

Aus der
Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie
der Medizinischen Fakultät Mannheim
Direktorin: Univ.-Prof. Dr. med. N. Rotter

Einfluss von Schluckreflexen auf Schlaf und Atmung bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe sowie Morphologie und Erkennung von Schluckmustern bei gesunden Probanden

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doctor scientiarum humanarum (Dr. sc. hum.)
der
Medizinischen Fakultät Mannheim
der Ruprecht-Karls-Universität
zu
Heidelberg

vorgelegt von
Mohammed Mousa

aus
Rafah
2020

Dekan: Prof. Dr. med. Sergij Goerd

Referent: Prof. Dr. med. Karl Hörmann

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	1
1 EINLEITUNG	3
1.1 Problematik und Motivation	3
1.2 Der Schlaf und die Schlafphasen	5
1.3 Die obstruktive Schlafapnoe (OSA)	7
1.3.1 Symptomatik	8
1.3.2 Ursachen und Folgen	8
1.3.3 Diagnostik und Therapie	9
1.4 Stationäre kardiorespiratorische Polysomnographie	12
1.5 Der Schluckakt	16
1.5.1 Physiologie des Schluckens	16
1.5.2 Schlucktypen und -frequenzen	16
1.5.3 Induktion des Schluckreflexes	17
1.5.4 Messung und Erkennung des Schluckens	18
1.6 Zusammenhang zwischen Schlucken, Schlaf und OSA	20
1.7 Aufgabenstellung und Zielsetzung	22
2 MATERIAL UND METHODEN	25
2.1 Design der Studien	25
2.1.1 Probandenkollektiv	25
2.1.2 Ethische Grundlagen und Datenschutz	26
2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien	26
2.1.4 Eingesetzte Apparate und Software-Anwendungen	27
2.1.5 Technischer Aufbau und Verkabelung der Probanden	29
2.1.6 Datenaufzeichnung (PSG- und PowerLab-System)	32
2.1.7 Durchführungsprotokolle	33
2.2 Entwicklung von Analyse- und Erkennungsalgorithmen	38
2.2.1 Beschreibung der eingesetzten MATLAB-Funktionen	38
2.2.2 Behandlung der exportierten EDF-Daten	40
2.2.3 Algorithmen zur Extrahierung und Berechnung von PSG-Ausgabedaten	42
2.2.4 Algorithmus zur Schluckererkennung	46
2.3 Analyse und Auswertung der gewonnenen Daten	50
2.4 Statistische Analyse	57

3	ERGEBNISSE	58
3.1	Studienteilnehmer	58
3.2	Ergebnisse der untersuchten OSA-Patienten (primäre Studie).....	58
3.2.1	Stimulationseffizienz beim Auslösen des Schluckreflexes	58
3.2.2	Einfluss von Stimulationen und Schluckreflexen auf die Schlafvariablen.....	61
3.2.3	Häufigkeit der spontanen Schluckreflexe im Schlaf	63
3.2.4	Auftreten des Schluckens in den Apnoe- und Hyperventilationsphasen.....	64
3.2.5	Bewertung des Schluckmusters während des Schlafes	65
3.3	Ergebnisse der untersuchten gesunden Probanden (sekundäre Studie).....	66
3.3.1	Erfasste Schluckereignisse	66
3.3.2	Bewertung der Schlucktypen und deren Schluckmuster	67
3.3.3	Mittel- und Grenzwerte von allen Parametern des Schluckmusters	78
3.4	Trefferquote und Genauigkeit des Schluckerkennungsalgorithmus.....	80
3.4.1	Auswertung basierend auf Daten der gesunden Probanden	80
3.4.2	Auswertung basierend auf Daten der OSA-Patienten	81
4	DISKUSSION	83
4.1	Methodik.....	83
4.1.1	Der Einsatz des Ösophaguskatheters	83
4.1.2	Eingesetzte Stimulationsparameter zur Einleitung des Schluckreflexes.....	84
4.2	Der Schluckreflex bei OSA-Patienten (primäre Studie).....	89
4.2.1	Stimulationseffizienz beim Auslösen des Schluckreflexes	89
4.2.2	Einfluss von Stimulationen und Schluckreflexen auf die Schlafvariablen.....	91
4.2.3	Häufigkeit, Morphologie und Auftreten der spontanen Schluckereignisse....	93
4.3	Morphologie des Schluckens bei gesunden Probanden (sekundäre Studie).....	95
4.3.1	Unterschiede zwischen den Schlucktypen basierend auf ihren Mustern.....	95
4.3.2	Einfluss der Schluckfrequenz auf das Schluckmuster	101
4.4	Bewertung des Schluckerkennungsalgorithmus	104
4.5	Limitationen der vorliegenden Studien	110
5	ZUSAMMENFASSUNG	111
6	LITERATURVERZEICHNIS	113
7	EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN.....	120
8	LEBENS LAUF	121
9	DANKSAGUNG	123

ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
APAP	Automatic Positive Airway Pressure
AS	ausgelöstes Schlucken
BIPAP	Biphasic Positive Airway Pressure
BMI	Körpermasseindex (Body-Mass Index)
cm H ₂ O	Zentimeter Wassersäule
cm Öso	Zentimeter Ösophagus
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CPG	Zentraler Mustergenerator (Central Pattern Generator)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EDF	European Data Format
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
et al.	et alii
<i>fc</i>	Grenzfrequenz
F-Maß	das gewichtete harmonische Mittel aus Precision und Recall
FN	Falsch Negativ
FP	Falsch Positiv
FS	freiwilliges Schlucken
<i>fs</i>	Abtastrate bzw. Abtastfrequenz
HNO	Hals-Nasen-Ohrenheilkunde
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders, 3rd Edition
iSLN	innerer Ast des Nervus laryngeus superior (internal Superior Laryngeal Nerve)
KN	Kontrollnacht
LZ1	Latenzzeit zwischen dem Beginn des Stimulus und dem Beginn der ersten peristaltischen Druckwelle eines Schluckreflexes
LZ2	Latenzzeit zwischen dem Beginn der schluckbezogenen sEMG-Aktivität und dem Beginn der ersten peristaltischen Druckwelle eines Schluckreflexes

NREM	Non-REM (Non-Rapid Eye Movement)
N1, N2	Schlafstadium 1 und 2
N3, N4	Schlafstadium 3 und 4, wobei beide zu N3 zusammengefasst wurden
NTS	Nucleus Tractus Solitarius
Öso-D1	Ösophagus-Drucksignal 1 bzw. -Drucksensor 1 (gemessen 14 cm über uÖS)
Öso-D2	Ösophagus-Drucksignal 2 bzw. -Drucksensor 2 (gemessen 8 cm über uÖS)
Öso-D3	Ösophagus-Drucksignal 3 bzw. -Drucksensor 3 (gemessen 2 cm über uÖS)
OSA	obstruktive Schlafapnoe
oÖS	oberer Ösophagussphinkter (upper esophageal sphincter (UES))
PSG	Polysomnographie
PW1 _{öso}	erste peristaltische Druckwelle des Ösophagus (gemessen 14 cm über uÖS)
PW2 _{öso}	zweite peristaltische Druckwelle des Ösophagus (gemessen 8 cm über uÖS)
PW3 _{öso}	dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus (gemessen 2 cm über uÖS)
REM	Rapid Eye Movement
RMS	Effektivwert bzw. der quadratische Mittelwert (Root Mean Square)
RP	Richtig Positiv
SD	Standardabweichung (Standard Deviation)
sEMG	Oberflächen-Elektromyogramm (surface Electromyogram)
SLN	Nervus laryngeus superior (Superior Laryngeal Nerve)
SM	Schluckmuster
SN1, SN2	regelmäßige Stimmulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimmulationsnacht 2
SpO2	Sauerstoffsättigung
SS	spontanes Schlucken
Ts	tatsächliche Anzahl der Schluckereignisse
uÖS	unterer Ösophagussphinkter (lower esophageal sphincter (LES))
vs.	versus

1 EINLEITUNG

1.1 Problematik und Motivation

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine schwerwiegende und möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung, bei der die Atemwege durch einen wiederholten Kollaps an mehreren Stellen des Rachenraumes teilweise oder komplett blockieren. Es kommt dadurch zu inspiratorischen Flusslimitationen bis hin zu Atempausen, die wiederum zur Sauerstoffunterversorgung lebensnotwendiger Organe führen. Ein solches Krankheitsbild kann außerdem zu Herzinfarkt, Schlaganfall, Herzrhythmusstörung und Bluthochdruck führen^{1, 2}. In einer Kohortenstudie von Young et al. wurde gezeigt, dass etwa 2 % der Frauen und 4 % der Männer im mittleren Alter davon betroffen sind³. Behandelt kann die OSA nach einer polysomnographischen Diagnose durch verschiedene Therapien oder je nach Problematik durch gezielte chirurgische Eingriffe. Zu den Therapien gehören unter anderem: das Einsetzen von Unterkieferprotrusionsschienen und die Veränderung des Lebensstils durch die Reduzierung des Gewichtes, die Änderung der Schlafposition sowie das Reduzieren des Rauch- und Alkoholkonsums. Bis heute erwies sich jedoch die CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure) als die wirkungsvollste Behandlungsmethode und gilt deshalb seit nun mehr als 30 Jahren als Goldstandard. Nichtsdestotrotz steht diese Methode unter schlechter Akzeptanz und Compliance. Viele Patienten berichten über eine CPAP-Unverträglichkeit und finden dabei die Maske unbequem und die verwendete Druckluft schwerfällig⁴. In diesem Zusammenhang zeigt eine Studie von Weaver und Grunstein, dass 46 % bis 83 % der Patienten die Therapie deshalb abbrechen⁵.

In Anbetracht dieser Tatsachen wurden in den letzten Jahren neue Behandlungsmethoden verfolgt, die auf das Tonisieren der oberen Atemwegsmuskulatur durch den Einsatz von elektrischer Stimulation hinzuelten, wie beispielsweise das Tonisieren der Zungenmuskulatur durch implantierte Stimulatoren. Eine weitere Möglichkeit können die in diesem Zusammenhang wenig erforschten natürlichen Atemwegsreflexe bieten, die ebenfalls die Atemwegsmuskulatur tonisieren und durch elektrische Stimulation ausgelöst werden können. Zu diesen Reflexen gehört unter anderem der Schluckreflex, bei dem mehrere Muskeln der oberen Atemwege beteiligt sind⁶.

Der Schluckreflex ist als ein rhythmischer physiologischer Prozess bekannt, der orale, pharyngeale und ösophageale Phasen durchläuft und entweder spontan oder freiwillig stattfindet. Während eines Schluckvorgangs kommt es zu reflektorischem Schließen des Kehlkopfes, wodurch die oberen Atemwege geschützt werden und das Gelangen der Nahrung oder des Speichels in das Lungenauge verhindert wird^{7, 8}. Verschiedene Studien am Menschen haben gezeigt,

dass der Schluckreflex durch folgende Mechanismen ausgelöst werden kann: a) die Verabreichung von festem oder flüssigem Bolus in den Mund- und den Rachenraum^{9, 10}, b) die chemische Stimulation von verschiedenen Stellen der Mundhöhle^{11, 12}, c) die Stimulation von der Schleimhaut des Oropharynx mit Luftimpulsen¹³, d) die thermische taktile orale Stimulation¹⁴ und e) die elektrische Stimulation der vom inneren Ast des Nervus laryngeus superior (internal Superior Laryngeal Nerve, iSLN) innervierten pharyngealen Schleimhaut¹⁵⁻¹⁹. Diese Mechanismen liefern sensibles bzw. sensorisches Feedback von dem Oropharynx oder den pharyngealen Schleimhautrezeptoren über den Nervus laryngeus superior (Superior Laryngeal Nerve, SLN) des Nervus vagus weiter zu den Neuronen im Nucleus tractus solitarius (NTS), der ein wichtiger Teil des vom Hirnstamm kontrollierten zentralen Mustergenerators (Central Pattern Generator, CPG) ist^{7, 8}. Der CPG leitet seinerseits den Schluckvorgang ein und organisiert währenddessen die Muskelkontraktionen. Zusätzlich zu den erwähnten Mechanismen, haben experimentelle Studien gezeigt, dass eine direkte Stimulation des iSLN oder SLN bei verschiedenen Tieren zu sequenziell leicht getriggerten Schluckreflexen führt²⁰⁻²⁴. In Studien am Menschen wurde dagegen nur der iSLN stimuliert und dabei festgestellt, dass zwei thyroarytenoid Muskelantworten (R1 und R2) auftreten, ohne jedoch eine der beiden Stimulationsantworten eindeutig als Schluckreflex zu identifizieren²⁵⁻²⁸.

Nach dem derzeitigen Stand der Forschung gibt es keine Studien, die den Einfluss von Schluckreflexen auf OSA untersucht haben. Außerdem stehen zwei Probleme in diesem Zusammenhang im Wege: erstens, es existiert kein entsprechendes Tiermodell für OSA und zweitens, die Durchführbarkeit einer direkten elektrischen Stimulation des SLN- oder iSLN in klinischen Studien ist für die Patienten, insbesondere während des Schlafes, nicht zumutbar. Letzteres kann durch die Stimulation der pharyngealen Schleimhaut mittels eines stimulierenden Katheters gelöst werden, da die zu stimulierende Stelle anatomisch leichter erreichbar ist und die Sicherheit sowie das Wohlbefinden der Patienten im Schlaf dadurch nicht wesentlich beeinträchtigt werden.

In der vorliegenden Arbeit steht deshalb die Auslösung des Schluckreflexes bei OSA-Patienten durch elektrische Stimulation der pharyngealen Schleimhaut im Rahmen einer klinischen Studie im Mittelpunkt. Hierbei wird erstmals am Menschen untersucht, ob eine gezielte Triggerung des Schluckreflexes während des Schlafes die erschlafften Atemwegsmuskeln wieder tonisieren kann und ob die Apnoen dadurch ganz oder zum Teil verhindert werden, ohne dabei Beschwerden oder Schmerzen bei den Probanden zu verursachen. Schließlich könnten positive Ergebnisse einer solchen Studie eine weitreichende praktische klinische Bedeutung haben, was nicht nur OSA- sondern auch Dysphagie-Patienten Hilfe verschaffen könnte.

1.2 Der Schlaf und die Schlafphasen

Der Mensch verbringt rund ein Drittel seines Lebens im Schlaf. In diesem Zustand reduziert sich die Aktivität des gesamten Organismus, wodurch sich der menschliche Körper von den Strapazen des Alltags erholt. Eine ungestörte Abfolge der Schlafphasen gilt dabei als Voraussetzung für eine effektive Erholung. Andererseits wird der Schlaf als nicht erholsam bezeichnet, wenn er von leichten oder schweren Störungen begleitet wird. Alle bekannten Schlafstörungen sind entsprechend der ICSD-Fassung (International Classification of Sleep Disorders; aktuelle Version ist ICSD-3) klassifiziert und in Form eines diagnostischen Manuals von AASM (American Academy of Sleep Medicine) herausgegeben. Darunter fallen unter anderem die obstruktiven, die zentralen und die gemischten Schlafapnoen, die zu den wichtigsten Schlafstörungen gehören.

Basierend auf Elektroenzephalogramm (EEG)-, Elektrookulogramm (EOG)- und Oberflächen-Elektromyogramm (sEMG)-Messungen wird der Schlaf in Rapid Eye Movement (REM)- und Non Rapid Eye Movement (NREM)-Schlaf unterteilt, wobei der NREM-Schlaf in Leichtschlafstadien (N1 und N2) und in Tiefschlafstadien (N3 und N4) unterteilt wird. Nach den neuen Kriterien von AASM aus dem Jahr 2007 wurden allerdings die Tiefschlafstadien N3 und N4 zu N3 zusammengefasst²⁹. Die Auswertungskriterien für die Schlafstadien wurden ursprünglich basierend auf den Regeln von Rechtschaffen und Kales aufgestellt³⁰, wobei Hans Berger im Jahr 1924 die ersten EEG-Messungen erfolgreich durchführte. Ihm gelang es durch eine Messung der elektrischen Aktivität des Gehirns den Schlafzustand vom Wachzustand zu unterscheiden. Bei einer EEG-Messung werden die elektrischen Hirnaktivitäten durch auf der äußeren Kopfhaut platzierten Elektroden abgeleitet. Bei dieser Messung werden Spannungsschwankungen im Mikrovoltbereich erfasst und für eine nachträgliche Bestimmung der Schlafstadien ausgewertet. Zusätzlich tragen Muskelaktivitäten und Augenbewegungen dazu bei, die Bestimmung der Schlafstadien zu optimieren.

Nach heutigem Stand werden die Schlafstadien (Wach (W), N1, N2, N3 und REM) für eine 30-sekündige Epoche ermittelt und wie in den folgenden Abschnitten nach den AASM-Kriterien ausgewertet²⁹.

Eine Epoche wird als „Wach“ bzw. „W“ ausgewertet, wenn mehr als 50 % der vorliegenden Epoche Alpha-Wellen mit einer Frequenz von 8 Hz bis 13 Hz aufweisen oder wenn sich die Augen in dieser Epoche mit einer Frequenz zwischen 0,5 Hz und 2 Hz bewegen. Auch Augenbewegungen, die beim Lesen entstehen oder unregelmäßig und schnell in Verbindung mit einem normalen oder hohen Kinnmuskeltonus auftreten, deuten auf einen wachen Zustand hin. Das Schlafstadium N1 folgt auf ein entspanntes Wachsein und wird als Wach-Schlaf-Übergang

bezeichnet. Gekennzeichnet wird N1 durch langsamere Augenbewegungen, geringe sEMG-Aktivitäten und gedämpfte langsame Alpha-Wellen (Mischfrequenz zwischen 4 Hz und 7 Hz), die von niedriger Amplitudenaktivität und Vertex-Zacken (langsame zweiphasige Wellen, die in den Alpha-Wellen eingestreut sind) begleitet werden.

N2 ist wie N1 durch langsame Wellen gekennzeichnet, die allerdings mit für den Schlaf typischen K-Komplexen (niederfrequente zweiphasige Wellen) und Schlafspindeln (markante Folge von Wellen mit einer Frequenz zwischen 11 Hz und 16 Hz) versehen sind. In diesem Stadium verbringen wir etwa 50 % der gesamten Schlafzeit.

Die tiefste Schlafphase findet im Schlafstadium N3 statt. Dieser Schlafabschnitt ist gekennzeichnet durch langsame Delta-Wellen, die mit einer Frequenz zwischen 0,5 Hz und 2 Hz auftreten. Aus diesem Grund wird das Schlafstadium N3 auch als Slow-wave-sleep bezeichnet. Heute ist bekannt, dass die Schlafdauer in diesem Stadium mit dem Alter abnimmt³¹.

Von allen Schlafphasen gilt die REM-Schlafphase als die erholsamste, da wir insbesondere in der zweiten Hälfte des Schlafes völlig entspannen und dabei träumen. In dieser Phase kommt es zu schnellen Augenbewegungen, stark reduziertem Kinnmuskeltonus, gemischten Frequenzen und zu gemischten Wellen mit niedrigen Amplituden.

Während eine zunehmende Schlaftiefe zu einer Verringerung des Muskeltonus und zu einer kontinuierlich abnehmbaren Weckbarkeit führt, kann der Schlaf insgesamt aus unterschiedlichen Gründen durch Weckreaktionen (sog. Arousals) kurz oder lang unterbrochen werden. Aus klinischer Sicht wird er anhand der folgenden Parameter bewertet: a) TIB (verbrachte Zeit im Bett), b) TST (Gesamtschlafzeit), c) SEI (Schlafeffizienz in Prozent), d) Schlaflatenz (Einschlafzeit; Zeitspanne zwischen dem Hinlegen bei ausgeschaltetem Licht und dem Erreichen vom Schlafstadium N1 oder N2) und e) Dauer der Schlafstadien in Minuten und Prozent.

1.3 Die obstruktive Schlafapnoe (OSA)

Die obstruktive Schlafapnoe ist eine ernste chronische schlafbezogene Atmungsstörung, bei der die Atemwege durch einen wiederholten Kollaps an mehreren Stellen des Rachenraums teilweise oder komplett blockieren. Die dadurch entstandene Verengung der oberen Atemwege führt letztendlich zur Sauerstoffentsättigung (Hypoxämie), Arousals, Schlaffragmentierung und zu einer Zunahme der Kohlendioxid Konzentration.

Generell wird zwischen drei schlafbezogenen Atmungsstörungen unterschieden: obstruktive, zentrale und gemischte (zentralobstruktive) Schlafapnoe, wobei die obstruktive die häufigste Apnoeform darstellt. Im klinischen Alltag wird der Schweregrad der Schlafapnoe anhand der Anzahl von Apnoen und Hypopnoen pro Stunde während des Schlafes definiert und als Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) angegeben. Dabei bezeichnen AHI-Werte von 5 bis 15, 15 bis 30 und über 30 Ereignisse pro Stunde eine leichte, mittelschwere und schwere OSA³².

Während bei einer OSA thorakale und abdominale Atemexkursionen vorhanden sind, bleiben diese, sowie der zentrale Atemantrieb bei einer zentralen Apnoe aus. Bereits im Jahr 1976 wurde die OSA durch Guilleminault et al. beschrieben und polysomnographisch erwiesen³³. In den darauffolgenden Jahren stieg das klinische Interesse stetig an, insbesondere nachdem mehrere Studien eine hohe Prävalenz der Krankheit bewiesen haben. So zeigte eine von Young et al. veröffentlichte Kohortenstudie, dass etwa 2 % der Frauen sowie 4 % der Männer im mittleren Alter einen AHI von mehr als fünf Ereignissen pro Stunde aufweisen³. Die hohe Prävalenz bei Frauen und Männern wurde auch durch eine ähnliche Studie von Bixler et al. bestätigt (3,9 % der Männer und 1,2 % der Frauen)³⁴. In einer weiteren Studie von Bixler et al. wurde außerdem festgestellt, dass die Prävalenz von OSA monoton mit dem Alter zunimmt³⁵.

Die Standardregeln zu den polysomnographischen Messungen und Auswertungskriterien sowie zur Platzierung der Elektroden wurden im Jahr 2007 in Form eines Manuals als Nachschlagewerk von AASM (Version 2.5) zusammengetragen²⁹. In diesem Werk werden die Kriterien zur Klassifikation von Apnoen wie folgt definiert: a) Die Atemflussamplitude ist mindestens um 90 % reduziert, b) Die Dauer der reduzierten Atemflussamplitude hält für mindestens 90 % der aktuell vorliegenden Apnoedauer an und c) Die Dauer des Atemflussabfalls ist mindestens 10 Sekunden lang. Die obstruktive Apnoe wird insbesondere als solche klassifiziert, wenn zusätzlich zu den erwähnten Apnoe-Kriterien die gesamte Phase ohne Atemfluss mit einer anhaltenden oder verstärkten Atemanstrengung verbunden ist.

1.3.1 Symptomatik

Anzeichen für das OSA-Syndrom machen sich während des Schlafes durch immer wiederkehrende Atemstillstände (Apnoen) oder Phasen von reduzierter Atmung (Hypopnoen) bemerkbar, die von lautem und unregelmäßigem Schnarchen, Herzrasen, Atemnot und hohem Blutdruck besonders im Lungenkreislauf begleitet werden^{1, 2}. Sie können dabei von wenigen Sekunden bis über eine Minute andauern und haben in den meisten Fällen eine lebensrettende Weckreaktion zur Folge, die das Ersticken während des Schlafes verhindert und typischerweise zu einer Veränderung des Schlafstadiums führt. Während sich Betroffene nach dem Aufwachen sehr oft nicht an die Atempausen und die damit verbundenen Weckreaktionen erinnern, führen diese tagsüber zu Schläfrigkeit (Hypersomnie), Energiemangel und Müdigkeit^{36, 37}.

Weitere bekannte Symptome sind: nicht erholsamer Schlaf, schwieriges Einleiten und Beibehalten des Schlafes, Konzentrationsstörungen und Kopfschmerzen sowie trockener Mund am Morgen¹.

1.3.2 Ursachen und Folgen

Die OSA entsteht in den oberen Atemwegen und wird begünstigt durch das Schlafen in der Rückenlage³². Dabei kommt es zur funktionellen Instabilität im Kontrollsystem der Atmung. Hauptverantwortlich dafür ist der nachgelassene Tonus der oberen Atemwegsmuskulatur während des Schlafes, der insbesondere im Tiefschlaf zu einem Kollaps der oberen Atemwege führt³⁸. Infolgedessen entsteht eine Verengung des Atemtraktes und ein erhöhter Atemwiderstand, wodurch der Atemfluss reduziert oder ganz verhindert wird. In einer Untersuchung von Rama et al. wurden die Studienergebnisse in Bezug auf die Identifizierung der Obstruktionsstellen bei OSA-Patienten von 1980 bis 2002 bewertet. Zusammenfassend wurde gezeigt, dass die häufigsten Obstruktionen auf der Höhe von Oropharynx mit einer Ausdehnung auf den Laryngopharynx lagen³⁹. Die Obstruktionen führen bei vielen OSA-Patienten durch das Zusammenfallen der oberen Atemwege zu lauten Schnarchgeräuschen, sodass das Schnarchen häufig, jedoch nicht zwingend, mit dem Schlafapnoe-Syndrom in Verbindung gebracht wird.

Heutzutage werden verschiedene Risikofaktoren eng mit der OSA assoziiert. Einige der bekanntesten Faktoren sind: anatomische Besonderheiten im Rachenraum, Alter (je älter, desto anfälliger)^{35, 40}, Geschlecht (die männlichen Atemwege sollen wesentlich kollabierbarer sein als die weiblichen Atemwege)^{40, 41}, Fettleibigkeit (je fettleibiger, desto anfälliger)^{40, 42, 43}, übermäßiger Alkoholkonsum^{43, 44}, Rauchen^{43, 45} und genetische Ursachen sowie Herkunft^{45, 46}.

Die Folgen einer OSA reichen von leichten Alltagsproblemen bis hin zu schwerwiegenden gesundheitlichen Erkrankungen.

Auch wenn Betroffenen sich nicht über gesundheitliche Probleme beklagen, können die Apnoen und die daraus resultierende Verringerung des Tiefschlaf- und REM-Schlaf-Anteils trotzdem zu Tagesschläfrigkeit und -müdigkeit führen. Diese wiederum verursachen Leistungsdefizite, Konzentrationsschwächen, Stimmungsschwankungen und sogar Depressionen. Studien zeigen in Bezug auf Verkehrsunfälle, dass das Risiko bei Menschen mit OSA höher liegt als bei Menschen ohne OSA^{47, 48}. Außerdem zeigen Untersuchungen der letzten Jahre einen Zusammenhang zwischen OSA und schwerwiegenden gesundheitlichen Erkrankungen, wie erhöhter Blutdruck (arterielle Hypertonie)^{49, 50}, Herz-Kreislauf-Erkrankungen (Herzrhythmusstörungen und Herzmuskelschwäche) und erhöhtes Herzinfarkt- sowie Schlaganfall-Risiko⁵¹⁻⁵³. Schließlich führen diese Erkrankungen zu einer erhöhten Mortalität^{54, 55}.

1.3.3 Diagnostik und Therapie

Eine Diagnose beginnt in der Regel mit einer Anamnese (Befragung der Betroffenen) und einer Fremdanamnese (Befragung einer dritten Person), die durch einen zuständigen Arzt durchgeführt wird. Zeigen die Befragungen Anzeichen für Atmungsstörungen, so wird eine kardiorespiratorische Polysomnographie (PSG) empfohlen, die über Nacht stationär in einem Schlaflabor durchgeführt wird. Diese ist die bestmögliche Methode, um Atmungsstörungen zu erfassen und diese voneinander zu unterscheiden⁵⁶. Eine PSG-Untersuchung erfolgt auf Empfehlung der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) erst dann, wenn die Schlafstörung nicht durch ambulante oder einfachere Untersuchungen festgestellt werden kann. Obwohl Kliniken und Praxen verschiedene Untersuchungsmöglichkeiten bieten, werden laut einer Studie von Young et al. schätzungsweise 93 % der Männer und 82 % der Frauen mittleren Alters mit mittelschwerer bis schwerer Schlafapnoe klinisch nicht diagnostiziert⁵⁷.

Zu Durchführung einer PSG-Untersuchung werden Betroffene mit auf der Haut angebrachten Elektroden und Sensoren verkabelt. Alle Messungen und Auswertungen werden dann entsprechend den Empfehlungen von AASM vorgenommen. Diese umfassen Messungen und Aufzeichnungen folgender Biosignale: Atemfluss, Atemanstrengung, Sauerstoffsättigung, Elektromyogramm (EMG), Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokardiogramm (EKG), Elektrookulogramm (EOG), Schnarchgeräusche und Körperlage (siehe Kapitel 1.4 für weitere Details).

Die Therapiemöglichkeiten sind verschieden und auf Betroffene individuell abgestimmt. Im Allgemeinen gilt jedoch die CPAP-Therapie als die wirksamste nicht-invasiv Behandlungsmethode für verschiedene Schweregrade der OSA. Bereits im Jahr 1981 berichteten Sullivan et al., dass der Einsatz von kontinuierlich positivem Atemdruck eine leichte Behandlungsmethode für OSA darstelle⁵⁸. Bei dieser Therapieform tragen die Patienten eine Atemmaske, die

Mund und Nase oder nur Nase abdeckt. Diese wiederum ist mit einem CPAP-Gerät verbunden, das beim Ein- und Ausatmen einen kontinuierlichen Überdruck erzeugt (einsetzbar bis ca. 13 mbar). Der Überdruck sorgt dafür, dass die Sauerstoffsättigung im Blut zum einen regelmäßig optimiert wird und zum anderen die Rachenwände sowie die Muskulatur der oberen Atemwege nicht verengen. Demzufolge wird das Atmen erleichtert und die Entstehung von Apnoen verhindert. Heutzutage existieren verschiedene modifizierte CPAP-Geräte, die auf individuelle Problematiken eingehen. Dazu gehören beispielsweise BIPAP-Geräte (Biphasic Positive Airway Pressure), die unterschiedliche Druckstärken beim Ein- und Ausatmen erzeugen und APAP-Geräte (Automatic Positive Airway Pressure, auch Auto-CPAP genannt), die den Druckbereich je nach Situation automatisch anpassen.

Mehrere Studien haben gezeigt, dass die CPAP-Therapie die nächtlichen Atmungsstörungen und deren Symptomen verbessert. Sie zeigten beispielsweise eine funktionale Verbesserung der leichten und mittelschweren OSA⁵⁹, eine starke Verbesserung der Symptome bei mittelschwerem und schwerem Apnoe/Hypopnoe-Syndrom⁶⁰, eine verbesserte Tagesschläfrigkeit und Schlafeffizienz⁶¹ und einen verbesserten Blutdruck-Wert sowie eine reduzierte Anzahl der Obstruktionen⁶². Aussagen über Langzeiteffekte der CPAP-in diesem Zusammenhang sind in vielen Fällen nicht zuverlässig, da die Nicht-Adhärenz der Probanden in vielen Studien ein störender Faktor darstellt. Fakt ist jedoch, dass Patienten mit schwerer Apnoe und starkem Schnarchen sich bemühen, die Therapie langfristig einzuhalten.

Trotz der erzielten Verbesserungen der OSA-Symptome und der reduzierten Anzahl der Obstruktionen während des Schlafes, können viele Patienten auf diese Methode nicht zurückgreifen. Der Grund hierfür ist meistens eine CPAP-Unverträglichkeit. So beklagen sich Patienten in einer Studie von Kribbs et al. über Klaustrophobie, verstopfte Nase, schwerfällige Druckluft und insgesamt über ein unangenehmes Gefühl beim Schlafen⁴. Im Hinblick auf die Einhaltung der CPAP-Therapie diskutierten Weaver und Grunstein in ihrer Veröffentlichung mehrere zuvor veröffentlichte Studienergebnisse. Sie berichten zusammenfassend, dass die Verwendung des Gerätes von etwa 46 % bis 83 % der Patienten nicht eingehalten wird⁵. Diese Aussage war geknüpft an eine Adhärenz, die eine nächtliche Anwendungsdauer von länger als 4 Stunden hatte. Aus den genannten Gründen ist es heute wichtig neue alternative Methoden zu erforschen und zu testen.

Neben der CPAP-Therapie sowie den unzureichend klinisch erprobten Methoden, wie beispielsweise der Positionstherapie, dem Schnarchkissen, den nasalen expiratorischen Widerstandsgeräten sowie den Nasen-Streifen, -Kanülen und -Dilatatoren⁶³, werden auch Linde-rungsmaßnahmen von der DGSM empfohlen. Diese reichen von der Reduzierung des Gewichts

bei Fettleibigen, dem Aufhören mit dem Rauchen, der Reduzierung des Alkoholkonsums bis hin zu Vermeidung der Rückenlage im Schlaf. Für letzteres wird empfohlen in der Seitenlage zu schlafen, da dadurch eine Verengung des Rachenraumes durch den Zungengrund vermieden wird und das Schnarchen sowie die Obstruktionen stark reduziert werden. Eine andere Therapieoption bietet der Einsatz von Unterkieferprotrusionsschienen. Diese schieben den Unterkiefer leicht nach vorne, sodass Zunge, Zungengrund, Gewebe und Muskulatur des Rachens gestrafft werden. Der Einsatz dieser Methode wird von der DGSM bei leichter bis mittelschwerer Schlafapnoe empfohlen.

Sollten die erwähnten Methoden nicht den erwünschten Erfolg zeigen, so sind in Einzelfällen gezielte chirurgische Eingriffe je nach Problematik möglich. Der neue Behandlungstrend zielt jedoch auf den Einsatz von implantierten Hypoglossus-Stimulatoren. Hypoglossus ist eine Kurzbezeichnung für den Nervus hypoglossus, der für die motorische Aktivität der Zungenmuskulatur zuständig ist. Das Stimulieren dieses Nervs mithilfe einer Cuff-Elektrode sollte letztendlich eine Wiederherstellung des Muskeltonus der Zunge bewirken⁶⁴. Die Macher erhoffen sich dadurch, dass der obere Atemweg wieder frei von Obstruktionen wird. Nach heutigem Stand bieten die Firmen Inspire, ImThera und Apnex solche Stimulatoren an. Diese Behandlungsform ist invasiv und kann aktuell nur bei einer bestimmten Patientengruppe eingesetzt werden⁶⁵. Da die Langzeiterfahrung hierfür noch fehlt, bleibt abzuwarten, ob diese eine echte Alternative für die CPAP-Therapie wird⁶⁶.

1.4 Stationäre kardiorespiratorische Polysomnographie

Die Polysomnographie (PSG) ist das wichtigste diagnostische Verfahren für Schlafstörungen und gilt als Goldstandard für die Schlafüberwachung. Dabei werden physiologische Funktionen des Körpers stationär in einem schlafmedizinischen Labor gemessen und aufgezeichnet. Das Verfahren bietet umfangreiche Untersuchungen an, wie die Untersuchung von Schlaf, Blutdruck, Schnarchgeräuschen, Atmung, Körperbewegungen, Ösophagusdruck, Muskelaktivitäten und Kreislauf. Alle Regeln zur Aufzeichnung und Messung der Atmungsstörungen sind im AASM-Manual festgelegt²⁹. In der Regel werden die Patienten zuerst verkabelt und die Signale anschließend durch einen Biokalibrierungstest vor dem Einschlafen überprüft. Während der gesamten Schlafdauer werden dann alle Biosignale graphisch von einem medizinisch-technischen Assistenten überwacht. Für die Darstellung der Biosignale verwenden die Schlaflabore ein spezielles Softwareprogramm, das umfangreiche Möglichkeiten zur Erfassung und Auswertung der Ereignisse bereitstellt. Das Überwachungssystem bietet außerdem zusätzliche Eingänge, um weitere Signale hinzuzufügen. Diese können beispielsweise Signale aus einer nicht-invasiven Blutdruckmessung oder einer Ösophagus-Manometrie sein.

Ärzte empfehlen in der Regel eine PSG-Überwachung über zwei Nächte, um die Befunde besser beurteilen zu können. Die dabei beobachteten Biosignale werden für spätere Auswertungen aufgezeichnet und sind wie folgt definiert:

- *Atemfluss (Flow, Signalabtastrate: 25 Hz bis 100 Hz):* Hierbei werden zwei Signale gemessen. Das erste wird durch Druckunterschiede in den Lungenalveolen unter Verwendung einer Einweg-Nasenkanüle in Verbindung mit einem Drucksensor gemessen, während das zweite durch Temperaturunterschiede mittels eines Thermistors gemessen wird, der über der Oberlippe platziert ist.
- *Atemanstrengung (Signalabtastrate: 25 Hz bis 100 Hz):* Die Messung hierfür erfolgt durch thorakale und abdominale Atemexkursionen. Die Messmethode hierfür ist die Respiratorische Induktive Plethysmographie (RIP). Diese wird durch den Einsatz von elastischen mit Sensoren ausgestatteten Bändern realisiert, die um den Thorax und das Abdomen gelegt werden.
- *Periphere Sauerstoffsättigung im Blut (SpO₂, Signalabtastrate: 10 Hz bis 25 Hz):* Die Messung hierfür erfolgt anhand eines am Finger platzierten Pulsoxymeters, der die Pulsfrequenz und die arterielle Sauerstoffsättigung ermittelt. Die Sauerstoffsättigung entspricht dem prozentualen Anteil an Hämoglobinmoleküle, die Sauerstoffmoleküle gebunden haben.

- *EEG (Signalabtastrate: 200 Hz bis 500 Hz)*: Hierbei werden Hirnströme gemessen, die bei der Unterscheidung der Schlafstadien genutzt werden. Die dafür benötigten Elektroden werden entlang der Schädeloberfläche mit den Ableitungen C3-M2, C4-M1, F4-M1, O2-M1, F3-M2 und O1-M2 nach dem 10:20-System platziert.
- *EOG (Signalabtastrate: 200 Hz bis 500 Hz)*: Hierbei werden Augenbewegungen aufgezeichnet, die zur Erfassung des REM-Schlafes eingesetzt werden und anhand zwei Ableitungen vom rechten (ROC-M2) und vom linken (LOC-M2) Epikanthus erfasst werden.
- *EMG (Signalabtastrate: 200 Hz bis 500 Hz)*: Hierbei werden Elektroden an beiden Beinen und unter dem Kinn platziert, um die Muskelaktivitäten zu messen.
- *EKG (Signalabtastrate: 200 Hz bis 500 Hz)*: Hierbei wird die elektrische Herzaktivität durch drei Elektroden bzw. durch eine 3-adrige Ableitung erfasst, die quer über dem Herzen platziert werden.
- *Schnarchgeräusche (Signalabtastrate: 200 Hz bis 500 Hz)*: Das Schnarchen kann durch ein Kehlkopfmikrofon oder einen Piezo-Schnarchsensor erfasst werden. Beide werden dabei seitlich vom Kehlkopf am Hals platziert.
- *Körperlage des Patienten (Signalabtastrate: 1 Hz)*: Zur Erfassung der Körperlage wird ein elastisches mit Lagesensor bestücktes Band verwendet, das um den Bauchbereich platziert wird.

Die Abbildung 1.1 zeigt einen exemplarischen Auszug einer Über-Nacht-PSG von einem Probanden der vorliegenden Studie. Der Auszug umfasst Biokörper-Signale, die nach den Regeln des AASM-Manuals aufgezeichnet wurden. Die ausgewerteten Ergebnisse desselben Probanden sind exemplarisch in einem zusammenfassenden Hypnogramm-Bericht in der Abbildung 1.2 dargestellt. Eine PSG-Aufzeichnung wird in der Regel automatisch durch implementierte Software-Algorithmen ausgewertet. Erfahrene Assistenten bzw. Somnologen greifen jedoch bei der Ereigniserfassung ein, um beispielsweise erfasste Apnoen, Arousals, Schlafstadien und Körperlagen manuell zu korrigieren. Der Grund dafür ist die fehlerhafte Interpretation der Ereignisse durch die automatischen Auswertungsprogramme.

Die Endergebnisse von insgesamt zwei empfohlenen Untersuchungs Nächten geben letztendlich einen aufschlussreichen Überblick über die gesundheitliche Situation des Patienten und sind sehr entscheidend für den weiteren Verlauf der Behandlung.

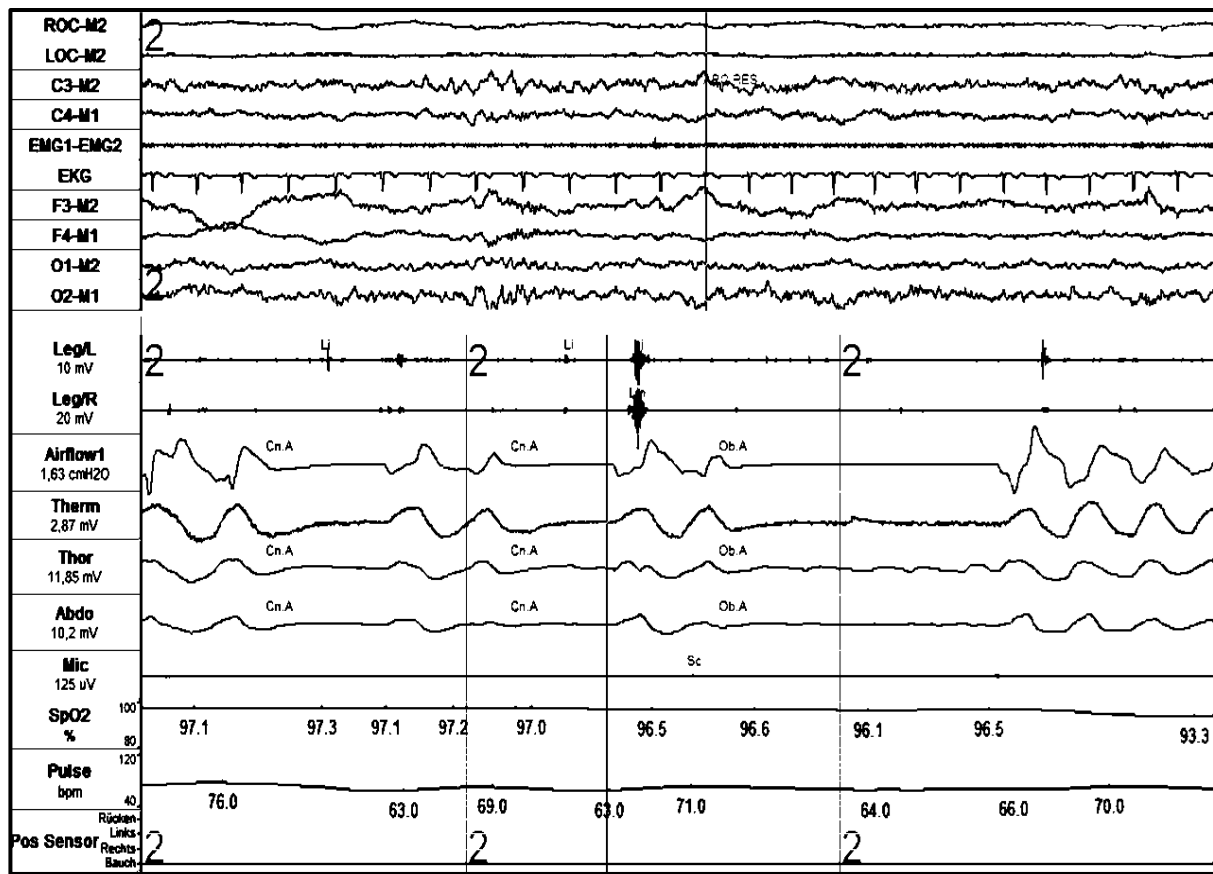


Abb. 1.1: Auszug einer Über-Nacht-PSG

10 s

Der Auszug ist von einem 49 Jahre alten männlichen Patienten mit mittelschwerer Schlafapnoe (AHI = 23,4 Ereignisse pro Stunde). In der Mitte des Auszuges befinden sich zwei erfasste zentrale Apnoen (**Cn. A**) und eine obstruktive Apnoe (**Ob. A**); Ganz oben in der Mitte befindet sich eine erfasste respiratorische Weckreaktion (**ARO.RES**); Die in Großformat angezeigte Zahl (**2**) beschreibt das erfasste Schlafstadium N2.

Beschreibung der dargestellten Signale von oben nach unten: **ROC-M2** und **LOC-M2** = zwei Elektrookulogramm-Ableitungen vom äußeren rechten und linken Augenwinkel; **C3-M2** und **C4-M1** = zwei Elektroenzephalogramm-Ableitungen; Die Ergänzungen **M1** und **M2** in den Abkürzungen sind dabei Referenz-Elektroden, die auf dem Mastoid platziert sind; **EMG1-EMG2** = submentales Elektromyogramm mit einer bipolaren Ableitung; **EKG** = Elektrokardiogramm mit einer 3-adrigen Ableitung; **F3-M2**, **F4-M2**, **O1-M2** und **O2-M1** = optionale Elektroenzephalogramm-Ableitungen; **Leg/R** und **Leg/L** = zwei Ableitungen zur Erfassung der rechten und der linken Beinbewegungen; **Airflow1** und **Therm** = zwei Sensoren zur oraler und nasaler Atemfluss-Messung; **Thor** und **Abdo** = Thorakale und abdominale Atemexkursionen; **Mic** = Kehlkopfmikrofon; **SpO2** = periphere Sauerstoffsättigung im Blut; **Pulse** = ermittelte Pulsfrequenz bzw. Herzschlagfrequenz; **Pos Sensor** = Körperlagesensor.

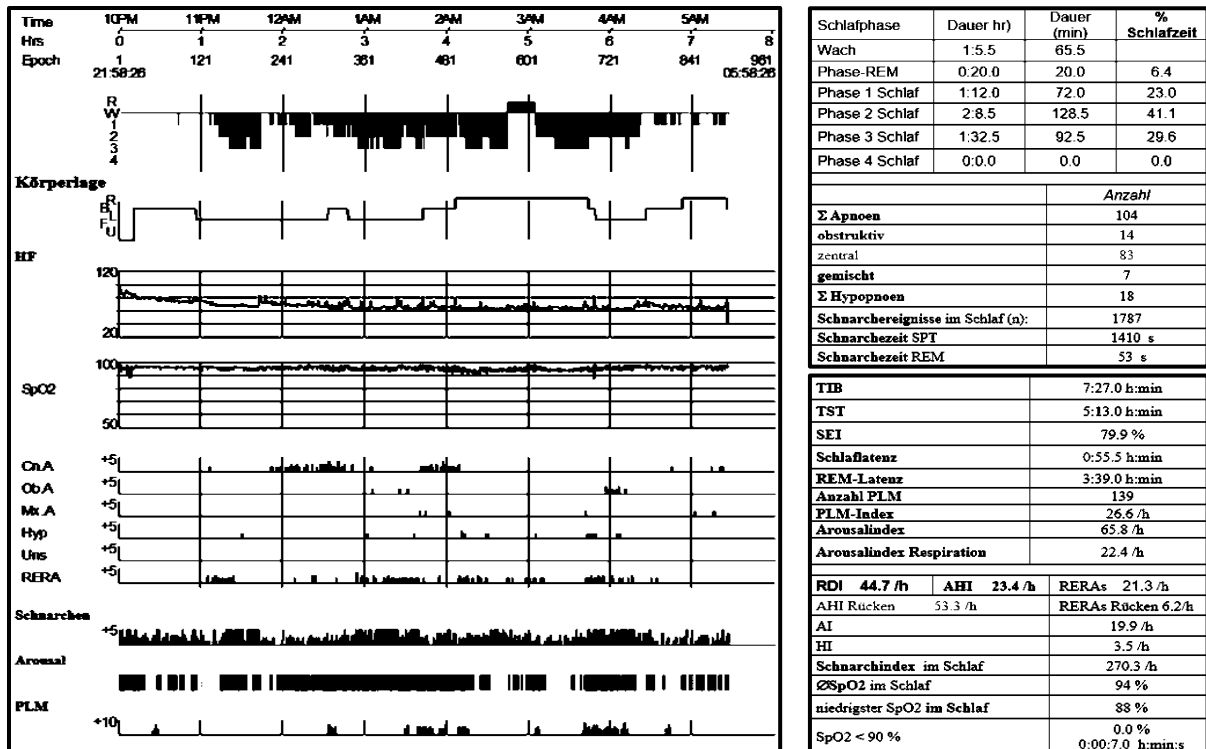


Abb. 1.2: Beispielhafter kompakter Hypnogramm-Bericht einer Über-Nacht-PSG

Der Bericht zeigt alle errechneten Ergebnisse von dem in der Abbildung 1.1 erwähnten Patienten.

Beschreibung der erfassten Ereignisse im linken Abschnitt der Abbildung von oben nach unten: **Hrs** = Anzahl der Schlafstunden; **Epoch** = Anzahl der 30-Sekunden andauernden Epochen; (**R, W, 1, 2, 3** und **4**) = Schlafstadien (REM-Schlaf, Wach, N1, N2, N3 und N4), die durch die Balkenlänge und die Position erkennbar sind, wobei N3 und N4 nach den neuen AASM-Regeln zu N3 zusammengefasst wurden; (**R, B, L, F, U**) = Körperlagen (Rechts, Rücken, Links, Bauch und Aufrecht); **HF** = Herzschlagfrequenz; **SpO2** = Sauerstoffsättigung; (**Cn.A, Ob.A, Mx.A, Hyp, Uns** und **RERA**) = zentrale Schlafapnoe, obstruktive Schlafapnoe, gemischte bzw. zentralobstruktive Schlafapnoe, Hypopnoe, unklare Ereignisse und respiratorisch bedingte Weckreaktion (Respiratory Effort related Arousal); **Schnarchen** = Schnarchereignisse und deren Amplituden; **Arousal** = Weckreaktionen; **PLM** = periodische Extremitätenbewegungen, wie beispielsweise Beinbewegungen.

Beschreibung der Ereignisse in den rechten Tabellen der Abbildung von oben nach unten: die erste obere Tabelle beschreibt die Gesamtschlafdauer für jedes Schlafstadium in Stunden (**hr**), Minuten (**min**) und prozentual; Die zweite Tabelle von oben zeigt die Anzahl der Apnoe-Ereignisse für jede Apnoe-Art, wobei **n**, **SPT** und **REM** für Anzahl, Schlafzeit und REM-Schlaf stehen; Die dritte Tabelle von Oben zeigt: **TIB** = verbrachte Zeit im Bett; **TST** = Gesamtschlafzeit; **SEI** = Schlafeffizienz in Prozent; **Schlaflatenz** = Einschlafzeit (Zeitspanne zwischen dem Hinlegen bei ausgeschaltetem Licht und dem Erreichen vom Schlafstadium N1 oder N2); **REM-Latenz** = Zeitspanne zwischen dem Schlafbeginn und dem Beginn vom REM-Schlaf; **Anzahl PLM** = Anzahl der periodischen Extremitätenbewegungen; **PLM-Index** = Anzahl der periodischen Extremitätenbewegungen pro Stunde; **Arousalindex** = Anzahl der Weckreaktionen pro Stunde; **Arousalindex Respiration** = Anzahl der atmungsbezogene Weckreaktionen; Die unterste Tabelle zeigt: **RDI** = Anzahl der Apnoen und der Hypopnoen inklusive RERAs pro Stunde; **AHI** = Anzahl der Apnoen und der Hypopnoen pro Stunde; **RERAs** = Anzahl der respiratorisch-bedingten Weckreaktionen pro Stunde; **AHI Rücken** und **RERAs Rücken** = wie bereits bei AHI und RERAs beschrieben, allerdings nur in der Rückenlage; **AI** = Anzahl der Apnoen pro Stunde; **HI** = Anzahl der Hypopnoen pro Stunde; **Schnarchindex im Schlaf** = Anzahl der Schnarchereignisse pro Stunde; **SpO2**, **niedrigster SpO2** und **SpO2<90 % im Schlaf** beschreiben die mittlere Sauerstoffsättigung, den niedrigsten erreichten SpO2-Wert und die Sauerstoffsättigung bei Werten < 90 %.

1.5 Der Schluckakt

1.5.1 Physiologie des Schluckens

Der Schluckakt (Deglutition) ist ein komplexer rhythmischer physiologischer Prozess, der orale, pharyngeale und ösophageale Phasen durchläuft. Die erste Phase (sog. Vorbereitungsphase) findet im Mundbereich statt und steht unter freiwilliger Kontrolle, während die zweite pharyngeale Phase unter Beteiligung von quer gestreiften Muskeln unfreiwillig erfolgt. Letztere ist durch motorische Ereignisse gekennzeichnet, die zur Schließung des Nasen-Rachen-Raums (Nasopharynx) und der Atemwege sowie zur Öffnung des oberen Ösophagussphinkters (oÖS) führen. Die dritte und damit letzte Phase ist die ösophageale Phase, die hauptsächlich glatten Muskeln involviert und ebenfalls unfreiwillig stattfindet. Sie beginnt mit der Öffnung des unteren Ösophagussphinkters (uÖS), gefolgt von der ösophagealen Peristaltik (ausgeführtes Bewegungsmuster von Hohlorganen)^{7, 67}. Ein Schluckvorgang treibt Nahrung, Flüssigkeit und Speichel mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten und schützt dabei die Atemwege, indem er das Gelangen des geschluckten Materials in das Lungenauge verhindert^{7, 8}.

Aus wissenschaftlicher Sicht wird angenommen, dass der CPG, der sich in der Medulla oblongata (Myelencephalon) des Hirnstamms befindet, den Schluckvorgang einleitet und die Muskelkontraktionen währenddessen organisiert. Dies erfolgt in der Regel nach einer sensorischen Rückmeldung des Oropharynx an den CPG^{7, 8}. Außerdem wurde in klinischen Studien festgestellt, dass das Schlucken durch eine Änderung der Körperlage nicht beeinflusst wird⁶⁸ und bei normaler Atmung am Anfang oder in der Mitte der Expirationsphase auftritt⁶⁹⁻⁷¹.

Erhebliche Beeinträchtigungen der sensorischen Steuerung des Schluckens sowie eine niedrige Schluckfrequenz weisen in der Regel auf eine Dysphagie-Erkrankung hin. Dysphagie wird als ein Symptom bezeichnet, das auf Schwierigkeiten während des Fortschreitens des Nahrungsbolus vom Mund zum Bauch hinweist. Die Prävalenz von Dysphagie ist besonders hoch bei älteren Menschen und Patienten mit den folgenden Erkrankungen: zerebrovaskulärer Unfall (CVA), Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), Parkinson, Multiple Sklerose (MS) und Alzheimer⁶⁷. Die Dysphagie ist außerdem stark vom Zustand und Krankheitsbild des jeweiligen Patienten abhängig und erfordert deshalb unterschiedliche Behandlungsstrategien und -methoden.

1.5.2 Schlucktypen und -frequenzen

Aus klinischer Sicht tritt das Schlucken entweder freiwillig (FS) oder spontan (SS) auf. Es wird als freiwillig bezeichnet, wenn es bei wachen und bewussten Menschen während der Nahrungsaufnahme auftritt. Als spontan gilt es hingegen, wenn es bei wachen und schlafenden Menschen

als Folge von angesammeltem Speichel oder Speiseresten im Mund erfolgt. Während das FS ein Teil des Essverhaltens ist, schützt das SS die oberen Atemwege durch das Reinigen des Nasopharynx und des Oropharynx von Essens- und Speichelresten^{7, 8}.

Die Frequenz bzw. die Häufigkeit von FS ist bekanntlich von dem Ess- und Trinkverhalten abhängig. Die Häufigkeit von SS wird hingegen anhand der Ergebnisse von Studien an wachen gesunden Menschen⁷²⁻⁷⁴ auf etwa einmal pro Minute und bei schlafenden⁷⁵⁻⁷⁷ auf etwa 0,1 pro Minute geschätzt. Die veränderte SS-Frequenz während des Schlafes, wird vor allem auf das episodische Auftreten und auf lange schluckfreie Perioden, insbesondere während der Tiefschlafphasen, zurückgeführt^{75, 77, 78}. Außerdem wurde festgestellt, dass die SS-Ereignisse häufig in Verbindung mit Arousals auftreten, die besonders in den Schlafstadien N1, N2 und REM vermehrt vorkommen⁷⁸. Generell ist bei solchen Studien anzumerken, dass die Frequenz von SS stark von der Speichelproduktion, Tageszeit, Wachsamkeit und Aktivitätslevel der untersuchten Probanden abhängt⁷⁹.

1.5.3 Induktion des Schluckreflexes

Aus anatomischer Sicht ist bekannt, dass schluckbezogene Neuronen im NTS, der ein wichtiger Teil des vom Hirnstamm kontrollierten CPG ist, afferente Eingänge von den Fasern des SLN empfängt^{7, 8}. Der SLN ist ein Zweig des Nervus vagus, der bekanntlich durch afferente Impulse von unterschiedlichen Mund- und Pharynx-Regionen angeregt wird. Außerdem verzweigt sich der SLN in einem inneren Ast (Ramus internus, iSLN), der die Schleimhaut des Kehlkopfs innerviert und sensible Fasern führt, und in einem äußeren Ast (Ramus externus), der überwiegend motorische Fasern führt. Da der iSLN die meisten sensiblen Informationen der Kehlkopfschleimhaut weiterleitet, spielt er eine entscheidende Rolle beim Schutz der Atemwege durch das Einleiten von Schluck-, Husten- und Erbrechen-Reflexen⁸⁰. Eine Stimulation des SLN oder iSLN würde demnach ein künstliches sensorisches Signal an das Gehirn senden, das zuerst eine Aktivierung des CPG im Hirnstamm und dann eine Einleitung des Schluckreflexes bewirkt.

Mehrere Studien an verschiedenen Tieren konnten beweisen, dass eine direkte elektrische Stimulation des SLN oder des iSLN sequentielle Schluckreflexe auslösen kann^{20-24, 81-84}. Außerdem wurde gezeigt, dass die Initiierung und Ausführung des normalen Schluckvorgangs stark beeinträchtigt wird, wenn der iSLN durchtrennt oder örtlich betäubt wird^{85, 86}. Da eine direkte Stimulation des SLN oder seines inneren Asts beim Menschen nur invasiv erfolgen kann, wurden aufgrund der damit verbundenen Komplexität bisher wenige Humanstudien durchgeführt. In diesen Studien gelang es den iSLN mittels Nadelelektroden sog. „Hook Wire Elektrodes“ zu

stimulieren und zwei Atemwegsreflexe bzw. Muskelantworten (R1 und R2) auszulösen, ohne jedoch den Schluckreflex als einer der beiden Reflexe eindeutig zu identifizieren^{25, 26, 28, 87, 88}. Letztendlich bildeten die Ergebnisse dieser Studien den Ausgangspunkt für weitere Untersuchungen auf diesem Gebiet.

Zusätzlich zur elektrischen Stimulation des SLN oder iSLN kann der Schluckreflex auch durch die folgenden gängigen Methoden ausgelöst werden: a) Zugabe von festem oder flüssigem Bolus im Mund- und Rachenraum^{9, 10}, b) Stimulation der Schleimhaut des Oropharynx mit Luftimpulsen¹³, c) chemische Stimulation von verschiedenen Stellen der Mundhöhle^{11, 12}, d) thermische taktile orale Stimulation¹⁴ und e) elektrische Stimulation der vom iSLN innervierten pharyngealen Schleimhaut¹⁵⁻¹⁸.

Studien belegen hinsichtlich der elektrischen Stimulationsparameter, dass die Einleitung des Schluckreflexes stark von den eingesetzten Reizfrequenzen abhängt. Zusammenfassend zeigen Untersuchungen an Tieren, dass eine Reizfrequenz im Bereich von 10 Hz bis 30 Hz für das Auslösen des Reflexes gut geeignet ist^{89, 90}, während diese beim Menschen zwischen 30 Hz und 50 Hz liegt^{15, 17-19, 23}. Die dabei eingesetzte Stromstärke liegt in der Regel zwischen 0,5 mA und 10 mA²⁵.

1.5.4 Messung und Erkennung des Schluckens

Das Schlucken kann durch verschiedene Methoden gemessen und identifiziert werden, beispielsweise durch eine Ösophagus-Manometrie, submentale sEMG-Messungen, Videoendoskopie, Videofluoroskopie, Akustik-Messungen sowie durch die Verwendung von Beschleunigungssensoren. Diese Methoden sind ein wichtiger Bestandteil bei der Findung der idealen Behandlungsmethode für Dysphagie und andere Atemwegserkrankungen.

Von allen erwähnten Methoden wird die Ösophagus-Manometrie am häufigsten in der klinischen Praxis eingesetzt und gilt deshalb als Goldstandard bei der Messung des ösophagealen Drucks. Bei dieser gängigen Messmethode werden in der Regel dünne Katheter, die mit unterschiedlicher Anzahl von Drucksensoren bestückt sind, durch ein Nasenloch in die Speiseröhre (Ösophagus) eingeführt. Die Drucksensoren werden dabei zwischen dem oÖS und dem uÖS platziert, während ihre Ausgangssignale in hoher Auflösung angezeigt werden⁹¹.

Ein Schluckvorgang erzeugt beim Transport von Nahrung, Flüssigkeit oder Speichel eine peristaltische Bewegung, die in der Speiseröhre durch wellenförmige Muskelkontraktionen entsteht. Mithilfe der Drucksensoren lässt sich diese Bewegung, die durch aufeinanderfolgende zeitverzögerte Druckwellen gekennzeichnet ist, eindeutig identifizieren.

Die Druckwellen stellen dabei die Muskelkontraktionen dar und zeigen je nach Schlucktyp, Schluckfrequenz und Proband unterschiedliche Amplituden, Zeitverzögerungen und Formen. Ebenso weichen die Gesamtdauer des Schluckens und das Vorhandensein der einzelnen Druckwellen zwischen den Probanden stark ab⁹²⁻⁹⁴. Ausgehend von einer Messung mit 3-Ösophagus-Drucksensoren entstehen drei peristaltische Druckwellen, die je nach Signalkonfiguration negative oder positive Formen annehmen. Die erste auftretende Druckwelle markiert immer den Beginn des Schluckvorgangs und wird in der Regel wenige Zentimeter unterhalb vom oÖS gemessen.

Zusätzlich zu den peristaltischen Druckwellen kann auch die schluckbezogene submentale sEMG-Aktivität, die immer kurz vor dem Beginn der ersten Druckwelle stattfindet, bei der Identifikation der Schluckreflexe einbezogen werden. In einer Studie von Abe et al. wurde in diesem Zusammenhang gezeigt, dass die Latenzzeit zwischen dem Beginn der beiden Ereignisse zwischen 49 ms und 114 ms liegt⁹⁵.

Da die Identifikation von Schluckereignissen in den Drucksignalen häufig aufgrund einer Hemmung von einer oder mehreren Druckwellen erschwert wird, ist die Entwicklung von automatisierten Algorithmen zur objektiven Schluckererkennung notwendig. Diese könnten Schluckerereignisse mit verschiedenen Methoden, entweder in Echtzeit oder nachträglich, zuverlässig erkennen und sie von Ereignissen mit ähnlichen Mustern unterscheiden. Solche Algorithmen wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen erfolgreich entwickelt und veröffentlicht. Zusammenfassend lassen sie sich von der Methodik wie folgt beschreiben:

- Ein Schluckererkennungsalgorithmus in Online-Mode basierend auf der nicht-invasiven quadratischen Variation der Zwei-Achsen-Beschleunigungsmessung. Hierbei wird auf die Vibration und die Beschleunigung, die das Schlucken erzeugt, geachtet⁹⁶.
- Mehrere Schluckererkennungsalgorithmen basierend auf den akustischen Geräuschen, die das Schlucken erzeugt. Hierbei wird das Audiosignal basierend auf dem Fourier-Spektrum und den Wavelet-Paketen bearbeitet⁹⁷⁻¹⁰⁰.
- Ein Schluckererkennungsalgorithmus basierend auf der submentalen sEMG-Aktivität. Hierbei wurden die Parameter des aktivierten sEMG-Signals analysiert. Dazu zählten: die Dauer, das Spitzenamplitudenverhältnis, die durchschnittliche Frequenz und das Energiespektrum des Signals^{100, 101}.
- Ein Schluckererkennungssystem basierend auf einem tragbaren Brustgurt, der die Atmung misst. Das System wurde für Apnoe-Patienten entwickelt und zielt auf die Erkennung der Schluckereignisse durch das Erkennen von Apnoen, die aus dem Atmungssignal extrahiert werden¹⁰².

- Ein Schluckererkennungsalgorithmus basierend auf Drucksensoren, die in einem geformten Mundstück integriert sind. Hierbei messen die Sensoren in Echtzeit den ausgeübten Druck während des Schluckvorgangs im Mundbereich, woraufhin ein implementierter Algorithmus die Schluckereignisse von anderen Ereignissen automatisch unterscheidet und erkennt¹⁰³.

1.6 Zusammenhang zwischen Schlucken, Schlaf und OSA

Aus den Ergebnissen mehrerer Studien kann festgestellt werden, dass die spontanen Schluckereignisse während des Schlafes viel seltener als während des Wachzustandes auftreten⁷²⁻⁷⁸. Außerdem wurde gezeigt, dass die OSA-Patienten häufiger im Schlaf schlucken als gesunde Probanden ($5,4 \pm 3,1$ SS-Ereignisse pro Stunde⁷⁷ vs. $2,4 \pm 1,0$ SS-Ereignisse pro Stunde⁷⁶). Aus diesem Grund wird vermutet, dass die Schluckfunktion bei OSA-Patienten gestört sein könnte^{77, 104}. Im Allgemeinen hängt die Schluckfrequenz bei OSA-Patienten von zwei Hauptfaktoren während des Schlafes ab. Sie hängt zum einen vom Schweregrad der Apnoen und zum anderen von der Schlafarchitektur (Verteilung der Schlafstadien) ab. So zeigt beispielsweise eine Studie von Yagi et al. eine durchschnittliche SS-Frequenz von 3,1 Ereignisse/h bei leichter und 8,4 Ereignisse/h bei schwerer OSA¹⁰⁵, während eine andere von Sato und Nakashima eine Frequenz in Bezug auf das Schlafstadium von 6,2 Ereignisse/h in Schlafstadium N1, 6,0 in N2, 3,9 in N3 und 0 in N4 zeigt⁷⁷, wobei nach den neuen AASM-Regeln N3 und N4 zu N3 zusammengefasst wurden. Demnach treten die SS-Ereignisse umso häufiger auf, je schwerer die Apnoe ist, unter anderem aufgrund häufig auftretender atmungsabhängiger Arousals, und umso seltener, je tiefer die Schlafphase ist, unter anderem aufgrund nachlässiger Tonicierung der oberen Atemwegsmuskulatur. Durch Studien wurde außerdem festgestellt, dass das Schlucken in der Regel während der normalen Phasen der Atmung bzw. der Hyperventilationsphasen und nicht während der Apnoephasen auftritt^{77, 78}. Elektrisch ausgelöste Schluckreflexe könnten, je nachdem wo sie getriggert werden, die Apnoephasen minimieren oder die Dauer der Hyperventilationsphasen so verlängern, dass sich die Apnoe-Symptome insgesamt verbessern.

Das Auslösen des Schluckreflexes während des Schlafes mittels elektrischer Stimulation wurde bis heute nicht ausreichend erforscht. In diesem Zusammenhang wurde in einer einzigen Studie ohne detaillierte Angaben berichtet, dass das Schlucken während des Wachzustandes leichter als während des Schlafes mit elektrischer Stimulation ausgelöst werden kann¹⁹. In einigen anderen Studien hingegen wurden Schluckreflexe durch Flüssigkeitsinfusionen während des Schlafes ausgelöst^{9, 10, 106, 107}. Teramoto et al. stimulierten in einer dieser Studien OSA-Patienten mit 0,4 ml bis 2 ml Wasserinfusionen, die in den Superpharynx verabreicht wurden¹⁰⁶. Dabei

wurde festgestellt, dass die OSA-Patienten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe ein größeres Volumen an flüssigem Bolus benötigen, um das Schlucken einzuleiten. Auch die Latenzzeit zwischen dem Beginn der Infusion und dem Einsetzen des Schluckreflexes war signifikant länger als bei der gesunden Gruppe. Diese Erkenntnisse unterstützen die Hypothese, dass die Schluckfunktion bei OSA-Patienten beeinträchtigt sein könnte. In einer weiteren klinischen Studie von Jobin et al. an 15 OSA-Patienten und 9 gesunde Probanden wurde außerdem gezeigt, dass es bei OSA-Patienten zu Veränderungen in den pharyngealen Schluckantworten und der Atem-Schluck-Wechselwirkung kommt. Sie stellten beispielsweise fest, dass nach der Verabreichung von oropharyngealen Flüssigkeitsinfusionen die Schluckantworten etwas früher in der Expirationsphase bei den OSA-Patienten auftraten als bei den gesunden Probanden, wobei der Unterschied in den prozentualen Werten der Atemzyklusdauer zwischen den Gruppen eine statistische Signifikanz für die Schluckereignisse erreichte, die im selben Atemzug auftraten. Sie berichteten auch, dass je schwerer das Ausmaß der sensorischen Beeinträchtigung der oberen Atemwege bei OSA-Patienten ist, desto weniger ausgeprägt ist die Verlängerung des Atemzyklus nach einer Schluckantwort. Ausgehend von diesen Ergebnissen schlussfolgerten sie, dass die festgestellten Veränderungen Auswirkungen auf die Aufrechterhaltung der Durchgängigkeit der oberen Atemwege haben können⁹.

In Anbetracht dieser Studienergebnisse und der Tatsache, dass während des Schluckvorgangs mehrere Muskeln der oberen Atemwege beteiligt sind und diese bei OSA-Patienten während des Schlafes erschlaffen und die Atemwege somit blockieren, könnten gezielte elektrisch ausgelöste Schluckreflexe die erschlafften Muskeln wieder tonisieren und somit die Apnoen zum Teil oder ganz verhindern. Die Voraussetzung hierfür ist eine korrekte Weiterleitung der Signale von der Afferenz über die zentrale Verschaltung bis hin zur Efferenz.

1.7 Aufgabenstellung und Zielsetzung

Die vorliegende Arbeit konzentriert sich auf die Durchführbarkeit und die Wirksamkeit der eingesetzten Methode (Stimulation der Rachenschleimhaut mit Hilfe eines Ösophaguskatheters) zur Einleitung von Schluckreflexen während des Schlafes bei OSA-Patienten. Während diese Ziele in einer primären klinischen Studie verfolgt werden sollen, sollen in einer sekundären Studie die Schluckmuster der verschiedenen Schlucktypen bei gesunden Probanden untersucht werden. Die sekundäre Studie soll letztendlich dazu beitragen, die Schluckreflexe in den aufgezeichneten Signalen der primären Studie besser zu identifizieren. Zusätzlich sollen automatisierte Erkennungs- und Analysealgorithmen entwickelt werden, die bei der Bewertung beider Studien eingesetzt werden können. Diese sollten vor allem Schluckereignisse erkennen, bestimmte Parameter aus den aufgezeichneten Daten extrahieren und komplexe Zusammenhänge bewerten können.

Zur Realisierung der erwähnten Aufgaben sollen im Allgemeinen folgende Arbeitsschritte verfolgt werden:

1. Geeignete Studienpatienten akquirieren
2. Planung, technischer Aufbau und Durchführung der Studien
3. Anfallende aufgezeichnete Studiendaten exportieren und verwalten
4. Informationsgehalt aus den Daten extrahieren und analysieren, unter anderem auch mit Hilfe von Algorithmen
5. Entwicklung eines Algorithmus zur automatischen Erkennung von Schluckereignissen
6. Bewertung der Studien, der analysierten Daten und der eingesetzten Methoden

Die Ziele und Hypothesen beider Studien sowie die Ziele der zu entwickelnden Analyse- und Erkennungsalgorithmen lassen sich im Einzelnen wie folgt formulieren:

Ziele der primären Studie (OSA-Patienten im Wach- und Schlafzustand):

- Bestimmung der Effektivität der eingesetzten Stimulationen beim Auslösen des Schluckreflexes.
- Ermittlung des Einflusses der Stimulationen und die dadurch ausgelösten Schluckreflexe auf die Schlafarchitektur und das Auftreten von Arousals.
- Ermittlung des Einflusses der Schluckreflexe auf die Anzahl der Apnoen pro Stunde bzw. auf den AHI-Wert sowie auf die Dauer der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen.
- Ermittlung des Einflusses von Schlaf und Schlafstadien auf das Einleiten des Schluckreflexes, auf die Latenzzeit sowie auf das Auftreten von spontanen Schluckereignissen,

wobei die Latenzzeit als die Zeit zwischen dem Beginn des Stimulus und dem Beginn der ersten peristaltischen Druckwelle des Schluckreflexes definiert ist und in der vorliegenden Arbeit als LZ1 bezeichnet wird.

- Bewertung des Musters und des Auftretens von spontanen und ausgelösten Schluckerereignissen innerhalb der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen.

Haupt- bzw. Nullhypothesen der primären Studie:

1. Der Schluckreflex kann bei OSA-Patienten durch elektrische Stimulation im Schlaf ausgelöst werden.
2. Das Auslösen des Schluckreflexes während eines Apnoeereignisses wird die Apnoe-Symptome verbessern und/oder das Ereignis beenden.
3. Die ausgelösten Schluckreflexe reduzieren die beobachtete Gesamtanzahl der Apnoen pro Stunde signifikant, ohne dabei die Anzahl der Arousals signifikant zu erhöhen.
4. Die Stimulationen der Schleimhaut sowie die ausgelösten Schluckreflexe haben keinen negativen Einfluss auf die Schlafarchitektur von OSA-Patienten.

Ziele der sekundären Studie (gesunde Probanden im Wachzustand):

- Ermittlung der morphologischen Unterschiede zwischen den Schlucktypen basierend auf den Parametern der peristaltischen Druckwellen in den aufgezeichneten Drucksignalen. Hierfür sollen Hemmungen, Amplituden und Weiten der Druckwellen sowie Transportgeschwindigkeit und Gesamtdauer des Schluckvorgangs bei jedem Schlucktyp bewertet und mit den anderen Typen verglichen werden. Zusätzlich soll der Einfluss der Schluckfrequenz auf das Schluckmuster durch die Einhaltung von festgelegten Zeitintervallen zwischen den einzelnen Schluckereignissen untersucht werden.
- Berechnung von RMS, Dauer und Latenzzeit der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität, wobei die Latenzzeit als die Zeit zwischen dem Einsetzen der schluckbezogenen sEMG-Aktivität und dem Beginn der ersten peristaltischen Druckwelle des Schluckreflexes definiert ist und in der vorliegenden Arbeit als LZ2 bezeichnet wird.
- Grenzwerte der untersuchten Parameter des Schluckmusters bestimmen und bei der Entwicklung des Schluckererkennungsalgorithmus berücksichtigen.

Haupt- bzw. Nullhypothesen der sekundären Studie:

1. Die Schluckmuster weisen in den Druckwellen und dem aktivierten submentalen sEMG keine Unterschiede zwischen den Schlucktypen auf.
2. Die Schluckfrequenz hat keinen Einfluss auf das Schluckmuster.

Ziele für die Entwicklung von Analyse- und Erkennungsalgorithmen:

- Entwicklung und Bewertung eines Schluckerkennungsalgorithmus basierend auf drei ösophagealen Drucksignalen und dem sEMG-Signal, die während eines Schluckvorgangs entstehen.
- Entwicklung von Analysealgorithmen zur Extrahierung von Stimulationszeitpunkten, Ereignisgebundenen Epochen und Schlafstadien aus den aufgezeichneten Daten.
- Entwicklung eines Algorithmus zur Positionsbestimmung von Stimulationen und Schluckereignissen innerhalb der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen, um anschließend die zeitliche Länge der Phasen zu berechnen und diese mit Phasen ohne Schluckereignisse zu vergleichen.

2 MATERIAL UND METHODEN

2.1 Design der Studien

Beide Studien wurden unabhängig voneinander durchgeführt. In der sekundären Studie wurden gesunde Probanden untersucht, während in der primären Studie OSA-Patienten untersucht wurden. Bei der primären Studie handelt es sich um eine erstmals am Menschen „first-in-human“ durchgeführte Studie, die als eine offene „open-label“, prospektive und monozentrische Beobachtungsstudie zur Grundlagenforschung gekennzeichnet ist. Hierbei standen die klinische Machbarkeit und die potenzielle klinische Wirksamkeit des untersuchten therapeutischen Ansatzes im Fokus. Die sekundäre Studie wurde als Querschnittsstudie zur Feststellung von morphologischen Unterschieden zwischen den Schlucktypen basierend auf den Parametern der peristaltischen Druckwellen designt und durchgeführt. Da das Schluckmuster stark von der Schluckfrequenz abhängt, wurden Zeitintervalle zwischen den Schluckereignissen definiert und während der Durchführung eingehalten. Die gewonnenen Erkenntnisse aus der sekundären Studie haben unter anderem dazu beigetragen, unterschiedliche Schluckereignisse in der primären Studie zu identifizieren und ein Algorithmus zur automatischen Schluckmustererkennung zu implementieren.

2.1.1 Probandenkollektiv

Insgesamt nahmen 8 Patienten mit schwerer OSA an der primären Studie und 8 gesunde Probanden an der sekundären Studie teil (siehe Tab. 2.1 für weitere Details). Die Probanden haben sich im Schlaflabor der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Medizinischen Fakultät Mannheim vorgestellt und wurden entsprechend den Einschlusskriterien in den Studien aufgenommen. Die Durchführung beider Studien fand zwischen Januar 2015 und August 2017 statt.

Alle Probanden wurden über Risiken und Inhalte der Studien aufgeklärt und anschließend eine Einverständniserklärung unterschrieben. Die Rekrutierung der OSA-Patienten fand im Vorfeld der Studie durch die Einsichtnahme von maximal zwei Jahre alten Polygrafien und Akten der Patienten statt, während gesunde Probanden durch Ausschreibungen und Werbeplakate rekrutiert wurden.

Tab. 2.1: Demografische Merkmale der Probanden

	OSA-Patienten	Gesunde Probanden
Gesamtzahl (N)	8	8
Geschlecht (Männer: Frauen)	7: 1	7: 1
Alter (Jahre)	48,6 ± 10,0	25,6 ± 6,5
BMI (kg/m ²)	29,1 ± 4,1	22,4 ± 1,9
AHI (Ereignisse/h)	53,1 ± 6,5	—

Die Zahlen ab der dritten Zeile sind als Mittelwerte ± SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: BMI = Body-Mass Index; AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index; N = Größe der Grundgesamtheit.

2.1.2 Ethische Grundlagen und Datenschutz

Die Zustimmung der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät Mannheim der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg zur Durchführung der Studien wurde am 16. Dezember 2014 erteilt (Zulassungsnummer: 2014-425M-MA). Alle Verfahren folgten den ethischen Grundsätzen für die medizinische Forschung mit menschlichen Probanden und entsprachen den geltenden Richtlinien des Good Clinical Practice (GCP), die im Einklang mit den Prinzipien der World Medical Association (WMA) „Declaration of Helsinki“ stehen.

2.1.3 Ein- und Ausschlusskriterien

Einschlusskriterien

Während die Teilnehmer an der sekundären Studie gesund sein mussten, mussten die Teilnehmer an der primären Studie eine frühere Diagnose einer schweren OSA (AHI ≥ 30/h) aufweisen. Darüber hinaus galten folgende Einschlusskriterien für beide Teilnehmergruppen:

- Alter ≥ 18 Jahre und ≤ 75 Jahre
- Der anatomische, physiologische und mentale Zustand des Probanden erfüllt die Voraussetzungen für die Teilnahme an klinischen Studien
- Unterzeichnete und datierte Einverständniserklärung vor Beginn jeder Studie
- Hohe Motivation mit realistischen Erwartungen hinsichtlich der Studienergebnisse

Ausschlusskriterien

- Fehlende Konformität mit jeglichem Einschlusskriterium
- Schwangere und stillende Frauen
- Andere klinische Erkrankungen, die zu Schlafveränderungen führen könnten, z. B.: COPD, andere Lungenerkrankungen, Herzinsuffizienz, andere Herzerkrankungen,

Cheyne-Stokes-Atmung, Schilddrüsenerkrankungen, psychiatrische Störungen, Alkoholismus oder Drogenmissbrauch, Verwendung von schlaffördernden Medikamenten, Epilepsie, Fettleibigkeit, Hypoventilationssyndrom, Schlaflosigkeit, Narkolepsie, Nachtangst, Parasomnie, Nykturie, rhythmische Bewegungsstörung (RMD), periodische Gliedmaßenbewegungsstörung (PLMS) oder andere neurologische Erkrankungen

- Infektion der oberen Atemwege oder verstopfte Nase
- Vorgeschichte einer Dysphagie oder andere Schluckstörungen sowie Laryngospasmus oder Krebs im Kopf- oder Hals-Bereich
- Raucher in den letzten 2 Jahren
- Tracheotomie, UPPP oder andere chirurgische Eingriffe für Schlafapnoe mit Ausnahme von Operationen an der Nase, Tonsillektomien und/oder Adenoidektomien
- Anwendung von Propranolol, Sulpirid, Carbamazepin, Dextromethorphan, Schlafmitteln oder anderen derzeitigen Medikamenten, die bekannt dafür sind Auswirkungen auf Schlaf, Schlucken, oder auf Atmung zu haben
- Nase, Mund oder Kopfverletzungen, die eine Kontraindikation für die Nasen-Rachen-Intubation darstellen könnten
- Blutungsstörungen, Gerinnungsprobleme oder die Verwendung von Antikoagulantia
- Bekannte Allergie oder Intoleranz gegenüber Materialien, die in den Studien verwendet werden
- Derzeitige Teilnahme an einer Arzneimittel-/Medizinproduktstudie, die die Studienergebnisse beeinflussen könnte
- Alles, was den Patienten einem erhöhten Risiko aussetzt

2.1.4 Eingesetzte Apparate und Software-Anwendungen

Für den Aufbau der Experimente und die Analyse der Daten wurden folgende Apparate und Anwendungen eingesetzt:

- Ein Ösophaguskatheter (Unisensor AG, Attikon, Schweiz), der mit drei Drucksensoren und zehn bipolaren Elektrodenringen bestückt ist (Abb. 2.1). Der Katheter hat einen Außendurchmesser von 2 mm und eine Gesamtlänge von 135 cm, wobei jeder Drucksensor 6 cm in der Längsrichtung zum nächstgelgenen Sensor angeordnet ist. Die Elektroden sind in regelmäßigen Abständen auf einer Länge von 8 cm angeordnet, wobei jede Elektrode 1 mm breit ist.
- Ein Druckkalibrator sowie ein Druckverstärker (ISOPRE, Standard Instruments GmbH, Karlsruhe, Deutschland), an den die Drucksensoren des Katheters angeschlossen sind.

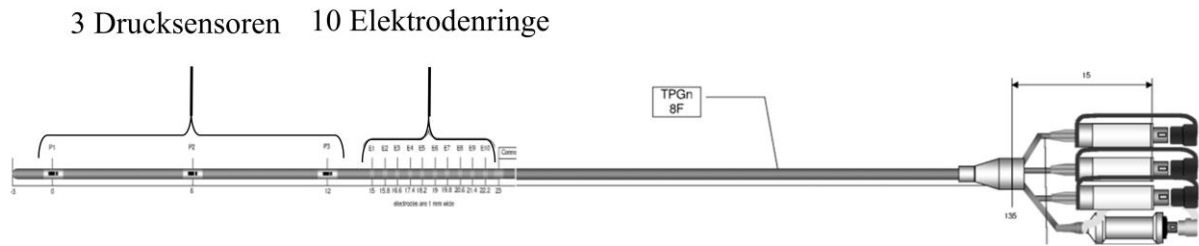


Abb. 2.1: Konstruktion des Ösophaguskatheters

- Ein Stimulationsgerät (Nicolet Viking Quest, CareFusion, Middleton, Wisconsin, USA), mit dem alle zehn Elektroden des Katheters verbunden sind.
- Ein Schaltkasten, der das Auswählen des gewünschten Elektrodenpaares ermöglicht.
- Eine Infrarotkamera, die nachts zur Aufzeichnung von Videodaten verwendet wurde. Die Kamera wurde in Richtung des Oberkörpers positioniert, um insbesondere Kehlkopfbewegungen während des Schluckens aufzuzeichnen.
- Ein PSG-Aufzeichnungssystem (Grael 4k, Compumedics, Victoria, Australien), mit dem alle Biosignale des Probanden verbunden sind. Das System bietet zum Anzeigen der Signale eine Software-Anwendung (ProFusion PSG3 Lite, Compumedics Software), die lokal und von einem Kontrollraum bedient werden kann. Diese wiederum bietet die Möglichkeit, die Daten in verschiedenen Formaten zu exportieren.
- Ein PowerLab-Aufzeichnungssystem (PowerLab 16/35, ADInstruments, Sydney, Australien), das parallel zum PSG-System bestimmte Biosignale aufzeichnet und in der LabChart-Anwendung (Version 7.3.8, ADInstruments, Sydney, Australien) anzeigt. Ein in LabChart entwickelter Algorithmus ermöglicht dabei eine manuelle und automatische Triggerung von Stimulationen in Abhängigkeit von einem festgelegten Zustand eines Ösophagus-Drucksignals. Wie bei der Profusion-Anwendung bietet die LabChart-Anwendung verschiedene Exportformate sowie zahlreiche Funktionen, die zur Analyse-zwecken verwendet werden können.
- Tools zur Analyse und Auswertung der Daten, wie z. B. die MATLAB-Software, die besonders bei der Entwicklung von Algorithmen eingesetzt wurde (Version: R2016b, MathWorks, Natick, MA, USA), Microsoft Office, insbesondere EXCEL (Version: 2016, Microsoft Corporation, Redmond, WA, USA) und die SPSS-Software (Version: 24.0, SPSS Inc., Armonk, NY, USA), die für die statistische Analyse eingesetzt wurde.

2.1.5 Technischer Aufbau und Verkabelung der Probanden

Zu Beginn beider Studien erhielten die Probanden einen transnasalen in die Speiseröhre eingeführten Katheter. Die Prozedur erfolgte invasiv unter Verwendung von Lokalanästhesie (Gelicain® Gleitgel, Actavis, München, Deutschland) durch einen erfahrenen zuständigen Arzt. Die genaue Platzierung des Katheters wurde anschließend visuell anhand eines Endoskops überprüft (siehe Abb. 2.2 (A)). Hierbei wurde darauf geachtet, dass die Elektrodenringe entlang des Pharynx bzw. oberhalb des oÖS angeordnet sind. Die Drucksignale bzw. Drucksensoren Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3 befanden sich dabei 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS (Abb. 2.2 (B)).

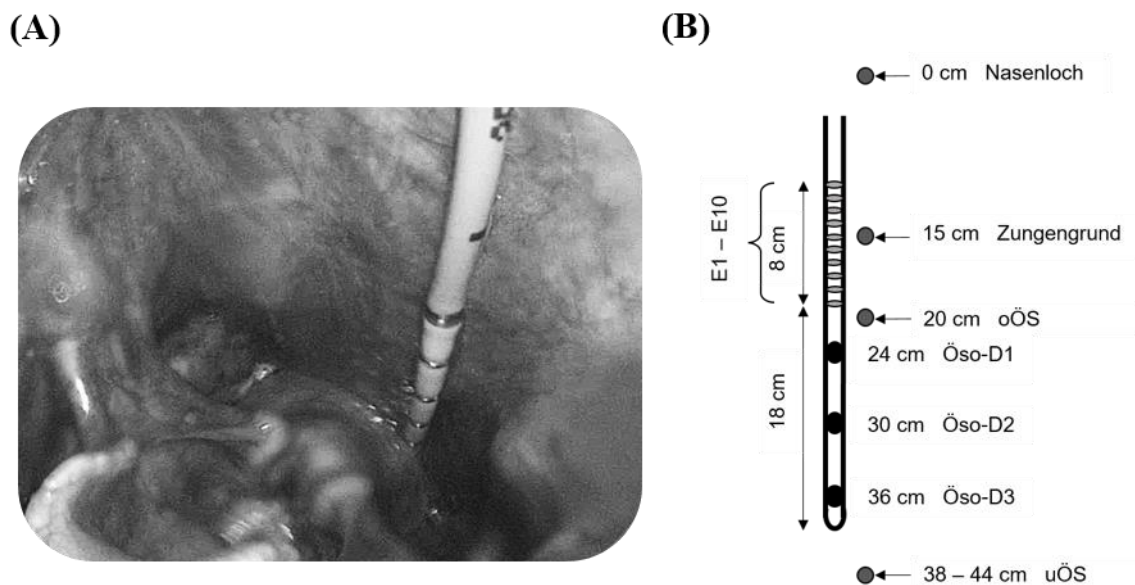


Abb. 2.2: Endoskopie-Bild und schematische Darstellung von dem positionierten Katheter

A: Endoskopie des Rachens mit vier sichtbaren oberen Elektroden. **B:** schematische Darstellung des Katheters zwischen dem Nasenloch und dem uÖS.

Definition der Abkürzungen: oÖS = oberer Ösophagussphinkter; uÖS = unterer Ösophagussphinkter; Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3 = Ösophagus-Drucksensor 1, 2 und 3; E1–E10 = Elektrodenringe 1–10.

Primäre Studie

Die Gruppe der OSA-Patienten wurde für eine PSG-Untersuchung von einem medizinisch-technischen Assistenten verkabelt. Neben dem Katheter umfasste die Verkabelung Elektroden und Sensoren zur Messung von EEG, submentalem sEMG, EKG, EOG, Atemfluss, thorakalen und abdominalen Atemexkursionen, Beinbewegungen, Körperlage und Sauerstoffgehalt des Blutes (Abb. 2.3). Weitere Details zu den Messungen der Biosignale befinden sich in Kapitel 1.4. Die verwendeten Kabel wurden so befestigt, dass die Probanden die Körperlage ohne Probleme während des Schlafes wechseln können.

Die Abbildung 2.4 stellt den technischen Aufbau der primären Studie dar. Jeder Proband wurde mit einem Katheter verkabelt, der an einen Druckverstärker und ein Stimulationsgerät angeschlossen wurde. Zur Auswahl eines Elektrodenpaares wurde ein angefertigter Schaltkasten zusätzlich mit dem Stimulationsgerät verbunden. Alle Biosignale sowie das Videosignal wurden anschließend an das PSG- und das PowerLab-Aufzeichnungssystem angeschlossen, die wiederum mit den Überwachungsmonitoren verbunden waren. Nach der Verkabelung erfolgte eine Überprüfung der Signale über einen lokalen editierfähigen Überwachungsmonitor.

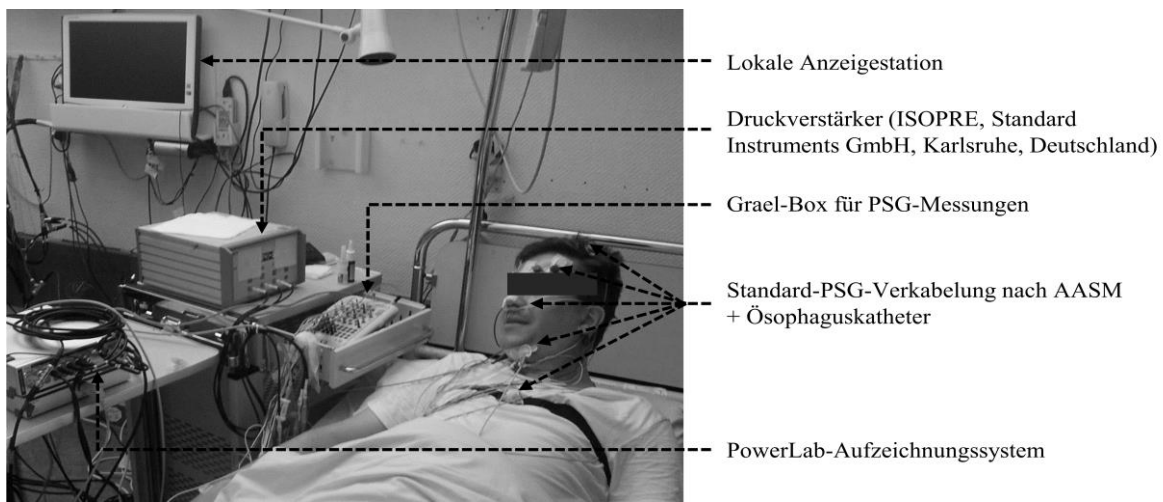


Abb. 2.3: Verkabelung eines OSA-Studienprobanden

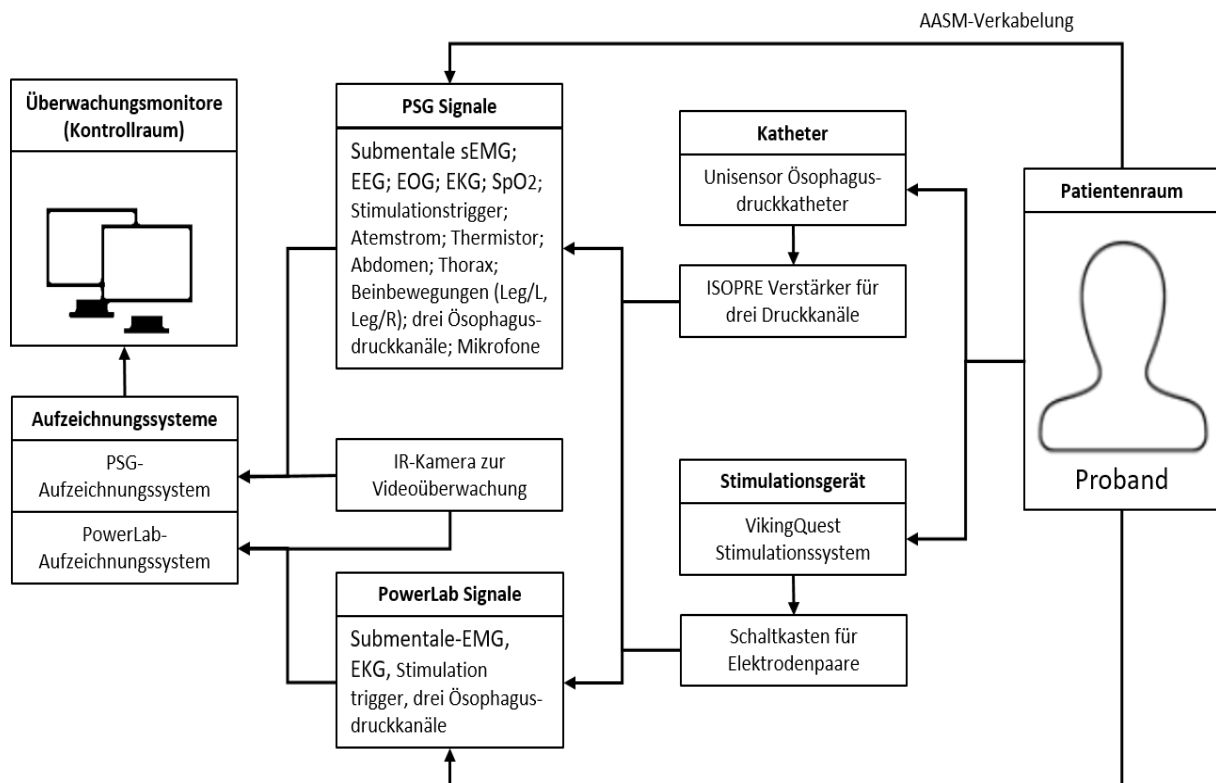


Abb. 2.4: Technischer Aufbau der primären Studie

Sekundäre Studie

Die Gruppe der gesunden Probanden wurde für die Messungen von EKG, Atemfluss, submentalem sEMG und Ösophagusdruck vor Beginn der Untersuchungen verkabelt. Die für die Messungen erforderlichen Ableitungen und deren Platzierung am Körper sind anhand eines verkabelten Studienprobanden in der Abbildung 2.5 präsentiert. Im Gegensatz zum Aufbau der primären Studie werden bei der sekundären Studie nicht alle Biosignale gemessen, keine Videoaufnahmen gemacht und nur das PowerLab-Aufzeichnungssystem verwendet (Abb. 2.6).

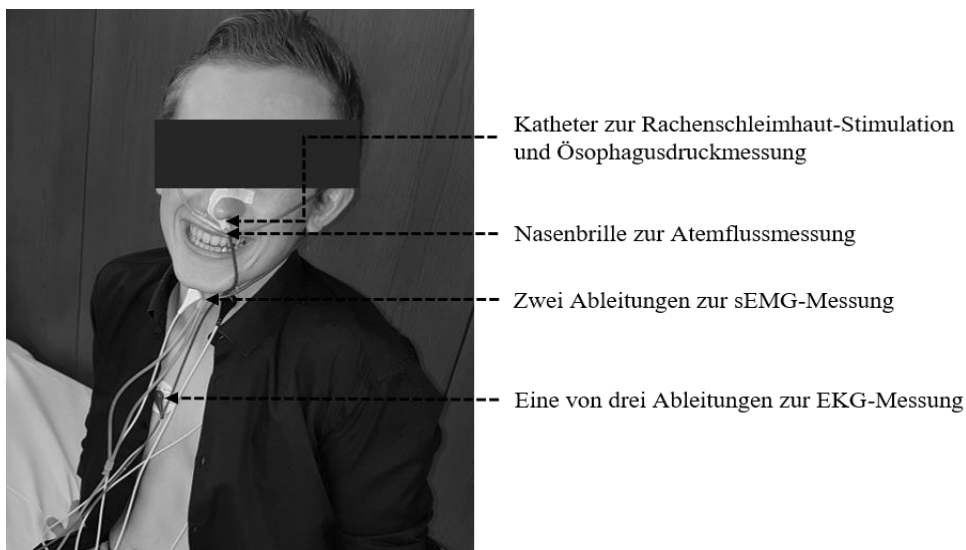


Abb. 2.5: Verkabelung eines gesunden Studienprobanden

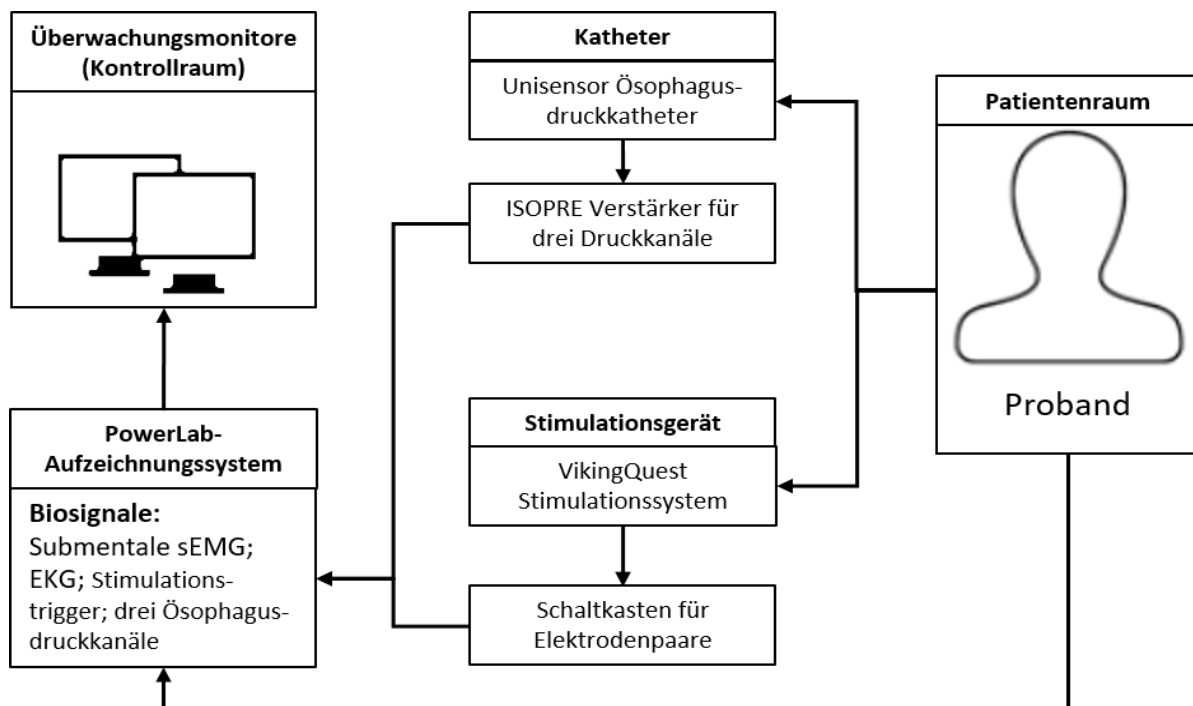


Abb. 2.6: Technischer Aufbau der sekundären Studie

2.1.6 Datenaufzeichnung (PSG- und PowerLab-System)

Sämtliche Biosignale wurden mit den Systemen PowerLab und PSG aufgenommen. Zu Beginn jeder Messung wurden die Signale zuerst technisch und anschließend biologisch kalibriert. Bei der biologischen Kalibrierung mussten die Probanden auf Befehle des medizinischen Assistenten verschiedene Körperteile bewegen, bis alle Signale fehlerfrei angezeigt wurden. Die Aufzeichnung begann bei den OSA-Patienten, sobald sie sich zum Schlafen hingelegt haben. In der Regel wurde zwischen 22:00 und 6:00 Uhr morgens oder bis zum endgültigen Aufwachen des Probanden aufgezeichnet. Bei den gesunden Probanden erfolgte die Aufzeichnung hingegen im Wachzustand am Nachmittag und dauerte etwa 1,5 bis 2,5 Stunden. Die Qualität der Signale wurde während der Aufnahmen überwacht, während die Elektroden im Falle eines Signalverlusts oder einer Qualitätsverschlechterung erneut aufgesetzt oder ausgetauscht wurden.

Während das PSG-System zur Aufzeichnung der Daten der OSA-Probanden eingesetzt wurde, wurde das PowerLab-System zum einen bei der gesunden Gruppe und zum anderen parallel zum PSG-System bei der OSA-Gruppe verwendet. Die parallele Aufzeichnung wurde benötigt, um wichtige Signale wie Ösophagusdruck, sEMG, EKG und Stimulationstrigger abzusichern. Das PowerLab-System ermöglichte auch die Verwendung verschiedener Funktionen und Algorithmen, wie z. B. der implementierte Algorithmus zur Triggerung von Stimulationen, der bei beiden Studien zum Einsatz kam. Die eingesetzten Elektrodenpaare und Stimulationsintensitäten sowie die aufgetretenen Schluckreflexe wurden während der gesamten Untersuchung durch Notizen in den Aufzeichnungssystemen markiert. Nach Abschluss der Aufzeichnungen erfolgte die Auswertung der Daten der OSA-Probanden gemäß den AASM-Regeln, wobei Apnoe-Typen, Arousals, Körperlagen und Schlafstadien durch einen medizinischen Assistenten manuell identifiziert wurden. Bei der Gruppe der gesunden Probanden wurde diese Auswertung nicht benötigt, da das Experiment im Wachzustand erfolgte.

Abschließend wurden dann folgende Ausgabedaten exportiert:

- Ein langer ausführlicher sowie ein kurzer kompakter Hypnogramm-Bericht, aus dem alle erfassten Ereignisse der Nacht hervorgehen (siehe Abb. 1.2 in Kapitel 1.4).
- Eine XML-Datei, aus der Schlafstadien und Arousals sowie andere Ereignisse in numerischer Form extrahiert werden können.
- Eine EDF-Datei (European Data Format), die zur Visualisierung und Weiterverarbeitung der Signale mit unterschiedlichen Anwendungen genutzt werden kann. Dieses Format eignet sich besonders für die Verarbeitung der Signale unter der MATLAB-Anwendung.

- Eine LabChart-Datei, die alle Signale des PowerLab-Systems in der LabChart-Software widerherstellt, sowie ein Ordner mit PSG-Dateien, der mit der ProFusion-Software geöffnet werden kann. Beide Softwareanwendungen dienen zur Visualisierung und Verarbeitung der aufgezeichneten Daten.

2.1.7 Durchführungsprotokolle

Bevor in beiden Studien die elektrischen Stimulationen eingesetzt wurden, wurden die Impedanzen der Elektrodenpaare gemessen und während der Durchführung überwacht. Eine Impedanz von $< 30 \text{ k}\Omega$ garantierte dabei einen zufriedenstellenden Kontakt mit der Schleimhaut. Außerdem wurde eine Eingewöhnungszeit an den Katheter von mindestens 10 min ohne Stimulationen für jeden Probanden eingeräumt. Die elektrischen Stimulationen umfassten zweiphasige Konstantstromimpulse mit einer Dauer von 0,2 ms, die bei einer Frequenz von 30 Hz in 3-Sekunden-Bursts bzw. Impulsfolgen und bei einer Stromstärke zwischen 1 mA und 10 mA auftraten. Die Abgabe der Stimulationen wurde dabei mittels der LabChart-Software koordiniert.

Primäre Studie

Das Experiment wurde an drei aufeinanderfolgenden PSG-Nächten für jeden Probanden durchgeführt. Die erste Nacht war eine Kontrollnacht (KN), in der die Probanden mit dem eingeführten Katheter schliefen, ohne dabei stimuliert zu werden. Die darauffolgenden Nächte wurden in eine regelmäßige Stimulationsnacht (SN1) und eine ereignisspezifische Stimulationsnacht (SN2) unterteilt. Die Stimulation wurde regelmäßig jede Minute während der SN1 und unregelmäßig basierend auf den Schlafereigenschaften des Probanden während der SN2 abgegeben. Die Teilnehmer wurden um 19:00 Uhr für die PSG-Untersuchung verkabelt und erhielten kurz danach den Katheter in die Speiseröhre eingeführt. Anschließend wurde die Impedanz der Elektrodenpaare gemessen und eine Test-Schluckserie eingeleitet, um die aufgezeichneten Signale zu überprüfen. Die Schwellenwerte der Stimulationsintensität wurden dann für jedes Elektrodenpaar beim Auslösen der Schluckreflexe und zur Bestimmung der Empfindlichkeits- und der Unbehaglichkeitsgrenze kurz vor dem Einschlafen in Rückenlage ermittelt. Für die gesamte Dauer dieser Prozedur wurden die Probanden gebeten, nicht zu sprechen und jede Schluckantwort mit einem Handzeichen zu bestätigen. Nach Abschluss der Wachsitzen wurden die Probanden gebeten, sich nach dem Ausschalten des Lichtes hinzulegen und zu schlafen. Aus einem Kontrollraum erfolgte über die gesamte Schlafdauer die Überwachung der Aufzeichnungen sowie das Triggern der Stimulationen in Echtzeit.

Die folgenden Abschnitte beschreiben detailliert die durchgeführten Studienprotokolle.

Ermittlung der Schwellenwerte im Wachzustand

Ein modifiziertes Staircase-Verfahren (2 Stufen nach unten, 1 Stufe nach oben) wurde verwendet, um die Schwellenwerte der Rachenschleimhaut-Stimulation durch die Abgabe einzelner Impulse in einem Zeitintervall von 5 bis 7 Sekunden zu bestimmen. Das Intensitätsniveau wurde ausgehend von 1 mA in 1 mA-Schritten erhöht, bis der Proband schluckte. Anschließend wurde der Strom um 1 mA verringert, bis keine Reaktion mehr beobachtet wurde. Zu diesem Zeitpunkt wurde die Intensität wieder um 0,5 mA erhöht, bis der Proband erneut schluckte. Dieser Vorgang wurde wiederholt, bis drei Umkehrpunkte erreicht wurden. Von diesem Punkt an, wurde das Intensitätslevel in 1 mA-Schritten erhöht, bis die Unbehaglichkeitsschwelle oder das maximale Intensitätsniveau von 10 mA erreicht wurde (Abb. 2.7).

Diese Prozedur wurde für jedes Elektrodenpaar in jeder Studiennacht durchgeführt. Schließlich wurde das stimulierende Elektrodenpaar mit der höchsten Schluckantwortquote und dem niedrigsten dafür benötigten Intensitätsniveau für die Über-Nacht-Stimulation eingesetzt.

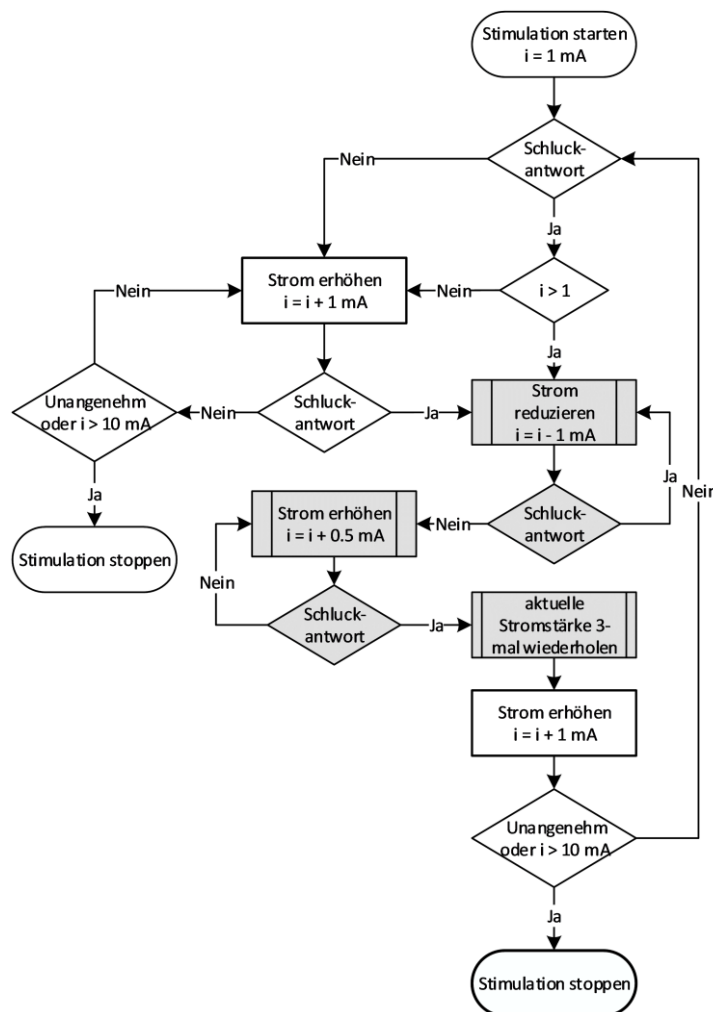


Abb. 2.7: Ablaufdiagramm zur Bestimmung der Schwellenwerte im Wachzustand

Die grauen Kästchen im Diagramm beschreiben den Kernprozess, der bei einem erfolgreich ausgelösten Schluckreflex wiederholt werden sollte.

KN-Protokoll

Nachdem die Schwellenwerte bestimmt wurden, wurden die Probanden gebeten, mit dem eingeführten Katheter und der PSG-Instrumentation ohne den Einsatz von Stimulationen zu schlafen. In dieser Nacht sollten sich die Patienten an dem Katheter, dem Schlaflabor und den Elektroden gewöhnen, um mögliche negative Effekte auf die Schlafarchitektur in den darauffolgenden Nächten zu vermeiden. Sämtliche Messungen und Ergebnisse von dieser Nacht sollten letztendlich mit den darauffolgenden Stimulationsnächten verglichen werden, um Erkenntnisse über die Wirkung der Stimulationen und der Schluckreflexe aufzuzeigen.

SN1-Protokoll (regelmäßige Stimulation)

Eine Stimulationsfolge bestehend aus 2 bis 8 Bursts wurde 90 s nach dem zuletzt identifizierten Schluckereignis oder 60 s nach der zuletzt abgegebenen Stimulationsfolge, wenn kein Schluckreflex ausgelöst wurde, abgegeben. Hierbei wurde mit einer Stimulationsintensität begonnen, die 30 % der jeweiligen Unbehaglichkeitsschwelle entsprach. Mit diesen Parametern wurden die Stimulationen erst dann abgegeben, wenn der Proband das Schlafstadium N2 erreichte und mindestens fünf Minuten darin verbrachte. Wenn ein Proband länger als 5 min durch ein Arousal geweckt wurde, wurde ebenfalls abgewartet, bis er das Schlafstadium N2 für mindestens 5 min erneut erreichte. Falls die Arousal-Dauer < 5 min war, wurden die Stimulationen 2 min nach dem Erreichen des Schlafstadiums N2 abgegeben. Dieser Vorgang wurde während der gesamten Nacht wiederholt, um alle Schlafphasen abzudecken.

Die anfängliche Stimulationsintensität betrug 1 mA und wurde jedes Mal um 0,5 mA erhöht, wenn zwei Stimulationsbursts keinen Schluckreflex ausgelöst haben. Sobald ein Schluckreflex ausgelöst wurde, wurde die aktive Intensitätsstufe beibehalten. Immer wenn sich das Schlafstadium des Probanden veränderte, wurde die Stimulationsintensität so angepasst, dass sie 70 % der Intensität entsprach, die zuvor den Schluckreflex im selben Stadium hervorrief.

SN2-Protokoll (ereignisspezifische Stimulation)

In dieser Nacht wurde die Stimulation in Form eines einzelnen Bursts oder als eine Folge bestehend aus 2 bis 8 Bursts abgegeben. Anfänglich war die Stimulationsabgabe zufällig über die Hyperventilations- und Apnoephasen verteilt. Anschließend wurden die Abschnitte stimuliert, die nach Beobachtungen das höchste Vorkommen von ausgelösten Schluckreflexen zeigten. Der weitere Verlauf des Protokolls wurde wie bei der SN1 fortgesetzt.

Sekundäre Studie

Während die Probanden auf dem Rücken lagen, wurde das Experiment in vier Schritten durchgeführt.

Im ersten Schritt wurden die Stimulationsschwellenwerte für das Auslösen des Schluckreflexes bei den Elektrodenpaaren E5-E6, E7-E8 und E9-E10, die sich 3 cm, 5 cm und 7 cm über dem oÖS befanden, ermittelt. Diese drei Paare erwiesen sich im Vorfeld der Studie als besonders effektiv bei der Auslösung des Reflexes und wurden deshalb ausgewählt. Die Stimulation begann in diesem Schritt mit dem Elektrodenpaar E5-E6 und einer Stromstärke von 1 mA. Sie wurde fünf Mal in 5-Sekunden-Abstand wiederholt. Die dadurch erreichte Anzahl der ausgelösten Schluckreflexe wurde dann notiert und eine 30-sekündige Pause bis zur nächsten Stromstufe abgewartet (siehe Abb. 2.8). Die Stromstärke wurde dann um 1 mA solange erhöht, bis die maximale Stärke von 10 mA oder die Unbehaglichkeitsschwelle der Probanden erreicht wurde.

Diese Prozedur wurde bei den beiden anderen Elektrodenpaaren wiederholt und dauerte insgesamt etwa 40 min. Für den weiteren Verlauf des Experiments wurde das Elektrodenpaar mit der höchsten Schluckantwortquote und der niedrigsten dafür benötigten Stromstufe verwendet.

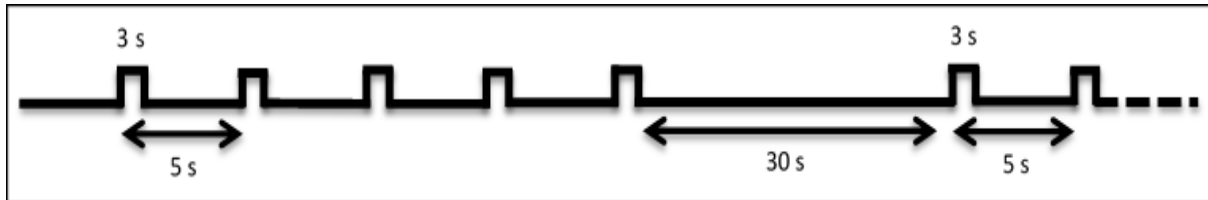


Abb. 2.8: Stimulationssequenz zur Ermittlung der Schwellenwerte

Im zweiten Schritt wurden die Stimulationen mit einem zeitlichen Abstand von 5, 10, 15, 20 und 25 Sekunden abgegeben. Diese erfolgten solange, bis mindestens 5 Schluckreflexe für jedes Zeitintervall erreicht wurden (Abb. 2.9). Nach jeder vervollständigten Schluckserie für ein Zeitintervall wurde eine stimulationsfreie Pause von einer Minute eingelegt, um den Probanden zu entlasten. Um sicherzustellen, dass die Schluckereignisse durch Stimulationen entstanden sind, wurde die Stimulation gelegentlich ausgesetzt und währenddessen das Schluckverhalten der Probanden beobachtet. Alle ausgelösten Schluckreflexe wurden vom Probanden durch ein Handzeichen bestätigt und in das PSG-System als Notiz eingetragen. Ein durch elektrische Stimulation induziertes Schluckereignis wird in der vorliegenden Arbeit als ausgelöstes Schlucken oder kurz „AS“ bezeichnet. Insgesamt dauerte dieser Schritt ca. 30 min.

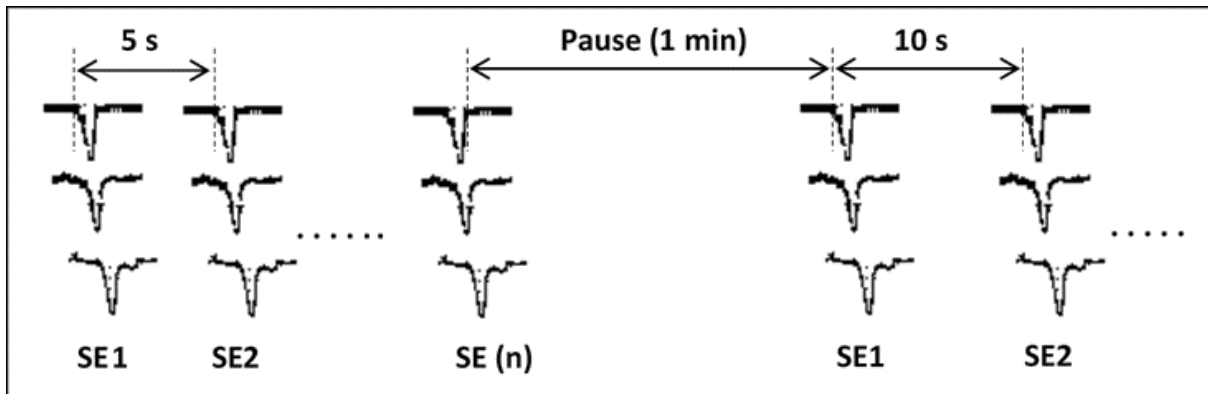


Abb. 2.9: Sequenzprotokoll der produzierten Schluckereignisse

Definition der Abkürzungen: SE = Schluckereignis; n = Anzahl der Schluckereignisse ($5 < n < 10$).

Im dritten Schritt wurden die Probanden gebeten, trocken bzw. ohne Zugabe von Flüssigkeit oder Nahrung zu schlucken. Wie beim zweiten Schritt, sollten sie auch hier wiederholt Schlucken bis mindestens fünf Ereignisse pro Zeitintervall erreicht wurden (Abb. 2.9). Die Zeitabstände zwischen den Ereignissen wurden währenddessen mithilfe einer Stoppuhr kontrolliert. Nach jeder vollständigen Schluckserie für ein Zeitintervall, wurde eine Pause von einer Minute eingelegt. Ein entstandenes Schluckereignis in diesem Schritt wird in der vorliegenden Arbeit als spontanes Schlucken oder kurz „SS“ bezeichnet. Insgesamt dauerte dieser Abschnitt ca. 20 min.

Im vierten und letzten Schritt erhielten die Probanden wiederholt 2 ml Wasserinfusionen bei Raumtemperatur in den Oropharynx verabreicht, bis alle Schluckserien für jedes Zeitintervall vervollständigt wurden. Die Wassermenge wurde aufgrund den Ergebnissen einer früheren Studie von Hollis und Castell ausgewählt¹⁰⁸. In dieser Studie wurde nämlich festgestellt, dass sich die Parameter der peristaltischen Druckwellen nicht mehr voneinander unterscheiden, wenn sich die verabreichte Wassermenge zwischen 2 ml und 20 ml bewegt. Auch hier wurden die Zeitabstände mit einer Stoppuhr kontrolliert und eine Pause von einer Minute zwischen den Schluckserien eingelegt (Abb. 2.9). Ein durch Wasserinfusionen induziertes Schluckereignis wird in der vorliegenden Arbeit als freiwilliges Schlucken oder kurz „FS“ bezeichnet. Insgesamt dauerte dieser Abschnitt ca. 20 min.

2.2 Entwicklung von Analyse- und Erkennungsalgorithmen

Die Analyse- und Erkennungsalgorithmen bieten eine zeitsparende und zuverlässige Möglichkeit, um bestimmte Ereignisse aus den Signalaufzeichnungen zu extrahieren und Lösungen für komplexe Zusammenhänge durch automatisierte Berechnungen zu finden.

Zur Entwicklung solcher Algorithmen und zur Verarbeitung der Studiendaten wurden sämtliche PSG-Daten im Anschluss an jeder Studiennacht in einem EDF-Format exportiert. Anschließend erfolgten die Extrahierung und Behandlung der EDF-Daten in der MATLAB-Anwendung. Dort wurden Algorithmen für beide Studien entwickelt, die folgendes ermittelten: a) Stimulationszeiten und deren Epochen, b) Schlafstadien für die aufgetretenen Ereignisse, wie beispielsweise Schluck- und Stimulationsereignisse, c) Schluck- und Stimulationspositionen innerhalb der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen, um anschließend die Dauer dieser Phasen vor und nach einem der beiden Ereignisse zu berechnen, d) Schluckzeiten und Schlucktypen (AS und SS) sowie die Latenzzeiten von ausgelösten Schluckreflexen zu den verursachenden Stimulationsbursts. Eine detaillierte Beschreibung der Algorithmen und den dafür benötigten Funktionen folgt in den Abschnitten 2.2.1 bis 2.2.4.

2.2.1 Beschreibung der eingesetzten MATLAB-Funktionen

Die MATLAB-Software bietet generell mathematische Lösungen zu Datenanalysezwecken und Entwicklungsprozessen durch numerische Berechnungen und Matrizen. Die Software verfügt hierfür über zahlreiche Funktionen, die unter anderem zur Signalverarbeitung und -darstellung eingesetzt werden können. Einige dieser Funktionen wurden bei der Implementierung der Algorithmen eingesetzt und sind wie folgt definiert:

- a) Funktionen zur zweidimensionalen graphischen Ausgabe: die Funktion ***figure*** (*n*) dient zur Erstellung eines nummerierten Fensters „*n*“; die Funktion ***plot*** (*x,y*) dient zur Erstellung eines 2D-Liniendiagramms der Daten in der Y-Achse gegenüber den entsprechenden Werten in der X-Achse, während die Funktion ***subplot*** (*m, n, p*) das Fenster in einem *m*-mal-*n*-Raster aufteilt und die Achsen durch die Angabe von „*p*“ positioniert; die Funktionen ***xlabel*** (*txt*) und ***ylabel*** (*txt*) dienen zur Beschriftung der X- und Y-Achse durch eine Texteingabe in dem Parameter „*txt*“; die Funktion ***title*** (*txt*) dient zur Beschriftung der graphischen Ausgabe durch eine Texteingabe in dem Parameter „*txt*“.
- b) Skalare Funktionen: die Funktion ***abs*** (*x*) dient zur Berechnung des Absolutbetrags von jedem Element „*x*“ eines Arrays; die Funktionen ***floor*** (*x*) und ***ceil*** (*x*) dienen zum Runden von jedem Element „*x*“ eines Arrays zur nächsten ganzen Zahl nach unten und nach oben.

- c) Eingabe Funktion: die Funktion ***input (prompt)*** zeigt den Text „*prompt*“ in dem Eingabeaufforderungsfenster an und wartet darauf, dass der Benutzer einen Wert eingibt und die Eingabetaste drückt.
- d) Berechnungsfunktionen: die Funktion ***length (x)*** liefert die Länge „*x*“ eines Arrays zurück, während die Funktion ***mean (A)*** den Mittelwert „*A*“ des Arrays zurückgibt.
- e) Umwandlungsfunktionen: die Funktion ***cell2mat (c)*** dient zur Umwandlung eines Zellenarrays „*c*“ in ein normales Array; die Funktion ***str2double (str)*** dient zur Umwandlung von Texten bzw. Strings in dem Parameter „*str*“ in Double-Zeichen.
- f) Datum- und Zeitfunktionen: die Funktion ***datetime (Y, M, D, H, MI, S)***, liefert das Datum (Jahr, Monat und Tag) und die Uhrzeit (Stunden, Minuten und Sekunden) als Array zurück; die Funktion ***seconds (x)*** liefert den *x*-Wert in Sekunden zurück; die Funktion ***datestr (x, formatOut)*** liefert den Eingabeparameter „*x*“ in dem gewünschten Format „*formatOut*“ zurück, z. B. „*HH:MM:SS*“.
- g) Signalfilterfunktionen: die Funktion ***butter (n, Wn, ftype)*** entwirft einen Butterworth-Filter, der die Signalfrequenz kontinuierlich abhängig vom Filtertyp in dem Parameter „*ftype*“ und von der Anzahl der Elemente des Parameters „*Wn*“ mit einem Tiefpass, Hochpass oder Bandpass der *n*-ten Ordnung filtert; die Funktion ***filtfilt (b, a, x)*** führt eine digitale Nullphasenfilterung der eingegebenen Daten von dem Parameter „*x*“, sowohl in der Vorwärts- als auch in der Rückwärtsrichtung, mit der Ordnung von den Parametern „*b*“ und „*a*“ durch.
- h) Die Funktion ***hann (L)*** behandelt die Schwingungsfrequenz, in dem sie die Flankensteilheit dämpft, und liefert *L*-Punkt-symmetrisches Hann-Fenster zurück.
- i) Die Funktion ***findpeaks (data)*** liefert einen Vektor mit den lokalen Maxima des Eingangssignalvektors „*data*“ zurück.

Zusätzlich wurden zwei wichtige Funktionen zum Auslesen und Laden von den Informationen der exportierten EDF-Dateien verwendet, die einander ergänzen und wie folgt definiert sind:

Funktion 1: edfread (fname)

Zugriff auf die Funktion: $[hdr, record] = edfread(fname)$

Beschreibung der Funktion: Funktion zum Auslesen der aufgezeichneten Daten einer EDF-Datei.

Parameter der Funktion: „*fname*“ = Name samt Pfad der abgelegten EDF-Datei

Rückgabewert: Die Header-Informationen der EDF-Datei werden an die *hdr*-Struktur und die Signale bzw. Wellenformen an die *record*-Struktur zurückgegeben.

Funktion 2: blockEdfLoad (fname, channel, epochs)

Zugriff auf die Funktion: $[blkhdr, blksighdr, blksig] = blockEdfLoad(fname, channel, epochs)$

Beschreibung der Funktion: Effiziente Funktion zum Laden der EDF-Signale. Sie ermöglicht den Zugriff auf Header- und Signalinformationen sowie auf vereinzelte Signalabschnitte.

Parameter der Funktion: „*fname*“ = Name samt Pfad der abgelegten EDF-Datei; „*channel*“ = Name des ausgewählten Signals bzw. Kanals; „*epochs*“ = Array bestehend aus Start- und Endepoche des Signals, wobei eine Epoche 30-Sekunden lang ist.

Rückgabewert: Die Header-Informationen der EDF-Datei werden an die *blkhdr*-Struktur, die Signalinformationen an die *blksighdr*-Struktur und die Signaldaten an das *blksig*-Zellenarray zurückgegeben.

2.2.2 Behandlung der exportierten EDF-Daten

Das europäische Datenformat EDF wurde 1992 zur Analyse von Schlafstudien entwickelt und wird bis heute zur Bearbeitung und Archivierung von Signaldaten verwendet. Ein Zugriff auf die EDF-Daten erfolgt über die beschriebenen Funktionen „*edfread*“ und „*blockEdfLoad*“.

Das Ablaufdiagramm in der Abbildung 2.10 zeigt sequenziell durchgeführte Schritte, die aus programmieretechnischer Sicht benötigt werden, um EDF-Signaldaten für weitere Implementierungen vorzubereiten. Als erstes muss der Aufruf der *edfread*-Funktion erfolgen, um Header-Informationen und Signaldaten auszulesen. Je nach Bedarf können dann die gewünschten Signale zur Weiterverarbeitung durch die Angabe des jeweiligen Signalnamens ausgewählt werden. Anschließend wird die Epochenanzahl anhand der im Header befindlichen Informationen berechnet und der Aufzeichnungsstartpunkt ausgelesen. Beide Informationen werden häufig bei Zeitpunktberechnungen benötigt. Optional können dann bestimmte Signaltbereiche für den weiteren Programmverlauf durch die *input*-Funktion und die Eingabe von Start- und Endnummer der Epochen ausgewählt werden. Durch das erneute Laden bzw. Auslesen der Signaldaten durch die *blockEdfLoad*-Funktion wird die Signalabtastrate zurückgeliefert und bei der Berechnung von einer Signalsekunde eingesetzt. Diese wird zur Berechnung der Gesamtsignalzeit benötigt und wird sehr häufig bei Zeitberechnungen eingesetzt. Die aus der *blockEdfLoad*-Funktion zurückgegebenen Signaldaten sind als Zellen formatiert und müssen daher in einem normalen Arrayformat durch die *cell2mat*-Funktion umgewandelt werden. Anschließend können die gewandelten Signalwerte mit Hilfe von Anzeigefunktionen graphisch dargestellt und ausgewertet werden.

Die erwähnten Schritte und deren Reihenfolge können je nach Bedarf geändert und angepasst werden. Die beschriebene Behandlung der EDF-Datei wird bei den in der vorliegenden Arbeit präsentierten Algorithmen verwendet, wenn Zugriffe auf die EDF-Signaldaten erforderlich sind. Außerdem werden alle in der Abbildung 2.10 dargestellten Schritte vor dem Beginn der tatsächlichen Erkennungs- bzw. Analysealgorithmen durchgeführt.

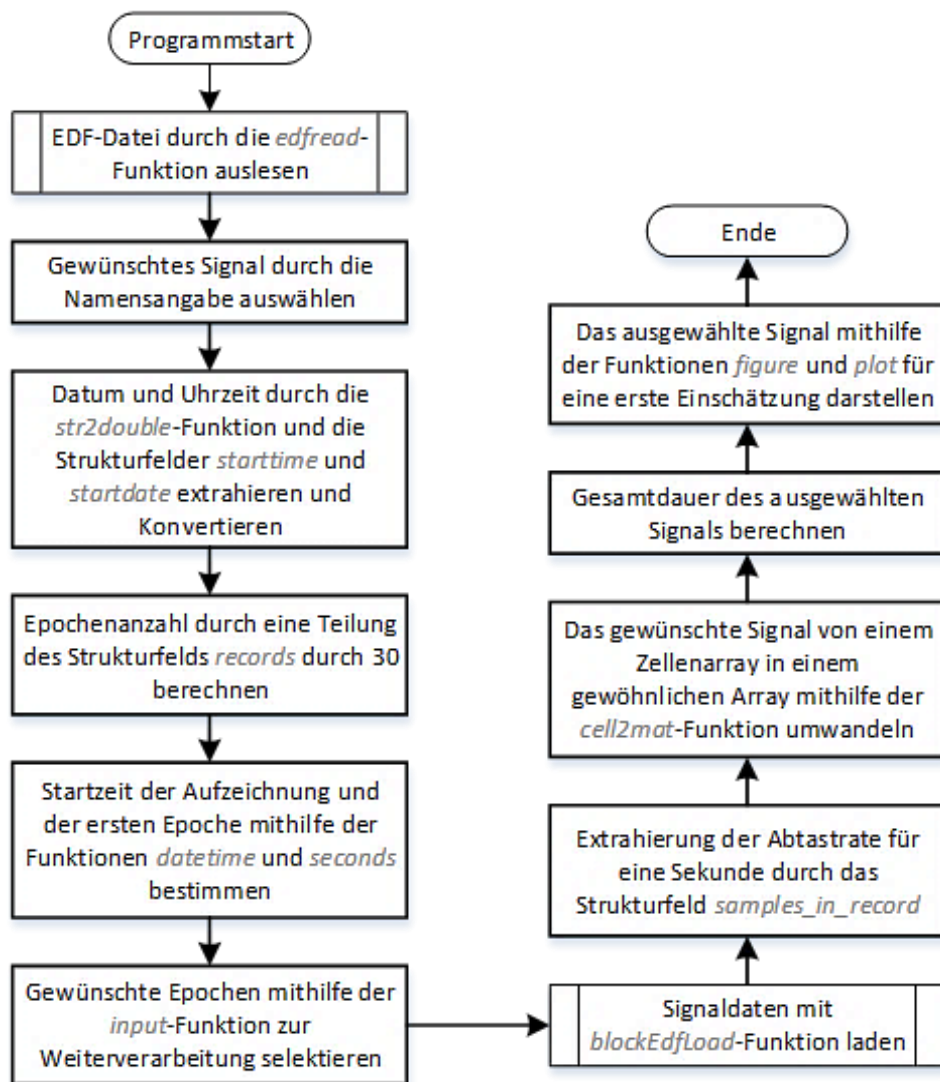


Abb. 2.10: Ablaufdiagramm zur Vorverarbeitung der EDF-Signaldaten

2.2.3 Algorithmen zur Extrahierung und Berechnung von PSG-Ausgabedaten

Die MATLAB-Algorithmen dienen hauptsächlich zu Analysezwecken der Probandendaten. Insgesamt entstanden drei Algorithmen, die wie folgt definiert sind:

1. Algorithmus zur Extrahierung von Stimulationszeiten und –epochen

Die Stimulationszeiten bildeten während der Analyse die Hauptsäule, zu der alle anderen Parameter zugeordnet wurden. Eine manuelle Extrahierung der Zeiten und den Epochen, in denen sie stattfanden, ist aufgrund der Menge der angefallenen Studienstunden Zeit aufwendig und anfällig für menschliche Fehler. Ein Algorithmus, der diese Aufgabe zuverlässig und automatisiert durchführt, wäre daher von Vorteil. Die Abbildung 2.11 stellt das Ablaufdiagramm eines solchen Algorithmus dar, der zur Ermittlung beider Parameter entwickelt wurde.

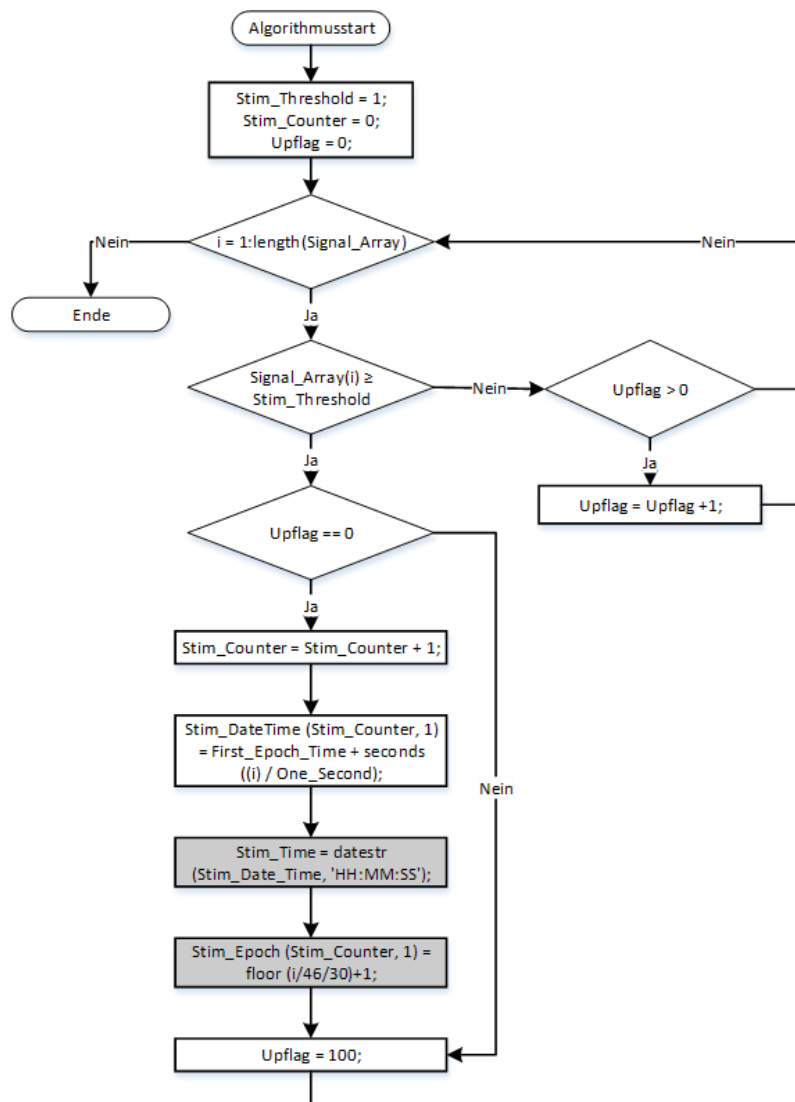


Abb. 2.11: Algorithmus zur Extrahierung von Stimulationszeiten und –epochen

In den grau markierten Boxen werden die ermittelten Ergebnisse gesichert.

Zum Startpunkt des Algorithmus werden alle benötigten Variablen initialisiert. Als nächstes werden die Stimulationszeiten und -epochen für die Gesamtlänge des Signals gesucht, erkannt und gesichert. Da die Amplitude eines Stimulationsbursts 5 V beträgt, wird abgefragt, ob der aktuelle Signalwert größer ist als den Schwellenwert „1“, wobei dieser Wert beliebig zwischen 0,5 und 4,5 liegen kann. Weiter im Programm wird nach einer erstmaligen Erkennung eines Bursts eine weitere Erkennung desselben Bursts verhindert. Die Variable *Upflag* sorgt dabei für eine Wartezeit ohne Erkennung bis die Signalamplitude wieder „0“ ist. Ist diese Wartezeit abgelaufen, so wird erneut nach dem nächsten Burst gesucht. Letztendlich werden alle gefundenen Stimulationsbursts und deren Epochen im Laufe des Programms als Zeitstempeln und Epochennummern in zwei Arrays gesichert, die anschließend unverändert in den entsprechenden Excel-Tabellen zur Weiterverarbeitung übertragen werden können.

2. Algorithmus zur Extrahierung des Schlafstadiums für ein beliebiges Ereignis

Im Vordergrund sollen die Schlafstadien mithilfe eines Algorithmus zu den Schluck- und Stimulationsereignissen geordnet werden. Damit dieser Vorgang erfolgen kann, muss die Anzahl der Elemente bzw. die Länge der drei Parameter gleich sein. Die Abbildung 2.12 stellt den Ablauf eines entwickelten Algorithmus dar, der diese Zuordnung automatisiert. Im ersten Schritt wird die Startzeit der Aufzeichnung in einem Array gesichert und zwei weitere Arrays erstellt. Das erste Array enthält die aus der XML-Datei extrahierten Schlafstadien, während das zweite Schluck- oder Stimulationszeiten in Double-Format enthält. Da beide Arrays die gleiche Länge vorweisen, verfügen sie automatisch über eine laufende Nummer, die bei der Zuordnung eingesetzt wird. Die Zuordnung wird dann solange durchgeführt, bis die Gesamtlänge des Ereignisarrays erreicht ist.

Für den Fall, dass ein Ereignis nach 0-Uhr stattfindet und die Startzeit der Aufzeichnung vor 0-Uhr liegt, wird abgefragt, ob die Ereigniszeit kleiner sei als die Startzeit der Aufzeichnung. Sollte dies der Fall sein, so wird immer eine „1“ zu der Ereigniszeit addiert bevor die Subtraktion der Ereigniszeit von der Startzeit stattfindet, wodurch eine korrekte Berechnung der Epochenummer gewährleistet wird. Nach der Korrektur der Ereigniszeit oder einer erfüllten Bedingung wird die Epochenummer, in der ein Ereignis stattfand, berechnet und nach oben gerundet. Daraus ergibt sich die richtige Epochenummer, die dazu führt, das richtige Schlafstadium zu jedem Ereignis zuzuordnen. Letztendlich werden die geordneten Schlafstadien und Epochen zu den Ereignissen in einem 3-spaltigen Array gesichert, das anschließend unverändert in den entsprechenden Excel-Tabellen zur Weiterverarbeitung übertragen werden kann.

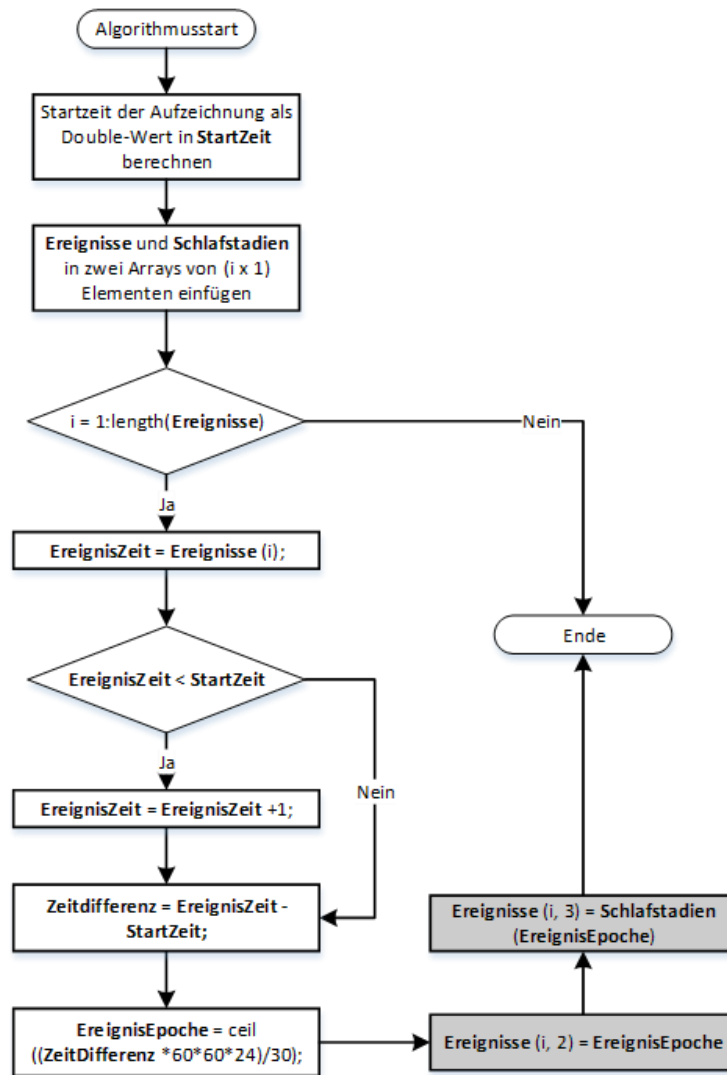


Abb. 2.12: Algorithmus zur Extrahierung von Schlafstadien für ein beliebiges Ereignis

In den grau markierten Boxen werden die ermittelten Ergebnisse gesichert.

3. Algorithmus zur Ermittlung des Einflusses von Schluckereignissen auf die Atmung

Im Schlaf zeigen OSA-Patienten Apnoephasen, die nach lebensnotwendigen Arousals von Hyperventilationsphasen unterbrochen werden. Das Auftreten eines Schluckereignisses in einer der beiden Phasen könnte die Dauer der jeweiligen Phase positiv beeinflussen. Im Idealfall würde sich die Hyperventilationsphase verlängern und die Apnoephase verkürzen. Um diesen Effekt zu untersuchen, muss die Dauer der Phasen mit und ohne Schluckereignisse für einen Vorher-Nachher-Vergleich bestimmt werden. Für diesen Zweck und zur Positionsbestimmung der Schluck- und Stimulationsereignisse in beiden Phasen wurde ein umfassender Algorithmus implementiert, der folgende Ergebnisse liefert:

- a) Position der Stimulationsbursts in den Apnoe- und Hyperventilationsphasen, die in Bezug auf die Gesamtphasendauer in Prozent berechnet wurde.

- b) Position von ausgelösten und spontanen Schluckereignissen in den Apnoe- und Hyperventilationsphasen, die in Bezug auf die Gesamtphasendauer in Prozent berechnet wurde.
- c) Mittelwerte der Phasen mit und ohne Schluckereignisse sowie die Anzahl der betroffenen Phasen und Ereignisse.

Zur Implementierung wurden die Start- und Endzeiten der Phasen sowie die Zeiten der Ereignisse (AS, SS und Stimulationsburst) als Eingangsvektoren benötigt. Da die Start- und Endzeiten der Phasen nicht immer eindeutig identifiziert werden können, wurde jede Phase manuell überprüft und in brauchbare und nicht brauchbare getrennt. Die brauchbaren Phasen zeigten eindeutigen Start- und Endpunkten und wurden bei der Datenanalyse berücksichtigt, während die nicht brauchbaren aufgrund zu kurzer und/oder nicht eindeutiger Dauer nicht berücksichtigt wurden. Außerdem wurden alle Phasen, die als wach identifiziert wurden, ebenfalls aus der Datenanalyse exkludiert. Diese Vorgänge sollen vor allem eine Verfälschung der Ergebnisse verhindern.

Die ermittelten Positionen der Ereignisse innerhalb einer der beiden Phasen wurden durch den Algorithmus zu vordefinierten Prozent-Kategorien zugeordnet. Jede Prozent-Kategorie umfasst 5 % der Gesamtlänge einer Phase und wurde bis zum Erreichen von 100 % immer um 5 % erhöht (0 % entsprach dabei dem Beginn und 100 % dem Ende einer Phase). Dieses Konzept hat dazu beigetragen, die Ergebnisse in Form eines Histogramms darzustellen und zu bewerten (für weitere Details siehe Abb. 3.6 in Kapitel 3.2.4).

2.2.4 Algorithmus zur Schluckererkennung

Der entwickelte MATLAB-Algorithmus zur Schluckererkennung basierte im Wesentlichen auf den folgenden Schluckmusterkomponenten: die zeitliche Abfolge, die Amplituden und das Vorhandensein der drei im Ösophagus gemessenen peristaltischen Druckwellen ($PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$) sowie die schluckbezogene submentale sEMG-Aktivität. Der Algorithmus wurde so konzipiert, dass er verschiedene Schlucktypen erkennt und von anderen Ereignissen unterscheidet. Zu diesem Zweck wurden zahlreiche Analysen und Tests an Datensätzen von gesunden und OSA-Probanden durchgeführt. Die daraus gewonnenen Erkenntnisse und errechneten Grenzen der Schluckmusterparameter trugen wesentlich zur Implementierung und Verbesserung des Algorithmus bei (siehe Kapitel 3.3.3).

Der Programmanlauf des Algorithmus ist in der Abbildung 2.13 vereinfacht dargestellt und lässt sich in vier Schritten wie folgt beschreiben:

Schritt 1

In diesem Schritt werden alle Variablen zu Beginn des Programms definiert und initialisiert. Anschließend werden die benötigten Signalinformationen und -daten (Ösophagus-Drucksignale: Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3 sowie das sEMG-Signal) aus der vom PSG-System exportierten EDF-Datei des jeweiligen Patienten extrahiert und für den weiteren Verlauf des Programms vorbereitet (siehe hierfür Abb. 2.10 in Kapitel 2.2.2).

Schritt 2

In diesem Schritt erfolgte die Vorbehandlung und Filterung der Signale, um Rauschen und unerwünschte Signalanteile zu unterdrücken. Anfänglich wurde ein Hanning-Fenster zur Dämpfung der Flankensteilheit durch die *hann*-Funktion realisiert. Hierfür wurde eine Fensterlänge von $fs/6$ bei den Drucksignalen und $fs/30$ bei dem sEMG-Signal eingesetzt, wobei fs der Abtastrate entspricht und bei den Drucksignalen und dem sEMG-Signal 64 und 512 Samples pro Sekunde betrug. Die *Hann*-Funktion und die Summe der Fenster bildeten die Koeffizienten der *filtfilt*-Funktion, die eine digitale Nullphasenfilterung durchführt.

Als nächstes wurden die Drucksignale mithilfe der *butter*- und der *filtfilt*-Funktion tiefpassgefiltert. Der Filter wurde in der 4-ten Ordnung mit einer Grenzfrequenz (fc) von 0,5 Hz entworfen. Das sEMG-Signal wurde ebenfalls mit einem Tiefpass der 4-ten Ordnung gefiltert, jedoch mit $fc = 100$ Hz, gefolgt von einem Hochpass der 4-ten Ordnung mit $fc = 10$ Hz.

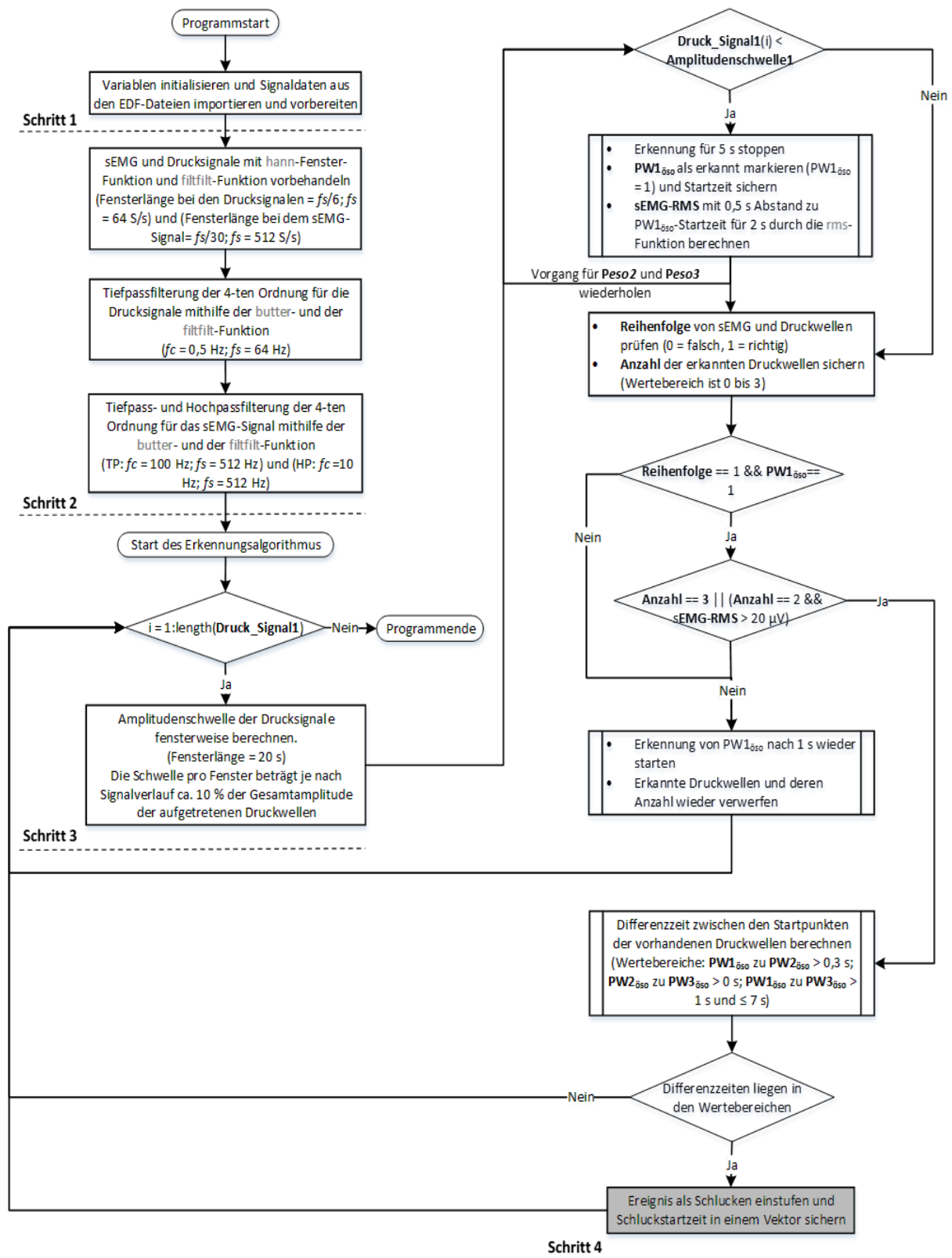


Abb. 2.13: Ablaufdiagramm des Schluckerkennungsalgorithmus

Definition der Abkürzungen: EDF = European Data Format; fs = Abtastfrequenz bzw. Abtastrate; S/s = Sample pro Sekunde; fc = Grenzfrequenz; TP = Tiefpass; HP = Hochpass; $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; sEMG = Oberflächen-Elektromyogramm; RMS = Effektivwert (Root Mean Square).

Schritt 3

Nach der Aufbereitung der Signale beginnt die Erkennung der Schluckmuster und setzt sich solange fort, bis die maximale Länge eines Drucksignals, in diesem Fall Öso-D1, erreicht ist. Da alle aufgezeichneten Signale die gleiche Länge aufweisen, kann unter Berücksichtigung der Abtastrate des jeweiligen Signals jedes Signal anstelle von Öso-D1 verwendet werden.

Zu Beginn der Erkennungsphase wird die Amplitudenschwelle fensterweise für die drei Drucksignale berechnet und für den weiteren Verlauf des Programms bereitgestellt. Die Fensterlänge betrug dabei 20 s, während die dafür ermittelte Amplitudenschwelle bei ca. 10 % der Amplitude der vorliegenden peristaltischen Druckwelle liegt. Für Signalfenster, die keine Druckwellen aufweisen, wurde die Amplitudenschwelle als „Durchschnitt der Signalwerte minus 10 cm H₂O“ festgelegt. Ein konstanter Schwellenwert wurde in diesem Fall nicht eingesetzt, da die Basislinie in vielen Signalabschnitten aufgrund Körperbewegungen des Patienten schwankte und dadurch zu Fehlerkennungen geführt hätte.

Schritt 4

Im vierten und letzten Schritt werden die Signalwerte der drei Drucksignale fortlaufend mit den Amplitudenschwellwerten verglichen. Sind die Amplituden von den Druckwellen $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ größer als die berechneten Schwellen, so werden die Druckwellen als Wellen eines Schluckmusters erkannt und mit „1“ markiert. Nach der Identifikation einer Druckwelle wird der Erkennungsmechanismus für 5 Sekunden gestoppt, sodass eine wiederholte Erkennung derselben Druckwelle verhindert wird und eine korrekte Erfassung von der Startzeit der Druckwelle erfolgen kann. Die Dauer von 5 s wurde basierend auf der maximalen festgestellten Grenze der Wellenweite, die bei 4,54 s liegt, ausgewählt und kann in diesem Fall als Totzeit bezeichnet werden.

Im weiteren Verlauf des Programms werden die Reihenfolge und die Anzahl der erkannten Schluckmusterkomponenten geprüft. Die submentale sEMG-Aktivität muss dabei das erste auftretende Ereignis sein, gefolgt von den Druckwellen $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$, die 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS gemessen wurden. Da die Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ den Beginn eines Schluckvorgangs markiert und in wenigen Fällen gehemmt ist, muss diese für die Erkennung eines Schluckereignisses vorhanden sein. Dies bedeutet, dass die Amplitude der Druckwelle ≥ 10 cm H₂O sein muss. Von den drei verbleibenden Schluckmusterkomponenten ($PW2_{\text{öso}}$, $PW3_{\text{öso}}$ und sEMG-RMS) müssen dann mindestens zwei vorhanden sein, um die Erkennung eines Schluckereignisses zu bestätigen. Die Amplitude des sEMG-RMS-Werts wird im Laufe des Programms für jede erkannte $PW1_{\text{öso}}$ -Druckwelle durch die *rms*-Funktion berechnet. Diese muss außerdem > 20 μ V, um als Merkmal eines Schluckereignisses bewertet zu werden.

Wenn die Amplituden, die Reihenfolge und die Anzahl der Schluckmusterkomponenten die erwähnten Bedingungen nicht erfüllen, werden alle bis dahin erkannte Merkmale wieder verworfen. Wurden hingegen alle Bedingungen erfüllt, so werden zunächst die Zeitabstände zwischen den Startpunkten der Druckwellen berechnet und anschließend mit festgelegten Schwellen verglichen. Erst wenn auch die Zeitabstände zwischen den Druckwellen die Bedingungen erfüllen, wird das erkannte Muster als ein Schluckereignis bestätigt und gesichert.

2.3 Analyse und Auswertung der gewonnenen Daten

Die angefallenen Daten beider Studien wurden durch die gängigen computergestützten Programme MATLAB und Excel verarbeitet. Hierbei wurden folgende Regeln, Definitionen und Vorgehensweisen während der Analyse festgelegt und beachtet:

- Ein Schluckmuster sollte eine submentale sEMG-Aktivität aufweisen und aus drei zeitlich verzögerten aufeinanderfolgenden peristaltischen Druckwellen bestehen, um eine eindeutige Identifikation des Ereignisses zu ermöglichen. In der vorliegenden Arbeit wurden die Druckwellen als $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ bezeichnet und im Ösophagus anhand drei Drucksensoren (Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3) gemessen. Die erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ markiert dabei den Beginn des Schluckvorgangs und wurde in Bezug auf den Ösophagus etwa 4 cm unterhalb des oÖS gemessen.

Die Druckwellen können je nach Konfiguration positiv oder negativ in den Signalen angezeigt werden. In der vorliegenden Arbeit sind diese negativ konfiguriert. Zur Veranschaulichung dieses Abschnittes siehe die Abbildungen 2.14 und 2.15.

- Die Schluckereignisse dürfen in die Bewertung der Studien nur dann aufgenommen werden, wenn sie aus mindestens drei von vier nicht gehemmten Musterkomponenten bestehen. Die erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ darf dabei nicht gehemmt sein, da diese in den meisten Fällen eine ausgeprägte Form aufweist und als wichtiger Indikator eines Schluckereignisses gilt. Demzufolge muss ein Schluckmuster (SM) eine der folgenden drei Kombinationen mit vorhandenen Signalaktivitäten aufweisen: SM1 bestehend aus $PW1_{\text{öso}} + PW2_{\text{öso}} + PW3_{\text{öso}} + \text{sEMG-Aktivität}$, SM2 bestehend aus $PW1_{\text{öso}} + PW2_{\text{öso}} + PW3_{\text{öso}}$ oder SM3 bestehend aus $PW1_{\text{öso}} + (PW2_{\text{öso}} \text{ oder } PW3_{\text{öso}}) + \text{sEMG-Aktivität}$. Im Allgemeinen wurden alle Schluckmuster, die eine oder mehrere gehemmte Druckwellen aufweisen, als gehemmte Schluckereignisse bezeichnet.

Die schluckbezogene sEMG-Aktivität galt hierbei als gehemmt bzw. nicht vorhanden, wenn die sEMG-RMS-Amplitude $\leq 20 \mu\text{V}$ war, während die drei Druckwellen bei Amplituden $< 10 \text{ cm H}_2\text{O}$ als gehemmt galten. In beiden Fällen waren die schluckbezogenen Signalaktivitäten nicht von dem normalen Signalverlauf zu unterscheiden (siehe Schluckereignisse bei den Zeitintervallen von 5 s und 10 s in Abb. 2.14).

- Die Identifikation von Schluckereignissen erfolgte zum einen objektiv durch den implementierten Schluckererkennungsalgorithmus und zum anderen zwecks Bestätigung manuell. Zusätzlich wurden Videosequenzen von nicht eindeutigen Schluckmustern herangezogen, um die typischen Kehlkopfbewegungen zu beobachten, die während eines Schluckvorgangs entstehen.

- Die Latenzzeit 1 (LZ1) wurde bei den elektrisch ausgelösten Schluckreflexen als die Zeit zwischen dem Beginn eines Stimulationsbursts, der in einem Rechtecksignal dargestellt wurde, und dem Beginn der Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ des Schluckreflexes definiert. Anhand die LZ1 lässt sich feststellen, ob das auf einem Stimulus folgende Schluckerereignis als ausgelöst oder spontan gilt. Während bei einer LZ1 < 10 s das Schlucken als ausgelöst (AS) bewertet wurde, galt es ansonsten als spontan (SS). Diese Grenze wurde im Vorfeld der Studien basierend auf eigenen Beobachtungen und auf die Ergebnisse von veröffentlichten Studien, in denen Latenzzeiten im Bereich von 1 bis 7 Sekunden präsentiert wurden^{15, 21}, festgelegt.
- Bei mehreren Schluckantworten auf einen Stimulationsburst wurde nur der erste nach dem Stimulus ausgelöste Schluckreflex bewertet, um die Berechnung der Schluckantwortquote nicht zu verfälschen.

Primäre Studie

Die aufgezeichneten PSG-Daten von allen Studiennächten wurden zuerst in EDF-Format umgewandelt und anschließend exportiert. Durch eigenimplementierte Algorithmen wurden die Zeitpunkte und Epochennummern von Stimulations- und Schluckereignissen, Latenzzeiten, Schlafstadien der Stimulations- und Schluckereignisse sowie Start- und Endzeiten der Apnoe- und Hyperventilationsphasen aus den EDF-Dateien extrahiert und in Excel-Tabellen zur Datenanalyse eingetragen. Zusätzlich wurden folgende Informationen aus den Hypnogrammen, Fragebögen und PSG-Aufzeichnungen gewonnen:

- Alter, BMI (Body-Mass Index) und Geschlecht
- AHI-Werte, Arousal-Anzahl und Arousal-Dauer
- Gesamtschlafzeit sowie die verbrachte Schlafzeit in jedem Schlafstadium
- Eingetragene Notizen zu den verwendeten Stromstärken und Elektrodenpaaren

Die Studienergebnisse wurden über alle Probanden wie folgt berechnet:

- *Bewertung der Stimulationseffizienz:* Die Anzahl der Stimulationsbursts und AS-Ereignisse wurde summiert, um die Schluckantwortquote (ausgedrückt in %) zu ermitteln, einerseits im Wach- und Schlafzustand über alle Nächte hinweg und andererseits für die Nächte SN1 und SN2. Außerdem wurde die durchschnittliche Schluckantwortquote für jedes Schlafstadium über alle Nächte bestimmt. Die LZ1 (ausgedrückt in s) und die zum Auslösen von Schluckreflexen benötigte Stimulationsintensität (ausgedrückt in mA) wurden im Durchschnitt über alle Nächte und für die SN1 und die SN2 berechnet. Zusätzlich wurden beide für jedes Schlafstadium der SN1 und der SN2 ermittelt.

- *Bewertung der Schlafvariablen:* Die Schlafdauer (ausgedrückt in min) wurde für jede Studiennacht berechnet. Sie wurde außerdem für jedes Schlafstadium (ausgedrückt in %) einerseits über alle Nächte und andererseits im Durchschnitt für jede einzelne Nacht in Bezug auf die Gesamtschlafdauer ermittelt. Die aufgetretenen Arousals (ausgedrückt pro Stunde Schlaf) und deren Dauer (ausgedrückt in s) wurden nach jedem Arousal-Typ geordnet und im Durchschnitt für jede Studiennacht berechnet. Der AHI-Wert (ausgedrückt pro Stunde Schlaf) wurde im Durchschnitt für den NREM- (N1, N2 und N3) und REM-Schlaf der einzelnen Nächte ermittelt. Die Dauer der Apnoe- und Hyperventilationsphasen (ausgedrückt in s) wurde im Durchschnitt zum einen mit AS- und SS-Ereignissen und zum anderen ohne beide Ereignisse für jede Nacht ermittelt. Beide Phasen sowie deren Dauer wurden durch einen Algorithmus erkannt und ermittelt, wobei folgende Phasen von der Analyse ausgeschlossen wurden: a) Phasen mit oder ohne Schluckreflexe, die im Schlafstadium Wach „W“ auftraten, b) Phasen, die eine zu kurze oder zu lange Dauer aufwiesen und als Ausreißer galten und c) Falsch erkannte Phasen.
- *Bewertung der SS-Frequenz:* Die Anzahl der SS-Ereignisse wurde für jede Nacht ermittelt, um anschließend die Schluckfrequenz pro Stunde Schlaf zu bestimmen. Zusätzlich wurde die Schluckfrequenz im Durchschnitt für jedes Schlafstadium ermittelt.
- *Bewertung des Auftretens von Stimulations-, SS- und AS-Ereignissen in den Apnoe- und Hyperventilationsphasen:* Alle Ereignisse wurden zuerst nach Phasen geordnet und deren Anzahl in Bezug auf die Phase, in der sie stattfanden, über alle Nächte summiert und prozentual angegeben. Zusätzlich wurde die Position bzw. der Auftrittszeitpunkt der Ereignisse in Bezug auf die Gesamtdauer der jeweiligen Phase über alle Nächte bestimmt und in Form eines Histogramms dargestellt.
- *Bewertung des Schluckmusters:* Die SS- und AS-Ereignisse wurden nach den verschiedenen Schluckmustern geordnet und deren Anzahl für jedes Muster über alle Nächte summiert und prozentual angegeben.

Sekundäre Studie

Mithilfe der LabChart-Software wurden die folgenden Parameter des Schluckmusters ermittelt und anschließend in Excel-Tabellen zu dem jeweiligen Schlucktyp eingetragen:

- Hemmung (ausgedrückt in %), Amplitude (ausgedrückt in cm H₂O) und Weite (ausgedrückt in s) der peristaltischen Druckwellen.
- Transportgeschwindigkeit (ausgedrückt in cm Öso/s) und Gesamtdauer (ausgedrückt in s) der Schluckereignisse.

- RMS (ausgedrückt in μV), Dauer (ausgedrückt in s) und Latenzzeit 2 (LZ2, ausgedrückt in s) der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität.

Der Einfluss der Schluckfrequenz auf das Schluckmuster wurde bestimmt, indem die Zeitabstände zwischen den Schluckereignissen (Abstand vom aktuellen Ereignis zum vorherigen Ereignis) in 5, 10, 15, 20 und 25-Sekunden Intervalle kategorisiert und zu den entsprechenden Schluckereignissen eingetragen wurden. Anschließend wurde die Anzahl der gehemmten Druckwellen und Schluckereignisse für jedes Zeitintervall über alle Probanden ermittelt, während die Mittelwerte der restlichen Parameter ebenfalls für jedes Zeitintervall und zusätzlich für jede Druckwelle über alle Probanden berechnet wurden. Für eine Gegenüberstellung der Schlucktypen und deren zugehörigen Druckwellen, wurden die ermittelten Musterparameter nach jedem Schlucktyp und jeder peristaltischen Druckwelle eines Schluckereignisses geordnet und im Durchschnitt über alle Probanden berechnet. Die folgenden Regeln, Definitionen und Vorgehensweisen wurden während der Analyse festgelegt und beachtet:

- Da die Zeitintervalle zwischen den Schluckereignissen, insbesondere zwischen den elektrisch ausgelösten Ereignissen, nicht immer exakt eingehalten werden können, wurden diese wie folgt kategorisiert: Zeitabstände zwischen zwei Schluckereignissen im Bereich von 2 s bis 7 s wurden zur 5-Sekunden-Kategorie gezählt, während die Abstände von 8 s bis 12 s zur 10-Sekunden-Kategorie, 13 s bis 17 s zur 15-Sekunden-Kategorie, 18 s bis 22 s zu 20-Sekunden-Kategorie und 23 s bis 28 s zur 25-Sekunden-Kategorie gezählt wurden (siehe Abb. 2.14).
- Die Amplitude einer peristaltischen Druckwelle (ausgedrückt in Zentimeter Wassersäule, cm H₂O) gilt im Drucksignal als der Abstand von der Basislinie (Null-Linie) bis zum negativsten Punkt der Druckwelle (Spitzenwert) (Abb. 2.15).
- Die Transportgeschwindigkeit von Speichel oder Flüssigkeit (ausgedrückt in Zentimeter Ösophagus pro Sekunde, cm Öso/s), die beim Schlucken im Ösophagus erreicht wird, lässt sich anhand den gemessenen Zeiten zwischen dem Beginn einer peristaltischen Druckwelle bis zum Beginn der darauffolgenden Welle berechnen. Da der Abstand zwischen zwei Sensoren 6 cm im Ösophagus beträgt, lässt sich die Transportgeschwindigkeit mit der folgenden Formel berechnen:

$$V = \frac{6 \text{ cm } \ddot{\text{O}}\text{so}}{t}$$

$V = \text{Transportgeschwindigkeit}$

$t = \text{zeitlicher Abstand zwischen den Wellen}$

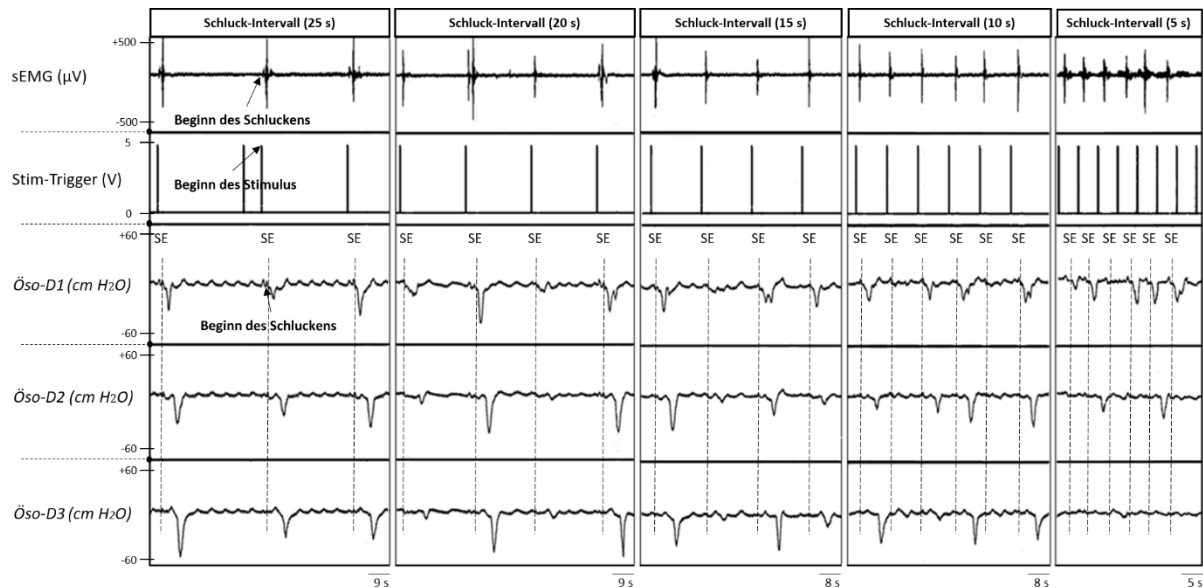


Abb. 2.14: Darstellung verschiedener Schluckfrequenzen bei einem gesunden Probanden

Definition der Abkürzungen: SE = Schluckereignis; Stim-Trigger = Stimulationstrigger; Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3 = Ösophagus-Drucksignal 1, 2 und 3.

- Die Wellenweite (ausgedrückt in s) lässt sich durch den zeitlichen Abstand definieren, der durch das zweimalige Kreuzen der Basislinie entsteht. So entspricht die erste Kreuzung der Basislinie dem Beginn und die zweite dem Ende einer peristaltischen Druckwelle (Abb. 2.15).
- Die Gesamtdauer des Schluckvorgangs (ausgedrückt in s) ist als die Zeit zwischen dem Beginn der $PW1_{\text{öso}}$ -Druckwelle und dem Ende der $PW3_{\text{öso}}$ -Druckwelle definiert.
- Das Signal der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität wurde in der LabChart-Software mit einem Tiefpass ($f_c = 100 \text{ Hz}$) gefiltert und dessen Effektivwert (Root Mean Square, RMS) anschließend berechnet. Der Dabei eingesetzte Tiefpass-Filter sollte vor allem die überlagerten Stimulationsartefakte im sEMG-Signal unterdrücken. Der Beginn des Schluckvorgangs in dem sEMG-Signal wird durch das zweimalige Kreuzen der Basislinie mit einer hohen Signalamplitude markiert, wodurch sich die LZ2 (ausgedrückt in s) zwischen dem Einsetzen der sEMG-Aktivität und dem Beginn der $PW1_{\text{öso}}$ -Welle bestimmen lässt (siehe Abb. 2.15). Die RMS-Werte (ausgedrückt in μV) lassen sich durch die folgende Formel berechnen:

$$RMS = \left[\frac{1}{t} \sum_1^t f^2(t) \right]^{1/2}$$

$t = \text{Anzahl der tatsächlichen Werte}; f(t) = \text{tatsächlicher Wert}$

- Schluckereignisse mit gehemmten Druckwellen wurden bei der Berechnung von Wellenamplituden, Transportgeschwindigkeiten, Wellenweiten und Schluckgesamtdauer nicht berücksichtigt.

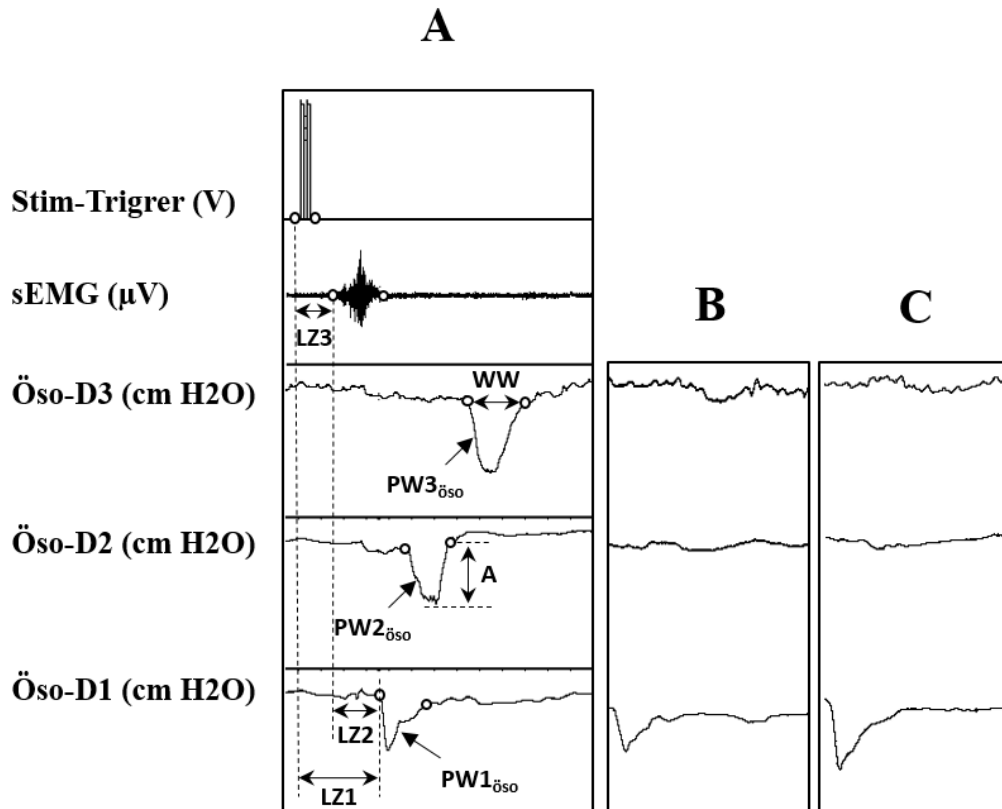


Abb. 2.15: Parameter eines Schluckmusters nach einem abgegebenen Stimulus

A: Ausschnitt mit einem Stimulationsburst, einer schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität und einem Schluckreflex mit markanten peristaltischen Druckwellen und großen Amplituden; **B:** Ein Schluckreflex mit einer kleinen $PW3_{\text{öso}}$ -Amplitude und einer gehemmten $PW2_{\text{öso}}$ -Welle; **C:** Ein Schluckreflex mit zwei gehemmten Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$.

Definition der Abkürzungen: LZ1, LZ2 und LZ3 = Latenzzeit 1,2 und 3; WW = Wellenweite; A = Amplitude; Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3 = Ösophagus-Drucksignal 1, 2 und 3; $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus.

Schluckererkennungsalgorithmus

Um die Effizienz des Schluckererkennungsalgorithmus zu bewerten, wurde eine Excel-Tabelle für jeden Probanden der sekundären Studie und jede Probandennacht der primären Studie angelegt. Die Tabellen enthielten in der Hauptspalte die Zeiten der tatsächlichen Schluckereignisse, die manuell aus den Aufzeichnungen extrahiert und zur Bewertung der Erkennungseffizienz des Algorithmus eingesetzt wurden. In einer dazu parallelen Spalte, wurden die Zeiten der Schluckereignisse eingetragen, die durch den Algorithmus erkannt wurden. Letztere wurden dann wie folgt klassifiziert: richtig erkannte Ereignisse (Richtig Positiv, RP), falsch erkannte Ereignisse (Ereignisse, die fälschlicherweise vom Algorithmus als Schluckereignisse

erkannt wurden, Falsch Positiv, FP) und nicht erkannte Ereignisse (Falsch Negativ, FN).

Zusätzlich wurde die Hemmung der vier Schluckmusterkomponenten ($PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$, $PW3_{\text{öso}}$ und sEMG-Aktivität) für alle tatsächlichen Ereignisse geprüft und bewertet. Ein Schluckmuster, das eine gehemmte erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$, zwei gehemmte Druckwellen oder eine gehemmte sEMG-Aktivität in Verbindung mit einer gehemmten Druckwelle aufwies, wurde zum einen nicht als ein tatsächliches Schluckmuster eingestuft und zum anderen aus der Leistungsbewertung des entwickelten Algorithmus ausgeschlossen.

Außerdem wurden die Zeitintervalle zwischen den Schluckereignissen wie bei der sekundären Studie kategorisiert und zu den entsprechenden Schluckereignissen in den Excel-Tabellen eingetragen. Die Zeitintervalle wurden hauptsächlich verwendet, um die Abhängigkeit zwischen der Schluckfrequenz und der erzielten Erkennungsquote des Algorithmus zu untersuchen.

Abschließend wurden für jede erstellte Tabelle folgende Ergebnisse berechnet:

- Anzahl von RP, FP, FN und der tatsächlichen Schluckereignisse
- Trefferquote (Recall)

Die Recall-Quote gibt den Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Schluckereignisse an der Summe der tatsächlich positiven Schluckereignisse an und wird wie folgt berechnet:

$$\text{Recall} = RP / (RP + FN)$$

- Genauigkeit (Precision)

Die Precision-Quote gibt den Anteil der korrekt als positiv klassifizierten Schluckereignisse an der Summe der als positiv klassifizierten Schluckereignisse an und wird wie folgt berechnet:

$$\text{Precision} = RP / (RP + FP)$$

- F-Maß

Das F-Maß kombiniert die Ergebnisse von Precision und Recall anhand des gewichteten harmonischen Mittels und wird wie folgt berechnet:

$$F\text{-Maß} = 2 (\text{Precision} * \text{Recall}) / (\text{Precision} + \text{Recall})$$

- Prozentualer Anteil der Schluckereignisse mit einer oder mehreren gehemmten Musterkomponenten an der Summe der tatsächlichen Schluckereignisse

Die Ergebnisse von Precision, Recall und F-Maß sind prozentual oder im Wertebereich von 0 bis 1 angegeben, wobei 0 für das schlechteste und 1 für das bestmögliche Ergebnis vergeben werden. Die berechneten Maße liefern ein Gesamtbild zur Bewertung der Schluckmuster und der Effektivität des Algorithmus bei der Erkennung der Schluckereignisse.

2.4 Statistische Analyse

Die statistische Auswertung der Ergebnisse erfolgte mittels der SPSS-Software (Version: 24.0, SPSS Inc., Armonk, NY, USA). Die abhängigen Variablen wurden vor der Auswahl des geeigneten statistischen Tests stets mit Kolmogorov-Smirnov-Test auf Normalverteilung geprüft.

Primäre Studie

Der nichtparametrische bzw. verteilungsfreie Kruskal-Wallis-Test wurde bei den OSA-Patienten zur Beurteilung des Einflusses von Schlafstadien auf die Schluckantwortquote, die LZ1, das Auftreten von SS-Ereignisse pro Stunde Schlaf und auf die zum Auslösen von Schluckreflexen benötigte Stimulationsintensität eingesetzt. Wenn ein signifikanter Unterschied zwischen den Gruppen festgestellt wurde, wurde der Mann-Whitney-U-Test für gepaarte Vergleiche verwendet.

Der Einfluss der elektrisch ausgelösten Schluckreflexe auf die Schlafarchitektur, den AHI-Wert und auf die Anzahl und die Dauer von Arousals wurde durch einen Vergleich zwischen den Kontrollnächten ohne Stimulationen und den Stimulationsnächten mithilfe des Friedman-Tests bewertet, während der Einfluss dieser auf die Dauer der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen mit dem Wilcoxon-Vorzeichen-Rang-Test bewertet wurde.

Aufgrund der begrenzten Stichprobengröße (4 von 8 OSA-Patienten) ist die statistische Auswertung der primären Studie lediglich deskriptiv.

Sekundäre Studie

Der Kruskal-Wallis-Test wurde auch bei der gesunden Gruppe verwendet, um die Unterschiede einerseits zwischen den Schluckmusterkomponenten und andererseits zwischen den Schlucktypen basierend auf den fünf festgelegten Schluckfrequenzen bzw. Zeitintervallen zwischen den Schluckereignissen zu bewerten. Bei diesem Schritt wurden folgende Parameter des Schluckmusters untersucht: a) Hemmung, Amplitude und Weite der peristaltischen Druckwellen, b) Transportgeschwindigkeit und Gesamtdauer des Schluckvorgangs und c) RMS, Dauer und LZ2 der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität.

Für alle verwendeten statistischen Tests wurde ein Signifikanzniveau von $p < 0,05$ bei zweiseitiger Fragestellung festgelegt. Die errechneten Ergebnisse sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert, sofern nicht anders angegeben.

3 ERGEBNISSE

3.1 Studienteilnehmer

Die Datenauswertung beider Studien erfolgte für 4 von 8 OSA-Patienten und 5 von 8 gesunde Probanden. Die vier OSA-Patienten haben alle drei vorgesehenen Studiennächte absolviert, während zwei von ihnen eine aus drei Sitzungen im Wachzustand abgebrochen haben.

Die übrigen Teilnehmer der OSA-Gruppe und der gesunden Gruppe wurden aus den folgenden Gründen exkludiert:

- 1) Feststellung von fehlender Übereinstimmung mit den Auswahlkriterien (betroffen sind: 2 Teilnehmer der OSA-Gruppe).
- 2) Technische Probleme, die zum Abbruch einer Studiennacht geführt haben (betroffen sind: 1 Teilnehmer der OSA-Gruppe).
- 3) Signifikant hohe Schluckfrequenz, die durch das Vorhandensein des Katheters im Ösophagus verursacht wurde. Dies führte letztendlich zu einer erschwerten Unterscheidung zwischen ausgelösten und spontanen Schluckereignissen (betroffen sind: 1 Teilnehmer der OSA-Gruppe und 1 Teilnehmer der gesunden Gruppe).
- 4) Beschwerden während oder nach der Einfuhrprozedur des Katheters (betroffen sind: 2 Teilnehmer der gesunden Gruppe).

Einige Probanden berichteten bezüglich der Einfuhrprozedur des Katheters von leichten Beschwerden, die jedoch nach wenigen Minuten nachgelassen haben. Außerdem gaben sie nachträglich an, dass sie die Stimulationen während des Schlafes nicht bemerkten, während sie diese im Wachzustand leicht fühlten und daraufhin erzwungenermaßen schluckten. Die Über-Nacht-Messausrüstung bewerteten die Probanden insgesamt als „mäßig belastend“.

3.2 Ergebnisse der untersuchten OSA-Patienten (primäre Studie)

3.2.1 Stimulationseffizienz beim Auslösen des Schluckreflexes

Auswertung im Wachzustand

Im Wachzustand war eine durchschnittliche Stimulationsintensität unter Verwendung aller fünf Elektrodenpaare von $2,56 \pm 2,11$ mA erforderlich, um Schluckreflexe reproduzierbar auszulösen. Unter diesen Bedingungen wurden die Schluckreflexe in 80,0 % der Fälle erfolgreich ausgelöst. Von allen fünf verwendeten Elektrodenpaaren erzielten die Paare E5-E6 und E7-E8, die sich im mittleren Bereich des Pharynx (3 und 5 cm über dem oÖS) befinden, die meisten Schluckantworten bei durchschnittlichen Intensitäten von $2,17 \pm 1,31$ mA und $3,50 \pm 2,62$ mA. Aus diesem Grund wurden beide Paare während der Über-Nacht-Stimulationen in 78 % der

Fälle eingesetzt. Die Empfindlichkeitsschwelle, bei der die Probanden die Stimulation leicht zu spüren begannen, lag bei einer Intensität ≥ 1 mA, während die Unbehaglichkeitsschwelle bei Intensitäten zwischen 7 mA und 10 mA lag. Während der gesamten Prozedur wurde zudem festgestellt, dass die Stimulationen keine Schmerzen oder Beschwerden verursachen.

Auswertung im Schlafzustand

Insgesamt wurden 1412 Stimulationsbursts in beiden Stimulationsnächten abgegeben (854 Bursts in der SN1 und 558 in der SN2), die 528 Schluckereignisse ausgelöst haben (357 Ereignisse in der SN1 und 171 in der SN2). Die Stimulationseffizienz bzw. die Schluckantwortquote lag somit bei insgesamt 37,4 % (41,8 % in der SN1 und 30,6 % in der SN2). Erzielt wurden die Schluckantwortquoten mit einer durchschnittlichen Stimulationsintensität von $2,94 \pm 1,54$ mA ($3,13 \pm 1,18$ mA in der SN1 und $2,77 \pm 1,80$ mA in der SN2).

Die Abbildung 3.1 zeigt einen Ausschnitt der PSG-Signale mit vier aufeinanderfolgenden Stimulationsbursts, die im Schlafstadium N2 drei Schluckreflexe und drei schluckbezogene submentale sEMG-Aktivitäten ausgelöst haben.



30 s

Abb. 3.1: Darstellung der PSG-Signale mit drei ausgelösten Schluckreflexen

Informationen zu den dargestellten Signalen und Abkürzungen sind in der Abbildung 1.1 des Kapitels 1.4 detailliert beschrieben. Die ösophagealen Drucksignale (Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3) und das Stim-Trigger-Signal, das zur Anzeige der Stimulationsbursts diente, wurden zusätzlich zu den Standard PSG-Signalen für die vorliegende Studie hinzugefügt.

Die Verteilung der Schluckantwortquoten und der verwendeten Stimulationsintensitäten über die Schlafstadien ist in der Abbildung 3.2 dargestellt. Der Vergleich zwischen den Schlafstadien zeigt, dass in der SN1 eine signifikant niedrigere Schluckantwortquote im Schlafstadium N3 erreicht wurde als im Stadium N1, während keine weiteren signifikanten Unterschiede zwischen den anderen Schlafstadien sowie zwischen den Stimulationsnächten festgestellt wurden (Abb. 3.2 (A)). Die höchsten Schluckantwortquoten bei beiden Nächten wurden in den Stadien N1 und REM mit $54,5 \pm 29,2$ % und $42,8 \pm 24,2$ % erreicht, gefolgt von den Stadien N2 und N3 mit $34,4 \pm 18,8$ % und $24,7 \pm 12,4$ %.

Die Stimulationsintensität, die zum Erreichen der dargestellten Schluckantwortquoten führte, hat sich nicht signifikant zwischen den Schlafstadien und zwischen den Stimulationsnächten verändert (Abb. 3.2 (B)). In beiden Stimulationsnächten wurden die Schluckreflexe mit geringfügig höheren Stimulationsintensitäten im Stadium N3 ausgelöst als in den anderen Stadien.

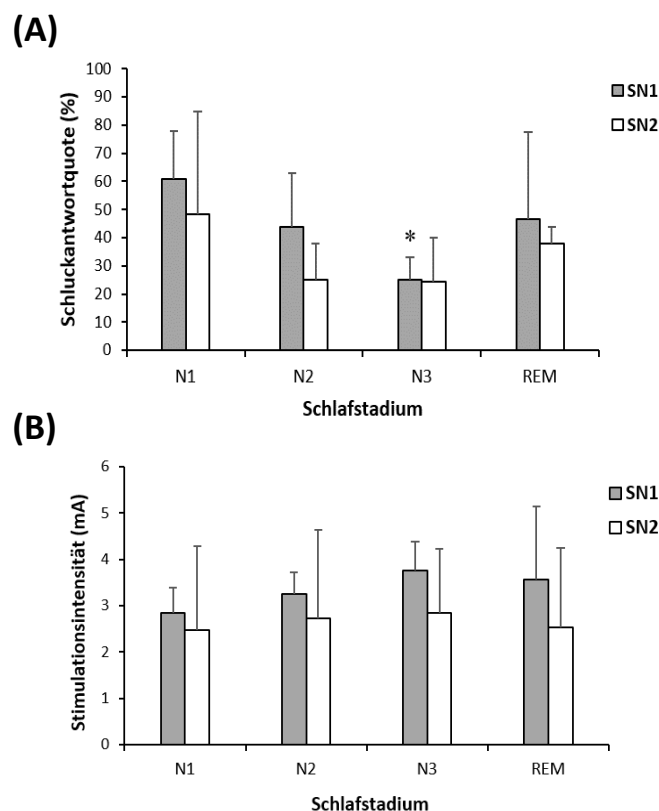


Abb. 3.2: Erzielte Schluckantwortquoten und die dafür benötigten Stimulationsintensitäten

(A): Verteilung der erzielten Schluckantwortquoten auf die Schlafstadien: Die erreichte Schluckantwortquote in der SN1 ist im Schlafstadium N3 signifikant niedriger als im Stadium N1 (* $p < 0,05$). In diesem Zusammenhang wurden keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt.

(B): Verteilung der verwendeten Stimulationsintensitäten auf die Schlafstadien: Es wurden keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlafstadien und den Stimulationsnächten festgestellt.

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: SN1 und SN2 = regelmäßige Stimulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimulationsnacht 2; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Die Latenzzeit LZ1 bewegte sich zwischen 2,41 s und 5,76 s und betrug durchschnittlich $3,69 \pm 0,70$ s ($3,59 \pm 0,56$ s in der SN1 und $3,81 \pm 0,82$ s in der SN2). Der Vergleich zwischen den verschiedenen Schlafstadien zeigte keine signifikanten Veränderungen der LZ1.

Wenn die Gesamtanzahl der Schluckereignisse (SS- + AS-Ereignisse) in jeder Studiennacht betrachtet wird, zeigt sich eine deutliche Steigerung der Schluckfrequenz pro Stunde Schlaf von 6,7 in der KN auf 19,3 in der SN1 und 9,9 in der SN2.

3.2.2 Einfluss von Stimulationen und Schluckreflexen auf die Schlafvariablen

Die Probanden schliefen im Durchschnitt $324,0 \pm 65,5$ min in der KN, $378,5 \pm 39,5$ min in der SN1 und $291,1 \pm 74,7$ min in der SN2. Außerdem konnten sie in jedes Schlafstadium eintreten und zeigten dabei die längste Schlafdauer im Schlafstadium N2 mit 48,04 % der Gesamtschlafzeit, gefolgt von N3 mit 21,31 %, N1 mit 9,87 % und REM-Schlaf mit 8,43 %. Wie in der Abbildung 3.3 dargestellt, hat sich die Schlafdauer in jedem Schlafstadium zwischen den drei untersuchten Studiennächten nicht signifikant verändert.

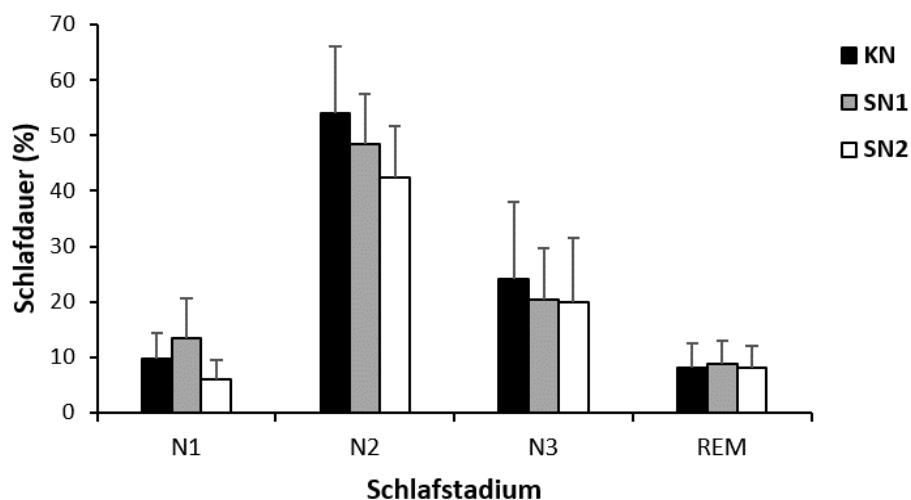


Abb. 3.3: Schlafdauer in jedem Schlafstadium für jede Studiennacht

Vergleich zwischen den Studiennächten bei jedem Schlafstadium: Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: KN = Kontrollnacht; SN1 und SN2 = regelmäßige Stimmulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimmulationsnacht 2.

Die Anzahl der Arousals pro Stunde nahm in Folge von Stimulationen und ausgelösten Schluckereignissen in der SN1 und der SN2 im Vergleich zu der KN signifikant ab, während die Anzahl der spontanen und der Limb Arousals nicht signifikant anstieg (siehe Tab. 3.1). Auch die durchschnittliche Dauer der verschiedenen Arousal-Typen, die sich in allen Nächten zwischen 8,8 s und 11,4 s bewegte, nahm nicht signifikant zu.

Die Stimulationen waren nur in wenigen Fällen mit Arousals verbunden, während die SS- und AS-Ereignisse in den meisten Fällen in Verbindung mit spontanen Arousals auftraten, die kurz vor Ereignisbeginn angefangen haben.

Tab. 3.1: Anzahl der aufgetretenen Arousals für jede Studiennacht

	KN	SN1	SN2
Respiratorische Arousals (pro Stunde Schlaf)	48,9 ± 18,8	37,9 ± 14,0 *	11,3 ± 6,0 †
Spontane Arousals (pro Stunde Schlaf)	10,2 ± 6,9	18,0 ± 10,4	26,9 ± 10,6
Limb Arousals (pro Stunde Schlaf)	4,1 ± 0,8	4,6 ± 0,8	5,9 ± 4,5

Vergleich zwischen den Studiennächten bei jedem Arousal-Typ: Die Anzahl der respiratorischen Arousals war in der SN1 signifikant niedriger als in der KN und höher als in der SN2, während in der SN2 signifikant niedrigere Anzahl als in der KN und der SN1 festgestellt wurde.

Die Werte sind als Mittelwerte ± SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: Limb Arousals = Weckreaktionen durch Bewegungen der Gliedmaßen; KN = Kontrollnacht; SN1 und SN2 = regelmäßige Stimulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimulationsnacht 2.

Die Abbildung 3.4 stellt die AHI-Mittelwerte pro Stunde Schlaf für die Kontrollnächte im Vergleich zu den Stimulationsnächten dar. Die durch Stimulationen erzielten Schluckreflexe konnten die AHI-Werte der Stimulationsnächte nicht entscheidend bzw. signifikant gegenüber den Kontrollnächten reduzieren.

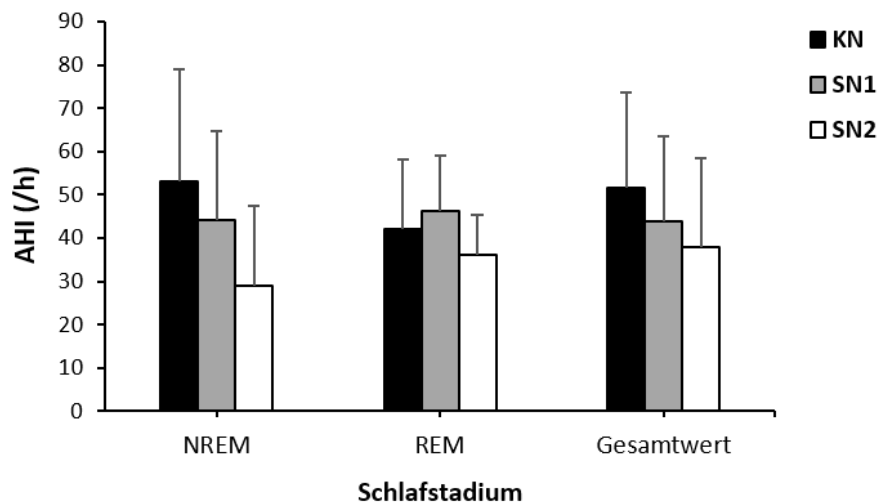


Abb. 3.4: AHI-Werte für Kontrollnächte vs. Stimulationsnächte

Vergleich zwischen den Studiennächten bei dem NREM- und REM-Schlaf: Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Werte sind als Mittelwerte ± SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: KN = Kontrollnacht; SN1 und SN2 = regelmäßige Stimulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimulationsnacht 2; REM = Rapid Eye Movement; NREM = Non-REM.

Betrachtet man die Gesamtdauer der Apnoe- und Hyperventilationsphasen mit und ohne Schluckereignisse, so zeigt sich, dass die Hyperventilationsphasen mit einem SS- oder AS-Ereignis in allen drei Nächten im Vergleich zu den Phasen ohne Schluckereignisse im Durchschnitt verlängert wurden, jedoch nicht signifikant (Tab. 3.2). In diesem Vergleich haben sowohl die SS- als auch die AS-Ereignisse, die überwiegend während der Hyperventilationsphasen auftraten, die Hyperventilationsphasendauer gleichermaßen positiv beeinflusst bzw. verlängert. Die AS-Ereignisse, die hingegen sehr selten in den Apnoephasen ausgelöst wurden, haben die Apnoephasendauer im Durchschnitt verlängert und somit eine Verschlechterung herbeigeführt, die allerdings statistisch nicht signifikant war. Eine Bewertung der Apnoephasen mit SS-Ereignissen war aufgrund des sehr seltenen Vorkommens von SS-Ereignissen nicht möglich (Tab. 3.2).

Tab. 3.2: Dauer der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen mit und ohne SS und AS

	KN	SN1	SN2
Hyperventilationsdauer (s)			
Mit SS	21,7 ± 3,7	21,3 ± 4,8	19,0 ± 7
Mit AS	—	18,5 ± 3,9	21,0 ± 4,4
Ohne SS und AS	14,4 ± 1,3	15,6 ± 0,4	14,9 ± 1,4
Apnoedauer (s)			
Mit SS	—	—	—
Mit AS	—	38,5 ± 5,5	36,8 ± 1,7
Ohne SS und AS	—	33,8 ± 3,1	34,1 ± 5,8

Vergleich zwischen den Phasen mit SS- oder AS-Ereignissen und den Phasen ohne beide Ereignisse:
Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Werte sind als Mittelwerte ± SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: SS = spontanes Schlucken; AS = ausgelöstes Schlucken; KN = Kontrollnacht; SN1 und SN2 = regelmäßige Stimulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimulationsnacht 2.

3.2.3 Häufigkeit der spontanen Schluckreflexe im Schlaf

Insgesamt wurden 506 SS-Ereignisse in allen Schlafstadien und Wach-Epochen identifiziert (176 in der KN, 181 in der SN1 und 149 in der SN2). Unter Berücksichtigung der Gesamtschlafdauer von jeder Studiennacht ergibt sich eine SS-Frequenz pro Stunde Schlaf von 7,80 in der KN, 6,54 in der SN1 und 5,88 in der SN2. Das Auftreten der SS-Ereignisse in den Stimulationsnächten unterschied sich nicht signifikant von den Kontrollnächten. Einzig in der SN2 traten signifikant weniger SS-Ereignisse pro Stunde im Schlafstadium N2 als bei den beiden anderen Nächten (Abb. 3.5). Von allen Schlafphasen zeigte die Tiefschlafphase N3 mit 0,97 SS-Ereignisse/h das insgesamt geringste Aufkommen von SS-Ereignissen.

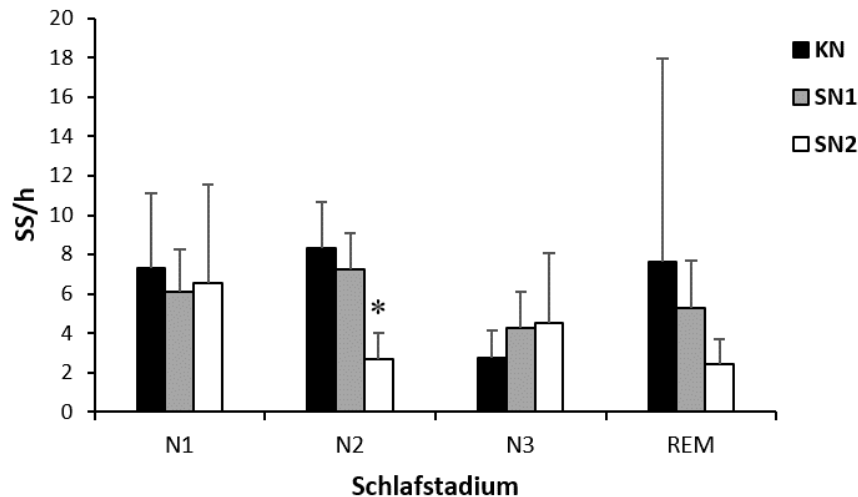


Abb. 3.5: Anzahl der SS-Ereignisse pro Stunde Schlaf

Vergleich zwischen den Studiennächten bei jedem Schlafstadium: Die SN2 zeigt bei dem Schlafstadium N2 im Vergleich zu der SN1 und der KN signifikant weniger SS-Ereignisse pro Stunde (* $p < 0,05$).

Vergleich zwischen den Schlafstadien bei jeder Studiennacht: Es wurden keine signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: KN = Kontrollnacht; SN1 und SN2 = regelmäßige Stimmulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimmulationsnacht 2; SS = spontanes Schlucken; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

3.2.4 Auftreten des Schluckens in den Apnoe- und Hyperventilationsphasen

Der Zeitpunkt aller aufgetretenen Ereignisse innerhalb der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen wurde zusammen mit der Phasendauer durch den dritten im Kapitel 2.2.3 vorgestellten Algorithmus bestimmt. Die Ergebnisse des Algorithmus vermitteln einen allgemeinen Überblick über die Verteilung von AS-, SS- und Stimmulationsereignissen in beiden Atemphasen, wodurch der Einfluss dieser Phasen auf das Auftreten der Ereignisse bestimmen lässt.

Die Abbildung 3.6 stellt die Positionen der Ereignisse im Verhältnis zur Gesamtdauer der Phasen dar. Insgesamt betrachtet verteilten sich die Stimmulationsbursts, die AS- und die SS-Ereignisse zu 43 %, 68 % und 79 % in den Hyperventilationsphasen und zu 57 %, 32 % und 21 % in den Apnoephasen. Die Mehrheit der abgegebenen Stimmulationen trat in den ersten 20 % beider Phasen auf (42 % in den Hyperventilationsphasen und 58 % in den Apnoephasen), während die verbleibenden Stimmulationsbursts in ähnlicher Menge auf den Rest beider Phasen verteilt waren (Abb. 3.6 (A)). Trotz größerer Menge an Stimmulationsbursts in fast allen Abschnitten der Apnoephasen wurden deutlich weniger Schluckreflexe ausgelöst als in den Abschnitten der Hyperventilationsphasen (Abb. 3.6 (A) und (C)). Die Mehrheit der AS- und SS-Ereignisse trat zu 83 % und 78 % in den ersten zwei Dritteln der Hyperventilationsphasen auf sowie am Anfang und Ende der Apnoephasen (Abb. 3.6 (A) und (B)).

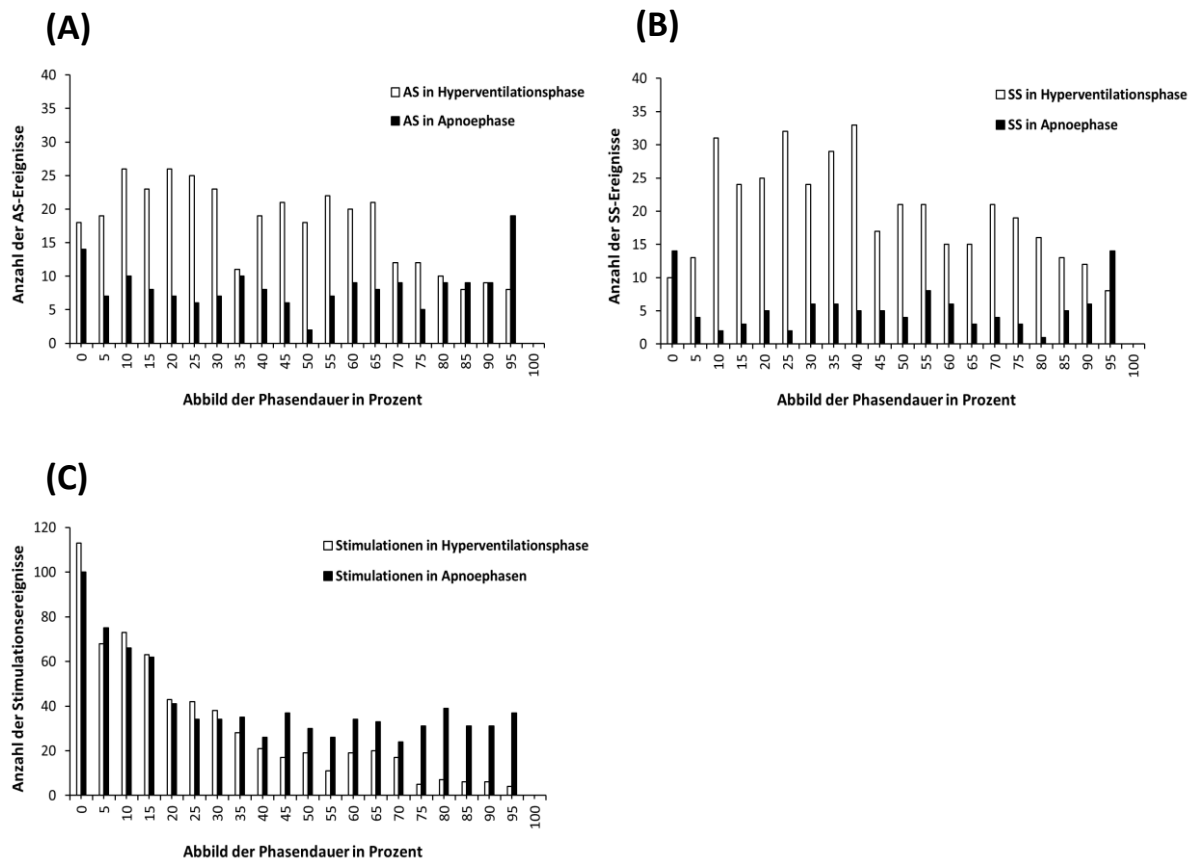


Abb. 3.6: Verteilung der Ereignisse in den Apnoe- und Hyperventilationsphasen

(A): Verteilung der AS-Ereignisse. **(B):** Verteilung der SS-Ereignisse. **(C):** Verteilung der Stimulationsereignisse.

Für die Verteilung der Ereignisse in den Phasen wurden alle Studienächte (KN, SN1 und SN2) berücksichtigt. Die Werte sind als Ganzzahlen präsentiert. Definition der Abkürzungen: AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken.

3.2.5 Bewertung des Schluckmusters während des Schlafes

Die SS- und AS-Ereignisse traten bei allen Probanden mit ähnlichen Mustermerkmalen auf. Beide Ereignisse zeigten unabhängig vom Schlafstadium in 64 % der Fälle ein vollständiges Muster SM1, bestehend aus den Druckwellen $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$, $PW3_{\text{öso}}$ und der sEMG-Aktivität, während in 16 % der Fälle ein Muster SM2 ohne sEMG-Aktivität vorlag. Beide Schluckmuster (SM1 und SM2) lassen sich in den aufgezeichneten Signalen ohne Probleme identifizieren. Im Gegensatz dazu lässt sich das Muster SM3 mit einer fehlenden $PW2_{\text{öso}}$ - oder $PW3_{\text{öso}}$ -Welle, das in 20 % der Fälle auftrat, nur mithilfe von Videoaufnahmen der Kehlkopfbewegungen und der assoziierten sEMG-Aktivität identifizieren und bestätigen.

3.3 Ergebnisse der untersuchten gesunden Probanden (sekundäre Studie)

3.3.1 Erfasste Schluckereignisse

Insgesamt wurden 607 Schluckereignisse bei 5 Probanden untersucht. Die Tabelle 3.3 zeigt die Anzahl dieser, sortiert nach Schlucktyp und Zeitintervall zwischen den Ereignissen. Die Zeitintervalle entsprechen in diesem Zusammenhang fünf verschiedenen Schluckfrequenzen. Da laut dem Studienprotokoll für jedes Zeitintervall mindestens 5 Schluckereignisse bei jedem Probanden erfolgen mussten, wurde bei den AS-Ereignissen aufgrund verpasster Schluckantworten mehr Stimulationen abgegeben, um die Mindestanzahl für das gewünschte Zeitintervall einzuhalten. Aus diesem Grund entstand eine höhere Anzahl von kategorisierten AS-Ereignissen als bei den anderen Schlucktypen.

Die elektrischen Stimulationen erzielten mit einer durchschnittlichen Intensität von $3,79 \pm 0,79$ mA eine AS-Antwortquote von 56,0 % bei einer LZ1 von $3,73 \pm 0,5$ s. Zum einen wurden hierbei die Elektrodenpaare E5-E6, E7-E8 und E9-E10 zu 38 %, 33 % und 29 % verwendet und zum anderen lag die Unbehaglichkeitsschwelle insgesamt bei $5,93 \pm 1,43$ mA.

Tab. 3.3: Anzahl der untersuchten Schluckreflexe bei jedem Zeitintervall

Zeitintervall (s)	SS (n)	FS (n)	AS (n)	Gesamtanzahl (N)
5	28	27	48	103
10	43	36	82	161
15	31	36	56	123
20	33	29	54	116
25	34	27	43	104

Definition der Abkürzungen: SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; AS = ausgelöstes Schlucken; n = Anzahl der Einheiten; N = Größe der Grundgesamtheit.

3.3.2 Bewertung der Schlucktypen und deren Schluckmuster

Auf jedes Schluckereignis folgten drei zeitlich verzögerte peristaltische Druckwellen ($PW1_{\ddot{o}so}$, $PW2_{\ddot{o}so}$ und $PW3_{\ddot{o}so}$) aufeinander, die 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS gemessen wurden, sowie eine Aktivierung des submentalen sEMG. Die folgenden Parameter definierten dabei die verschiedenen Schluckmuster: a) Hemmung, Amplitude und Weite der Druckwellen, b) Transportgeschwindigkeit und Gesamtdauer der Schluckereignisse und c) RMS, Dauer und LZ2 der schluckbezogenen sEMG-Aktivität. Insgesamt variierten ihre Mittelwerte zwischen den Probanden und waren in vielen Fällen von der Schluckfrequenz und dem Schlucktyp abhängig.

In den folgenden Abschnitten sind detaillierte Ergebnisse der Parameter des Schluckmusters für die verschiedenen Schlucktypen präsentiert, die unter anderem bei verschiedenen Schluckfrequenzen untersucht wurden.

Hemmung der peristaltischen Druckwellen

Insgesamt zeigten 36,24 % aller Schluckereignisse (19,35 % der FS-Ereignisse, 35,50 % der SS-Ereignisse und 45,93 % der AS-Ereignisse) eine oder mehrere gehemmte Druckwellen bei allen untersuchten Schluckfrequenzen bzw. Zeitintervallen zwischen den Schluckereignissen. Ein Schluckereignis galt in diesem Zusammenhang als gehemmt, wenn mindestens eine Druckwelle gehemmt war.

Der Vergleich zwischen den Schlucktypen zeigte, dass die FS-Ereignisse bei einer Frequenz von einem Schluckereignis alle 10 s signifikant weniger gehemmt sind als die SS- und die AS-Ereignisse (8,33 % der FS-Ereignisse vs. 44,19 % und 57,32 % der SS- und AS-Ereignisse), während bei den anderen Schluckfrequenzen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlucktypen festgestellt wurden (siehe Abb. 3.7). Insgesamt zeigten FS-Ereignisse in den gemessenen Signalen die markantesten Druckwellen mit den höchsten Amplituden, gefolgt von den SS- und den AS-Ereignissen, und waren deshalb leicht zu identifizieren.

Der Einfluss der Schluckfrequenz auf die Hemmung von Schluckereignissen kann durch einen Vergleich zwischen den Zeitintervallen in der gleichen Abbildung verdeutlicht werden. Dieser Vergleich zeigte, dass die Hemmung der AS-Ereignisse bei dem 10-Sekunden-Intervall signifikant im Vergleich zu den Intervallen 15 s, 20 s und 25 s steigt, während die Hemmung aller Schlucktypen bei dem 5-Sekunden-Intervall am höchsten war (79,17 %, 62,96 % und 57,14 % der AS-, FS- und SS-Ereignisse) (Abb. 3.7). Außerdem wurde in wenigen Fällen beobachtet, dass bei den Zeitintervallen 5 s und 10 s alle drei aufgezeichneten Drucksignale fehlten (siehe Abb. 3.8). Eine Identifizierung solcher Schluckereignisse konnte ausschließlich durch eine Schluckbestätigung der Probanden erfolgen.

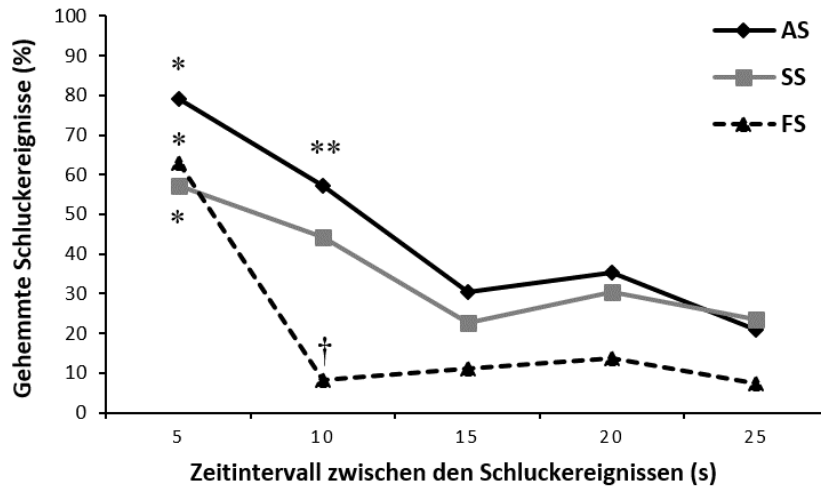


Abb. 3.7: Schluckereignisse mit mindestens einer gehemmten Druckwelle

Vergleich zwischen den Schlucktypen bei jedem einzelnen Zeitintervall: Das FS ist bei einem Zeitintervall von 10 s signifikant weniger gehemmt als AS und SS († $p < 0,05$).

Vergleich zwischen den Zeitintervallen für jeden einzelnen Schlucktyp: Bei einem Zeitintervall von 5 s sind alle Schlucktypen signifikant häufiger gehemmt als bei allen anderen Intervallen (* $p < 0,05$). Die AS-Ereignisse sind zusätzlich bei einem Intervall von 10 s signifikant häufiger gehemmt als bei den Intervallen 15 s, 20 s und 25 s (** $p < 0,05$).

Die Werte sind in Prozent präsentiert. Definition der Abkürzungen: AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; Die Zeichen (†, * und **) markieren signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

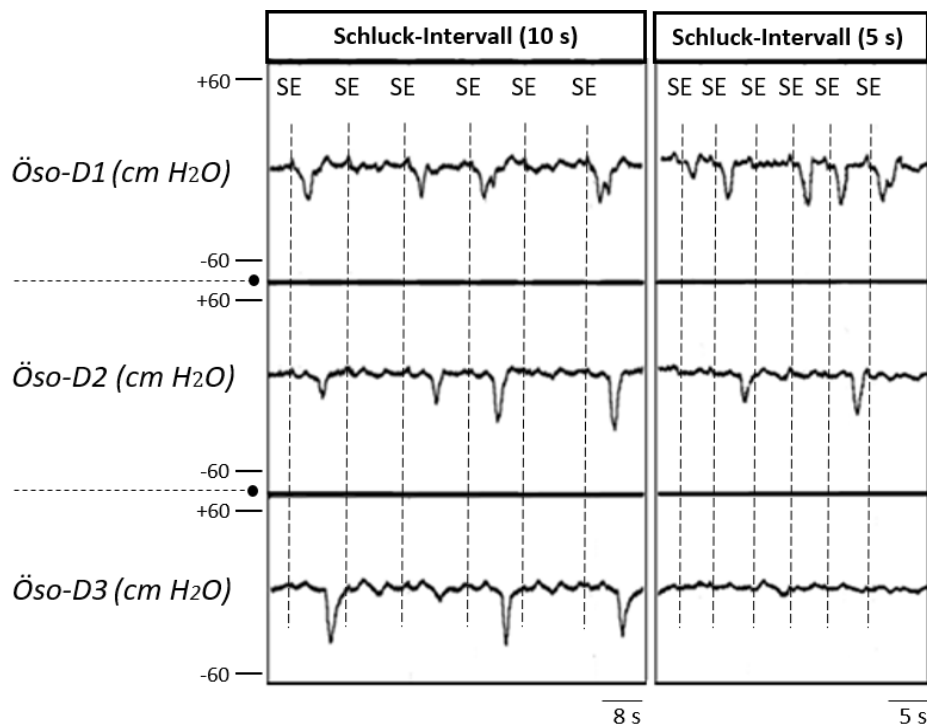


Abb. 3.8: Ausschnitt von Schluckserien bei Zeitintervallen von 5 s und 10 s

Definition der Abkürzungen: Öso-D1, Öso-D2 und Öso-D3 = Ösophagus-Drucksignal 1, 2 und 3; SE = Schluckereignis.

Die Abbildung 3.9 stellt eine Gegenüberstellung aller gehemmten peristaltischen Druckwellen bei den untersuchten Zeitintervallen für alle Schluckereignisse prozentual dar.

Der interne Vergleich zwischen den peristaltischen Druckwellen PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} bei jedem Zeitintervall zeigte, dass die Druckwelle PW1_{öso} bei den Zeitintervallen von 5, 10, 15 und 20 Sekunden signifikant weniger gehemmt ist als die Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso}, wobei kein signifikanter Unterschied bei 25 s und zwischen den Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} festgestellt wurde (Abb. 3.9). Im Durchschnitt ist die Druckwelle PW1_{öso} bei allen Zeitintervallen nur in $6,4 \pm 2,5$ % der Fälle gehemmt, während die Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} in $27,4 \pm 14,9$ % und $20,1 \pm 14,0$ % der Fälle gehemmt sind. Folglich kann die erste peristaltische Druckwelle PW1_{öso}, die 14 cm über dem uÖS gemessen wurde, als wesentlicher Indikator bei der Identifizierung der Schluckereignisse angesehen werden, während die Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} das Schluckmuster häufig nicht vervollständigen (siehe Schluckmuster in Abb. 3.8).

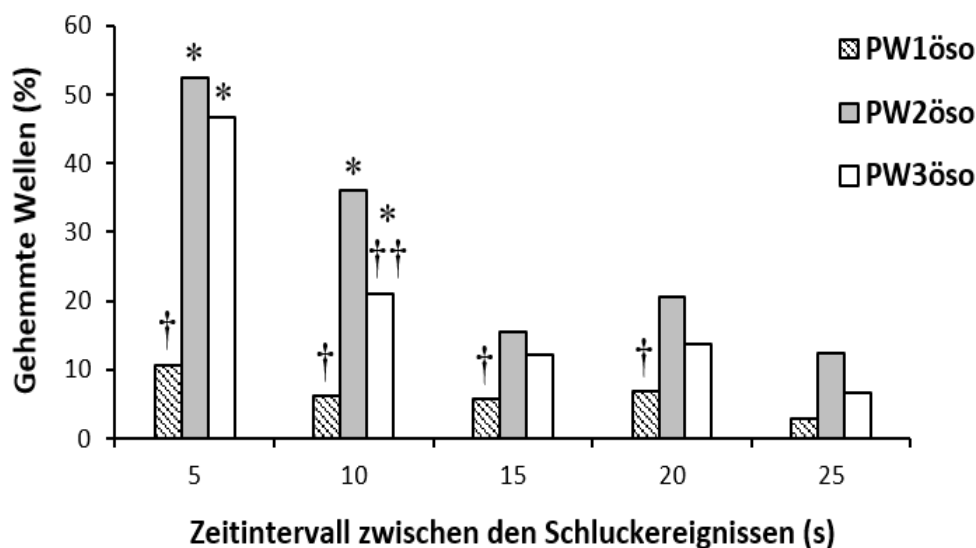


Abb. 3.9: Einfluss der Schluckfrequenz auf die Hemmung der Druckwellen

Vergleich zwischen den Druckwellen bei jedem einzelnen Zeitintervall: Die Druckwelle PW1_{öso} ist bei den Intervallen 5, 10, 15 und 20 Sekunden signifikant weniger gehemmt als PW2_{öso} und PW3_{öso} († $p < 0,05$). Die Druckwelle PW3_{öso} ist bei einem Intervall von 10 s signifikant weniger gehemmt als PW2_{öso} (†† $p < 0,05$).

Vergleich zwischen den Zeitintervallen für jede einzelne Druckwelle: Die peristaltischen Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} sind bei den Intervallen 5 s und 10 s signifikant häufiger gehemmt als bei 15, 20 und 25 Sekunden (* $p < 0,05$).

Die Werte sind in Prozent präsentiert. Definition der Abkürzungen: PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; Die Zeichen (†, †† und *) markieren signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Der Vergleich zwischen den Zeitintervallen für jede einzelne Druckwelle zeigte, dass bei der Druckwelle PW1_{öso} keine signifikanten Unterschiede bestehen, während die Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} bei Zeitintervallen von 5 s und 10 s signifikant höher gehemmt sind als bei den anderen Intervallen (Abb. 3.9). Durchschnittlich sind alle drei Druckwellen bei dem 5-Sekunden-Intervall zu $36,5 \pm 18,4$ % gehemmt, während diese bei 10 s zu $21,1 \pm 12,1$ %, bei 15 s zu $11,1 \pm 4,0$ %, bei 20 s zu $13,8 \pm 5,6$ % und bei 25 s zu $7,3 \pm 3,9$ % gehemmt sind. Zusammengefasst nahm die Hemmung von den Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} mit steigender Schluckfrequenz stark zu, während die Druckwelle PW1_{öso} von der Schluckfrequenz kaum beeinflusst wurde und nur in wenigen Fällen gehemmt war.

Amplitude der peristaltischen Druckwellen

Die Amplitude der Druckwellen in verschiedenen Teilen des Ösophagus variierte zwischen den Probanden und wurde außerdem vom Schlucktyp beeinflusst. Wird der Ösophagus proximal betrachtet, so weist die mittlere Druckwelle PW2_{öso} (8 cm über dem uÖS) bei allen Schlucktypen eine signifikant niedrigere Amplitude als die Druckwellen PW1_{öso} und PW3_{öso} (2 cm und 14 cm über dem uÖS) auf (Abb. 3.10 (A)).

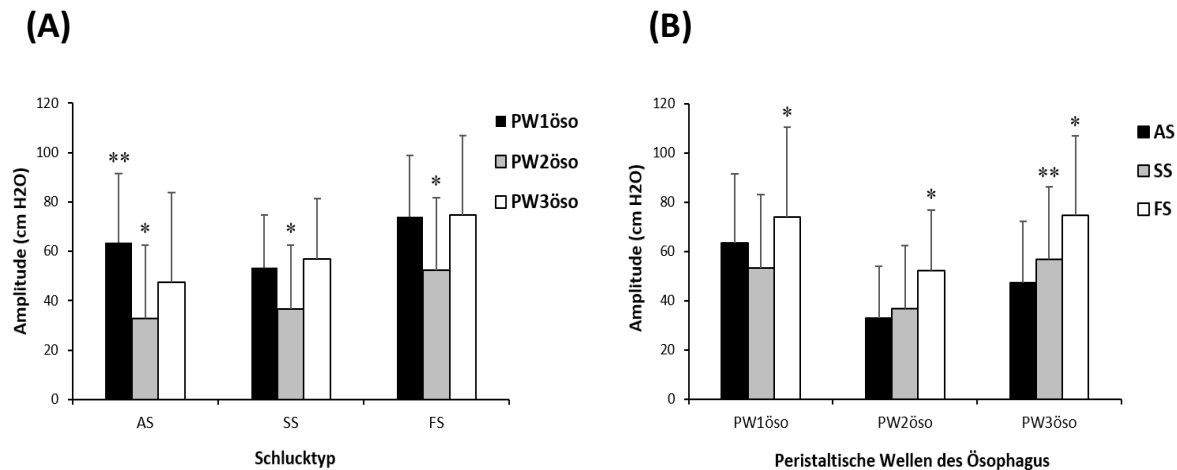


Abb. 3.10: Amplitude der peristaltischen Druckwellen

(A): Vergleich zwischen den Druckwellen bei jedem einzelnen Schlucktyp: Die Amplitude der Druckwelle PW2_{öso} ist bei den Ereignissen AS, SS und FS signifikant niedriger als die Amplituden von PW1_{öso} und PW3_{öso} (* $p < 0,05$). Die Druckwelle PW1_{öso} ist nur bei AS signifikant höher als PW3_{öso} (** $p < 0,05$).

(B): Vergleich zwischen den Schlucktypen bei jeder einzelnen Druckwelle: Das FS zeigt bei den Druckwellen PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} signifikant höhere Amplituden als AS und SS (* $p < 0,05$), während das SS nur bei der Druckwelle PW3_{öso} eine signifikant höhere Amplitude als das AS zeigte (** $p < 0,05$). Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; Die Zeichen (* und **) markieren signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Die Amplitude der ersten Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ war nur bei den AS-Ereignissen signifikant höher als $PW3_{\text{öso}}$. Außerdem haben sowohl $PW1_{\text{öso}}$ als auch $PW3_{\text{öso}}$ bei jedem Schlucktyp die höchsten Amplituden gezeigt (Abb. 3.10 (A)). Insgesamt lag der Amplituden-Mittelwert von der Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ für alle Schlucktypen bei $63,6 \pm 8,4$ cm H₂O, während er für die Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ bei $40,5 \pm 8,4$ cm H₂O und $59,7 \pm 11,3$ cm H₂O lag.

Der Vergleich zwischen den Schlucktypen zeigte, dass alle Druckwellen der FS-Ereignisse signifikant höhere Amplituden aufweisen als die der AS- und SS-Ereignisse, während die SS-Ereignisse eine signifikant höhere $PW3_{\text{öso}}$ -Amplitude als die AS-Ereignisse zeigten (Abb. 3.10 (B)). Der Amplituden-Mittelwert für alle FS-Druckwellen war mit $66,9 \pm 10,4$ cm H₂O am höchsten, gefolgt von den SS-Wellen mit $48,9 \pm 8,8$ cm H₂O und den AS-Wellen mit $47,9 \pm 12,5$ cm H₂O.

Die Abbildung 3.11 stellt eine Gegenüberstellung der Wellenamplituden bei den untersuchten Zeitintervallen für alle Schluckereignisse dar. Die Amplitude der ersten Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ war bei einem Intervall von 5 s signifikant höher als bei allen anderen Intervallen. Bei der zweiten Druckwelle $PW2_{\text{öso}}$ bestehen hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schluckfrequenzen, während die Amplitude der dritten Druckwelle $PW3_{\text{öso}}$ signifikant höhere Mittelwerte bei den Zeitintervallen 20 s und 25 s erreichte als bei den restlichen Intervallen. Insgesamt nahm die Amplitude der Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ mit steigender Schluckfrequenz zu, während sie bei der Druckwelle $PW2_{\text{öso}}$ unverändert blieb und bei der Druckwelle $PW3_{\text{öso}}$ mit abnehmender Schluckfrequenz anstieg.

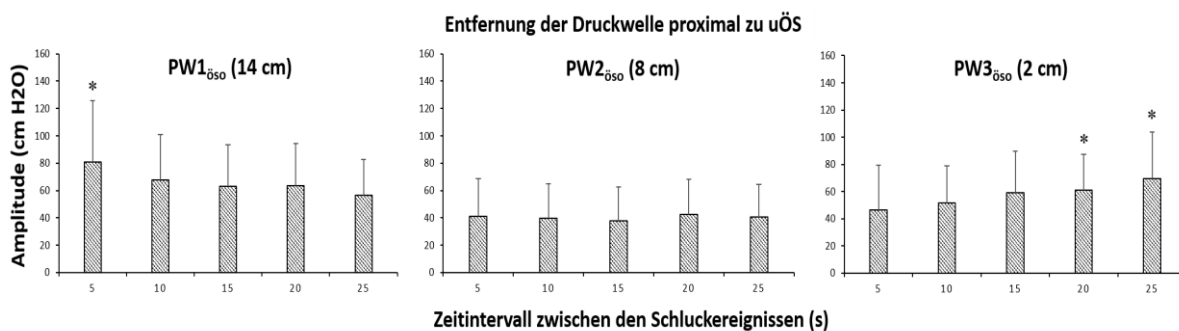


Abb. 3.11: Einfluss der Schluckfrequenz auf die Amplitude der Druckwellen

Vergleich zwischen den Zeitintervallen für jede einzelne Druckwelle eines Schluckereignisses: Die Amplitude der $PW1_{\text{öso}}$ -Druckwelle ist bei 5 s signifikant höher als bei den anderen Zeitintervallen (* $p < 0,05$), während die der $PW3_{\text{öso}}$ -Druckwelle signifikant höhere Mittelwerte bei den Intervallen 20 s und 25 s verglichen mit den anderen Intervallen zeigte (* $p < 0,05$). Bei der Druckwelle $PW2_{\text{öso}}$ hingegen bestehen keine signifikanten Unterschiede zwischen den Zeitintervallen.

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: $PW1_{\text{öso}}$ (14 cm), $PW2_{\text{öso}}$ (8 cm) und $PW3_{\text{öso}}$ (2 cm) = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus, die proximal 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS gemessen wurden; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Weite der peristaltischen Druckwellen

Der Mittelwert der Wellenweite bewegte sich bei allen Schlucktypen und deren Druckwellen in einem kleinen Bereich zwischen $2,4 \pm 0,6$ s und $2,8 \pm 0,7$ s. Eine Gegenüberstellung der Druckwellen von jedem Schlucktyp zeigte, dass die Druckwelle PW3_{öso} eine signifikant längere Weite bei den SS- und den FS-Ereignissen als die Druckwellen PW1_{öso} und PW2_{öso} aufweist, während sich die Weiten der Druckwellen PW1_{öso} und PW2_{öso} nicht wesentlich voneinander unterscheiden haben. Bei den AS-Ereignissen hingegen wies die Druckwelle PW2_{öso} eine signifikant kürzere Weite als die anderen zwei Druckwellen auf (Abb. 3.12 (A)). Insgesamt lag der Mittelwert der PW1_{öso}-Weite für alle Schlucktypen bei $2,6 \pm 0,07$ s, während er für die PW2_{öso}- und PW3_{öso}-Weite bei $2,5 \pm 0,06$ s und $2,8 \pm 0,07$ s lag.

Der Vergleich zwischen den Schlucktypen in der Abbildung 3.12 (B) verdeutlicht minimale Unterschiede zwischen den Schlucktypen bei jeder Druckwelle. Einzig die AS-Ereignisse zeigten signifikant kürzere Weiten bei den Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} verglichen mit den SS- und den FS-Ereignissen. Insgesamt wiesen die AS-Ereignisse für alle drei Druckwellen eine durchschnittliche Weite von $2,62 \pm 0,12$ s auf, während diese bei den SS- und den FS-Ereignissen bei $2,63 \pm 0,13$ s und $2,67 \pm 0,12$ s lag.

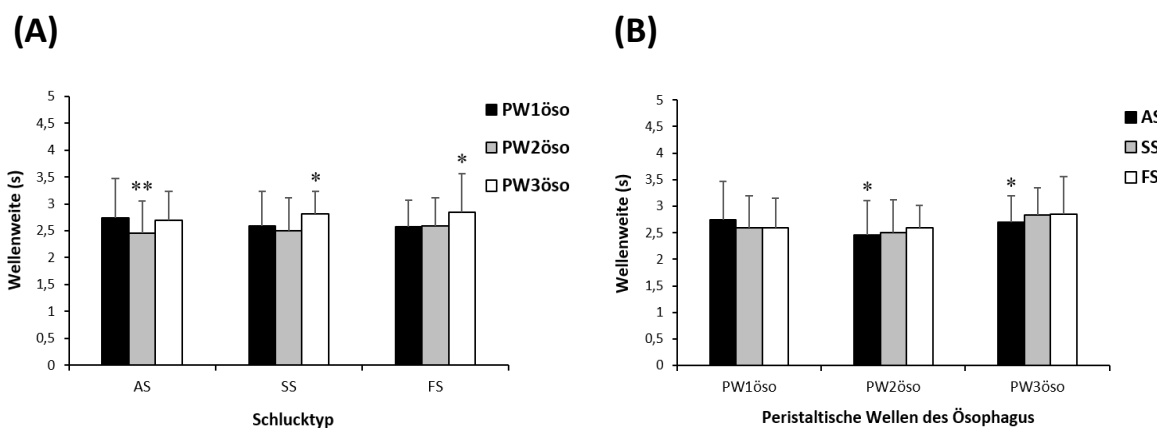


Abb. 3.12: Weite der peristaltischen Druckwellen

(A): Vergleich zwischen den Druckwellen bei jedem einzelnen Schlucktyp: Die Druckwelle PW2_{öso} von den AS-Ereignissen zeigt eine signifikant kürzere Weite verglichen mit den Druckwellen PW1_{öso} und PW3_{öso} (** $p < 0,05$). Bei den SS- und den FS-Ereignissen ist die Weite von der Druckwelle PW3_{öso} signifikant länger als die Weite der Druckwellen PW1_{öso} und PW2_{öso} (* $p < 0,05$).

(B): Vergleich zwischen den Schlucktypen bei jeder einzelnen Druckwelle: Die AS-Ereignisse zeigen verglichen mit den SS- und den FS-Ereignissen signifikant kürzere Weiten bei den Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} (* $p < 0,05$).

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; Die Zeichen (* und **) markieren signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Die Abbildung 3.13 stellt eine Gegenüberstellung der Wellenweiten bei den untersuchten Zeitintervallen für alle Schluckereignisse dar. In diesem Vergleich zeigte die Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ eine signifikant längere Weite bei einem Zeitintervall von 5 s als bei den anderen Intervallen, die sich wiederum nicht signifikant voneinander unterschieden. Umgekehrt zeigten die Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ bei einem Intervall von 25 s eine signifikant längere Weite als bei den anderen Zeitintervallen.

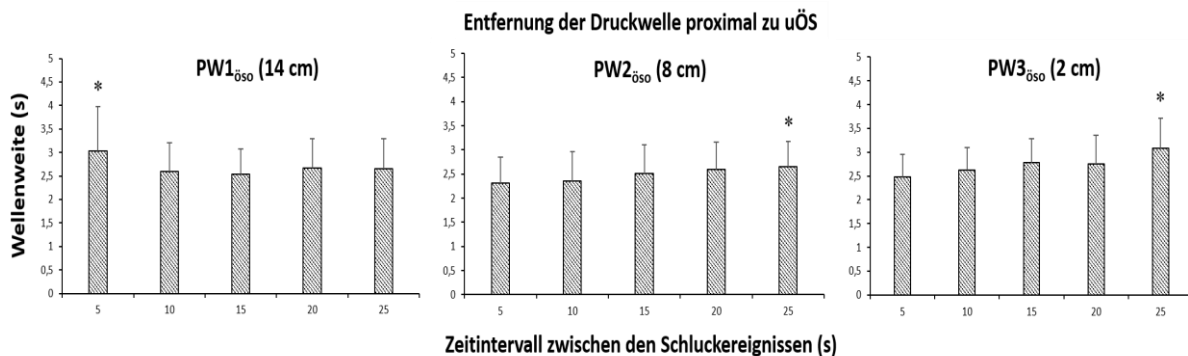


Abb. 3.13: Einfluss der Schluckfrequenz auf die Weite der Druckwellen

Vergleich zwischen den Zeitintervallen für jede Druckwelle eines Schluckereignisses: Die Weite von der Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ ist bei einem Intervall von 5 s signifikant länger als bei den anderen Intervallen (* $p < 0,05$), während diese bei den Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ bei einem Intervall von 25 s signifikant länger ist als bei den anderen Intervallen (* $p < 0,05$). Zwischen den anderen Zeitintervallen wurden bei allen drei Druckwellen keine weiteren signifikanten Unterschiede festgestellt.

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: $PW1_{\text{öso}}$ (14 cm), $PW2_{\text{öso}}$ (8 cm) und $PW3_{\text{öso}}$ (2 cm) = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus, die proximal 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS gemessen wurden; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Transportgeschwindigkeit

Die Transportgeschwindigkeit von Flüssigkeit oder Speichel lässt sich anhand der zurückgelegten Ösophagus-Strecke zwischen zwei Drucksensoren pro Sekunde berechnen. Der Abstand zwischen den Sensoren bzw. den Druckwellen beträgt konstant 6 cm. Der in der Abbildung 3.14 (A) dargestellte Vergleich zwischen dem unteren ($PW2_{\text{öso}}$ bis $PW3_{\text{öso}}$) und dem oberen ($PW1_{\text{öso}}$ bis $PW2_{\text{öso}}$) Ösophagus-Abschnitt zeigte bei allen Schlucktypen im unteren Abschnitt signifikant höhere Transportgeschwindigkeiten. Im Durchschnitt wurde im unteren Abschnitt eine Transportgeschwindigkeit von $5,64 \pm 0,46$ cm Öso/s für alle Schlucktypen gemessen, während diese im oberen Abschnitt bei $3,41 \pm 0,15$ cm Öso/s lag.

Werden die Schlucktypen miteinander bei jedem Ösophagus-Abschnitt verglichen, so zeigten die SS-Ereignisse im oberen Abschnitt eine signifikant höhere Transportgeschwindigkeit als die AS- und die FS-Ereignisse, während im unteren Abschnitt die AS-Ereignisse signifikant

höhere Geschwindigkeiten als die SS- und die FS-Ereignisse zeigten (Abb. 3.14 (B)). Von allen drei Schlucktypen hatte das freiwillige Schlucken von 2 ml Wasser die langsamste durchschnittliche Transportgeschwindigkeit mit $4,11 \pm 0,89$ cm Öso/s, gefolgt von den AS- und den SS-Ereignissen mit Geschwindigkeiten von $4,75 \pm 1,31$ cm Öso/s und $4,74 \pm 1,14$ cm Öso/s.

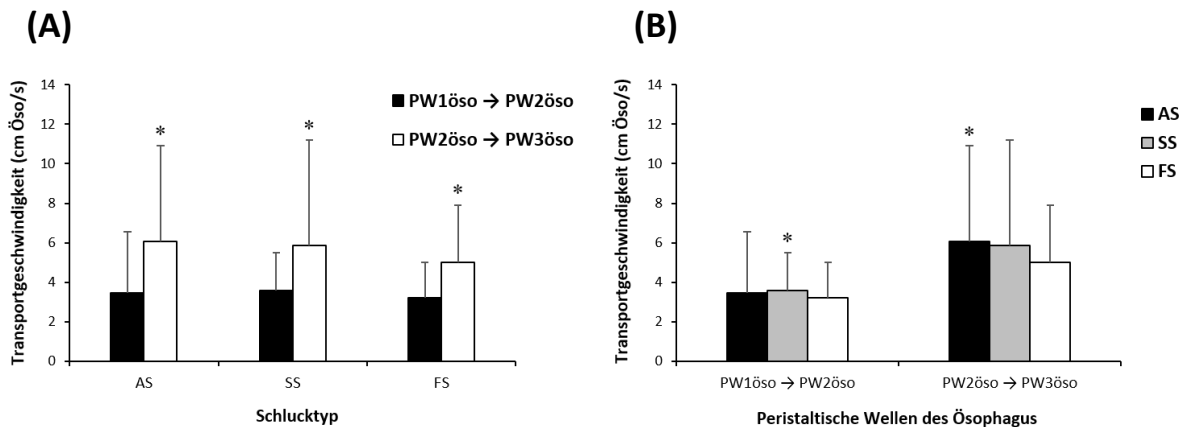


Abb. 3.14: Transportgeschwindigkeit beim Schlucken

(A): Vergleich zwischen dem oberen (PW1_{öso} → PW2_{öso}) und dem unteren Abschnitt (PW2_{öso} → PW3_{öso}) des Ösophagus bei jedem einzelnen Schlucktyp: Die Transportgeschwindigkeit im unteren Abschnitt ist bei allen Schlucktypen signifikant höher als im oberen Abschnitt (* $p < 0,05$).

(B): Vergleich zwischen den Schlucktypen bei beiden Ösophagus-Abschnitten: Im oberen Abschnitt erreichte das SS eine signifikant höhere Transportgeschwindigkeit als das AS und das FS (* $p < 0,05$). Im unteren Abschnitt erreicht hingegen das AS eine signifikant höhere Transportgeschwindigkeit als das SS und das FS (* $p < 0,05$).

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

In vereinzelt Fällen traten die Schluckereignisse bei einigen Probanden so auf, dass die Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} zum gleichen Zeitpunkt begannen. Aus diesem Grund weichen die Durchschnittswerte der Transportgeschwindigkeiten öfter stark voneinander ab (siehe Abb. 3.14 und Abb. 3.15).

Die Abbildung 3.15 stellt für alle Schluckereignisse eine Gegenüberstellung der Transportgeschwindigkeiten im unteren und oberen Ösophagus-Abschnitt bei den untersuchten Zeitintervallen dar. In diesem Vergleich war die Transportgeschwindigkeit im oberen und im unteren Abschnitt des Ösophagus signifikant langsamer bei einem Zeitintervall von 5 s als bei den anderen Intervallen, außer bei dem 25-Sekunden-Intervall im oberen Abschnitt. Zwischen allen anderen Intervallen wurden in beiden Ösophagus-Abschnitten keine klaren Tendenzen oder signifikanten Unterschiede festgestellt.

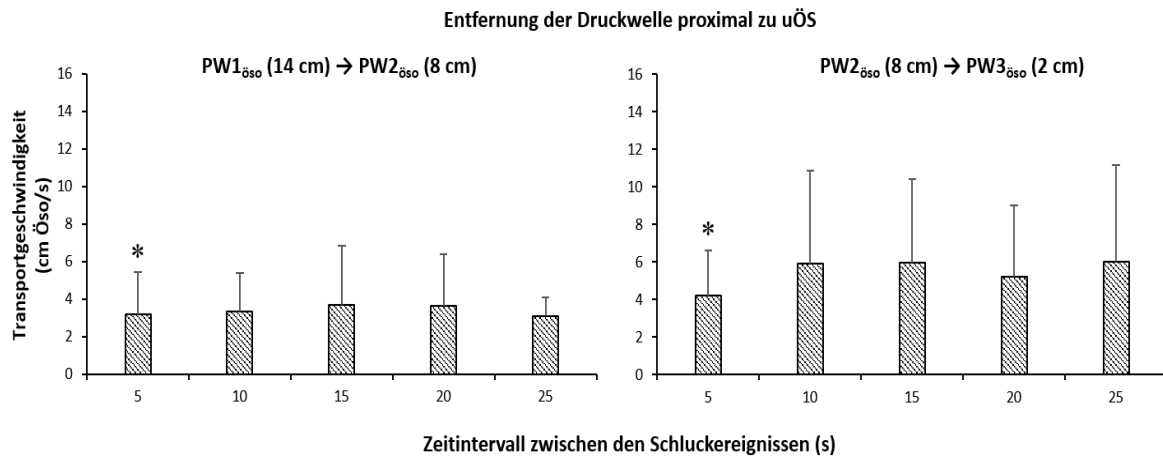


Abb. 3.15: Einfluss der Schluckfrequenz auf die Transportgeschwindigkeit beim Schlucken

Vergleich zwischen den Zeitintervallen für den oberen (PW1_{öso} → PW2_{öso}) und den unteren Abschnitt (PW2_{öso} → PW3_{öso}) des Ösophagus: In beiden Abschnitten ist die Transportgeschwindigkeit bei einem Zeitintervall von 5 s signifikant langsamer als bei den anderen Intervallen, außer bei dem Intervall 25 s im oberen Abschnitt (* $p < 0,05$).

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: PW1_{öso} (14 cm), PW2_{öso} (8 cm) und PW3_{öso} (2 cm) = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus, die proximal 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS gemessen wurden; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

Gesamtdauer des Schluckvorgangs

Die Dauer aller Schlucktypen, die zwischen dem Beginn der ersten Druckwelle und dem Ende der dritten Druckwelle gemessen wurde, bewegte sich insgesamt zwischen 4,11 s und 9,74 s und betrug im Durchschnitt $6,24 \pm 0,13$ s. Die Abbildung 3.16 (A) stellt einen Vergleich zwischen den Schlucktypen dar, bei dem die FS-Ereignisse signifikant längere Schluckdauer aufwiesen als die AS- und die SS-Ereignisse.

Der Vergleich zwischen den Zeitintervallen zeigte, dass die Schluckdauer bei den Intervallen 5 s und 25 s signifikant länger war als bei den anderen Intervallen (Abb. 3.16 (B)).

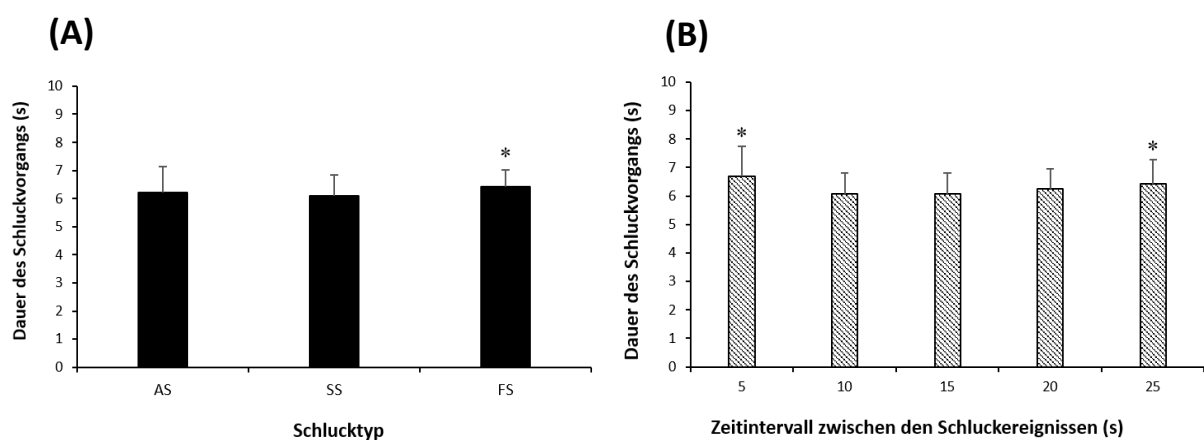


Abb. 3.16: Einfluss von Schlucktyp und -frequenz auf die Dauer des Schluckens

(A): *Vergleich zwischen den Schlucktypen:* Die Schluckdauer der FS-Ereignisse ist signifikant länger als die der AS- und der SS-Ereignisse (* $p < 0,05$).

(B): *Vergleich zwischen den Zeitintervallen:* Die Intervalle 5 s und 25 s zeigen signifikant längere Schluckdauer verglichen mit den anderen Intervallen (* $p < 0,05$).

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD präsentiert. Definition der Abkürzungen: AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; Das Zeichen (*) markiert signifikante Unterschiede bei dem jeweiligen Vergleich.

RMS, Dauer und LZ2 der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität

Ein Schluckereignis kann neben den peristaltischen Druckwellen auch durch das aktivierte submentale sEMG gemessen und identifiziert werden. Die Merkmale einer schluckbezogenen Aktivierung der submentalen Muskulatur können durch die sEMG-Aktivitätsdauer, den sEMG-RMS-Wert und die LZ2 bewertet werden. Da das sEMG-Signal bei einem Probanden aus technischen Gründen ausfiel, wurden die Ergebnisse für 4 von 5 Probanden berechnet.

Die Schluckereignisse zeigten zu 97 % eine messbare sEMG-Aktivität, während bei 3 % keine Aktivitäten im sEMG-Signal vorhanden waren.

Die durchschnittlichen Werte von RMS, Dauer und LZ2 der sEMG-Aktivität zeigten keine signifikanten Unterschiede zwischen den Schlucktypen AS, SS und FS (Tab. 3.4).

Tab. 3.4: Mittelwerte der schluckbezogenen sEMG-Parameter

	AS	SS	FS
sEMG-RMS (μV)	69,72 \pm 9,61	66,80 \pm 13,71	79,45 \pm 7,73
Dauer der sEMG-Aktivität (s)	1,44 \pm 0,69	1,54 \pm 0,69	1,40 \pm 0,67
LZ2 (s)	1,94 \pm 0,33	2,02 \pm 0,29	1,64 \pm 0,21

Die Werte sind als Mittelwerte \pm SD. Definition der Abkürzungen: AS = ausgelöstes Schlucken; SS = spontanes Schlucken; FS = freiwilliges Schlucken; sEMG = Oberflächen-Elektromyogramm; RMS = Effektivwert (Root Mean Square); LZ2 = Latenzzeit 2.

3.3.3 Mittel- und Grenzwerte von allen Parametern des Schluckmusters

Die Tabelle 3.5 zeigt unabhängig von Schlucktyp und -frequenz die Mittelwerte aller untersuchten Parameter des Schluckmusters. Insgesamt verdeutlichen die Ergebnisse folgende Feststellungen:

- Die Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ im mittleren und unteren Abschnitt des Ösophagus werden am häufigsten gehemmt, während die erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ im oberen Abschnitt sehr selten gehemmt ist und die höchste Amplitude zeigt. Somit ist $PW1_{\text{öso}}$ die markanteste Druckwelle eines Schluckereignisses. Die Wellenweiten unterscheiden sich kaum voneinander, sodass die Weite nicht als Merkmal einer bestimmten Druckwelle zugeordnet werden kann.
- Die Transportgeschwindigkeit von Wasser oder Speichel ist im unteren Abschnitt des Ösophagus doppelt so schnell als im oberen, was auf eine steigende Geschwindigkeitsentwicklung während des Transports hindeutet.

Darüber hinaus vervollständigen die Mittelwerte von Schluck-Gesamtdauer, sEMG-RMS, Dauer der sEMG-Aktivität und LZ2 die Mustermerkmale eines Schluckvorgangs.

Tab. 3.5: Mittelwerte der Schluckmusterparameter unabhängig von Schlucktyp und -frequenz

	$PW1_{\text{öso}}$	$PW2_{\text{öso}}$	$PW3_{\text{öso}}$
Hemmung der Druckwelle (%)	6,43	27,67	19,76
Amplitude (cm H₂O)	64,0 ± 32,3	40,1 ± 25,1	58,9 ± 30,8
Wellenweite (s)	2,65 ± 0,65	2,51 ± 0,58	2,78 ± 0,58
	$PW1_{\text{öso}} \rightarrow PW2_{\text{öso}}$	$PW2_{\text{öso}} \rightarrow PW3_{\text{öso}}$	
Transportgeschwindigkeit (cm Öso/s)	3,41 ± 2,41	6,12 ± 9,44	
Schluck-Gesamtdauer (s)	6,23 ± 0,80		
sEMG-RMS (µV)	62,0 ± 13,3		
Dauer der sEMG-Aktivität (s)	1,46 ± 0,62		
LZ2 (s)	1,87 ± 0,30		

Die Werte sind als Mittelwerte ± SD oder prozentual präsentiert. Definition der Abkürzungen: $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; sEMG = Oberflächen-Elektromyogramm; RMS = Effektivwert (Root Mean Square); LZ2 = Latenzzeit 2.

Die Tabelle 3.6 zeigt unabhängig von Schlucktyp und -frequenz die höchsten und niedrigsten Werte von den Parametern des Schluckmusters. Die Werte bildeten Grenzbereiche, die hauptsächlich bei der Identifizierung der Schluckereignisse durch den implementierten Schluckererkennungsalgorithmus genutzt wurden.

Tab. 3.6: Grenzwerte der Schluckmusterparameter unabhängig von Schlucktyp und -frequenz

	PW1_{öso}		PW2_{öso}		PW3_{öso}	
	Min.	Max.	Min.	Max.	Min.	Max.
Amplitude (cm H ₂ O)	10,0	185,84	10,0	120,66	10,0	147,86
Wellenweite (s)	1,0	4,26	0,73	4,45	1,10	4,54
	PW1_{öso} → PW2_{öso}		PW2_{öso} → PW3_{öso}			
	Min.	Max.	Min.	Max.		
Transportgeschwindigkeit (cm Öso/s)	1,29	24,49	1,43	127,66		
	Min.	Max.				
Schluck-Gesamtdauer (s)	4,10	9,95				
sEMG-RMS (μV)	22,79	133,86				
Dauer der sEMG-Aktivität (s)	0,34	5,20				
LZ2 (s)	0,36	6,26				

Die Min.-Werte der drei Amplituden wurden auf 10,0 cm H₂O festgelegt, da eine Druckwelle erst ab dieser Grenze im Signal erkennbar ist. Die Werte sind als Kommazahlen präsentiert. Definition der Abkürzungen: PW1_{öso}, PW2_{öso} und PW3_{öso} = erste, zweite und dritte peristaltische Druckwelle des Ösophagus; Min. = Minimum-Wert; Max. = Maximum-Wert; sEMG = Oberflächen-Elektromyogramm; RMS = Effektivwert (Root Mean Square); LZ2 = Latenzzeit 2.

3.4 Trefferquote und Genauigkeit des Schluckererkennungsalgorithmus

Insgesamt wurden 852 Schluckereignisse bei 5 von 8 gesunden Probanden und 3385 Schluckereignisse in 19 von 21 Nächten bei 8 von 8 OSA-Probanden untersucht. Während 3 gesunde Probanden aus den in Kapitel 3.1 genannten Gründen zu Beginn der Untersuchung exkludiert wurden, wurde eine Studiennacht von jeweils zwei OSA-Probanden aufgrund eines technischen Ausfalls der Drucksignale in den Aufzeichnungen exkludiert. Die eingeschlossenen Schluckereignisse umfassten alle Ereignisse, die während der Untersuchungen auftraten, einschließlich der Ereignisse, die im Wachzustand bei den OSA-Probanden aufgezeichnet wurden und der Ereignisse, die bei den gesunden Probanden mit einem Zeitintervall > 25 s auftraten. Von der Auswertung des Algorithmus wurden bei beiden Probandengruppen 546 mögliche Schluckmuster ausgeschlossen (139 bei der gesunden Gruppe und 408 bei der OSA-Gruppe), da zwei oder mehr Schluckmusterkomponenten gehemmt waren und der Algorithmus zur Erkennung solcher Muster nicht konzipiert wurde.

Im Durchschnitt wurden die tatsächlichen Schluckereignisse bei beiden Probandengruppen mit einer Recall-Quote von $88,7 \pm 6,3$ % und einer Precision-Quote von $95,5 \pm 3,6$ % vom Algorithmus erkannt. Das F-Maß bzw. das gewichtete harmonische Mittel aus Precision und Recall betrug insgesamt $91,8 \pm 4,0$ %. Bei allen erkannten Schluckereignissen waren mindestens drei von vier Musterkomponenten vorhanden. Die Musterkomponente $PW1_{\text{öso}}$ war eine Grundvoraussetzung für eine richtige Erkennung und musste daher bei den zu erkennenden Schluckmustern mit einer Amplitude > 10 cm H₂O vorhanden sein.

Insgesamt betrachtet zeigten $72,4 \pm 10,6$ % der tatsächlichen Schluckereignisse 4 von 4 Musterkomponenten, während $6,6 \pm 7,6$ % gehemmte sEMG-Aktivität, $10,4 \pm 9,6$ % gehemmte $PW2_{\text{öso}}$ -Druckwelle und $10,6 \pm 9,1$ % gehemmte $PW3_{\text{öso}}$ -Druckwelle zeigten.

3.4.1 Auswertung basierend auf Daten der gesunden Probanden

Die Tabelle 3.7 stellt die Ergebnisse des Erkennungsalgorithmus bei den gesunden Probanden dar. Die untersuchten Schluckereignisse umfassten SS-, FS- und AS-Ereignisse, die mit unterschiedlichen Frequenzen im Wachzustand auftraten. Durchschnittlich erreichte der Algorithmus eine Recall-Quote von $84,4 \pm 6,7$ % und eine Precision-Quote von $97,7 \pm 3,6$ %. Aufgrund niedriger FP-Anzahl lag die Quote der Precision deutlich höher als die des Recall. Das berechnete F-Maß neutralisierte beide Ergebnisse und betrug durchschnittlich $90,4 \pm 3,9$ %.

Von den untersuchten Schluckereignissen zeigten $78,2 \pm 4,5$ % alle 4 Musterkomponenten, während $2,5 \pm 2,9$ % eine gehemmte sEMG-Aktivität, $13,6 \pm 7,7$ % eine gehemmte $PW2_{\text{öso}}$ -Druckwelle und $5,7 \pm 3,8$ % eine gehemmte $PW3_{\text{öso}}$ -Druckwelle zeigten.

Tab. 3.7: Ergebnisse des Schluckerkennungsalgorithmus bei den gesunden Probanden

Proband	Ts (n)	RP (n)	FP (n)	FN (n)	Recall	Precision	F-Maß
1	162	143	15	19	0,88	0,91	0,89
2	190	174	0	16	0,92	1,00	0,96
3	148	121	1	27	0,82	0,99	0,90
4	250	220	2	30	0,88	0,99	0,93
5	102	74	0	28	0,73	1,00	0,84

Die Ergebnisse von Precision, Recall und F-Maß liegen im Wertebereich von 0 bis 1 (0 wird für das schlechteste und 1 für das bestmögliche Ergebnis vergeben). Definition der Abkürzungen: Ts = tatsächliche Anzahl der Schluckereignisse; RP = Richtig Positiv; FP = Falsch Positiv; FN = Falsch Negativ; F-Maß = das gewichtete harmonische Mittel aus Precision und Recall; n = Anzahl der Einheiten.

3.4.2 Auswertung basierend auf Daten der OSA-Patienten

Die Tabelle 3.8 stellt die Ergebnisse des Schluckerkennungsalgorithmus bei den OSA-Probanden dar. Die untersuchten Schluckereignisse umfassten SS- und AS-Ereignisse, die während des Schlafes und in als Wach (W) bezeichneten Epochen auftraten. Im Durchschnitt erreichte der Algorithmus eine Recall-Quote von $90,0 \pm 5,7\%$ und eine Precision-Quote von $95,0 \pm 3,4\%$. Die erreichte Precision-Quote ist ähnlich hoch wie bei der gesunden Gruppe, während die Recall-Quote aufgrund der niedrigeren Schluckfrequenz um ca. 6 % besser ausfiel. Im Allgemeinen wurde festgestellt, dass der Algorithmus bei einer niedrigeren Schluckfrequenz bzw. größerem Zeitintervall zwischen den Schluckereignissen eine höhere Trefferquote erzielt. Das berechnete F-Maß betrug im Durchschnitt $92,3 \pm 4,0\%$ und lag damit bei beiden Probandengruppen über 90 %.

Eine Betrachtung der Schluckmusterkomponenten zeigt, dass $70,9 \pm 11,2\%$ der untersuchten Schluckereignisse 4 von 4 Musterkomponenten aufwiesen, während $7,7 \pm 8,1\%$ gehemmte sEMG-Aktivität, $9,5 \pm 9,9\%$ gehemmte PW2_{öso}-Druckwelle und $11,8 \pm 9,7\%$ gehemmte PW3_{öso}-Druckwelle zeigten.

Tab. 3.8: Ergebnisse des Schluckererkennungsalgorithmus bei den OSA-Probanden

Proband_Nacht	Ts (n)	RP (n)	FP (n)	FN (n)	Recall	Precision	F-Maß
1_SN1	126	123	3	3	0,98	0,98	0,98
1_SN2	124	120	1	4	0,97	0,99	0,98
2_KN	35	34	1	1	0,97	0,97	0,97
2_SN1	157	132	14	25	0,84	0,90	0,87
3_KN	74	73	5	1	0,99	0,94	0,96
3_SN1	226	211	11	15	0,93	0,95	0,94
3_SN2	173	165	3	8	0,95	0,98	0,97
4_KN	47	40	2	7	0,85	0,95	0,90
4_SN1	259	231	4	28	0,89	0,98	0,94
5_KN	275	244	31	69	0,78	0,89	0,83
5_SN1	341	296	34	45	0,87	0,90	0,88
6_KN	136	127	6	9	0,93	0,95	0,94
6_SN1	134	121	17	13	0,90	0,88	0,89
6_SN2	97	89	6	8	0,92	0,94	0,93
7_SN1	145	121	6	24	0,83	0,95	0,89
7_SN2	167	154	7	13	0,92	0,96	0,94
8_KN	423	369	6	54	0,87	0,98	0,92
8_SN1	281	241	2	40	0,86	0,99	0,92
8_SN2	165	136	7	29	0,82	0,95	0,88

Die Ergebnisse von Precision, Recall und F-Maß liegen im Wertebereich von 0 bis 1 (0 wird für das schlechteste und 1 für das bestmögliche Ergebnis vergeben).

Definition der Abkürzungen: KN = Kontrollnacht; SN1 und SN2 = regelmäßige Stimulationsnacht 1 und ereignisspezifische Stimulationsnacht 2; Ts = tatsächliche Anzahl der Schluckereignisse; RP = Richtig Positiv; FP = Falsch Positiv; FN = Falsch Negativ; F-Maß = das gewichtete harmonische Mittel aus Precision und Recall; n = Anzahl der Einheiten.

4 DISKUSSION

4.1 Methodik

4.1.1 Der Einsatz des Ösophaguskatheters

Die Ergebnisse beider vorgestellten Studien zeigen, dass der mit drei Drucksensoren und zehn bipolaren Elektrodenringen bestückte Ösophaguskatheter für den Patienten sicher und mäßig belastend ist. Einzig beim Einführen und Platzieren des Katheters in den Ösophagus wurde bei wenigen Probanden ein Würgegefühl ausgelöst, das allerdings nach wenigen Minuten verschwand. Von der Bauweise und Form, war der Katheter für die durchgeführten Experimente gut geeignet. Ähnlich aufgebaute Katheter wurden bereits in zahlreichen Studien zur Pharynx-Stimulation und/oder Ösophagus-Manometrie entweder ohne nennenswerte Probleme oder mit geringfügigen Probandenbeschwerden verwendet^{16, 17, 109-111}.

Bei beiden durchgeführten Studien muss berücksichtigt werden, dass die Präsenz des Katheters im Ösophagus möglicherweise zur Einleitung des Schluckreflexes ohne den Einsatz von Stimulationen geführt hat. Dies kann dadurch begründet werden, dass bei einem Kontakt des Katheters mit der pharyngealen Schleimhaut sensorische Informationen über afferente Neuronen an den NTS, der als Teil des CPG im Hirnstamm aufgefasst wird, weitergeleitet werden, wodurch die Schluckfunktion beeinflusst wird. Dieses Verhalten wurde insbesondere bei einem gesunden und einem OSA-Probanden im Wachzustand beobachtet. Beide schluckten ohne Stimulationen über einen längeren Zeitraum ungewöhnlich häufig und wurden deshalb aus den Studien ausgeschlossen. Im Gegensatz dazu konnten sich die restlichen Probanden nach wenigen Minuten an den Katheter gewöhnen und zeigten nur in wenigen Fällen spontane Schluckereignisse aufgrund der Präsenz des Katheters, was generell darauf hindeutet, dass die Schluckreflexe vielmehr durch die Stimulationen als durch den Schleimhautkontakt mit dem Katheter eingeleitet wurden. Ein weiteres Indiz hierfür liefern die Ergebnisse der sekundären Studie mit gesunden Probanden, die regelmäßig ausgelöste und vom Probanden bestätigte Schluckantworten mit kurzen Latenzzeiten auf die Stimulationen gezeigt haben ($LZ1 = 3,73 \pm 0,5$ s) und den Katheter somit als Auslöser ebenfalls kategorisch ausschließen. Bei der primären Studie mit OSA-Probanden war es hingegen schwieriger festzustellen, ob der Katheter zu spontanen Schluckreflexen geführt hat, weil das Feedback der Probanden während des Schlafes fehlte. Da allerdings zum einen die Anzahl der SS-Ereignisse pro Stunde Schlaf mit jeder Nacht sank (7,80 in der KN, 6,54 in der SN1 und 5,88 in der SN2.) und zum anderen die ausgelösten Schluckreflexe mit kurzen Latenzzeiten auftraten ($LZ1 = 3,69 \pm 0,70$ s), kann daraus entnommen werden, dass das Schluckverhalten durch den Katheter nicht beeinflusst wurde.

Frühere Studien haben in diesem Zusammenhang von wenigen oder gar keinen spontan auftretenden Schluckereignissen ohne Stimulationen berichtet. Die Arbeitsgruppen kamen in diesen Studien zu der Schlussfolgerung, dass der Katheter allein nicht ausreicht, um Schluckreflexe auszulösen^{17, 109, 111}.

Der Einfluss des Katheters auf die Schlafarchitektur der Probanden wurde in der vorliegenden Arbeit nicht untersucht, da die Studienprotokolle Schlafsitzungen ohne den Katheter nicht vorsahen. In dieser Hinsicht untersuchten Chervin und Aldrich in einer Studie mit 155 katheterisierten und 155 nicht katheterisierten Probanden den Einfluss eines wassergefüllten Katheters auf den Schlaf und stellten dabei fest, dass die Verwendung eines Katheters während der Polysomnographie die Schlafarchitektur der Probanden nicht signifikant beeinflusst¹¹².

Die eingesetzte Methode bietet generell keine dauerhafte Lösung zur Triggerung von Schluckreflexen. Eine Alternative hierzu sind implantierbare elastische Cuff-Elektroden, die invasiv um den Nervus iSLN oder SLN dauerhaft angebracht werden können und sichere Nervenstimulationen gewährleisten. Software-Algorithmen können beispielsweise auf einer kleinflächigen Hardware implementiert werden und je nach Patientenzustand Stimulationen durch die Cuff-Elektrode abgeben. In ihrer Funktion kann diese Hardware ähnlich wie ein Herzschrittmacher aufgebaut werden und somit möglicherweise Dysphagie- und OSA-Patienten Hilfe verschaffen.

4.1.2 Eingesetzte Stimulationsparameter zur Einleitung des Schluckreflexes

Die elektrischen Stimulationen wurden in beiden durchgeführten Studien mit zweiphasigen Konstantstromimpulsen bei einer Impulsdauer von 0,2 ms und einer Frequenz von 30 Hz in 3-Sekunden-Bursts abgegeben. Sie wurden mit Stromstärken zwischen 1 mA und 10 mA entweder als ein einzelner Burst im Wachzustand oder als eine Sequenz aus 2 bis 8 Bursts während des Schlafes eingesetzt. Alle zehn Elektrodenringe befanden sich dabei über dem oÖS (d. h. im Pharynx-Bereich).

Die erwähnten Parameter wurden basierend auf die Ergebnisse von früheren Studien ausgewählt, die an gesunden Menschen¹⁵⁻¹⁹ und anästhesierten Tieren²⁰⁻²⁴ durchgeführt wurden und dabei zeigten, dass die elektrische Stimulation der Rachenschleimhaut¹⁵⁻¹⁹, des SLN^{20, 22, 24} oder des iSLN^{21, 23} mit den gleichen oder ähnlichen Parametern den Schluckreflex regelmäßig auslösen kann.

Im Einzelnen lieferten die folgenden Studien, die an gesunden Menschen im Wachzustand durchgeführt wurden, die folgenden relevanten Erkenntnisse:

- 1) In einer Studie von Hamdy et al. wurde die Schleimhaut des Pharynx und des Ösophagus mit Frequenzen zwischen 0,2 Hz und 10 Hz, einer Impulsdauer von 0,1 ms und einer Sequenz aus 25 Bursts wiederholt stimuliert. Sie haben bei dieser Untersuchung herausgefunden, dass zum einen die sensorische Schwelle zum Auslösen einer schluckbezogenen sEMG-Reaktion im Pharynx deutlich niedriger ist als im Ösophagus und zum anderen, dass die Stimulation des Pharynx eine stärkere unterstützende Wirkung beim Einleiten des Schluckreflexes als die des Ösophagus zeigte. Außerdem haben sie festgestellt, dass die Latenzzeit zwischen dem Stimulus und der sEMG-Reaktion aus beiden Bereichen (Pharynx und Ösophagus) mit Stimulationsfrequenzen von 5 Hz oder 10 Hz verkürzt wird, wenn diese mit Frequenzen ≤ 1 Hz verglichen wurde¹⁶.
- 2) Otake et al. stimulierten in einer Studie wiederholt die Schleimhaut des Oropharynx meistens für eine Dauer von 10 s mit einer Impulsdauer von 1 ms, einer Frequenz von 30 Hz und mit Intensitäten $< 0,8$ mA. Sie zeigten einen durchschnittlichen Schwellenwert zur Triggereung des Schluckreflexes von $0,37 \pm 0,11$ mA. Außerdem präsentierten sie als Folge der Stimulation eine kurze Latenzzeit zum ersten ausgelösten Schluckreflex, die als die Zeit zwischen dem Beginn des Stimulus und dem Beginn der schluckbezogenen sEMG-Aktivität definiert war und zwischen 0,6 ms und 0,7 ms lag¹⁸.
- 3) Takatsuji et al. untersuchten den Einfluss von verschiedenen Stimulationsfrequenzen zwischen 10 Hz und 70 Hz auf die Latenzzeit, die zwischen dem Beginn des Stimulus und dem Beginn der schluckbezogenen sEMG-Aktivität gemessen wurde. Sie stimulierten dabei den Oropharynx wiederholt für 30 s mit Intensitäten zwischen 0,1 mA und 1,0 mA und einer Impulsdauer von 1 ms. Sie stellten dabei fest, dass die Latenzzeit reduziert wird, je höher die Frequenz wurde. Erst bei einer Frequenz von 30 Hz war keine weitere Reduktion beobachtet worden¹⁵.
- 4) Tsukano et al. untersuchten in einer Studie, ob das Stimulieren der Nasenhöhle, des Nasopharynx, des Oropharynx und des Laryngopharynx eine unterstützende Wirkung beim Einleiten von spontanen Schluckreflexen oder eine Erhöhung der Anzahl dieser zeigt. Die Stimulationen wurden dabei mit einer Frequenz von 30 Hz, einer Stimulationsdauer von 30 s und einer Impulsdauer von 0,1 ms abgegeben. Die dabei eingesetzte Stromstärke entsprach 80 % der tolerierten Intensitätsschwelle, die im Durchschnitt zwischen $0,76 \pm 0,44$ mA und $1,24 \pm 0,89$ mA lag. Sie fanden heraus, dass der gesamte stimulierte Pharynx-Bereich zu einer signifikanten Erhöhung der Schluckfrequenz und somit zu einer unterstützenden Wirkung beim Einleiten des Schluckreflexes führte, während das Stimulieren der Nasenhöhle keinen Einfluss zeigte¹⁷.

- 5) Yamamura et al. stimulierten in einer Studie die hintere Wand des Oropharynx und des Hypopharynx wiederholt mit Intensitäten $< 0,8$ mA, einer Stimulationsfolge bestehend aus 30 Bursts, einer Impulsdauer von 1 ms und einer Frequenz von 30 Hz. Sie berichteten, dass sie mit diesen Parametern Schluckreflexe viel leichter im Wachzustand als während des Schlafes auslösen konnten¹⁹.

In Bezug auf die stimulierte Stelle der pharyngealen Schleimhaut zeigen alle erwähnten Studien¹⁵⁻¹⁹, dass die Abgabe von elektrischer Stimulation an den gesamten Pharynx-Bereich (Nasopharynx, Oropharynx und Laryngopharynx) zur Einleitung des Schluckreflexes führt. Auch die vorliegenden Studien bestätigen dieses Ergebnis und zeigen zusätzlich, dass sich der mittlere Pharynx-Bereich dafür besser eignet als die umliegende Schleimhautregion, was darauf hindeutet, dass der mittlere Abschnitt von dem Nervus iSLN innerviert wird und die Einleitung des Schluckreflexes begünstigt.

Hinsichtlich der Stimulationsfrequenz konnten Takatsuji et al.¹⁵, Tsukano et al.¹⁷, Otake et al.¹⁸ und Yamamura et al.¹⁹ den Schluckreflex mit 30 Hz regelmäßig auslösen, während Hamdy et al.¹⁶ auch mit Frequenzen ≤ 10 Hz dies gelang. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen der vorliegenden Studien, die ebenfalls erfolgreich ausgelöste Schluckreflexe mit einer konstanten Frequenz von 30 Hz, insbesondere im Wachzustand, zeigten. Die Studien von Takatsuji et al. und Hamdy et al. belegen außerdem, dass die Einleitung des Schluckreflexes stark von der eingesetzten Frequenz abhängt. So fanden beide Arbeitsgruppen heraus, dass die Latenzzeit kürzer wird, je höher die Frequenz wurde^{15, 16}. Zudem stellten Takatsuji et al. fest, dass mit einer Frequenz von 30 Hz die Latenzzeit sich nicht mehr signifikant reduzierte¹⁵. Untersuchungen an anästhesierten Tieren bestätigen auch die positive Wirkung der Stimulationen mit einer Frequenz von 30 Hz. So zeigte Doty bei Hunden, dass eine Stimulation des Nervus SLN mit 30 Hz oder 40 Hz zu einer signifikant höheren Anzahl von Schluckantworten führt als mit Frequenzen < 30 Hz oder > 40 Hz²⁰. Auch in Studien von Beyak et al.²¹ und Miller²³, die den iSLN von Katzen stimulierten, sowie in Studien von Kitagawa et al.²² und Takahashi et al.²⁴, die den SLN von Ratten stimulierten, wurden die besten Ergebnisse (d. h. die höchsten Schluckantwortquoten und die kürzesten Latenzzeiten) mit Frequenzen zwischen 20 Hz und 50 Hz erzielt. Insgesamt deuten diese Ergebnisse darauf hin, dass eine sensorische Sättigung bei 30 Hz erreicht wird, was wiederum zu dem Schluss führt, dass eine Frequenz von 30 Hz sich optimal zur Auslösung des Schluckreflexes eignet.

Die eingesetzten Stimulationsintensitäten zum Triggern der Schluckreflexe weichten bei allen am Menschen durchgeführten Studien stark voneinander ab und lagen insgesamt zwischen 0,1 mA und 20 mA¹⁵⁻¹⁹, was möglicherweise darauf hinweist, dass die eingesetzte Intensität von dem stimulierten Pharynx-Bereich und den verwendeten Stimulationsparametern abhängt. In den vorliegenden Studien wurden bei den gesunden Probanden im Wachzustand durchschnittliche Stimulationsintensitäten von $3,79 \pm 0,79$ mA zum Auslösen des Schluckreflexes benötigt, während bei den OSA-Patienten im Wach- und Schlafzustand $2,56 \pm 2,11$ mA und $2,94 \pm 1,54$ mA benötigt wurden. Diese Intensitäten liegen im Vergleich zu den verwendeten Intensitäten in den Studien von Takatsuji et al.¹⁵, Tsukano et al.¹⁷, Otake et al.¹⁸ und Yamamura et al.¹⁹, die < 2 mA waren, etwas höher und im Vergleich zu der Studie von Hamdy et al.¹⁶ mit einer durchschnittlichen Intensität von $12,9 \pm 1,9$ mA deutlich niedriger. Die Abweichungen zwischen den verwendeten Stimulationsintensitäten sind auch in Studien an Tieren zu beobachten. So zeigten Takahashi et al.²⁴ und Kitagawa et al.²² Intensitäten von 10 μ A und 30 μ A, um den Schluckreflex bei Ratten auszulösen, während Miller²³ und Beyak et al.²¹ in Studien an Katzen Intensitäten in den Bereichen von 6 μ A bis 164 μ A und von 1 mA bis 3 mA dafür einsetzten.

Die verwendete Impulsdauer betrug in den am Menschen durchgeführten Studien entweder 0,1 ms oder 1,0 ms¹⁵⁻¹⁹, während diese in den vorliegenden Studien 0,2 ms betrug. Da Stimulationen mit diesen unterschiedlichen Impulsdauern den Schluckreflex erfolgreich auslösen konnten, kann davon ausgegangen werden, dass die Impulsdauer bei der Auslösung des Schluckreflexes keine Schlüsselrolle spielt, solange sie zwischen 0,1 ms und 1,0 ms liegt. Diese These wird auch durch ein Experiment von Doty an Hunden gestützt²⁰. Doty zeigte, dass ab einer Impulsdauer von 0,2 ms eine signifikant niedrige Spannung zum Auslösen des Schluckreflexes benötigt wird als bei einer Dauer $< 0,2$ ms und dass ab 0,2 ms eine Sättigung (d. h. gleichbleibende Spannung) erreicht wird.

Was die Stimulationsdauer betrifft, verwendeten Hamdy et al.¹⁶ und Yamamura et al.¹⁹ Stimulationssequenzen aus 25 und 30 Bursts, während Otake et al.¹⁸ eine Stimulationsdauer von 10 s und Takatsuji et al.¹⁵ sowie Tsukano et al.¹⁷ eine Dauer von 30 s verwendeten. Im Vergleich hierzu wurden in den vorliegenden Studien Stimulationssequenzen, die im Wachzustand aus einem einzelnen Burst und während des Schlafes aus 2 bis 8 Bursts bestehen, eingesetzt. Die Abgabe von einzelnen Bursts konnte in den vorliegenden Studien den Schluckreflex bei den gesunden Probanden und den OSA-Patienten mit Erfolgsquoten von 56,0 % und 80,0 % im Wachzustand auslösen, während die Stimulationssequenzen aus 2 bis 8 Bursts bei den OSA-

Patienten eine Quote von 37,4 % im Schlaf erreichten. Demnach ist die Abgabe von einzelnen Bursts im Wachzustand aufgrund der höheren Sensibilität der Pharynx-Schleimhaut möglicherweise ausreichend, um eine hohe Schluckantwortquote zu erreichen. Im Schlaf hingegen wurde bei den OSA-Patienten eine viel geringere Schluckantwortquote erzielt, obwohl Stimulationssequenzen aus mehreren Bursts abgegeben wurden. In diesem Fall sollte die verminderte Sensibilität der Pharynx-Schleimhaut aufgrund des Einflusses von Schlaf berücksichtigt werden. In einer Studie an Katzen zeigten Beyak et al. hinsichtlich der Stimulationsdauer, dass je länger die Stimulationssequenz wird, umso mehr Schluckreflexe ausgelöst werden²¹. Diese Ergebnisse deuten generell darauf hin, dass eine Stimulationssequenz aus mehreren Bursts zu besseren Ergebnissen führt. Dies kann unter anderem der Grund dafür sein, weshalb in früheren Studien am Menschen eine längere Stimulationsdauer eingesetzt wurde.

Generell zeigen die Ergebnisse der vorliegenden Studien, dass die Stimulation bei der Auslösung von Schluckreflexen im Wach- und Schlafzustand am wirksamsten war, wenn sie 3 cm bis 5 cm oberhalb des oÖS bzw. im mittleren Pharynx-Bereich mit Intensitäten zwischen 2 mA und 5 mA, einer Impulsdauer von 0,2 ms und einer Frequenz von 30 Hz angewendet wurde. Eine Veränderung der dabei eingesetzten Stimulationsparameter könnte möglicherweise zu anderen Ergebnissen führen, insbesondere, wenn eine andere Frequenz verwendet wird oder wenn der SLN oder der iSLN direkt anstelle der pharyngealen Schleimhaut stimuliert wird. Die Ergebnisse der früheren Studien, die am Menschen durchgeführt wurden¹⁵⁻¹⁹, bestätigen die Effektivität der in den vorliegenden Studien eingesetzten Parameter und zeigen zusammenfassend, dass die elektrische Stimulation der pharyngealen Schleimhaut auf der Höhe des Oropharynx, des Nasopharynx und des Hypopharynx bzw. Laryngopharynx den Schluckreflex mit den folgenden Parametern auslösen kann: a) einer Stimulationsdauer zwischen 10 s und 30 s oder einer Stimulationssequenz bestehend aus mehreren Bursts, b) Intensitäten im Bereich von 0,1 mA und 20 mA, c) einer Impulsdauer zwischen 0,1 ms und 1,0 ms und d) Frequenzen im Bereich von 10 Hz und 50 Hz, wobei 30 Hz die höchste Effizienz zeigt. Auch frühere Studien an Tieren haben gezeigt, dass die Abgabe der Stimulation mit einer längeren Dauer, einer Impulsdauer $\geq 0,2$ ms und einer Frequenz von 30 Hz die optimalen Ergebnisse liefert^{20-24, 83}.

4.2 Der Schluckreflex bei OSA-Patienten (primäre Studie)

Der Schluckreflex wurde in der primären Studie erstmals bei OSA-Patienten im Schlafzustand ausgelöst und untersucht. Die Ergebnisse daraus liefern grundsätzlich erste Erkenntnisse über die Durchführbarkeit und die Wirksamkeit der eingesetzten Methode, von der zukünftig nicht nur OSA-Patienten, sondern auch Dysphagie-Patienten profitieren könnten. Da sich die auf diesem Gebiet durchgeführten Studien hauptsächlich auf die Induktion des Schluckreflexes bei gesunden Probanden im Wachzustand oder bei anästhesierten Tieren konzentrierten, könnten die in dieser Arbeit gezeigten Ergebnisse diese wissenschaftliche Lücke schließen.

4.2.1 Stimulationseffizienz beim Auslösen des Schluckreflexes

Die elektrische Stimulation der pharyngealen Schleimhaut konnte den Schluckreflex reproduzierbar bei jedem OSA-Probanden und in jedem Schlafstadium hervorrufen. Mit Intensitäten zwischen 2 mA und 5 mA erzielten sie in den Wachsitzen eine mehr als doppelt so hohe Schluckantwortquote (80,0 %) wie in den Schlafsitzungen (37,4 %). Dieses Ergebnis könnte zum einen auf eine verminderte sensorische Empfindlichkeit und zum anderen auf die erhöhte Schwelle zum Triggern des Schluckreflexes während des Schlafes zurückzuführen sein. Eine weitere wichtige Ursache dafür könnte auch die Tatsache sein, dass die Stimulationen kaum in der Lage waren, Schluckreflexe in den Apnoephasen auszulösen. Die Analyse der Atemphasen ergab in dieser Hinsicht eine Verteilung der AS-Ereignisse in den Apnoe- und den Hyperventilationsphasen von 32,5 % zu 67,5 %. Allerdings ist dabei zu beachten, dass der größte Anteil der in den Apnoephasen ausgelösten Schluckreflexe, während der Hypopnoen, die eine reduzierte Atmung bezeichnen, zustande kamen. Somit kann die Nullhypothese, dass der Schluckreflex bei OSA-Patienten durch elektrische Stimulation im Schlaf ausgelöst werden kann, zwar angenommen werden, jedoch mit Einschränkungen in den Apnoephasen. Nach dem aktuellen Wissensstand gibt es in diesem Zusammenhang keine Studien am Menschen, die während des Schlafes durchgeführt wurden. Lediglich Yamamura et al. haben ohne nähere Angaben berichtet, dass der Schluckreflex einfacher und häufiger im Wachzustand ausgelöst werden kann als während des Schlafes¹⁹.

Eine Betrachtung der Gesamtanzahl der SS- und AS-Ereignisse pro Stunde Schlaf zeigt, dass die Stimulationen in der Lage waren, die Anzahl der Schluckreflexe in der SN1 gegenüber der KN insgesamt zu verdoppeln und in der SN2 um 3,3 Ereignisse pro Stunde zu steigern. Dieses Ergebnis spricht zwar für die Funktionalität der eingesetzten Methode, jedoch wurde die Anzahl der AS-Ereignisse höher erwartet. In dieser Hinsicht zeigte eine Studie von Tsukano et al., dass

das Stimulieren des hinteren Pharynx-Bereiches ebenfalls die Anzahl der Schluckreflexe deutlich erhöht, jedoch mit Variationen zwischen den Probanden¹⁷. In ihrer Studie untersuchten sie gesunde Erwachsene im Wachzustand, die aufgefordert wurden, unter Stimulationen so schnell wie möglich innerhalb von 30 s zu schlucken. Aus den vorliegenden Ergebnissen und den Ergebnissen der Studie von Tsukano et al. lässt sich ableiten, dass neben vorhandenen freiwilligen Schluckreflexen im Wach- und Schlafzustand auch unfreiwillige Schluckreflexe durch die Stimulation ausgelöst werden können.

Die Verteilung der erzielten Schluckantwortquoten über die Schlafstadien der Probanden zeigte in beiden Stimulationsnächten, dass die Anzahl der Schluckantworten sinkt, je tiefer das Schlafstadium wurde. Hierbei zeigten die Schlafstadien N1 und REM die höchsten Schluckantwortquoten, gefolgt vom Stadium N2, während die niedrigste Quote trotz höherer eingesetzter Stimulationsintensitäten im Stadium N3 festgestellt wurde. Dieses Ergebnis weist daraufhin, dass die Sensibilität der vom iSLN innervierten Rachenschleimhaut und die unterstützende Wirkung der Stimulationen bei der Einleitung des Schluckreflexes mit zunehmender Schlaftiefe (d. h. N1 → N2 → N3) nachlassen. Ähnliche Ergebnisse wurden auch in einer Studie an gesunden Erwachsenen von Sato et al.⁷⁶ und in einer anderen an OSA-Patienten von Sato und Nakashima⁷⁷ beobachtet. Beide Studien beschäftigten sich allerdings mit dem Vorkommen von SS-Ereignissen in jedem Schlafstadium. Auch sie fanden heraus, dass die Häufigkeit der SS-Ereignisse sinkt, je tiefer das Schlafstadium wurde.

In der vorliegenden Studie war die höchste durchschnittliche Schluckantwortquote im Schlafstadium N1 mit $54,5 \pm 29,2$ % immer noch viel niedriger als im Wachzustand. Aus diesem Grund könnte es andere Einflussfaktoren als der Faktor Schlafstadium geben, die das Triggern der Schluckreflexe während des Schlafes erschweren. Künftig bedarf es weitere Studien an gesunden Probanden und OSA-Patienten, um diese Einflussfaktoren näher zu untersuchen.

In Bezug auf das Stimulationsprotokoll erforderte die regelmäßig angewandte Stimulation während der SN1 in allen Schlafstadien eine geringfügig höhere Intensität, um einen Schluckreflex auszulösen, als die ereignisspezifische Stimulation während der SN2. In der SN1 führten die Stimulationen außerdem zu 11,2 % mehr AS-Ereignissen als in der SN2. Dieses Ergebnis wurde erwartet, da die regelmäßigen Stimulationen in der SN1 mehr Hyperventilations- als Apnoephasen abdeckten, in denen der Schluckreflex insgesamt viel leichter ausgelöst wurde. In der SN2 hingegen wurden gezielt mehr Apnoephasen stimuliert als in der SN1, um möglichst viele Schluckereignisse in diesen Phasen auszulösen. Letzteres gelang jedoch selten und erwies sich als nicht zielführend.

Die Schlucklatenz LZ1 betrug durchschnittlich $3,69 \pm 0,70$ s und wurde durch die verschiedenen Schlafstadien nicht signifikant beeinflusst. In diesem Zusammenhang gab es keine Studien, die die Latenzzeit von AS-Ereignissen zu den Stimulationen bei OSA-Patienten während des Schlafes untersuchten. Es gab jedoch einige Studien, die bei wachen gesunden Probanden die Schlucklatenz basierend auf der Zeit zwischen dem Einsetzen des Stimulus und dem Einsetzen der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität untersuchten^{15, 16, 18}. Die berechneten Latenzzeiten in diesen Studien sind mit der hier berechneten Latenz nicht vergleichbar, da diese zwischen dem Einsetzen des Reizes und dem Einsetzen der ersten Schluckkontraktionswelle untersucht wurde. Hingegen wurde in einer klinischen Studie von Jobin et al. die Latenzzeit nach dem hier gezeigten Prinzip berechnet, jedoch für Schluckereignisse, die durch Wasserinfusionen ausgelöst wurden⁹. In ihrer Untersuchung injizierten sie OSA-Patienten und gesunden Probanden während des Schlafes 0,05 ml bis 0,25 ml Wasser in dem Oropharynx. Bei der OSA-Gruppe fanden sie zum einen eine kürzere durchschnittliche Latenzzeit als bei der gesunden Gruppe ($3,3 \pm 0,7$ s vs. $3,9 \pm 0,8$ s) heraus und zum anderen, dass die Latenzzeit länger wurde, je kleiner das Bolusvolumen war. Bei beiden Gruppen bewegte sich die Latenzzeit zwischen 2 s und 5 s für die verschiedenen Bolusvolumina⁹. Diese Ergebnisse sind im Vergleich zu den vorliegenden Ergebnissen sehr ähnlich (durchschnittliche Latenzzeit: $3,69 \pm 0,70$ s; Latenzzeitbereich: 2,41 s bis 5,76 s), was darauf hinweist, dass die elektrische Stimulation der Rachen-schleimhaut den Schluckreflex genauso schnell auslöst wie ein kleiner Flüssigkeitsbolus.

4.2.2 Einfluss von Stimulationen und Schluckreflexen auf die Schlafvariablen

In beiden Stimulationsnächten wurden zusätzlich zu 331 aufgetretenen SS-Ereignissen 528 AS-Ereignisse durch 1412 Stimulationsbursts ausgelöst. Infolgedessen wurde festgestellt, dass weder die Schlafdauer noch die Verteilung der Schlafstadien sich signifikant verändert haben. Ein weiterer überraschender Befund der Studie ist die Tatsache, dass sich die Anzahl der spontanen und der Limb-Arousals sowie die Länge aller Arousals in beiden Stimulationsnächten nicht signifikant im Vergleich zur KN verändert haben, obwohl 27 Stimulationsbursts pro Stunde Schlaf abgegeben wurden. Darüber hinaus war die Anzahl der respiratorischen Arousals in beiden Stimulationsnächten sogar signifikant niedriger als in der KN. Die AS-Ereignisse traten dabei häufig wie die SS-Ereignisse begleitet von spontanen Arousals, die unmittelbar kurz vor Beginn beider Ereignisse begonnen haben. Diese Beobachtung deutet auf einen ähnlichen physiologischen Trigger-Mechanismus hinter beiden Schluckereignissen hin.

Die Stimulationen führten im Gegensatz zu den Schluckereignissen nur in wenigen Fällen zu Arousals. Somit ist klar, dass die unterschiedlichen Stimulationsintensitäten und die daraus resultierenden Schluckreflexe das Schlafverhalten der Probanden nicht merklich stören.

Die aufgestellte Nullhypothese, die besagt, dass Stimulationen und AS-Ereignisse die Anzahl der Arousals nicht signifikant steigern und die Schlafarchitektur der Probanden nicht negativ beeinflussen, kann demzufolge angenommen werden.

Die AHI-Werte in den Stimulationsnächten waren tendenziell niedriger als in den Kontrollnächten, mit Ausnahme des AHI-Werts während des REM-Schlafs von der SN1, der höher war als in der KN. Letzteres wurde von einem Probanden beeinflusst, der in diesem Schlafstadium einen viel höheren AHI-Wert aufwies als die anderen Probanden. Entgegen den Erwartungen wurde der AHI-Wert in den Stimulationsnächten nicht signifikant gegenüber den Kontrollnächten gesenkt, was möglicherweise auf die geringe Reproduzierbarkeit des Schluckreflexes im Schlaf zurückzuführen ist. Ein weiterer wichtiger Grund hierfür könnte auch das Fehlen von Schluckantworten auf die Stimulationen während der Apnoephasen sein, was wiederum durch eine blockierte Übertragung von sensorischem Feedback der iSLN-Fasern zum CPG-Schluckzentrum im Hirnstamm verursacht sein könnte. Die Nullhypothese, die besagt, dass die Schluckreflexe den AHI-Wert signifikant reduzieren, ist somit widerlegt. Es bedarf in diesem Zusammenhang weitere Untersuchungen, die unter anderem mit veränderten Stimulationsparametern durchgeführt werden sollen, um letztendlich eine höhere Schluckantwortquote insbesondere während der Apnoephasen zu erreichen.

Der Einfluss der Schluckreflexe auf die Atmung wurde neben dem herangezogenen AHI-Wert der jeweiligen Nacht auch durch eine Analyse der Gesamtdauer der Apnoe- und der Hyperventilationsphasen mit und ohne Schluckereignissen untersucht. Es wurde dabei festgestellt, dass die durchschnittliche Dauer der Hyperventilationsphasen mit SS- oder AS-Ereignissen um 3 s bis 7 s gegenüber den Phasen ohne Schluckereignisse verlängert wurde. Andererseits haben die Schluckereignisse, die in den Apnoephasen auftraten, die Dauer dieser Phasen nicht verkürzt, sondern entgegen den Erwartungen um 2 s bis 5 s verlängert. Da die Veränderungen in beiden Fällen nicht signifikant waren und die untersuchten Phasen mit Schluckereignissen nach der Filterung quantitativ nicht ausreichend waren, sind diese Ergebnisse vorläufig und mit Vorsicht zu interpretieren. Zu den gefilterten Phasen gehörten Phasen im Wachzustand, Phasen, die vom Algorithmus falsch erkannt wurden, und Phasen, deren Dauer zu kurz oder zu lang war (sog. Ausreißer). Aus den Ergebnissen lässt sich dennoch ableiten, dass das Auslösen der Schluckreflexe innerhalb der Hyperventilationsphasen zielführend, aber nicht ausreichend ist, während dies innerhalb der Apnoephasen zur einer Verschlechterung der Apnoe-Symptome führt. Aus diesem Grund ist die aufgestellte Nullhypothese in dieser Hinsicht widerlegt.

4.2.3 Häufigkeit, Morphologie und Auftreten der spontanen Schluckereignisse

Das spontane Schlucken tritt im Wach- und Schlafzustand ohne Bewusstsein auf und schützt generell die oberen Atemwege durch das Reinigen des Nasopharynx und des Oropharynx von Essens- und Speichelresten^{7, 8}. In der vorliegenden Studie haben die OSA-Patienten eine durchschnittliche SS-Häufigkeit bzw. -Frequenz von 6,70 SS-Ereignisse pro Stunde Schlaf gezeigt, die insgesamt zwischen den Probanden variierte und von den Schlafstadien leicht beeinflusst wurde. Frühere Studien von Yagi et al.¹⁰⁵ und von Sato und Nakashima⁷⁷ untersuchten die Häufigkeit des Schluckens bei OSA-Patienten ohne die Verwendung eines ösophagealen Katheters. Yagi et al. haben eine SS-Frequenz von 8,4 pro Stunde Schlaf bei Patienten mit schwerer OSA festgestellt, die im Vergleich zu 3,1 SS-Ereignisse pro Stunde bei Patienten mit milder OSA signifikant höher war¹⁰⁵. Sato und Nakashima haben sich auf den Einfluss der Schlafstadien auf das spontane Schluckverhalten von Patienten mit schwerer OSA fokussiert und dabei eine durchschnittliche Frequenz von $5,4 \pm 3,1$ SS-Ereignisse pro Stunde über alle Schlafstadien ermittelt⁷⁷. Die SS-Frequenzen beider Studien, die bei Patienten mit schwerer OSA festgestellt wurden, liegen im Vergleich zur vorliegenden SS-Frequenz von 6,70 SS-Ereignisse pro Stunde sehr nahe, was unter anderem darauf hinweist, dass der verwendete Katheter in der vorliegenden Studie die SS-Frequenz nicht signifikant beeinflusste. Bei gesunden Probanden hingegen zeigte eine Studie von Sato et al. eine SS-Frequenz von $2,4 \pm 1,0$ pro Stunde Schlaf⁷⁶. Zusammenfassend deuten die Studienergebnisse sowie die Ergebnisse der vorliegenden Studie darauf hin, dass Patienten mit schwerer OSA häufiger schlucken als gesunde Probanden und Patienten mit milder OSA. Außerdem weisen sie auf ein abnormales Schluckverhalten bei Patienten mit schwerer OSA hin, was möglicherweise auf die erhöhte Anzahl der respiratorischen Arousals, in denen die Patienten häufiger Schlucken, zurückzuführen ist.

In Bezug auf den Einfluss der Schlafstadien auf das Auftreten der SS-Ereignisse haben Sato und Nakashima⁷⁷ bei OSA-Patienten und Sato et al.⁷⁶ bei gesunden jüngeren Erwachsenen eine SS-Häufigkeit gezeigt, die abnahm je tiefer das Schlafstadium wurde. Im Vergleich dazu wurde in der vorliegenden Studie einen ähnlichen Einfluss der Schlafstadien festgestellt. Die SS-Frequenz in allen drei Nächten war nämlich tendenziell niedriger im Schlafstadium N3 als in den anderen Stadien. Ein Vergleich zwischen den Nächten hat außerdem gezeigt, dass sich die SS-Frequenz in jedem Schlafstadium nicht signifikant änderte, außer bei dem Schlafstadium N2 von der SN2, in dem die SS-Frequenz signifikant niedriger war als in der SN1 und der KN.

Die Morphologie der durch Stimulationen hervorgerufenen Schluckreflexe, unterschied sich nicht von der typischen Morphologie der SS-Ereignisse, was darauf hindeutet, dass der Mecha-

nismus hinter ihrer Auslösung dem physiologischen ähnlich ist und dass der CPG eine gemeinsame Komponente von beiden neuronalen Netzwerken ist. Alle identifizierten Schluckereignisse zeigten überwiegend ein SM1-Muster, gefolgt von den Mustern SM3 und SM2. Die Hemmung der sEMG-Aktivität in dem Muster SM2 wurde möglicherweise durch eine schlechte Elektrodenverbindung verursacht, die in den meisten Fällen aufgrund von Körperbewegungen im Schlaf entstanden ist. Im Gegensatz dazu wurde das Fehlen von der PW2_{öso}- oder der PW3_{öso}-Welle in dem Muster SM3 in vielen Fällen durch eine erhöhte Schluckfrequenz verursacht, die das typische Auftreten der Schluckreflexe einerseits durch Wellenhemmungen und andererseits durch eine Zusammenführung bzw. Verschmelzung mehrerer Wellen ineinander verfälschte. Frühere Studien haben diesen Effekt bereits untersucht und Ergebnisse gezeigt, die auf eine erhöhte Hemmung der Schluckkontraktionswellen bei höheren Schluckfrequenzen^{93, 94}, einschließlich multipler Schluckreflexe^{92, 113}, hinweisen.

Hinsichtlich des Auftretens der Schluckreflexe in den Atemphasen wurde festgestellt, dass sowohl die SS- als auch die AS-Ereignisse in ähnlicher Menge hauptsächlich in den Hyperventilationsphasen auftraten (73 % in den Hyperventilationsphasen vs. 27 % in den Apnoephasen), obwohl in Bezug auf die AS-Ereignisse mehr Stimulationsbursts innerhalb der Apnoephasen abgegeben wurden (57 % in den Apnoephasen vs. 43 % in den Hyperventilationsphasen). Auch Sato und Nakashima berichteten in ihrer Studie über eine Abwesenheit der SS-Ereignisse in den Apnoephasen⁷⁷. In der vorliegenden Studie wurde zudem festgestellt, dass ein Großteil aller Schluckereignisse speziell in den ersten zwei Dritteln der Hyperventilationsphasen sowie am Anfang und Ende der Apnoephasen auftrat. Die Erkenntnisse über das Auftreten der Schluckereignisse in den Atemphasen weisen im Allgemeinen darauf hin, dass unabhängig vom Zeitpunkt der Stimulationen sowohl elektrisch ausgelöste als auch spontane Schluckreflexe dazu neigen, in den erwähnten spezifischen Abschnitten der Phasen aufzutreten, jedoch mit einer größeren Mehrheit und einer höheren Stimulationseffizienz innerhalb der Hyperventilationsphasen.

4.3 Morphologie des Schluckens bei gesunden Probanden (sekundäre Studie)

In der sekundären Studie wurden insgesamt 607 Schluckereignisse (283 AS-, 169 SS- und 155 FS-Ereignisse) bei 5 gesunden Probanden untersucht und dabei die unterschiedlichen Schluckmuster detailliert beschrieben. Die Parameter des Schluckmusters bzw. die Parameter der schluckbezogenen peristaltischen Druckwellen ($PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$), die sich 14 cm, 8 cm und 2 cm über dem uÖS befanden, und der sEMG-Aktivität wurden für jeden der drei Schlucktypen bei fünf verschiedenen Schluckfrequenzen bzw. Zeitintervallen zwischen den Schluckereignissen (5, 10, 15, 20 und 25 Sekunden) bestimmt. Im Anschluss wurden die Unterschiede zwischen den Schlucktypen untersucht und die Mittel- sowie die Grenzwerte der Musterparameter bestimmt, um einerseits die Erkennung unterschiedlicher Schluckmuster durch einen automatisierten Algorithmus zu ermöglichen und andererseits um zu überprüfen, ob sich die Morphologie der AS-Ereignisse von den SS- und den FS-Ereignissen unterscheidet. Zu den untersuchten Parametern gehörten die Hemmung, die Amplitude und die Weite der peristaltischen Druckwellen sowie die Transportgeschwindigkeit und die Gesamtdauer der Schluckereignisse. Außerdem wurden der Effektivwert (RMS), die Dauer und die Latenz LZ2 der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität untersucht.

Die SS- sowie die FS-Ereignisse wurden in dieser Studie ohne nennenswerte Probleme entsprechend den festgelegten Intervallen regelmäßig produziert. Die AS-Ereignisse hingegen wurden durch elektrische Stimulationen unregelmäßig ausgelöst, weshalb sie für jedes Zeitintervall in einer ausreichend großen Menge getriggert werden mussten. Verglichen mit den AS-Ereignissen bei den OSA-Patienten wurden die AS-Ereignisse bei den gesunden Probanden mit einer etwas höheren durchschnittlichen Intensität ($3,79 \pm 0,79$ mA vs. $2,56 \pm 2,11$ mA) und einer fast gleichen Latenz LZ1 ($3,73 \pm 0,5$ s vs. $3,69 \pm 0,7$ s) ausgelöst, während die Schluckantwortquote deutlich niedriger ausfiel (56 % vs. 80 %). Letzteres könnte auf die hohe Wiederholffrequenz der Stimulationen zurückzuführen sein, die beim Auslösen des Schluckreflexes bei den gesunden Probanden zu einer sensorischen Sättigung der vom iSLN innervierten Rachenschleimhaut geführt haben könnte.

4.3.1 Unterschiede zwischen den Schlucktypen basierend auf ihren Mustern

Die untersuchten Schlucktypen (AS, SS und FS) zeigten bei allen Probanden eine Progression der Peristaltik, die in Form einer sequenziellen Wellenbewegung im Ösophagus gekennzeichnet war und in dieser Arbeit durch drei Drucksensoren erfasst wurde. Die Unterschiede zwischen den Schlucktypen wurden anhand der Parameter dieser Wellenbewegung und der schluckbezogenen sEMG-Aktivität, die ebenfalls bei allen Schlucktypen und Probanden reproduzierbar

war, ermittelt. Insgesamt wurde festgestellt, dass die Parameter des Schluckmusters je nach Schluckfrequenz und Proband variierten. Frühere Studien untersuchten bereits die Parameter der ösophagealen Peristaltik bei trockenem Schlucken^{114, 115}, auch spontanes Schlucken „SS“ genannt, und bei freiwilligem Schlucken „FS“, das durch die Zugabe von flüssigem oder festem Bolus ausgelöst wurde^{92-94, 114-116}. Es gab jedoch keine Studien, die zum einen das Muster von AS-Ereignissen und zum anderen die Unterschiede zwischen allen drei Schlucktypen untersucht haben. Einzig die Unterschiede zwischen den SS- und den FS-Ereignissen wurden bereits in einer früheren Studie von Hollis und Castell untersucht¹⁰⁸.

Hinsichtlich der Hemmung der peristaltischen Druckwellen während des Schluckens wurde bei den gesunden Probanden der vorliegenden Studie festgestellt, dass mehr als ein Drittel aller untersuchten Ereignisse gehemmt waren. Dieses Ergebnis wurde maßgeblich durch die hohe Schluckfrequenz beeinflusst und ist mit den Ergebnissen früherer Studien konsistent⁹²⁻⁹⁴.

Da allerdings die untersuchten SS- und AS-Ereignisse bei den OSA-Patienten in der primären Studie zu 20 % gehemmt waren und nur in wenigen Fällen mit einer hohen Schluckfrequenz auftraten, kann davon ausgegangen werden, dass die Hemmung der Druckwellen auch unbegründet vorkommt. Aus klinischer Sicht könnte eine Hemmung der Peristaltik negative Einflüsse auf die Säuberung des Ösophagus von Essens- und Speichelresten haben.

Der Vergleich zwischen den Schlucktypen hat gezeigt, dass die FS-Ereignisse am wenigsten gehemmt waren (19,35 %), gefolgt von den SS-Ereignissen mit 35,50 % und den AS-Ereignissen mit 45,93 % der Fälle. Hollis und Castell berichteten ebenfalls über eine häufiger auftretende Hemmung bei den SS-Ereignissen im Vergleich zu den FS-Ereignissen, die in deren Studie mit 2 bis 20 ml Wasserinfusionen ausgelöst wurden¹⁰⁸. Die AS- und die SS-Ereignisse wurden in der vorliegenden Studie ohne die Aufnahme von fester oder flüssiger Nahrung ausgelöst und unterschieden sich hinsichtlich der Hemmung nur minimal voneinander. Die geringe Hemmungsquote der FS-Ereignisse könnte mit der Aufnahme von Wasser zusammenhängen, da das Gelangen von Nahrung in den Magen möglicherweise eine vollständige peristaltische Bewegung im Ösophagus benötigt, während diese bei den SS- und den AS-Ereignissen nicht immer erfolgen muss. Allerdings muss es auch andere Gründe für die Hemmung der peristaltischen Wellenbewegung geben, die zudem die gehemmten 19,35 % der FS-Ereignisse erklären. Diese Gründe sind bisher nicht bekannt und sollten in künftigen klinischen Studien untersucht werden. Eine mögliche Methode hierfür könnte so aussehen wie in den Studien von Bardan et al.^{114, 115}. In diesen Studien konnte die Hemmung nämlich gezielt durch pharyngeale und ösophageale Luft- und Wasser-Infusionen getriggert werden.

In der vorliegenden Studie wurde außerdem beobachtet, dass die Progression eines Schluckreflexes von dem darauffolgenden Schluckreflex unterbrochen wird, wenn dieser innerhalb von wenigen Sekunden erfolgt. Dieser Befund bestätigt die Beobachtungen aus mehreren früheren Studien, die den Einfluss von gepaartem und schnellem Schlucken auf die ösophagealen Peristaltik untersuchten⁹²⁻⁹⁴.

In Bezug auf die verabreichte Wassermenge zum Einleiten von FS-Ereignissen stellten Hollis und Castell fest, dass die Parameter der peristaltischen Druckwellen sich nicht mehr signifikant voneinander unterscheiden, wenn die verabreichte Wassermenge $\geq 2 \text{ ml} \leq 20 \text{ ml}$ ist¹⁰⁸. Mit diesem Ergebnis zeigen sie, dass die Hemmung nicht vom Volumen der Infusionen abhängt, solange die Menge im genannten Bereich liegt. Im Vergleich hierzu betrug die verabreichte Wassermenge zum Auslösen der FS-Ereignisse in dem vorliegenden Experiment 2 ml. Es kann also davon ausgegangen werden, dass die verwendete Wassermenge keinen Einfluss auf die ermittelten Ergebnisse der vorliegenden Studie hat.

Die detaillierte Untersuchung der einzelnen Druckwellen bei allen Schlucktypen zeigte, dass die Hemmungsquote der Wellen stark zwischen den Probanden variierte und dass die erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ mit $6,4 \pm 2,5 \%$ der Fälle am wenigsten gehemmt war, gefolgt von der $PW3_{\text{öso}}$ -Welle mit $20,1 \pm 14,0 \%$ und der $PW2_{\text{öso}}$ -Welle mit $27,4 \pm 14,9 \%$. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass die Hemmung der peristaltischen Bewegung überwiegend im mittleren und unteren Abschnitt des Ösophagus stattfindet.

Aus den gezeigten Ergebnissen zur Hemmung des Schluckens kann insgesamt gefolgert werden, dass von den drei Schlucktypen und deren drei Druckwellen die FS-Ereignisse sowie die erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ die markantesten Muster aufweisen, während sich die SS-Ereignisse von den AS-Ereignissen und die Druckwelle $PW2_{\text{öso}}$ von der Druckwelle $PW3_{\text{öso}}$ minimal voneinander unterscheiden. Es kann also davon ausgegangen werden, dass einerseits der Auslösemechanismus und der Hemmeffekt bei den SS- und den AS-Ereignissen ähnlich sind und andererseits, dass die Hemmung der Druckwellen im mittleren und im unteren Ösophagus-Abschnitt in ähnlicher Weise beeinflusst wird. Die aufgestellte Nullhypothese, dass sich die Hemmung als Teil des Schluckmusters nicht zwischen den Schlucktypen unterscheidet, kann nur zwischen den SS- und den AS-Ereignissen bestätigt werden, während sie zwischen den FS-Ereignissen und den anderen beiden Schlucktypen widerlegt wird.

Die durchschnittliche Amplitude der Druckwellen war bei den FS-Ereignissen um ca. 20 cm H₂O höher als bei den SS- und den AS-Ereignissen, die sich kaum voneinander unterscheiden haben. Hollis und Castell fanden in diesem Zusammenhang ebenfalls heraus, dass die durchschnittliche Amplitude von den Druckwellen der FS-Ereignisse höher ist als die der SS-

Ereignisse¹⁰⁸. Diese Ergebnisse deuten auf eine stärkere Entwicklung der peristaltischen Wellenbewegung während der Übertragung von flüssigem Bolus in den Magen hin als während der Übertragung von Speichel. Es wurde außerdem bei allen Schlucktypen festgestellt, dass die höchsten Wellenamplituden im oberen (etwa 4 cm unter dem oÖS) und im unteren Ösophagus-Abschnitt (etwa 4 cm über dem uÖS) ohne großen Unterschied zwischen einander entstanden sind, während im mittleren Abschnitt (8 cm über dem uÖS) eine deutlich niedrigere Amplitude als in den beiden anderen Abschnitten festgestellt wurde. Dieses Ergebnis ist konsistent mit den ermittelten Wellenamplituden in der Studie von Ask und Tibbling⁹⁴, die über deutlich höhere Amplituden im proximalen und distalen Ösophagus-Abschnitt verglichen mit dem mittleren Abschnitt berichtet haben. Im Allgemeinen untersuchten Ask und Tibbling in ihrer Studie den Einfluss verschiedener Zeitintervallen zwischen Schluckereignissen, die durch 5 ml Wasserinfusionen bei 8 gesunden Probanden ausgelöst wurden, auf die ösophagealen Peristaltik. Die aufgestellte Nullhypothese, dass sich die Amplitude als Teil des Schluckmusters nicht zwischen den Schlucktypen unterscheidet, kann nur zwischen den SS- und den AS-Ereignissen bestätigt werden, während sie zwischen den FS-Ereignissen und den anderen beiden Schlucktypen widerlegt wird.

Die Weite bzw. die Dauer aller Druckwellen änderte sich zwischen den Schlucktypen nur minimal. Einzig bei den AS-Ereignissen war die Wellenweite im mittleren und unteren Ösophagus-Abschnitt signifikant niedriger als bei den SS- und den FS-Ereignissen. Dieses Ergebnis stimmt nicht mit dem Ergebnis aus der Studie von Hollis und Castell überein, die herausfanden, dass die Wellenweite der FS-Ereignisse länger sei als die der SS-Ereignisse¹⁰⁸.

In der vorliegenden Studie zeigte der Vergleich zwischen den Druckwellen, dass einzig die Dauer der dritten Druckwelle im unteren Ösophagus-Abschnitt signifikant höher war als in den anderen Abschnitten. Ask und Tibbling berichteten in diesem Zusammenhang, dass sich die Wellenweite zwischen den verschiedenen Stellen des Ösophagus nicht ändert⁹⁴, was weitgehend den in dieser Studie ermittelten Wellenweiten entspricht. Auch Meyer et al. berichteten über Wellenweiten, die sich einerseits in Einzelfällen voneinander unterschieden und andererseits keine konsistenten Muster zeigten⁹³. In ihrer Studie untersuchten sie den Einfluss verschiedener Schluckfrequenzen auf die Parameter von Schluckreflexen, die mit 5 ml, 10 ml und 15 ml Wasserinfusionen bei 5 gesunde Probanden ausgelöst wurden. Die Diskrepanz in den Ergebnissen der diskutierten Studien könnte auf die sehr geringen Unterschiede zwischen den ermittelten Wellenweiten zurückzuführen sein. In der vorliegenden Studie wurden diesbezüglich Wellenweiten ermittelt, die sich bei den unterschiedlichen Schlucktypen zwischen $2,4 \pm 0,6$ s und $2,8 \pm 0,7$ s bewegten. Daher kann die aufgestellte Nullhypothese, dass sich die Weite als

Teil des Schluckmusters nicht zwischen den Schlucktypen unterscheidet, trotz minimaler Unterschiede angenommen werden.

Die Transportgeschwindigkeit von Flüssigkeit und Speichel war bei den SS-Ereignissen im oberen Ösophagus-Abschnitt (von PW1_{öso} zu PW2_{öso}) signifikant höher als bei den AS- und den FS-Ereignissen, während diese bei den AS-Ereignissen im unteren Abschnitt (von PW2_{öso} zu PW3_{öso}) signifikant höher war als bei den SS- und den FS-Ereignissen.

In beiden Ösophagus-Abschnitten waren somit die FS-Ereignisse am langsamsten, während die AS- und die SS-Ereignisse abwechselnd schneller waren und sich über die gesamte Länge des Ösophagus geringfügig voneinander unterschieden. Diese Ergebnisse sind konsistent mit den Ergebnissen von Hollis und Castell, die herausfanden, dass während eines FS-Ereignisses die Transportgeschwindigkeit von Wasserinfusionen ≥ 2 ml langsamer ist als die Transportgeschwindigkeit von Speichel während eines SS-Ereignisses¹⁰⁸. Die aufgestellte Nullhypothese, dass sich die Transportgeschwindigkeit als Teil des Schluckmusters nicht zwischen den Schlucktypen unterscheidet, kann somit widerlegt werden.

Bei den gezeigten Ergebnissen zur Transportgeschwindigkeit muss beachtet werden, dass in der vorliegenden Studie die Standardabweichung aufgrund des simultanen Auftretens von den Druckwellen PW2_{öso} und PW3_{öso} in einigen Fällen zu hoch war, was wiederum auf eine Transportbeschleunigung zwischen dem mittleren und dem unteren Ösophagus-Abschnitt hinweist. Diese These bestätigte sich durch den Vergleich zwischen den beiden Ösophagus-Abschnitten, der gezeigt hat, dass die Transportgeschwindigkeit für alle Schlucktypen im unteren Abschnitt des Ösophagus deutlich höher ist als im oberen Abschnitt. Auch Ask und Tibbling berichteten über eine steigende Transportgeschwindigkeit im unteren Ösophagus-Abschnitt gegenüber dem oberen Abschnitt⁹⁴.

Die Gesamtdauer der unterschiedlichen Schlucktypen wurde bisher in keiner ähnlich aufgebauten Studie ermittelt. In der vorliegenden Studie war die Gesamtdauer der FS-Ereignisse länger als die der SS- und der AS-Ereignisse, die sich nicht voneinander unterschieden haben. Mit anderen Worten benötigt das Gelangen von Nahrung in den Magen längere Zeit als das Gelangen von Speichel. Die aufgestellte Nullhypothese, dass sich die Gesamtdauer als Teil des Schluckmusters nicht zwischen den Schlucktypen unterscheidet, kann somit nur zwischen den SS- und den AS-Ereignissen bestätigt werden, während sie zwischen den FS-Ereignissen und den anderen beiden Schlucktypen widerlegt wird.

Hinsichtlich der Parameter des submentalen sEMG führten die Schluckreflexe bei den gesunden Probanden in 97 % der Fälle zur Aktivierung der submentalen Muskeln. Insgesamt unterschieden sich die ermittelten Parameter (sEMG-RMS, Dauer und Latenzzeit LZ2) zwischen den verschiedenen Schlucktypen nicht signifikant. Es zeigte sich jedoch, dass der RMS-Wert der sEMG-Aktivität bei den FS-Ereignissen tendenziell höher war als bei den anderen Schlucktypen, während sich die Dauer der sEMG-Aktivität bei den SS-Ereignissen im Vergleich zu den anderen Schlucktypen tendenziell länger war. Auch Perlman et al. berichteten bezüglich der Dauer, dass diese sich im submentalen sEMG-Bereich bei den SS-Ereignissen bzw. beim Schlucken von Speichel länger war als bei den FS-Ereignissen bzw. beim Schlucken von 5 ml und 10 ml Wasser¹¹⁷. Die längere Dauer bei den SS-Ereignissen könnte darauf zurückzuführen sein, dass die Probanden in der vorliegenden Studie aufgefordert wurden, SS-Ereignisse innerhalb kürzester Zeit zu liefern, was wiederum aufgrund der geringen verfügbaren Speichelmenge zu trockenem Mund geführt haben könnte. In einem solchen Fall dauern die SS-Ereignisse länger als die AS- und die FS-Ereignisse, da zunächst ausreichend Speichel produziert werden muss, um den Schluckvorgang auszuführen. Bei den FS-Ereignissen kommt dies nicht vor, da die Probanden 2 ml Wasser schlucken. Im Gegensatz dazu kommt es bei den AS-Ereignissen häufiger zu trockenem Schlucken, wenn zum Zeitpunkt der Einleitung des Schluckreflexes kein Speichel verfügbar ist. Der höhere RMS-Wert bei den FS-Ereignissen deutet darauf hin, dass die submentalen Muskeln stärker beansprucht werden, um die Wassermenge zu schlucken, als bei den AS-Ereignissen oder das Schlucken von Speichel bei den SS-Ereignissen.

Die Latenzzeit LZ2 zwischen dem Beginn der sEMG-Aktivität und dem Beginn der ersten Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ war bei den FS-Ereignissen tendenziell kürzer als bei den SS- und den AS-Ereignissen, was darauf hindeuten könnte, dass die peristaltische Wellenbewegung beim Transportieren von Wasser früher einsetzt als bei gelegentlichem Transport von Speichel bei den AS-Ereignissen und regelmäßigem bei den SS-Ereignissen. Da die hier gezeigten Unterschiede nicht signifikant waren, kann die aufgestellte Nullhypothese, dass sich alle drei Parameter der submentalen sEMG-Aktivität als Teil des Schluckmusters nicht zwischen den Schlucktypen unterscheiden, angenommen werden.

Insgesamt zeigen die Ergebnisse, dass sich das Schluckmuster der AS- und der SS-Ereignisse kaum voneinander unterscheidet, während sich viele Parameter des FS-Musters deutlich von den Parametern des AS- und des SS-Musters unterscheiden haben. Das Triggern und die Einleitung der SS- und der AS-Ereignisse könnte demnach den gleichen physiologischen Mechanismus haben.

4.3.2 Einfluss der Schluckfrequenz auf das Schluckmuster

Der Einfluss der Schluckfrequenz auf das Schluckmuster bzw. auf die Progression der peristaltischen Wellenbewegung, wurde bereits in früheren Studien untersucht⁹²⁻⁹⁴. Diese Studien haben übereinstimmend berichtet, dass die Schluckfrequenz einige Parameter der peristaltischen Druckwellen stark beeinflusst.

In der vorliegenden Studie wurde gezeigt, dass die Schluckfrequenz einen wichtigen Einfluss auf die Hemmung der peristaltischen Druckwellen hat. Es wurde nämlich festgestellt, dass insbesondere das 5-Sekunden-Intervall zwischen den Ereignissen, gefolgt vom 10-Sekunden-Intervall, zu einer signifikant hohen Hemmungsquote der Schluckereignisse im Vergleich zu den anderen Intervallen führt. Der steigende Hemmeffekt der Druckwellen bei hohen Schluckfrequenzen wurde ebenfalls in früheren Studien festgestellt⁹²⁻⁹⁴. So berichteten Meyer et al.⁹³ über eine signifikant steigende Hemmungsquote der Druckwellen bei einem Zeitintervall von 5 s, während Ask und Tibbling⁹⁴ über das gleiche Verhalten, allerdings bei einem Zeitintervall von 4 s, berichteten. Bei den anderen in der vorliegenden Studie untersuchten Zeitintervallen wurden hingegen ähnlich verteilte Hemmungsquoten festgestellt, die ebenfalls mit den Ergebnissen früherer Studien übereinstimmen^{93, 94}. Insgesamt betrachtet kann davon ausgegangen werden, dass die Hemmung der Schluckereignisse mit zunehmender Schluckfrequenz zunimmt.

Die Analyse der einzelnen Druckwellen zeigte, dass die Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ bei dem 5- und dem 10-Sekunden-Intervall am meisten gehemmt waren, während bei Zeitintervallen > 10 s deutlich geringere Hemmungsquoten beobachtet wurden, die außerdem ähnlich verteilt waren. Die erste Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ war hingegen bei allen Schluckfrequenzen in nur ganz wenigen Fällen gehemmt. Diese Ergebnisse stimmen weitgehend mit den Ergebnissen einer früheren Studie von Ask und Tibbling überein⁹⁴. In ihrer Studie stellten sie nämlich fest, dass die ösophageale Druckwelle, die 5 cm unter dem oÖS gemessen wurde und mit der Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ der vorliegenden Studie vergleichbar ist, seltener als die anderen Druckwellen gehemmt war, während im unteren und oberen Abschnitt des Ösophagus die Hemmungsquote stark zunahm, wenn das Zeitintervall zwischen den Schluckereignissen sank, insbesondere bei Zeitintervallen ≤ 8 s. Die aufgestellte Nullhypothese, dass die Schluckfrequenz keinen Einfluss auf die Hemmung als Teil des Schluckmusters hat, kann somit widerlegt werden.

Die Amplitude der einzelnen Druckwellen aller Schluckereignisse wurde ebenfalls von der Schluckfrequenz beeinflusst, jedoch nicht so stark wie bei der Hemmung. Die Amplitude der ersten peristaltischen Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ nahm mit steigender Schluckfrequenz zu und war bei einem Zeitintervall von 5 s signifikant höher als bei den anderen Intervallen. Die Amplitude

der zweiten Druckwelle $PW2_{\ddot{o}so}$ blieb hingegen fast unverändert, während die Amplitude der dritten Druckwelle $PW3_{\ddot{o}so}$ mit abnehmender Schluckfrequenz anstieg und ab einem Zeitintervall von 20 s signifikant höher war als bei den anderen Intervallen. Mit anderen Worten hatte die Schluckfrequenz keinen Einfluss auf die Amplitude der Druckwellen im mittleren Ösophagus-Abschnitt, während sie in dem unteren und dem oberen Ösophagus-Abschnitt mit einer entgegengesetzten Wirkung beeinflusst wurde. Die ermittelten Amplituden der zweiten und der dritten Druckwelle decken sich mit den Ergebnissen von Ask und Tibbling⁹⁴, während in ihrer Studie die Amplitude der ersten Druckwelle nicht durch die Schluckfrequenz beeinflusst wurde und im Widerspruch zur vorliegenden Studie steht. Meyer et al fanden andererseits, dass die Amplitude in allen Abschnitten des Ösophagus mit einer steigenden Schluckfrequenz sinkt⁹³. Die Diskrepanz in den Ergebnissen könnte möglicherweise auf den untersuchten Schlucktypen der jeweiligen Studie zurückzuführen sein. Beide diskutierten Studien untersuchten nämlich FS-Ereignisse, während in der vorliegenden Studie FS-, SS-, und AS-Ereignisse untersucht wurden. Die Nullhypothese, dass die Schluckfrequenz keinen Einfluss auf die Amplitude als Teil des Schluckmusters hat, kann in diesem Fall widerlegt werden.

Die Weite der Druckwellen bei allen Schluckereignissen wurde insgesamt leicht von der Schluckfrequenz beeinflusst. Im Einzelnen war die Weite der ersten peristaltischen Druckwelle $PW1_{\ddot{o}so}$ einzig bei dem 5-Sekunden-Intervall länger als bei den anderen Intervallen, während die Weiten der Druckwellen $PW2_{\ddot{o}so}$ und $PW3_{\ddot{o}so}$ mit fallender Schluckfrequenz leicht länger wurden und erst bei dem 25-Sekunden-Intervall eine statistische Signifikanz erreichten. Diesen Ergebnissen zufolge sind die Werte der Wellenweiten bei allen Schluckfrequenzen nahezu gleich, was wiederum mit den ermittelten Ergebnissen von Meyer et al.⁹³ und besonders mit denen von Ask und Tibbling⁹⁴ übereinstimmt. Die Nullhypothese, dass die Schluckfrequenz keinen Einfluss auf die Weite als Teil des Schluckmusters hat, kann daher angenommen werden.

Die Transportgeschwindigkeit von flüssigem Bolus und Speichel war nur bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall im oberen (von $PW1_{\ddot{o}so}$ zu $PW2_{\ddot{o}so}$) und im unteren Ösophagus-Abschnitt (von $PW2_{\ddot{o}so}$ zu $PW3_{\ddot{o}so}$) langsamer als bei den anderen Zeitintervallen. Es gab keine weiteren Unterschiede oder klare Tendenzen zwischen den restlichen Intervallen. In diesem Zusammenhang berichteten Ask und Tibbling⁹⁴ einerseits über vergleichbare Transportgeschwindigkeiten bei Zeitintervallen zwischen 8 s und 60 s, was mit den Ergebnissen der vorliegenden Studie übereinstimmt, und andererseits darüber, dass die Transportgeschwindigkeit bei einem Zeitintervall von 4 s höher war als bei den anderen Intervallen, was wiederum die in der vorliegenden Studie

festgestellten Geschwindigkeit bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall widerspricht. Meyer et al.⁹³ verzichteten hingegen auf die Ermittlung des Einflusses der Schluckfrequenz auf die Transportgeschwindigkeit, da die Druckwellen bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall häufig gehemmt waren. Wie bei Meyer et al. wurde auch in der vorliegenden Studie festgestellt, dass die Hemmung der Druckwellen bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall signifikant hoch ist, wobei die Parameter in der vorliegenden Studie nur für nicht gehemmte Schluckereignisse ermittelt wurden. Letzteres könnte den Unterschied zwischen der Transportgeschwindigkeit bei dem 4-Sekunden-Zeitintervall in der Studie von Ask und Tibbling⁹⁴ und bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall in der vorliegenden Studie erklären. Die Nullhypothese, dass die Schluckfrequenz keinen Einfluss auf die Transportgeschwindigkeit als Teil des Schluckmusters hat, kann trotz signifikanter Unterschiede zwischen den Transportgeschwindigkeiten in beiden Ösophagus-Abschnitten bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall angenommen werden, da die Transportgeschwindigkeiten für dieses Intervall aufgrund hoher Quote gehemmter Druckwellen in vielen Fällen nicht ausgewertet werden konnte.

Die Gesamtschluckdauer der Schluckereignisse, die zwischen dem Beginn der ersten Druckwelle und dem Ende der dritten Druckwelle berechnet wurde, wurde bisher in keiner ähnlich aufgebauten Studie ermittelt. In der vorliegenden Studie wurde eine Gesamtdauer gezeigt, die bei den Zeitintervallen 5 s und 25 s höher war als bei den anderen Intervallen und sich insgesamt zwischen 4,11 s und 9,74 s bewegte. Bezüglich der festgestellten statistischen Signifikanz bei dem 5-Sekunden-Zeitintervall sollte berücksichtigt werden, dass aufgrund der vielen gehemmten Druckwellen bei diesem Intervall die Anzahl der ausgewerteten Schluckreflexe niedriger war als bei den anderen Intervallen. Trotz dieser Einschränkung kann die Nullhypothese, dass die Schluckfrequenz keinen Einfluss auf die Gesamtdauer als Teil des Schluckmusters hat, widerlegt werden.

Die diskutierten Ergebnisse zeigen insgesamt, dass das Schluckmuster bei einem Zeitintervall von 5 s besonders stark beeinflusst wird, während sich vereinzelte Parameter des Schluckmusters zwischen einigen der anderen Zeitintervalle unterscheiden. In der Summe kann davon ausgegangen werden, dass die Schluckfrequenz die Physiologie und das Muster des Schluckens beeinflusst.

4.4 Bewertung des Schluckerkennungsalgorithmus

Die Schluckererkennung war in dieser Arbeit für eine korrekte Auswertung von den Ergebnissen der primären Studie mit OSA-Patienten erforderlich und galt daher als essential. In dieser Studie umfassten die Schluckereignisse unterschiedliche Muster, die nicht immer eindeutig identifizierbar waren. Aus diesem Grund wurde der vorliegende MATLAB-basierte Algorithmus zwecks einer objektiven, zuverlässigen und automatisierten Erkennung auf der Basis der ösophagealen Drucksignale und des submentalen sEMG entwickelt. Für gewöhnlich entstehen bei einem Schluckvorgang zum einen eine peristaltische Bewegung, die anhand im Ösophagus platzierter Drucksensoren messbar ist, und zum anderen eine Aktivierung des submentalen sEMG. Die peristaltische Bewegung war in den vorliegenden Studien durch drei zeitverzögerte aufeinanderfolgende Druckwellen ($PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$) gekennzeichnet und wurde mit einem Katheter erfasst, der zur Messung der Druckwellen mit drei Drucksensoren bestückt war. Die sEMG-Aktivität wurde hingegen mit zwei handelsüblichen Elektroden gemessen, die unter dem Kinn auf der Haut angebracht waren. Der Entwicklungsprozess des Algorithmus basierte auf den aufgezeichneten Daten der gesunden Probanden in der sekundären Studie, die SS-, FS- und AS-Ereignisse mit Zeitintervallen zwischen den einzelnen Schluckereignissen von 5, 10, 15, 20 und 25 Sekunden umfasste. Hierbei wurden im Wesentlichen die folgenden Schluckmusterparameter untersucht und bei der Implementierung des Algorithmus eingesetzt: a) die zeitliche Abfolge, b) die Amplituden und c) das Vorhandensein der drei peristaltischen Druckwellen sowie d) die Amplituden des sEMG-RMS. In der Literatur existieren zwar mehrere Algorithmen zur Schluckererkennung, jedoch sind diese mit anderen Methoden entwickelt worden, die beispielsweise auf den folgenden messbaren Schluckaktivitäten und Erfassungsmethoden basierten: a) Vibrationen bzw. Beschleunigungen durch im Halsbereich (unter dem Schilddrüsenknorpel) angebrachten Zwei-Achsen-Beschleunigungsmesser⁹⁶, b) akustische Geräusche durch ein am Hals platziertes Mikrophon⁹⁷⁻¹⁰⁰, c) Aktivitäten der submentalen sEMG durch unter dem Kinn platzierten Elektroden^{100, 101}, d) Atemexkursionen im Brustbereich anhand eines im Brustgurt integrierten Piezo-Atmungssensors¹⁰² und e) Druckschwankungen durch im Mundbereich angebrachten Drucksensoren¹⁰³.

Im Anschluss an die Entwicklung des Algorithmus wurde die Leistung dieser anhand beider vorliegenden Studien bewertet. Mögliche festgestellte Schluckmuster mit einer gehemmten ersten Druckwelle oder mit weniger als drei Schluckmusterkomponenten wurden dabei vom Algorithmus nicht erkannt und bei der Berechnung der Leistungsfähigkeit nicht berücksichtigt, da diese nicht eindeutig als Schluckbewegungen identifiziert werden konnten und außerhalb der

festgelegten Parametergrenzwerten des Algorithmus lagen. Insgesamt wurden 547 solche Ereignisse aus 4784 Schluckmuster identifiziert (11,4 %). Für die restlichen 4237 tatsächlichen Schluckereignisse (88,6 %) erreichte der Algorithmus bei beiden Probandengruppen eine durchschnittliche Recall-Quote von $88,7 \pm 6,3$ % und eine durchschnittliche Precision-Quote von $95,5 \pm 3,6$ %, während das F-Maß insgesamt $91,8 \pm 4,0$ % betrug. Diese Ergebnisse zeigen mit anderen Worten, dass der Algorithmus fast alle tatsächlichen Schluckereignisse mit wenigen Fehlalarmen erkannte. Die Quote von Precision fiel wie erwartet höher aus als die des Recall, da die Parameterschwellenwerte des Algorithmus so gewählt wurden, dass die Anzahl der FP-Ereignisse minimiert wird, um somit die Ergebnisse der primären Studie nicht zu verfälschen. Die Betrachtung der in beiden Studien erzielten Ergebnisse zeigt, dass der Algorithmus eine niedrigere Recall-Quote in der sekundären als in der primären Studie erreichte, während die erzielten Quoten von Precision und F-Maß in beiden Studien geringfügig voneinander abwichen (siehe den oberen Abschnitt der Tabelle 4.1). Ein wesentlicher Grund für die niedrigere Recall-Quote in der sekundären Studie war die hohe Schluckfrequenz, die insbesondere bei Zeitintervallen ≤ 15 s zur Hemmung einer oder mehrerer Druckwellen führte und somit die Erkennung erschwerte oder ganz verhinderte (Abb. 4.1 (A)). In diesem Zusammenhang wurde bei der Untersuchung der tatsächlichen Schluckereignisse festgestellt, dass die $PW2_{\text{öso}}$ -Welle in $10,4 \pm 9,6$ % und die $PW3_{\text{öso}}$ -Welle in $10,6 \pm 9,1$ % der Fälle gehemmt waren, während die schluckbezogene sEMG-Aktivität in $6,6 \pm 7,6$ % der Fälle ausblieb. Die restlichen $72,4 \pm 10,6$ % der Fälle zeigten dagegen alle vier Schluckmusterkomponenten. Diese Ergebnisse verdeutlichen, dass in etwa 30 % der Fälle mindestens eine Schluckmusterkomponente gehemmt ist und somit eine Schluckererkennung erschwert wird, während bei über 70 % der Fälle eine eindeutige Erkennung der Schluckmuster möglich ist. Außerdem legen die Ergebnisse nahe, dass eine gute Anwendung des Algorithmus nur dann gewährleistet wird, wenn die Schluckmuster nicht nur durch die ösophagealen Druckwellen, sondern zusätzlich durch die sEMG-Aktivität identifiziert werden. Infolgedessen wäre ein Schluckmuster trotz der Hemmung einer Musterkomponente weiterhin durch die verbleibenden Komponenten differenzierbar und erkennbar. Dies ist unter anderem der Grund dafür, weshalb alle vier Schluckmusterkomponenten bei der Entwicklung des vorliegenden Algorithmus berücksichtigt wurden.

Zusätzlich zur Hemmung von Druckwellen führten die folgenden Ursachen auch dazu, dass einige tatsächliche Schluckereignisse in beiden Studien nicht erkannt wurden: a) Das Auftreten von schluckähnlichen Druckwellen, die bei einigen Probanden dicht aufeinander während der Hyperventilationsphasen folgten und dabei die Parameter des tatsächlichen Schluckmusters verfälschten (siehe Abb. 4.1 (B)), b) Das Auftreten der ersten Druckwelle $PW1_{\text{öso}}$ doppelt, was

zur Verfälschung der Schluckmusterparameter führte und eine richtige Erkennung des darauffolgenden Schluckmusters durch die falsch erkannte Welle verhinderte (siehe Abb. 4.1 (C)), c) Das Auftreten der Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ einerseits zeitgleich bzw. simultan zueinander und andererseits in falscher Reihenfolge. Beide Fälle widersprachen den festgelegten Grenzwerten und Bedingungen des Algorithmus und wurden deshalb kategorisch nicht erkannt (siehe Abb. 4.1 (D)) und d) Das Auftreten der Druckwellen mit einer sehr kleinen Amplitude, die von der Nulllinie kaum zu unterscheiden war und außerhalb der festgelegten Grenzen lag (siehe Abb. 4.1 (E)). Die erzielte Leistung des Algorithmus bei beiden Studien zeigt, dass die erwähnten Ursachen in geringem Maße auftraten und keinen größeren Einfluss auf die Ergebnisse hatten (siehe den oberen Abschnitt der Tabelle 4.1). Nichtsdestotrotz wäre eine Leistungssteigerung durch den Einsatz von Kathetern mit mehr als drei Druckmesspunkten möglich, da diese zu einer Erhöhung der Anzahl der gemessenen ösophagealen Druckwellen und damit zu einer Verbesserung der Verifikation von Schluckmustern führen würden. Der Einsatz solcher Katheter könnte daher für künftige Arbeiten geeigneter sein als die 3-Kanälige Katheter.

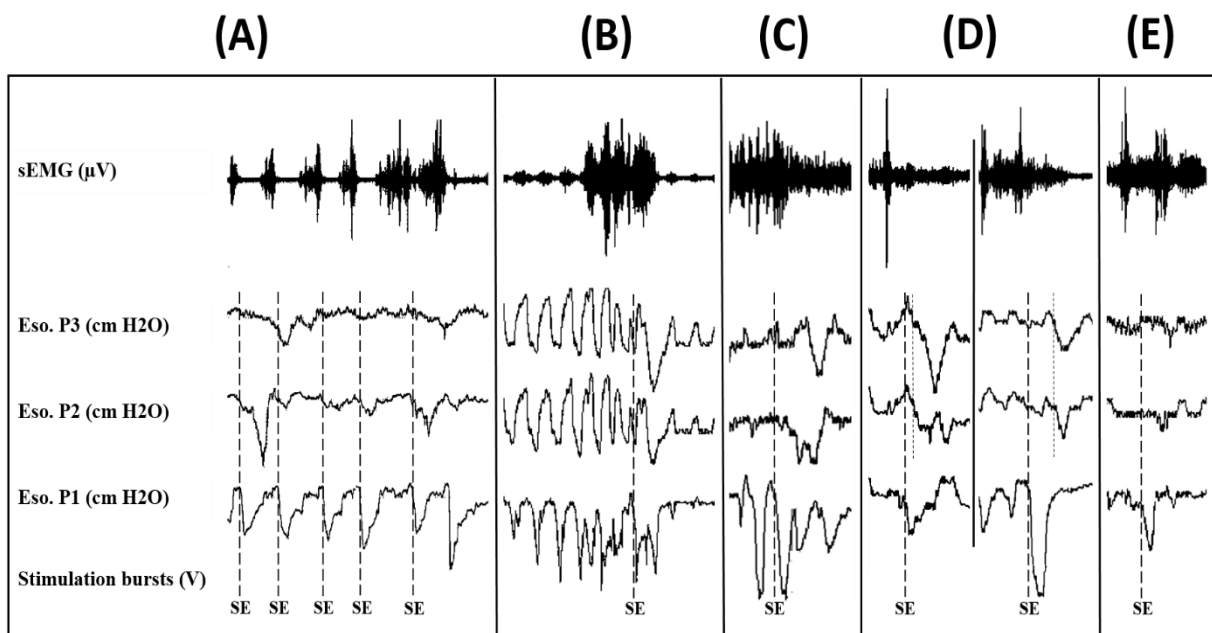


Abb. 4.1: Verschiedene vom Algorithmus nicht erkannte Schluckmuster

(A): Schluckmuster mit mehreren gehemmten Druckwellen, die aufgrund hoher Schluckfrequenz entstanden sind. (B): Schluckmuster am Ende einer Hyperventilationsphase, in der schluckähnliche Druckwellen dicht aufeinander auftraten. (C): Schluckmuster mit einer doppelt aufgetretenen ersten Druckwelle ($PW1_{\text{öso}}$). (D): Zwei Schluckmuster mit simultan auftretenden Druckwellen $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ im linken Muster und falscher Reihenfolge im rechten Muster. (E): Schluckmuster mit einer sehr kleinen $PW2_{\text{öso}}$ - und $PW3_{\text{öso}}$ -Amplitude, die von der Nulllinie kaum zu unterscheiden ist.

Hinsichtlich der Erkennung der verschiedenen Schlucktypen zeigte der Algorithmus keine signifikanten Leistungsunterschiede. Es ist jedoch anzumerken, dass die FS-Ereignisse aufgrund ihrer markanten Muster zuverlässiger erkannt wurden als die SS- und AS-Ereignisse, insbesondere bei niedrigeren Schluckfrequenzen bzw. größeren Zeitintervallen zwischen den Ereignissen.

In einem allgemeinen Vergleich mit Schluckererkennungsalgorithmen aus früheren Arbeiten, die auf einer anderen Erkennungsmethode basierten, jedoch die Quoten von Recall, Precision und F-Maß berechnet haben, erzielte der in dieser Arbeit vorgestellte Algorithmus verglichen mit allen Algorithmen insgesamt höhere Quoten bei Precision und F-Maß und im Vergleich zu einigen geringfügig niedrigere Recall-Quoten (siehe Tab. 4.1).

Tab. 4.1: Leistung des vorliegenden Algorithmus vs. Leistung veröffentlichter Algorithmen

	Recall (%)	Precision (%)	F-Maß (%)
Vorliegender Algorithmus			
Testlauf mit gesunden Probanden (primäre Studie)	90,0 ± 5,7	95,0 ± 3,4	92,3 ± 4,0
Testlauf mit OSA-Patienten (sekundäre Studie)	84,4 ± 6,7	97,7 ± 3,6	90,4 ± 3,9
Gesamtergebnis	88,7 ± 6,3	95,5 ± 3,6	91,8 ± 4,0
Damouras et al.⁹⁶			
Testlauf mit gesunden Probanden	90,2	92,7	91,3
Olubanjo und Ghovanloo⁹⁹			
Testlauf mit gesunden Probanden	79,9	67,6	73,2
Amft und Troster¹⁰⁰ (Testlauf mit gesunden Probanden)			
Erkennung durch IH-EMG	82,0	17,0	28,2
Erkennung durch akustische Geräusche	73,0	15,0	24,9
Erkennung durch IH-EMG und akustische Geräusche	65,0	31,0	42,0
Constantinescu et al.¹⁰¹			
Testlauf mit gesunden Probanden	92,3	83,9	87,9
Testlauf mit KHK-Probanden	92,7	72,2	81,2
Hadley et al.¹⁰³			
Testlauf mit gesunden Probanden + Parkinson-Patienten	90,0	80,0	84,7

Definition der Abkürzungen: IH-EMG = Elektromyogramm der infrahyalen Muskulatur.

Betrachtet man die in der Tabelle 4.1 demonstrierten Algorithmen im Einzelnen, so präsentierten Damouras et al. einen Algorithmus, der auf der quadratischen Variation der Zwei-Achsen-Beschleunigungsmessung im Halsbereich basierte⁹⁶. Mit anderen Worten, sie identifizierten Schluckereignisse anhand der Vibrationen und der daraus resultierenden Signalschwankungen, die unter dem Schilddrüsenknorpel gemessen wurden. Ihr Algorithmus lieferte bei gewonnenen Daten von gesunden und Dysphagie-Probanden Recall- und Precision-Quoten von über 90 %. Im Vergleich erreichte der vorliegende Algorithmus nahezu gleich hohe Quoten (siehe Tab. 4.1). In ihrer Untersuchung wurde außerdem festgestellt, dass der Algorithmus die beste Leistung erzielte, wenn das zu erkennende Schlucken durch die Verabreichung von Flüssigkeiten verursacht wurde, was ebenfalls in der vorliegenden Arbeit zu beobachten war.

Olubanjo und Ghovanloo entwickelten anhand Daten von gesunden Probanden einen echtzeitfähigen Algorithmus basierend auf den trachealen akustischen Geräuschen, die beim Schlucken entstehen⁹⁹. Sie konnten mit dieser Erkennungsmethode eine akzeptable Leistung erzielen und das Schlucken von Geräuschen wie Sprache, Husten, Kauen und Kopfbewegungen gut unterscheiden.

Amft und Troster entwickelten ebenfalls einen Akustik-basierten Algorithmus, der zwecks Erkennung zusätzlich mit gemessenen schluckbezogenen sEMG-Aktivitäten in der submentalen und der infrahyalen (IH) Region kombiniert wurde¹⁰⁰. Abhängig vom verwendeten Sensor bzw. der verwendeten Erkennungsmethode lieferte ihr Algorithmus bei allen Experimenten niedrige Precision-Quoten, die sich aus hohen Fehlalarmen ergaben und unter 31 % blieben. Die Recall-Quoten lagen dagegen zwischen 57 % und 84 % (siehe drei ihrer sechs Ergebnisse in der Tabelle 4.1). Insgesamt kann man in ihrer Arbeit beobachten, dass eine Verbesserung der Precision-Quote durch den Einsatz einer anderen Erkennungsmethode in allen Fällen zu einer Verschlechterung der Recall-Quote führte. Beide Algorithmen^{99, 100} erzielten somit eine Leistung, die im Vergleich zum vorliegenden Algorithmus deutlich darunterliegt und auf einen großen Vorteil der vorliegenden Erkennungsmethode gegenüber der akustischen Erkennung hindeutet, insbesondere in Bezug auf die Precision.

Constantinescu et al. präsentierten einen automatisierten Schluckerkennungsalgorithmus, der auf die Aktivitätsdauer, die Spitzenamplitude bzw. Peak-Amplitude, die mittlere Frequenz und das Energiespektrum der schluckbezogenen submentalen sEMG-Aktivität basierte¹⁰¹. Sie berücksichtigten Schluckereignisse, die bei gesunden Probanden und Patienten mit Kopf-Hals-Krebs (KHK) unter verschiedenen Bedingungen akquiriert wurden. Im Vergleich zum vorliegenden Algorithmus erzielte der Algorithmus von Constantinescu et al. geringfügig bessere

Recall-Quoten bei beiden Gruppen, während die Precision-Quoten wesentlich niedriger ausgefallen sind (siehe Tab. 4.1). Einer der Gründe für die niedrige Precision-Quote in ihrer Arbeit lag laut ihrer Auffassung darin, dass der Algorithmus auf die Maximierung der Recall-Quote und nicht der Precision-Quote ausgelegt war, um letztendlich den Anwender nicht zu frustrieren. Der vorliegende Algorithmus wurde hingegen so konzipiert, dass die Precision-Quote maximiert wird. Ein wesentlicher Grund hierfür war die Vermeidung von Fehlerkennungen (sog. FP-Ereignisse), die die Ergebnisse der primären Studie verfälschen könnten.

Hadley et al. entwickelten einen echtzeitfähigen Algorithmus basierend auf den Druckschwankungen im Mundbereich bzw. im palatalen/lingualen Bereich¹⁰³. Hierfür platzierten sie sieben Drucksensoren auf einem geformten Mundstück, das über die oberen Zähne passte. Mit dem Mundstück zeichneten sie bei gesunden Probanden und Parkinson-Patienten verschiedene Schluck- und nicht-Schluckaktivitäten auf. Sie erzielten durch den Erkennungsalgorithmus nahezu gleich hohe Recall-Quote wie die des vorliegenden Algorithmus, während die Precision-Quote deutlich niedriger ausfiel (siehe Tab. 4.1).

Insgesamt betrachtet lieferte der in dieser Arbeit demonstrierte Algorithmus eine hohe Leistung. Die dabei eingesetzte Erkennungsmethode ist somit brauchbar und besonders gut für Studien geeignet, in denen ein Ösophaguskatheter zur Gewinnung der Daten und zur Ermittlung der Schluckmusterparameter eingesetzt wird.

4.5 Limitationen der vorliegenden Studien

Die Haupteinschränkung der primären Studie war die begrenzte Stichprobengröße, bestehend aus 8 OSA-Patienten, und die hohe Quote der von der Studie ausgeschlossenen Probanden (4 von 8). Ersteres lässt sich durch Rekrutierungsprobleme und die Komplexität der Studie begründen, während letzteres auf mangelnde Übereinstimmung mit den Auswahlkriterien, technische Probleme und die Unverträglichkeit des verwendeten Katheters zurückzuführen ist. Aus diesen Gründen und weil es sich um eine Studie beim Menschen handelt, die zum einen erstmals während des Schlafes durchgeführt wurde und zum anderen nur teilweise mit anderen Studien verglichen werden kann, sind die vorgelegten Ergebnisse und die statistischen Auswertungen mit Vorsicht zu interpretieren. Eine weitere Einschränkung stellt die stimulierte Körperstelle dar. In dem vorgestellten Versuchsaufbau wurden die Stimulationen an die vom iSLN innerierte Rachenschleimhaut und nicht direkt an den iSLN abgegeben. Diese Methode erklärt möglicherweise die eingeschränkte Reproduzierbarkeit von Schluckreflexen während des Schlafes sowie den Mangel an klinischen Vorteilen im Hinblick auf eine Verbesserung des AHI-Werts. Außerdem wurden die Probanden in einigen Fällen aufgrund von Stimulationen oder Arousals vollständig wach und schliefen nicht so schnell wieder ein. Dies hatte allerdings keinen nennenswerten Einfluss auf die demonstrierten Ergebnisse.

Bei der sekundären Studie liegt zwar eine Einschränkung aufgrund der begrenzten Stichprobengröße (8 gesunde Probanden, von denen 3 ausgeschlossen wurden) vor, jedoch wurde insgesamt eine große Menge an Schluckereignissen produziert, die für eine Untersuchung der Schluckmusterparameter ausreichte. Zwar können die statistischen Auswertungen an solcher kleinen Stichprobengröße problematisch sein, jedoch entsprechen die gezeigten Ergebnisse weitestgehend denen aus vergleichbaren Studien.

Bei dem entwickelten Schluckererkennungsalgorithmus, der bei beiden Studien eingesetzt wurde, besteht eine Einschränkung bei der Erkennung von Schluckmustern mit weniger als drei Musterkomponenten, die in der vorliegenden Arbeit die ösophagealen Druckwellen $PW1_{\text{öso}}$, $PW2_{\text{öso}}$ und $PW3_{\text{öso}}$ sowie die submentale sEMG-Aktivität umfassten. Diese Muster treten meistens auf, wenn der zeitliche Abstand zwischen den Schluckereignissen < 15 s ist. Da diese allerdings selten auftreten und in den meisten Fällen fehlinterpretiert werden können, wurden sie von der Erkennung durch den vorgestellten Algorithmus ausgeschlossen. Eine zuverlässige Erkennung solcher Muster erfordert letztendlich andere Erkennungsmethoden oder einen Katheter mit mehr als drei Drucksensoren, die wiederum eine korrekte Identifikation erleichtern und eine Differenzierung von anderen ähnlich auftretenden Mustern ermöglichen würden.

5 ZUSAMMENFASSUNG

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist eine chronische Atmungsstörung, die durch die CPAP-Therapie (Continuous Positive Airway Pressure) am wirksamsten behandelt wird. Diese Methode steht jedoch unter schlechter Akzeptanz und Compliance. Neue Behandlungsmethoden zielen daher auf die Tonisierung der während des Schlafes erschlafften Atemwegsmuskeln durch den Einsatz von elektrischer Stimulation. Der Schluckreflex tonisiert bekanntlich die obere Atemwegsmuskulatur und lässt sich unter anderem durch elektrische Stimulation der vom iSLN (internal Superior Laryngeal Nerve) innervierten pharyngealen Schleimhaut auslösen. Die Durchführbarkeit einer solchen Methode im Schlaf sowie die Einflüsse der Schluckreflexe auf die Schlafvariablen und die OSA-Symptome wurden bislang kaum erforscht.

In der vorliegenden Arbeit wurden daher in einer primären klinischen Studie erstmals beide Punkte bei OSA-Patienten während des Schlafes untersucht. Acht Patienten (Alter: $48,6 \pm 10,0$ Jahre; Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI): $53,1 \pm 6,5/h$) erhielten hierfür einen Ösophaguskatheter, der zur elektrischen Stimulation der pharyngealen Schleimhaut und manometrischen Aufzeichnungen verwendet wurde. Die Messungen erfolgten an drei aufeinander folgenden polysomnographischen Nächten (Kontrollnacht (KN), Stimulationsnacht 1 (SN1) und Stimulationsnacht 2 (SN2)). Während in der KN keine Stimulationen verwendet wurden, wurden regelmäßige in der SN1 und ereignisspezifische in der SN2 mit Intensitäten zwischen 1 mA und 10 mA bei einer Frequenz von 30 Hz abgegeben. Die Schwellenwerte der Stimulationsintensität wurden jede Nacht im Wachzustand ermittelt und während des Schlafes berücksichtigt.

In einer sekundären Studie mit 8 gesunden Probanden (Alter: $25,6 \pm 6,5$ Jahre) wurden im Wachzustand die Musterparameter der ösophagealen Druckwellenbewegung und der submentalen Muskelaktivität von ausgelösten, spontanen und freiwilligen Schluckereignissen bei fünf Zeitintervallen zwischen den Schluckereignissen (5, 10, 15, 20 und 25 Sekunden) untersucht, um die Schluckunterschiede und den Einfluss der Schluckfrequenz auf das Schluckmuster zu ermitteln. Die ausgelösten Schluckereignisse (AS) wurden durch elektrische Stimulation der pharyngealen Schleimhaut ausgelöst, während die freiwilligen Schluckereignisse (FS) durch die Verabreichung von 2 ml Wasserinfusionen in den Oropharynx und die spontanen Schluckereignisse (SS) durch Aufforderung der Probanden, trocken zu schlucken, eingeleitet wurden. Für beide Studien wurde zudem ein automatisierter MATLAB-basierter Algorithmus zur Erkennung der Schluckmuster anhand ihrer Parameter entwickelt und bei der Datenanalyse eingesetzt. Die Ergebnisse wurden auf Basis der Trefferquote (Recall), der Genauigkeit (Precision) und des gewichteten harmonischen Mittels aus Precision und Recall (F-Maß) bewertet.

Jeweils 4 Probanden wurden in beiden Studien aufgrund technischer Probleme und Katheter-Unverträglichkeit exkludiert. In der primären Studie erwies sich die elektrische Stimulation als sicher, aber ihre Wirksamkeit beim Auslösen des Schluckreflexes sank von 80,0 % im Wachzustand auf 37,4 % im Schlaf. Die Schluckreflexe wurden im Schlaf wie folgt ausgelöst: a) mit Intensitäten zwischen 2 mA und 5 mA und einer durchschnittlichen Latenz von $3,69 \pm 0,70$ s, b) signifikant weniger mit zunehmender Schlaftiefe und c) signifikant häufiger innerhalb der Hyperventilations- als in den Apnoephasen. In Bezug auf die Schlafdauer, die Verteilung der Schlafstadien, die Anzahl der Arousals und die Dauer beider Atemphasen gab es keine signifikanten Unterschiede zwischen den Nächten. Der AHI-Wert konnte entgegen den Erwartungen nur geringfügig gesenkt werden. Die SS-Ereignisse traten 6,7-mal pro Stunde auf und waren hinsichtlich der Morphologie, der Begleitung von spontanen Arousals und der Position in den beiden Atemphasen den AS-Ereignissen ähnlich. Die Ergebnisse zeigen, dass die elektrische Stimulation den Schluckreflex leichter im Wachzustand auslösen kann als im Schlaf und in den Hyperventilations- als in den Apnoephasen, ohne die Schlafvariablen negativ zu beeinflussen.

In der sekundären Studie zeigten die SS- und die AS-Ereignisse ähnliche Musterparameter. Im Gegensatz dazu zeigten die FS-Ereignisse im Vergleich zu den SS- und den AS-Ereignissen signifikant weniger gehemmte Wellen, höhere Wellenamplituden, eine langsamere Transportgeschwindigkeit und eine längere Gesamtschluckdauer, während sich die Wellenweiten und die Parameter der submentalen Muskelaktivitäten nicht signifikant veränderten. Diese Ergebnisse deuten auf physiologische Unterschiede bei der Progression der peristaltischen Wellenbewegung während des Transports von flüssigem Bolus und Speichel hin. Die Druckwelle im oberen Ösophagus-Abschnitt wies bei allen Schlucktypen die höchste Amplitude mit einer geringen Hemmungsquote auf. Darüber hinaus wurde mit zunehmender Schluckfrequenz festgestellt, dass die Hemmungsquote im mittleren und unteren Ösophagus-Abschnitt signifikant zunimmt, während die Amplitude im oberen Abschnitt stetig ansteigt, im mittleren gleichbleibt und im unteren stetig abnimmt. Erst bei dem 5-Sekunden-Intervall nahm die Transportgeschwindigkeit im gesamten Ösophagus signifikant ab, während die Wellenweite im oberen Abschnitt signifikant länger wurde und die Gesamtschluckdauer deutlich zunahm. Demzufolge beeinflusst die Schluckfrequenz das Schluckmuster, insbesondere bei einem Schluck alle 5 s, stark.

Der Schluckerkennungsalgorithmus erzielte bei beiden Probandengruppen eine durchschnittliche Recall-Quote von $88,7 \pm 6,3$ % und eine durchschnittliche Precision-Quote von $95,5 \pm 3,6$ %, während das F-Maß $91,8 \pm 4,0$ % betrug. Hierdurch ist ersichtlich, dass der Algorithmus fast alle tatsächlichen Schluckereignisse mit wenigen Fehlalarmen erkannte. Infolgedessen ist die Erkennungsmethode brauchbar und für ähnlich aufgebaute Studien besonders gut geeignet.

6 LITERATURVERZEICHNIS

1. Becker, HF, Mayer, G, Penzel, T: Schlafstörungen und schlafbezogene Atmungsstörungen. *Der Internist*, 45: 57-84, 2004.
2. Malhotra, A, White, DP: Obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 360: 237-245, 2002.
3. Young, T, Palta, M, Dempsey, J, Skatrud, J, Weber, S, Badr, S: The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*, 328: 1230-1235, 1993.
4. Kribbs, NB, Pack, AI, Kline, LR, Smith, PL, Schwartz, AR, Schubert, NM, Redline, S, Henry, JN, Getsy, JE, Dinges, DF: Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 147: 887-895, 1993.
5. Weaver, TE, Grunstein, RR: Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 173-178, 2008.
6. Fregosi, RF, Ludlow, CL: Activation of upper airway muscles during breathing and swallowing. *J Appl Physiol (1985)*, 116: 291-301, 2014.
7. Ertekin, C: Voluntary versus spontaneous swallowing in man. *Dysphagia*, 26: 183-192, 2011.
8. Jean, A: Brain stem control of swallowing: neuronal network and cellular mechanisms. *Physiol Rev*, 81: 929-969, 2001.
9. Jobin, V, Champagne, V, Beauregard, J, Charbonneau, I, McFarland, DH, Kimoff, RJ: Swallowing function and upper airway sensation in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*, 102: 1587-1594, 2007.
10. Okuno, K, Nohara, K, Takai, E, Sakai, T, Fleetham, JA, Ayas, NT, Lowe, AA, Almeida, FR: Sleep Stage Coordination of Respiration and Swallowing: A Preliminary Study. *Dysphagia*, 31: 579-586, 2016.
11. Yahagi, R, Okuda-Akabane, K, Fukami, H, Matsumoto, N, Kitada, Y: Facilitation of voluntary swallowing by chemical stimulation of the posterior tongue and pharyngeal region in humans. *Neurosci Lett*, 448: 139-142, 2008.
12. Dantas, RO, Kern, MK, Massey, BT, Dodds, WJ, Kahrilas, PJ, Brasseur, JG, Cook, IJ, Lang, IM: Effect of swallowed bolus variables on oral and pharyngeal phases of swallowing. *Am J Physiol*, 258: G675-681, 1990.
13. Theurer, JA, Bihari, F, Barr, AM, Martin, RE: Oropharyngeal stimulation with air-pulse trains increases swallowing frequency in healthy adults. *Dysphagia*, 20: 254-260, 2005.
14. Teismann, IK, Steinstrater, O, Warnecke, T, Suntrup, S, Ringelstein, EB, Pantev, C, Dziewas, R: Tactile thermal oral stimulation increases the cortical representation of swallowing. *BMC Neurosci*, 10: 71, 2009.
15. Takatsuji, H, Zakir, HM, Mostafeezur, RM, Saito, I, Yamada, Y, Yamamura, K, Kitagawa, J: Induction of the Swallowing Reflex by Electrical Stimulation of the Posterior Oropharyngeal Region in Awake Humans. *Dysphagia*, 2012.
16. Hamdy, S, Aziz, Q, Rothwell, JC, Hobson, A, Thompson, DG: Sensorimotor modulation of human cortical swallowing pathways. *J Physiol*, 506 (Pt 3): 857-866, 1998.
17. Tsukano, H, Taniguchi, H, Hori, K, Tsujimura, T, Nakamura, Y, Inoue, M: Individual-dependent effects of pharyngeal electrical stimulation on swallowing in healthy humans. *Physiol Behav*, 106: 218-223, 2012.
18. Otake, M, Kurose, M, Uchida, Y, Hasegawa, M, Yamada, Y, Saito, I, Yamamura, K: The interactions between different tastes on initiation of reflex swallow elicited by electrical stimulation in humans. *Odontology*, 104: 282-290, 2016.
19. Yamamura, K, Kitagawa, J, Kurose, M, Sugino, S, Takatsuji, H, Mostafeezur, RM, Zakir, HM, Yamada, Y: Neural mechanisms of swallowing and effects of taste and other stimuli on swallow initiation. *Biol Pharm Bull*, 33: 1786-1790, 2010.

20. Doty, RW: Influence of stimulus pattern on reflex deglutition. *Am J Physiol*, 166: 142-158, 1951.
21. Beyak, MJ, Collman, PI, Valdez, DT, Xue, S, Diamant, NE: Superior laryngeal nerve stimulation in the cat: effect on oropharyngeal swallowing, oesophageal motility and lower oesophageal sphincter activity. *Neurogastroenterol Motil*, 9: 117-127, 1997.
22. Kitagawa, J, Nakagawa, K, Hasegawa, M, Iwakami, T, Shingai, T, Yamada, Y, Iwata, K: Facilitation of reflex swallowing from the pharynx and larynx. *J Oral Sci*, 51: 167-171, 2009.
23. Miller, AJ: Characteristics of the swallowing reflex induced by peripheral nerve and brain stem stimulation. *Exp Neurol*, 34: 210-222, 1972.
24. Takahashi, K, Shingai, T, Saito, I, Yamamura, K, Yamada, Y, Kitagawa, J: Facilitation of the swallowing reflex with bilateral afferent input from the superior laryngeal nerve. *Neurosci Lett*, 562: 50-53, 2014.
25. Ludlow, CL, Van Pelt, F, Koda, J: Characteristics of late responses to superior laryngeal nerve stimulation in humans. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 101: 127-134, 1992.
26. Yamashita, T, Nash, EA, Tanaka, Y, Ludlow, CL: Effects of stimulus intensity on laryngeal long latency responses in awake humans. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 117: 521-529, 1997.
27. Deleyiannis, FW, Gillespie, M, Bielamowicz, S, Yamashita, T, Ludlow, CL: Laryngeal long latency response conditioning in abductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 108: 612-619, 1999.
28. Barkmeier, JM, Bielamowicz, S, Takeda, N, Ludlow, CL: Modulation of laryngeal responses to superior laryngeal nerve stimulation by volitional swallowing in awake humans. *J Neurophysiol*, 83: 1264-1272, 2000.
29. Iber, C, Ancoli-Israel, S, Chesson, AL, Quan, S: *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*, 2007.
30. Rechtschaffen, A, Kales, A: *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*, Los Angeles (Calif.) : University of California. Brain research institute, 1968.
31. Edwards, BA, O'Driscoll, DM, Ali, A, Jordan, AS, Trinder, J, Malhotra, A: Aging and sleep: physiology and pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med*, 31: 618-633, 2010.
32. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*, 22: 667-689, 1999.
33. Guilleminault, C, Tilkian, A, Dement, WC: The sleep apnea syndromes. *Annu Rev Med*, 27: 465-484, 1976.
34. Bixler, EO, Vgontzas, AN, Lin, HM, Ten Have, T, Rein, J, Vela-Bueno, A, Kales, A: Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*, 163: 608-613, 2001.
35. Bixler, EO, Vgontzas, AN, Ten Have, T, Tyson, K, Kales, A: Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*, 157: 144-148, 1998.
36. Chervin, RD: Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest*, 118: 372-379, 2000.
37. Guilleminault, C, Stoohs, R, Clerk, A, Cetel, M, Maistros, P: A cause of excessive daytime sleepiness. The upper airway resistance syndrome. *Chest*, 104: 781-787, 1993.
38. Jordan, AS, McSharry, DG, Malhotra, A: Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*, 383: 736-747, 2014.
39. Rama, AN, Tekwani, SH, Kushida, CA: Sites of obstruction in obstructive sleep apnea. *Chest*, 122: 1139-1147, 2002.

40. Hoffstein, V, Szalai, JP: Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*, 16: 118-122, 1993.
41. Malhotra, A, Huang, Y, Fogel, RB, Pillar, G, Edwards, JK, Kikinis, R, Loring, SH, White, DP: The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 1388-1395, 2002.
42. Foster, GD, Borradaile, KE, Sanders, MH, Millman, R, Zammit, G, Newman, AB, Wadden, TA, Kelley, D, Wing, RR, Pi-Sunyer, FX, Reboussin, D, Kuna, ST, Sleep, ARGoLARG: A randomized study on the effect of weight loss on obstructive sleep apnea among obese patients with type 2 diabetes: the Sleep AHEAD study. *Arch Intern Med*, 169: 1619-1626, 2009.
43. Young, T, Peppard, PE, Gottlieb, DJ: Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*, 165: 1217-1239, 2002.
44. Issa, FG, Sullivan, CE: Alcohol, snoring and sleep apnea. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 45: 353-359, 1982.
45. Jennum, P, Riha, RL: Epidemiology of sleep apnoea/hypopnoea syndrome and sleep-disordered breathing. *Eur Respir J*, 33: 907-914, 2009.
46. Punjabi, NM: The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*, 5: 136-143, 2008.
47. Teran-Santos, J, Jimenez-Gomez, A, Cordero-Guevara, J: The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. Cooperative Group Burgos-Santander. *N Engl J Med*, 340: 847-851, 1999.
48. Karimi, M, Eder, DN, Eskandari, D, Zou, D, Hedner, JA, Grote, L: Impaired vigilance and increased accident rate in public transport operators is associated with sleep disorders. *Accid Anal Prev*, 51: 208-214, 2013.
49. Parati, G, Lombardi, C, Hedner, J, Bonsignore, MR, Grote, L, Tkacova, R, Levy, P, Riha, R, Bassetti, C, Narkiewicz, K, Mancina, G, McNicholas, WT, European Respiratory, S, members, ECAB: Position paper on the management of patients with obstructive sleep apnea and hypertension: joint recommendations by the European Society of Hypertension, by the European Respiratory Society and by the members of European COST (COoperation in Scientific and Technological research) ACTION B26 on obstructive sleep apnea. *J Hypertens*, 30: 633-646, 2012.
50. Young, T, Peppard, P, Palta, M, Hla, KM, Finn, L, Morgan, B, Skatrud, J: Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med*, 157: 1746-1752, 1997.
51. Marin, JM, Carrizo, SJ, Vicente, E, Agusti, AG: Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*, 365: 1046-1053, 2005.
52. Gottlieb, DJ, Yenokyan, G, Newman, AB, O'Connor, GT, Punjabi, NM, Quan, SF, Redline, S, Resnick, HE, Tong, EK, Diener-West, M, Shahar, E: Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*, 122: 352-360, 2010.
53. Peker, Y, Hedner, J, Norum, J, Kraiczi, H, Carlson, J: Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-year follow-up. *Am J Respir Crit Care Med*, 166: 159-165, 2002.
54. Partinen, M, Jamieson, A, Guilleminault, C: Long-term outcome for obstructive sleep apnea syndrome patients. Mortality. *Chest*, 94: 1200-1204, 1988.
55. He, J, Kryger, MH, Zorick, FJ, Conway, W, Roth, T: Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients. *Chest*, 94: 9-14, 1988.
56. Douglas, NJ, Thomas, S, Jan, MA: Clinical value of polysomnography. *Lancet*, 339: 347-350, 1992.

57. Young, T, Evans, L, Finn, L, Palta, M: Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*, 20: 705-706, 1997.
58. Sullivan, CE, Issa, FG, Berthon-Jones, M, Eves, L: Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, 1: 862-865, 1981.
59. Weaver, TE, Mancini, C, Maislin, G, Cater, J, Staley, B, Landis, JR, Ferguson, KA, George, CF, Schulman, DA, Greenberg, H, Rapoport, DM, Walsleben, JA, Lee-Chiong, T, Gurubhagavatula, I, Kuna, ST: Continuous positive airway pressure treatment of sleepy patients with milder obstructive sleep apnea: results of the CPAP Apnea Trial North American Program (CATNAP) randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*, 186: 677-683, 2012.
60. Montserrat, JM, Ferrer, M, Hernandez, L, Farre, R, Vilagut, G, Navajas, D, Badia, JR, Carrasco, E, De Pablo, J, Ballester, E: Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med*, 164: 608-613, 2001.
61. Patel, SR, White, DP, Malhotra, A, Stanchina, ML, Ayas, NT: Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*, 163: 565-571, 2003.
62. Giles, TL, Lasserson, TJ, Smith, BH, White, J, Wright, J, Cates, CJ: Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*: CD001106, 2006.
63. De Dios, JA, Brass, SD: New and unconventional treatments for obstructive sleep apnea. *Neurotherapeutics*, 9: 702-709, 2012.
64. Hong, SO, Chen, YF, Jung, J, Kwon, YD, Liu, SYC: Hypoglossal nerve stimulation for treatment of obstructive sleep apnea (OSA): a primer for oral and maxillofacial surgeons. *Maxillofac Plast Reconstr Surg*, 39: 27, 2017.
65. Certal, VF, Zaghi, S, Riaz, M, Vieira, AS, Pinheiro, CT, Kushida, C, Capasso, R, Camacho, M: Hypoglossal nerve stimulation in the treatment of obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*, 125: 1254-1264, 2015.
66. Kezirian, EJ, Boudewyns, A, Eisele, DW, Schwartz, AR, Smith, PL, Van de Heyning, PH, De Backer, WA: Electrical stimulation of the hypoglossal nerve in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*, 14: 299-305, 2010.
67. Clave, P, Terre, R, de Kraa, M, Serra, M: Approaching oropharyngeal dysphagia. *Rev Esp Enferm Dig*, 96: 119-131, 2004.
68. Hardemark Cedborg, AI, Boden, K, Witt Hedstrom, H, Kuylenstierna, R, Ekberg, O, Eriksson, LI, Sundman, E: Breathing and swallowing in normal man--effects of changes in body position, bolus types, and respiratory drive. *Neurogastroenterol Motil*, 22: 1201-1208, e1316, 2010.
69. Paydarfar, D, Gilbert, RJ, Poppel, CS, Nassab, PF: Respiratory phase resetting and airflow changes induced by swallowing in humans. *J Physiol*, 483 (Pt 1): 273-288, 1995.
70. Dozier, TS, Brodsky, MB, Michel, Y, Walters, BC, Jr., Martin-Harris, B: Coordination of swallowing and respiration in normal sequential cup swallows. *Laryngoscope*, 116: 1489-1493, 2006.
71. Hardemark Cedborg, AI, Sundman, E, Boden, K, Hedstrom, HW, Kuylenstierna, R, Ekberg, O, Eriksson, LI: Co-ordination of spontaneous swallowing with respiratory airflow and diaphragmatic and abdominal muscle activity in healthy adult humans. *Exp Physiol*, 94: 459-468, 2009.
72. Pehlivan, M, Yuceyar, N, Ertekin, C, Celebi, G, Ertas, M, Kalayci, T, Aydogdu, I: An electronic device measuring the frequency of spontaneous swallowing: digital phagometer. *Dysphagia*, 11: 259-264, 1996.

73. Lear, CS, Flanagan, JB, Jr., Moorrees, CF: The Frequency of Deglutition in Man. *Arch Oral Biol*, 10: 83-100, 1965.
74. Afkari, S: Measuring frequency of spontaneous swallowing. *Australas Phys Eng Sci Med*, 30: 313-317, 2007.
75. Sato, K, Nakashima, T: Human adult deglutition during sleep. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 115: 334-339, 2006.
76. Sato, K, Umeno, H, Chitose, S, Nakashima, T: Deglutition and respiratory patterns during sleep in younger adults. *Acta Otolaryngol*, 131: 190-196, 2011.
77. Sato, K, Nakashima, T: Sleep-related deglutition in patients with sleep apnea-hypopnea syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 118: 30-36, 2009.
78. Lichter, I, Muir, RC: The pattern of swallowing during sleep. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 38: 427-432, 1975.
79. Murray, J, Langmore, SE, Ginsberg, S, Dostie, A: The significance of accumulated oropharyngeal secretions and swallowing frequency in predicting aspiration. *Dysphagia*, 11: 99-103, 1996.
80. Sanders, I, Mu, L: Anatomy of the human internal superior laryngeal nerve. *Anat Rec*, 252: 646-656, 1998.
81. Sang, Q, Goyal, RK: Swallowing reflex and brain stem neurons activated by superior laryngeal nerve stimulation in the mouse. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280: G191-200, 2001.
82. Takagi, M, Noda, T, Yamada, Y: Comparison of SLN-evoked swallows during rest and chewing in the freely behaving rabbit. *Brain Res*, 956: 74-80, 2002.
83. Tsuji, K, Tsujimura, T, Magara, J, Sakai, S, Nakamura, Y, Inoue, M: Changes in the frequency of swallowing during electrical stimulation of superior laryngeal nerve in rats. *Brain Res Bull*, 111: 53-61, 2015.
84. Miller, AJ, Loizzi, RF: Anatomical and functional differentiation of superior laryngeal nerve fibers affecting swallowing and respiration. *Exp Neurol*, 42: 369-387, 1974.
85. Storey, AT: Sensory functions of the temporomandibular joint. *J Can Dent Assoc (Tor)*, 34: 294-300, 1968.
86. Jafari, S, Prince, RA, Kim, DY, Paydarfar, D: Sensory regulation of swallowing and airway protection: a role for the internal superior laryngeal nerve in humans. *J Physiol*, 550: 287-304, 2003.
87. Ludlow, CL, Schulz, GM, Yamashita, T, Deleyiannis, FW: Abnormalities in long latency responses to superior laryngeal nerve stimulation in adductor spasmodic dysphonia. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 104: 928-935, 1995.
88. Henriquez, VM, Schulz, GM, Bielamowicz, S, Ludlow, CL: Laryngeal reflex responses are not modulated during human voice and respiratory tasks. *J Physiol*, 585: 779-789, 2007.
89. Oku, Y, Tanaka, I, Ezure, K: Activity of bulbar respiratory neurons during fictive coughing and swallowing in the decerebrate cat. *J Physiol*, 480 (Pt 2): 309-324, 1994.
90. Kurozumi, C, Yamagata, R, Himi, N, Koga, T: Emetic stimulation inhibits the swallowing reflex in decerebrate rats. *Auton Neurosci*, 140: 24-29, 2008.
91. Murray, JA, Clouse, RE, Conklin, JL: Components of the standard oesophageal manometry. *Neurogastroenterol Motil*, 15: 591-606, 2003.
92. Vanek, AW, Diamant, NE: Responses of the human esophagus to paired swallows. *Gastroenterology*, 92: 643-650, 1987.
93. Meyer, GW, Gerhardt, DC, Castell, DO: Human esophageal response to rapid swallowing: muscle refractory period or neural inhibition? *Am J Physiol*, 241: G129-136, 1981.
94. Ask, P, Tibbling, L: Effect of time interval between swallows on esophageal peristalsis. *Am J Physiol*, 238: G485-490, 1980.

95. Abe, S, Kaneko, H, Nakamura, Y, Watanabe, Y, Shintani, M, Hashimoto, M, Yamane, G, Ide, Y, Shimono, M, Ishikawa, T, Yamada, Y, Hayashi, T: Experimental device for detecting laryngeal movement during swallowing. *Bull Tokyo Dent Coll*, 43: 199-203, 2002.
96. Damouras, S, Sejdic, E, Steele, CM, Chau, T: An Online Swallow Detection Algorithm Based on the Quadratic Variation of Dual-Axis Accelerometry. *IEEE Transactions on Signal Processing*, 58: 3352-3359, 2010.
97. Sazonov, ES, Makeyev, O, Schuckers, S, Lopez-Meyer, P, Melanson, EL, Neuman, MR: Automatic detection of swallowing events by acoustical means for applications of monitoring of ingestive behavior. *IEEE Trans Biomed Eng*, 57: 626-633, 2010.
98. Walker, WP, Bhatia, D: Towards automated ingestion detection: swallow sounds. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2011: 7075-7078, 2011.
99. Olubanjo, T, Ghovanloo, M: Real-time swallowing detection based on tracheal acoustics. *2014 IEEE International Conference on Acoustics, Speech and Signal Processing (ICASSP)*. 2014 pp 4384-4388.
100. Amft, O, Troster, G: Methods for Detection and Classification of Normal Swallowing from Muscle Activation and Sound. *2006 Pervasive Health Conference and Workshops*. 2006 pp 1-10.
101. Constantinescu, G, Kuffel, K, Aalto, D, Hodgetts, W, Rieger, J: Evaluation of an Automated Swallow-Detection Algorithm Using Visual Biofeedback in Healthy Adults and Head and Neck Cancer Survivors. *Dysphagia*, 33: 345-357, 2018.
102. Dong, B, Biswas, S: Swallow monitoring through apnea detection in breathing signal. *Conf Proc IEEE Eng Med Biol Soc*, 2012: 6341-6344, 2012.
103. Hadley, AJ, Krival, KR, Ridgel, AL, Hahn, EC, Tyler, DJ: Neural network pattern recognition of lingual-palatal pressure for automated detection of swallow. *Dysphagia*, 30: 176-187, 2015.
104. Levring Jaghagen, E, Franklin, KA, Isberg, A: Snoring, sleep apnoea and swallowing dysfunction: a videoradiographic study. *Dentomaxillofac Radiol*, 32: 311-316, 2003.
105. Yagi, K, Lowe, AA, Ayas, NT, Fleetham, JA, Almeida, FR: Swallowing and breathing patterns during sleep in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, 19: 377-384, 2015.
106. Teramoto, S, Sudo, E, Matsuse, T, Ohga, E, Ishii, T, Ouchi, Y, Fukuchi, Y: Impaired swallowing reflex in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 116: 17-21, 1999.
107. Page, M, Jeffery, HE: Airway protection in sleeping infants in response to pharyngeal fluid stimulation in the supine position. *Pediatr Res*, 44: 691-698, 1998.
108. Hollis, JB, Castell, DO: Effect of dry swallows and wet swallows of different volumes on esophageal peristalsis. *J Appl Physiol*, 38: 1161-1164, 1975.
109. Jayasekeran, V, Singh, S, Tyrrell, P, Michou, E, Jefferson, S, Mistry, S, Gamble, E, Rothwell, J, Thompson, D, Hamdy, S: Adjunctive functional pharyngeal electrical stimulation reverses swallowing disability after brain lesions. *Gastroenterology*, 138: 1737-1746, 2010.
110. Suntrup, S, Teismann, I, Wollbrink, A, Winkels, M, Warnecke, T, Pantev, C, Dziewas, R: Pharyngeal electrical stimulation can modulate swallowing in cortical processing and behavior - magnetoencephalographic evidence. *Neuroimage*, 104: 117-124, 2015.
111. Suntrup-Krueger, S, Bittner, S, Recker, S, Meuth, SG, Warnecke, T, Suttrup, I, Marian, T, Dziewas, R: Electrical pharyngeal stimulation increases substance P level in saliva. *Neurogastroenterol Motil*, 28: 855-860, 2016.
112. Chervin, RD, Aldrich, MS: Effects of esophageal pressure monitoring on sleep architecture. *Am J Respir Crit Care Med*, 156: 881-885, 1997.

113. Shaker, A, Stoikes, N, Drapekin, J, Kushnir, V, Brunt, LM, Gyawali, CP: Multiple rapid swallow responses during esophageal high-resolution manometry reflect esophageal body peristaltic reserve. *Am J Gastroenterol*, 108: 1706-1712, 2013.
114. Bardan, E, Xie, P, Ren, J, Dua, K, Shaker, R: Effect of pharyngeal water stimulation on esophageal peristalsis and bolus transport. *Am J Physiol*, 272: G265-271, 1997.
115. Bardan, E, Xie, P, Aslam, M, Kern, M, Shaker, R: Disruption of primary and secondary esophageal peristalsis by afferent stimulation. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 279: G255-261, 2000.
116. Abrahao, L, Jr., Bhargava, V, Babaei, A, Ho, A, Mittal, RK: Swallow induces a peristaltic wave of distension that marches in front of the peristaltic wave of contraction. *Neurogastroenterol Motil*, 23: 201-207, e110, 2011.
117. Perlman, AL, Palmer, PM, McCulloch, TM, Vandaele, DJ: Electromyographic activity from human laryngeal, pharyngeal, and submental muscles during swallowing. *J Appl Physiol (1985)*, 86: 1663-1669, 1999.

7 EIGENE VERÖFFENTLICHUNGEN

Poster

Erste Ergebnisse der primären Studie wurden als Poster bei der Deutschen Gesellschaft für Hals-Nasen-Ohren-Heilkunde, Kopf- und Hals-Chirurgie (DGHNOKHC) veröffentlicht:

Maurer, J, Tesfayesus, W, Sommer, JU, Wilson, W, Mousa, M: Eliciting the swallowing reflex by mucosal stimulation during sleep in humans – preliminary results, *DGHNOKHC*, 2016, doi: 10.3205/cpo001436

Paper

Teilergebnisse der primären Studie wurden bei dem Journal Respiratory Physiology & Neurobiology des Verlags Elsevier veröffentlicht:

Mousa, M, Sommer, JU, Maurer, JT: Reflex swallowing elicited by electrical stimulation in obstructive sleep apnea patients: A preliminary study. *Respir Physiol Neurobiol*, 274: 103351, 2019.

8 LEBENSLAUF

PERSONALIEN

Vorname und Name: Mohammed Mousa
Geburtsdatum: 02.12.1983
Geburtsort: Rafah

SCHULISCHER WERDEGANG

1989 – 2001 Grund-, Mittel- und Sekundarschule in Rafah/Palästina
05.08.2001 Abitur

UNIVERSITÄRER WERDEGANG

WS2004 – WS2009 Diplomstudium im Studiengang Technische Informatik (TI)
an der Hochschule Mannheim

25.01.2010 Abschlussarbeit zum Diplom-Ingenieur
Thema: *Entwicklung und Konzeption von exemplarischen Applikationen und Hardware-Abstraktionsmodulen für ARM- und für Cortex-Controller auf CMSIS-Basis*

SS2010 – WS2012 Masterstudium im Studiengang Informationstechnik (IT)
an der Hochschule Mannheim

26.04.2012 Abschlussarbeit zum Master of Science (M.Sc.)
Thema: *Konzeption und Entwicklung eines Embedded-Systems zur Schnarcherkennung und –unterbindung*

BERUFLICHER WERDEGANG

03/2006 – 08/2006 Erstes Praxissemester bei Siemens Building Technologies Fire & Security Products GmbH & Co. oHG in Karlsruhe

09/2006 – 10/2006 Werkstudent bei Siemens Building Technologies Fire & Security Products GmbH & Co. oHG in Karlsruhe

Themenschwerpunkte der Tätigkeit:
Einführung in der Programmiersprache Perl, Anfertigung elektrischer Schaltungen sowie Aufbau und Durchführung von Testversuchen für die Komponenten eines Alarmsystems

- 03/2008 – 08/2008 Zweites Praxissemester bei Hitex Development Tools in Karlsruhe
- 9/2008 – 03/2009 Werkstudent bei Hitex Development Tools
- Themenschwerpunkte der Tätigkeit:
- Entwicklung von Applikationen zu verschiedenen Cortex-M3 Controllern
 - USB-Schnittstellenprogrammierung zur Übertragung von Sensordaten zwischen PC und C8051F342-Contoller
 - USB- und UART-Schnittstellenprogrammierung zur Übertragung von Authentifizierungsdaten zwischen PC, C8051F342-Contoller und XE164-Controller
- 12/2009 bis heute Beschäftigung als wissenschaftlicher Mitarbeiter an dem Institut für Embedded Systems der Hochschule Mannheim
- Themenschwerpunkte der Tätigkeit:
- Vorbereitung, Durchführung und Betreuung von Laborarbeiten mit studentischen Gruppen für die Lehrveranstaltungen EMB, DMC, DTMC und KIS
 - Fachvorträge zum praktischen Laborteil für Studenten vorbereiten und halten
 - Vergabe und Betreuung von Abschlussarbeiten und Forschungsprojekten
 - Forschung auf dem Gebiet der Medizintechnik im Hinblick auf die Erkennung und Unterbindung von Schnarchen und Apnoe durch die Verwendung von Apps und Hardware-Systemen. Erste Ergebnisse wurden in einem Zeitschriftartikel bei MEDIZIN + elektronik mit dem Titel: „Ausgeschnarcht“ veröffentlicht.
- 01/2015 – 12/2018 Weiterbeschäftigung an dem Institut für Embedded Systems, allerdings als Doktorand und wissenschaftlicher Mitarbeiter. Die Doktorandenstelle wurde im Rahmen einer Kooperationsvereinbarung zwischen der Firma MED-EL in Innsbruck/Österreich, der Hochschule Mannheim, der HNO-Klinik des Universitätsklinikums Mannheim und mir vereinbart.
- Thema der Forschung:
„Influence of airway reflexes on sleep state and cardiorespiratory variables in obstructive apnea subjects“

9 DANKSAGUNG

Die vorliegende Dissertation fand von April 2015 bis Januar 2020 während meiner wissenschaftlichen Tätigkeit an der Hochschule Mannheim in Zusammenarbeit mit der Hals-Nasen-Ohrenheilkunde, Kopf- und Halschirurgie der Medizinischen Fakultät Mannheim und der Firma MED-EL Elektromedizinische Geräte GmbH statt. An dieser Stelle möchte ich mich bei allen Personen bedanken, die zu einem erfolgreichen Abschluss dieser Arbeit beigetragen haben.

Meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Karl Hörmann, der immer ein offenes Ohr für mich hatte, danke ich sehr herzlich für die Betreuung meiner Promotion.

Ebenso gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. med. Joachim T. Maurer und PhD Willard Wilson, die mich während meiner Promotion mit Tat und Rat begleitet haben.

Dr. rer. Nat. MSc Markus Oberparleiter von der Firma MED-EL danke ich besonders für die Unterstützung und das Ermöglichen der Promotion.

Meine Teamkollegen DI Lukas Kneisz und Wondi Tesfayesus's danke ich sehr für die tolle Zusammenarbeit bei der Planung und Durchführung der Studien.

Ganz besonderen Dank schulde ich meiner Familie und meinen Freunden für die großartige Motivation und Unterstützung, die ich in dieser Zeit erfahren habe.

Abschließend möchte ich mich noch recht herzlich bei den Probanden beider entstandenen Studien bedanken, denn ohne sie wäre diese Arbeit nicht zustande gekommen.

Diese Arbeit widme ich vor allem meinen Eltern, meiner Frau und meinen Töchtern Aya und Lina.