

Hypoglossus-Nervenstimulation

Eine Alternative zur Behandlung des Schlafapnoe-Syndroms

Kurt Tschopp^a, Ramin Khatami^b

^a HNO-Klinik, Kantonsspital Baselland, Liestal

^b Zentrum für Schlafmedizin, Klinik Barmelweid AG, Barmelweid

Die Hypoglossus-Nervenstimulation ist eine neue Alternative zur Behandlung der obstruktiven Schlafapnoe. Sie ist eine vielversprechende Hoffnung für diejenigen Patienten, die mit einer CPAP-Therapie nicht zurechtkommen. Der Artikel zeigt, welche Patienten dafür in Frage kommen und welche Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implantation nötig sind.

Einleitung

Das obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) hat eine Prävalenz von 3–7% in der erwachsenen Bevölkerung der westlichen Welt [1]. Die klinische Bedeutung als metabolischer und kardiovaskulärer Risikofaktor [2] sowie als Ursache von vermehrter Tagesschläfrigkeit [3] ist den meisten Hausärzten bekannt. Die Diagnosestellung erfolgt mit einer respiratorischen Polygraphie oder einer Polysomnographie.

Bei der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms sollte immer eine Empfehlung zur Lifestyle-Modifikation mit Gewichtsreduktion bei Übergewicht, Alkoholverzicht und Nikotinstopp erfolgen. Als Goldstandard gilt die nächtliche Überdrucktherapie, wie die *Continuous Positive Airway Pressure*-(CPAP-) oder *Automatic Positive Airway Pressure*-(APAP-)Therapie. Alternative Therapieformen sind Unterkieferprotrusionsschienen, eine Rückenlageverhinderung bei Rückenlage-abhängigem obstruktivem Schlafapnoe-Syndrom und HNO-Eingriffe. Bei Letzteren ist der Langzeiterfolg, abgesehen von der Tonsillektomie bei vergrößerten Tonsillen, jedoch oft unbefriedigend [4].

Die Langzeit-Compliance der CPAP-Therapie liegt bei ca. 60–70%, es bleiben also 30–40% der Patienten längerfristig unbehandelt [5]. Die Hypoglossus-Nervenstimulation bietet hier, nach Versagen der oben erwähnten Behandlungen, eine neue, vielversprechende Alternative. Das Therapieprinzip besteht darin, dass der Nervus hypoglossus während des Schlafs aktiviert wird und es so zu einer Tonisierung der Zungenmuskulatur und kommt, wodurch die Atemwege geöffnet werden.

Die dafür notwendigen gerätetechnischen Grundlagen wurden aus der Herzschrittmacher-Technologie der Kardiologie übernommen und weiterentwickelt. Derzeit führend auf diesem Gebiet ist das Inspire™-System, das in Europa zunehmend in die klinische Routine eingeführt wird. In der Schweiz wurden am Kantonsspital Baselland Liestal, in Zusammenarbeit mit dem Zentrum für Schlafmedizin Barmelweid, 2014 die ersten beiden Patienten damit behandelt.

Beschreibung des Prinzips der Hypoglossus-Nervenstimulation

Das Prinzip der Hypoglossus-Nervenstimulation ist in Abbildung 1 dargestellt. Mit einem piezoelektrischen Sensor, der im Interkostalraum zwischen der 4. und 6. Rippe liegt, wird die Inspiration detektiert. Ein Pulsgenerator, der subkutan auf der rechten Brustseite zu liegen kommt, gibt einen elektrischen Impuls an eine Stimulationselektrode weiter. Der Cuff der Stimulationselektrode liegt um den distalen Teil des Nervus hypoglossus, der für die Protrusion der Zunge und des Mundbodens verantwortlich ist (Abb. 2).

Die Stimulation des Nervus hypoglossus führt nicht nur zu einer Protrusion des Zungengrundes und Mundbodens auf der implantierten Seite, sondern auch zu einer Anteriorbewegung des Weichgaumens durch die Aktivierung des *Musculus palatoglossus* (Abb. 3).

Die Implantation des Systems benötigt einen operativen Eingriff von ca. 120 Minuten Dauer und ist für die Patienten wenig belastend. Der Eingriff ist kaum schmerzhaft, und die Entlassung der Patienten ist in

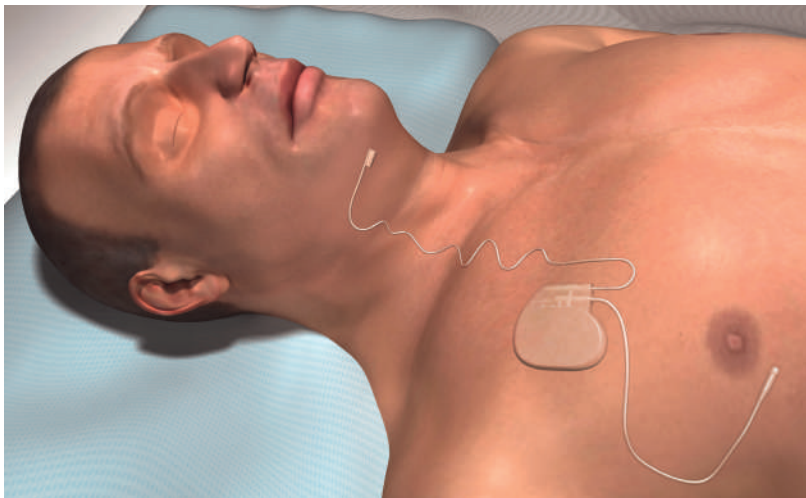


Abbildung 1: Funktionsprinzip der Hypoglossus-Nervenstimulation mit dem Inspire™-System. Nachdruck mit freundlicher Genehmigung von Inspire Medical Systems.

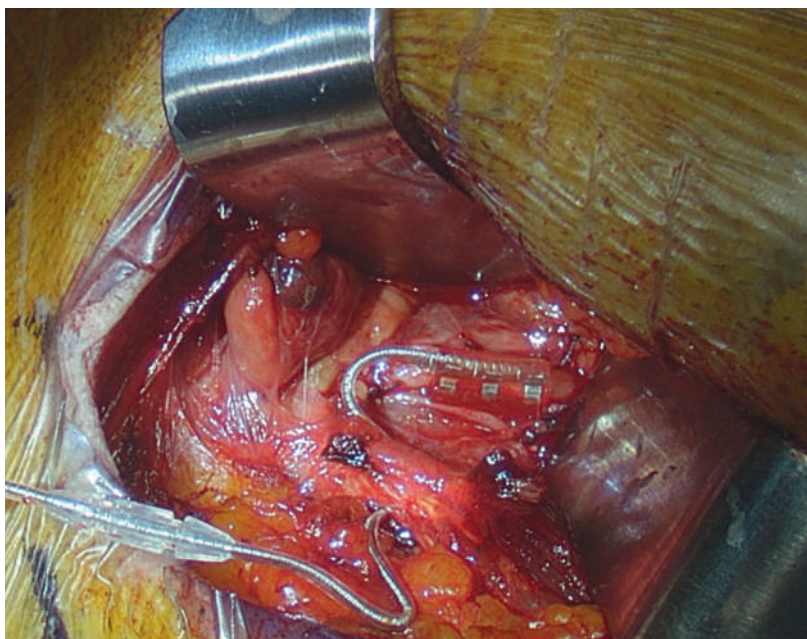


Abbildung 2: Stimulationselektrode mit Cuff um den Nervus hypoglossus beim ersten Patienten in der Schweiz.

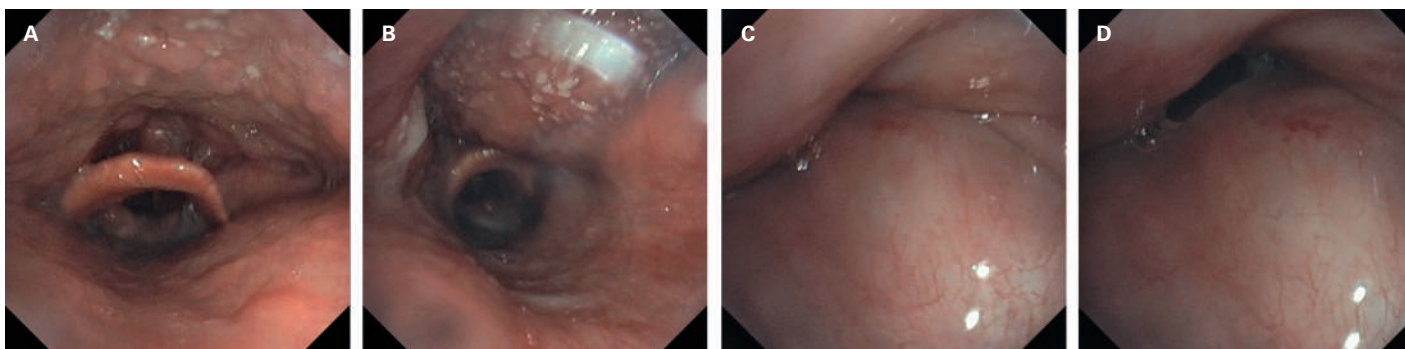


Abbildung 3: Bei der medikamentös induzierten Schlafvideoendoskopie kann der Effekt der Stimulation beobachtet werden. Zungengrund (A) ohne Stimulation und (B) mit Stimulation und Protrusion des Zungengrundes rechts. Gaumen (C) ohne Stimulation und (D) mit Stimulation. Die Aktivierung des Musculus palatoglossus führt zu einer Öffnung auf der rechten Seite.

der Regel nach ein bis zwei Tagen möglich. Während dreier Wochen postoperativ sollte der Patient keine Fitnessübungen machen und insbesondere den rechten Arm schonen, damit das Implantat optimal einheilen kann. Danach sind alle Sportarten möglich bis auf Kampfsportarten mit direkten Schlägen auf den Pulsgenerator. Die Implantation des Pulsgenerators erfolgt immer auf der rechten Seite, um die Implantation eines später allenfalls notwendigen kardiologischen Herzschrittmachers nicht zu kompromittieren (Abb. 4). Der Pulsgenerator enthält eine Batterie mit einer Lebensdauer von acht Jahren. Danach muss er ausgewechselt werden, was mit einem Eingriff in Lokalanästhesie möglich ist.

Das Inspire™-System ist nicht MR-kompatibel. Dies sollte bei Patienten berücksichtigt werden, die zukünftig oder regelmässig ein MRI benötigen.

Ergebnisse der STAR-Studie

Anfang 2014 wurden die Ergebnisse der STAR-(*Stimulation Therapy for Apnea Reduction*)-Studie im *New England Journal of Medicine* publiziert [6]. In die Studie eingeschlossen wurden 126 Patienten mit einem mittleren BMI von 28,4 kg/m². Einschlusskriterium war ein BMI unter 32 kg/m². Der Ausgangs-Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) betrug im Mittel 29,3/h und konnte nach zwölf Monaten im Mittel auf 9,0/h reduziert werden. Die schlafbezogene Lebensqualität wurde signifikant verbessert.

Bei den Vorstudien hat sich in einer medikamenteninduzierten Schlafvideoendoskopie herausgestellt, dass das Verschlussmuster des velopharyngealen Sphinkters für die Prognose entscheidend ist (Abb. 5). Bei Patienten mit einem konzentrischen und vollständigen Kollaps auf Höhe des Weichgaumens war der Erfolg der Hypoglossus-Nervenstimulation gering bis fehlend. Lag hingegen überwiegend ein a.p.-Kollapsmuster vor, waren die Ergebnisse sehr gut. Für die STAR-Studie

wurden deshalb nur Patienten rekrutiert, die diesen schlafvideoendoskopischen Kriterien entsprachen. Ein konzentrisches Verschlussmuster auf Höhe des Weichgaumens kommt vor allem bei Patienten mit erhöhten BMI-Werten vor, während schlankere Patienten in der Regel ein a.p.-Kollapsmuster aufweisen.

Die Inspire™-Therapie wurde 2014 zur Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms von der FDA zugelassen. Eine obere AHI-Limite gibt es nicht. Viel wichtiger ist die Beachtung der Einschlusskriterien, die aufgrund der Schlafvideoendoskopie erhoben werden.

Kasuistik der eigenen Patienten

Patient 1

45-jähriger Patient mit einem AHI nativ von 23/h (in Rückenlage 52/h) und einem BMI von 29 kg/m². Alkoholgenuss selten und kein Nikotinabusus. Klinisch im Vordergrund stand die ausgeprägte Tagesschläfrigkeit (*Epworth Sleepiness Scale*, ESS 20/24), die sich mit einer sehr kurzen Einschlaflatenz (2,9 min) in Vigilanztests (Multipler Schlaflatenztest, MSLT) objektivieren liess. Eine Radiofrequenz-Operation von Gaumensegel und Zungengrund 2013 blieb ohne Erfolg, Nebenwirkungen sind nicht aufgetreten. Eine CPAP-Adaption wurde wegen mangelnder Toleranz und fehlenden Erfolgs in Bezug auf die Tagesschläfrigkeit abgebrochen, ebenso das Tragen einer Unterkieferprotrusionsschiene, die schlecht toleriert wurde. Zusätzlich lag ein *periodic limb movement-Syndrom* vor (PLMS-Index: 43/h), das mit Rotigotin bis 3 mg/24h erfolgreich behandelt wurde, ansonsten keine Medikamenteneinnahme. Die Einstellung der Stimulationsparameter postoperativ gestaltete sich als schwierig, weil eine verstärkte Stimulation zu vermehrten Aufweckreaktionen führte. Die obstruktive Komponente konnte jedoch unter Kontrolle gebracht werden mit einem AHI-Wert von 9/h. Trotz erfolgreicher Behandlung der Atemwegsobstruktion und des PLMS blieb die Tagesschläfrigkeit unverändert stark ausgeprägt. Eine Ursache dafür konnte bisher nicht gefunden werden. Die somnologisch relevanten Daten sind in Tabelle 1 dargestellt.

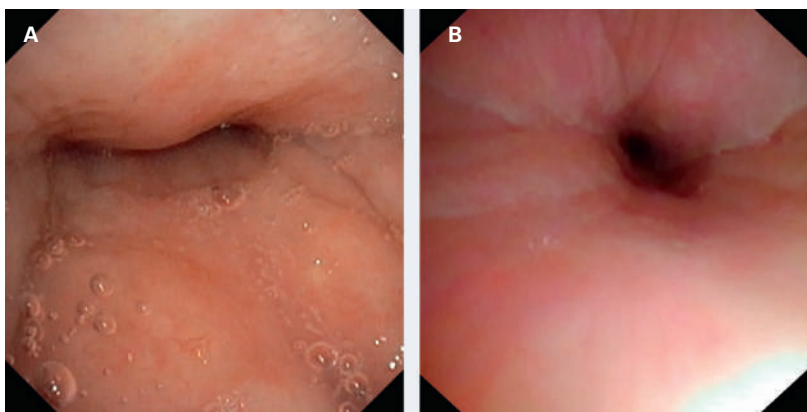


Abbildung 4: Auf Höhe des Gaumens kann bei der medikamentös induzierten Schlafvideoendoskopie das Verschlussmuster beurteilt werden. (A) antero-posteriore Verschluss, (B) konzentrischer vollständiger Verschluss.

Patient 2

Der zweite Fall war ein 63-jähriger, schlanker Patient mit einem BMI von 22 kg/m² und einer negativen Anamnese für Nikotinabusus und Alkoholkonsum. Medikamente nahm er keine ein. Mit einem nativen Gesamt-AHI von 13/h (akzentuiert in Rückenlage auf 34/h) lag formal ein lediglich leichtgradiges obstruktives Schlafapnoe-Syndrom vor, das jedoch mit sehr langen Desaturationen (bis 60 Sekunden) einherging. Klinisch im Vordergrund stand die Tagesschläfrigkeit (ESS 13/24). Mit einer Velumount®-Gaumenspange und einer Unterkieferprotrusionsschiene hatte der Patient keinen Erfolg, ebenso wurde eine CPAP-Therapie abgebrochen, da sich darunter keine Verbesserung der Tagesschläfrigkeit einstellte. Sieben Monate nach Hypoglossus-Nervenstimulation mit 2,3 V betrug der Gesamt-AHI noch 10/h, es traten aber kaum noch Apnoen (AI 1/h) auf, und die Desaturationsdauer verkürzte sich auf max. 26 Sekunden. Klinisch entscheidend war eine vollständig rückläufige Tagesschläfrigkeit (ESS 2/24). Das Schnarchen ist unter Hypoglossus-Nervenstimulation deutlich geringer, sozial teilweise aber noch störend. Der Patient ist mit dem Erfolg der Therapie sehr zufrieden. Die somnologisch relevanten Daten sind in Tabelle 2 dargestellt.

Diskussion

Die Hypoglossus-Nervenstimulation ist eine neue und vielversprechende Therapie des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Sie ist indiziert, wenn eine CPAP-Therapie nicht toleriert wird und andere konservative Massnahmen, wie zum Beispiel eine Unterkieferprotrusionsschiene, nicht erfolgreich waren oder aufgrund des Zahnstatus nicht möglich sind.



Abbildung 5: Patient zwei Wochen postoperativ. Bei schlanken Patienten ist der Pulsgenerator als leichte Vorwölbung zu erkennen.

Ablauf

Nach einer Verdachtsdiagnose durch den Hausarzt erfolgt die Diagnosestellung *obstruktives Schlafapnoe-Syndrom* durch eine respiratorische Polygraphie. Bei Versagen der konservativen Therapien wird eine Schlafvideoendoskopie durchgeführt. Eine Erst-Aktivierung des Systems erfolgt einen Monat nach Implantation. Eine Stimulationstitration unter Polysomnographiekontrolle findet im Schlaflabor zwei Monate postoperativ statt. Daraufhin erfolgen regelmässige Therapieüberprüfungen mittels Bestimmung der Stimulationsstärke und der Nutzungszeiten. Die Indikation und Voraussetzungen für eine erfolgreiche Implantation sind in Tabelle 3 zusammengefasst.

Implantation an einer HNO-Klinik, Einstellung an einem Zentrum für Schlafmedizin

Die somnologischen Abklärungen und die postoperative Einstellung der Stimulationsparameter erfolgen in einem Zentrum für Schlafmedizin. Die Operation sollte an einer HNO-Klinik vorgenommen werden, an der die entsprechende Erfahrung mit der Hypoglossus-

Nervenstimulation vorliegt. Zur Sicherung der Qualität liefert die Firma Inspire Medical Systems das Stimulationssystem nur an HNO-Kliniken und Schlaflaboratorien, die über einen entsprechenden Schulungsnachweis verfügen.

Die Ergebnisse der STAR-Studie zeigen, dass bei strikter Beachtung der Einschlusskriterien die obstruktive Komponente des Schlafapnoe-Syndroms recht zuverlässig beseitigt werden kann. 66% der Patienten erfüllten die Sher-Kriterien, wonach der initiale AHI-Wert durch die Therapie halbiert wird und unter 20/h liegt. Etwas weniger berechenbar ist die Auswirkung auf die Tagesschläfrigkeit, wie unsere beiden Fälle eindrücklich illustrieren. Die subjektive Tagesschläfrigkeit besserte sich in den Studien statistisch zwar signifikant, kann jedoch individuell nicht wirklich zuverlässig vorausgesagt werden. Dies trifft für alle derzeit bekannten Therapieformen zu, wie beispielsweise auch für die CPAP-Therapie und Unterkieferprotrusionsschienen. Die Compliance der Hypoglossus-Nervenstimulation war mit 86% täglichem Gebrauch sehr hoch, was die hohe Akzeptanz und ausgezeichnete Verträglichkeit belegt.

Tabelle 1: Schlafmedizinische Parameter von Patient 1 mit Ausgangsbefund und unter stabiler Stimulation mit dem Hypoglossus-Nervenstimulator acht Monate postoperativ.

	Ausgangsbefund	Stimulation
AHI	23	9
AHI in RL	52	24
AI	6	2
HI	17	7
mSaO ₂	94	93
Nadir SaO ₂	89	88
ODI	22	11
SE in %	84	88
wake in %	15	12
N1 in %	31	13
N2 in %	23	40
N3 in %	22	22
REM in %	9	13
SL in min	6	8
REML in min	203	282
Arousal/h	41	25
– respiratorisch	22	7
– motor	6	11
– spontan	13	7
PLMS/h	32	11
Stimulationsstärke in Volt		2,4
Mittlere Stimulationsdauer pro Woche (h)		28

Tabelle 2: Schlafmedizinische Parameter von Patient 2 mit Ausgangsbefund und unter stabiler Stimulation mit dem Hypoglossus-Nervenstimulator sechs Monate postoperativ.

	Ausgangsbefund	Stimulation
AHI	13	9
AHI in RL	35	47
AI	9	3
HI	4	4
mSaO ₂	94	93
Nadir SaO ₂	81	81
ODI	13	8
SE in %	92	89
wake in %	8	12
N1 in %	23	21
N2 in %	30	29
N3 in %	17	26
REM in %	23	13
SL in min	4	11
REML in min	62	64
Arousal/h	15	20
– respiratorisch	9	6
– motor	2	5
– spontan	5	9
PLMS/h	19	5
Stimulationsstärke in Volt		2,3
Mittlere Stimulationsdauer pro Woche (h)		33

AHI = Apnoe-Hypopnoe-Index pro Stunde; AI = Apnoe-Index pro Stunde; HI = Hypopnoe-Index pro Stunde; mSaO₂ = mittlere Sauerstoffsättigung; ODI = Oxygen Desaturationsindex pro Stunde; SE = Schlaffeffizienz in Prozent; wake = Wachzeit in Prozent; N1 = NREM-Stadium 1 (Leichtschlaf); N2 = NREM-Stadium 2 (mittlere Schlafstadien); N3 = NREM-Stadium 3 (Tiefschlaf); SL = Einschlaf-Latenz in Minuten; REML = REM-Schlaf-Latenz in Minuten; Arousal/h = Arousal-Index pro Stunde; PLMS = periodische Beinbewegungen im Schlaf.

Korrespondenz:
 Prof. Dr. med. Kurt Tschopp
 Chefarzt HNO-Klinik
 Kantonsspital Baselland
 Mühlemattstrasse 11
 CH-4410 Liestal
 Kurt.tschopp[at]ksbl.ch

Tabelle 3: Indikationen und Voraussetzungen für eine Hypoglossus-Nervenstimulation.

- Obstruktive Schlafapnoe
- Unverträglichkeit der CPAP-Therapie
- Unterkieferprotrusionsschiene nicht toleriert oder zu wenig wirksam
- Anteroposteriorer Kollaps auf Höhe Weichgaumen in der medikamentös induzierten Schlafendoskopie
- BMI <32 kg/m²
- Keine weiteren MRI-Untersuchungen ab Implantation notwendig

Die Stärke der Hypoglossus-Nervenstimulation muss individuell titriert werden, ähnlich wie der Beatmungsdruck bei CPAP-Therapie oder der Vorschub des Unterkiefers bei Protrusionsschienen. Diese Titration erfolgt primär in einem dafür spezialisierten Zentrum für Schlafmedizin unter polysomnographischer Kontrolle. Eine erste Einschätzung des Stimulationsbedarfs ist in einer medikamentös induzierten Schlafvideoendoskopie möglich. Dabei kann der Effekt verschiedener Stimulationsstärken auf die Öffnung der oberen Atemwege direkt beobachtet werden.

Das von uns implantierte System Inspire™ hat in Europa und den USA bereits Einzug in die klinische Routine erhalten. Weltweit sind mehr als 300 Patienten

implantiert worden. Ein weiteres System (ImThera™) ist derzeit in klinischer Erprobung, die Publikation der Studienresultate wird Ende 2017 erwartet.

Fazit

Hausärzte und Pneumologen sollten sich der neuen Therapieoption der Hypoglossus-Nervenstimulation bewusst sein. Sie bereichert zweifellos die Möglichkeiten der erfolgreichen Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms. Voraussetzung ist eine sorgfältige Patientenselektion unter Beachtung der Ein- und Ausschlusskriterien (Tab. 3). Falls diese Voraussetzungen erfüllt sind, ist die Hypoglossus-Nervenstimulation ebenso effektiv wie eine CPAP-Therapie. Weiteren Forschungsbedarf sehen wir in der Identifikation von prädiktiven Markern, die ein besseres Ansprechen der Hypoglossus-Nervenstimulation auf die Tagesschläfrigkeit ermöglichen. Zudem fehlen Daten zur Quantifizierung der objektiven Tagesschläfrigkeit unter Therapie, was für Fahrreignung im Strassenverkehr wesentlich sein wird sowie zur Senkung des Schlafapnoe-assoziierten kardiovaskulären Risikos.

Disclosure statement

Ein Vortrag von KT am Barmelweidsymposium vom 5.3.2015 wurde von Inspire Medical Systems mit einem Referentenhonorar unterstützt. RK hat keine finanziellen oder persönlichen Verbindungen im Zusammenhang mit diesem Beitrag deklariert.

Literatur

- 1 Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136–43.
- 2 Haba-Rubio J, Heinzer R. Tagesschläfrigkeit: was tun nach Abschluss eines Schlafapnoe-Syndroms? *Schweiz Med Forum.* 2011;11:268–72.
- 3 Siccoli MM, Bassetti C. Schlafapnoe und Schlaganfall – eine praxisorientierte Übersicht. *Schweiz Med Forum.* 2006;6:1097–102.
- 4 Tschopp K, Zumbrunn T, Knaus C, Thomaser E, Fabbro T. Statistical model for postoperative apnea-hypopnea index after multilevel surgery for sleep-disordered breathing. *Eur Arch ORL.* 2011;268[11]:1679–85.
- 5 Aloia MS, Stanchina M, Arnedt JT, Malhotra A, Millman RP. Treatment adherence and outcomes in flexible vs. standard continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 127[6];2005:2085–93.
- 6 Strollo PJ, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Tapan AP, Steward DL, Gillespie MB, Woodson Bt, van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaak L, Strohl KP. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *NEJM.* 2014;370:139–49.

Das Wichtigste für die Praxis

- Die Hypoglossus-Nervenstimulation ist eine neue Alternative zur Behandlung von obstruktiver Schlafapnoe bei CPAP-Unverträglichkeit.
- Bei sorgfältiger Patientenselektion ist die Behandlung hoch effektiv.
- Die Untersuchung im medikamentös induzierten Schlaf ist die wichtigste Vorabklärung.
- Die Evaluation einer Hypoglossus-Nervenstimulation ist nur bei operablen und nicht multimorbiden Patienten angezeigt.
- Der Eingriff dauert ca. zwei Stunden, ist wenig schmerzhaft und benötigt eine Hospitalisation von zwei bis drei Tagen.
- Die Hypoglossus-Nervenstimulation sollte von einem dafür spezialisierten interdisziplinären Team von ORL-Ärzten und Schlafmedizinern durchgeführt werden.