationsinduzierten Nystagmus“ geprüft. Stärkere Beanspruchungen, wie die im Rahmen der Kopfdrehung beim KIT, werden durch den VOR realisiert, der durch seine kurze Latenzzeit (etwa 10 ms) eine Stabilisierung des visuellen Bildes gewährleistet. Das Frequenzspektrum des VOR liegt dabei etwa zwischen 1 und 16 Hz. (Halmagyi et al., 2001; Halmagyi and Curthoys, 1988; Hamann and Schuster, 1999; Walther, 2013; Walther et al., 2012) Daher spielt der klinische Befund bei der Auswahl des geeigneten diagnostischen Verfahrens eine wichtige Rolle.

Der Videokopfimpulstest als Erweiterung des KIT

Kann durch Störungen der Gleichgewichtsfunktion das Blickziel visuell nicht fixiert werden, so wird die Unschärfe und Verzerrung des Abbildes als „Schwindel“ interpretiert. Diagnostisch kann die regelrechte Funktion des Vestibularapparates durch den Kopfimpulstest (KIT) bzw. dessen Erweiterung den Videokopfimpulstest (VKIT) seitengetrennt geprüft werden und periphere von zentralen Störungen auf Ebene der drei Bogengänge differenziert werden. In dieser nach den Erstbeschreibern im Jahre 1988 auch als Halmagyi-Curthoys-Kopfimpulstest bezeichneten Messung kann somit die Funktion des horizontalen, vorderen und hinteren Bogengangs in den drei Hauptarbeitsebenen des VOR beurteilt werden. Störungen auf Ebene des Sacculus und Utriculus lassen sich mit dem KIT nicht erfassen. (Halmagyi et al., 2001; Halmagyi and Curthoys, 1988; Newman-Toker et al., 2008)

Der KIT ist für alle Altersgruppen geeignet und kann bettseitig durchgeführt werden. Patient und Untersucher sitzen sich gegenüber, der Untersucher umgreift den Kopf des Patienten im Okzipitalbereich und bewegt diesen abrupt sowie unregelmäßig in der Horizontalebene um 10-20 Grad nach rechts und links. Dabei werden Geschwindigkeiten über 150 Grad/s angestrebt, um eine Aktivierung des Blickfolgesystems zu vermeiden, welches auf langsamere Bewegungen (bis 50 Grad/s) anspricht. Bestimmte Bewegungsabfolgen sollten vermieden werden, um eine Antizipation der

Bewegung durch den Patienten und damit eine subjektive Beeinflussung des Ergebnisses auszuschließen. (Walther et al., 2012)

Während der Patient als statisches Blickziel z. B. die Nase des Untersuchers fixiert, beurteilt der Untersucher die Augenbewegungen. Im Normalfall führt die rasche Kopffrotation zur nahezu unverzögerten reflektorischen Augengegenbewegung (< 10 ms). Bei Störungen des VOR bewegen sich die Augen zunächst mit der Kopfbewegung mit, bis sie Korrekturbewegungen in Richtung des Blickziels ausführen, welche als Rückstellsakkaden (Catchup-Sakkaden) bezeichnet werden. Ab einer bestimmten Frequenz gelten diese als pathologisch (positiver KIT). Sie weisen meist auf eine periphere Störung hin und sind zur gesunden Seite gerichtet. Der KIT lässt vor allem eine Visualisierung von Sakkaden zu, die zeitlich nach der Kopf-Augen-Bewegung stattfinden (Overt-Sakkaden). Findet die Sakkade hingegen währenddessen statt, so ist diese vor allem durch den VKIT nachzuweisen (Covert-Sakkade). (Walther et al., 2012) Eine Covert-Sakkade kann im KIT jedoch demaskiert werden, wenn der Kopf um mehr als 30 Grad nach lateral rotiert wird. (Tjernstrom et al., 2012) (Abbildung 4)

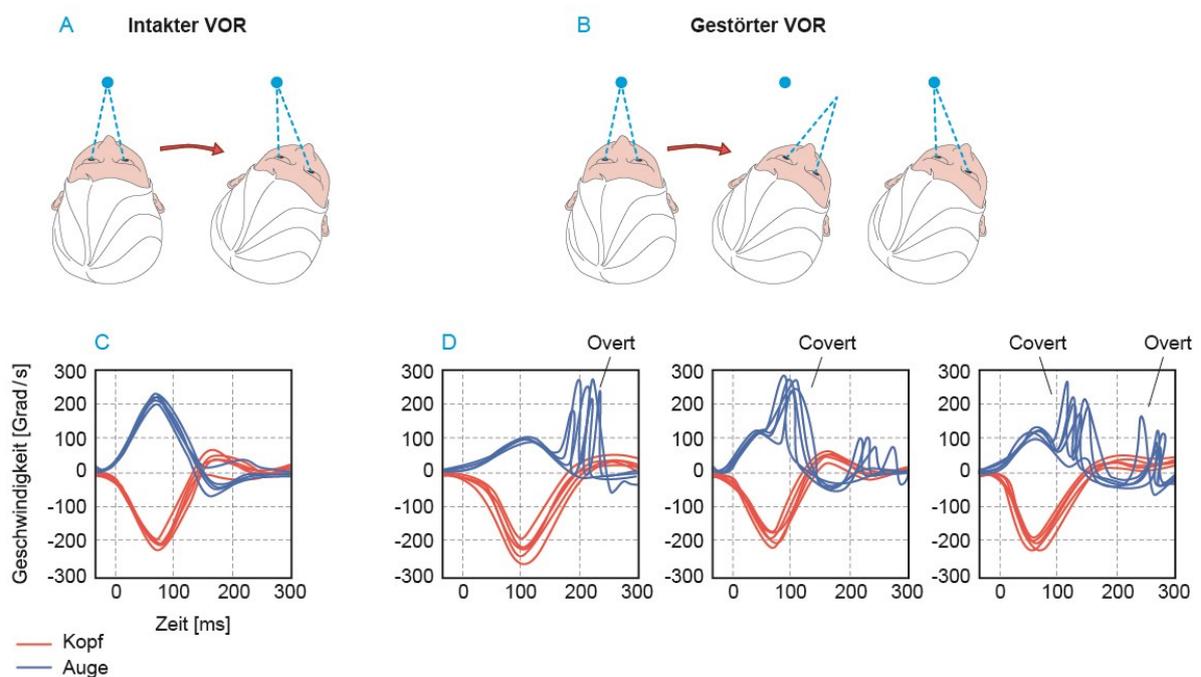


Abbildung 4: Der VKIT prüft die Funktion des VOR.

Quelle: mod. nach (Lehnen et al., 2013)

A) Der VOR ermöglicht eine stabile visuelle Wahrnehmung bei einer Kopffrotation (im Beispiel nach rechts) indem kompensatorisch die Augen zur entgegengesetzten Seite (hier nach links) bewegt werden. Somit bleibt der Blick auf dem Zielpunkt stabil.

B) Ist der VOR gestört, so bewegen sich die Augen zunächst mit dem Kopf, bis durch Rückstellsakkaden die Augen zum Zielpunkt zurückgeführt werden.

C) Durch den VKIT kann das Verhältnis von Kopf- und Augenbewegungen dargestellt werden, sodass sich bei intaktem VOR zwei spiegelbildliche Bewegungsprofile zeigen.

D) Kann die Augenbewegung die Kopffrotation nicht kompensieren werden Korrektursakkaden nötig. Treten diese nach dem Ende der Kopfbewegung auf, sind sie für den Untersucher beim KIT sichtbar und werden als Overt-Sakkaden bezeichnet. Findet die Sakkade während der Kopfbewegung statt, so ist sie nicht mit bloßem Auge zu erkennen (Covert-Sakkaden). Diese können nur durch den VKIT visualisiert werden.

Beim gesunden Patienten ist der VOR unauffällig, es finden sich keine reflektorischen Augenbewegungen und das Bild kann regelrecht fixiert werden. Besteht bei negativem KIT eine Schwindelsymptomatik, so ist eine zentrale Störung möglich und eine verdeckte pathologische Sakkade (Catchup-Covert-Sakkade) könnte vorliegen. (Walther et al., 2012) Bei peripheren Vestibulopathien treten in 15 % der Fälle solche verdeckten Sakkaden auf. (Blöadow et al., 2013b)

Der VKIT als neueres Diagnostikverfahren liefert eine objektivierende und quantitative Analyse. Kopf- und Augenbewegungen im Rahmen des KIT können im zeitlichen Verlauf verglichen und grafisch dargestellt werden.

Die Kopfbewegungen zu den beiden Seiten werden nacheinander, möglichst ruckartig und mit gleicher Geschwindigkeit (~ 100-200°/s) vom hinter dem Patienten stehenden Untersucher ausgeführt. Die Bewegung soll impulsartig von der Mittelstellung des Kopfes ausgehend erfolgen, während der Patient ein Blickziel in ca. 1 m Entfernung fixiert. Die Augenbewegungen werden über ein Videonystagmografie-System, bestehend aus einer feststehenden brillenähnlichen Messeinheit mit integrierter Infrarotkamera, einem Minigyroskop zur Messung von Kopfbewegungen sowie der Hard- und Software, aufgezeichnet. Auf dem Bildschirm des Computers können die Augen des Patienten schon während der Durchführung des Tests beobachtet werden und das Vorhandensein möglicherweise auftretender Sakkaden beurteilt werden.

Ist der Test pathologisch bei gleichzeitig bestehender akuter Drehschwindelsymptomatik, so ist eine periphere vestibuläre Störung sehr wahrscheinlich. Es besteht aber auch die Möglichkeit zur Differenzierung von peripheren (pathologischer VKIT) und zentralen (z. B. Hirnstamminfarkt, VKIT unauffällig) Störungen.

Die Leistung wird über das Verhältnis der Winkelgeschwindigkeiten (Ω) von Auge und Kopf, den sogenannten „Gain“ oder auch „Verstärkungsfaktor“, beschrieben. Es ermöglicht eine Quantifizierung des hVOR nach Folgender Formel:

$$\text{Gain}_{\text{VKIT}} = \Omega_{\text{Auge}} / \Omega_{\text{Kopf}}$$

Im Rahmen des hVOR wird ein Gain-Faktor zwischen 0,8 und 1 als normal angesehen. Liegt der Gain über 1, so kann dies u.a. für eine Störung der zentralen, modulierenden Systeme, wie z. B. im Kleinhirn der Nodus und Flocculus, sprechen. (Walther et al., 2012) Erhöhte Gain-Werte können auch bei zu niedrigen oder zu hohen Geschwindigkeiten der Impulse oder bei einem Fehlsitzen der Brille auftreten.

Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP)

Die erstmals im Jahre 1992 von Colebatch und Halmagyi beschriebenen VEMP sind heute zu einem wichtigen Bestandteil der neurootologischen Funktionsdiagnostik geworden. Die cVEMP ermöglichen dabei eine Funktionsbestimmung des Sacculus und seiner afferenten Nervenbahnen nach einer luftleitungsvermittelten (air-conducted sound, ACS), akustischen Stimulation, welche einen VSR mit kurzer Latenz auslöst. Die myogene Ableitung erfolgt dabei über den ipsilateralen Musculus

sternocleidomastoideus und kann mittels EMG dokumentiert werden. Hierbei wird eine Tonusänderung der Hals- und Augenmuskulatur über das detektierte, biphasische Muskelpotential objektiviert. (Colebatch and Halmagyi, 1992; Curthoys, 2010; Walther et al., 2010a, b)

Todd et al. konnten das Untersuchungsverfahren 2004 erweitern, sodass das Signal auch an extraokulären Augenmuskeln (M. rectus und obliquus superior) abgeleitet werden kann. (Chihara et al., 2009; Todd et al., 2004; Todd et al., 2007; Todd, 2010)

Eine Objektivierung vermuteter Störungen des Utriculus über diese ACS- (air-conducted sound) oder BCV- (bone-conducted vibration, Knochenleitungsstimulation) oVEMP wird jedoch kontrovers diskutiert und ist abhängig von der Integrität des Nervus vestibularis superior. Klinisch wird die okuläre Ableitung der evozierten Potentiale unter anderem zur Diagnostik einer Menière-Krankheit, einer Neuritis vestibularis und einer Dehiszenz des oberen Bogengangs eingesetzt. (Curthoys, 2010; Curthoys et al., 2011; Manzari et al., 2013; Rosengren et al., 2008; Todd et al., 2004)

Bei der cVEMP-Messung ist der Reiz inhibitorisch, sodass zunächst ein positives Potential mit kurzer Latenz und einem Maximum nach 13 ms („p13“) entsteht. Die folgende Exzitation des biphasischen, negativen Potentials erreicht nach 23 ms („n23“) ihr Maximum. Charakteristisch für die oVEMP-Reizung ist eine initiale Exzitation, die durch ein primär negatives Potential mit einem Maximum nach 10 ms („n10“) objektiviert wird. Danach entsteht ein positives Potential, welches nach 15 ms („p15“) seinen maximalen Ausschlag zeigt. Die Stimulation erfolgt zumeist anhand eines sinusoidalen Burstreizes (Reizrate ca. 4-7 ms) über Luftleitung (ACS) mit einer Lautstärke von 60-130 dB nHL und einer Frequenz von 100 bis 4000 Hz. (Rosengren et al., 2010; Walther et al., 2011) Die optimale Stimulusfrequenz liegt zwischen 500 und 1000 Hz, da hierbei die größte Reaktionsamplitude ausgelöst wird. (Murofushi et al., 1999; Welgampola and Colebatch, 2001a) Ebenso ist die Reizung über einen Click-Ton über Luftleitung (ACS) oder durch einen über den Knochen geleiteten Stimulus („bone-conducted vibration“, BCV) möglich.

Die Amplitude der positiv-negativ-Antwort ist dabei stark von der Lautstärke des akustischen Signals und der Vorspannung der jeweiligen Muskulatur abhängig. (Lee Lim et al., 1995) Zudem kann durch erhebliche interindividuelle Unterschiede kein absoluter Wert der Amplitudengröße für eine regelrechte Rezeptorfunktion festgelegt werden, sodass die Werte mit der kontralateralen Seite verglichen werden sollten. (Welgampola and Colebatch, 2005)

Auch das Alter des Patienten ist für die Auswertung von Bedeutung: Über dem 60. Lebensjahr ergibt sich eine geringere Amplitude, eine höhere Reflexschwelle und höhere Latenzzeiten, sowie eine größere Asymmetrie im Seitenvergleich. Dementsprechend müssen Referenzbereiche für die spezifische Lebensdekade beachtet werden. Die Schwelle des akustischen Signals steigt von 85 dB im 30. Jahrzehnt auf 96 dB im 80. und 90. Jahrzehnt an. (Welgampola and Colebatch, 2001b) Bei den über Sechzigjährigen mit Vertigo können Click-VEMP fehlen, sodass ab diesem Altersgrad der Test mit Vorsicht zu interpretieren ist. (Welgampola and Colebatch, 2005)

Für die cVEMP-Messung stellt sich die Platzierung der Ableitelektrode am mittleren Drittel des Musculus sternocleidomastoideus als am Sensitivsten heraus. (Sheykholeslami et al., 2001) Beim Blick in vertikaler Richtung nach oben, kann die Kontraktion des M. obliquus inferior durch eine Elektrode im Bereich der Margo infra-orbitalis registriert werden. Die oVEMP-Amplitude bei Luftleitungsreizung ist bei dieser Positionierung am größten. (Govender et al., 2009)

Bei der Bewertung pathologischer Befunde sollte beachtet werden, dass bei der VEMP-Ableitung die gesamte Reflexstrecke auf neurogener und myogener Ebene analysiert wird. Dabei wird die Symmetrie der VEMP, genauer gesagt die interauralen Latenzzeitdifferenzen und Amplitudenverhältnisse, beurteilt. Aus einer verlängerten Latenz kann zumeist auf eine neurogene Läsion als Auslöser geschlossen werden. Eine Verminderung der Amplitude lässt eine periphere (Maculaorgane), zentrale oder kombinierte Störung vermuten. (Rosengren et al., 2010; Walther et al., 2010b; Welgampola and Colebatch, 2005)

Im Vergleich zur kontralateralen Seite wird bei Click- oder Burstreizung (oVEMP) eine Abweichung der Amplituden bzw. Latenzen bis 20 % als normal definiert. Bei den cVEMP sind es bei Burstreizung 10 % und bei Clickreizung 15 %. Andere Quellen stellten bei den unter Sechzigjährigen Amplitudendifferenzen bis zu 35 % für korrigierte und 46 % für unkorrigierte Clickreizungen fest. (Chihara et al., 2007; Iwasaki et al., 2008a, b)

1.2 Fragestellung und Ziele der Dissertation

In der vorliegenden Arbeit wurde ein Kollektiv von 56 Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe mittels VKIT und VEMP-Messungen untersucht. Dabei wurden die Messwerte aus der PSG-Untersuchung dieser Probanden als Basis für die Interpretation eines Zusammenhangs zwischen der Schwere einer OSA-Erkrankung und Schädigungen des Vestibularapparates ermittelt und das methodische Vorgehen optimiert. Neben den Testergebnissen aus der PSG, wie unter anderem AHI und ODI (oxygen desaturation index), wurden demographische Daten und weitere Variablen wie Geschlecht, Alter, BMI und Vorerkrankungen (Diabetes Typ I/II und Arterielle Hypertonie) in der statistischen Auswertung berücksichtigt und mit den Messwerten der vestibulären Funktionsdiagnostik ins Verhältnis gesetzt.

Die Ergebnisse wurden statistisch evaluiert, mit der Literatur verglichen und diskutiert, um folgende Hypothesen zu analysieren:

Hypothesen

1. Die OSA geht mit nächtlichen Hypoxämien einher durch welche vestibuläre Reflexkreise geschädigt werden könnten. Der Schweregrad der OSA kann anhand des AHI eingeteilt werden. Mit zunehmender Schwere einer OSA werden verschiedene Komponenten des vestibulären Systems geschädigt. Der horizontale Bogengang (VKIT) als auch Sacculus und Utriculus (c- bzw. oVEMP), sowie deren gesamte Reflexstrecke auf neurogener und myogener

Ebene könnten negativ beeinflusst werden. Demzufolge sei die Hypothese, dass ein Zusammenhang zwischen pathologischen Messergebnissen des VKIT bzw. der VEMP-Messungen und Parametern der PSG bestehen könnte.

2. Es wird erwartet, dass Patienten mit einer OSA im Vergleich zu gesunden Probanden häufiger ein pathologisches Ergebnis im VKIT als auch in der VEMP-Messung aufweisen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Studiendesign und -verlauf

Bei dieser Arbeit handelt es sich um eine prospektive Studie, die am Universitätsklinikum Mannheim im Zeitraum vom 28. Januar bis 11. Mai 2016 durchgeführt wurde.

Patienten, die zur Durchführung einer Polysomnografie in die Hals-Nasen-Ohren Klinik des Universitätsklinikums Mannheims kamen, um eine schlafbezogene Atmungsstörung abklären zu lassen, wurden am Tag ihrer Aufnahme oder am Folgetag rekrutiert. Die Patienten wurden ausführlich über die Studie aufgeklärt und ihr Einverständnis wurde eingeholt. Die Indikation für eine PSG stellten dabei Schlafmediziner der Klinik oder externe HNO-Ärzte durch Überweisung. Neben der PSG sollte bei diesen Patienten ein VKIT und eine VEMP-Messung zur Objektivierung von vestibulären Funktionsstörungen durchgeführt werden.

Anschließend wurden im Hinblick auf eine mögliche Korrelation die Ergebnisse des Gesamtpatientenguts dieser zwei Messungen mit den Ergebnissen der PSG verglichen.

Das positive Ethikvotum wurde am 17.12.2015 von der Ethikkommission erteilt (Antragsnummer 2015-626N-MA).

2.2 Patienten

Im Rahmen der Studie wurden 56 Patienten (79 % waren Männer) im Alter zwischen 24 und 80 Jahren (Durchschnittsalter 56 ± 13 Jahre) rekrutiert.

Alle Patienten wurden vor den klinischen Tests aufgeklärt, eingewiesen und mussten eine Einverständniserklärung unterschreiben.

Ausgeschlossen wurden Patienten, wenn sie die Teilnahme an der Studie ablehnten, nicht einwilligungsfähig waren oder unter 18 bzw. über 80 Jahre alt waren. Ebenso galten eine vorbekannte vestibuläre Schädigung z. B. ein Morbus Menière o.ä. als Ausschlusskriterien. In Bezug auf den VKIT führten Wirbelsäulenschädigungen und eine erhebliche Myopie zum Ausschluss, da bei ersterem die zügigen Kopfbewegungen schaden könnten und bei zu starker Myopie die Rückstellsakkaden von der Videobrille falsch detektiert werden könnten. Die VEMP-Messungen konnten nicht durchgeführt werden, wenn ein Tinnitus oder eine höhergradige Schallleitungsstörung bestand, da der vestibulocollicische Reflex bei dieser Untersuchung durch einen akustischen Stimulus ausgelöst wird, der mit einer Lautstärke von 100 dB SPL („sound pressure level“) bei einer Einschränkung des Hörvermögens unter der Hörschwelle liegen könnte. Da die Registrierung des Reflexpotentials über das Oberflächen-EMG bei einer Muskelerkrankung oder einer peripheren Nervenläsion falsche Ergebnisse liefern könnte, wurden die entsprechenden Patienten ebenfalls von der Betrachtung ausgeschlossen.

Für die Auswertung wurden klinisch relevante und personenbezogene Daten aus den Aufzeichnungen der ambulanten und stationären Akten sowie aus den Entlassbriefen der Klinikaufenthalte zusammengetragen. Dabei wurden Daten wie Geschlecht, Alter,

BMI und Vorerkrankungen (Diabetes mellitus Typ I/II und Arterielle Hypertonie) berücksichtigt.

2.3 Untersuchungen und Messmethoden

2.3.1 Die Polysomnografie (PSG)

Die PSG stellt den Goldstandard zur Ermittlung einer obstruktiven Schlafapnoe dar. Bei allen eingeschlossenen Patienten wurde diese in der Nacht vor oder nach Einschluss in die Studie von Kollegen des Schlaflabors der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Mannheim nach standardisierter Methode durchgeführt. Die Aufzeichnung und Auswertung des EEGs und das Scoring respiratorischer Ereignisse wurden gemäß dem Update von 2012 der 2007 herausgegebenen Algorithmen und Definitionen der AASM vorgenommen. (Berry et al., 2012b; Collop et al., 2007) Software und Hardware stammten von der Firma Compumedics, Australien (Somté PSG Rekorder und Graef 4K Verstärker sowie die Profusion Software Version 3.0). (Compumedics Germany GmbH)

Hierbei wurden folgende Werte erhoben:

- TST (total sleep time, Gesamtschlafzeit)
 - Angegeben in Stunden
- AHI (Apnoe-Hypopnoe-Index)
 - Durchschnittliche Anzahl der Apnoe- bzw. Hypopnoephasen pro Stunde Schlaf
- minO₂ (minimale Sauerstoffsättigung)
 - Angegeben in Prozent
- \bar{O}_2 (durchschnittliche Sauerstoffsättigung)
 - Angegeben in Prozent
- ODI-TST/-REM/-NREM (oxygen desaturation index, Entsättigungsindex)
 - Durchschnittliche Anzahl der Abfälle der Sauerstoffsättigung um mehr als 3 % bzw. mehr als 4 % pro Stunde Schlaf
 - Mindestens 10 Sekunden anhaltend
- t₉₀
 - Anteil der O₂-Sättigung unter 90 % an der Gesamtschlafzeit
 - Angegeben in Prozent

Der AHI wurde entsprechend der Empfehlungen der American Academy of Sleep Medicine (AASM) berechnet. Internationaler Richtlinien entsprechend spricht man bei einem AHI ≥ 5 und gleichzeitig bestehenden Symptomen oder Komorbiditäten oder einem AHI ≥ 15 von einer OSA. Diese kann weiter differenziert werden in eine milde Form mit einem AHI von ≥ 5 und < 15 , eine moderate mit einem AHI von ≥ 15 und < 30 und eine schwere mit einem AHI ≥ 30 . Der AHI beschreibt die registrierten Apnoe- bzw. Hypopnoephasen pro Stunde Gesamtschlafzeit (TST). (American Academy of Sleep Medicine (AASM), 2014; Mayer et al., 2017; Sateia, 2014)

Eine Hypoxämie während des Schlafs konnte anhand des ODI, der minimalen und der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung beurteilt werden. Anhand des ODI werden

analog zum AHI Sauerstoffentsättigungen um einen bestimmten Wert ($> 3\%$ bzw. $> 4\%$) pro Stunde Gesamtschlafzeit (TST) erfasst.

Nach Auswertung der in der PSG erhobenen Parameter konnte das Patientenkollektiv in zwei Gruppen unterteilt, mit dem Alter korreliert und verglichen werden: Patienten, die laut Richtlinien nicht an von einer schlafbezogenen Atmungsstörung betroffen waren und den an einer obstruktiven Schlafapnoe erkrankten Patienten.

2.3.2 Der Videokopfimpulstest (VKIT)

Der VKIT erfolgte mittels „EyeSee Cam™“ System der Firma „Interacoustics A/S Dänemark“. Während der Durchführung trug der Proband eine ultraleichte Brille mit integrierter Videookulografie (VOG)- Kamera der Firma „Interacoustics A/S Dänemark“ sowie Beschleunigungsmessern. Die Abtastrate des Diagnostiksystems lag bei 256 Hz.

Zunächst musste das Gerät kalibriert werden. Hierfür wurden von der Brille ausgehende Laserpunkte an eine dem Patienten gegenüberliegende, ca. 1,5 m entfernte Wand projiziert. Der Untersucher stand während der Untersuchung hinter dem sitzenden Patienten und umfasste dessen Kopf im Okzipitalbereich. Das Gummiband und das Kabel der Brille durften bei der Messung nicht berührt werden, um Störungen zu vermeiden. Durch ruckartige, unvorhersehbare Kopffrotationen um 5 bis 15 Grad in der Horizontalen (Dauer 150-200 ms) sollte der hVOR ausgelöst werden, während der Patient stets einen festen Punkt (in diesem Fall Tiermotive) an der Wand fixierte. (Abbildung 5) Dabei wurden Geschwindigkeiten von 100 bis 200 Grad/s angestrebt und mindestens 15 Impulse pro Seite gesetzt.

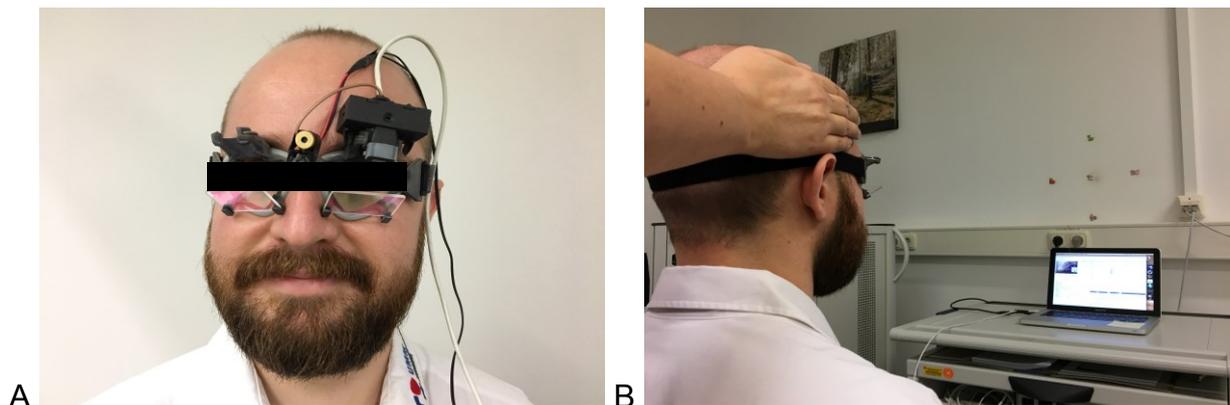


Abbildung 5: Der Versuchsaufbau des Videokopfimpulstests.

A) Durch den VKIT kann die Funktion des horizontalen Bogengangs durch Ausnutzung des hVOR überprüft werden. Die Aufzeichnung erfolgte mit einer ultraleichten Videobrille, die mit einem Hochgeschwindigkeitskamera und einem Mini-Gyroskop ausgestattet ist.

B) Während der Versuchsdurchführung drehte der Untersucher den Kopf des Patienten rasch nach rechts oder links, während der Patient einen festen Zielpunkt an der gegenüberliegenden Wand fixierte. Die Bewegungsprofile von Augen und Kopf wurden über das Diagnostiksystem aufgezeichnet und ausgewertet.

Eine Messung wurde als fehlerhaft ausgelegt und musste erneut durchgeführt werden, wenn die Messeinheit bei den Kopfbewegungen dislozierte, der Patient die Augen während der Untersuchung nicht konstant geöffnet hatte oder die Kopfbewegungen in Bezug auf Geschwindigkeit, Dauer und Winkelausschlag nicht gleichförmig ausgeführt wurden. Der gesamte Test dauerte ca. fünf bis zehn Minuten.

Durch das Diagnostiksystem wurden die Kopf- und Augenbewegungen (monookuläre Ableitung rechts oder links) synchron aufgezeichnet und ein Zeit-Amplituden-Diagramm (x-Achse: Zeit in ms, y-Achse: Geschwindigkeit in Grad/s) erstellt. Der Gain (Verhältnis der Augen- zur Kopfbeschleunigung) wurde nach 40, 60 und 80 ms bestimmt und ein durchschnittlicher Wert aus dem Mittelwert dieser drei Zeitpunkte errechnet. Fehlerhafte Messungen konnten anhand eines Algorithmus ausgeschlossen werden. In einem weiteren Graphen konnten die einzelnen Gainwerte in Abhängigkeit von der maximalen Winkelgeschwindigkeit dargestellt werden.

Anhand des Normkollektivs der Untersuchungsreihe von Blödown et al. wurde auch in dieser Studie ein Grenzwert (cut-off) von 0,79 festgelegt. Blödown et al. berechneten hierfür den Mittelwert aller Gain-Werte ihrer Kontrollgruppe (n = 20) ($0,96 \pm 0,08$ rechts, $0,97 \pm 0,09$ links) und konnten entsprechend den VKIT als pathologisch werten, wenn dieser mehr als 2 Standardabweichungen unterhalb dieses Mittelwertes lag. (Blödown et al., 2013b)

Durch die seitengetrennte, grafische Aufzeichnung konnte das Vorhandensein von Rückstellsakkaden visuell beurteilt werden. Sakkaden, die nach Abschluss der Kopfbewegung auftreten und im Allgemeinen gut sichtbar für das menschliche Auge sind, werden als Overt-Sakkaden bezeichnet, wohingegen die Sakkaden, die im Rahmen der Kopfbewegung auftreten und nicht sichtbar für das Auge sind, als Covert-Sakkaden bezeichnet werden. Bei letzterem muss daher die Videookulografie zur Visualisierung genutzt werden. Die Sakkaden konnten nach Verblindung von einem erfahrenen Untersucher beurteilt werden.

Bei der Interpretation der Sakkaden und des Gains muss das Alter der Patienten berücksichtigt werden. (Jay et al., 2019; Pogson et al., 2019; Zou et al., 2019) Dem entsprechend wurden die VKIT-Ergebnisse mit altersabhängigen Normwerten verglichen. Das Auftreten einzelner Sakkaden kann, vor allem im höheren Alter, normwertig sein, weshalb jeweils auch der Gain zur Beurteilung der Sakkaden einbezogen wurde. Lag der Gain im normalen Referenzbereich, so konnte das Vorkommen einzelner Sakkaden bei älteren Patienten als physiologisch betrachtet werden.

In Abbildung 6 wird die typische Auswertung eines pathologischen VKIT dargestellt. Dies zeigt sich in einer verringerten Winkelgeschwindigkeit der Augen im Vergleich zur Winkelgeschwindigkeit des Kopfes und demnach einem verminderten Gain. Zur seitengetrenten Visualisierung des Zusammenhangs der Winkelgeschwindigkeit der durch den Untersucher ausgeführten, seitlichen Kopfbewegung und dem Gain, wurde ein Streudiagramm erstellt. Im angeführten Beispiel sind zudem Rückstellsakkaden der Augen (blaue Kurve) zu erkennen.

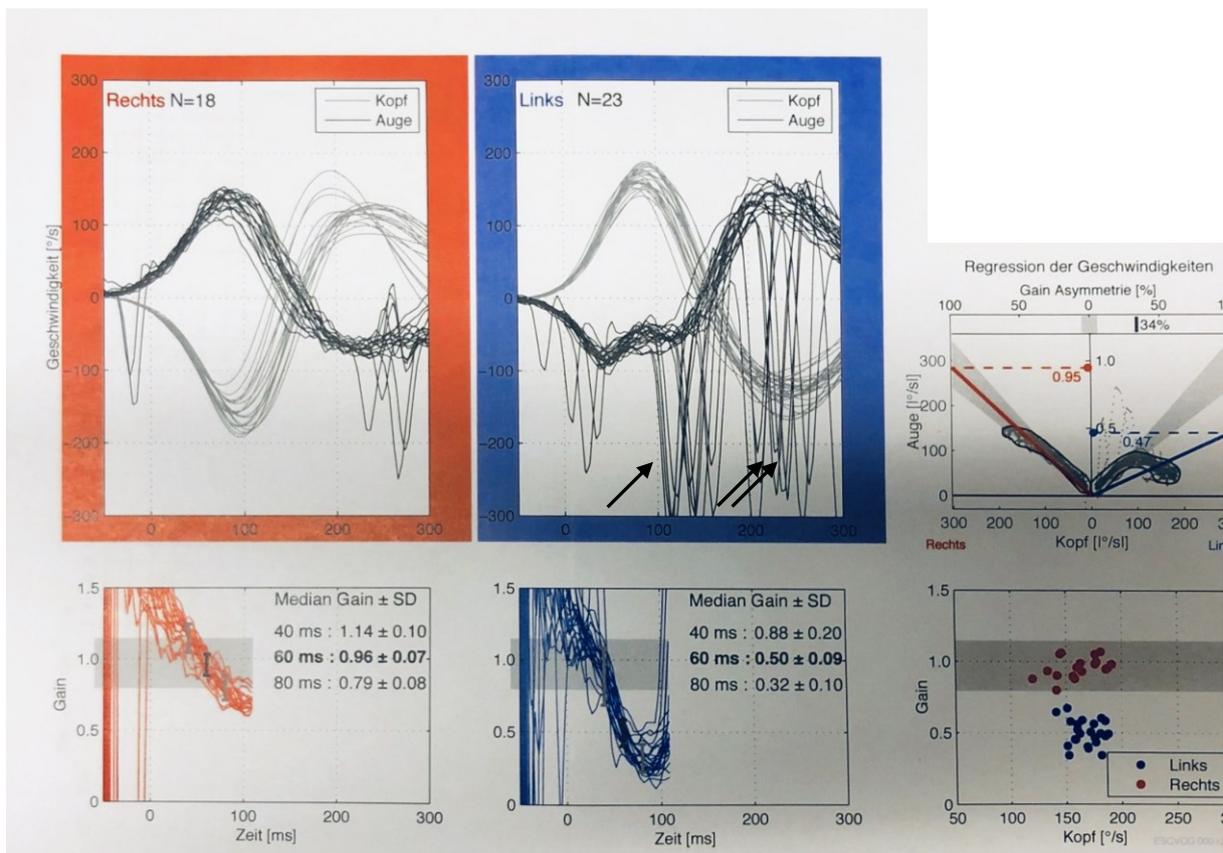


Abbildung 6: Beispiel eines pathologischen Videokopfpulstests.

Es ist zu erkennen, dass bei der Kopfauslenkung nach links Covert-Sakkaden auftreten (Einzelpfeil). Diese sind von Auge, also ohne Videokulografie, nicht zu erkennen. Letztlich zeigen sich auch die klinisch meist sichtbaren Overt-Sakkaden (Doppelpfeil). Zudem liegt der Gain linksseitig zu verschiedenen Zeitpunkten < 0,79, sodass der Test als pathologisch zu werten ist. (erstellt mit der Software des „EyeSee Cam™“ Systems der Firma „Interaoustics A/S Dänemark“)

2.3.3 Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP)

Die VEMP-Messungen wurden mit dem System „Eclipse“ der Firma „Interacoustics A/S“ entsprechend den standardisierten Vorgaben des Herstellers durchgeführt.

In Abbildung 7 ist der Versuchsaufbau der beiden VEMP-Messungen dargestellt.

Für die oVEMP-Reizung wurden den Patienten nach Entfettung der Haut beidseits Ableitelektroden im Bereich der Mitte der Margo infraorbitalis (rot für rechts und blau für links) angebracht, parallel darunter die Referenzelektrode (gelb) und auf der Mitte der Stirn die Erdungselektrode (schwarz). Anschließend konnten die cVEMP über Messelektroden, beidseits auf der Mitte der Musculi sternocleidomastoidei (rot für rechts und blau für links, jeweils Referenz oder invertierend) abgeleitet werden. Die Referenzelektrode befand sich auf Höhe des Manubrium sterni. Für die neutrale Elektrode wurde wie bei der oVEMP-Messung die Mitte der Stirn gewählt.

Bei der oVEMP-Untersuchung saßen die Patienten auf einem Untersuchungsstuhl und wurden zur Reflexbahnung aufgefordert maximal senkrecht nach oben zu blicken, ohne den Kopf zu bewegen und einen Punkt an der Zimmerdecke zu fixieren. Währenddessen wurde das akustische Signal über die Kopfhörer abgegeben und die

darüber ausgelösten Reflexe über die Ableitungen am kontralateralen Musculus obliquus inferior dargestellt.

Die cVEMP-Messungen wurden in halbliegender Position mit 30 Grad erhöhtem Kopf durchgeführt. Da die VEMP-Reaktionsamplitude wesentlich auf der Kontraktion des Musculus sternocleidomastoideus basiert, sollte der Kopf gegen die Schwerkraft in Richtung Decke angehoben, nach rechts oder links gedreht und diese Stellung bei Reizabgabe beibehalten werden, um den Muskel auf der zu messenden ipsilateralen Seite zu aktivieren. Nach ca. 50 Stimuli konnte der Proband während einer kurzen Pause die Muskeln entspannen. Danach wurde erneut gemessen und die Messwerte verglichen. Die beidseitige VEMP-Messung eines Probanden dauerte zwischen 20 und 30 Minuten.

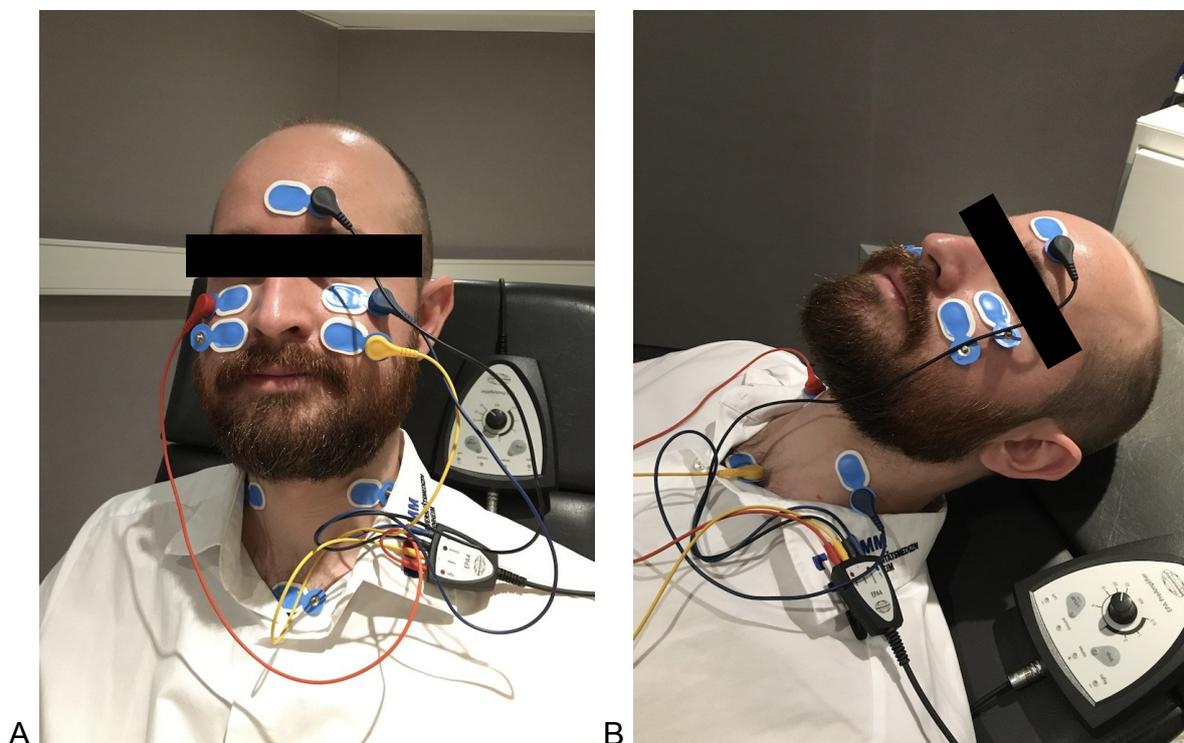


Abbildung 7: Der Versuchsaufbau der o- und cVEMP-Messung.

A) Während der Versuchsdurchführung saß der Patient. Zur oVEMP-Messung wurden die Ableitelektroden rechts (rot) und links (blau) im Bereich der Margo infraorbitalis und die Referenzelektrode (gelb) parallel darunter angebracht. Die Neutralelektrode (schwarz) wurde mittig auf der Stirn fixiert. Zur Reflexbahnung und zur Muskelvorspannung sollte der Patient senkrecht nach oben an die Zimmerdecke blicken.

B) Bei der cVEMP-Messung wurden die Elektroden rechts (rot) und links (blau) auf der Mitte der Musculi sternocleidomastoidei und die Referenzelektrode (gelb) auf Höhe des Manubrium sterni angebracht. Die Neutralelektrode (schwarz) wurden mittig auf der Stirn fixiert. Der Patient befand sich in halbliegender Position. Zur Kontraktion der Musculi sternocleidomastoidei wurde der Patient aufgefordert den Kopf aktiv anzuheben und nach rechts bzw. links zu drehen.

Über Einsteckkopfhörer wurden Tonbursts (4/s) bei 500 Hz mit 100 dB nHL monoaural appliziert. Um eine möglichst hohe Reproduzierbarkeit zu gewährleisten, wurden die Messungen mehrmals wiederholt und nur Messungen über > 50 % verwendet. Zudem wurde vor Beginn der Messungen stets der Elektrodenwiderstand durch das System geprüft.

Schließlich wurden die EMG-Signale verstärkt und gefiltert (Bandpassfilterung mit Hoch- und Tiefpass, Softwarefilterung mit 5–800 Hz, Hardwarefilterung mit 10 Hz). Zur Auswertung wurden die absoluten Amplitudenwerte (in μV) zusammen mit den Latenzzeiten (in ms) automatisch in einem Diagramm aufgetragen und Ableitkurven erstellt. Nachdem die p- bzw. n-Komponenten markiert wurden, wurde das interaurale VEMP-Asymmetrieverhältnis mithilfe der folgenden Formel automatisch berechnet:

$$\frac{LA - SA}{R + L}$$

LA: größere der rechten oder linken Kurvenamplitude

SA: kleinere der rechten oder linken Kurvenamplitude

R: rechte Kurvenamplitude

L: linke Kurvenamplitude

Somit wurden neben der absoluten Amplitudengröße auch die Wellenkomplexe im Seitenvergleich berücksichtigt. Als pathologisch konnte im interauralen Vergleich eine Größendifferenz der Amplitude von über 50 % festgelegt werden. Als „absent“ wurden die o- und cVEMP gewertet, wenn keine definierte, reproduzierbare p13/n23 bzw. n10/p15 Antwort gemessen werden konnte. Ferner galt eine um 2 SD verlängerte Latenz für das Auftreten der n10 bzw. p13 Antworten als pathologisch.

Da ein Zusammenhang zwischen VEMP und dem Alter besteht, wurden altersentsprechende Unterschiede bei der Interpretation der VEMP berücksichtigt. Die Auswertung erfolgte anhand von normativen Daten. (Lee et al., 2008)

Mögliche Fehlerquellen bei der Messung konnten die Impedanz an der Elektrode sein, eine fehlende muskuläre Vorspannung, Störfaktoren wie ‚Elektrosmog‘ und Bewegung, eine ungenügende Mittelung oder eine bisher nicht bekannte Schallleitungsschwerhörigkeit oder –minderung.

2.4 Statistische Auswertung und Datenverwaltung

Nach Durchführung der schlafmedizinischen Diagnostik wurden die Daten der PSG in Microsoft Excel® (©2010 Microsoft Corporation) mit den Daten des VKIT und der VEMP-Untersuchung zusammengetragen und verwaltet. Ebenso wurden demographischen Daten des Patientenkollektivs wie das Geschlecht, das Alter, der BMI und Vorerkrankungen der Patienten analysiert.

Die statistische Auswertung erfolgte mit dem Programm „R“ (R Development Core Team, 2014), eine Open-Source-Software für statistische Berechnungen und Grafik.

Die deskriptiven Daten der in die Studie eingeschlossenen Patienten sowie deren Testergebnisse konnten mittels Häufigkeitsverteilungen und Lage- bzw. Streuungsparameter wie Mittelwert und Standardabweichung, Median, Minimum und Maximum beschrieben werden.

Es wurde angestrebt bei allen rekrutierten Patienten, die eine PSG erhielten einen VKIT und eine VEMP-Messung durchzuführen. War dies im Einzelfall nicht möglich, so wurde dies bei der Auswertung berücksichtigt, sodass sich die Fallzahlen der Stichproben beider Tests unterschieden.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der PSG-Parameter mit den Messungen der Vestibularisprüfung wurde aufgrund der nicht normalverteilten Daten und der Stichprobengröße der Rangkorrelationskoeffizient nach Kendall's Tau herangezogen. Hierbei handelt sich um einen nicht parametrischen Test. Die Annahme eines linearen Zusammenhangs ist im Gegensatz zum Rangkorrelationskoeffizienten nach Spearman keine Voraussetzung. Zudem wird nur der Unterschied der Ränge und nicht die Differenz dieser betrachtet.

Im Rahmen des VKIT wurde der Gain bestimmt. Anschließend wurde dieser mit PSG-Parametern (AHI, ODI, minO₂, ØO₂, t90) auf Korrelation überprüft.

Zur Untersuchung des Zusammenhangs der PSG-Parameter mit den VEMP-Messungen wurden die Patienten in zwei Gruppen geteilt - eine mit physiologischen und eine mit pathologischen Messergebnissen. Dabei wurden nur Patienten eingeschlossen, bei denen sowohl der rechte als auch der linke Vestibularapparat überprüft werden konnten. Ebenso mussten diese Patienten eine Ableitung der oVEMP als auch der cVEMP erhalten haben. Nach dieser Dichotomisierung erfolgte eine Korrelation mit den Ergebnissen der Polysomnografie anhand des Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendall's Tau.

Mit Hilfe des Wilcoxon Rangsummentests (Mann-Whitney-U-Test) erfolgte die Untersuchung auf signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Er wurde von Mann und Whitney (1947) sowie Wilcoxon (1945) entwickelt und stellt ein Verfahren zur Untersuchung zentraler Tendenzen unabhängiger Stichproben dar. Er kann als nichtparametrisches Äquivalent des t-Tests für abhängige Stichproben bezeichnet werden. (Mann and Whitney, 1947; Wilcoxon, 1945)

Dazu wurden die VKIT-Probanden entsprechend physiologischer und pathologischer Messergebnisse in zwei Gruppen unterteilt. Anschließend wurden beide Gruppen mittels eben jenem Wilcoxon-Rangsummentest bezüglich der erhobenen PSG-Parameter (AHI, ODI, minO₂, ØO₂, t90) verglichen. Mit den Auswertungen der VEMP-Messungen wurde gleichermaßen vorgegangen.

Das Signifikanzniveau wurde für alle statistischen Tests bei $p \leq 0,05$ festgelegt, sodass die Irrtumswahrscheinlichkeit unter 5 % lag.

3 ERGEBNISSE

3.1 Deskriptive Daten des Patientenkollektivs

3.1.1 Altersstruktur, Geschlecht und Begleiterkrankungen

Die Charakteristika der 56 untersuchten Patienten sind in Tabelle 1 zusammengetragen worden.

		<i>Gesamte Kohorte</i>
	<i>[n (%)]</i>	56 (100)
<i>Geschlecht [n (%)]</i>	<i>Männer</i>	44 (78,6)
	<i>Frauen</i>	12 (21,4)
<i>Alter [in Jahren]</i>	<i>MW ± SD</i>	54,96 ± 12,63
	<i>Median</i>	55,5
	<i>Spannweite</i>	24–80
<i>BMI [in kg/m²]</i>	<i>MW ± SD</i>	29,6 ± 4,48
	<i>Median</i>	29,5
	<i>Spannweite</i>	20,8–41,8
<i>Diabetes mellitus Typ I/II</i>		7 (12,5)
<i>Arterielle Hypertonie</i>		21 (37,5)

Tabelle 1: Charakteristika der 56 untersuchten Patienten.

Die Zahlen in Klammern beschreiben den prozentualen Anteil an der Gesamtkohorte.

Von den insgesamt 56 Patienten waren 79 % männlich (n = 44) und 21 % weiblichen Geschlechts (n = 12).

Das Alter der Probanden lag zum Untersuchungszeitpunkt zwischen 24 und 80 Jahren. Das durchschnittliche Alter betrug 54,96 ± 12,63 Jahre bei einem medianen Alter von 55,5 Jahren. Fast die Hälfte der Patienten (48 %) waren zwischen 50 und 65 Jahre alt. Der Modus betrug 61 Jahre. (Abbildung 8)

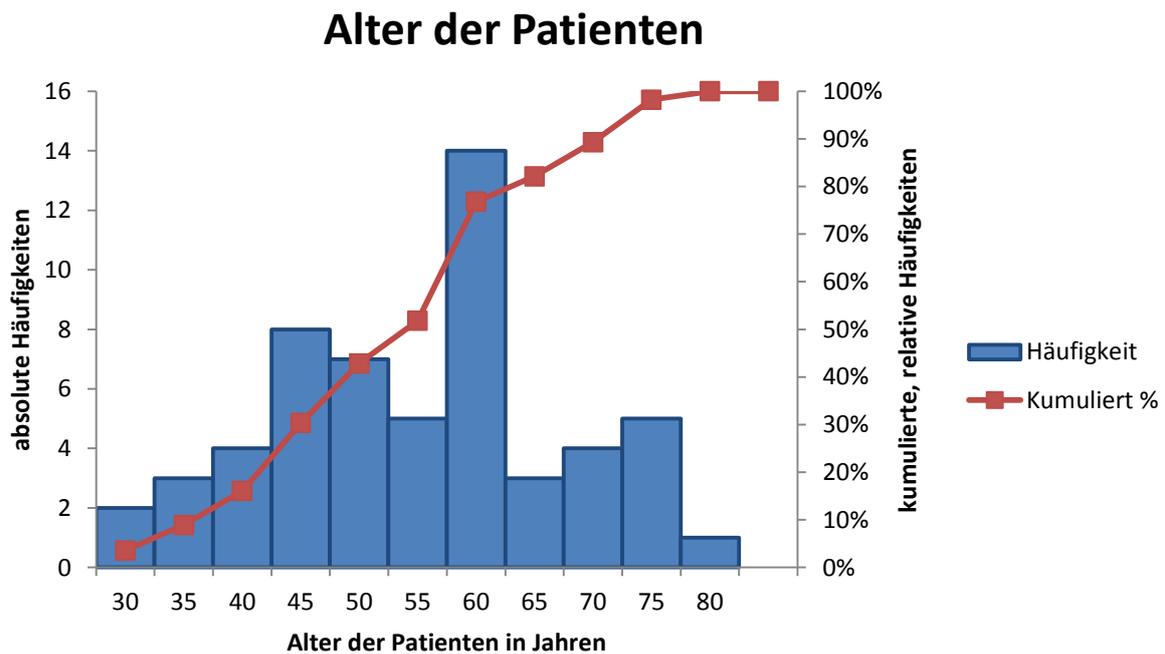


Abbildung 8: Histogramm, Häufigkeitsverteilung des Alters der Gesamtkohorte (n=56).

3.1.2 BMI

Das Patientenkollektiv kennzeichnete sich durch einen durchschnittlichen BMI von $29,6 \pm 4,48 \text{ kg/m}^2$. Der geringste BMI betrug $20,8 \text{ kg/m}^2$ und der höchste $41,8 \text{ kg/m}^2$. (Tabelle 1)

Hinsichtlich den von der WHO eingeführten fünf BMI-Kategorien stellten die Übergewichtigen (BMI: $25\text{--}29,9 \text{ kg/m}^2$) mit 19 Probanden den größten Anteil der Gesamtkohorte dar (34 %). Demgegenüber lag bei 18 Probanden eine Adipositas I° (BMI: $30\text{--}34,9 \text{ kg/m}^2$), bei sechs eine Adipositas II° (BMI $35\text{--}39,9 \text{ kg/m}^2$) und bei einem eine Adipositas III° (BMI: $\geq 40 \text{ kg/m}^2$) vor. Die 11 Normalgewichtigen (BMI: $18,5\text{--}24,9 \text{ kg/m}^2$) machten 20 % der Stichprobe aus.

Abbildung 9 stellt die Gewichtsverteilung der Probanden prozentual dar:

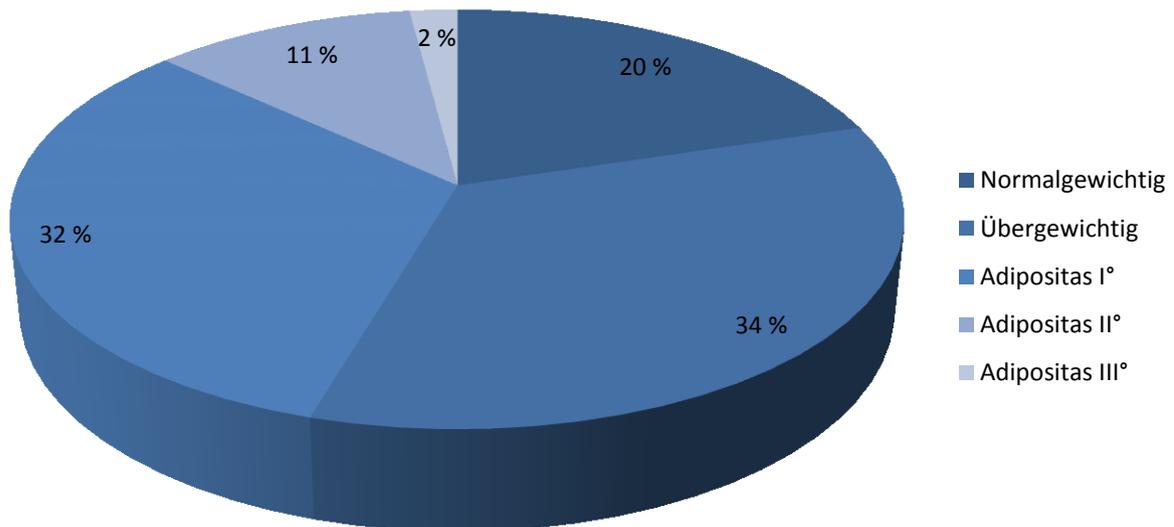


Abbildung 9: Darstellung der Gewichtsverteilung der Gesamtkohorte (n=56).
Erstellt anhand des BMI.

Die normalgewichtigen Probanden waren durchschnittlich 55,45 Jahre alt. Ein geringeres mittleres Alter von 52,21 Jahren konnte bei der Gruppe der Übergewichtigen festgestellt werden. Probanden mit einer Adipositas I° waren durchschnittlich 58,17 Jahre und an Adipositas II° erkrankte Probanden 57,67 Jahre alt. Der Patient mit einem BMI von 41,8 und folglich einer Adipositas III° war 41 Jahre alt.

Unter den 11 Normalgewichtigen waren 8 (72,73 %) und unter den 19 Übergewichtigen 15 (78,95 %) männlich. Vergleichbar war der Anteil der Männer in der Gruppe der Adipösen I° mit 77,78 % (14 von 18 Probanden). Eine Adipositas II° wurde bei 6 Probanden festgestellt, wovon 5 männlichen Geschlechts waren (83,33 %). Der einzige Patient mit einem BMI über 40 und einer Adipositas III° war ebenso männlich.

3.2 Daten der Polysomnografie

3.2.1 Der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Bei Beurteilung der OSA wurden die oben festgelegten Maßstäbe (Kapitel 2.3.1.) eingesetzt, um die Ergebnisse der PSG als „pathologisch“ bzw. „physiologisch“ zu beurteilen. Während der PSG schliefen die Patienten zwischen 47 Minuten und 8,3 Stunden, im Durchschnitt aber 4,4 Stunden.

Alle 56 Patienten wurden je nach gemessenem AHI einer Gruppe zugeteilt, welche den Schweregrad ihrer OSA beschreibt. Die Auswertung der Polysomnografie zeigte bei den untersuchten Patienten einen mittleren AHI von 23,8 (Standardabweichung von $\pm 18,9$) und einem medianen AHI von 18,1. Der minimal gemessene AHI betrug hierbei 0,5, der maximal gemessene Wert 88,4. Wie häufig die jeweiligen AHI-Werte

in der gesamten Stichprobe zu messen waren, ist in Abbildung 10 anhand eines Histogramms dargestellt. Es konnten somit häufiger höhere als niedrige Schweregrade der OSA gemessen werden.

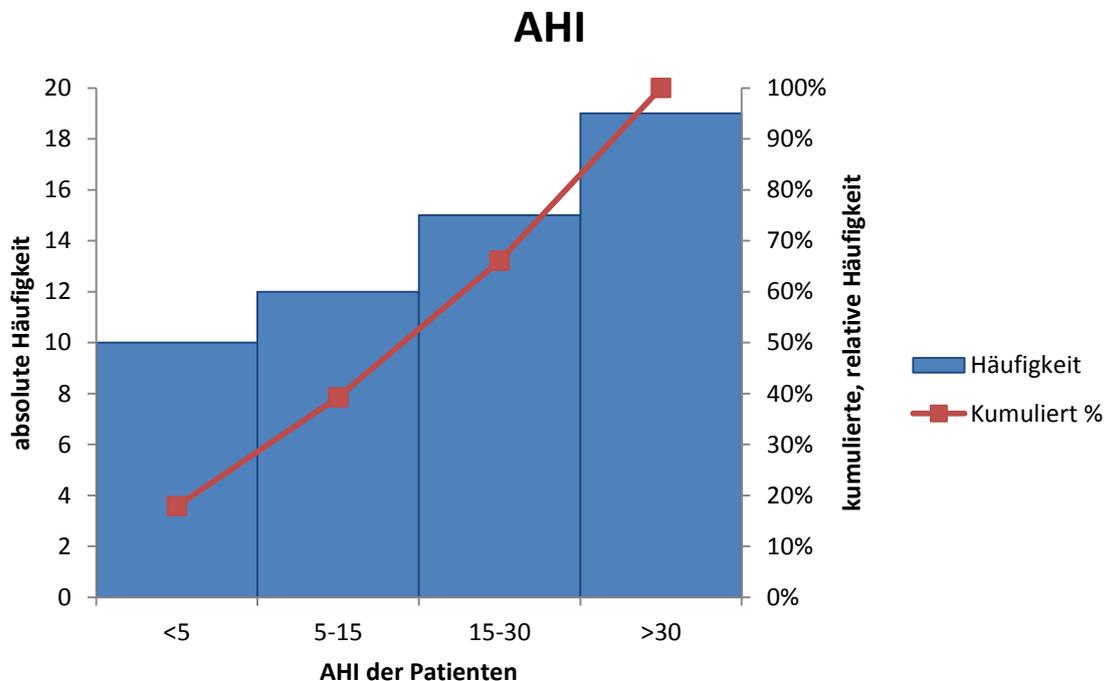


Abbildung 10: Histogramm, Häufigkeitsverteilung des AHI der Gesamtkohorte (n=56).

Die Patientencharakteristika wurden in Tabelle 2 zusammengetragen. 10 der 56 Untersuchten wiesen einen AHI von weniger als 5 auf, sodass bei diesen 17,86 % der Gesamtkohorte, gemäß internationaler Richtlinien, keine OSA festgestellt werden konnte. Die restlichen 46 Patienten (82,14 %) wiesen einen AHI ≥ 15 oder einen AHI ≥ 5 mit zusätzlichen Folgesymptomen oder Komorbiditäten auf, was ihnen die Diagnose einer OSA sicherte.

Unter den OSA-Patienten mit einem AHI ≥ 5 (n = 46) war der Großteil der Patienten männlichen Geschlechts (n = 37, 80,4%). Im Vergleich zur Geschlechtsverteilung der Patienten mit einem AHI < 5 lag somit der Anteil der Männer höher (80,4% vs. 70%).

		gesamte Kohorte	AHI			
			< 5	≥ 5 < 15	≥ 15 < 30	≥ 30
[n (%)]		56 (100)	10 (17,9)	12 (21,4)	15 (26,8)	19 (33,9)
Geschlecht [n (%)]	Männer	44 (78,6)	7 (12,5)	7 (12,5)	12 (21,4)	18 (32,1)
	Frauen	12 (21,4)	3 (5,4)	5 (8,9)	3 (5,4)	1 (1,8)
Alter [in Jahren]	MW ± SD	54,96 ± 12,63	51,3 ± 13,15	51,08 ± 13,2	57,07 ± 11,7	57,68 ± 11,57
	Median	55,5	46,5	52	60	60
	Spannweite	24–80	37–80	24–76	36–77	30–76
BMI [in kg/m ²]	MW ± SD	29,6 ± 4,48	28,86 ± 3,89	28,31 ± 5,47	30,58 ± 3,78	30,31 ± 4,29
	Median	29,5	29,4	26,65	31,2	30,6
	Spannweite	20,8–41,8	23,8–36,6	20,8–41,8	23,7–38,7	21,4–35,6

Tabelle 2: Patientencharakteristika aller 56 Patienten anhand des AHI.

Die Zahlen in Klammern beschreiben den prozentualen Anteil an der Gesamtkohorte (n=56).

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Probanden, bei welchen in der Polysomnografie ein AHI unter 15 gemessen wurden, waren durchschnittlich $51,2 \pm 13,18$ Jahre alt. Bei einem AHI ≥ 15 stieg auch das mittlere Alter der untersuchten Gruppe auf $57,41 \pm 11,63$ Jahre an. (Tabelle 2)

Das Alter und das Geschlecht unterschied sich jedoch nicht signifikant von Patienten mit einem AHI < 15 ($p > 0,05$).

In Abbildung 11 ist zu erkennen, dass je älter die Patienten waren, desto höher auch der AHI in der PSG gemessen werden konnte.

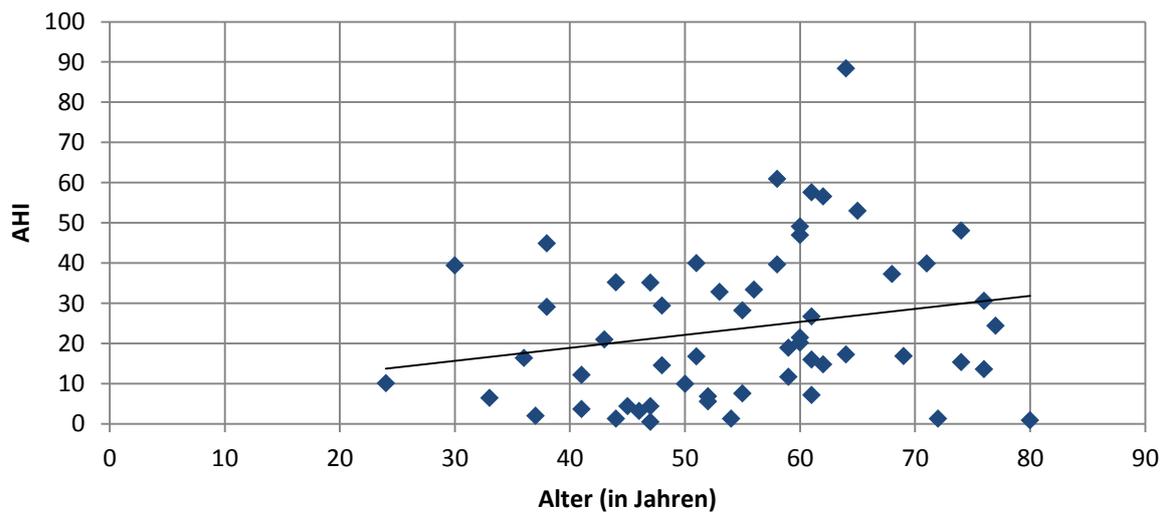


Abbildung 11: Streudiagramm zur Visualisierung des Zusammenhangs zwischen dem Alter (in Jahren) und dem AHI der Gesamtkohorte (n=56).

Patienten mit einem $\text{AHI} \geq 15$ wiesen einen durchschnittlichen BMI von $30,33 \pm 4,08 \text{ kg/m}^2$ auf, sodass dieser im Vergleich zum durchschnittlichen BMI der Gesamtkohorte ($29,6 \pm 4,48 \text{ kg/m}^2$) etwas höher lag. In Abbildung 12 wird der BMI der Probanden in Beziehung zu deren AHI gesetzt. Daraus wird ersichtlich, dass mit steigendem BMI der AHI ebenso zunimmt- es besteht eine positive lineare Beziehung. Bei einem $\text{AHI} \geq 15$ konnte jedoch kein signifikant höherer BMI festgestellt werden.

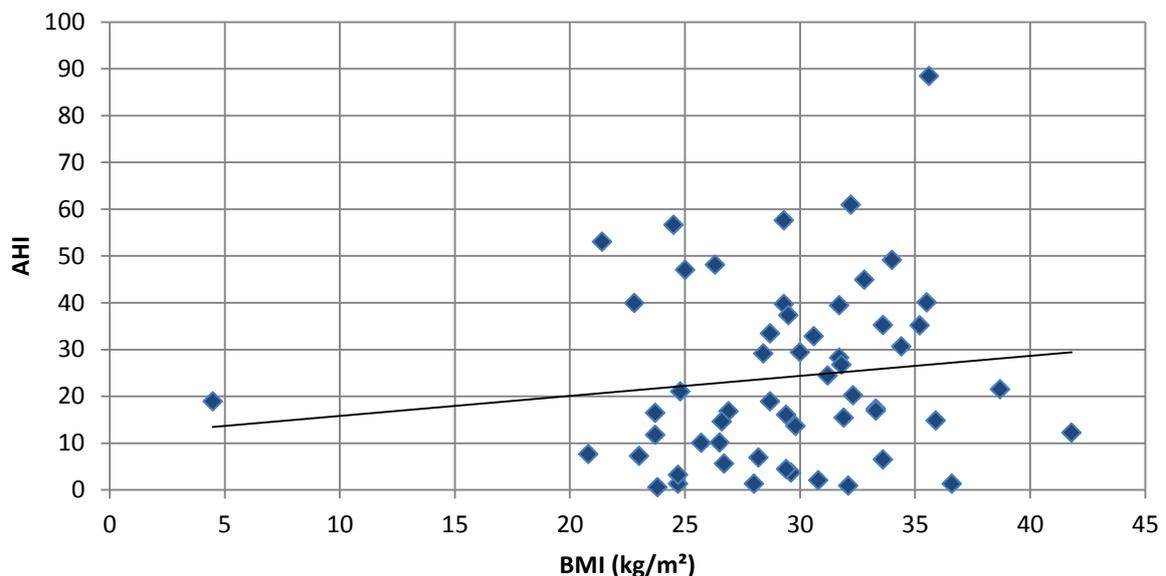


Abbildung 12: Streudiagramm zur Visualisierung des Zusammenhangs zwischen dem BMI (kg/m²) und dem AHI der Gesamtkohorte (n=56).

Eine Zusammenstellung der Vorerkrankungen in Bezug auf den AHI kann in Tabelle 3 gefunden werden.

Es konnte eine größere Prävalenz eines Diabetes und einer arteriellen Hypertonie bei Patienten mit einem AHI ≥ 15 festgestellt werden.

Unter allen Patienten ($n = 56$) war über ein Drittel ($n = 21$, 37,5 %) an einer arteriellen Hypertonie erkrankt, wovon $n = 14$ (66,7 %) männlich waren. Patienten mit einer arteriellen Hypertonie waren durchschnittlich $60,7 \pm 9,92$ Jahre alt und hatten im Mittel einen BMI von $30,32 \pm 4,49$ kg/m². Eine zusätzliche OSA mit einem AHI ≥ 15 konnte bei 81 % ($n = 17$) dieser Patienten festgestellt werden. 3 der Patienten hatten einen AHI zwischen 5 und 15 und demnach eine milde OSA. Bei einem Patienten lag der AHI < 5 .

Bei 7 der 56 Patienten (12,5 %) bestand ein Diabetes mellitus (Typ I und/oder Typ II), wobei bei $n = 6$ (85,7 %) dieser in die Studie eingeschlossenen Diabetes-Patienten zusätzlich eine obstruktive Schlafapnoe mit einem AHI ≥ 15 bestand. Bei einem an Diabetes erkrankten Patienten konnte ein AHI von 13,7 festgestellt werden, sodass die Diagnose einer milden OSA gesichert werden konnte. Eigenschaften dieses an Diabetes mellitus erkrankten Kollektivs sind folgende: 6 der 7 Diabetes-Patienten waren männlichen Geschlechts, das durchschnittliche Alter betrug $58,7 \pm 16,79$ Jahre und der durchschnittliche BMI $31 \pm 2,58$ kg/m².

	Gesamte Kohorte	AHI			
		$x < 5$	$5 \leq x < 15$	$15 \leq x < 30$	$x \geq 30$
Arterielle Hypertonie	21	1	3	6	11
Diabetes mellitus	7	0	1	4	2

Tabelle 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs ($n=56$) bezogen auf den AHI.

3.2.2 Sauerstoffsättigung und Oxygen-Desaturation-Index (ODI)

In Bezug auf die Gesamtschlafzeit (TST) konnte in der Gesamtkohorte durchschnittlich ein ODI ≥ 3 % von $22,1 \pm 15,36$ festgestellt werden. Der ODI-TST mit einem Sauerstoffsättigungsabfall ≥ 4 % lag im Durchschnitt bei $16,1 \pm 15,36$.

Ein klinisch relevantes Absinken der Sauerstoffsättigung um ≥ 3 % wurde in der NREM-Schlafphase im Mittel 22,1 Mal festgestellt und ein Absinken um ≥ 4 % durchschnittlich 16,2 Mal. Der durchschnittliche ODI in der REM-Phase lag, insofern ein Absinken um ≥ 4 % betrachtet wurde, bei 18,8, während ein Sättigungsabfall um ≥ 3 % einen ODI von 23,6 ergab. Somit konnte im Vergleich der REM- zur NREM-Schlafphase häufiger ein Abfall der Sauerstoffsättigung um 3 % bzw. 4 % festgestellt werden. (Tabelle 4)

	ODI-TST		ODI-REM		ODI-NREM	
	≥ 3 %	≥ 4 %	≥ 3 %	≥ 4 %	≥ 3 %	≥ 4 %
<i>MW ± SD</i>	22,1 ± 15,36	16,1 ± 15,36	23,6 ± 22,91	18,8 ± 20,37	22,1 ± 18,49	16,2 ± 15,95
<i>Median</i>	15,7	11,8	14,55	9,6	15,65	11,9
<i>Spannweite</i>	0,6–83,2	0–76,5	0–101,5	0–87,7	0,4–85,2	0–78,4

Tabelle 4: Deskriptive Statistik des Oxygen Desaturation Index (ODI) während verschiedener Schlafstadien und bei Sauerstoffsättigungsabfällen um 3 % bzw. 4 % bezogen auf die Gesamtkohorte (n=56).
ODI angegeben in Anzahl pro Stunde Schlaf. MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Die Sauerstoffsättigungsabfälle wurden anhand der minimalen Sauerstoffsättigung (minO₂), der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung (\bar{O}_2) und der kumulativen Sauerstoffsättigung unter 90 % (t₉₀) erfasst. Hierbei zeigten sich die in der folgenden Tabelle 5 erhobenen Parameter:

	Minimale Sauerstoffsättigung [%]	Mittlere Sauerstoffsättigung [%]	t₉₀ [%]
<i>MW ± SD</i>	83 ± 7,06	91,7 ± 2,53	13,9 ± 12,93
<i>Median</i>	84	92	3,9
<i>Spannweite</i>	56 – 93	83 – 96	0 – 88,4

Tabelle 5: Sauerstoffsättigungsparameter der Gesamtkohorte (n=56).
MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; t₉₀ = kumulative Sauerstoffsättigung unter 90 %

Bei Betrachtung der Gesamtschlafzeit lag die Sauerstoffsättigung in der Gesamtkohorte durchschnittlich bei 91,7 % (\bar{O}_2). Die geringste, durchschnittliche Sauerstoffsättigung, die ein Patient während der Nacht erreichte, lag bei 83 %, wohingegen die höchste mit 96 % angegeben werden kann. Die mediane Sauerstoffsättigung ergab 92 %.

In der Stichprobe konnte eine Spannweite der minimalen Sauerstoffsättigungen aller 56 Patienten von 56–93 % errechnet werden, wobei ein Mittelwert von 83 % ± 7,06 % angegeben werden konnte (minO₂). Der Median belief sich auf 84 %.

Der Anteil der Sauerstoffsättigung unter 90 % (tO₂ < 90 %) konnte bezogen auf die Gesamtkohorte mit einem Mittelwert von 13,9 ± 12,93 angegeben werden. Die Spannweite betrug 0 – 88,4 und der Median 3,9.

3.3 Befunde des Videokopfimpulstests (VKIT)

Bei 50 der 56 rekrutierten Patienten wurde ein Videokopfimpulstest durchgeführt, um die Funktionalität des Vestibularapparates auf Ebene der Bogengänge nach oben festgelegten Maßstäben (s. Kapitel 2.3.2.) zu eruieren. 6 Patienten (2 davon mit einem AHI < 5 und 4 mit einem AHI ≥ 5) konnten aufgrund organisatorischer Gründe nicht untersucht werden. Die Ergebnisse wurden anschließend als ‚pathologisch‘ bzw. ‚physiologisch‘ beurteilt.

Insgesamt konnte bei allen untersuchten Probanden (n = 50) 40 ms nach Impulsgebung ein durchschnittlicher Gain von $1,57 \pm 0,61$ dokumentiert werden. Rechts lagen die Gain-Werte im Durchschnitt bei $1,48 \pm 0,58$ und links bei $1,65 \pm 0,64$, was im Folgenden als Boxplot (Abbildung 13) dargestellt wird:

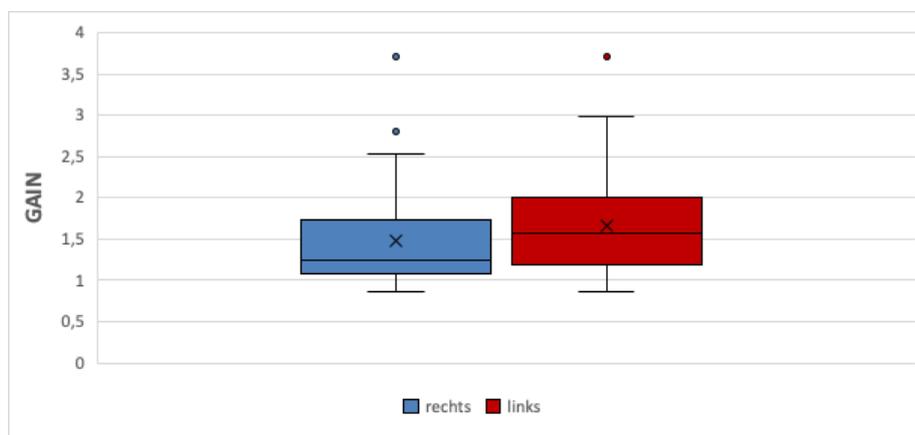


Abbildung 13: Boxplot des Gains (40 ms nach Impulsgebung) im Seitenvergleich bezogen auf die Gesamtkohorte (n=56).

Nach Analyse zeigte sich in 5 der 50 Fälle (10 %) ein pathologisches Ergebnis (Gain von $\leq 0,79$ mit oder ohne Rückstellsakkaden) mit einem mittleren Gain von $0,77 \pm 0,08$ bei einer Messung 40 ms nach Impulssetzung. Bei der Auswertung der Rückstellsakkaden wurden dabei altersbezogene Veränderungen berücksichtigt. Bei den übrigen 45 der 50 Untersuchten (90 %) zeigten sich hingegen physiologische, im Normbereich liegende Versuchsergebnisse (Gain > 0,79 mit oder ohne Rückstellsakkaden). Der durchschnittliche Gain lag in dieser Gruppe nach 40 ms bei $1,57 \pm 0,61$.

Im Seitenvergleich konnte bei 3 der 50 Probanden (6 %) ein pathologischer Gain beidseits erhoben werden. Ein einseitiges Defizit lag bei 2 Probanden (4 %) auf der rechten Seite vor.

Auch in Bezug auf das Geschlecht konnten sowohl bei männlichen Probanden (n = 40), als auch bei den weiblichen (n = 11) ca. 10 % der erhobenen VKIT-Ergebnisse als pathologisch gewertet werden: Bei n = 4 der männlichen Probanden und n = 1 der weiblichen Probanden ließ sich ein pathologisches Ergebnis feststellen. Neben

der Häufigkeitsverteilung des Merkmals Geschlecht, sind weitere deskriptive Parameter, wie Alter und BMI in Tabelle 6 zusammengetragen worden.

		gesamte Kohorte	VKIT		
			pathologisch (beidseitig)	pathologisch (einseitig)	physiologisch
[n (%)]		50 (100)	3 (6)	2 (4)	45 (90)
Geschlecht [n (%)]	Männer	40 (80)	2 (4)	2 (4)	36 (72)
	Frauen	10 (20)	1 (2)	0 (0)	9 (18)
Alter [in Jahren]	MW ± SD	53,6 ± 12,22	49 ± 12,03	55 ± 10	53,8 ± 12,25
	Median	53,5	52	55	54
	Spannweite	24–77	33–52	45–65	24–77
BMI [in kg/m ²]	MW ± SD	29,6 ± 4,25	32,3 ± 1,76	25,4 ± 4	29,6 ± 4,25
	Median	29,4	32,3	25,4	29,4
	Spannweite	21,4–41,8	29,4–33,6	21,4–29,4	22,8–41,8
Diabetes mellitus Typ I/II		7 (14)	0 (0)	0 (0)	7 (14)
Arterielle Hypertonie		16 (32)	1 (2)	0 (0)	15 (30)
Gain (40 ms nach Impuls)	MW ± SD	1,49 ± 0,61	0,71 ± 0,05	0,84 ± 0,13	1,57 ± 0,61

Tabelle 6: Charakteristika der Patienten, bei welchen ein VKIT durchgeführt wurde (n=50).

Die Zahlen in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil der VKIT-Probanden.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

Ebenso wurde verglichen wie die Messergebnisse bei Patienten ausfielen, welche an einem Diabetes mellitus erkrankten. Hierbei zeigte sich bei allen dieser 7 Patienten ein normales Ergebnis im VKIT. Bei n = 16 der VKIT-Patienten (n = 50) konnte eine Arterielle Hypertonie festgestellt werden, wobei bei einem dieser Patienten ein pathologisches Ergebnis gemessen werden konnte.

Der geringste Gain, welcher erhoben werden konnte, lag bei $0,56 \pm 0,11$ und wurde 80 ms nach Impulsgabe gemessen. Der höchste Gain wurde 60 ms nach Beginn auf der linken Seite gemessen und betrug 3,87.

3.4 Befunde der vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP)

9 der 56 Patienten der Gesamtkohorte konnten aus organisatorischen Gründen nicht vollständig eingeschlossen werden. Bei 3 dieser Patienten konnte keine OSA diagnostiziert werden ($AHI < 5$).

Die cVEMP-Messung konnte bei insgesamt 47 Patienten beidseits durchgeführt werden.

Bei zwei Patienten konnten oVEMP-Messungen, aus technischen Gründen jedoch keine cVEMP-Messungen, durchgeführt werden. Dementsprechend konnte bei 49 Patienten eine oVEMP-Messung durchgeführt werden. Bei einem dieser 49 Patienten konnte die oVEMP-Messung aus technischen Gründen nur rechtsseitig durchgeführt werden, sodass 48 Patienten eine vollständige Erhebung sowohl rechts- als auch linksseitig erhielten.

Im Vergleich der cervikalen mit den okulären Potentialen zeigten sich bei den oVEMP-Messungen häufiger pathologische Ergebnisse. Weder c- noch oVEMP konnten bei 17 Patienten erhoben werden. Hingegen ergab die cVEMP- und gleichzeitig die oVEMP-Messung bei 4 Patienten sowohl rechts als auch links ein physiologisches Ergebnis. Bei 4 Patienten konnte festgestellt werden, dass die oVEMP beidseits (sowohl rechts als auch links) als physiologisch zu werten und gleichzeitig die cVEMP beidseits als pathologisch zu werten sind. Demgegenüber hatten 9 Patienten ein beidseitiges pathologisches Ergebnis in der oVEMP-Messung, während die cVEMP-Messung beidseits physiologisch zu werten war.

Im Seitenvergleich (rechte bzw. linke VEMP-Messung) konnte festgestellt werden, dass deutlich mehr Probanden ein pathologisches Ergebnis gleichzeitig auf beiden Seiten anstatt nur einseitig hatten. Dies zeigte sowohl die c- als auch die oVEMP-Messung.

Die cVEMP ergaben in $n = 15$ der Fälle (31,9 %) beidseitig ein normales Ergebnis, während 8,5 % ($n = 4$) ein auffälliges Ergebnis nur rechtsseitig zeigten und 10,6 % ($n = 5$) nur linksseitig. (Tabelle 7)

cVEMP		<i>links</i>		<i>Gesamt</i>
		<i>normal</i>	<i>pathologisch</i>	
<i>rechts</i>	<i>normal</i>	15 (31,9)	5 (10,6)	20 (42,6)
	<i>pathologisch</i>	4 (8,5)	23 (48,9)	27 (57,4)
<i>Gesamt</i>		19 (40,4)	28 (59,6)	47 (100)

Tabelle 7: Kreuztabelle; Befunde der cVEMP-Messung für alle 47 untersuchten Probanden.

Die Zahlen in Klammer spiegeln den prozentualen Anteil an allen erhobenen cVEMP-Messungen ($n = 47$) wider.

Die Ergebnisse der oVEMP-Messung sind in Tabelle 8 dargestellt. Bei 33 Patienten war das Ergebnis beidseitig auffällig. Ein pathologisches Ergebnis nur auf der linken Seite konnte in der oVEMP-Testung nicht festgestellt werden. Bei 5 Patienten konnte hingegen nur rechtsseitig ein pathologisches Ergebnis erhoben werden.

oVEMP		<i>links</i>		<i>Gesamt</i>
		<i>Normal</i>	<i>Pathologisch</i>	
<i>rechts</i>	<i>Normal</i>	10 (20,8)	0 (0)	10 (20,8)
	<i>Pathologisch</i>	5 (10,4)	33 (68,8)	38 (79,2)
<i>Gesamt</i>		15 (31,3)	33 (68,8)	48 (100)

Tabelle 8: Kreuztabelle; Befunde der oVEMP-Messungen für alle 48 untersuchten Probanden, welche sowohl rechts als auch links eine vollständige Erhebung der oVEMP erhielten.

Die Zahlen in Klammer spiegeln den prozentualen Anteil an allen erhobenen oVEMP-Messungen (n = 48) wider.

In Tabelle 9 sind deskriptive Parameter der Patienten (n = 47) aufgelistet, bei welchen eine cVEMP-Messung durchgeführt wurde.

Dabei waren in Bezug auf das Geschlecht 74,5 % der untersuchten Probanden (n = 35) männlich.

Patienten mit einem pathologischen Messergebnis beidseits (n = 23) waren durchschnittlich 8,9 Jahre älter als Patienten mit einem physiologischen Befund beidseitig (n = 15) und 3,9 Jahre älter als Patienten mit einem pathologischen einseitig (n=9).

In den drei Ergebnisgruppen (physiologisch, pathologisch einseitig/beidseitig) konnte zudem bei beidseitig pathologischen Messergebnissen ein höherer durchschnittlicher BMI ($30,48 \text{ kg/m}^2 \pm 4,06$) als bei beidseitig physiologischen Ergebnissen festgestellt werden ($29,2 \text{ kg/m}^2 \pm 5,65$). Hierbei muss jedoch mit dem Median verglichen werden, sodass der mittlere BMI bei beidseitig pathologischen cVEMP um $0,2 \text{ kg/m}^2$ niedriger lag als bei beidseitig physiologischen cVEMP.

Bei Betrachtung der Vorerkrankungen ließ sich bei n = 6 (12,8 %) der Patienten ein Diabetes mellitus eruieren. Keiner der Diabetes-Patienten zeigte ein beidseitiges pathologisches Messergebnis, wobei zwei Patienten ein pathologisches Messergebnis auf der rechten oder linken Seite zeigten.

Von den Patienten, die eine cVEMP-Messung (n = 47) erhielten, waren n = 19 (40,4 %) an einer Arteriellen Hypertonie erkrankt. Die Untersuchung brachte bei mehr als der Hälfte der Erkrankten (n = 11, 57,9 %) ein beidseitiges pathologisches Ergebnis hervor.

		gesamte Kohorte	cVEMP		
			physiologisch (beidseitig, rechts und links)	pathologisch (einseitig, rechts oder links)	pathologisch (beidseitig, rechts und links)
<i>[n (%)]</i>		47 (100)	15 (31,9)	9 (19,1)	23 (48,9)
Geschlecht <i>[n (%)]</i>	<i>Männer</i>	35 (74,5)	12 (25,5)	8 (17)	15 (31,9)
	<i>Frauen</i>	12 (25,5)	3 (6,4)	1 (2,1)	8 (17)
Alter [in Jahren]	<i>MW ± SD</i>	55,6 ± 12,9	50,3 ± 12,47	55,3 ± 10,3	59,2 ± 12,86
	<i>Median</i>	58	51	54	60
	<i>Spannweite</i>	24–80	24–71	36–74	37–80
BMI [in kg/m²]	<i>MW ± SD</i>	29,8 ± 4,75	29,2 ± 5,65	29,1 ± 4,52	30,48 ± 4,06
	<i>Median</i>	30	30	30,6	29,8
	<i>Spannweite</i>	20,8–41,8	20,8–41,8	23,7–36,6	23–38,7
Diabetes mellitus Typ I/II		6 (12,8)	4 (8,5)	2 (4,3)	0 (0)
Arterielle Hypertonie		19 (40,4)	6 (12,8)	2 (4,3)	11 (23,4)

Tabelle 9: Charakteristika der Patienten, bei welchen eine cVEMP-Messung durchgeführt wurde.

Die Zahlen in Klammer spiegeln den prozentualen Anteil an allen erhobenen cVEMP-Messungen ($n = 47$) wider.
MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

In den oVEMP-Messungen konnten die in Tabelle 10 dargestellten Ergebnisse nachgewiesen werden.

		oVEMP			
		<i>gesamte Kohorte</i>	<i>physiologisch (beidseitig, rechts und links)</i>	<i>pathologisch (einseitig, rechts oder links)</i>	<i>pathologisch (beidseitig, rechts und links)</i>
<i>[n (%)]</i>		48 (100)	10 (20,8)	5 (10,4)	33 (68,8)
<i>Geschlecht [n (%)]</i>	<i>Männer</i>	37 (77)	8 (16,7)	3 (6,4)	25 (52,1)
	<i>Frauen</i>	11 (22,9)	2 (4,2)	2 (4,3)	8 (16,7)
<i>Alter [in Jahren]</i>	<i>MW ± SD</i>	55,6 ± 12,9	56,5 ± 9,95	45,2 ± 13,29	57 ± 12,9
	<i>Median</i>	58	56,5	50	59,5
	<i>Spannweite</i>	24–80	38–71	24–62	33–80
<i>BMI [in kg/m²]</i>	<i>MW ± SD</i>	29,8 ± 4,75	29,7 ± 6,61	29,4 ± 3,19	29,9 ± 4,42
	<i>Median</i>	30	30,3	30,6	29,9
	<i>Spannweite</i>	20,8–41,8	20,8 – 38,7	25,7 – 33,3	23–41,8
<i>Diabetes mellitus Typ I/II</i>		7 (14,6)	2 (4,2)	1 (2,1)	4 (8,3)
<i>Arterielle Hypertonie</i>		20 (41,7)	6 (12,5)	2 (4,2)	12 (25)

Tabelle 10: Charakteristika der Patienten, bei welchen eine oVEMP-Messung sowohl rechts- als auch linksseitig durchgeführt wurde.

Die Zahlen in Klammer spiegeln den prozentualen Anteil an allen beidseitig erhobenen oVEMP-Messungen (n = 48) wider.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

3.5 Der VKIT und die VEMP im Vergleich

In der Gesamtgruppe erbrachten die VEMP mehr pathologische Ergebnisse als der VKIT (Fisher-Test: $p < 0,001$). Bei 29 der 47 Patienten (61,7 %) zeigte sich bei okulärer, bei cervikaler oder bei beiden VEMP-Messungen ein pathologisches Ergebnis, während bei 10 % der VKIT-Messungen (5/50) ein auffälliges Ergebnis ermittelt werden konnte.

Bei 41 Patienten konnte sowohl der VKIT als auch die VEMP-Messung durchgeführt werden, sodass diese verglichen werden können. In 7,3 % der Fälle (3/41) zeigten

sowohl der VKIT als auch die VEMP-Messungen ein pathologisches Ergebnis. Bei 1 von 41 Fällen (2,4 %) war der VKIT pathologisch, während die VEMP unauffällig waren. Die VEMP-Ableitungen hingegen ergaben bei 56,1 % der Patienten (23/41) ein Defizit, in denen im VKIT ein physiologisches Ergebnis ermittelt wurde. Bei 14 der 41 Patienten (34,1 %) konnte ein normaler VKIT als auch eine normale VEMP-Messung erhoben werden.

3.6 Bezug der vestibulären Testungen zur PSG

Nach Durchführung der funktionellen vestibulären Tests konnten die Ergebnisse mit denen der Polysomnografie verglichen werden. Im Folgenden werden zunächst die Ergebnisse des VKIT in Zusammenhang gesetzt und darauffolgend die der VEMP-Messungen.

Der Videokopfimpulstest

Bei 50 der 56 rekrutierten Patienten konnte ein VKIT durchgeführt werden. 6 Patienten (zwei mit einem AHI < 5 und vier mit einer moderaten-schweren OSA) konnten aufgrund technischer Gründe nicht eingeschlossen werden. Die Kohorte konnte anhand des im VKIT gemessenen Gains und dem Auftreten von Sakkaden in eine Gruppe mit physiologischem (n = 45) und eine mit pathologischem Messergebnis (n = 5) unterteilt werden. Bei drei Patienten zeigten sich beidseitig pathologische Messergebnisse. Ein einseitiges Defizit lag bei zwei Probanden auf der rechten Seite vor. Zwei Patienten mit auffälligen Ergebnissen hatten einen AHI \geq 30 und in einem Fall bestand neben der OSA auch eine arterielle Hypertonie. Ein Diabetes mellitus konnte hingegen bei keinem der Patienten mit einem pathologischen VKIT festgestellt werden.

Es zeigte sich, dass 64,4 % (n = 29) der Patienten mit einem normalen VKIT (n = 45) und 40 % (n = 2) der Patienten mit einem pathologischen VKIT (n = 5) an einer moderaten-schweren OSA erkrankten.

Weitere Einzelheiten sind in Tabelle 11 dargestellt. In Abbildung 14 wurde dies graphisch dargestellt.

		VKIT		
		<i>pathologisch rechts</i>	<i>pathologisch links</i>	<i>pathologisch beidseitig</i>
<i>[n (%)]</i>		5 (10)	3 (6)	3 (6)
<i>AHI</i>	<i>< 5</i>	1 (2)	0 (0)	0 (0)
	<i>5 ≤ x < 15</i>	2 (4)	2 (4)	2 (4)
	<i>15 ≤ x < 30</i>	0 (0)	0 (0)	0 (0)
	<i>≥ 30</i>	2 (4)	1 (2)	1 (2)
OSA		4 (8)	3 (6)	3 (6)
OSA & AHT		1 (2)	1 (2)	1 (2)
OSA & DM		0 (0)	0 (0)	0 (0)

Tabelle 11: Ergebnisse der erhobenen AHI der VKIT-Probanden.

Die Zahlen in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil aller VKIT-Probanden (n = 50).

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung

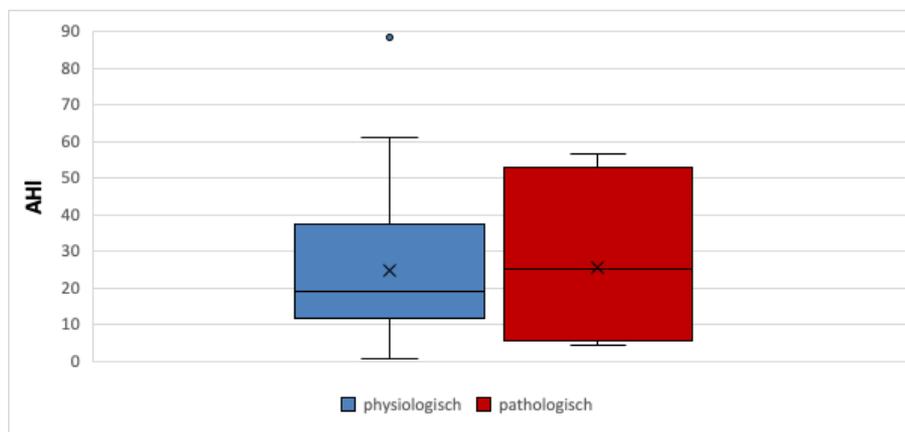


Abbildung 14: Boxplot des AHI im Vergleich zwischen physiologischen und pathologischen Ergebnissen im VKIT (n=50). Als pathologisch wurde hierbei das Ergebnis gewertet, wenn es ein- oder beidseitig auftrat.

Anschließend wurde zwischen VKIT- und PSG-Ergebnissen der Rangkorrelationskoeffizient Kendalls tau berechnet. Die Ergebnisse sind Tabelle 12 zu entnehmen.

Bei der Analyse zwischen dem während der PSG ermittelten AHI und dem VKIT, konnte nach Kendalls tau ein Wert von $r_{\tau} = 0,11$ ($p = 0,27$) bei linksseitiger und von $r_{\tau} = 0,11$ ($p = 0,27$) bei rechtsseitiger Überprüfung des Vestibularapparates erhoben werden. Ein statistisch signifikanter Zusammenhang war demnach nicht nachweisbar.

Ebenso konnte zwischen ODI (> 4 %, TST) und dem Gain kein Rückschluss auf einen statistisch signifikanten Zusammenhang gezogen werden. Für die minimale und die durchschnittliche Sauerstoffsättigung bzw. den t90 konnte dies ebenso wenig nachgewiesen werden.

		VKIT (Gain)	
		<i>rechts</i>	<i>links</i>
<i>AHI</i>	r_{τ} (p)	0,11 (0,27)	0,11 (0,27)
ODI (> 4 %, TST)	r_{τ} (p)	0,13 (0,19)	0,11 (0,25)
minO2	r_{τ} (p)	-0,01 (0,91)	-0,05 (0,62)
Ø O2	r_{τ} (p)	0,03 (0,78)	-0,02 (0,87)
t90	r_{τ} (p)	0,03 (0,75)	0,04 (0,66)

Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelation nach Kendalls tau zwischen Parametern der PSG und dem VKIT (Gain).

r_{τ} = Rangkorrelation Tau (Kendalls), p = Signifikanzniveau; minO2 = minimale Sauerstoffsättigung; ØO2 = durchschnittliche Sauerstoffsättigung; t90 = kumulative Sauerstoffsättigung unter 90 %

Anschließend wurde der Wilcoxon-Rangsummentest durchgeführt. Es konnte keine Gleichheit der Lageparameter (pathologischer/physiologischer VKIT und Parameter der PSG) gezeigt werden. Details sind in Tabelle 13 dargestellt.

	VKIT
<i>AHI</i>	0,81
ODI (4 %, TST)	0,76
<i>minO2</i>	0,47
ØO2	0,3
<i>t90</i>	0,27

Tabelle 13: p-Werte des Wilcoxon Rangsummentests des VKIT und der erhobenen Parameter der PSG.

minO2 = minimale Sauerstoffsättigung; ØO2 = durchschnittliche Sauerstoffsättigung; t90 = kumulative Sauerstoffsättigung unter 90 %

Die vestibulär evozierten myogenen Potentiale (VEMP)

Insgesamt zeigten sich bei den Ergebnissen der VEMP-Messung keine signifikanten Unterschiede zwischen Patienten, welche an einer OSA erkrankt waren und gesunden Probanden ($p < 0,05$).

Details und deskriptive Daten der oVEMP-Messungen wurden in Tabelle 14 anhand des AHI und bestehender Vorerkrankungen zusammengetragen. In Abbildung 15 wird anhand eines Boxplots die Verteilung des AHI bei pathologisch gemessenen oVEMP im Seitenvergleich dargestellt.

Eine oVEMP-Messung konnte rechtsseitig bei 47 und linksseitig bei 46 Probanden durchgeführt werden, wobei eine vollständige Erhebung sowohl der oVEMP- als auch der cVEMP-Messung jeweils auf beiden Seiten bei diesen Probanden vorausgesetzt wurde.

Bei der Funktionsprüfung des rechten Vestibularapparates konnte Folgendes festgestellt werden: Bei 78,7 % der Probanden ($n = 37$) zeigte sich ein pathologisches Messergebnis, wovon 81,1 % ($n = 30$) an einer OSA mit einem $AHI \geq 5$ erkrankt waren. Knapp die Hälfte der OSA-Patienten (43,3 %, $n = 13$) waren gleichzeitig an einer arteriellen Hypertonie erkrankt. Ein Diabetes mellitus konnte bei keinem dieser Patienten festgestellt werden.

Bei der Funktionsprüfung des linken Vestibularapparates zeigte sich bei 31 von 46 Probanden (67,4 %) ein pathologisches Ergebnis in der oVEMP-Messung. Im Vergleich zur Gegenseite lag hier der Anteil der OSA-Patienten mit 54,3 % ($n = 25$) geringer. Bei 40 % ($n = 10$) dieser 25 Patienten bestand zusätzlich eine arterielle Hypertonie. An einer OSA und zugleich einem Diabetes mellitus waren 3 Patienten erkrankt.

		oVEMP – pathologisch	
		<i>rechts</i>	<i>links</i>
	<i>[n (%)]</i>	37 (78,7)	31 (67,4)
	<i>MW ± SD</i>	21,6 ± 19,15	22,8 ± 19,94
	<i>Median</i>	16,4	16,9
	<i>Spannweite</i>	0,5–88,4	0,5–88,4
<i>AHI</i>	<i>< 5</i>	7 (14,7)	6 (13)
	<i>5 ≤ x < 15</i>	9 (19,1)	7 (15,2)
	<i>15 ≤ x < 30</i>	11 (23,4)	10 (21,7)
	<i>≥ 30</i>	10 (21,3)	8 (17,4)
	<i>OSA</i>	30 (63,8)	25 (54,3)
	<i>OSA & AHT</i>	13 (27,7)	10 (21,7)
	<i>OSA & DM</i>	0 (0)	3 (6,5)

Tabelle 14: Ergebnisse der erhobenen AHI-Werte der Probanden mit einem pathologischen oVEMP-Messergebnis.

Die Zahlen in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil aller oVEMP-Probanden, die rechts ($n = 47$) bzw. links ($n = 46$) eine Messung erhalten haben und bei denen neben der oVEMP- auch die cVEMP-Messung vollständig erhoben wurde.

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; AHT = Arterielle Hypertonie; DM = Diabetes mellitus

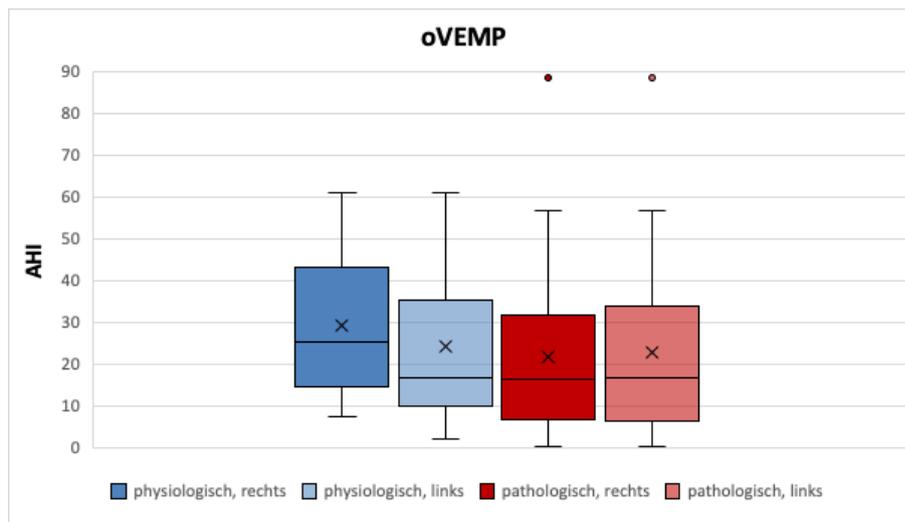


Abbildung 15: Boxplot des AHI bei physiologischen und pathologischen Ergebnissen in der oVEMP-Messung im Seitenvergleich.

Daneben erfolgte die seitengetrennte Überprüfung der cVEMP ($n = 47$). Die Ergebnisse wurden entsprechend der erhobenen AHI-Werte in Tabelle 15 detailliert dargestellt und die Häufigkeitsverteilung gleichzeitig bestehender Vorerkrankungen hervorgebracht. Abbildung 16 stellt die Verteilung des AHI bei pathologischen cVEMP im Seitenvergleich anhand eines Boxplots dar.

Die cVEMP-Messungen erbrachten in 57,4 % der Fälle ($n = 27$) ein pathologisches Ergebnis auf der rechten Seite. Bei 81,5 % ($n = 22$) dieser Probanden ließ sich ein $AHI \geq 5$ feststellen, sodass die Diagnose einer OSA gesichert werden konnte. Eine gleichzeitig bestehende arterielle Hypertonie zeigte sich bei 13 der 22 OSA-Patienten (59 %).

Die Funktionsprüfung des linken Vestibularapparates anhand der cVEMP ergab in 28 der 47 Fälle (59,6 %) ein pathologisches Ergebnis. Zugleich bestand bei 22 dieser Fälle (46,8 %) eine OSA. Eine arterielle Hypertonie lag bei der Hälfte dieser OSA-Patienten ($n = 11$) vor, wohingegen 9,1 % ($n = 2$) an einem Diabetes mellitus erkrankt waren.

		cVEMP- pathologisch	
		<i>rechts</i>	<i>links</i>
	<i>[n (%)]</i>	27 (57,4)	28 (59,6)
	<i>MW ± SD</i>	24,7 ± 21,43	20,4 ± 19,07
	<i>Median</i>	20,2	15,7
	<i>Spannweite</i>	0,9–88,4	0,5–88,4
<i>AHI</i>	< 5	5 (10,6)	6 (12,8)
	5 ≤ x < 15	7 (14,9)	7 (14,9)
	15 ≤ x < 30	5 (10,6)	8 (17)
	≥ 30	10 (21,3)	7 (14,9)
	OSA	22 (46,8)	22 (46,8)
	OSA & AHT	13 (27,7)	11 (23,4)
	OSA & DM	0 (0)	2 (4,3)

Tabelle 15: Ergebnisse der erhobenen AHI-Werte und Vorerkrankungen der Probanden mit einem pathologischen cVEMP-Messergebnis.

Die Zahlen in Klammern entsprechen dem prozentualen Anteil aller cVEMP-Probanden (n = 47).

MW = Mittelwert; SD = Standardabweichung; AHT = Arterielle Hypertonie; DM = Diabetes mellitus

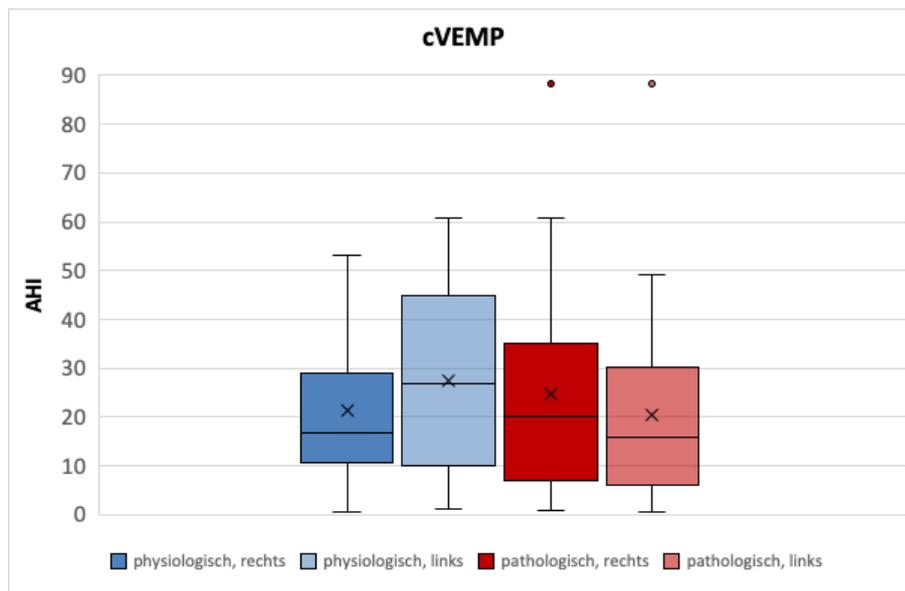


Abbildung 16: Boxplot des AHI bei physiologischen und pathologischen Ergebnissen in der cVEMP-Messung im Seitenvergleich.

Tabelle 16 enthält weitere Details der OSA-Patienten mit pathologischen VEMP-Ergebnissen in Abhängigkeit des erhobenen Schweregrades der OSA. In diesen Gruppen konnten keine signifikanten Unterschiede zwischen den verschiedenen Schweregraden der OSA beobachtet werden.

	cVEMP pathologisch		oVEMP pathologisch	
	<i>rechts</i>	<i>links</i>	<i>rechts</i>	<i>links</i>
OSA	100 % (22)	100 % (22)	100 % (30)	100 % (25)
AHI	$5 \leq x < 15$	31,8 % (7)	31,8 % (7)	30 % (9)
	$15 \leq x < 30$	22,7 % (5)	36,4 % (8)	36,7 % (11)
	≥ 30	45,5 % (10)	31,8 % (7)	33,3 % (10)

Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der OSA-Patienten (AHI ≥ 5) mit einem pathologischen oVEMP- bzw. cVEMP-Ergebnis im Seitenvergleich und in Abhängigkeit des erhobenen Schweregrades der OSA. Die Zahlen in Klammern entsprechen den absoluten Probandenzahlen.

Des Weiteren wurden die Rangkorrelationskoeffizienten nach Kendalls tau berechnet, welche in Tabelle 17 zusammengetragen wurden.

Zwischen den oVEMP und dem AHI konnte hierbei kein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Die Tendenz einer Korrelation bestand jedoch zwischen oVEMP (rechts) und dem AHI mit einem Signifikanzniveau von $p = 0,14$.

Nach Ergebnisanalyse der cVEMP-Messungen ließen sich ebenso keine Rückschlüsse auf eine signifikante Korrelation zum AHI ziehen ($r_\tau = -0,02$ und $p = 0,85$ rechtsseitig, sowie $r_\tau = 0,18$ und $p = 0,13$ linksseitig). Es zeigte sich hier ebenso die Tendenz einer Signifikanz auf der linken Seite ($p = 0,13$).

Die Berechnung des Rangkorrelationskoeffizienten zwischen den VEMP und dem ODI zeigte keine signifikante Korrelation. Dies betraf den ODI bezogen auf die Gesamtschlafzeit (TST). Die Tendenz einer Korrelation bestand zwischen dem cVEMP (links) und dem ODI (4 %, TST) mit $p = 0,17$.

Zudem ergab die Korrelationsanalyse mit weiteren Parametern der PSG (minO2, \emptyset O2, t90) keine signifikanten Ergebnisse.

		oVEMP		cVEMP	
		<i>rechts</i>	<i>links</i>	<i>rechts</i>	<i>links</i>
<i>AHI</i>	r_τ (p)	0,17 (0,14)	0,1 (0,43)	-0,02 (0,85)	0,18 (0,13)
ODI (> 4 %, TST)	r_τ (p)	0,15 (0,2)	0,1 (0,43)	-0,003 (0,98)	0,17 (0,17)
minO2	r_τ (p)	-0,16 (0,2)	-0,12 (0,32)	-0,04 (0,76)	-0,14 (0,27)
\emptyset O2	r_τ (p)	-0,14 (0,27)	-0,07 (0,6)	0,03 (0,81)	-0,08 (0,52)
t90	r_τ (p)	0,16 (0,19)	0,05 (0,68)	-0,03 (0,81)	0,05 (0,69)

Tabelle 17: Ergebnisse der Korrelation nach Kendalls tau zwischen Parametern der PSG und Ergebnissen der oVEMP- bzw. cVEMP-Messung.

r_τ = Rangkorrelation Tau (Kendalls), p = Signifikanzniveau; minO2 = minimale Sauerstoffsättigung; \emptyset O2 = durchschnittliche Sauerstoffsättigung; t90 = kumulative Sauerstoffsättigung unter 90 %

Überdies wurde der Wilcoxon Rangsummentest durchgeführt. Zwischen physiologischen und pathologischen Ergebnissen der cervikalen VEMP-Messung konnten keine signifikanten Werte bezogen auf den AHI, ODI, minO2 und \emptyset O2 festgestellt werden. Dies traf auch für die Ergebnisse der okulären VEMP zu. (Tabelle 18)

Ergebnisse

	cVEMP	oVEMP
<i>AHI</i>	0,48	0,44
ODI (> 4 %, TST)	0,39	0,44
<i>minO2</i>	0,36	0,32
<i>ØO2</i>	0,76	0,6
<i>t90</i>	0,18	0,36

Tabelle 18: p-Werte des Wilcoxon Rangsummentests der VEMP und der erhobenen Parameter der PSG.
minO2 = minimale Sauerstoffsättigung; *ØO2* = durchschnittliche Sauerstoffsättigung; *t90* = kumulative Sauerstoffsättigung unter 90 %

4 DISKUSSION

Charakteristisch für eine OSA sind nächtliche, rezidivierende Hypopnoe- und Apnoephasen, welche mit chronisch intermittierenden Desoxygenierungen und daraus resultierenden Ischämien einhergehen. Auswirkungen auf verschiedene Organsysteme wie unter anderem kardio- und cerebrovaskuläre, endokrine, pulmonale oder psychiatrische konnten in verschiedenen Studien nachgewiesen werden. (Gupta and Simpson, 2015; Ip et al., 2002; Lavie, 2015; Lavie et al., 1995; Shahar et al., 2001; Zhang et al., 2010) Überdies wird die OSA häufig mit einem metabolischen Syndrom einschließlich einer komorbiden arteriellen Hypertonie, Adipositas und Diabetes in Verbindung gebracht. (Foster et al., 2009; Ip et al., 2002; Nieto et al., 2000; Peppard et al., 2000b)

Im Gegensatz dazu wurde der Einfluss einer OSA auf das vestibuläre System bisher in nur wenigen Studien untersucht. Zwei moderne Verfahren der Vestibularisdiagnostik, der VKIT und die VEMP-Messung, ermöglichen eine quantitative, seitengetrennte und qualitativ hochwertige Evaluation der zentralen und peripheren Funktion des Vestibularapparates. Durch den VKIT lässt sich die Funktion der Bogengänge überprüfen und anhand der VEMP-Messung die der beiden Maculaorgane, Sacculus und Utriculus. Neben den peripheren Vestibularorganen können bei beiden Untersuchungen zudem afferente und efferente neuronale Bahnen überprüft werden. Für die Auswertung des VKIT wurden der Gain und das Auftreten von Rückstellsakkaden berücksichtigt. Bei der VEMP-Messung wurden unter anderem die Amplituden im interauralen Vergleich herangezogen und Latenzzeitdifferenzen ausgewertet. Die Messergebnisse der vestibulären Untersuchungen wurden analysiert und mit Daten einer im Schlaflabor unserer Klinik durchgeführten PSG verglichen, um Rückschlüsse auf eine mögliche Assoziation ziehen zu können. In der PSG wurden unter anderem Parameter wie der AHI oder der ODI erhoben, welche die Schwere und Frequenz der nächtlichen Sättigungsabfälle widerspiegeln.

In der vorgelegten Studie konnte nachgewiesen werden, dass mit zunehmender Schwere einer OSA die vestibuläre Antwortrate je nach untersuchter Komponente des Vestibularapparates abgeschwächt sein kann.

Eine Funktionsschädigung des horizontalen Bogengangs konnte durch eine Diagnostik mittels VKIT bei an einer OSA erkrankten Patienten nicht häufiger als bei gesunden Patienten festgestellt werden. Ebenso wenig konnte die Hypothese, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen einer OSA und pathologischen Ergebnisse des VKIT besteht, bestätigt werden.

Demgegenüber scheinen die Otolithenorgane bzw. deren neuronale Fasern sensibler auf die nächtlichen Entsättigungen und Reoxygenierungen zu reagieren. Die initiale Hypothese, dass mit der Erkrankung einer OSA häufiger pathologische Ergebnisse in der o- und cVEMP-Messung auftreten, konnte bestätigt werden. Dies zeigte sich insbesondere wenn gleichzeitig eine arterielle Hypertonie bestand. Der Zusammenhang zwischen PSG-Parametern und den VEMP-Messungen erwies sich jedoch als nicht statistisch signifikant.

Zudem konnten durch den VKIT und die VEMP-Messung die vestibulären Rezeptorfunktionen und die nachgeschaltete Reflexstrecke seitengetreunt analysiert werden.

Überraschenderweise ließ sich sowohl bei den oVEMP als auch bei den cVEMP nur einseitig die Tendenz einer signifikanten Korrelation mit dem AHI und mit dem ODI feststellen, sodass die Hypoxämien und Hyperkapnien zu einer interauralen Asymmetrie führen könnten.

4.1 Befunde

4.1.1 Deskriptive Daten und Akuität

Die Genese der obstruktiven Schlafapnoe ist multifaktoriell. Einige Faktoren, welche das Auftreten der obstruktiven Schlafapnoe und anderer schlafbezogener Atmungsstörungen begünstigen werden im Folgenden genannt:

An erster Stelle stehen hierbei das Alter, der BMI, das Geschlecht sowie anatomische Besonderheiten im Kopf-/Halsbereich. Im weiteren Sinne können aber auch ein erhöhter Alkohol- oder Schlafmittelkonsum, Rauchen oder erhöhte intraabdominelle Drücke, etwa bei einer Schwangerschaft, eine OSA auslösen. Ebenso besteht ein Zusammenhang zwischen Begleiterkrankungen wie einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes mellitus und der OSA. (Das, 2009; Foster et al., 2009; Ip et al., 2002; McNicholas, 2008; Nieto et al., 2000; Peppard et al., 2000b; Young et al., 2002)

Die wichtigsten Faktoren, Geschlecht, Alter, BMI und das Vorliegen einer arteriellen Hypertonie und eines Diabetes mellitus wurden im Rahmen der Studie erhoben. Im Folgenden soll auf diese näher eingegangen werden.

Bei der deskriptiven Auswertung der bei dieser Studie erhobenen Daten zeigte sich, dass insgesamt mehr Männer (79 %) als Frauen (21 %) rekrutiert wurden. Dies könnte dadurch zu erklären sein, dass Männer häufiger als Frauen die Überweisung in ein Schlaflabor erhalten, da generell häufiger Männer als Frauen von einer OSA betroffen sind. (Franklin and Lindberg, 2015; Peppard et al., 2013; Young et al., 2002) Die Ergebnisse von Dancey et al. deckten sich 2003 mit dieser Annahme. Bei ihren Untersuchungen konnten 3942 an das Schlaflabor überwiesene Patienten untersucht werden, wobei die Häufigkeit und Schwere der Schlafapnoe beim männlichen Geschlecht dominierte. Sie wiesen jedoch auch darauf hin, dass weitere Faktoren wie der Halsumfang, das Alter und der BMI bei diesen Geschlechtsunterschieden berücksichtigt werden müssen. (Dancey et al., 2003)

Auch die hier vorgestellte Studie schließt sich der Annahme an, dass Männer häufiger im Vergleich zu Frauen die Diagnose einer schlafbezogenen Atmungsstörung erhalten: Ein $AHI \geq 15$ und demnach eine moderate-schwere OSA konnte bei ca. 61 % der Patienten des untersuchten Gesamtkollektivs festgestellt werden, wobei der Anteil der männlichen Patienten bei ca. 88 % und der weiblichen Patienten bei 12 % lag.

In einer populationsbasierten Studie aus Wisconsin (USA) konnten bei 9 % der untersuchten Frauen und 24 % der Männer im Alter von 30 bis 60 Jahren ein $AHI \geq 5$ sowie eine obstruktive Schlafapnoe mit klinischen Symptomen bei 2–4 % der Erwachsenen festgestellt werden. (Young et al., 1993) In der vorgelegten Studie zeigten hingegen 75 % aller Frauen und 84 % aller Männer einen $AHI \geq 5$. Die größere Altersspanne in dieser Studie (Patienten zwischen 24 und 80 Jahren) wurden rekrutiert.

tiert) und die mit dem Alter einhergehende Zunahme der Prävalenz (Bixler et al., 1998; Franklin and Lindberg, 2015), könnten ursächlich für die höhere Anzahl der OSA-Patienten in unsere Studie sein.

Zudem muss beachtet werden, dass die Studienpopulation einer universitären Klinik entstammt und vor Durchführung der PSG bereits die Verdachtsdiagnose einer schlafbezogenen Atmungsstörung bestand. Somit kann die Studie als nicht bevölkerungsrepräsentativ betrachtet werden, was durch die geringe Stichprobengröße zusätzlich bekräftigt wird. Ebenso ist anzunehmen, dass bei den meisten Patienten die Schlafapnoe schon Jahre vor der Diagnosestellung bestand und daher der Zeitraum, in dem sich diese schädigend ausgewirkt haben könnte, womöglich größer ist. Ergebnisse aus der Literatur die dies bestätigen, konnten nicht gefunden werden.

Einen weiteren Erklärungsansatz, weshalb sich deutlich weniger Frauen als Männer im Rahmen dieser Studie im Schlaflabor vorstellten, liefert eine Studie von Franklin et al.: Hierbei wurden 400 Frauen im Alter zwischen 20 und 70 Jahren untersucht. 50 % dieser Frauen erkrankten an einer OSA, welche durch einen $AHI \geq 5$ definiert wurde. Dabei waren Hypertonie, Übergewicht und das Alter mit dem Auftreten einer Schlafapnoe beim weiblichen Geschlecht assoziiert, die Tagesschläfrigkeit hingegen nicht. (Franklin et al., 2013) Da die Tagesschläfrigkeit klassischerweise auf das Vorliegen einer Schlafapnoe hinweist, könnte eine Schlafapnoe beim weiblichen Geschlecht unterdiagnostiziert werden, wenn dieses Symptom nicht vorliegt.

In dieser Studie erhielten 68 % der Männer und 33 % der Frauen die Diagnose einer moderaten-schweren OSA (definiert durch einen $AHI \geq 15$). Young et al. zufolge besteht eine signifikante Korrelation zwischen männlichem Geschlecht und einem $AHI \geq 15$. (Young et al., 2002) Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass sich diese geschlechtsspezifischen Unterschiede je nach Schlafphase (REM und NREM) unterscheiden können. Als Beispiel kann das Auftreten einer milden OSA in der REM-Schlafphase aufgeführt werden, welches häufiger bei Frauen im Vergleich zu Männern aufzutreten scheint. (O'Connor et al., 2000) Geschlechtsunterschiede der verschiedenen Schlafphasen wurden in der vorgelegten Studie nicht näher untersucht.

Des Weiteren wurde die Altersstruktur der Gesamtkohorte untersucht. Das Durchschnittsalter unserer Patienten lag bei 55 Jahren. Es zeigte sich in der Probandengruppe mit einem $AHI < 15$ ein niedrigeres durchschnittlicheres Alter von 51 Jahren als in der Gruppe mit einem $AHI \geq 15$ (57 Jahre). Wurde das Alter zwischen Patienten mit und ohne einer OSA verglichen, so zeigte sich kein signifikanter Unterschied.

Es konnte jedoch festgestellt werden, dass die Schwere der OSA mit dem Alter zunimmt. Bixler et al. konnten dies in ihren Studien ebenfalls bestätigen, wobei die Schwere anhand der minimalen Sauerstoffsättigung und des AHIs angegeben wurde. (Bixler et al., 1998) Andere publizierte Studien konnten weitere Rückschlüsse bezüglich des Alters ziehen, sodass die Prävalenz der Schlafapnoe, unabhängig von anderen Risikofaktoren wie zum Beispiel einer Adipositas, mit dem Alter zunimmt. (Franklin and Lindberg, 2015; Lindberg et al., 1999; Peppard et al., 2000a) Young et al. stellten hierzu eine Stagnation des Anstiegs bei ca. 60 Jahren fest. (Young et al., 2002) Für das männliche Geschlecht konnte diese Entwicklung von Bixler et al. bestätigt werden. (Bixler et al., 1998) Ältere Menschen scheinen schlafbezogene Atmungsstörungen durch die Koexistenz kardiovaskulärer Erkrankungen, einer Hy-

pertonie, einem Diabetes mellitus und anderer anatomischer Veränderungen im Alter zu entwickeln. (Okuro and Morimoto, 2014)

Die Adipositas stellt einen Hauptrisikofaktor für das Schnarchen und die Schlafapnoe dar. Die Mehrheit der Patienten mit einer OSA ist übergewichtig. (Franklin and Lindberg, 2015) Nach Young et al. Schätzungen zufolge liegt bei 5,7 % der Erwachsenen eine moderate-schwere schlafbezogene Atmungsstörung mit einem AHI ≥ 15 vor, wobei 58 % auf das Übergewicht zurückgeführt werden können. (Young et al., 2005) Auch in unserer Studie zeigte sich bei Patienten mit einem AHI ≥ 15 durchschnittlich ein höherer BMI ($30,33 \pm 4,08 \text{ kg/m}^2$) im Vergleich zu Patienten mit einem AHI < 5 ($28,86 \pm 3,89 \text{ kg/m}^2$). Zudem konnte festgestellt werden, dass der Schweregrad der OSA mit dem BMI anstieg. Bei OSA-Patienten konnte jedoch kein signifikant höherer BMI festgestellt werden.

In einer Studie von Andersen et al., in der 139 übergewichtige oder adipöse Kinder mit 33 normalgewichtigen verglichen wurden, zeigten sich ähnliche Ergebnisse, sodass ein steigender BMI-SDS („Standard Deviation Score“ des Body-Mass-Index) mit einem steigenden AHI assoziiert war. (Andersen et al., 2019) Eine Gewichtsabnahme, sei es durch eine Kalorienreduktion oder die bariatrische Chirurgie, verringert dabei die Schwere der Schlafapnoe. (Franklin and Lindberg, 2015; Peppard et al., 2000a; Young et al., 2005) Dies unterstreicht die Notwendigkeit wirksamer Strategien zur Umsetzung langfristiger Programme zur Gewichtsreduktion um das Auftreten der OSA zu vermindern. (Franklin and Lindberg, 2015)

In dieser Studie wurden weitere Begleiterkrankungen, die mit dem Auftreten einer OSA in Verbindung gebracht werden, anamnestisch erhoben. So konnte bei 37,5 % der Probanden eine arterielle Hypertonie festgestellt werden. Gleichzeitig bestand bei 81 % dieser Probanden ein AHI ≥ 15 in der PSG. Dementsprechend lag bei der Mehrheit der Patienten mit einer moderaten-schweren OSA gleichzeitig eine arterielle Hypertonie vor.

Viele Autoren berichten von einer höheren Prävalenz der OSA bei hypertensiven im Vergleich zu normotensiven Patienten. (Kales et al., 1984) Auch in Studien in denen Alter und Geschlecht statistisch kontrolliert wurden, konnte die OSA als unabhängiger Risikofaktor für eine Hypertension identifiziert werden. Dementsprechend führt sie zu einer erhöhten, kardiovaskulären Morbidität. (Grunstein et al., 1993; Nieto et al., 2000) Bei diesen Studien, wie auch in unserer, ist häufig problematisch, dass Störfaktoren („Confounder“) wie beispielsweise Übergewicht, generell das metabolische Syndrom oder ein erhöhter Alkoholkonsum nicht berücksichtigt werden. Die Ergebnisse der „Sleep Heart Health Study“, einer großen Querschnittstudie, führten zu der Annahme, dass der BMI einen Confounder einer Assoziation zwischen einer Hypertonie und einer schlafbezogenen Atmungsstörung darstellen könnte. (Nieto et al., 2000) Aber auch neueren Studien zufolge, kann ein Zusammenhang zwischen einer moderaten-schweren OSA und dem Auftreten einer mittleren bis schweren Hypertonie (Grad 2 und Grad 3 nach AWMF) bei Männern angenommen werden. Für Frauen konnte dies in der Studie von Cano-Pumarega et al. nicht festgestellt werden. (Cano-Pumarega et al., 2017)

Neben der arteriellen Hypertonie zeigten Patienten mit Diabetes mellitus vermehrt schlafbezogene Atmungsstörungen: Insgesamt lag der Anteil der Diabetiker (Typ I/II) in dieser Studie bei 12,5 %. Bei 6 der 7 Diabetes-Patienten wurde gleichzeitig die Diagnose einer moderaten-schweren OSA gestellt ($AHI \geq 15$). Aufgrund der geringen Stichprobengröße muss beachtet werden, dass die Repräsentativität der Studie diesbezüglich eingeschränkt ist, sodass hier auf die aktuelle Studienlage verwiesen wird.

Somit stellten andere Studien bei Typ-2-Diabetikern eine Prävalenz der obstruktiven Schlafapnoe von bis zu 23 % fest (West et al., 2006). Weitere Atmungsstörungen inbegriffen können sogar bei 40 % der Diabetiker eine schlafbezogene Atmungsstörung erhoben werden (Meslier et al., 2003). Wie auch bei der arteriellen Hypertonie muss beim Diabetes Typ II das Gewicht der Patienten berücksichtigt werden, da die Adipositas bzw. das metabolische Syndrom einen gemeinsamen Risikofaktor für beide Erkrankungen darstellen. In großen Querschnittsstudien konnte unabhängig von einer Adipositas und anderen Störfaktoren ein Zusammenhang zwischen einer Insulinresistenz, einer gestörten Glucosetoleranz und/oder einem Diabetes mellitus Typ 2 und einer OSA festgestellt werden. (Elmasry et al., 2001; Ip et al., 2002; Punjabi and Beamer, 2009; Punjabi et al., 2004; Reichmuth et al., 2005)

4.1.2 Testbezogene Parameter und Ergebnisse des VKIT

Im Gegensatz zur VEMP-Messung ermöglicht der VKIT eine Analyse der reizaufnehmenden Haarzellen des lateralen, horizontalen Bogengangs und lässt Rückschlüsse auf Störungen der vestibulookulären Reflexstrecke zu. Die Innervation erfolgt hierbei durch den Nervus vestibularis superior und die mechanoelektrische Transduktion über ein Sinnesepithel mit Haarzellen.

Liegt eine Funktionsstörung vor, so äußert sich dies in einer Reduktion des Gains ($< 0,79$) und/oder dem Auftreten von Rückstellsakkaden, die sichtbar (Catchup-Overt-Sakkaden) oder nicht sichtbar (Catchup-Covert-Sakkaden) sein können. (Walther et al., 2012) Im Gegensatz zum KIT können durch den VKIT auch Covert-Sakkaden dargestellt werden, die in ca. 14 % der akuten und chronischen Vestibularstörungen auftreten. (Blödown et al., 2013b) Durch die alleinige Anwendung des klinischen KIT würden daher periphere vestibuläre Störungen unzureichend diagnostiziert werden (Blödown et al., 2013b), sodass auch in dieser Studie auf den VKIT zurückgegriffen wurde.

Bei der Rezeptorfunktionsanalyse durch den VKIT muss das für diesen Test spezifische Frequenzspektrum bedacht und dementsprechend befundet werden. Durch den VKIT können in der vorgelegten Studie somit die Auswirkungen der OSA im Bereich höherfrequenter Qualitäten von 5-7 Hz überprüft werden und auch nur dieser begrenzte Arbeitsbereich des vestibulären Systems beurteilt werden. (Halmagyi and Curthoys, 1988) Physiologischerweise wird das vestibuläre System in einem breiteren Frequenzspektrum beansprucht. Steigt die körperliche Belastung, so liegt auch der frequenzspezifische Arbeitsbereich höher. Sollen weitere Abschnitte des Arbeitsbereiches des vestibulären Systems überprüft werden, so stehen andere diagnostische Verfahren zur Verfügung: Im niederfrequenten Bereich die kalorische Prüfung ($< 0,01$ Hz) und im hochfrequenten der vibrationsinduzierte Nystagmus (> 15 Hz). Da die kalorische Prüfung den niederfrequenten Bereich des VOR erfasst, stellt sie ein

wenig physiologisches Verfahren dar. (Walther et al., 2012) Wie genau der thermische Stimulus bei der Kalorik die Cupula des Bogengangs erregt, konnte bisher noch nicht erklärt werden. (Curthoys et al., 2014) Auch wenn die kalorische Testung heute häufig noch den Goldstandard in der Diagnostik von Vestibularisstörungen darstellt, kann im Gegensatz dazu durch den VKIT eine seitengetrennte und direkte Überprüfung der Bogengänge mit einem physiologischen Stimulus, der Kopfrotation, erfolgen. (Curthoys et al., 2014) Bei unauffälligen Ergebnissen in der Kalorik und dennoch bestehenden Schwindelsymptomen oder Gleichgewichtsstörungen, sollte daher anschließend der VKIT durchgeführt werden, um eine isolierte Schädigung des horizontalen, hochfrequenten VOR auszuschließen und somit keine falsch negativen Ergebnisse zu erzielen. (Hulse et al., 2017) Aber ebenso sollte auch dem VKIT eine kalorische Testung folgen, um eine periphere Ursache sicher ausschließen zu können. (Alhabib and Saliba, 2017) Dies ging jedoch über das Ausmaß der vorliegenden Arbeit hinaus, sodass in diesem Forschungsbereich weitere Studien folgen sollten.

Eine frequenzspezifische Analyse ist dahingehend wichtig, dass bei verschiedenen vestibulären Funktionsstörungen häufig nur bestimmte Frequenzbereiche beeinträchtigt sind. (Schmid-Priscoveanu et al., 2001; Walther and Hörmann, 2011; Walther et al., 2012) Auch zur Diagnostik des Akustikusneurinoms, durch welches ebenso die Reflexstrecke des horizontalen VOR beeinträchtigt werden kann, konnte die komplementäre Verwendung der kalorischen Testung und des VKIT zur Diagnostik empfohlen werden. (Alhabib and Saliba, 2017; Blödow et al., 2013a)

Der aktuellen Studienlage zufolge wurden zur Funktionsprüfung der Bogengänge bei einer gleichzeitig bestehenden OSA bisher verschiedene diagnostische Verfahren, wie zum Beispiel die Kalorik oder der optokinetische Nystagmus, verwendet. (Gallina et al., 2010; Han et al., 2015; Kayabasi et al., 2015) In neueren Studien, wie auch in der vorgelegten, fand der VKIT seine Anwendung. (Alessandrini et al., 2019; Micarelli et al., 2017)

In der Akutdiagnostik kann über den VKIT zwischen einer peripheren und zentralen Läsion unterschieden werden. Ist der Test pathologisch („positiv“) bei gleichzeitig bestehender akuter Drehschwindelsymptomatik, so ist eine periphere vestibuläre Störung sehr wahrscheinlich, obwohl eine zentrale erst nach weiteren klinischen Funktionsprüfungen endgültig ausgeschlossen werden kann. Ist trotz akutem Schwindel der VKIT negativ, spricht dies in den meisten Fällen für eine zentral-vestibuläre Störung. (Blödow et al., 2012; Newman-Toker et al., 2008; Walther, 2014) Auch wenn der VKIT in unserer Erhebung nur sehr selten (10 % der Fälle) als pathologisch gewertet wurde ($\text{Gain} \leq 0,79$ und/oder Rückstellsakkaden), kann somit trotzdem eine Funktionsstörung auf zentraler Ebene vorliegen, die nur über weitere diagnostische Verfahren und eine Analyse der klinischen Symptomatik ausgeschlossen werden kann. Trotzdem muss beachtet werden, dass eine zentrale Störung im Vergleich zu einer peripheren recht selten ist.

Zudem zeigten Walther et al., dass der VKIT erst pathologisch wird, wenn die vestibuläre Funktion um mehr als 40 % reduziert ist (Walther and Blödow, 2013), sodass demzufolge in der vorgelegten Studie eine leichte Funktionsstörung der Bogengänge nicht ausgeschlossen werden kann.

In der vorgelegten Studie konnte bei lediglich 10 % der Patienten ein auffälliger VKIT festgestellt werden. In 7,3 % der Fälle (3/41) lag sowohl beim VKIT als auch bei den VEMP ein pathologisches Ergebnis vor. Auffallend war, dass bei einem pathologischen Ergebnis dieses häufiger beidseits auftrat als nur am rechten oder linken Vestibularapparat. Folglich konnte in dieser Studie häufiger ein bilateraler im Gegensatz zu einem unilateralen Vestibularisausfall festgestellt werden.

Im Hinblick auf Begleiterkrankungen zeigte sich bei allen sieben Diabetes-Patienten ein physiologisches Ergebnis im VKIT. Hierbei muss beachtet werden, dass aufgrund der geringen Stichprobengröße der Diabetes-Patienten die Aussagekraft als nur eingeschränkt zu werten ist und deshalb auf andere Studien zurückgegriffen werden muss. Kalkan et al. führten hierzu eine Studie durch, in der die Ergebnisse eines VKIT zwischen an einem Diabetes mellitus erkrankten Patienten und einer gesunden Kontrollgruppe verglichen wurden, um festzustellen, ob durch diese Stoffwechselstörung die vestibulären Bogengänge geschädigt werden. Die Studie zeigte jedoch, dass sich die Ergebnisse des VKIT der beiden Gruppen nicht statistisch signifikant unterschieden. (Kalkan et al., 2018) Hingegen stellte sich in anderen Studien bei Diabetes-Patienten die vestibuläre Funktion der Bogengänge und der Otolithenorgane, gemessen mittels „Dynamic Visual Acuity Test“, oder DVA-Test und VEMP, als beeinträchtigt dar. (Ward et al., 2015b)

Des Weiteren wurde in der vorgelegten Studie berücksichtigt wie viele Patienten zum Zeitpunkt der Versuchsdurchführung an einer arteriellen Hypertonie erkrankt waren. Lediglich bei einem dieser 16 Patienten zeigte sich ein anormaler VKIT. In einer anderen Studie, in welcher der Einfluss der arteriellen Hypertonie auf das Innenohr untersucht werden sollte, konnten okulomotorische und kalorische Testungen durchgeführt werden. Hierbei konnte in den vestibulären Tests kein Unterschied zwischen gesunden und an einer arteriellen Hypertonie erkrankten Patienten festgestellt werden. Hierbei stimmten Alter und Geschlecht der Gruppen überein und die Patienten hatten kein Diabetes mellitus in der Vorgeschichte und wiesen normale Glukosespiegel und normale Blutfette auf. (Esparza et al., 2007) Der aktuellen Studienlage zufolge wurde bisher keine Studie durchgeführt, welche den Zusammenhang pathologischer Messergebnisse im VKIT und der Erkrankung einer arteriellen Hypertonie eruierten.

4.1.3 Testbezogene Parameter und Ergebnisse der VEMP-Messung

Heutzutage werden die VEMP zunehmend für die Diagnostik bei Schwindel oder Gleichgewichtsstörungen verwendet. Die Symptome können beispielsweise im Rahmen eines Morbus Menière, einer Neuritis vestibularis, einem Akustikusneurinom oder einem Hirnstamminfarkt auftreten. (Rosengren et al., 2019)

Die cVEMP spiegeln dabei vordergründig die Funktion des Sacculus und seiner Afferenzen wider, vorausgesetzt die Stimulation erfolgt über Luftleitung (AC VEMP) oder Knochenleitung (BC VEMP) und die Ableitung über den ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus. Dabei können Pathologien des Signalweges über den Nervus vestibularis inferior, den medialen Tractus vestibulospinalis, den motorischen Kern des Musculus sternocleidomastorideus und den Nervus accessorius erhoben wer-

den. (Curthoys, 2010; Govender et al., 2015; Walther et al., 2010b) Es wird darauf hingewiesen, dass Läsionen im retrolabyrinthären Bereich, vor allem solche im Tractus vestibulospinalis, die Latenzen verlängern können. (Murofushi et al., 2001) Zudem können durch Hirnstammläsionen von der Medulla oblongata bis zum Mesencephalon abnormale VEMP hervorgerufen werden. (Heide et al., 2010) Chen et al. konnten dies bei Patienten mit einem Hirnstamminfarkt nachweisen. (Chen and Young, 2003) Ebenso kann ein einseitiges Akustikusneurinom zu verlängerten Latenzen in den VEMP-Messungen führen. Dem kann eine Kompression des Nervus vestibularis inferior oder des Hirnstamms durch den Tumor zugrunde liegen. (Suzuki et al., 2008) Darüber hinaus haben sich die cVEMP-Messungen als zuverlässige Methode zum Nachweis einer Beteiligung des Hirnstamms bei an Multipler Sklerose erkrankten Patienten erwiesen. Diese soll zudem vergleichbar mit dem MRT, jedoch besser als die klinische Untersuchung oder die ABR („auditory brainstem response“) sein. (Ivankovic et al., 2013) Die Ergebnisse in der p13-Komponente des biphasischen Potentials können bei einer Multiplen Sklerose verzögert und die Amplituden verändert sein. Ursächlich könnte dabei eine Leitungsstörung auf Ebene der vestibulospinalen Fasern sein, welche aus einer fortschreitenden Demyelinisierung resultiert. (Sartucci and Logi, 2002) Aber auch bei entzündlichen Prozessen, wie bei der rheumatischen Erkrankung Morbus Behçet, kann die cVEMP-Antwortrate vermindert sein. (Bayir et al., 2012)

Welche Reflexstrecke bei Ableitung der oVEMP untersucht werden kann, wird derzeit noch kontrovers diskutiert. Nach dem aktuellen Stand der Literatur können durch die oVEMP-Messung hauptsächlich Pathologien des Utriculus selbst untersucht werden, sodass die „n10“-Komponente des biphasischen Potentials überwiegend die Funktion des kontralateralen Utriculus beschreibt. Aber auch die afferente Reflexstrecke über den Nervus vestibularis superior, den Fasciculus longitudinalis medialis und den Nervus oculomotorius scheinen bei dieser Funktionsdiagnostik eine Rolle zu spielen, wenn auch nicht im gleichen Ausmaß wie die des Utriculus. (Curthoys, 2010; Curthoys et al., 2009; Govender et al., 2015; Papathanasiou, 2016; Rosengren et al., 2019) Die Stimulation kann dabei entweder über Luft- oder Knochenleitung erfolgen. (Curthoys, 2010) Wie die cervikalen können auch die okulären VEMP zum Nachweis zentraler Läsionen bei Multipler Sklerose angewendet werden. (Ivankovic et al., 2013) Bei Patienten, welche an einer Otosklerose erkrankten und über Schwindel klagten, konnte im Vergleich zu denen ohne Symptome häufiger abnorme oVEMP nachgewiesen werden. Hierbei lagen häufiger Veränderungen der o- und cVEMP als solche der kalorischen Messungen oder der Hörschwellen vor. (Lin and Young, 2015) Für die Diagnosestellung einer Bogengangshiszenz sind die o- und cVEMP von großer Bedeutung, da sich bei dieser Erkrankung sowohl deutlich vergrößerte Amplituden zeigen als auch niedrigere Reizpegel noch zu einer deutlichen Auslösung des Reflexes führen. (Hunter et al., 2017)

Dementsprechend müssen zur Auswertung der VEMP verschiedene Parameter erhoben und berücksichtigt werden. Ist die Reizweiterleitung über die neuronalen Signalwege verzögert, so äußert sich dies wie auch bei anderen evozierten Potentialen in einer Verlängerung der Latenzen. Bei der Interpretation ist jedoch Vorsicht geboten, da verlängerte Latenzen auch technisch z. B. durch nicht ausreichend fixierte Elektroden bedingt sein können. (Rosengren et al., 2019) Ist das abgeleitete Potenti-

al absent, kann auf eine periphere Störung an den Otolithen geschlossen werden. Bei der Auswertung werden standardmäßig, und dementsprechend auch in dieser Studie, neben dieser verminderten Antwortrate und den verlängerten Latenzen auch interaurale Amplitudenunterschiede berücksichtigt. Zum einen da aufgrund interindividueller Unterschiede kein absoluter Wert für eine regelrechte Funktion angegeben werden kann und zum anderen um Aussagen über Pathologien der gesamten Reflexstrecke treffen zu können. (Rosengren et al., 2010; Walther et al., 2010b; Welgampola and Colebatch, 2005)

Entsprechend einiger Studien und der Befundung in der klinischen Praxis wurden bei der Interpretation und Auswertung der Latenzzeiten weder die inhibitorische („n10“ bzw. „n23 „), noch die exzitatorische („p13“ bzw. „p15“) Komponente des biphasischen Potentials bevorzugt. (Walther et al., 2011)

Die interauralen Amplitudendifferenzen nehmen mit zunehmendem Alter zu, was als physiologische Reflexassymetrie bezeichnet werden kann. (Walther et al., 2010b) Andere Quellen fügen dem jedoch hinzu, dass bei ihren Erhebungen zwischen Alter und Amplitudenunterschieden der rechten und linken Seite keine signifikante Korrelation besteht. (Lee et al., 2008; Ochi and Ohashi, 2003) Die Ergebnisse der vorgelegten Studie wurden demzufolge kritisch und anhand von Normwerten der jeweiligen Lebensdekade interpretiert, wobei ein komplettes Fehlen der Amplitude eindeutig als pathologisch gewertet wurde. (Welgampola and Colebatch, 2001b) Ist die Amplitude unilateral stark vergrößert und zudem die Reizschwelle vermindert, so kann dies für eine Dehiszenz des oberen Bogengangs sprechen, was differentialdiagnostisch berücksichtigt werden muss. (Rosengren et al., 2010; Walther et al., 2011) Bei zunehmendem Alter muss außerdem bedacht werden, dass die Amplituden der AC o- und cVEMP abnehmen und diese somit altersabhängigen Referenzwerten zuzuordnen sind. (Lee et al., 2008; Ochi and Ohashi, 2003; Welgampola and Colebatch, 2001b) Ursächlich ist unter anderem eine Reduktion der Muskelvorspannung. Den Empfehlungen bisheriger Studien entsprechend wurde die tonische Aktivität der Musculi sternocleidomastoidei elektromyographisch im Rahmen eines Biofeedbacks während der Ableitung kontrolliert, um eine myogene Potentialreduktion zu kontrollieren. (Walther et al., 2011; Walther et al., 2010b; Welgampola and Colebatch, 2001b) Bei den oVEMP entsprechen die abgeleiteten Potentiale gemittelten Reizantworten, sodass ein Biofeedbacksystem quasi mit keiner erheblich besseren Datenqualität einhergehen würde. (Walther et al., 2011) In Betracht der Latenzzeiten und Reizschwellen der VEMP kann ebenso eine altersabhängige Zunahme festgestellt werden. (Curthoys, 2010; Lee et al., 2008; Rosengren et al., 2010; Welgampola and Colebatch, 2001b)

Die Stärke der Muskelkontraktion spielt in der Messung und Auswertung der VEMP eine große Rolle, da das elektrische Potential durch eine Inhibition des Muskels ausgelöst wird. Jedem cVEMP-Stimulus folgt demnach für einige Millisekunden eine reduzierte oder pausierte Aktivität der motorischen Einheiten des Musculus sternocleidomastoideus. (Colebatch and Rothwell, 2004; Rosengren et al., 2019) Demnach kann eine Aktivitätspause nur detektiert werden, wenn der Muskel suffizient aktiviert wird. Dabei besteht ein linearer Zusammenhang zwischen der Stärke der Muskelkontraktion und der cVEMP-Amplitude. (Colebatch et al., 1994; Rosengren, 2015; Rosengren et al., 2019) Da die Kontraktion im Seitenvergleich unterschiedlich sein könnte, wird ebenso empfohlen den Patienten durch standardisierte Vorgehensweisen anzuhalten den Muskel zu aktivieren und die Symmetrie des Reflexes elektromyographisch zu kontrollieren. (Rosengren et al., 2019)

Der akustische Stimulus wurde bei den VEMP über einen sinusoidalen Burstreiz (4/s) über Luftleitung (AC VEMP) mit einer Lautstärke von 100 dB nHL und einer Frequenz von 500 Hz monoaural appliziert.

Die Stimulation über Luftleitung kann der aktuellen Studienlage zufolge mit der über Knochenleitung (BC VEMP) gleichgesetzt werden, wobei die BC-Reizung das technisch aufwendigere und teurere Verfahren darstellt. (Curthoys, 2010; Wang et al., 2010) Sowohl die AC- als auch die BC-Stimulationen aktivieren dabei sowohl utriculäre und sacculäre Afferenzen, auch wenn die Aktivierungsmuster sich unterscheiden. (Curthoys, 2010) Da die AC-Stimulation am spezifischsten für den Sacculus ist, wurde diese in der vorliegenden Studie bei der cVEMP-Messung eingesetzt. Nachteilig ist jedoch, dass die Amplituden und Antwortraten mit steigendem Alter abnehmen und eine Schallleitungsstörung als Ausschlusskriterium gilt. Hierbei hätte eine BC-Stimulation alternativ erfolgen können, wobei eine Differenzierung zwischen den Otolithenorganen dann nicht mehr möglich gewesen wäre. Durch eine BC-Stimulation können nämlich beide Otolithen, Sacculus und Utriculus, getestet werden und nicht nur wie bei der AC-Stimulation der Sacculus. (Rosengren et al., 2019)

Die oVEMP-Messung ist diesbezüglich etwas komplexer. Bei einer BC-Stimulation kann durch gleichzeitige Aktivierung beider Otolithen ein höheres Potential im Vergleich zur AC-Stimulation erreicht werden. Zudem ist die neuronale Verknüpfung des sacculookulären Signalwegs schwächer als die des utrikulookulären und die des sacculocollischen ausgeprägt. (Curthoys et al., 2016; Isu et al., 2000; Rosengren et al., 2019) Studien zufolge werden Stimuli der oVEMP über den Nervus vestibularis superior fortgeleitet, welcher überwiegend Afferenzen aus dem Utriculus, aber auch einige aus dem vorderen Anteil des Sacculus, enthält. Durch die oVEMP kann somit hauptsächlich die Funktion des Utriculus untersucht werden, vor allem wenn die Stimulation über Knochenleitung erfolgt. (Curthoys et al., 2011; Govender et al., 2015; Iwasaki et al., 2009; Rosengren et al., 2019) Um ein oVEMP über eine AC-Stimulation auszulösen, sind im Vergleich zu den cVEMP zudem höhere Schwellenwerte nötig, welche überdies mit steigendem Alter entsprechend höher liegen. (Rosengren et al., 2019; Rosengren et al., 2011)

Folglich wäre in dieser Studie eine Stimulation über Knochenleitung im Vergleich zu einer luftgeleiteten Stimulation zur Überprüfung des Utriculus über eine oVEMP-Messung die womöglich bessere Alternative gewesen. Eine BC-Stimulation ist in der klinischen Praxis jedoch selten verfügbar und konnte aufgrund der nicht zur Verfügung stehenden technischen Geräte in dieser Studie nicht realisiert werden. Um bei einer AC-Stimulation die Überleitung auf den Knochen zu reduzieren, wurden in dieser Studie Einsteckhörer anstatt Kopfhörer verwendet. Bestand bei den rekrutierten Patienten eine Schallleitungsstörung, so wurde die Teilnahme an der Studie versagt, da der gesetzte AC-Stimulus unter der Hörschwelle liegen könnte.

Die Lautstärke wurde bei 100 dB nHL festgelegt, da höhere Lautstärken bei normalem Hörvermögen nicht appliziert werden sollten. (Welgampola and Colebatch, 2005) Eine reine Schallempfindungsstörung sowie eine ein- oder beidseitige Surditas stellte hingegen kein Ausschlusskriterium dar, da cochleäre Störungen die VEMP-Untersuchung nicht beeinflussen. (Walther et al., 2010b)

Sowohl der Reizpegel, der Stimulustyp (Burst- oder Clickreizung) als auch die Stimulusfrequenz bestimmen die Höhe der Amplitude, welche abgeleitet wird. Da sich die

in den bisher durchgeführten Studien verwendeten Stimuluseigenschaften unterscheiden, wird die Vergleichbarkeit der Ergebnisse erschwert. Eine Ableitung in nahezu 100 % der Fälle kann bei einer Stimulusfrequenz von 500 Hz mit einem Reizpegel von 95 dB oder 100 dB sowohl bei der AC-cVEMP- als auch bei AC-oVEMP-Messung mit Click- oder Burstreizung erzielt werden. Zusätzlich kann hier die größte Amplitudenhöhe dargestellt werden. Der Datenlage zufolge lassen sich niedrigere Amplituden der c- und oVEMP ableiten, wenn Frequenzen von 1000 Hz bzw. 2000 Hz bei 105 dB nHL verwendet werden. Zudem kann nicht immer eine Ableitung gewährleistet werden: Bei den oVEMP-Messungen nur in 95 % der Fälle bei 1000 Hz und in 83 % der Fälle bei 2000 Hz (105 dB nHL). Die cVEMP erweisen sich als weniger empfindlich, da erst bei 2000 Hz anstatt bei 1000 Hz die Ableitung nur in 98 % der Fälle erfolgt. Auch niedrigere Frequenzen gehen mit einer niedrigeren Amplitudenhöhe einher: Bei 250 Hz und 85 dB nHL lassen sich nur in 80 % der Fälle AC oVEMP ableiten, die cVEMP hingegen bei allen Probanden. (Janky and Shepard, 2009; Lee et al., 2008; Park et al., 2010; Taylor et al., 2012)

Demzufolge fand in der vorgelegten Studie eine Stimulusfrequenz von 500 Hz bei einer Lautstärke von 100 dB Anwendung, sodass eine überschwellige und reproduzierbare Reizantwort induziert werden konnte. Diese Eigenschaften finden auch häufig in der klinischen Praxis Verwendung, was einen besseren Vergleich ermöglicht. (Walther et al., 2011; Walther et al., 2010b)

In der vorgelegten Studie konnten bei ca. der Hälfte der Patienten pathologische cVEMP festgestellt werden. Die oVEMP waren hingegen nur bei ca. einem Drittel pathologisch. Eine auffällige Messung bei den c- als auch bei den oVEMP wurde bei jedem Fünften Patienten erhoben. Insgesamt konnten bei den c- als auch bei den oVEMP häufiger ein pathologisches Ergebnis beidseits als nur einseitig festgestellt werden. Hierbei muss beachtet werden, dass Studien zufolge ein beidseitiger Vestibularisausfall schwieriger zu erheben ist als ein einseitiger, da die VEMP bei gesunden Probanden sehr klein oder nicht vorhanden sein können. Eine Möglichkeit wäre den Grenzwert für eine pathologische Amplitudenhöhe auf der 5. Perzentile von Standardwerten festzulegen, um einen beidseitigen Vestibularisausfall detektieren zu können. (Rosengren et al., 2019; Tarnutzer et al., 2018)

Darüber hinaus kann eine einseitige Vestibularisschädigung durch eine bilaterale AC-Stimulation verschleiert werden. Um diese Fehlerquelle zu eliminieren empfehlen Rosengren et al. eine monoaurale Stimulation, wie sie auch in dieser Studie erfolgte. (Rosengren et al., 2019) Hierdurch kann sichergestellt werden, dass in jeder Untersuchung nur Reizantworten eines Ohrs bzw. Muskels aufgenommen werden. Die cVEMP werden üblicherweise über den ipsilateralen Musculus sternocleidomastoideus abgeleitet, wobei dennoch eine kontralaterale Überleitung möglich ist. (Welgampola and Colebatch, 2001b) Ursächlich kann eine schwache Aktivierung des Utriculus durch eine AC-Stimulation sein, da eine Verbindung zwischen Sacculus und kontralateralem Musculus sternocleidomastoideus der aktuellen Studienlage zufolge nicht bekannt ist. (Uchino and Kushiro, 2011) Somit kann eine gekreuzte Reizantwort der Gegenseite mit den nach ipsilateral weitergeleiteten cVEMP bei einer beidseitigen AC-Stimulation interferieren. Bei den oVEMP kann ähnliches beobachtet werden: Auch wenn das größte Potential am kontralateralen Musculus obliquus inferior abgeleitet werden kann, ist häufig auch ipsilateral ein schwaches Signal zu erkennen. (Chihara et al., 2007; Murnane et al., 2011; Rosengren et al., 2019)

4.1.4 Die Auswirkungen der OSA auf den Vestibularapparat

Die Ergebnisse dieser Studie zeigen, dass es keine statistisch signifikante Korrelation zwischen der vestibulären Funktion und den durch die PSG gemessenen, respiratorischen Parametern bei Patienten mit einer OSA im Vergleich zu gesunden Kontrollen gibt. Dennoch kann aus der Studie geschlossen werden, dass bei Patienten mit einer OSA die Prävalenz für eine gestörte Otolithenfunktion im Vergleich zu gesunden Probanden höher liegen könnte, insbesondere wenn gleichzeitig eine arterielle Hypertonie besteht. Darüber hinaus konnte durch die Studie die pathologische Struktur des Vestibularapparates identifiziert werden auf welchen sich die Hypoxien am stärksten auswirken könnten, da sowohl der VKIT als auch die VEMP-Messung bei den Probanden durchgeführt werden sollten. Die Funktion des horizontalen Bogengangs zeigte sich bei Patienten mit einer OSA im Vergleich zu gesunden Probanden nicht vermindert, wohingegen die Otolithen (Sacculus und Utriculus) bzw. ihre afferenten Nervenbahnen auf nächtliche Sauerstoffentsättigungen sensibler zu reagieren scheinen.

Durch den VKIT und die VEMP-Messung kann die gesamte Reflexstrecke und somit die vestibuläre Rezeptorfunktion selbst sowie periphere und zentrale vestibuläre Bahnen analysiert werden. Das auditorische System wurde dahingehend bereits genauer untersucht, sodass Casale et al. über akustische Hirnstammpotentiale (BAEP, brainstem auditory evoked potentials), Reintonaudiogramme und otoakustische Emissionen Schädigungen der Hörbahn objektivieren konnten. Sie kamen zu dem Entschluss, dass eine schwere OSA ein Risikofaktor für das auditorische System darstellen kann. (Casale et al., 2012) Weitere Studien, mit teilweise jedoch uneinheitlichen Ergebnissen, konnten hierzu gefunden werden. (Colrain and Campbell, 2007; Gupta et al., 2008; Ni, 1991; Peled et al., 1983; Snyderman et al., 1982; Urban et al., 1996)

Bei Betrachtung der peripheren vestibulären Endorgane wird angenommen, dass VEMP-Stimuli in erster Linie von den vestibulären Haarzellen vom Typ 1 der Otolithenmembran übertragen werden (Lue et al., 2009). Pathologische VEMP-Ergebnisse könnten somit auf eine Schädigung auf Ebene der Typ-1-Haarzellen hinweisen. Im Rahmen der mechanoelektrischen Transduktion wird das Rezeptorpotential, welches als vestibulärer Reflex weitergeleitet wird, über ein Sinnesepithel mit charakteristischen Haarzellen vom Typ 1 und 2 im Labyrinthsystem generiert. Darüber hinaus ist auch bekannt, dass diese Zellen mit größerer Wahrscheinlichkeit altersbedingt degenerieren. (Rauch et al., 2001) Außerdem ist die Art der Stimulation ausschlaggebend: Govender et al. vermuten bei einer Stimulation über Knochenleitung die Reizung der Otolithenmembran und bei einer AC-Stimulation die von vestibulären Haarzellen. (Govender et al., 2016) In der vorgelegten Studie erfolgte die Stimulation über Luftleitung, sodass die Haarzellen selbst untersucht werden konnten.

Weitere Studien führten eine VEMP-Messung bzw. einen VKIT durch, um Einflussfaktoren herauszuarbeiten, welche aufgrund ihrer toxischen Wirkung zu einer vestibulären Dysfunktion auf Ebene der Otolithen bzw. der Bogengänge führen. Dementsprechend wurde die Auswirkung von vestibulotoxischen Medikamenten und von Stoffwechselstörungen wie Hyperglykämien bei Patienten mit Diabetes auf den Vestibularapparat eruiert:

So untersuchten Ward et al. in einer prospektiven Kohortenstudie 25 Patienten mit einem Typ-2-Diabetes und verglichen diese mit einem „altersgematchten“ Normalkollektiv, um zu untersuchen ob rezidivierende Hyperglykämien eine toxische Wirkung auf den Vestibularapparat haben könnten. Sie stellten häufiger absente oVEMP sowie verminderte n1 Amplituden in der Patientengruppe fest. (Ward et al., 2015a) Auch wurden in einem Tiermodell an Ratten eine Degeneration der Typ 1 Haarzellen und eine Demyelinisierung der Vestibularnerven bei einem experimentell induzierten Diabetes histopathologisch dargestellt. (Myers and Ross, 1987) Eine Verlängerung der Latenzen von cVEMP wurde in einer Studie von Kamali et al. beobachtet, wobei das untersuchte Kollektiv sich durch einen Typ-1-Diabetes und eine Polyneuropathie charakterisierte. (Kamali et al., 2013) Auch Konukseven et al. bestätigten, dass sich ein Diabetes negativ auf die Otolithen auswirken kann: Bei Patienten mit einem Typ-2-Diabetes zeigten sich verlängerte Latenzen in den okulären und den cervikalen VEMP-Messungen. Diese Ergebnisse unterschieden sich zu denen der Patienten mit einem Prädiabetes bzw. der Kontrollgruppe. (Konukseven et al., 2015) Eine Assoziation zwischen Typ-2-Diabetes und pathologischen cVEMP konnte auch in weiteren Studien belegt werden. (Agrawal et al., 2012; Ward et al., 2015a)

Weitere Studien untersuchten die Auswirkungen eines Diabetes auf die Bogengänge. Ward et al. stellten dabei fest, dass Erwachsene mit einem Typ-2-Diabetes im Vergleich zu gesunden Patienten häufiger schlechtere Leistungen im „Dynamic Visual Acuity Test“, oder kurz DVA-Test erzielten. (Ward et al., 2015b) Durch diese Untersuchung kann, wie auch durch den VKIT, die Funktion der Bogengänge überprüft werden. Aber auch histopathologische Veränderungen der Bogengänge gingen mit einem Typ-1-Diabetes einher. (Yoda et al., 2011) Kalkan et al. verglichen die Resultate des VKIT von Diabetes-Patienten mit denen gesunder Probanden, wobei sich keine signifikanten Unterschiede zeigten. (Kalkan et al., 2018) In der vorgelegten Studie konnte bei allen sieben Diabetes-Patienten eine normale Funktion des horizontalen Bogengangs festgestellt werden.

Diese Untersuchungen legen nahe, dass sich Stoffwechselstörungen, wie rezidivierende Hyperglykämien bei einem Diabetes, auf die Otolithen und Bogengänge toxisch auswirken können. Dabei scheinen besonders vestibuläre Haarzellen vom Typ I beeinflusst zu werden. Da sowohl die rezidivierenden Hyperglykämien als auch die Hypoxien bei einer OSA zu mikrovaskulären Läsionen der Nervenkapillaren führen können, scheint es denkbar, dass der nächtliche Sauerstoffmangel bei Patienten mit einer OSA auch zu einer veränderten Funktion der vestibulären Haarzellen führen könnte. Hierbei besteht jedoch weiterer Forschungsbedarf, sodass dies histopathologisch, zum Beispiel durch eine experimentell induzierte Hypoxie, untersucht werden könnte. (siehe 4.1.5)

In der vorgelegten Studie konnte bei 12,5 % der Patienten ein Diabetes mellitus Typ 1 oder Typ 2 erfasst werden. Auffallend war hierbei, dass alle Patienten an einer OSA erkrankt waren: Bei einem der 7 Diabetes-Patienten zeigte sich eine milde OSA ($AHI \geq 5 < 15$) und bei 6 eine moderate ($AHI \geq 15 < 30$) bzw. schwere ($AHI \geq 30$) OSA. In der Interpretation der Ergebnisse muss bedacht werden, dass Diabetes ein Störfaktor („Confounder“) zwischen einer OSA und Schädigungen des Vestibularapparates darstellen könnte. Um diese Störvarianz zu reduzieren, könnte in weiteren Studien eine Randomisierung oder ein Matching erfolgen (siehe 4.1.5).

Ebenso können Medikamente ototoxisch wirken- sie stellen sogar die häufigste Ursache einer bilateralen Vestibulopathie dar. (van de Berg et al., 2015)

Zu den ototoxischen Medikamenten gehört hierbei unter anderem Gentamicin, ein Antibiotikum aus der Gruppe der Aminoglykoside, welches aufgrund seiner toxischen Wirkung auf die Haarzellen, zu einem bilateralen Vestibularisausfall führen kann. (Forge and Schacht, 2000; Halmagyi and Curthoys, 2018) Lue et al. zeigten im Tiermodell über eine Elektronenmikroskopie der Haarzellen vom Typ 1 und 2 der Macula sacculi, dass nach einer Gentamicin-Behandlung die VEMP absent blieben. Dabei muss in der Auswertung beachtet werden, dass die VEMP-Messungen die Funktion speziell der Haarzellen vom Typ 1 testen und nicht auf die Gesamtfunktion der Macula sacculi bzw. utriculi geschlossen werden kann. (Lue et al., 2009) Im Vergleich zu Typ-2-Haarzellen besteht bei Typ-1-Haarzellen eine größere Sensitivität gegenüber ototoxischen Substanzen wie Gentamicin. (Lyford-Pike et al., 2007) Außerdem lässt sich mit steigendem Alter eine kontinuierliche Abnahme der vestibulären Funktion feststellen, wobei die Degeneration der Typ-1-Haarzellen in den Bogengängen signifikant schneller als in den Maculaorganen abläuft. (Rauch et al., 2001) Weber et al. führten bei Patienten nach einer Gentamicinbehandlung einen KIT durch und konnten große Overt-Sakkaden feststellen, die auf eine Schädigung hinweisen. (Weber et al., 2009)

Als ein weiteres vestibulotoxisches Medikamenten kann das klinisch häufig verwendete Amiodaron aus der Gruppe der Antiarrhythmika der Klasse III aufgeführt werden. Eine mögliche Nebenwirkung des Medikamentes ist das Auftreten von Schwindel, Gangstörungen und Stürzen, die typische Merkmale einer bilateralen Vestibulopathie sein können. (Coulter et al., 1990; Santos et al., 2012) Und auch im VKIT kann nach einer Amiodaroneinnahme der Gain reduziert sein. (Gurkov et al., 2018)

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass die vestibulotoxische Wirkung dieser Medikamente mit einer irreversiblen Schädigung der äußeren Haarzellen des Sinnesepithels einhergehen kann, wodurch es denkbar erscheint, dass auch die nächtlichen Sauerstoffentsättigungen bei einer OSA die Funktion der vestibulären Haarzellen beeinträchtigen könnten. Aktuell lassen sich keine Studien finden, welche eruieren, ob dies mit den Auswirkungen der OSA auf mikrovaskulärer Ebene gleichzusetzen ist, auch wenn dies der Pathophysiologie zufolge vermutet werden kann. Da Haarzellen vom Typ 1 anfälliger als Haarzellen vom Typ 2 sind, erschien eine Diagnostik mittels VKIT und VEMP vielversprechender als der Einsatz der kalorischen und rotatorischen Testung. (Hirvonen et al., 2005; Van Hecke et al., 2017)

Die Diskrepanz auf Rezeptorebene kann auch funktionelle Ursachen haben. Im Alltag werden die verschiedenen Anteile des Vestibularapparates unterschiedlich stark beansprucht: Der horizontale Bogengang im Vergleich zu den beiden anderen Bogengängen stärker, da Kopfbewegungen in der horizontalen Ebene generell häufiger als in anderen Ebenen durchgeführt werden. Somit könnte der horizontale Bogengang resistenter gegenüber ischämischen Schädigungen sein, was einen möglichen Erklärungsansatz bietet, warum in dieser Studie keine Korrelation zwischen den Parametern der PSG und dem VKIT, durch welchen der horizontale Bogengang untersucht wurde, nachgewiesen werden konnte. Ob sich bei einer länger bestehenden Schlafapnoe Auswirkungen zeigen würden, kann durch diese Studie nicht beantwortet werden. Es erschien nicht sinnvoll den Erkrankungsbeginn der Schlafapnoe zu erheben, da dieser häufig in der Eigenanamnese der Betroffenen nicht genau ange-

geben werden kann und sich die Diagnosestellung durch unspezifische Symptome wie Tagesschläfrigkeit oder Konzentrationsstörungen verzögern kann.

Eine weitere mögliche Erklärung für unsere Erkenntnisse könnte auf neurovaskulärer Ebene liegen. In dieser Studie zeigten sich bei Patienten, welche neben einer OSA auch an einer arteriellen Hypertonie erkrankten, häufiger Funktionsstörungen der Otolithen. Da die Hypertonie ein unabhängiger Risikofaktor für zerebrale Mikroangiopathien darstellt (Khan et al., 2007; Pantoni, 2010), wäre es denkbar, dass insbesondere die Komorbidität aus einer OSA und Hypertonie eine neurovaskuläre Schädigung des Nervus vestibularis verursacht.

Durch die nächtlichen Hypoxämien könnten die Vasa nervorum und demnach der periphere Nerv geschädigt werden. (Fanfulla et al., 2008) Unbehandelte nächtliche Sauerstoffentsättigungen begünstigen die Entwicklung von Neuropathien. (Mayer et al., 1999) Wenn die Vestibularnerven hiervon betroffen sind, so würde dies die Weiterleitung von Nervensignalen beeinträchtigen und in verlängerten Latenzzeiten der VEMP resultieren. (Rosengren et al., 2010; Walther et al., 2010b; Welgampola and Colebatch, 2005) Welche pathogenetischen Ansätze dem zugrunde liegen, konnte in mehreren sensorischen Neuronensystemen beschrieben werden. Im menschlichen Sehsystem zeigte sich zum Beispiel, dass eine beeinträchtigte Oxygenierung des Sehnervs zu einer glaukomatösen Optikusneuropathie und Veränderungen der Netzhautmikrostruktur führen kann, was die erhöhte Prävalenz eines Glaukoms bei einer OSA erklären könnte (Bendel et al., 2008; Faridi et al., 2012). Durch eine chirurgische Beseitigung der Obstruktion bei einer OSA können ebenso die ophthalmologischen Veränderungen verbessert werden. (Lin et al., 2019) Infolgedessen sollten auch die Vestibularnerven selbst als Orte einer potentiellen vestibulären Dysfunktion bei Patienten mit OSA in Betracht gezogen werden.

Ebenso könnte auch das arterielle Gefäßsystem, welches den Vestibularapparat versorgt, ursächlich für pathologische Messergebnisse sein. Am Anfang dieser Kaskade könnten kardiovaskuläre Veränderungen stehen, die aus einer OSA hervorgehen können, da experimentell induzierte Hypoxien mit einer Erhöhung der Herzfrequenz und des Blutdrucks einhergehen. (Arabi et al., 1999; Stradling et al., 2001) In Studien konnte nachgewiesen werden, dass diese Veränderungen aus einer dauerhaften Aktivierung des Sympathikus, einer endothelialen Dysfunktion, aus oxidativem Stress, einem Abfall des NO und einer systemischen Entzündung resultieren. (Jelic et al., 2008; Priou et al., 2010; Ramar and Caples, 2011) Das Ausmaß der endothelialen Dysfunktion ist dabei proportional zu dem der Hypoxämie. (Cross et al., 2008) Dem ergänzend konnten Kato et al. nachweisen, dass bei einer OSA die endothelabhängige Vasodilatation von Resistenzgefäßen beeinträchtigt ist, was als ausschlaggebender Punkt in der Pathogenese einer Hypertonie und einer Herzinsuffizienz gilt. (Kato et al., 2000) Um das Fortschreiten dieses Circulus vitiosus einzudämmen und somit das Risiko kardiovaskulärer Komplikationen zu vermindern, kann eine konsequente CPAP-Therapie genutzt werden. (Cross et al., 2008; Jelic et al., 2008; Noda et al., 2007) Diese Ergebnisse zeigen, dass sich eine OSA durch eine autonome Dysfunktion auf das Gefäßsystem auswirken kann. In wie weit vasoregulatorische Hormone wie Endothelin, oder auch das NO die Vasa nervorum der Vestibularnerven

bzw. generell die arteriellen Gefäße des Labyrinths (Arteria labyrinthi und ihre Äste) beeinflussen, bleibt der aktuellen Studienlage zufolge noch offen.

Durch die Erkrankung einer OSA steigt zudem das Risiko atherosklerotischer Ereignisse. Die Schwere einer OSA kann dabei als direkter Prädiktor für die Intima-Media-Dicke der Karotis und das Auftreten von Plaques angesehen werden. (Baguet et al., 2005; Minoguchi et al., 2005; Silvestrini et al., 2002) Ebenso ist die Prävalenz einer Karotisstenose bei Patienten mit vestibulären Symptomen wie Schwindel im Vergleich zur Normalbevölkerung erhöht (Gutmann et al., 1993), wobei neuere Studien eine Karotisstenose als ein Risikofaktor für das Auftreten peripher vestibulärer Störungen beschrieben. (Wada et al., 2016) Überdies kann eine vertebrobasiläre Insuffizienz das periphere und zentrale Vestibularsystem schädigen und zu einer pathologischen cVEMP-Antwortrate und Veränderungen in der Elektronystagmografie führen. (Baki et al., 2019; Mohamed et al., 2012; Savitz and Caplan, 2005)

Die Atherosklerose kann sich zugleich auch lokal am Gefäßsystem des Labyrinths manifestieren, welches aufgrund seiner geringen Größe anfällig für atherosklerotische Veränderungen ist. (Castro Junior et al., 2007; Gomez et al., 1996) Ob diese lokalen Veränderungen ebenso aus einer OSA resultieren können, ist aktuell keiner vorhandenen Studie zu entnehmen.

Andererseits führen auch über einen längeren Zeitraum rezidivierende Hypoxien zu der Entstehung von reaktiven Sauerstoff- und Stickstoffspezies (ROS, RNS), welche oxidativen Stress und eine systemische Entzündungsreaktion ab einer gewissen Konzentration induzieren können. Dieser Mechanismus trägt unter anderem auch zur Entstehung weiterer kardio- und cerebrovaskulärer Komorbiditäten bei. (Jelic et al., 2008; Lavie, 2003, 2015) Eine kontinuierliche CPAP-Therapie kann dabei die Entstehung von ROS reduzieren. (Christou et al., 2009)

Demzufolge könnte auch die Pathogenese vestibulärer Dysfunktionen durch oxidativen Stress beeinflusst werden. Neben den verschiedenen Typen der ROS/RNS muss dabei die Quantität, Dauer, Frequenz und die intrazelluläre Lokalisation sowie schützende Antioxidantien und das genetische Profil berücksichtigt werden. (Lavie, 2015) Auch diesbezüglich bleiben der aktuellen Studienlage zufolge noch einige Fragen offen, sodass neue Untersuchungen initiiert werden sollten.

Da in der Vestibularisdiagnostik, sei es durch VEMP-Messungen oder auch den VKIT, die gesamte Reflexstrecke eingeschlossen wird, müssen bei der Interpretation von Befunden sowohl der periphere Vestibularapparat als auch periphere und zentrale Nervenbahnen berücksichtigt werden.

In ihrem Verlauf nach zentral sind die Nervenfasern einem unterschiedlichen Risiko einer Ischämie ausgesetzt. Bei Betrachtung der nervalen Innervation werden anteriorer und horizontaler Bogengang sowie Utriculus gemeinsam vom Nervus vestibularis superior versorgt, der hintere Bogengang hingegen vom Nervus vestibularis inferior.

Der Sacculus wird hauptsächlich vom inferioren Anteil des Nervs versorgt, wobei je nach anatomischer Varianz auch einzelne Nervenfasern im superioren Ast ziehen können. Hierbei können jedoch auch Variationen vorliegen. (Bergström 1973a, Lindemann 2007) Die Gefäßversorgung erfolgt entsprechend der beiden Nervenverläufe.

Dies könnte erklären warum bei unseren Ergebnissen der horizontale Bogengang nicht von den nächtlichen Hypoxien und Reoxygenierungen beeinflusst wird, der Sacculus hingegen schon. Hierbei muss jedoch bedacht werden, dass auch der Utriculus vom superioren Anteil innerviert wird, was den Erklärungsansatz entkräftigt.

Wenn jedoch der Verlauf der beiden Vestibularisanteile betrachtet wird, so fällt auf, dass der superiore Anteil einem höheren Risiko einer ischämischen Schädigung ausgesetzt sein müsste. Er verläuft in einem längeren und schmaleren knöchernen Kanal als der inferiore Anteil und ist nachweislich kaliberstärker. (Fetter and Dichgans, 1996; Goebel et al., 2001; Ward et al., 2015a) Demnach müsste die oVEMP-Messung, durch welche hauptsächlich Pathologien des Utriculus und des oberen Vestibularnerven überprüft werden können, sowie der VKIT, welcher Funktionsstörungen des horizontalen Bogengang darstellt, häufiger ein pathologisches Messergebnis bei einer OSA aufweisen als die cVEMP-Messung. In der vorgelegten Studie konnte dies jedoch nicht nachgewiesen werden. Da die Innervation über den oberen Vestibularnerv eine selten auftretende Varianz darstellt, welche Bergström et al. unter anderem mikroskopisch darstellen konnten, muss davon ausgegangen werden, dass die den Sacculus innervierenden Fasern hauptsächlich dem Nervus vestibularis inferior entspringen. (Bergström, 1973a; Lindeman, 2013) Der VSR, welcher über eine Reizung des Sacculus ausgelöst wird und den Nervus vestibularis inferior einschließt, kann vordergründig über die AC-cVEMP veranschaulicht werden. Eine Reizung utrikulärer Afferenzen findet zwar statt, tritt jedoch in den Hintergrund. (Curthoys, 2010; Rosengren et al., 2010; Walther et al., 2010b)

Ebenso sprechen fehlende ipsilaterale AC-cVEMP und pathologische kontralaterale BC-oVEMP für eine Störung des Nervus vestibularis superior und inferior. Dies würde für eine Funktionsstörung aller 5 Rezeptoren und folglich für einen kompletten Vestibularisausfall sprechen. (Curthoys et al., 2009; Walther et al., 2010b) Bei 4 der 47 Patienten (8,5 %) konnten sowohl die cVEMP als auch die oVEMP beidseits als pathologisch gewertet und ein Vestibularisausfall auf der rechten und linken Seite demnach diagnostiziert werden. Bei 10,6 % der untersuchten Patienten traf dies für die ipsilateralen cVEMP und die kontralateralen oVEMP der rechten Seite zu und in 19,1 % der Fälle für die der linken Seite, was die Diagnose einer „Neuritis“ des Nervus vestibularis superior et inferior der jeweiligen Seite stützt.

Werden in den abgeleiteten oVEMP der kontralateralen Seite keine pathologischen Veränderungen erkannt (n10-Komponente mit normaler Amplitude), so kann dies dafür sprechen, dass der Nervus vestibularis superior der ipsilateralen Seite nicht affiziert ist und eine Funktionsstörung des ipsilateralen Utriculus eher unwahrscheinlich ist. Erweisen sich gleichzeitig auf der ipsilateralen Seite die cVEMP allerdings als pathologisch, da die p13-Komponente fehlt oder vermindert ist, so kann von einer isolierten „Neuritis“ des Nervus vestibularis inferior ipsilateral oder einer Sacculusfunktionsstörung ausgegangen werden. Im VKIT lassen sich auf der Seite der Läsion des unteren Vestibularnerv keine pathologischen Ergebnisse erwarten. (Curthoys, 2010; Curthoys et al., 2009; Halmagyi and Curthoys, 1988; Walther et al., 2010b) In der vorgelegten Studie konnte bei 31,9 % der Patienten eine isolierte Funktionsstörung des Nervus vestibularis inferior der rechten Seite und bei 21,3 % der linken Seite festgestellt werden. Im Schrifttum wird die Häufigkeit einer „Neuritis“ des Nervus vestibularis inferior mit bis zu 30 % der Fälle angegeben, sodass das Ergebnis annähernd dem unserer Untersuchungen entspricht. (Ochi and Ohashi, 2003; Walther et al., 2010b)

Für eine isolierte Störung des Nervus vestibularis superior würden pathologische, kontralaterale oVEMP sprechen. Dies könnte durch fehlende oder verminderte Amplituden der n10-Komponente nachgewiesen werden. Geht dies mit präsenten ipsilateralen cVEMP (p13-Komponente) einher, so kann eine Affektion des oberen Vestibularnervs diagnostiziert werden. Zur Sicherung der Diagnose kann ein hVKIT durchgeführt werden, der sich anhand von Rückstellsakkaden zur gesunden Seite als pathologisch erweisen würde. (Curthoys et al., 2009; Halmagyi and Curthoys, 1988; Walther et al., 2010b) Die Erhebungen dieser Studie ergaben bei deutlich weniger Patienten eine „Neuritis“ des Nervus vestibularis superior im Vergleich zum Nervus vestibularis inferior: 10,6 % zeigten rechtsseitige und 12,8 % linksseitige Läsionen.

Besteht hingegen eine isolierte Utriculusfunktionsstörung und somit eine Affektion des peripheren, vestibulären Rezeptors anstelle seiner afferenten Nervenbahnen, so würde sich ein normales VKIT-Ergebnis bei pathologischen oVEMP zeigen, wenn davon ausgegangen wird, dass über oVEMP die Utriculusfunktion analysiert werden kann. (Curthoys et al., 2009; Manzari et al., 2012; Walther et al., 2010b) Diese isolierte periphere Störung der Macula utriculi konnte bei keinem der Patienten festgestellt werden.

Aber auch die unterschiedliche Faserdicke der Nerven, welche zu Bogengängen bzw. Maculaorganen ziehen, muss bei der Interpretation beachtet werden. So enthalten die Nerven, welche die Bogengänge innervieren in den meisten Fällen dickere Fasern als diese welche zu Sacculus und Utriculus ziehen. Bei einer größeren Faserdicke könnten ischämische Schädigungen verzögert auftreten. Dies könnte erklären, weshalb in der Studie kein signifikanter Zusammenhang zwischen hVKIT und Parametern der PSG bestand, die Otolithen jedoch empfindlicher reagierten. Mit ansteigendem Alter nimmt ebenso der Anteil an dicken Fasern ab. (Bergström, 1973b) Da in der Literatur hierzu keine Ergebnisse vorliegen, könnten künftige Forschungsarbeiten durch histopathologische Untersuchungen diesen Fragen nachgehen.

Auf neurogener Ebene kann auch eine Demyelinisierung der Nervenfasern zu pathologischen Ergebnissen der VEMP führen. Diese würde sich in erster Linie durch eine interaurale Latenzzeitdifferenz der AC-o- bzw. cVEMP präsentieren (Eleftheriadou et al., 2009), was in der vorliegenden Studie jedoch nicht differenzierend beurteilt wurde und ebenso einen Ansatzpunkt für weitere Forschungen darstellen könnte.

Wie bereits erwähnt können nächtliche Hypoxien und eine Hypertonie aufgrund mehrerer Faktoren zu einer Funktionsstörung der Otolithen führen. Möglicherweise liegt dem eine Schädigung der peripheren, vestibulären Endorgane oder der peripheren Nerven zugrunde. Aber ebenso ist auch eine potentielle Schädigung des Hirnstamms denkbar. In den letzten Jahren wurden die VEMP zunehmend als eine sensitive und nicht-invasive Methode zur Evaluation der Hirnstammfunktion eingesetzt. (Chen and Young, 2003; de Natale et al., 2015; Di Stadio et al., 2019)

Beispielsweise wurde der Einsatz bei einer Multiplen Sklerose zur Diagnostik einer Hirnstammeteiligung beschrieben, wobei abnormale VEMP wie zum Beispiel verlängerte Latenzen oder verminderte Amplituden nachgewiesen wurden. (Eleftheriadou et al., 2009; Gabelic et al., 2015; Güven et al., 2014; Ivankovic et al., 2013) In einer neueren Studie zeigte sich sogar, dass VEMP-Messungen sensitiver im Vergleich zu klinischen Untersuchungen, MRT und BERA sind. (Di Stadio et al.,

2019) Aber auch bei einer vestibulären Neuritis oder beim Morbus Behçet zeigten sich Veränderungen der VEMP. (Shin et al., 2012)

Auch bei der OSA lag der Fokus in Studien zunehmend auf zentralen Strukturen. Über eine BERA konnten Wang et al. bei Patienten mit einer OSA Hirnstammläsionen objektivieren. (Wang et al., 2016) Darüber hinaus konnte festgestellt werden, dass sich die OSA langfristig auf neurokognitive Funktionen auswirken kann und die mit der OSA einhergehende Schlafragmentierung und der -entzug die Gleichgewichtskoordination beeinträchtigen kann. (Archbold et al., 2009) Weitere Studien bestätigten, dass chronische Hypoxien zentrale Bahnen im Hirnstamm, wie auch respiratorische Zentren, schädigen. (Neubauer et al., 1990; Sohmer et al., 1989) Eine Schädigung der respiratorischen Zentren kann als Circulus vitiosus eine Verschlimmerung der Schlafapnoe zur Folge haben. Da sich die Vestibulariskerne in anatomischer Nähe zu den respiratorischen Kernen befinden, liegt nahe, dass diese ebenso beeinflusst werden können. (Casale et al., 2012) Yoshida et al. wiesen dies für den Nucleus vestibularis lateralis nach: Durch eine Hypoxie wurde nach einer vestibulären Nervenstimulation das Aktionspotential sowie die postsynaptische Komponente der evozierten Potentiale im Nucleus vestibularis inhibiert. (Yoshida et al., 1988)

Demzufolge könnten veränderte VEMP bei Patienten mit einer OSA auf neuronale Degenerationen im Hirnstamm zurückzuführen sein. Dass Apnoen eben zu diesen neuronalen Veränderungen im Zentralnervensystem führen können, konnte bisher für Pons und Medulla oblongata beim Meerschweinchen nachgewiesen werden. (Zhang et al., 2010) Diese Ergebnisse aus dem Tiermodell könnten wiederum auf den Menschen übertragbar sein und eine Erklärung für unsere Ergebnisse liefern.

Ulusoy et al. vermuteten in ihrer Fall-Kontroll-Studie, dass sich die chronisch intermittierenden Hypoxien im Zusammenhang mit einer OSA auf den Nucleus vestibularis im Hirnstamm auswirken und dies über die N1P2-Intervalle und P1N1-Amplitude abzuleiten sei. Im Gegensatz zu unserer Studie wurden die Gruppen, welche zu Beginn entsprechend des AHI eingeteilt wurden, hinsichtlich Variablen wie der Erfassungsrate der VEMP-Wellen, dem Intervall zwischen den Wellen, den Latenzen und der Amplitude der Wellen verglichen. In der einfachen und multiplen Regressionsanalyse konnte eine inverse Korrelation jeweils zwischen diesen beiden Parametern und dem AHI festgestellt werden. (Ulusoy et al., 2019) In der vorgelegten Studie erfolgte die Korrelationsanalyse hingegen weniger spezifisch: Es wurde das Gesamtergebnis der VEMP-Messung (physiologisch/pathologisch) mit dem AHI und weiteren PSG-Parametern korreliert.

Auch weitere Studien bestätigten, dass sowohl o- als auch cVEMP Läsionen der vestibulären Kerne widerspiegeln. Die cVEMP werden dabei durch den ipsilateralen Tractus vestibulospinalis medialis vermittelt, welcher im unteren Hirnstamm und Rückenmark absteigt. Die oVEMP spiegeln hingegen die nach kontralateral kreuzenden vestibulookulären Reflexwege wider, die meist im Fasciculus longitudinalis medialis (MLF) ziehen. Darüber hinaus kann das Kleinhirn modulierend auf die Reflexwege und dementsprechend auch auf die VEMP-Signale einwirken. (Oh et al., 2016) Im Tierexperiment konnte zudem nachgewiesen werden, dass die vestibulären Kerne sensibler als andere Hirnnervenkerne reagieren. (Yoshida et al., 1988)

Mutlu et al. kamen 2014 zu dem Entschluss, dass sich eine schwere OSA auf das vestibuläre System, speziell den Sacculus und seine Signalwege im Hirnstamm negativ auswirkt. Sie verglichen dazu die cVEMP-Messungen einer Patientengruppe mit einer schweren OSA (AHI > 70) mit denen einer Kontrollgruppe (AHI < 5). Die Amplituden der cVEMP unterschieden sich zwischen Kontroll- und Patientengruppe statistisch signifikant, wobei sie in der Patientengruppe etwas niedriger ausfielen. Zusätzlich konnte eine geringere Antwortrate in diesem Kollektiv festgestellt werden. Ein Vergleich der Latenzen beider Gruppen lies auf keinen signifikanten Unterschied schließen. Bei einem Vergleich mit dieser Studie muss berücksichtigt werden, dass Mutlu et al. nur Patienten mit einem AHI > 70 rekrutierten, welche somit an einer deutlich schwereren OSA erkrankt waren ($\bar{\text{AHI}} = 87,9 \pm 14,4$). Der mittlere AHI unseres Patientenkollektivs fiel mit $23,8 \pm 18,9$ deutlich geringer aus. Zudem lag das Durchschnittsalter bei Mutlu et al. mit $46,5 \pm 9,7$ Jahren 8,5 Jahre unter dem unserer Probanden. Die unterschiedlichen Gruppencharakteristika könnten die gegensätzlichen Testergebnisse der beiden Studien erklären.

Ob Mutlu et al. ihre cVEMP über eine luftleitungsvermittelte, akustische Stimulation (ACS) oder über eine BCS auslösten, ist aus den zur Verfügung stehenden Quellen nicht zu erfahren. (Mutlu et al., 2015) Dies ist für die Interpretation der Ergebnisse von Bedeutung, da bei einer BCS eine Reizung der Otolithenmembran und bei einer ACS eine der vestibulären Haarzellen vermutet wird. (Govender et al., 2016) In der Literatur wird empfohlen zur diagnostischen Anwendung neben der VEMP-Messung auch den VKIT komplementär zu verwenden, da bei einer Asymmetrie in beiden Verfahren stark davon ausgegangen werden kann, dass eine Beeinträchtigung des vestibulären Systems vorliegt. (Skoric et al., 2017)

Auch Gallina et al. bestätigten eine Veränderung der vestibulären Tests bei einer OSA-Erkrankung. In einer kalorischen Prüfung konnten sie die Empfindlichkeit des horizontalen Bogengangs auf hypoxische Phasen verdeutlichen. Verschiedene okulomotorische Tests waren jedoch, insofern eine OSA bestand, selten pathologisch, sodass nur 4 der 45 Schlafapnoepatienten verlängerte Latenzen (> 200 ms) der sakkadischen Augenbewegungen aufwiesen und bei 5 die langsamen Augenbewegungen verändert waren. Der optokinetische Nystagmus ließ sowohl bei der Patienten- als auch bei der Kontrollgruppe keine Pathologien erkennen. (Gallina et al., 2010)

Zu ähnlichen Ergebnissen wie Gallina et al. kamen auch Han et al. in ihrer Studie: Sie konnten mittels einer kalorischen Testung nachweisen, dass länger bestehende, intermittierende Hypoxien bei einer OSA die Vestibularorgane und somit die regelrechte Bogengangsfunktion beeinflussen. (Han et al., 2015) Dabei stellten sie einen signifikanten Unterschied zwischen der minimalen Sauerstoffsättigung (< 50 % bzw. > 80 %) und der Kalorik fest. Ein signifikanter linearer Zusammenhang zwischen dem AHI und der Kalorik zeigte sich jedoch nicht. Dabei ist bekannt, dass die Kalorik lediglich den lateralen Bogengang bei niedrigen Frequenzen testen kann (< 0,01 Hz). Der in dieser Studie angewandte VKIT gibt hingegen den Status des VOR bei höheren Frequenzen (5–7 Hz) wieder, sodass Störungen des lateralen Bogengangs und seiner Afferenzen anhand von Overt-Sakkaden und eines reduzierten Gains (< 0,79) objektiviert werden können. Die unterschiedlichen Frequenzspektren der verwendeten Diagnostikverfahren schränken die Vergleichbarkeit mit unserer Studie ein. (s. 4.1.3) Durch die VEMP-Messung konnten in unserer Studie ergänzend die Otolithen und ihre afferenten Nervenbahnen untersucht werden.

Zudem verglichen Studien hauptsächlich die kalorische Prüfung mit dem Vorgänger des VKIT, dem klinische Kopfpulstest. Perez und Rama-Lopez konnten hierbei eine Sensitivität von 45 % und eine Spezifität von 91 % des Kopfpulstests nachweisen. Bei einer Zunahme der Funktionsstörung der Vestibularorgane konnte auch eine höhere Sensitivität festgestellt werden. (Perez and Rama-Lopez, 2003) Andere Studien lieferten höhere Spezifitäten von 82 % und Sensitivitäten von 71 % bei einer unilateralen und 84 % bei einer bilateralen vestibulären Hypofunktion. (Schubert et al., 2004)

Neuere Studien nutzten die Erweiterung des KIT, den VKIT, um eine Verbindung zwischen vestibulären Dysfunktionen und einer moderaten-schweren OSA darzustellen. (Alessandrini et al., 2019; Micarelli et al., 2017) Micarelli et al. konzipierten hierzu eine Fall-Kontroll-Studie und stellten bei den OSA-Patienten einen signifikanten Abfall des VOR-Gains dar. Ebenso wie in der vorgelegten Studie erfolgte eine Korrelationsanalyse, hierbei jedoch durch den Spearman'schen Rangkorrelationskoeffizienten, da zwei Gruppen (Patienten mit/ohne einer OSA) miteinander verglichen wurden. Es zeigte sich eine positive Korrelation zwischen dem VOR-Gain und der durchschnittlichen Sauerstoffsättigung. Im Unterschied dazu ergaben unsere Ergebnisse des Korrelationskoeffizienten nach Kendalls nur für den rechtsseitigen horizontalen Bogengang eine positive Korrelation, linksseitig zeigte sich eine negative, welche jedoch beide nicht statistisch signifikant waren (rechts: $p = 0,07$, links: $p = 0,85$). (Micarelli et al., 2017)

Alessandrini et al. legten ihren Fokus eher auf die Effekte einer CPAP-Therapie. Sie untersuchten unter anderem ob sich nach einer zwölfmonatigen Behandlung der VOR-Gain und subjektive Parameter wie der DHI oder ESS verbessern. Die Therapie hatte Erfolg, sodass sich eine signifikante Abnahme der AHI-, der DHI- und ESS-Werte ergab und positive Korrelationen zwischen den Unterschieden dieser Werte prä- und posttherapeutisch festgestellt werden konnten. Der Gain des VKIT verbesserte sich hingegen nicht signifikant. (Alessandrini et al., 2019)

Im Vergleich einer moderaten-schweren OSA mit einer milden OSA konnte im DHI-Fragebogen (Dizziness Handicap Inventory), welcher Auslöser und Folgen von Schwindel und Gleichgewichtsstörungen erfasst, ein signifikant höherer Score nachgewiesen werden. (Jacobson and Newman, 1990; Kayabasi et al., 2015) Auch die Videonystagmografie konnte die Annahme bestätigen, dass bei schwerer OSA vermehrt vestibuläre Störungen auftreten. (Kayabasi et al., 2015)

4.1.5 Limitationen und methodische Einschränkungen

Es gibt einige Limitationen der vorliegenden Studie, die bei der Interpretation zu berücksichtigen sind.

Die Stichprobe ist mit insgesamt 56 eingeschlossenen Patienten von kleinen bis mittleren Umfang, was für komplexere statistische Analysen und Subgruppenanalysen einen limitierenden Faktor darstellt. Ein Grund dafür ist, dass die diagnostische PSG mittlerweile weniger häufig in unserem Schlaflaboren, als auch in Schlaflaboren im Allgemeinen, durchgeführt wird, da die ambulante Polygraphie zur Bestätigung einer OSA häufiger anerkannt wird.

Aufgrund der geringen Stichprobengröße sind die statistischen Tests kritisch zu sehen und sollten einen Anreiz zu weiteren Untersuchungen mit einer größeren Pro-

bandenzahl geben. Vor allem Begleiterkrankungen, wie beispielsweise eine arterielle Hypertonie und ein Diabetes, aber auch weitere studienrelevante Merkmale (Alter, Geschlecht, BMI) stellen möglich Störfaktoren („Confounder“) dar, die mit einer OSA und einer vestibulären Funktionsstörung in Beziehung stehen können. Durch ein „Matching“ im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie könnten in zukünftigen Studien gleiche Ausgangsbedingungen geschaffen und die Interpretation der Ergebnisse erleichtert werden. Dies könnte die Störvarianz deutlich reduzieren, würde aber den Rekrutierungsprozess erschweren, da ein deutlich größerer Stichprobenumfang nötig wäre. Zudem würde dies die Repräsentativität der Stichprobe einschränken.

Andere Studien, welche sich ebenso auf das Thema fokussierten, konnten vergleichbare Stichprobengrößen vorweisen: Mutlu et al. schlossen beispielsweise in ihre Fall-Kontroll-Studie 82 Patienten ein, wovon 56 Patienten an einer OSA erkrankt waren. (Mutlu et al., 2015) Ulusoy et al. konnten insgesamt 80 Patienten mit einer Kontrollgruppe von 20 gesunden Probanden untersuchen. (Ulusoy et al., 2019)

Die Stichprobe entstammt der Aufnahmepopulation einer universitären Klinik. Es konnten nicht nur Patienten, welche zum Untersuchungszeitpunkt die Erstdiagnose „OSA“ erhielten eingeschlossen werden, da dies retrospektiv schwierig zu eruieren ist, da die Diagnose einer OSA häufig erst nach langjährigem Bestehen der Erkrankung folgt. Dementsprechend mussten unterschiedlich lange Erkrankungszeiträume vorausgesetzt werden und es konnte nicht festgestellt werden, ob neben der Schwere der OSA auch die Dauer ursächlich für vestibuläre Schädigungen sein könnte.

Beide genannten Bedingungen schränken die Repräsentativität der Stichprobe ein. Idealerweise könnte eine bevölkerungsrepräsentative Stichprobe durchgeführt werden und die Erkrankungsdauer anamnestisch anhand von Fragebögen und Arztbriefen erfasst werden.

Mit Betrachtung des Patientenkollektivs fällt auf, dass die Geschlechtsverteilung in der untersuchten Kohorte unausgeglichen ist. Mit einem Anteil von 79 % am Gesamtkollektiv dominierte das männliche Geschlecht, was ebenso die Repräsentativität der Studie einschränkt, sich aber dadurch erklären lässt, dass generell häufiger Männer als Frauen an einer OSA erkranken.

Um die Generalisierbarkeit der Ergebnisse zu gewährleisten, wurden einige Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie festgelegt, wie beispielsweise eine Schallleitungsstörung, die eine Stimulation über Luftleitung (AC VEMP) behindern könnte. Da jedoch am Untersuchungstag keine zusätzlichen klinischen Tests, wie ein Tonaudiogramm oder eine BERA durchgeführt wurden, konnten diese Patienten nur ausgeschlossen werden, wenn vorher die Diagnose einer Schallleitungsstörung bereits bekannt war.

Das gleiche galt für Patienten mit einem Tinnitus für deren sicheren Ausschluss aus der Studie audiometrische Untersuchungen zu Beginn hätten erfolgen müssen, was jedoch die finanziellen, zeitlichen und personellen Grenzen dieser Studie gesprengt hätten.

Durch die verwendeten diagnostischen Verfahren von VKIT, c- und oVEMP-Messung ist es möglich die Lokalisation von Pathologien vestibulärer Störungen zu evaluieren. Eine Differenzierung zwischen der Genese in peripheren Endorganen und neuronalen Strukturen erweist sich jedoch bisher als begrenzt. Dies bietet Raum für weitere Studien, die verschiedene Messergebnisse der VEMP genauer interpretieren könn-

ten, um Aussagen über die Lokalisation potentieller Schädigungen aufgrund einer OSA treffen zu können.

Anatomische Varianten schränken zudem die Aussagekraft dieser Verfahren ein. Eine Möglichkeit bestünde darin, gleichzeitig ein fMRT oder eine Diffusions-Bildgebung durchzuführen und anschließend die Ergebnisse mit denen des VKIT bzw. der VEMP-Messung zu vergleichen. Somit könnten Läsionen im Bereich des Nucleus vestibularis im Hirnstamm und der Nervenfasern dargestellt werden und Veränderungen der vestibulären Tests entsprechend interpretiert werden. In einer Studie von Toprak et al. zeigten sich beispielsweise im Diffusion-Tensor-Imaging (DTI) bei einem Typ-I-Diabetes Veränderungen in einigen Hirnregionen, die frühe Merkmale einer Verletzung der demyelinisierten Fasern oder einer axonalen Degeneration sein können und ebenso durch eine OSA entstehen könnten. (Toprak et al., 2016) Eine andere Möglichkeit zur Untersuchung der Reflexstrecke wäre eine histopathologische Untersuchung im Tiermodell.

Ebenso kann nicht determiniert werden, ob die untersuchte Korrelation zwischen einer OSA und dem vestibulären System kausal bedingt ist, da weitere Faktoren Einfluss nehmen könnten, die im Rahmen der Studie nicht erhoben wurden. Somit wäre eine größere Stichprobe nötig, um weitere Parameter zu untersuchen, die mit dem AHI korrelieren und einen „Confounder“ darstellen könnten.

Zusammenfassend kann die vorgelegte Arbeit als explorative Studie angesehen werden und größere Studien sollten folgen, um den Einfluss einer OSA auf das vestibuläre System weiter zu beleuchten und die klinischen Auswirkungen aufzuzeigen. In Anbetracht der begrenzten Literatur zum Thema liefert diese Studie dennoch bisher noch nicht berichtete Ergebnisse.

4.1.6 Fazit und Ausblick

Die obstruktive Schlafapnoe geht mit rezidivierenden, nächtlichen Sauerstoffentsättigungen und Reoxygenierungen einher und stellt einen Risikofaktor für verschiedene kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes und das auditorische System dar. (Casale et al., 2012; Ip et al., 2002; Lavie, 2015; Lavie et al., 1995; Ward et al., 2015b) Einige Studien konnten nachweisen, dass sich die OSA auch auf das vestibuläre System auswirken kann. (Alessandrini et al., 2019; Micarelli et al., 2017; Mutlu et al., 2015; Ulusoy et al., 2019) Unseren Ergebnissen zufolge scheint sich eine OSA nicht auf die Funktion des horizontalen Bogengangs auszuwirken. Es bestätigte sich ebenso wenig die Hypothese, dass ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der Schwere einer OSA und pathologischen Ergebnissen der VEMP-Untersuchungen besteht. Trotzdem reagierten die Otolithen sowie deren vestibuläre Reflexkreise sensibler, sodass eine Schädigung im Rahmen der OSA nicht sicher ausgeschlossen werden kann. Im Vergleich zu ähnlichen Studien konnten Diskrepanzen bezüglich der Ergebnisse festgestellt werden. (Mutlu et al., 2015; Ulusoy et al., 2019)

In der vorgelegten Studie konnte nachgewiesen werden, dass eine vestibuläre Dysfunktion vorliegen kann, auch wenn klinisch keine Beschwerden, wie eine Schwindelsymptomatik, vorliegen. Demzufolge sollte zukünftig dem Screening vestibulärer Beeinträchtigungen bei OSA-Patienten mehr Aufmerksamkeit geschenkt werden, vor allem wenn zusätzliche Risikofaktoren vorliegen. Hierbei sei besonders eine arterielle

Hypertonie zu nennen, da bei dieser Komorbidität offenbar häufiger vestibuläre Funktionseinschränkungen vorliegen. Dies könnte zum Beispiel durch eine Mikroangiopathie verursacht werden, dennoch muss die Rolle der arteriellen Hypertonie in der Pathogenese noch weiter geklärt werden. Die Studienlage hierzu ist begrenzt (Chavez-Delgado et al., 2012; Zeigelboim et al., 2006), hauptsächlich aus dem Grund, dass bei vielen Patienten zusätzlich weitere kardiovaskuläre Risikofaktoren, wie ein Diabetes mellitus oder eine Hyperlipidämie, vorliegen und ihre Auswirkungen auf die vestibuläre Funktion nicht ohne weiteres getrennt bewertet werden können. Idealerweise müssten Patienten mit einer schweren OSA aber keinen anderen kardiovaskulären Komorbiditäten mit Patienten mit einer schweren OSA und einer arteriellen Hypertonie und mit Patienten, die nur an einer arteriellen Hypertonie und keiner OSA leiden, verglichen werden, um die Rolle der Hypertonie in der Pathogenese weiter zu klären.

Besteht ein chronischer Schwindel, so sollte der Patient darüber aufgeklärt werden, dass eine OSA ursächlich für seine Symptome sein kann. Ebenso sollten eine obstruktive Schlafapnoe oder andere schlafbezogene Atmungsstörungen frühzeitig therapiert werden, sodass langfristig das Risiko komorbider Erkrankungen wie auch vestibulärer Störungen vermindert bzw. die Entstehung verzögert werden kann und die Lebensqualität dieser Patienten nicht negativ beeinflusst wird. Dies wird auch bei Berücksichtigung sozioökonomischer Aspekte deutlich, sodass mittels einer Therapie multifaktorieller Schwindel, welcher mit Stürzen im Alter einhergehen kann, vermutlich reduziert werden könnte.

Wo genau die Hypoxien innerhalb der Reflexstrecke, ausgehend von Bogengängen und Maculaorganen über die vestibulären Nervenbahnen sowie den Hirnstamm bis zu den myogenen Endorganen, angreifen, konnte anhand der Studie nicht beantwortet werden. Diese Studie soll dazu anregen in diesem Forschungsbereich weitere Analysen durchzuführen, wobei vor allem eine größere Probandenanzahl die Möglichkeit bieten könnte komplexere statistische Analysen durchzuführen. Zudem könnten die Patienten im Rahmen einer Fall-Kontroll-Studie durch eine größere Studienpopulation nach Vorerkrankungen, wie einer arteriellen Hypertonie oder einem Diabetes, „gematcht“ werden, sodass mögliche Störfaktoren ausgeschlossen werden können. Ergänzend könnte die Faserdicke vestibulärer Nerven histopathologisch bestimmt werden und anschließend eruiert werden, in wie fern sich diese auf Ergebnissen des VKIT und der VEMP-Messung auswirkt.

Besonders die VEMP-Untersuchungen stellen einen lohnenden Ansatzpunkt für weitere Forschungsprojekte dar und sollten im diagnostischen Rahmen mit anderen Verfahren kombiniert werden, um differenziertere Aussagen über pathologische Veränderungen innerhalb der Reflexstrecke treffen zu können. Des Weiteren sollten Studien initiiert werden, um zu eruieren, ob sich eine CPAP-Therapie positiv auf die Funktion der Otolithen auswirkt oder sich vestibuläre Störungen sogar regredient zeigen. Es bedarf weiterhin einer wissenschaftlichen Präzisierung, ob sich die nächtlichen Hypoxien auf mikrovaskulärer Ebene ebenso vestibulotoxisch wie andere exogene (Aminoglykosid-Antibiotika und Amiodaron) und endogenen (Diabetes) Noxen auswirken.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine häufige Schlafstörung, die mit rezidivierenden, nächtlichen Sauerstoffentsättigungen und Reoxygenierungen während des Schlafs einhergeht. Sie stellt einen Risikofaktor für verschiedene kardiovaskuläre und cerebrovaskuläre Erkrankungen, Diabetes sowie das auditorische System dar. Der Einfluss einer obstruktiven Schlafapnoe auf das vestibuläre System wurde bisher nicht ausreichend untersucht. Ziel der vorgestellten Studie war es daher, einen möglichen vestibulotoxischen Effekt der Sauerstoffschwankungen bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe durch die Untersuchung eines möglichen Zusammenhangs zwischen vestibulären Funktionstests und Atmungsparametern einer Polysomnografie zu bewerten.

Im Rahmen dieser prospektiven Studie wurde bei 56 Patienten eine Polysomnografie durchgeführt. Anschließend erfolgte die rezeptorspezifische Testung der Vestibularorgane bzw. ihrer Reflexstrecken, sodass durch einen Videokopfpulstest die Funktion des horizontalen Bogengangs untersucht werden konnte. Die Funktion der Otolithen konnte hingegen durch die okulären und cervikalen vestibulären myogenen Potentiale beurteilt werden. Deskriptive Daten wurden beschrieben und zudem wurde eine Korrelationsanalyse anhand des Rangkorrelationskoeffizienten Kendall's Tau zwischen Parametern der Polysomnografie (Apnoe-Hypopnoe-Index, Oxygen-Desaturation-Index, minimale Sauerstoffsättigung, durchschnittliche Sauerstoffsättigung, t90) und dem Gain des Videokopfpulstest sowie Ergebnissen der Messung der vestibulären myogenen Potentiale durchgeführt. Anschließend erfolgte die Untersuchung auf signifikante Unterschiede (Wilcoxon Rangsummentest) zwischen Gruppen mit physiologischen und pathologischen Messergebnissen bezüglich ihrer Polysomnografie-Parameter.

Eine signifikante Korrelation oder einen signifikanten Unterschied zwischen Polysomnografie-Parametern und dem Videokopfpulstest bzw. den Messungen der vestibulären myogenen Potentiale konnte in der Studie nicht nachgewiesen werden ($p > 0,05$). Es konnte jedoch gezeigt werden, dass bei einer obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich zu Patienten mit einem Apnoe-Hypopnoe-Index < 5 häufiger pathologische okuläre und cervikale vestibuläre myogene Potentiale vorliegen, insbesondere wenn gleichzeitig eine arterielle Hypertonie besteht. Dementsprechend könnten bei Patienten, welche an einer obstruktiven Schlafapnoe leiden, häufiger Funktionsstörung der Otolithen vorliegen. Die Funktion des horizontalen Bogengangs zeigte sich bei Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe im Vergleich zu gesunden Probanden hingegen nicht vermindert. Somit konnte kein toxischer Effekt von Sauerstoffschwankungen auf das Vestibularorgan und die nachgeschalteten vestibulären Reflexkreise nachgewiesen werden.

Um differenziertere Aussagen darüber treffen zu können, welche Strukturen des vestibulären Systems innerhalb der Reflexstrecke von den nächtlichen Hypoxien betroffen sind, könnten diese histopathologisch untersucht werden oder die Messung der vestibulären myogenen Potentiale mit weiteren Verfahren kombiniert werden. Eine

größere Stichprobengröße würde die Möglichkeit bieten, komplexere statistische Analysen durchzuführen, sodass untersucht werden könnte, in wie weit die arterielle Hypertonie oder auch andere kardiovaskuläre Risikofaktoren wie zum Beispiel Diabetes und Hyperlipidämie, welche häufig mit einer obstruktiven Schlafapnoe einhergehen, an der Pathogenese von vestibulären Funktionsstörungen beteiligt sind.

LITERATURVERZEICHNIS

- Agrawal, Y., Zuniga, M.G., Davalos-Bichara, M., Schubert, M.C., Walston, J.D., Hughes, J., and Carey, J.P. (2012). Decline in semicircular canal and otolith function with age. *Otology & neurotology: official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 33, 832.
- Alessandrini, M., Liguori, C., Viziano, A., Izzi, F., Capoccia, D., Lanzillotta, A., Placidi, F., Mercuri, N.B., and Micarelli, A. (2019). Postural and vestibular changes related to CPAP treatment in moderate-to-severe OSA patients: a 12-month longitudinal study. *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 23, 665-672.
- Alhabib, S.F., and Saliba, I. (2017). Video head impulse test: a review of the literature. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 274, 1215-1222.
- American Academy of Sleep Medicine (AASM) (2014). International classification of sleep disorders, (ICSD-3). 3 Aufl American Academy of Sleep Medicine.
- Andersen, I.G., Holm, J.C., and Homoe, P. (2019). Obstructive sleep apnea in children and adolescents with and without obesity. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 276, 871-878.
- Arabi, Y., Morgan, B.J., Goodman, B., Puleo, D.S., Xie, A., and Skatrud, J.B. (1999). Daytime blood pressure elevation after nocturnal hypoxia. *J Appl Physiol* (1985) 87, 689-698.
- Archbold, K.H., Borghesani, P.R., Mahurin, R.K., Kapur, V.K., and Landis, C.A. (2009). Neural activation patterns during working memory tasks and OSA disease severity: preliminary findings. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 5, 21-27.
- Baguet, J.-P., Hammer, L., Lévy, P., Pierre, H., Launois, S., Mallion, J.-M., and Peïpin, J.-L. (2005). The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 128, 3407-3412.
- Baki, A., Edizer, D.T., Yıldız, M., Demirhan, H., and Yiğit, Ö. (2019). Effects of vertebrobasilar insufficiency on cVEMP responses. *The Medical Journal Of Haydarpaşa Numune Training and Research Hospital* 59, 104-109.
- Bayir, O., Comoglu, S.S., Ozdek, A., Aytac, E., Guven, H., Ozdal, M.P., and Korkmaz, H. (2012). Vestibular evoked myogenic potential responses in Behçet's disease. *Int Adv Otol* 8, 113-117.
- Bendel, R., Kaplan, J., Heckman, M., Fredrickson, P., and Lin, S. (2008). Prevalence of glaucoma in patients with obstructive sleep apnoea—a cross-sectional case-series. *Eye* 22, 1105.
- Bergström, B. (1973a). Morphology Of The Vestibular Nerve: I. Anatomical Studies Of The Vestibular Nerve In Man. *Acta Oto-Laryngologica* 76, 162-172.

Bergström, B. (1973b). Morphology Of The Vestibular Nerve: III. Analysis Of The Calibers Of The Myelinated Vestibular Nerve Fibers In Man At Various Ages. *Acta Oto-Laryngologica* 76, 331-338.

Berry, R.B., Brooks, R., Gamaldo, C.E., Harding, S.M., Marcus, C., and Vaughn, B. (2012a). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Rules, Terminology and Technical Specifications, Darien, Illinois, 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., *et al.* (2012b). 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. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8, 597-619.

Biesinger, E., and Iro, H. (2007). *HNO Praxis heute. Band 27: Schwindel* (Springer, Berlin Heidelberg).

Bixler, E., Vgontzas, A., Ten Have, T., Tyson, K., and Kales, A. (1998). Effects of Age on Sleep Apnea in Men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 157, 144-148.

Blödown, A., Bloching, M., Hörmann, K., and Walther, L.E. (2012). [Receptor function of the semicircular canals. Part 2: pathophysiology, diseases, clinical findings and treatment aspects]. *Hno* 60, 249-259; quiz 260-241.

Blödown, A., Helbig, R., Wichmann, N., Wenzel, A., Walther, L.E., and Bloching, M.B. (2013a). [Video head impulse test or caloric irrigation?. Contemporary diagnostic tests for vestibular schwannoma]. *Hno* 61, 781-785.

Blödown, A., Pannasch, S., and Walther, L.E. (2013b). Detection of isolated covert saccades with the video head impulse test in peripheral vestibular disorders. *Auris, nasus, larynx* 40, 348-351.

Budhiraja, R., Parthasarathy, S., and Quan, S.F. (2007). Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3, 409-415.

Cano-Pumarega, I., Barbe, F., Esteban, A., Martinez-Alonso, M., Egea, C., and Duran-Cantolla, J. (2017). Sleep Apnea and Hypertension: Are There Sex Differences? The Vitoria Sleep Cohort. *Chest* 152, 742-750.

Casale, M., Vesperini, E., Potena, M., Pappacena, M., Bressi, F., Baptista, P.J., and Salvinelli, F. (2012). Is obstructive sleep apnea syndrome a risk factor for auditory pathway? *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 16, 413-417.

Castro Junior, N.P.d., Almeida, C.I.R.d., and Campos, C.A.H.d. (2007). Sudden sensorineural hearing loss and vertigo associated with arterial occlusive disease: three case reports and literature review. *Sao Paulo Medical Journal* 125, 191-195.

Chavez-Delgado, M.E., Vazquez-Granados, I., Rosales-Cortes, M., and Velasco-Rodriguez, V. (2012). [Cochleovestibular dysfunction in patients with diabetes mellitus, hypertension and dyslipidemia]. *Acta Otorrinolaringol Esp* 63, 93-101.

Chen, C.-H., and Young, Y.-H. (2003). Vestibular Evoked Myogenic Potentials in Brainstem Stroke. *The Laryngoscope* 113, 990-993.

- Chihara, Y., Iwasaki, S., Ushio, M., Fujimoto, C., Kashio, A., Kondo, K., Ito, K., Asakage, T., Yamasoba, T., and Kaga, K. (2009). Ocular vestibular-evoked myogenic potentials (oVEMPs) require extraocular muscles but not facial or cochlear nerve activity. *Clinical Neurophysiology* *120*, 581-587.
- Chihara, Y., Iwasaki, S., Ushio, M., and Murofushi, T. (2007). Vestibular-evoked extraocular potentials by air-conducted sound: Another clinical test for vestibular function. *Clinical Neurophysiology* *118*, 2745-2751.
- Christou, K., Kostikas, K., Pastaka, C., Tanou, K., Antoniadou, I., and Gourgoulianis, K.I. (2009). Nasal continuous positive airway pressure treatment reduces systemic oxidative stress in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* *10*, 87-94.
- Clarenbach, C.F., Kohler, M., Senn, O., Thurnheer, R., and Bloch, K.E. (2008). Does nasal decongestion improve obstructive sleep apnea? *Journal of sleep research* *17*, 444-449.
- Colebatch, J., and Halmagyi, G. (1992). Vestibular evoked potentials in human neck muscles before and after unilateral vestibular deafferentation. *Neurology* *42*, 1635-1635.
- Colebatch, J.G., Halmagyi, G.M., and Skuse, N.F. (1994). Myogenic potentials generated by a click-evoked vestibulocollic reflex. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* *57*, 190-197.
- Colebatch, J.G., and Rothwell, J.C. (2004). Motor unit excitability changes mediating vestibulocollic reflexes in the sternocleidomastoid muscle. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* *115*, 2567-2573.
- Collop, N.A., Anderson, W.M., Boehlecke, B., Claman, D., Goldberg, R., Gottlieb, D.J., Hudgel, D., Sateia, M., and Schwab, R. (2007). Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* *3*, 737-747.
- Colrain, I.M., and Campbell, K.B. (2007). The use of evoked potentials in sleep research. *Sleep medicine reviews* *11*, 277-293.
- Compumedics Germany GmbH (2017): Somté PSG, Grael 4K PSG:EEG, Profusion Software Version 3.0. Online: <https://compumedics.com.au/products/somte-psg/>, Stand: 21.02.2017.
- Coulter, D.M., Edwards, I.R., and Savage, R.L. (1990). Survey of neurological problems with amiodarone in the New Zealand Intensive Medicines Monitoring Programme. *N Z Med J* *103*, 98-100.
- Cross, M.D., Mills, N.L., Al-Abri, M., Riha, R., Vennelle, M., Mackay, T., Newby, D.E., and Douglas, N. (2008). Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomised controlled trial. *Thorax* *63*, 578-583.
- Curthoys, I.S. (2010). A critical review of the neurophysiological evidence underlying clinical vestibular testing using sound, vibration and galvanic stimuli. *Clinical Neurophysiology* *121*, 132-144.

- Curthoys, I.S., Iwasaki, S., Chihara, Y., Ushio, M., McGarvie, L.A., and Burgess, A.M. (2011). The ocular vestibular-evoked myogenic potential to air-conducted sound; probable superior vestibular nerve origin. *Clinical Neurophysiology* 122, 611-616.
- Curthoys, I.S., MacDougall, H.G., McGarvie, L.A., Weber, K.P., Szmulewicz, D., Manzari, L., Burgess, A.M., and Halmagyi, G.M. (2014). The video head impulse test (vHIT). *Balance Function Assessment and Management* San Diego, CA: Plural Publishing, 391-430.
- Curthoys, I.S., Manzari, L., Smulders, Y.E., and Burgess, A.M. (2009). A review of the scientific basis and practical application of a new test of utricular function--ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone-conducted vibration. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 29, 179-186.
- Curthoys, I.S., Vulovic, V., Burgess, A.M., Sokolic, L., and Goonetilleke, S.C. (2016). The response of guinea pig primary utricular and saccular irregular neurons to bone-conducted vibration (BCV) and air-conducted sound (ACS). *Hearing research* 331, 131-143.
- Dancey, D.R., Hanly, P.J., Soong, C., Lee, B., Shepard, J., Jr., and Hoffstein, V. (2003). Gender Differences in Sleep Apnea: The Role of Neck Circumference. *Chest* 123, 1544-1550.
- Das, A. (2009). Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen. *Somnologie* 13, 4-160.
- de Natale, E.R., Ginatempo, F., Paulus, K.S., Pes, G.M., Manca, A., Tolu, E., Agnetti, V., and Deriu, F. (2015). Abnormalities of vestibular-evoked myogenic potentials in idiopathic Parkinson's disease are associated with clinical evidence of brainstem involvement. *Neurol Sci* 36, 995-1001.
- Di Stadio, A., Dipietro, L., Ralli, M., Greco, A., Ricci, G., and Bernitsas, E. (2019). The role of vestibular evoked myogenic potentials in multiple sclerosis-related vertigo. A systematic review of the literature. *Mult Scler Relat Disord* 28, 159-164.
- Eastwood, P.R., Barnes, M., MacKay, S.G., Wheatley, J.R., Hillman, D.R., Nguyen, X.L., Lewis, R., Campbell, M.C., Petelle, B., Walsh, J.H., *et al.* (2020). Bilateral hypoglossal nerve stimulation for treatment of adult obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 55.
- Eleftheriadou, A., Deftereos, S., Zarikas, V., Panagopoulos, G., Sfetsos, S., Karageorgiou, C., Ferekidou, E., Kandiloros, D., and Korres, S. (2009). The diagnostic value of earlier and later components of vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) in multiple sclerosis. *Journal of Vestibular Research* 19, 59-66.
- Elmasry, A., Lindberg, E., Berne, C., Janson, C., Gislason, T., Awad Tageldin, M., and Boman, G. (2001). Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med* 249, 153-161.
- Esparza, C.M., Jauregui-Renaud, K., Morelos, C.M., Muhl, G.E., Mendez, M.N., Carillo, N.S., Bello, N.S., and Cardenas, M. (2007). Systemic high blood pressure and inner ear dysfunction: a preliminary study. *Clin Otolaryngol* 32, 173-178.
- Fanfulla, F., Grassi, M., Taurino, A.E., Lupo, N.D.A., and Trentin, R. (2008). The relationship of daytime hypoxemia and nocturnal hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 31, 249.

- Faridi, O., Park, S.C., Liebmann, J.M., and Ritch, R. (2012). Glaucoma and obstructive sleep apnoea syndrome. *Clinical & Experimental Ophthalmology* 40, 408-419.
- Fetter, M., and Dichgans, J. (1996). Vestibular neuritis spares the inferior division of the vestibular nerve. *Brain* 119, 755-763.
- Forge, A., and Schacht, J. (2000). Aminoglycoside antibiotics. *Audiol Neurootol* 5, 3-22.
- Foster, G.D., Sanders, M.H., Millman, R., Zammit, G., Borradaile, K.E., Newman, A.B., Wadden, T.A., Kelley, D., Wing, R.R., Sunyer, F.X., *et al.* (2009). Obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes. *Diabetes Care* 32, 1017-1019.
- Franklin, K.A., and Lindberg, E. (2015). Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis* 7, 1311-1322.
- Franklin, K.A., Sahlin, C., Stenlund, H., and Lindberg, E. (2013). Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J* 41, 610-615.
- Gabelic, T., Krbot Skoric, M., Adamec, I., Barun, B., Zadro, I., and Habek, M. (2015). The vestibular evoked myogenic potentials (VEMP) score: a promising tool for evaluation of brainstem involvement in multiple sclerosis. *Eur J Neurol* 22, 261-269, e221.
- Gallina, S., Dispenza, F., Kulamarva, G., Riggio, F., and Speciale, R. (2010). Obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): effects on the vestibular system. *Acta otorhinolaryngologica Italica : organo ufficiale della Societa italiana di otorinolaringologia e chirurgia cervico-facciale* 30, 281-284.
- Goebel, J.A., O'Mara, W., and Gianoli, G. (2001). Anatomic Considerations in Vestibular Neuritis. *Otology & Neurotology* 22, 512-518.
- Gomez, C.R., Cruz-Flores, S., Malkoff, M.D., Sauer, C.M., and Burch, C.M. (1996). Isolated vertigo as a manifestation of vertebrobasilar ischemia. *Neurology* 47, 94-97.
- Gottlieb, D.J., Whitney, C.W., Bonekat, W.H., Iber, C., James, G.D., Lebowitz, M., Nieto, F.J., and Rosenberg, C.E. (1999). Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159, 502-507.
- Govender, S., Dennis, D.L., and Colebatch, J.G. (2015). Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs) evoked by air- and bone-conducted stimuli in vestibular neuritis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126, 2004-2013.
- Govender, S., Dennis, D.L., and Colebatch, J.G. (2016). Frequency and phase effects on cervical vestibular evoked myogenic potentials (cVEMPs) to air-conducted sound. *Experimental Brain Research* 234, 2567-2574.
- Govender, S., Rosengren, S.M., and Colebatch, J.G. (2009). The effect of gaze direction on the ocular vestibular evoked myogenic potential produced by air-conducted sound. *Clinical neurophysiology* 120, 1386-1391.

- Gozal, D., and Kheirandish-Gozal, L. (2008). Cardiovascular morbidity in obstructive sleep apnea: oxidative stress, inflammation, and much more. *American journal of respiratory and critical care medicine* 177, 369-375.
- Grunstein, R., Wilcox, I., Yang, T.S., Gould, Y., and Hedner, J. (1993). Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Relat Metab Disord* 17, 533-540.
- Gupta, M.A., and Simpson, F.C. (2015). Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 11, 165-175.
- Gupta, P.P., Sood, S., Atreja, A., and Agarwal, D. (2008). Evaluation of brain stem auditory evoked potentials in stable patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Annals of thoracic medicine* 3, 128.
- Gurkov, R., Manzari, L., Blödow, A., Wenzel, A., Pavlovic, D., and Luis, L. (2018). Amiodarone-associated bilateral vestibulopathy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 275, 823-825.
- Gutmann, R., Wollenberg, B., Krampert, B., and Mees, K. (1993). [Incidence of Doppler ultrasound detectable stenoses of cervical arteries in patients with cochlear-vestibular symptoms]. *Laryngorhinootologie* 72, 502-505.
- Güven, H., Bayır, Ö., Aytaç, E., Özdek, A., Çomoğlu, S.S., and Korkmaz, H. (2014). Vestibular-evoked myogenic potentials, clinical evaluation, and imaging findings in multiple sclerosis. *Neurological Sciences* 35, 221-226.
- Halmagyi, G., Aw, S., Cremer, P., Curthoys, I., and Todd, M. (2001). Impulsive testing of individual semicircular canal function. *Annals of the New York Academy of Sciences* 942, 192-200.
- Halmagyi, G.M., and Curthoys, I.S. (1988). A clinical sign of canal paresis. *Archives of Neurology* 45, 737-739.
- Halmagyi, G.M., and Curthoys, I.S. (2018). Adverse effects of a single dose of gentamicin. *Br J Clin Pharmacol* 84, 2936.
- Hamann, K.-F., and Schuster, E.-M. (1999). Vibration-induced nystagmus—a sign of unilateral vestibular deficit. *ORL* 61, 74-79.
- Han, X., Lu, H., Chen, T., Xu, K., Lin, P., Wen, C., Li, Q., Cheng, Y., and Wang, W. (2015). [Feature of semicircular canal function in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome]. *Zhonghua er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Chinese journal of otorhinolaryngology head and neck surgery* 50, 482-487.
- Hansen, C. (1969). Die Gefäße im inneren Gehörgang und ihre Verbindung zum Mittelohr-Gefäßnetz. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology* 194, 229-232.
- Heide, G., Luft, B., Franke, J., Schmidt, P., Witte, O.W., and Axer, H. (2010). Brainstem representation of vestibular evoked myogenic potentials. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121, 1102-1108.

Helling, K., and Clarke, A.H. (2007). Otolithenfunktion: Vernachlässigtes Element in Praxis und Klinik. In Schwindel, E. Biesinger, and H. Iro, eds. (Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg), pp. 23-35.

Hirvonen, T.P., Minor, L.B., Hullar, T.E., and Carey, J.P. (2005). Effects of intratympanic gentamicin on vestibular afferents and hair cells in the chinchilla. *Journal of neurophysiology* 93, 643-655.

Hulse, R., Biesdorf, A., Hormann, K., Stuck, B., Erhart, M., Hulse, M., and Wenzel, A. (2019). Peripheral Vestibular Disorders: An Epidemiologic Survey in 70 Million Individuals. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 40, 88-95.

Hulse, R., Hulse, M., Hormann, K., Holzl, M., Birk, R., and Wenzel, A. (2017). [Isolated High Frequency hVOR Lesion in Patients with Chronic Dizziness]. *Laryngorhinootologie* 96, 461-466.

Hunter, J.B., Patel, N.S., O'Connell, B.P., Carlson, M.L., Shepard, N.T., McCaslin, D.L., and Wanna, G.B. (2017). Cervical and Ocular VEMP Testing in Diagnosing Superior Semicircular Canal Dehiscence. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 156, 917-923.

Ip, M.S., Lam, B., Ng, M.M., Lam, W.K., Tsang, K.W., and Lam, K.S. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *American journal of respiratory and critical care medicine* 165, 670-676.

Isu, N., Graf, W., Sato, H., Kushiro, K., Zakir, M., Imagawa, M., and Uchino, Y. (2000). Sacculo-ocular reflex connectivity in cats. *Exp Brain Res* 131, 262-268.

Ivankovic, A., Neseck Madaric, V., Starcevic, K., Krbot Skoric, M., Gabelic, T., Adamec, I., and Habek, M. (2013). Auditory evoked potentials and vestibular evoked myogenic potentials in evaluation of brainstem lesions in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 328, 24-27.

Iwasaki, S., Chihara, Y., Smulders, Y.E., Burgess, A.M., Halmagyi, G.M., Curthoys, I.S., and Murofushi, T. (2009). The role of the superior vestibular nerve in generating ocular vestibular-evoked myogenic potentials to bone conducted vibration at Fz. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 120, 588-593.

Iwasaki, S., Smulders, Y., Burgess, A., McGarvie, L., Macdougall, H., Halmagyi, G., and Curthoys, I. (2008a). Ocular vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration of the midline forehead at Fz. *Audiology and Neurotology* 13, 396-404.

Iwasaki, S., Smulders, Y., Burgess, A., McGarvie, L., MacDougall, H., Halmagyi, G., and Curthoys, I. (2008b). Ocular vestibular evoked myogenic potentials to bone conducted vibration of the midline forehead at Fz in healthy subjects. *Clinical neurophysiology* 119, 2135-2147.

Jacobson, G.P., and Newman, C.W. (1990). The development of the dizziness handicap inventory. *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 116, 424-427.

- Janky, K.L., and Shepard, N. (2009). Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) testing: normative threshold response curves and effects of age. *J Am Acad Audiol* 20, 514-522.
- Jay, D.R., Cane, D., and Howe, S. (2019). Age Is a Greater Influence on Small Saccades Than Target Size in Normal Subjects on the Horizontal Video Head Impulse Test. *Frontiers in neurology* 10, 328.
- Jelic, S., Padeletti, M., Kawut, S.M., Higgins, C., Canfield, S.M., Onat, D., Colombo, P.C., Basner, R.C., Factor, P., and LeJemtel, T.H. (2008). Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 117, 2270-2278.
- Kales, A., Cadieux, R., Shaw, L., III, Vela-Bueno, A., Bixler, E., Schneck, D., Locke, T., and Soldatos, C. (1984). Sleep apnoea in a hypertensive population. *The Lancet* 324, 1005-1008.
- Kalkan, M., Bayram, A., Gokay, F., Cura, H.S., and Mutlu, C. (2018). Assessment of vestibular-evoked myogenic potentials and video head impulse test in type 2 diabetes mellitus patients with or without polyneuropathy. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 275, 719-724.
- Kamali, B., Hajiabolhassan, F., Fatahi, J., Esfahani, E.N., Sarrafzadeh, J., and Faghizadeh, S. (2013). Effects of diabetes mellitus type I with or without neuropathy on vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Medica Iranica* 51, 107-112.
- Kato, M., Roberts-Thomson, P., Phillips, B.G., Haynes, W.G., Winnicki, M., Accurso, V., and Somers, V.K. (2000). Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 102, 2607-2610.
- Kayabasi, S., Iriz, A., Cayonu, M., Cengiz, B., Acar, A., Boynuegri, S., Mujdeci, B., and Eryilmaz, A. (2015). Vestibular functions were found to be impaired in patients with moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope* 125, 1244-1248.
- Kesper, K., Cassel, W., Hildebrandt, O., and Koehler, U. (2016). [Diagnosis of sleep apnea]. *Deutsche medizinische Wochenschrift* 141, 38-41.
- Kezirian, E.J., and Goldberg, A.N. (2006). Hypopharyngeal surgery in obstructive sleep apnea: an evidence-based medicine review. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 132, 206-213.
- Khan, U., Porteous, L., Hassan, A., and Markus, H.S. (2007). Risk factor profile of cerebral small vessel disease and its subtypes. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78, 702-706.
- Konukseven, O., Polat, S.B., Karahan, S., Konukseven, E., Ersoy, R., Cakir, B., Kutluhan, A., and Aksoy, S. (2015). Electrophysiologic vestibular evaluation in type 2 diabetic and prediabetic patients: air conduction ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials. *International journal of audiology* 54, 536-543.
- Kushida, C., Chediak, A., Berry, R., Brown, L., Gozal, D., Iber, C., Parthasarathy, S., Quan, S., and Rowley, J. (2008). Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of

positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 4, 157-171.

Kushida, C.A., Morgenthaler, T.I., Littner, M.R., Alessi, C.A., Bailey, D., Coleman, J., Friedman, L., Hirshkowitz, M., Kapen, S., and Kramer, M. (2006). Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: an update for 2005. *Sleep* 29, 240.

Lavie, L. (2003). Obstructive sleep apnoea syndrome—an oxidative stress disorder. *Sleep medicine reviews* 7, 35-51.

Lavie, L. (2015). Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia—revisited—the bad ugly and good: implications to the heart and brain. *Sleep medicine reviews* 20, 27-45.

Lavie, P., Herer, P., Peled, R., Berger, I., Yoffe, N., Zomer, J., and Rubin, A. (1995). Mortality in sleep apnea patients: a multivariate analysis of risk factors. *Sleep* 18, 149-157.

Lee Lim, C., Clouston, P., Sheean, G., and Yiannikas, C. (1995). The influence of voluntary EMG activity and click intensity on the vestibular click evoked myogenic potential. *Muscle & nerve* 18, 1210-1213.

Lee, S.K., Cha, C.I., Jung, T.S., Park, D.C., and Yeo, S.G. (2008). Age-related differences in parameters of vestibular evoked myogenic potentials. *Acta Otolaryngol* 128, 66-72.

Lehnen, N., Schneider, E., and Jahn, K. (2013). Braucht der Neurologe den Kopffimpulstest? *Der Nervenarzt* 84, 973-974.

Li, W., Xiao, L., and Hu, J. (2013). The comparison of CPAP and oral appliances in treatment of patients with OSA: a systematic review and meta-analysis. *Respir Care* 58, 1184-1195.

Lin, K.Y., and Young, Y.H. (2015). Role of ocular VEMP test in assessing the occurrence of vertigo in otosclerosis patients. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126, 187-193.

Lin, P.W., Lin, H.C., Friedman, M., Chang, H.W., Salapat, A.M., Lin, M.C., and Chin, C.H. (2019). Effects of OSA Surgery on Ophthalmological Microstructures. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 128, 938-948.

Lindberg, E., Elmasry, A., Gislason, T., Janson, C., Bengtsson, H., Hetta, J., Nettelbladt, M., and Boman, G. (1999). Evolution of sleep apnea syndrome in sleepy snorers: a population-based prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 2024-2027.

Lindeman, H.H. (2013). *Studies on the morphology of the sensory regions of the vestibular apparatus* (Springer).

Lue, J.-H., Day, A.-S., Cheng, P.-W., and Young, Y.-H. (2009). Vestibular evoked myogenic potentials are heavily dependent on type I hair cell activity of the saccular macula in guinea pigs. *Audiology and Neurotology* 14, 59-66.

Lyford-Pike, S., Vogelheim, C., Chu, E., Della Santina, C.C., and Carey, J.P. (2007). Gentamicin is Primarily Localized in Vestibular Type I Hair Cells after Intratympanic Administration. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 8, 497-508.

Mann, H.B., and Whitney, D.R. (1947). On a Test of Whether one of Two Random Variables is Stochastically Larger than the Other. *Ann Math Statist* 18, 50-60.

Manzari, L., Burgess, A., and Curthoys, I. (2012). Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in response to bone-conducted vibration in patients with probable inferior vestibular neuritis. *The Journal of Laryngology & Otology* 126, 683-691.

Manzari, L., MacDougall, H.G., Burgess, A.M., and Curthoys, I.S. (2013). New, fast, clinical vestibular tests identify whether a vertigo attack is due to early Ménière's disease or vestibular neuritis. *The Laryngoscope* 123, 507-511.

Mayer, G., Arzt, M., Braumann, B., Ficker, J.H., Fietze, I., Frohnhofen, H., Galetke, W., Maurer, J.T., Orth, M., Penzel, T., *et al.* (2017). German S3 Guideline Nonrestorative Sleep/Sleep Disorders, chapter "Sleep-Related Breathing Disorders in Adults," short version: German Sleep Society (Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin, DGSM). *Somnologie (Berl)* 21, 290-301.

Mayer, P., Dematteis, M., Pepin, J.L., Wuyam, B., Veale, D., Vila, A., and Levy, P. (1999). Peripheral neuropathy in sleep apnea. A tissue marker of the severity of nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 159, 213-219.

McArdle, N., Devereux, G., Heidarnejad, H., Engleman, H.M., Mackay, T.W., and Douglas, N.J. (1999). Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea/hypopnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 159, 1108-1114.

McNicholas, W.T. (2008). Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proceedings of the American thoracic society* 5, 154-160.

Meslier, N., Gagnadoux, F., Giraud, P., Person, C., Ouksel, H., Urban, T., and Racineux, J.L. (2003). Impaired glucose-insulin metabolism in males with OSAS. *Eur Respir J* 22.

Micarelli, A., Liguori, C., Viziano, A., Izzi, F., Placidi, F., and Alessandrini, M. (2017). Integrating postural and vestibular dimensions to depict impairment in moderate-to-severe obstructive sleep apnea syndrome patients. *Journal of Sleep Research*.

Minoguchi, K., Yokoe, T., Tazaki, T., Minoguchi, H., Tanaka, A., Oda, N., Okada, S., Ohta, S., Naito, H., and Adachi, M. (2005). Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine* 172, 625-630.

Mohamed, E.S., Kaf, W.A., Rageh, T.A., Kamel, N.F., and Elattar, A.M. (2012). Evaluation of patients with vertigo of vertebrobasilar insufficiency origin using auditory brainstem response, electronystagmography, and transcranial Doppler. *International journal of audiology* 51, 379-388.

Murnane, O.D., Akin, F.W., Kelly, K.J., and Byrd, S. (2011). Effects of stimulus and recording parameters on the air conduction ocular vestibular evoked myogenic potential. *J Am Acad Audiol* 22, 469-480.

Murofushi, T., Matsuzaki, M., and Wu, C.-H. (1999). Short Tone Burst-Evoked Myogenic Potentials on the Sternocleidomastoid Muscle: Are These Potentials Also of Vestibular Origin? *Archives of Otolaryngology-Head & Neck Surgery* 125, 660-664.

- Murofushi, T., Shimizu, K., Takegoshi, H., and Cheng, P.W. (2001). Diagnostic value of prolonged latencies in the vestibular evoked myogenic potential. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 127, 1069-1072.
- Mutlu, M., Bayir, O., Yuceege, M.B., Karagoz, T., Firat, H., Ozdek, A., Akin, I., and Korkmaz, H. (2015). Vestibular evoked myogenic potential responses in obstructive sleep apnea syndrome. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery* 272, 3137-3141.
- Myers, S.F., and Ross, M.D. (1987). Morphological Evidence of Vestibular Pathology in Long-term Experimental Diabetes Mellitus: II. Connective Tissue and Neuroepithelial Pathology. *Acta oto-laryngologica* 104, 40-49.
- Neubauer, J.A., Melton, J.E., and Edelman, N.H. (1990). Modulation of respiration during brain hypoxia. *Journal of Applied Physiology* 68, 441-451.
- Newman-Toker, D.E., Kattah, J.C., Alvernia, J.E., and Wang, D.Z. (2008). Normal head impulse test differentiates acute cerebellar strokes from vestibular neuritis. *Neurology* 70, 2378-2385.
- Ni, D. (1991). Auditory brain-stem response in obstructive sleep apnea syndrome. *Zhonghua er bi yan hou ke za zhi* 26, 284-286, 317.
- Nieto, F.J., Young, T.B., Lind, B.K., Shahar, E., Samet, J.M., Redline, S., D'Agostino, R.B., Newman, A.B., Lebowitz, M.D., and Pickering, T.G. (2000). Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. Jama* 283, 1829-1836.
- Noda, A., Nakata, S., Koike, Y., Miyata, S., Kitaichi, K., Nishizawa, T., Nagata, K., Yasuma, F., Murohara, T., and Yokota, M. (2007). Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res* 30, 669-676.
- O'Connor, C., Thornley, K.S., and Hanly, P.J. (2000). Gender Differences in the Polysomnographic Features of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 161, 1465-1472.
- Ochi, K., and Ohashi, T. (2003). Age-related changes in the vestibular-evoked myogenic potentials. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery* 129, 655-659.
- Oh, S.Y., Kim, H.J., and Kim, J.S. (2016). Vestibular-evoked myogenic potentials in central vestibular disorders. *J Neurol* 263, 210-220.
- Okuro, M., and Morimoto, S. (2014). Sleep apnea in the elderly. *Curr Opin Psychiatry* 27, 472-477.
- Pantoni, L. (2010). Cerebral small vessel disease: from pathogenesis and clinical characteristics to therapeutic challenges. *Lancet Neurol* 9, 689-701.
- Papathanasiou, E.S. (2016). Vestibular evoked myogenic potentials (VEMPs): Tailoring methodology to specific conditions. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 127, 2520-2521.
- Park, H.J., Lee, I.S., Shin, J.E., Lee, Y.J., and Park, M.S. (2010). Frequency-tuning characteristics of cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials induced

by air-conducted tone bursts. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121, 85-89.

Peled, R., Pratt, H., Scharf, B., and Lavie, P. (1983). Auditory brainstem evoked potentials during sleep apnea. *Neurology* 33, 419-423.

Peppard, P.E., Young, T., Barnet, J.H., Palta, M., Hagen, E.W., and Hla, K.M. (2013). Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *American journal of epidemiology* 177, 1006-1014.

Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., Dempsey, J., and Skatrud, J. (2000a). Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *Jama* 284, 3015-3021.

Peppard, P.E., Young, T., Palta, M., and Skatrud, J. (2000b). Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 342, 1378-1384.

Perez, N., and Rama-Lopez, J. (2003). Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otology & neurotology* 24, 913-917.

Pogson, J.M., Taylor, R.L., Bradshaw, A.P., McGarvie, L., D'Souza, M., Halmagyi, G.M., and Welgampola, M.S. (2019). The human vestibulo-ocular reflex and saccades: normal subjects and the effect of age. *Journal of neurophysiology* 122, 336-349.

Priou, P., Gagnadoux, F., Tesse, A., Mastronardi, M.L., Agouni, A., Meslier, N., Racineux, J.L., Martinez, M.C., Trzepizur, W., and Andriantsitohaina, R. (2010). Endothelial dysfunction and circulating microparticles from patients with obstructive sleep apnea. *Am J Pathol* 177, 974-983.

Punjabi, N.M., and Beamer, B.A. (2009). Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 179, 235-240.

Punjabi, N.M., Shahar, E., Redline, S., Gottlieb, D.J., Givelber, R., and Resnick, H.E. (2004). Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology* 160, 521-530.

R Development Core Team (2014). R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing Vienna, Austria www.R-project.org.

Ramar, K., and Caples, S.M. (2011). Vascular changes, cardiovascular disease and obstructive sleep apnea. *Future Cardiol* 7, 241-249.

Rasche, K., Frohn, C., and Leidag, M. (2016). Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom. *Pneumo News* 8, 47-56.

Rauch, S.D., Velazquez-Villasenor, L., Dimitri, P.S., and Merchant, S.N. (2001). Decreasing hair cell counts in aging humans. *Annals of the New York Academy of Sciences* 942, 220-227.

Reichmuth, K., Austin, D., Skatrud, J.B., and young, T. (2005). Association of sleep apnea and type II diabetes: A populationbased study. *Am J Respir Crit Care Med* 172.

- Rosengren, S.M. (2015). Effects of muscle contraction on cervical vestibular evoked myogenic potentials in normal subjects. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 126, 2198-2206.
- Rosengren, S.M., Aw, S.T., Halmagyi, G.M., Todd, N.P.M., and Colebatch, J.G. (2008). Ocular vestibular evoked myogenic potentials in superior canal dehiscence. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 79, 559-568.
- Rosengren, S.M., Colebatch, J.G., Young, A.S., Govender, S., and Welgampola, M.S. (2019). Vestibular evoked myogenic potentials in practice: Methods, pitfalls and clinical applications. *Clin Neurophysiol Pract* 4, 47-68.
- Rosengren, S.M., Govender, S., and Colebatch, J.G. (2011). Ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials produced by air- and bone-conducted stimuli: comparative properties and effects of age. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122, 2282-2289.
- Rosengren, S.M., Welgampola, M.S., and Colebatch, J.G. (2010). Vestibular evoked myogenic potentials: past, present and future. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121, 636-651.
- Sanders, M.H., Montserrat, J.M., Farré, R., and Givelber, R.J. (2008). Positive pressure therapy: a perspective on evidence-based outcomes and methods of application. *Proceedings of the American Thoracic Society* 5, 161-172.
- Santos, A.C.S.d., Nobre, M.R.C., Nussbacher, A., Rodrigues, G.H.d.P., Gebara, O.C.E., Azul, S., Carvalho, J.B., and Wajngarten, M. (2012). Predictors of the risk of falls among elderly with chronic atrial fibrillation. *Clinics* 67, 305-311.
- Sartucci, F., and Logi, F. (2002). Vestibular-evoked myogenic potentials: a method to assess vestibulo-spinal conduction in multiple sclerosis patients. *Brain Res Bull* 59, 59-63.
- Sateia, M.J. (2014). International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. *Chest* 146, 1387-1394.
- Savitz, S.I., and Caplan, L.R. (2005). Vertebrobasilar Disease. *New England Journal of Medicine* 352, 2618-2626.
- Schmid-Priscoveanu, A., Bã, A., Obzina, H., and Straumann, D. (2001). Caloric and search-coil head-impulse testing in patients after vestibular neuritis. *Journal of the Association for Research in Otolaryngology* 2, 72-78.
- Schubert, M.C., Tusa, R.J., Grine, L.E., and Herdman, S.J. (2004). Optimizing the sensitivity of the head thrust test for identifying vestibular hypofunction. *Physical therapy* 84, 151-158.
- Schünke, M., Schulte, E., Schumacher, U., Voll, M., and Wesker, K. (2006). Prometheus: Kopf, Hals und Neuroanatomie (3., überarbeitete und erweiterte Auflage) (Stuttgart: Georg Thieme).
- Shahar, E., Whitney, C.W., Redline, S., Lee, E.T., Newman, A.B., Nieto, F.J., O'Connor, G.T., Boland, L.L., Schwartz, J.E., and Samet, J.M. (2001). Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 163, 19-25.

- Sher, A.E., Schechtman, K.B., and Piccirillo, J.F. (1996). The efficacy of surgical modifications of the upper airway in adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 19, 156-177.
- Sheykholeslami, K., Murofushi, T., and Kaga, K. (2001). The effect of sternocleidomastoid electrode location on vestibular evoked myogenic potential. *Auris, nasus, larynx* 28, 41-43.
- Shin, B.-S., Oh, S.-Y., Kim, J.S., Kim, T.-W., Seo, M.-W., Lee, H., and Park, Y.-A. (2012). Cervical and ocular vestibular-evoked myogenic potentials in acute vestibular neuritis. *Clinical Neurophysiology* 123, 369-375.
- Silvestrini, M., Rizzato, B., Placidi, F., Baruffaldi, R., Bianconi, A., and Diomedì, M. (2002). Carotid artery wall thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Stroke* 33, 1782-1785.
- Skoric, M.K., Adamec, I., Pavicic, T., Pavlovic, I., Ruska, B., Crnosija, L., and Habek, M. (2017). Vestibular evoked myogenic potentials and video head impulse test in patients with vertigo, dizziness and imbalance. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 39, 216-220.
- Smith, I., Lasserson, T.J., and Wright, J.J. (2006). Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *The Cochrane Library*.
- Snyderman, N.L., Johnson, J.T., Moller, M., and Thearle, P.B. (1982). Brainstem evoked potentials in adult sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 91, 597-598.
- Sohmer, H., Freeman, S., and Schmuël, M. (1989). ABR threshold is a function of blood oxygen level. *Hearing research* 40, 87-91.
- Sommer, J.U., Heiser, C., Gahleitner, C., Herr, R.M., Hörmann, K., Maurer, J.T., and Stuck, B.A. (2016). Tonsillectomy with Uvulopalatopharyngoplasty in Obstructive Sleep Apnea: A Two-center Randomized Controlled Trial. *Deutsches Ärzteblatt International* 113, 1.
- Sowerby, L.J., Rotenberg, B., Brine, M., George, C.F., and Parnes, L.S. (2010). Sleep apnea, daytime somnolence, and idiopathic dizziness--a novel association. *The Laryngoscope* 120, 1274-1278.
- Stradling, J., Pepperell, J., and Davies, R. (2001). Sleep apnoea and hypertension: proof at last? *Thorax* 56, ii45-ii49.
- Strollo, P.J., Jr., Soose, R.J., Maurer, J.T., de Vries, N., Cornelius, J., Froymovich, O., Hanson, R.D., Padhya, T.A., Steward, D.L., Gillespie, M.B., *et al.* (2014). Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 370, 139-149.
- Suzuki, M., Yamada, C., Inoue, R., Kashio, A., Saito, Y., and Nakanishi, W. (2008). Analysis of vestibular testing in patients with vestibular schwannoma based on the nerve of origin, the localization, and the size of the tumor. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 29, 1029-1033.
- Szentagothai, J. (1950). The elementary vestibulo-ocular reflex arc. *Journal of neurophysiology* 13, 395-407.
- Tami, T.A., Duncan, H.J., and Pflieger, M. (1998). Identification of obstructive sleep apnea in patients who snore. *The Laryngoscope* 108, 508-513.

- Tarnutzer, A.A., Bockisch, C.J., Buffone, E., and Weber, K.P. (2018). Hierarchical Cluster Analysis of Semicircular Canal and Otolith Deficits in Bilateral Vestibulopathy. *Frontiers in neurology* 9, 244.
- Taylor, R.L., Bradshaw, A.P., Halmagyi, G.M., and Welgampola, M.S. (2012). Tuning characteristics of ocular and cervical vestibular evoked myogenic potentials in intact and dehiscent ears. *Audiol Neurootol* 17, 207-218.
- Tjernstrom, F., Nystrom, A., and Magnusson, M. (2012). How to uncover the covert saccade during the head impulse test. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 33, 1583-1585.
- Todd, N., Rosengren, S., and Colebatch, J. (2004). Vestibular evoked ocular responses to air-(AC) and bone-conducted (BC) sound. II: A neuroanatomical and physiological interpretation of AC-OVEMPs. *J Vestib Res* 14, 215-216.
- Todd, N.P., Rosengren, S.M., Aw, S.T., and Colebatch, J.G. (2007). Ocular vestibular evoked myogenic potentials (OVEMPs) produced by air- and bone-conducted sound. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 118, 381-390.
- Todd, N.P.M. (2010). The origin of the ocular vestibular evoked myogenic potential (OVEMP). *Clinical Neurophysiology* 121, 978-980.
- Todd, N.P.M., Cody, F.W., and Banks, J.R. (2000). A saccular origin of frequency tuning in myogenic vestibular evoked potentials?: implications for human responses to loud sounds. *Hearing research* 141, 180-188.
- Toprak, H., Yetis, H., Alkan, A., Filiz, M., Kurtcan, S., Aralasmak, A., Aksu, M.S., and Cesur, Y. (2016). Relationships of DTI findings with neurocognitive dysfunction in children with Type 1 diabetes mellitus. *Br J Radiol* 89, 20150680.
- Uchino, Y., and Kushiro, K. (2011). Differences between otolith- and semicircular canal-activated neural circuitry in the vestibular system. *Neurosci Res* 71, 315-327.
- Ulusoy, B., Gul, O., Elsurer, C., Bozkurt, M.K., Tulek, B., Korez, M.K., Ekmekci, H., and Colpan, B. (2019). The relationship between the findings of vestibular evoked myogenic potentials and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*.
- Universitätsklinikum Ulm (2019): Das obstruktive Schlafapnoesyndrom. Online: <https://www.uniklinik-ulm.de/hals-nasen-und-ohrenheilkunde/schlafmedizin/obstruktives-schlafapnoesyndrom.html>, Stand: 28.11.2019.
- Urban, P.P., Schlegel, J., Ellrich, J., Koehler, J., and Hopf, H.C. (1996). Electrophysiological brainstem investigations in obstructive sleep apnoea syndrome. *Journal of Neurology* 243, 171-174.
- van de Berg, R., van Tilburg, M., and Kingma, H. (2015). Bilateral Vestibular Hypofunction: Challenges in Establishing the Diagnosis in Adults. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec* 77, 197-218.

- Van Hecke, R., Van Rompaey, V., Wuyts, F.L., Leysens, L., and Maes, L. (2017). Systemic Aminoglycosides-Induced Vestibulotoxicity in Humans. *Ear Hear* 38, 653-662.
- Verse, T., Dreher, A., Heiser, C., Herzog, M., Maurer, J.T., Pirsig, W., Rohde, K., Rothmeier, N., Sauter, A., Steffen, A., *et al.* (2016). S2e-guideline: "ENT-specific therapy of obstructive sleep apnea in adults" short version. *HNO* 64, 310-319.
- Verse, T., Huber, K., and Kaptur, S. (2008). Surgical therapy for sleep-related breathing disorders. *Der MKG-Chirurg* 1, 103-110.
- Wada, M., Takeshima, T., Nakamura, Y., Nagasaka, S., Kamesaki, T., and Kajii, E. (2016). Carotid plaque is a new risk factor for peripheral vestibular disorder: a retrospective cohort study. *Medicine (Baltimore)* 95, e4510.
- Walther, L., and Hörmann, K. (2011). Diagnostik und Therapie der vestibulären Rezeptorfunktion. *Nervenheilkunde* 30, 670-676.
- Walther, L., Schaaf, H., Sommer, D., and Hörmann, K. (2011). Luftleitungsinduzierte oculäre VEMP I. Methodik und Untersuchungen bei normalen Probanden. *Laryngo-Rhino-Otologie* 90, 410-415.
- Walther, L.E. (2013). Application of the new diagnostic tests for vertigo. *HNO* 61, 730-737.
- Walther, L.E. (2014). Der Video-Kopfimpulstest. In *Vertigo - Neue Horizonte in Diagnostik und Therapie: 9 Hennig Symposium*, A. Ernst, and D. Basta, eds. (Vienna: Springer Vienna), pp. 117-127.
- Walther, L.E., and Blödown, A. (2013). Ocular vestibular evoked myogenic potential to air conducted sound stimulation and video head impulse test in acute vestibular neuritis. *Otology & neurotology : official publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 34, 1084-1089.
- Walther, L.E., Hörmann, K., Bloching, M., and Blödown, A. (2012). Rezeptorfunktion der Bogengänge. *HNO* 60, 75-88.
- Walther, L.E., Hormann, K., and Pfaar, O. (2010a). [Recording cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials: part 1: anatomy, physiology, methods and normal findings]. *Hno* 58, 1031-1045.
- Walther, L.E., Hormann, K., and Pfaar, O. (2010b). [Recording cervical and ocular vestibular evoked myogenic potentials. Part 2: influencing factors, evaluation of findings and clinical significance]. *Hno* 58, 1129-1143.
- Wang, S.J., Weng, W.J., Jaw, F.S., and Young, Y.H. (2010). Ocular and cervical vestibular-evoked myogenic potentials: a study to determine whether air- or bone-conducted stimuli are optimal. *Ear Hear* 31, 283-288.
- Wang, W., Su, J., Kong, D., Pang, J., and Kang, J. (2016). Gender, nocturnal hypoxia, and arousal influence brainstem auditory evoked potentials in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing* 20, 1239-1244.
- Ward, B.K., Wenzel, A., Kalyani, R.R., Agrawal, Y., Feng, A.L., Polydefkis, M., Ying, H.S., Schubert, M.C., Zuniga, M.G., and Della Santina, C.C. (2015a). Characterization of vestibulopathy in individuals with type 2 diabetes mellitus. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery* 153, 112-118.

Ward, B.K., Wenzel, A., Kalyani, R.R., Agrawal, Y., Feng, A.L., Polydefkis, M., Ying, H.S., Schubert, M.C., Zuniga, M.G., Della Santina, C.C., *et al.* (2015b). Characterization of Vestibulopathy in Individuals with Type 2 Diabetes Mellitus. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 153, 112-118.

Weaver, T.E., and Grunstein, R.R. (2008). Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proceedings of the American Thoracic Society* 5, 173-178.

Weber, K.P., Aw, S.T., Todd, M.J., McGarvie, L.A., Curthoys, I.S., and Halmagyi, G.M. (2009). Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology* 72, 1417-1424.

Welgampola, M., and Colebatch, J. (2001a). Characteristics of tone burst-evoked myogenic potentials in the sternocleidomastoid muscles. *Otology & neurotology* 22, 796-802.

Welgampola, M.S., and Colebatch, J.G. (2001b). Vestibulocollic reflexes: normal values and the effect of age. *Clinical Neurophysiology* 112, 1971-1979.

Welgampola, M.S., and Colebatch, J.G. (2005). Characteristics and clinical applications of vestibular-evoked myogenic potentials. *Neurology* 64, 1682-1688.

West, S.D., Nicoll, D.J., and Stradling, J.R. (2006). Prevalence of obstructive sleep apnoea in men with type 2 diabetes. *Thorax* 61, 945-950.

Wilcoxon, F. (1945). Individual Comparisons by Ranking Methods. *Biometrics Bulletin* 1, 80-83.

Yoda, S., Cureoglu, S., Yildirim-Baylan, M., Morita, N., Fukushima, H., Harada, T., and Paparella, M.M. (2011). Association between type 1 diabetes mellitus and deposits in the semicircular canals. *Otolaryngology--head and neck surgery : official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery* 145, 458-462.

Yoshida, S., Sasa, M., and Takaori, S. (1988). Different sensitivity to hypoxia in neuronal activities of lateral vestibular and spinal trigeminal nuclei. *Stroke* 19, 357-364.

Young, T., Palta, M., Dempsey, J., Skatrud, J., Weber, S., and Badr, S. (1993). The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine* 328, 1230-1235.

Young, T., Peppard, P.E., and Taheri, S. (2005). Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* (1985) 99, 1592-1599.

Young, T., Shahar, E., Nieto, F.J., Redline, S., Newman, A.B., Gottlieb, D.J., Walsleben, J.A., Finn, L., Enright, P., and Samet, J.M. (2002). Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Archives of internal medicine* 162, 893-900.

Zeigelboim, B.S., Jurkiewicz, A.L., Klagenberg, K.F., Alberti, A., and Palmonari, A. (2006). Vestibular Evaluation in Patients with Systemic Arterial Hypertension: A Preliminary Study. *Int Arch otorhinolaryngol* 10.

Zhang, J.H., Fung, S.J., Xi, M., Sampogna, S., and Chase, M.H. (2010). Apnea produces neuronal degeneration in the pons and medulla of guinea pigs. *Neurobiology of disease* 40, 251-264.

Zou, S.Z., Li, J.R., Liu, Y., Ding, Y.L., and Wang, Y.Q. (2019). [Preliminary study on age stability of VOR gain values of video head impulse test in healthy subjectssquare]. *Lin chuang er bi yan hou tou jing wai ke za zhi = Journal of clinical otorhinolaryngology, head, and neck surgery* 33, 393-397.

6 ABBILDUNGSVERZEICHNIS

Abbildung 1: Pathophysiologie der Obstruktion der oberen Atemwege bei der OSA.	11
Abbildung 2: Aufbau und Funktionsweise des Vestibularapparates.	17
Abbildung 3: Stimulation der Bogengänge bei Drehbewegungen.....	20
Abbildung 4: Der VKIT prüft die Funktion des VOR.....	22
Abbildung 5: Der Versuchsaufbau des Videokopfimpulstests.....	29
Abbildung 6: Beispiel eines pathologischen Videokopfimpulstests.	31
Abbildung 7: Der Versuchsaufbau der o- und cVEMP-Messung.	32
Abbildung 8: Histogramm, Häufigkeitsverteilung des Alters der Gesamtkohorte (n=56).	36
Abbildung 9: Darstellung der Gewichtsverteilung der Gesamtkohorte (n=56).	37
Abbildung 10: Histogramm, Häufigkeitsverteilung des AHI der Gesamtkohorte (n=56).	38
Abbildung 11: Streudiagramm zur Visualisierung des Zusammenhangs zwischen dem Alter (in Jahren) und dem AHI der Gesamtkohorte (n=56).	40
Abbildung 12: Streudiagramm zur Visualisierung des Zusammenhangs zwischen dem BMI (kg/m ²) und dem AHI der Gesamtkohorte (n=56).	40
Abbildung 13: Boxplot des Gains (40 ms nach Impulsgabe) im Seitenvergleich bezogen auf die Gesamtkohorte (n=56).	43
Abbildung 14: Boxplot des AHI im Vergleich zwischen physiologischen und pathologischen Ergebnissen im VKIT (n=50). <i>Als pathologisch wurde hierbei das Ergebnis gewertet, wenn es ein- oder beidseitig auftrat.</i>	50
Abbildung 15: Boxplot des AHI bei physiologischen und pathologischen Ergebnissen in der oVEMP-Messung im Seitenvergleich.....	54
Abbildung 16: Boxplot des AHIs bei physiologischen und pathologischen Ergebnissen in der cVEMP-Messung im Seitenvergleich.....	56

7 TABELLARISCHER ANHANG

Tabelle 1: Charakteristika der 56 untersuchten Patienten.	35
Tabelle 2: Patientencharakteristika aller 56 Patienten anhand des AHI.	39
Tabelle 3: Häufigkeit von Begleiterkrankungen des Patientenkollektivs (n=56) bezogen auf den AHI.	41
Tabelle 4: Deskriptive Statistik des Oxygen Desaturation Index (ODI) während verschiedener Schlafstadien und bei Sauerstoffsättigungsabfällen um 3 % bzw. 4 % bezogen auf die Gesamtkohorte (n=56).	42
Tabelle 5: Sauerstoffsättigungsparameter der Gesamtkohorte (n=56).	42
Tabelle 6: Charakteristika der Patienten, bei welchen ein VKIT durchgeführt wurde (n=50).	44
Tabelle 7: Kreuztabelle; Befunde der cVEMP-Messung für alle 47 untersuchten Probanden.	45
Tabelle 8: Kreuztabelle; Befunde der oVEMP-Messungen für alle 48 untersuchten Probanden, welche sowohl rechts als auch links eine vollständige Erhebung der oVEMP erhielten.	46
Tabelle 9: Charakteristika der Patienten, bei welchen eine cVEMP-Messung durchgeführt wurde.	47
Tabelle 10: Charakteristika der Patienten, bei welchen eine oVEMP-Messung sowohl rechts- als auch linksseitig durchgeführt wurde.	48
Tabelle 11: Ergebnisse der erhobenen AHI der VKIT-Probanden.	50
Tabelle 12: Ergebnisse der Korrelation nach Kendalls tau zwischen Parametern der PSG und dem VKIT (Gain).	51
Tabelle 13: p-Werte des Wilcoxon Rangsummentests des VKIT und der erhobenen Parameter der PSG.	51
Tabelle 14: Ergebnisse der erhobenen AHI-Werte der Probanden mit einem pathologischen oVEMP-Messergebnis.	53
Tabelle 15: Ergebnisse der erhobenen AHI-Werte und Vorerkrankungen der Probanden mit einem pathologischen cVEMP-Messergebnis.	55
Tabelle 16: Häufigkeitsverteilung der OSA-Patienten ($AHI \geq 5$) mit einem pathologischen oVEMP- bzw. cVEMP-Ergebnis im Seitenvergleich und in Abhängigkeit des erhobenen Schweregrades der OSA.	56
Tabelle 17: Ergebnisse der Korrelation nach Kendalls tau zwischen Parametern der PSG und Ergebnissen der oVEMP- bzw. cVEMP-Messung.	57
Tabelle 18: p-Werte des Wilcoxon Rangsummentests der VEMP und der erhobenen Parameter der PSG.	58

8 LEBENS LAUF

Personalien

Name: Miriam Dietz
Geburtsdatum: 10.07.1992
Geburtsort: Speyer
Familienstand: ledig

Schulischer Werdegang

09/1998 – 07/2002 Albert-Schweitzer-Grundschule, Altlusheim
09/2002 – 05/2011 Carl-Friedrich-Gauss-Gymnasium, Hockenheim
30.05.2011 Abitur

Universitärer Werdegang

WS 2012/13 – SS 2019 Studium der Humanmedizin
Medizinische Fakultät Mannheim
Universität Heidelberg
12.09.2014 Erster Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M1)
SS 2017 Erasmus-Auslandssemester
Medizinische Universität Wien
12.04.2018 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M2)
05/2018 Beginn des Praktischen Jahres (PJ)
05.06.2019 Dritter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung (M3)

Beruflicher Werdegang

01/2020 – heute Assistenzärztin in der Basisweiterbildung Chirurgie
Abteilung für Allgemein-/ Viszeral- und Unfallchirurgie
Krankenhaus Porz am Rhein in Köln
(Prof. Dr. A. J. Kroesen)

9 DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich meinen herzlichen Dank all denen aussprechen, die mich in den vergangenen Jahren beim Entstehen, der Ausfertigung und dem Beenden dieser Arbeit begleitet haben.

Mein besonderer Dank gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ulrich Sommer für die Überlassung des Themas, die ausgezeichnete Betreuung und die Hilfe bei allen statistischen Fragestellungen.

Ebenso danke ich herzlich Frau Prof. Dr. med. Angela Schell und Herrn PD Dr. med. Richard Birk für die hervorragende, langjährige Betreuung, die hilfreichen Anregungen für die Verwirklichung der gesamten Arbeit und die Beantwortung meiner unzähligen Fragen. Darüber hinaus bedanke ich mich sehr bei Herrn PD Dr. Richard Birk für die Betreuung bei der statistischen Auswertung.

Bei allen Mitarbeitern des Diagnose- und Therapie-Zentrums und des Schlaflabors der Hals-Nasen-Ohren-Klinik des Universitätsklinikums Mannheim möchte ich mich für die Möglichkeit zur Durchführung der vestibulären Messungen und die Zurverfügungstellung der PSG-Befunde und der Patientenakten bedanken.

Auch möchte ich mich bei meiner Schwester für die Hilfe bei den graphischen Ausarbeitungen bedanken.

Meinen Eltern möchte ich für ihre ausdauernde Unterstützung sowohl während des Studiums als auch darüber hinaus danken. Benedikt bin ich für seine unendliche Geduld, Ermutigung und Durchsicht der Arbeit sehr dankbar!