

Universitätsklinikum Tübingen,
Abteilung für Neonatologie, Pädiatrische Schlafmedizin

**Risikofaktoren für schlafbezogene Atmungsstörungen
bei Kindern mit Myelomeningozele –
Eine retrospektive Datenanalyse von 104 Patienten
über 11 Jahre**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen

vorgelegt von:

Mitterweger, Ines Christine

2022

Dekan: Professor Dr. B. Pichler

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets

2. Berichterstatter: Privatdozent Dr. W. S. Gröschel

Tag der Disputation: 07.05.2021

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VII
Formelverzeichnis	VIII
Abkürzungsverzeichnis	IX
1 Einleitung.....	1
1.1 Pathophysiologie der schlafbezogenen Atmungsstörungen	1
1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Kindern.....	3
1.2.1 Gesundheitliche Auswirkungen schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern.....	4
1.2.2 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern	5
1.2.3 Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern	7
1.3 Chiari Malformation	8
1.3.1 Klinik, Diagnostik und Therapie.....	10
1.3.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Chiari Malformation	10
1.3.3 Risikofaktoren für schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit Chiari Malformation	13
1.4 Behandlung und Diagnose in Tübingen.....	14
1.5 Ziele und Vorgehen.....	15
2 Patienten und Methoden.....	16
2.1 Studienpopulation	16
2.2 Untersuchte Variablen.....	17
2.3 Schlaflaboruntersuchung	18
2.4 Fragebogen	19
2.5 Statistische Analyse	19

3	Ergebnisse	24
3.1	Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation	24
3.2	Schlaflabor-Ergebnisse bei Erstuntersuchung: Vergleich der Patienten mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen.....	30
3.3	Deskriptive Analyse der longitudinalen Werte der verbesserten und verschlechterten Subgruppen	33
3.4	Vergleich der im Verlauf verschlechterten, verbesserten und stabilen Gruppe bei Erstuntersuchung	36
3.5	Simple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als Vorhersagewerte für ein obstruktives- und/oder zentrales Schlafapnoesyndrom	38
3.6	Multiple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter	41
3.7	Evaluation des Fragebogens.....	43
4	Diskussion	45
4.1	Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörung bei Patienten mit Chiari Malformation	45
4.2	Risikofaktoren für schlafbezogene Atmungsstörungen bei Vorliegen einer Chiari-Malformation	48
4.3	Longitudinale Daten	54
4.4	Patientenmanagement deutschlandweit.....	55
4.5	Studienlimitationen und Ausblick.....	57
4.6	Schlussfolgerung der Arbeit	59
5	Zusammenfassung	60
6	Literaturverzeichnis.....	62
7	Erklärung zum Eigenanteil.....	71
	Danksagung.....	72

Lebenslauf**Fehler! Textmarke nicht definiert.**

Anhang 73

Anhang 1: Fragebogen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit
Arnold Chiari Malformation und/oder Myelomeningozele im Schlaflabor 73

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Schematische Darstellung des „loop-gain“, zur Erklärung der Physiologie der Atmung	2
Abbildung 2: Studienflow.....	16
Abbildung 3: Einteilung der Patienten in Subgruppen in Bezug auf schlafbezogene Atmungsstörungen. SBAS liegt vor, wenn MOAHI \geq 1/h und/oder CAHI >5/h	21
Abbildung 4: MOAHI und CAHI in Bezug auf das Alter in Jahren	28
Abbildung 5: Übersicht über die empfohlenen Therapien bei Erstuntersuchung.....	29
Abbildung 6: Vergleich der Patienten mit SBAS und ohne SBAS bezüglich des Lähmungsniveaus	32
Abbildung 7: Übersicht aller Patienten mit vorhanden Verlaufsdaten und deren Aufteilung in Patienten mit CSAS und OSAS	33
Abbildung 8: SBAS bei Patienten mit CM stratifiziert nach Alter	40
Abbildung 9: Multiple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als prädiktive Faktoren für ein OSAS und CSAS, adjustiert jeweils für die nicht-untersuchten Variablen SBAS-typische klinische Symptome, Alter in Jahren, BMI _{SDS} \geq 1,88 und nicht-CM-assoziierten Begleiterkrankungen	42

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Definition der wichtigsten polysomnographischen Parameter	6
Tabelle 2: Übersicht der Vorstudien.	12
Tabelle 3: Erhobene Variablen.	17
Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten statistischen Tests und deren Merkmale	22
Tabelle 5: Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation.	24
Tabelle 6: Übersicht über CM-assozierte und nicht-CM-assozierte Begleiterkrankungen.	26
Tabelle 7: Vergleich der Schlaflabor-Ergebnisse bei Erstuntersuchung: SBAS versus keine SBAS.	30
Tabelle 8: Mittelwerte und Mediane der anthropometrischen und polygraphischen Parameter zur Erst- und Folgeuntersuchungen von verschlechterter und verbesserter Untergruppe (für OSAS und CSAS).	35
Tabelle 9: Gruppenvergleich der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung	36
Tabelle 10: Simple Logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter der gesamten Patientenkohorte als Vorhersagefaktoren für ein OSAS und/oder CSAS.	39
Tabelle 11: Simple logistische Regression der demopgraphischen und klinschen Parameter als Vorhersagefaktoren für ein OSAS und/oder CSAS bei Patienten zwischen 0 und 6 Jahren.	41
Tabelle 12: Deskriptive Auswertung des Fragebogens.	44
Tabelle 13: Studien zur Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit CM	46

Formelverzeichnis

Formel 1: Berechnung des MOAHI.....	7
Formel 2: Berechnung des CAHI.....	7

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
Begleiterk.	Begleiterkrankungen
BMI	Body Mass Index
BMI _{sds}	Body Mass Index – Standard Deviation Score
ca.	Circa
CAHI	Central Apnea-Hypopnea-Index
CI	Confidence Intervall
CM	Chiari Malformation
CM I	Chiari Malformation Typ I
CM II	Chiari Malformation Typ II
CM III	Chiari Malformation Typ III
CM IV	Chiari Malformation Typ IV
Coef	Coefficient
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSA	Zentrale Schlafapnoe
CSAS	Central Sleep Apnea Syndrome
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
HNO	Hals-Nasen-Ohrenarzt
IQR	Inter-Quartil-Range
k.	Keine
KFO	Kieferorthopädie
m.	männlich
MMC	Myelomeningocele
MOAHI	Mixed Obstructive Apnea-Hypopnea-Index
MRT	Magnetresonanztomographie
MW	Mittelwert
n. b.	nicht bekannt
OP	Operation
OR	Odds Ratio
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstructive Sleep Apnea Syndrome

p. a.	per anno
PaCO ₂	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PG	Polygraphie
Präv.	Prävalenz
PSG	Polysomnographie
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD	Standard Deviation
SE	Standard Error
u.	Unter
UKT	Universitätsklinikum Tübingen
v. a.	vor allem
Verd.	Verdichtung
vs.	Versus
w.	weiblich
Wald	Wald Test
z.B.	Zum Beispiel
zw.	Zwischen

1 Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) werden gemäß der Dritten Edition der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (American Academy of Sleep Medicine 2014) in vier Subkategorien eingeteilt: obstruktive Schlafapnoen (OSA), zentrale Schlafapnoen (CSA), schlafbezogene Hypoventilationsstörungen und schlafbezogene hypoxämische Störungen (Becker 2007b; Sateia 2014).

Bei der OSA treten *„repetitive Einengung[en] der pharyngealen Atemwege im Schlaf [auf,] mit konsekutiven Atmungsstörungen in Gestalt von Atemstillständen, Hypopnoen oder Atmungseignissen mit Weckreaktionen“* (Becker 2007a, S. 853). Weiter ist eine CSA definiert als *„Atemstillstand, während dessen keine Atmungsanstrengungen stattfinden“* (Jerrentrup 2007, S. 1311). Als schlafbezogene Hypoventilations- oder Hypoxämiesyndrome gelten dagegen *„mehrere [...] Minuten dauernde [...] Phasen von Hypoxämie und Hyperkapnie, initial und besonders ausgeprägt im REM-Schlaf“* (Becker 2007b, S. 1055).

1.1 Pathophysiologie der schlafbezogenen Atmungsstörungen

Im Folgenden wird die Pathophysiologie der CSA und OSA näher erläutert, da beide Formen der SBAS häufig mit der Chiari Malformation (CM) assoziiert sind. Die pathophysiologischen Mechanismen der CSA und OSA überlappen sich teilweise (McLaren et al. 2019).

Zentrale Schlafapnoe (CSA)

Charakteristisch für die CSA sind drei pathophysiologische Merkmale:

Das erste Merkmal ist die Instabilität der Atmungskontrolle, die sich aus dem Zusammenspiel zweier Submerkmale zusammensetzt (Eckert et al. 2007; Hernandez und Patil 2016; McLaren et al. 2019). Einerseits führt der sogenannte hohe „loop-gain“ (siehe Abbildung 1) durch eine erhöhte Sensibilität der Chemozeptoren zu einer verstärkten Atemantwort und ruft eine reaktive Hypokapnie hervor, die eine anschließende Hypopnoe bis hin zu einer CSA bedingt. Andererseits liegt der Eupnoe-Bereich aufgrund einer geringen CO₂ Reserve näher an

der Apnoe-Schwelle, sodass schon eine geringe Veränderung des arteriellen Kohlendioxidpartialdruck (PaCO_2) zu einer Apnoe führen kann (Eckert et al. 2007; McLaren et al. 2019).

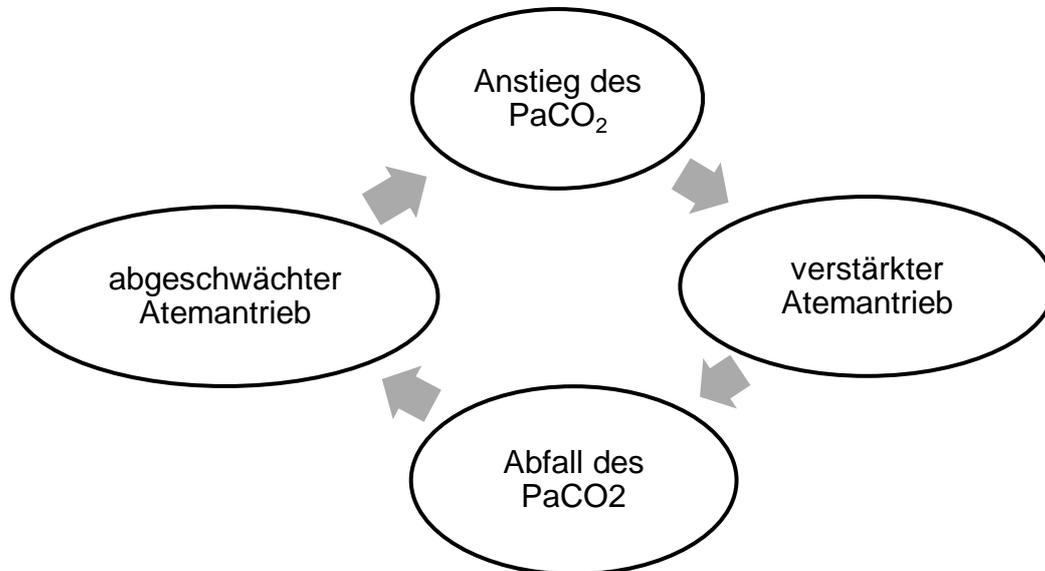


Abbildung 1: Schematische Darstellung des „loop-gain“, zur Erklärung der Physiologie der Atmung (nach Eckert et al. 2007 und Hernandez und Patil 2016).

Das zweite wichtige Merkmal der CSA ist der herabgesetzte Tonus der dilatatorischen pharyngealen Muskulatur. Der reduzierte zentrale Atemantrieb während einer CSA führt zu einem Kollaps der oberen Atemwege. Die Restriktion in der folgenden Inspiration wird über einen gesteigerten Atemantrieb überwunden, woraus eine wiederholte zentrale Apnoe, entsprechend des „loop-gain“, resultiert (Guilleminault et al. 1997; Hernandez und Patil 2016).

Das dritte Merkmal stellt die Schlaf-Wach-Instabilität dar. Andere schlafbezogene Pathologien wie die OSA oder periodische Beinbewegungen führen zu einem häufigeren Wechsel zwischen Schlaf- und Aufwachphasen als bei gesunden Patienten. Dadurch wird die Ventilation verstärkt und das CO_2 sinkt folglich. Dem „loop-gain“ entsprechend führt der Abfall des PaCO_2 infolgedessen zu einem abgeschwächten Atemantrieb und damit zur CSA. Dieses Merkmal verdeutlicht den Zusammenhang zwischen OSA und CSA (Hernandez und Patil 2016; McLaren et al. 2019).

Obstruktive Schlafapnoe

Die OSA lässt sich pathophysiologisch einerseits durch anatomische Faktoren, andererseits aber auch durch komplexe nicht-anatomische Mechanismen erklären (Heiser und Eckert 2019).

Der wichtigste anatomische Risikofaktor für eine OSA im Kindesalter stellt eine Verengung der oberen Atemwege durch vergrößerte Tonsillen dar. Andere bedeutende Risikofaktoren sind ein erniedrigter Muskeltonus zum Beispiel (z.B.) bei neuromuskulären Erkrankungen oder dem Down-Syndrom und nasopharyngeale Faktoren, wie beispielsweise kraniofaziale Dismorphien, eine Adipositas oder eine Nasenseptumdeviation (Grime und Tan 2015; Tan et al. 2013; White 1995). Bei einer Adipositas weisen die Patienten aufgrund von Fett-Infiltraten zusätzlich einen verengten Atemweg auf. Des Weiteren haben adipöse Personen eine erhöhte Kollapsneigung des Pharynx, sowie eine geringere Residualkapazität (Grime und Tan 2015; Tan et al. 2013).

Der nicht-anatomische Erklärungsansatz für die Neigung zum Atemwegskollaps der oberen Atemwege besteht aus drei Komponenten. Die Patienten mit einer OSA scheinen während des Schlafs eine ineffektive Funktion des oberen Atemwegsdilatators aufzuweisen, welche zu einem Kollaps der oberen Atemwege führt. Weiter liegt der Schwellenwert für eine Weckreaktion bei den Patienten niedriger, sodass es zu sogenannten Arousals kommt. Als dritten Punkt weisen die Patienten einen hohen „loop-gain“ auf. Auch hier zeigt sich wieder der pathophysiologische Zusammenhang zwischen der CSA und OSA (Fogel et al. 2004; Heiser und Eckert 2019; White 1995).

1.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Kindern

Bei Patienten im Alter zwischen null und 18 Jahren liegt die Prävalenz allgemeiner Schlafprobleme bei ungefähr 25 % (Owens 2008; Yates et al. 2018). Für SBAS liegen die Prävalenzwerte je nach Studie zwischen 1 und 13 % (Bixler et al. 2009; Lumeng und Chervin 2008). Dabei scheint eine OSA mit 1 bis 5 % (Bitners und Arens 2020; Grime und Tan 2015; Lumeng und Chervin 2008) wesentlich häufiger aufzutreten als eine CSA (Heinzer et al. 2015; Hernandez und

Patil 2016). In bestimmten Subgruppen, beispielsweise bei Patienten mit Adipositas, Herzversagen, CM oder Symptomen einer SBAS, ist die Prävalenz einer CSA ähnlich hoch wie die der OSA mit circa (ca.) 5 % (Eckert et al. 2007; Felix et al. 2016; Hernandez und Patil 2016; Kritzinger et al. 2011). Die Altersgruppe von zwei bis acht Jahren macht dabei den höchsten Anteil der Kinder mit OSA aus (Bitners und Arens 2020; Bixler et al. 2009; Felix et al. 2016; Grime und Tan 2015; Hernandez und Patil 2016; Kritzinger et al. 2011; Lo Bue et al. 2020; Lumeng und Chervin 2008).

Eine höhere Prävalenz des „Obstructive Sleep Apnea Syndrome“ (OSAS) wurde bei Kindern mit folgenden Charakteristika gefunden: männliches Geschlecht, schwarze Hautfarbe, positive Familienanamnese für SBAS, Frühgeburtlichkeit, Übergewicht, allergisches Asthma, Down-Syndrom, neuromuskuläre Erkrankungen, CM und Myelomeningocele (MMC), kraniofaziale Anomalien, sowie andere syndromale Krankheitsbilder (Bixler et al. 2009; Ehsan und Ishman 2016).

1.2.1 Gesundheitliche Auswirkungen schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern

Sowohl eine OSA als auch eine CSA haben auf verschiedenen Ebenen einen negativen Einfluss auf die Gesundheit von Kindern. Zusätzlich zu einer generellen Verminderung der Lebensqualität haben Kinder bei Vorliegen einer OSA eine reduzierte Schlafqualität, vermehrt Herzkreislaufprobleme und kardiometabolische Auffälligkeiten, darunter z.B. eine Insulinresistenz oder Dyslipidämie. Zur Kategorie der Herzkreislauferkrankungen zählt die endotheliale Dysfunktion sowie eine Erhöhung des Blutdrucks, die bereits im Kindesalter beginnt und bei inadäquater Therapie der OSA bis ins Erwachsenenalter anhält. Die Auswirkungen auf das Herzkreislaufsystem korrelieren teils positiv mit dem Schweregrad der SBAS (Enright et al. 2003; Kohyama et al. 2003; Leung et al. 2006; Marcus et al. 1998; Sun et al. 2007; Tan et al. 2013). Besonders häufig treten zudem Einschränkungen der Kognition, wie Konzentrationsprobleme und Lernschwierigkeiten auf (Ehsan und Ishman 2016; Goldstein et al. 2002; Grime und Tan 2015; Lo Bue et al. 2020; Marcus et al. 1998; Marcus et al. 2013; Mitchell 2005; Stewart et al. 2005; Tan et al. 2013; Trachsel und Datta 2019). Allgemein besteht ein

Zusammenhang zwischen schlechten schulischen Leistungen und SBAS bei Kindern (Gozal 1998; Tan et al. 2013). Zudem wurde gezeigt, dass eine OSA im Kindesalter zu Verhaltensauffälligkeiten wie Aggressivität, Hyperaktivität und Aufmerksamkeitsdefiziten führen kann (Goldstein et al. 2002; Mitchell 2005; Owens et al. 2000; Tan et al. 2013; Tran et al. 2005). Bei Kindern mit einer OSA ist außerdem eine sekundäre Enuresis, sowie eine erhöhte Notwendigkeit medizinischer Versorgungsleistungen beschrieben (Jeyakumar et al. 2012; Reuveni et al. 2002; Tan et al. 2013). Im Gegensatz zur OSA sind die gesundheitlichen Auswirkungen der CSA noch weniger gut untersucht. Die CSA bei Kindern führt jedoch wie die OSA zu Veränderungen der Herzfrequenz und des Blutdrucks. Darüber hinaus gibt es Hinweise auf verstärkte systemische Entzündungsreaktionen und einen erhöhten oxidativen Stress als Folge der SBAS (Costanzo et al. 2015; McLaren et al. 2019).

1.2.2 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern

Um eine SBAS bei Kindern zu diagnostizieren wird eine polysomnographische (PSG) oder polygraphische (PG) Untersuchung durchgeführt. Die Untersuchung kann pathologische Apnoen, Hypopnoen und Hypoventilationen zeigen (Berry et al. 2012). Eine Definition dieser Begriffe ist in Tabelle 1 zu finden.

Als Arousal-Effekt gelten in der *„Polysomnografie festgestellte[...] abrupte[...] Wechsel von einem tieferen zu einem leichteren Stadium des Schlafes [...], hervorgerufen durch äußere od. innere Reize“* (Pschyrembel et al. 2017, S. 156). Bei Kindern werden polysomnografische Ereignisse gewertet, die mindestens zwei Atemzüge lang anhalten. Während des Arousals tritt ein erhöhter Atemantrieb, eine Abflachung des inspiratorischen Anteils des nasalen Drucks, Schnarchen oder eine Erhöhung des endtidalen PaCO₂ auf, die zu einem Erwachen aus dem Schlaf führen (Berry et al. 2012).

Tabelle 1: Definition der wichtigsten polysomnographischen Parameter (nach Berry et al. 2012).

Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> - Abfall um mehr als 90 % im oronasalen Luftstrom, ausgehend von der Grundlinie vor der Apnoe
Obstruktive Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens über zwei Atemzüge anhaltend - Atembewegungen dauerhaft vorhanden
Gemischte Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens über zwei Atemzüge kein oronasaler Fluß - Atembewegungen teils vorhanden, teils nicht vorhanden
Zentrale Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> - Mindestens 20 Sekunden oder zwei Atemzüge anhaltend - Mit Arousal oder Sauerstoffentsättigung um $\geq 3\%$ einhergehend - bei Kindern unter 1 Jahr zusätzlicher Abfall der Herzfrequenz unter $50 \frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$ für mindestens 5 Sekunden oder unter $60 \frac{\text{Schläge}}{\text{Minute}}$ für 15 Sekunden - keine Atembewegungen vorhanden
Hypopnoe	<ul style="list-style-type: none"> - Abfall des nasalen Druckflusses um $\geq 30\%$ - Anhaltend über mindestens zwei Atemzüge - Mit Arousal oder Sauerstoffentsättigung um $\geq 3\%$ einhergehend
Hypoventilation	<ul style="list-style-type: none"> - arterieller $\text{PCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ in mehr als 25 % der gesamten Schlafdauer

Zur Diagnose einer OSA bei Kindern muss eines der folgenden Symptome vorhanden sein: Schnarchen, erschwertes/obstruiertes Atmen, Hyperaktivität oder Tagesmüdigkeit. In der PSG-Untersuchung muss sich mindestens ein obstruktives Ereignis pro Stunde Schlaf ereignen. Hierzu zählen obstruktive oder gemischte Apnoen, sowie obstruktive Hypopnoen oder obstruktive Hypoventilationen, die zusammen mit Schnarchen, paradoxen thorakoabdominalen

Bewegungen oder einer Abflachung des nasalen Atemflussdrucks auftreten können. Zur Klassifizierung einer Hypoventilation muss der $\text{PaCO}_2 > 50 \text{ mmHg}$ in mehr als 25 % der geschlafenen Zeit liegen, entsprechend der in Tabelle 1 genannten Definition der Hypoventilation (Grime und Tan 2015; Sateia 2014).

Im Gegensatz zu erwachsenen Patienten wird zur Diagnose einer OSA bei Kindern ≥ 1 Ereignis pro Stunde und ein zusätzliches klinisches Symptom der SBAS benötigt (Sateia 2014). In der Unikinderklinik Tübingen wird zur Diagnose einer OSA der „Mixed Obstructive Apnea-Hypopnea-Index“ (MOAHI) ≥ 1 verwendet, der nach folgender Formel 1 berechnet wird:

Formel 1: Berechnung des MOAHI

$$\frac{\text{MOAHI}}{\text{Stunde}} = \frac{\text{obstruktive Apnoe} + \text{obstruktive Hypopnoe} + \text{gemischte Apnoe}}{\text{Schlafdauer [Minuten]}} \cdot 60$$

Eine zentrale Apnoe wird bei Kindern diagnostiziert, wenn Brust- und/oder Abdomenatembewegungen fehlen, während der Luftfluss über mehr als 20 Sekunden oder mehr als zwei Atemzüge sistiert und zusätzlich mit einer Arousal-Reaktion oder Abfall der Sauerstoffsättigung um drei oder mehr Prozentpunkte assoziiert ist (Berry et al. 2017). Eine klinisch signifikante CSA liegt vor, wenn der „Central Apnea-Hypopnea-Index“ (CAHI) höher als fünf liegt (siehe Formel 2) (Kritzinger et al. 2011).

Formel 2: Berechnung des CAHI

$$\frac{\text{CAHI}}{\text{Stunde}} = \frac{\text{zentrale Apnoen} + \text{zentrale Hypopnoen}}{\text{Schlafdauer [Minuten]}} \cdot 60$$

1.2.3 Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern

Die Therapieoptionen der SBAS sind abhängig von der zugrundeliegenden Ätiologie der Erkrankung. Bei einer Tonsillenhypertrophie stellt die Adenotonsillektomie oder -tomie die Therapie der Wahl dar. Ist jedoch eine hypotone Pharyngealmuskulatur das Hauptproblem, stehen andere Optionen zur Verfügung wie eine orofaziale Stimulationstherapie oder kieferorthopädische Verfahren. Falls dies nicht ausreichend ist, kommt auch bei Kindern eine „continuous positive airway pressure“ (CPAP) -Therapie in Frage. Als Alternative zur CPAP-Therapie kann eine High-Flow-Therapie erfolgen. Eine weitere

konservative Methode stellt neben der Logopädie die medikamentöse Therapie dar. Verabreicht werden unter anderem Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wie Montelukast und intranasale Steroide wie Fluticason bei vergrößerten Adenoiden (Grime und Tan 2015; Li und Lee 2009).

1.3 Chiari Malformation

Die CM wurde erstmals im Jahr 1891 durch Hans von Chiari, einem Ordinarius für pathologische Anatomie an der Universität Prag, beschrieben (Chiari 1891) und ist per Definition eine Herniation der Kleinhirntonsillen und der Medulla Ob-longata durch das Foramen Magnum (Massimi et al. 2011). Klassischerweise wird die CM in vier unterschiedliche Subgruppen unterteilt.

Die Chiari Malformation Typ I (CM I) ist eine Herniation der Kleinhirntonsillen um mehr als 5 mm unterhalb des Foramen Magnum. Sie wird entweder aufgrund von klinischen Symptomen wie Kopfschmerzen und Dyspnoen oder als Zufallsbefund diagnostiziert. Die CM I ist häufig aufgrund einer reduzierten Drainage der zerebrospinalen Flüssigkeit mit einem Hydrocephalus und einer Hydrosyringomyelie assoziiert (Bordes et al. 2019; Chiapparini et al. 2011; Haddad et al. 2018). Heute wird die CM I weiter in die Chiari Malformation 0 und Chiari Malformation 1,5 unterteilt (Bordes et al. 2019; Haddad et al. 2018; Vannemreddy et al. 2010). Dabei präsentieren Patienten mit Chiari Malformation 0 klinische Symptome und eine Hydrosyringomyelie, jedoch keine Tonsillenherniation, während Patienten mit Chiari Malformation 1,5 eine zusätzliche Herniation des Querbalken, sowie eine Verlängerung der Medulla oblongata und des vierten Ventrikels aufweisen (Hiremath et al. 2020). Die CM I tritt bei ungefähr einer von 1000-5000 Geburten auf (Khatwa et al. 2013; Langridge et al. 2017; Passias et al. 2019; Yates et al. 2018), wobei einige wissenschaftliche Veröffentlichungen Werte von bis zu 1 % in der Bevölkerung angeben (Aitken et al. 2009; Pertl et al. 2019).

Die Chiari Malformation Typ II (CM II) ist deutlich seltener. Hier sind neben den Kleinhirntonsillen der Kleinhirnwurm, Hirnstamm und der vierte Ventrikel durch das Foramen Magnum verlagert (Hiremath et al. 2020; Stevenson 2004). Die Verlagerung der Kleinhirntonsillen tritt häufig im Rahmen einer pan-zerebralen

Fehlbildung auf. So kommt es zusätzlich zu einer Dysplasie von Cerebrum, Cerebellum, Tentorium und der Hirnnervenkerne, sowie zu einer Hypoplasie der Schädelgrube, einer Polymikrogyrie, zu einer Verdrängung des Nervus vagus und der oberen Zervikalnerven (McLone 1992; McLone und Knepper 1989; Wenzel 2006). Die CM II ist in fast 100 % der Fälle mit einer MMC assoziiert und sehr häufig auch mit einer Syringohydromyelie (Alexandrou et al. 2018; Chiapparini et al. 2011; Vandertop et al. 1992). Bei Geburt leiden mehr als 80 % der Patienten mit einer MMC an einer CM II (Alexandrou et al. 2018; McLone und Dias 2003; Stevenson 2004; Vinck et al. 2006). Unter der Annahme, dass alle Patienten mit MMC auch eine CM II aufweisen, kommt eine CM II bei ca. 0,4-1 auf 1000 Geburten vor, entsprechend der Zahl an Patienten mit MMC (Copp et al. 2015; DeWals et al. 2007; Shim et al. 2016).

Die Chiari Malformation Typ III (CM III) ist eine „*Chiari II mit okzipitozervikalen [...] Zelen*“ (Happe 2007, S. 64). Hierbei kommt es zu einer massiven Verlagerung des Kleinhirns und/oder Hirnstamms am kraniozervikalen Übergang in eine Enzephalozele. Diese Patienten haben schwerwiegende neurologische Defizite und eine hohe Mortalität (Castillo et al. 1992; Chiapparini et al. 2011; Jaggi und Premsagar 2007). Auch die CM III hat mit der Typ 3,5 Chiari Malformation eine Subklassifikation, welche mit einer Enzephalomyelocoele einhergeht (Haddad et al. 2018).

Die Chiari Malformation Typ IV (CM IV) wird in der Literatur oft gleichgesetzt mit einer Hypoplasie des Cerebellums (Chiapparini et al. 2011; Happe 2007). Chiaris Originalreport beschreibt jedoch eine occipitale Encephalocoele mit suprantentoriellem Inhalt (Haddad et al. 2018).

1.3.1 Klinik, Diagnostik und Therapie

Symptomatisch werden die meisten Patienten mit CM I durch Kopf- und Rückenschmerzen, sowie durch Muskelschwäche, Apnoen, Parästhesien und viele weitere unspezifische Symptome, unter anderem Dysphagie und Übelkeit (Langridge et al. 2017; Paul et al. 1983). Patienten mit CM II fallen meist schon bei Geburt durch die MMC auf. Auch eine CSA kann als erstes Symptom der Kompression des Hirnstamms und damit der CM II auftreten (Murray et al. 2006). Zur Diagnostik der CM ist eine Untersuchung mittels Magnetresonanztomographie (MRT) notwendig (Bagci et al. 2013).

Therapie der Wahl ist bei der CM Typ 0 bis Typ II die posteriore craniale Dekompression (Haddad et al. 2018; Pomeraniec et al. 2015; Vandertop et al. 1992). Eine klinische Studie konnte zeigen, dass nach einer postnatalen Operation der MMC eine Reversibilität der CM II bei 40 % der Fälle möglich war, sodass kein Tiefstand der Tonsillen > 5mm mehr nachgewiesen werden konnte (Beuriat et al. 2017). Auch die pränatale Operation gewinnt zunehmend an Bedeutung. So wurde gezeigt, dass im Gegensatz zur postnatalen Operation nach pränatalen Eingriffen die CM II weniger häufig auftritt, weniger Patienten einen ventrikuloperitonealen Shunt benötigen und die Patienten eine bessere Motorik aufweisen (Adzick et al. 2011; Yamashiro et al. 2019). Wenn zusätzlich zur CM ein Tethered-Cord-Syndrom vorliegt, wird die sogenannte Untethering-Operation zur Lösung der Rückenmarks-Anheftung noch vor der Dekompressionsoperation durchgeführt (Gluncic et al. 2011). Gleichmaßen sollte auch ein Hydrocephalus entlastet werden, so dass ein normaler Hirndruck vor der Dekompressionsoperation gewährleistet wird (Akbari et al. 2013).

1.3.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Chiari Malformation

Bei Patienten mit MMC wurden mit SBAS assoziierte plötzliche Todesfälle besonders bei jungen Erwachsenen beschrieben (Yates et al. 2018). Weiter gab es einen Fallbericht von einem Patienten mit CM, bei welchem durch obstruktive Schlafereignisse eine Erhöhung des Hirndrucks eintrat (Pasterkamp et al. 1989). Insgesamt haben symptomatische CM II Patienten ein Risiko von ca. 20 % noch während der Kindheit zu versterben (McDowell et al. 2018; McLone 1992). Zu

den symptomatischen Patienten zählen Kinder mit CSA, Stridor, Aspiration, Schwäche der oberen Extremitäten und Syrinx (McDowell et al. 2018). Dies zeigt die hohe Relevanz von SBAS bei Patienten mit CM, insbesondere im Hinblick auf die potenzielle Reversibilität der CSA und OSA bei Patienten mit CM durch eine operative Dekompressionstherapie (Deak und Kirsch 2014).

Bei Patienten mit CM wird die OSA pathophysiologisch durch eine Verengung und Obstruktion der oberen Atemwege erklärt, die aufgrund der Kompression des IX. und X. Hirnnerven und einer damit abgeschwächten Aktivierung der pharyngealen Muskulatur zustande kommt (Abel und Tahir 2019; Ferré et al. 2017; Losurdo et al. 2013; Yates et al. 2018). Die Pathophysiologie der CSA lässt sich durch verschiedene Erklärungsansätze beschreiben. Sie entsteht durch eine Beeinträchtigung und teilweise Überaktivität der afferenten Fasern aus den Chemozeptoren des Glomus caroticum, wobei zusätzlich eine veränderte CO₂-Sensitivität vorhanden sein kann. Zudem ergibt sich durch die Einengung im Bereich des Hirnstamms, neben einer Dysfunktion des retikulären Atemsystems, eine Schädigung der Medulla oblongata und des dort gelegenen Atemzentrums mit dem Prä-Bötzinger-Komplex. Auch phrenische Motorneurone werden durch eine vorhandene Syrinx oft minderversorgt und damit die Funktion des Diaphragmas zusätzlich eingeschränkt (Abel und Tahir 2019; Dhamija et al. 2013; Khatwa et al. 2013; Nogués et al. 2002; Yates et al. 2018).

Bisher durchgeführte Studien zeigen Prävalenzwerte zwischen 20 % und 81 % für SBAS bei Patienten mit CM oder MMC (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2: Übersicht der Vorstudien.

	Patienten unter 18	Patienten über 18	CM Typ	Präv. SBAS	Präv. CSA	Präv. OSA	Evaluierte Risikofaktoren
Alsaadi et al. 2012	16		CM II	68%	68%		
Amin et al. 2015	68		CM I	49%	24%	18%	Starke cerebelläre Tonsillenherniation
Bendel-Stenzel et al. 2019	106		MMC	79%	7%	45%	
Botelho et al. 2010		25	CM I	68%	41%		
Botelho et al. 2003		32	CM I	59%	Ca. 17%	Ca. 67%	Basilare Invagination
Dauvilliers et al. 2007	20	26	CM I (n=40) CM II (n=6)	60% (u. 18)	25% (u. 18)	35% (u. 18)	Alter, CM Typ II, Stimmlippenparese
El-Kersh et al. 2017	27		CM I	62%		v. a.	Verd. im Hirnstamm
Ferré et al. 2017		90	CM I	50%	7%	v. a.	Männliches Geschlecht, höheres Alter, Übergewicht, Hydrocephalus
Gagnadoux et al. 2006		16	CM I	75%	48%		
Henriques-Filho und Pratesi 2008	Ca. 67	Ca. 36	CM I (n=36) CM II (n=67)	63%	94%	1,5%	
Khatwa et al. 2013	22		CM I	45%	14%	23%	Verd. im Hirnstamm, Grad der Tonsillenherniation
Losurdo et al. 2013	53		CM I	24%			Hydrocephalus, Syringomyelie, neurologische Symptome
Patel et al. 2015	52 (bis 24,5)		MMC	81%	29%	71%	
Waters et al. 1998	83		MMC	20%	17%	7%	Lähmungsniveau über L3, schlechte Lungenfunktion, Stimmlippenparese

(Abkürzungen: ca.: circa, CM: Chiari Malformation, CSA: Zentrale Schlafapnoe, MMC: Myelomeningocele, OSA: Obstruktive Schlafapnoe, Präv: Prävalenz, v. a.: vor allem, Verd.: Verdichtung)

1.3.3 Risikofaktoren für schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Patienten mit Chiari Malformation

Die generellen OSAS-Risikofaktoren männliches Geschlecht, höheres Alter und Übergewicht sind auch für SBAS bei CM beschrieben (Dauvilliers et al. 2007; Ferré et al. 2017; Ferré et al. 2019). Weiter erwies sich die Ausprägung der Tonsillenherniation als ein wichtiger prognostischer Faktor für das Auftreten einer SBAS bei CM Patienten. Dementsprechend haben Patienten mit einer CM II ein höheres Risiko als Patienten mit einer CM I eine SBAS zu entwickeln (Amin et al. 2015; Dauvilliers et al. 2007; Dhamija et al. 2013; Ferré et al. 2019; Khatwa et al. 2013). Auch das MRT liefert prädiktive Hinweise für eine SBAS. Veränderungen im MRT, wie eine Ausdünnung des Subarachnoidalraums am Foramen Magnum, eine Kompression des Hirnstamms und eine größere Clivuslänge scheinen das Auftreten einer SBAS zu begünstigen (Dhamija et al. 2013; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2019; Khatwa et al. 2013). Neben Auffälligkeiten im MRT und dem Ausprägungsgrad der CM sind CM-typische Begleiterkrankungen wie ein Hydrocephalus und eine Syringomyelie mögliche weitere Risikofaktoren (Ferré et al. 2017; Losurdo et al. 2013), ebenso eine eingeschränkte Lungenfunktion, neurologische Symptome und ein Lähmungsniveau über L3 (Dauvilliers et al. 2007; Ferré et al. 2017; Losurdo et al. 2013; Waters et al. 1998). Diese Faktoren sind teilweise auch in Tabelle 2 aufgelistet. Für das Kollektiv der Patienten mit Chiari II liegen bisher nur einige wenige Arbeiten zur Risikoeinschätzung für das Auftreten von SBAS vor (Dauvilliers et al. 2007; Waters et al. 1998), abgesehen davon wurden Risikofaktoren ausschließlich an Patientenkohorten mit CM I und CM 1,5 ermittelt. Auch die Subgruppe der pädiatrischen Patienten mit CM II wurde bezüglich der Risikofaktoren für SBAS nur von Waters et al. gezielt betrachtet (Waters et al. 1998).

1.4 Behandlung und Diagnose in Tübingen

Deutschlandweit liegen noch keine Leitlinien zur schlafmedizinischen Vorsorge bei pädiatrischen Patienten mit CM vor.

Allgemein werden pädiatrische CM Patienten in Tübingen bis zum sechsten Lebensjahr routinemäßig einmal jährlich im Schlaflabor untersucht, danach nur noch bei klinischer Indikation. Zusätzlich werden pädiatrische CM-Patienten vor und nach einer Shunt Operation im Schlaflabor untersucht. Des Weiteren erfolgt eine Untersuchung sechs Wochen nach einer Dekompressionsoperation. Patienten ohne jegliche Operation sollten sich einmalig nach Erstdiagnose einer Schlaflaboruntersuchung unterziehen. Damit ist sichergestellt, dass jedes Kind nach Diagnosestellung einer CM zumindest einmal im Schlaflabor untersucht wird. Weiterhin sollte eine Schlaflaboruntersuchung stattfinden, wenn typische Symptome einer SBAS – wie Tagesmüdigkeit, Kopfschmerzen oder Schnarchen – auftreten.

Diese hausinterne Leitlinie differenziert weder zwischen einer CM I und CM II, noch beachtet sie mögliche Risikofaktoren und soll deshalb im Rahmen der vorliegenden Dissertation reevaluiert werden.

Bei Vorliegen einer CSA wird nach Durchführung einer Bildgebung (Sonographie oder MRT) bei auffälligem Befund eine neuropädiatrische oder neurochirurgische Vorstellung empfohlen. Wenn die Bildgebung keinen Hinweis auf akute neurologische Veränderungen wie eine Hirnstammkompression, einen erhöhten Hirndruck oder eine Shunt-Dysfunktion bei Hydrozephalus zeigt, wird als Medikament der ersten Wahl bei Kindern vor dem ersten Lebensjahr Coffein und nach dem ersten Lebensjahr Azetazolamid gegeben. Therapie der zweiten Wahl stellt eine nächtliche atemunterstützende Therapie, beispielsweise mit CPAP dar. Zusätzlich wird bei Kindern im ersten Lebensjahr ein Heimmonitoring durchgeführt.

Wenn in der Schlaflaboruntersuchung eine OSA besteht, wird bei den Patienten je nach Bildgebungsbefund ein kieferorthopädisches und Hals-Nasen-Ohrenärztliches (HNO) Konsil durchgeführt. Daran schließt sich eine Diagnose-orientierte Plattentherapie, Protrusionsschiene, HNO-Operation oder CPAP-Therapie an.

1.5 Ziele und Vorgehen

Ziel der Studie war es herauszufinden, wie häufig SBAS bei pädiatrischen Patienten mit CM in Tübingen auftreten und welche relevanten prädiktiven Faktoren für SBAS bei einer CM existieren. Auf Grundlage dieser Daten sollte zudem die hausinterne Leitlinie zur polysomnographischen Untersuchung von Patienten mit CM überarbeitet werden.

Die vorliegende Studie schloss alle Kinder mit der Diagnose einer MMC ein, welche in den letzten elf Jahren am Universitätsklinikum Tübingen (UKT) eine Schlaflabor-Untersuchung erhalten haben. Die Daten der Patienten mit MMC wurden verwendet, um retrospektiv folgende möglichen vordefinierten Risikofaktoren zu betrachten: Adipositas, Alter, Geschlecht, CM-assoziierte Begleiterkrankungen, nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen und klinische Symptome. Neben der retrospektiven Analyse führten wir eine repräsentative Umfrage bei deutschen Kinderschlaflaboren durch, um deren Untersuchungs- und Behandlungsregime zu erfragen.

2 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, welche durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität unter der Projektnummer 610/2018BO2 genehmigt wurde.

2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation bestand aus 104 pädiatrischen Patienten mit MMC, die am Universitätsklinikum Tübingen zwischen dem 01.01.2008 und dem 31.12.2018 mindestens eine Schlaflaboruntersuchung erhalten hatten. Die Patientenliste der 104 Patienten wurde über eine Stichwortabfrage der Diagnose „Myelomeninogele“ im Patientenverwaltungsprogramm Neodat erstellt. Ein Patientenalter über 18 Jahren bei Erstuntersuchung galt als Ausschlusskriterium. Bei fünf weiteren Patienten lagen keine oder nur unvollständige Daten zur Schlaflaboruntersuchung vor, so dass diese ebenfalls ausgeschlossen wurden. Der Studienflow wird in Abbildung 2 dargestellt.

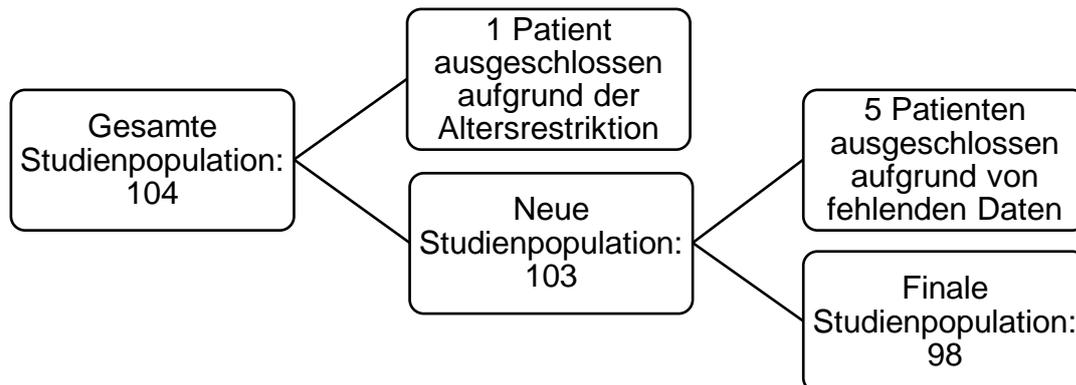


Abbildung 2: Studienflow.

2.2 Untersuchte Variablen

Die Schlaflaborbefunde, Patientendaten und klinischen Untersuchungsbefunde wurden durch dokumentierte Anamnesen und Patientenberichte über die elektronischen Patientenverwaltungsprogramme Neodat und ISH gesichtet. Die folgend in Tabelle 3 dargestellten Variablen wurden erhoben oder berechnet und in Excel tabellarisch dokumentiert:

Tabelle 3: Erhobene Variablen.

Patientendaten

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Jahren
- Geschlecht
- Gewicht in kg
- Länge in cm
- BMI in $\frac{kg}{m^2}$
- BMI_{SDS} berechnet mit dem Ped(z) Kinderarzt Rechner (Gräfe 2018). Der BMI_{SDS} wird angegeben, da der BMI bei Kindern mit unterschiedlichem Alter das Verhältnis von Gewicht und Größe nicht vergleichbar darstellt. Der BMI_{SDS} zwischen 1,28 und 1,88 wurde als übergewichtig definiert und für Werte $\geq 1,88$ als adipös (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).
- CM-assoziierte und nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen
- Subklassifikation der CM
- Lähmungsniveau

Schlafvariablen

- Anzahl der Schlaflaboruntersuchungen über den Erfassungszeitraum
- CAHI in Ereignissen pro Stunde
- MOAHI in Ereignissen pro Stunde
- Minimale Sauerstoffentsättigung in %
- DI₃/DI₄-Sauerstoff Entsättigungsindex in Ereignisse pro Stunde (≥ 3 % und ≥ 4 % wurden hier zusammengefasst, da sich die Definition über den beobachteten Zeitraum von 11 Jahren geändert hat)
- DI₉₀-Sauerstoff Entsättigungsindex <90 % in Ereignisse pro Stunde
- DI₈₀-Sauerstoff Entsättigungsindex <80 % in Ereignisse pro Stunde
- Regelmäßiges Schnarchen während der Untersuchung oder in der Anamnese
- Tagesmüdigkeit

Therapien zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

OSAS	<ul style="list-style-type: none">• HNO-Konsil• Sauerstofftherapie• Kieferorthopädische Behandlung (unter anderem nächtliche Flötenplatte)• Nasale Steroide• Neurochirurgische Operation• CPAP-Therapie
CSAS	<ul style="list-style-type: none">• Coffein• Sauerstofftherapie• Neurochirurgische Operation• CPAP-Therapie
Sonstige	<ul style="list-style-type: none">• Gewichtsreduktion• Rollstuhl• Vorliegender Shunt zur Hydrocephalus Drainage

(Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation Scores, CM: Chiari Malformation, CSAS: Central Sleep Apnea Syndrome, CAHI: Central Apnea-Hypopnea-Index, MOAHI: Mixed Obstructive Apnea-Hypopnea-Index, OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome)

2.3 Schlaflaboruntersuchung

Für die Datenauswertung wurden sowohl nächtliche PSGs als auch PGs berücksichtigt. Alle Schlaflaboruntersuchungen waren von unterschiedlichen Scornern (Ärzte und medizinische Fachangestellte) nach den jeweils aktuellen Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) ausgewertet worden.

Bei der PSG und PG war eine Atemflussmessung, eine nasale Staudruckmessung beziehungsweise Thermistorsignalaufzeichnung, eine Aufzeichnung der thorakalen und abdominalen Atembewegungen, eine Pulsoximetrie, eine akustische Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen, ein EKG, ein Video und eine transkutane CO₂-Messung erfolgt. Bei der PSG war zusätzlich ein 4-Kanal Schlaf-EEG (Elektroenzephalogramm nach dem 10-20 System) angelegt worden. Für die Schlaflaboruntersuchungen wurden die Schlaflabordiagnostiksoftware von Embla® RemLogic Version 3.4.1.2371 und Version 3.2.2276 sowie die Headbox von Embla® N7000 und S4500 verwendet (Embla Systems, Ontario, Kanada). Die Sichtung der ausgewerteten Schlaflaboruntersuchung mit den unter 2.2 genannten Parametern erfolgte über das Programm Neodat. Viele Patienten waren im Beobachtungszeitraum mehr als einmal untersucht worden. Hier erfassten wir

jeweils die erste und letzte Schlaflaboruntersuchung. Bei Patienten mit unauffälligem Befund in der ersten Untersuchung schlossen wir zusätzlich noch auffällige Folgeuntersuchungen ein.

2.4 Fragebogen

Zusätzlich zur retrospektiven Datenanalyse entwickelten wir einen Fragebogen, um das Patientenmanagement von MMC-Patienten anderer deutscher Kinderschlaflabore zu evaluieren. Der Fragebogen ist als Anhang 1 zu finden. Er diente der Erhebung folgender Daten:

- Anzahl pro Jahr stationär behandelter Kinder mit CM oder MMC
- Anzahl pro Jahr im Schlaflabor untersuchter Kinder mit CM oder MMC
- Intervall der Schlaflaboruntersuchungen
- Empfohlene Therapie bei auffälligem Schlaflaborbefund

Der Fragebogen wurde während der Arbeitsgruppensitzung der Frühjahrstagung Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) e. V. im März 2019 in Wien ausgeteilt. Die Tagungsteilnehmer (Ärzte und medizinisch-technische Angestellte) wurden gebeten, jeweils nur einen Fragebogen pro Schlaflabor auszufüllen. Eine Mehrfachauswahl der Antwortmöglichkeiten war erlaubt. Direkt im Anschluss an die Arbeitsgruppensitzung wurde der Fragebogen wieder eingesammelt. Insgesamt nahmen zwölf Schlaflabore anonym an der Umfrage teil.

2.5 Statistische Analyse

Nach tabellarischer Auflistung der unter 2.2 genannten Variablen im Microsoft Office Excel Format (Version 2009), analysierten wir die Daten mittels des Statistik-Programmes SPSS (Version IBM SPSS Statistics 25.0). Zunächst führten wir eine deskriptive Analyse durch.

Nominal skalierte Werte gaben wir als absolute und relative Häufigkeit an. Bei ordinal skalierten Werten ermittelten wir den arithmetischen Mittelwert und die Standardabweichung (SD), wenn diese normalverteilt waren. Für nicht normalverteilte Daten nutzten wir die Werte des Medians und den Interquartilsabstand

(IQR). Der IQR ergab sich aus der Differenz des 3. Quartil und 1. Quartil (Benner et al. 2019).

Die Normalverteilung schätzten wir orientierend mit Hilfe von Histogrammen der Datenverteilung aller Patienten ein und bestätigten diese anschließend durch Schiefe, ein Merkmal der Symmetrie, und Kurtosis, ein Wert, der die Wölbung der Kurve angibt. Datensätze galten als normalverteilt, wenn Werte für die Schiefe zwischen - 1 und + 1 und für die Kurtosis zwischen - 0,5 und + 1 vorlagen (Weiß 2019).

Die Durchführung der statistischen Tests erfolgte auf Basis eines 95 % Konfidenzintervalls. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$, für alle Werte wurde der 2-seitige Signifikanzwert angegeben.

Zunächst gaben wir mittels simpler deskriptiver Statistik absolute Häufigkeiten, Mittelwert mit SD oder Median mit IQR für die Charakteristika der Gesamtpopulation an.

Im nächsten Schritt führten wir eine vergleichende Analyse der Patienten mit SBAS und Patienten ohne SBAS, unter Bestimmung des p-Wertes, zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durch. Die Unterteilung in die Gruppen wird in Abbildung 3 deutlich. Für die nominal skalierten Werte verwendeten wir hier allgemein den Chi-Quadrat-Test. Wenn in der Kreuztabelle Werte < 5 auftraten, wurde der Fisher Exakt Test angewandt. Dies galt für die CM-assozierten Begleiterkrankungen, Syringomyelie, Entwicklungsstörungen und nicht-CM-assozierte Begleiterkrankungen. Für die normalverteilten Werte, Body Mass Index – Standard Deviation Score (BMI_{SDS}) und minimale O_2 -Sättigung, wandten wir einen t-Test an. Die übrigen, nicht normalverteilten Werte wurden mit Hilfe des U-Test nach Mann und Whitney auf einen statistisch signifikanten Unterschied hin analysiert. Die verwendeten Tests werden in Tabelle 4 dargestellt (Weiß 2019).

Nachfolgend wurden in einer deskriptiven Analyse die Primär- und Sekundärdaten der Patienten, die im Beobachtungszeitraum eine SBAS entwickelt haben, mit denen, die bei den Folgeuntersuchungen keine SBAS mehr zeigten, verglichen. Und zwar in Bezug auf folgende Parameter: BMI_{SDS} , Minimale O_2

Sättigung, Alter, Gewicht, Länge, Body Mass Index (BMI) und Sauerstoffsättigungsindex. Auch die Aufteilung in diese Gruppen wird in Abbildung 3 dargestellt.

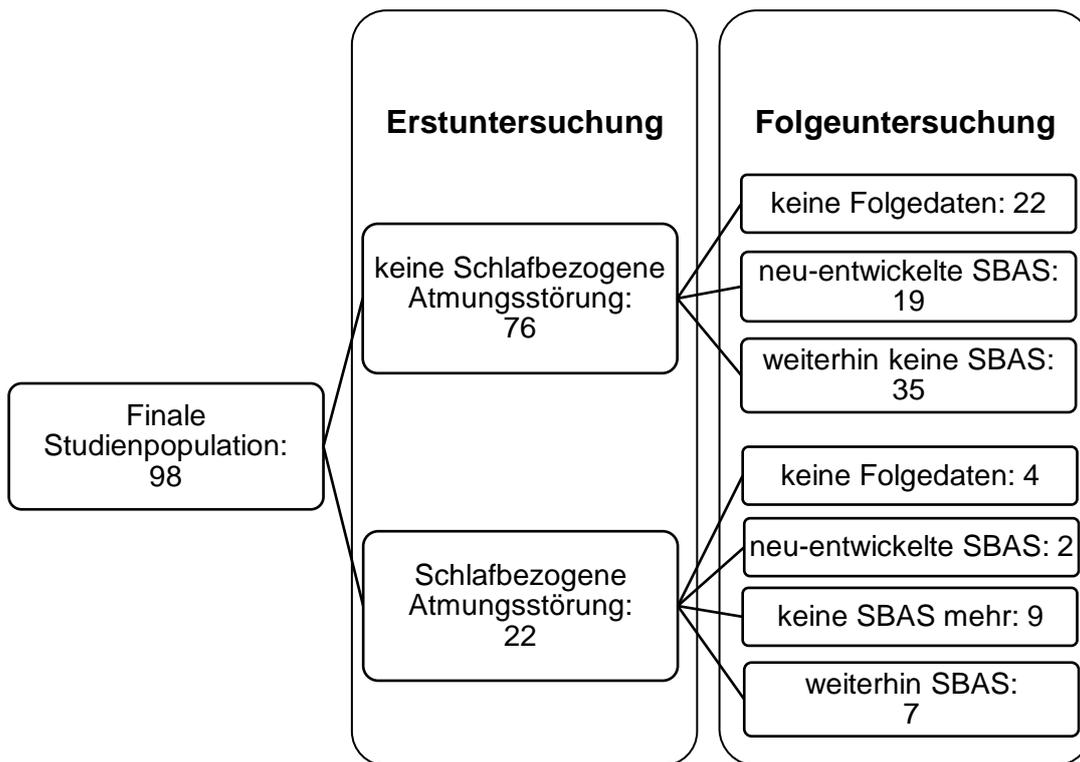


Abbildung 3: Einteilung der Patienten in Subgruppen in Bezug auf schlafbezogene Atmungsstörungen. SBAS liegt vor, wenn $MOAHI \geq 1/h$ und/oder $CAHI > 5/h$ (Abkürzungen: CAHI: Central Apnea-Hypopnea-Index, MOAHI: Mixed Obstructive Apnea-Hypopnea-Index, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung).

Daraufhin wurden die Primärdaten der Patienten, welche im Beobachtungszeitraum eine neue SBAS entwickelten, sowohl mit denen, bei welchen auch bei der Folgeuntersuchung weiterhin keine SBAS auftrat, als auch mit denen, bei welchen sekundär keine SBAS mehr vorlag, verglichen. Die Einteilung in diese Gruppen wird in Abbildung 3 dargestellt. Hierfür verwendeten wir gemäß Tabelle 4 Fischer Exakt Test, ANOVA Test oder Kruksal Wallis Test bezüglich der Gruppenunterschiede (Weiß 2019). Es erfolgte eine Betrachtung folgender Parameter: Geschlecht, CM-assoziierte Begleiterkrankungen, nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen, SBAS-typische klinische Symptome, BMI_{SDs} , minimale O_2 Sättigung, Alter, Gewicht, Länge, BMI und Entsättigungsindices. Da als einziges SBAS-typisches klinisches Symptom Schnarchen in den Unterlagen notiert wurde, erfolgte ausschließlich die Analyse dieses Symptoms.

Im Folgenden werden die Subgruppen aus Abbildung 3 als verschlechterte, verbesserte und stabile Gruppe definiert: Die Definition der verschlechterten Gruppe erfolgte als im Verlauf neu aufgetretene CSA oder OSA. In die verbesserte Gruppe dagegen schlossen wir Patienten ein, welche im Verlauf der Untersuchung keine OSA oder CSA mehr aufwiesen. Die stabile Gruppe bestand aus Patienten, welche sowohl bei der Erst- als auch bei den Folgeuntersuchungen keine SBAS zeigten. Die Daten der Patienten mit stabiler SBAS und ohne Folgedaten aus Abbildung 3 konnte nicht in die longitudinale Auswertung mit einbezogen werden.

Tabelle 4: Übersicht über die verwendeten statistischen Tests und deren Merkmale (nach Weiß 2019).

Statistischer Test	Merkmale
Chi-Quadrat-Test	<ul style="list-style-type: none"> - Analyse von Häufigkeiten - Untersucht die Unabhängigkeit - Jedes Feld muss mindestens einen Wert ≥ 5 haben
Fisher Exakt Test	<ul style="list-style-type: none"> - Ähnlich dem Chi-Quadrat-Test - Wenn ein Feld den Wert < 5 aufweist
t-Test	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich von zwei unabhängigen Gruppen - Normalverteilung notwendig
U-Test nach Mann und Whitney	<ul style="list-style-type: none"> - Vergleich von zwei Medianen - zwei unverbundene Stichproben - Keine Normalverteilung notwendig
ANOVA Test	<ul style="list-style-type: none"> - Einfaktorielle Varianzanalyse - Vergleich mehrerer Mittelwerte - Normalverteilte Daten
Kruskal Wallis Test	<ul style="list-style-type: none"> - Einfaktorielle Varianzanalyse - Vergleich mehrere ordinalskaliertes, unabhängiger Daten - Keine Normalverteilung notwendig

Die aktuelle Literatur empfiehlt eine logistische Regression, um Risikofaktoren für binäre Zielgrößen wie das Vorliegen oder nicht Vorliegen einer SBAS herauszufinden (Bender et al. 2002; Bender et al. 2007; Weiß 2019). Entsprechend wurden verschiedene mögliche Risikofaktoren wie demographische Daten (Alter, Geschlecht und Gewicht als BMI_{SDS}) und klinische Parameter (Schnarchen und Tagesmüdigkeit), welche bekannte Prädiktoren für ein OSAS und/oder ein

„Central Sleep Apnea Syndrome“ (CSAS) darstellen, in einer simplen logistischen Regression analysiert. Zuerst erfolgte die simple logistische Regression der gesamten Patientenkohorte und im nächsten Schritt eine simple logistische Regression der Patienten zwischen null und sechs Jahren. Um die prädiktiven Faktoren mit dem größten Einfluss auf das Vorliegen eines OSAS oder CSAS herauszufinden, führten wir zusätzlich eine multiple logistische Regression mit den Daten der gesamten Studienpopulation durch. Die Adjustierung erfolgte nach Schnarchen als klinisches Symptom, Alter in Jahren, BMI_{SDS} und nicht-CM-assoziierten Begleiterkrankungen. Die multiple logistische Regression wählten wir, da diese mehrere Einflussgrößen gleichzeitig analysieren kann. Die Datenselektion erfolgte sowohl vorwärts als auch rückwärts nach dem Likelihood-Quotienten. Bei den Ergebnissen der simplen und multiplen logistischen Regression werden neben dem p-Wert, der Wald-Index (Wald) zur Überprüfung der Nullhypothese, der Regressionskoeffizient (Coeff), der Standardfehler (SE) als Streuungsmaß und die Odds Ratio mit dem 95 %-Konfidenzintervall angegeben. Die Odds Ratio zeigt hierbei das Chancenverhältnis zweier Subgruppen und kann als Annäherung für das relative Risiko interpretiert werden (Weiß 2019). Für die Analysen fassten wir zentrale und obstruktive SBAS aufgrund der nicht ausreichenden Größe der Subpopulation zusammen.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation

Die Ergebnisse der deskriptiven Charakteristika der Studienpopulation sind in Tabelle 5 aufgelistet, dabei erfolgte die Unterteilung in die Subgruppen der CM-assozierten und nicht-CM-assozierten Begleiterkrankungen entsprechend Tabelle 6.

Tabelle 5: Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation.

	Gesamt (N = 98)
	N (%)
Weiblich	48 (49,0)
CM-assozierte Begleiterkrankungen	87 (88,8)
Orthopädische Probleme	34 (34,7)
Syringomyelie	20 (20,4)
Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen	54 (55,1)
Spinale Malformationen	13 (13,3)
Hydrocephalus	74 (75,5)
Entwicklungsstörungen	15 (15,3)
Keine	11 (11,2)
Nicht-CM-assozierte Begleiterkrankungen	36 (36,7)
Kraniofaziale Malformationen	7 (7,1)
Atmungsstörungen	6 (6,1)
Hörverlust	4 (4,1)
Kleinwuchs	5 (5,1)
Andere	27 (27,6)
Keine	62 (63,3)
Klinische Symptome	
Schnarchen	22 (22,4)
Unbekannte klinische Symptome	50 (51,0)
BMI_{SDS} ≥1,88 (n=91)	15 (16,5)
CSAS (CAHI >5) (n=95)	7 (7,4)
OSAS (MOAHI >1) (n=96)	17 (17,7)

	Mittelwert (SD)
BMI_{SDS} (n=91)	0,40 (1,7)
Minimale O₂-Sättigung in % (n=57)	83,49 (7,8)
	Median (IQR)
Alter in Jahren	2,00 (0,0-7,0)
Gewicht in kg (n=95)	11,88 (6,7-25,7)
Länge in cm (n=92)	88,00 (63,5-120,4)
BMI in $\frac{kg}{m^2}$ (n=91)	16,60 (15,2-19,0)
Obstruktiver AHI in Ereignisse/h (n=94)	0,13 (0,0-0,6)
Zentraler AHI in Ereignisse/h (n=90)	0,57 (0,0-1,9)
Sauerstoff Entsättigungsindex ≥ 3 %/≥ 4 % (n=68)	1,65 (0,5-4,2)
Sauerstoff Entsättigungsindex < 90 % (n=57)	0,10 (0,0-0,6)
Sauerstoff Entsättigungsindex < 80 % (n=63)	0,00 (0,0-0,2)

(Abkürzungen: AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI: Body Mass Index, BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation Scores, CM: Chiari Malformation, CSAS: Central Sleep Apnea Syndrome, CAHI: Central Apnea-Hypopnea-Index, IQR: Inter-Quartil-Range, MOAHI: Mixed Obstructive Apnea-Hypopnea-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, SD: Standard Deviation)

Die graphische Darstellung aller Daten im Histogramm, sowie die Überprüfung der Daten auf Schiefe und Kurtosis zeigte, dass nur die Werte des BMI_{SDS} und der minimalen O₂ Sättigung eine Normalverteilung aufwiesen. Deshalb gaben wir bei diesen beiden Werten den Mittelwert und die SD an. Für die übrigen nominalskalierten Werte gaben wir absolute und relative Häufigkeitswerte an und für die ordinal skalierten, nicht normalverteilten Werte Median und IQR.

In die Analyse wurden 98 Patienten eingeschlossen, darunter 48 Mädchen (49 %) und 50 Jungen (51 %). Diese waren im Median 2,00 Jahre alt (IQR 0,0-7,0). Anteilsmäßig wiesen 87 (88 %) Patienten aus der gesamten untersuchten Kohorte Begleiterkrankungen auf, welche mit CM-assoziert werden. Nicht-CM-assozierte Begleiterkrankungen traten weniger häufig auf, insgesamt bei 36 (36,7 %) Patienten. Als therapeutische Maßnahme erfolgte bei 76 Patienten (77,6 %) eine Shuntanlage. 22 (22,4 %) Patienten zeigten klinische Symptome einer SBAS in Form von Schnarchen.

Der mediane BMI der Patienten lag bei $16,60 \frac{kg}{m^2}$ (IQR 15,2-19,9; n = 91). Der BMI_{SDS} wurde daraus mit einem Mittelwert von 0,40 (SD 1,7; n = 91) berechnet. Insgesamt zeigten 15 (16,5 %; n = 91) Patienten einen BMI_{SDS} größer als 1,88.

In der gesamten Studienpopulation war bei acht (8,2 %) Patienten eine CM I diagnostiziert worden, bei 60 (60,8 %) Patienten eine CM II und bei zwei (2,1 %) Patienten eine CM IV. Für 28 (28,9 %) Patienten lag keine Subtyp-Klassifizierung der Chiari Malformation vor. Da jedoch die Patientenauswahl über das Suchstichwort MMC erfolgte, kann davon ausgegangen werden, dass nach heutigen Kriterien die meisten Patienten an einer CM Typ II litten.

Tabelle 6: Übersicht über CM-assoziierte und nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen.

CM-assoziierte Begleiterkrankungen

Orthopädische Probleme	Gelenk- und Muskelkontraktur, Klumpfuß, spastische/schlaaffe Paraparese und Paraplegie, muskuläre Hypotonie, angeborene Hüft-(sub-)luxation, Hüftdysplasie, Hackenfußstellung, schwere motorische Funktionseinschränkung, Knicksenkfuß, Valgus Deformität, Spitzfuß, motorische Retardierung, Osteoporose
Syringomyelie	
Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen	Darmstörung, neurogene Blasenentleerungsstörung und Mastdarmentleerungsstörung, neurogene Reflexblase, Zuelzer-Wilson-Syndrom, Sphinkter Dysfunktion, Überlaufinkontinenz, Analtresie
Spinale Malformationen	Skoliose (mit Beinlängenverkürzung), Wirbelsäulenfehlbildung (mit fixiertem Gibbus), neurogene Skoliose
Hydrocephalus	
Entwicklungsstörungen	Kombinierte umschriebene-, motorische Entwicklungsstörung, Lernbehinderung, Intelligenzminderung, Trinkschwäche, Kognitive-, Sprach-, Entwicklungsverzögerung, psychomotorische Retardierung

Nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen

Kraniofaziale Malformationen	Kraniosynostose, Hypertrophie der Gaumenmandeln, harte und weiche Gaumenspalte, Oxycephalus, Lagophthalmus bei Exophthalmus, Lippen Kiefer Gaumenspalte, komplexe kranio-zervikale Übergangsstörung, Schädel und Gesichtsfehlbildung
Atmungsstörungen	Asthma bronchiale, Atemregulationsstörung, nicht näher bezeichnete angeborene Fehlbildung des Atmungssystems, Krankheiten der Tuba auditiva, Laryngopharyngitis, Tracheobronchomalazie, Stridor Congenitus, Laryngomalazie, rezidivierende obstruktive Bronchitiden
Hörverlust	Schalleitungsstörung, Innenohrschwerhörigkeit
Kleinwuchs	
Andere	Hufeisenniere, Doppelnieren, fokale-, benigne okzipitale-, generalisierte idiopathische-, strukturelle Epilepsie, Sinustachykardie, Ichtyosis vulgaris, Hutch-Divertikel, arterielle Hypotension, transitorische Thrombozytopenie, Anämie, Neugeborenenkrämpfe, Vorhofseptumdefekt, angeborener Katarakt, Buphtalmus, Roberts-Syndrom, partielle Balkenagenesie, distale Balkenhypoplasie, Ductus arteriosus persistens, Pulmonalklappeninsuffizienz, Hypoalbuminämie, Hydro-nephrose, Cephalgien, Myopathie, Gastrostoma, Ösophagusatresie, Reflux der Niere, vesikourethraler Reflux, Pierre-Robin-Sequenz, Lipom, septooptische Dysplasie, konnatale Hypothyreose, gastroösophagealer Reflux, Hyperinsulinismus, periphere Pulmonalstenose

(Abkürzung: CM: Chiari Malformation)

Schlafcharakteristika

Die Daten der Patienten bei Erstuntersuchung ergaben einen medianen MOAHI von 0,13 Ereignissen pro Stunde (IQR 0,0-0,6; n = 94) und einen medianen CAHI von 0,57 Ereignissen pro Stunde (IQR 0,0-1,09; n = 90). Damit lag im Median

Insgesamt wiesen 22 Patienten (22,4 %) eine SBAS vor. Die kleinere Patientenzahl mit SBAS von 22 Patienten im Vergleich zu der Summe aus sieben Patienten mit CSAS und 17 Patienten mit OSAS ist darauf zurückzuführen, dass bei zwei Patienten sowohl ein CSAS als auch ein OSAS diagnostiziert wurde.

Die verschiedenen empfohlenen Therapieoptionen zum Zeitpunkt der ersten Schlaflaboruntersuchung werden in Abbildung 5 dargestellt. Es wird deutlich, dass am häufigsten (bei je acht von 22 Patienten mit SBAS [36,4 %]), ein HNO-Konsil oder eine medikamentöse Behandlung empfohlen wurde. Dabei stellten die behandelnden Kinderärzte das HNO-Konsil meist mit der Fragestellung einer möglichen Adeno- und Tonsillotomie. Als medikamentöse Therapien erhielten die Patienten bei obstruktiven Atmungsstörungen nasale Steroide und bei zentralen Atempausen Coffein.

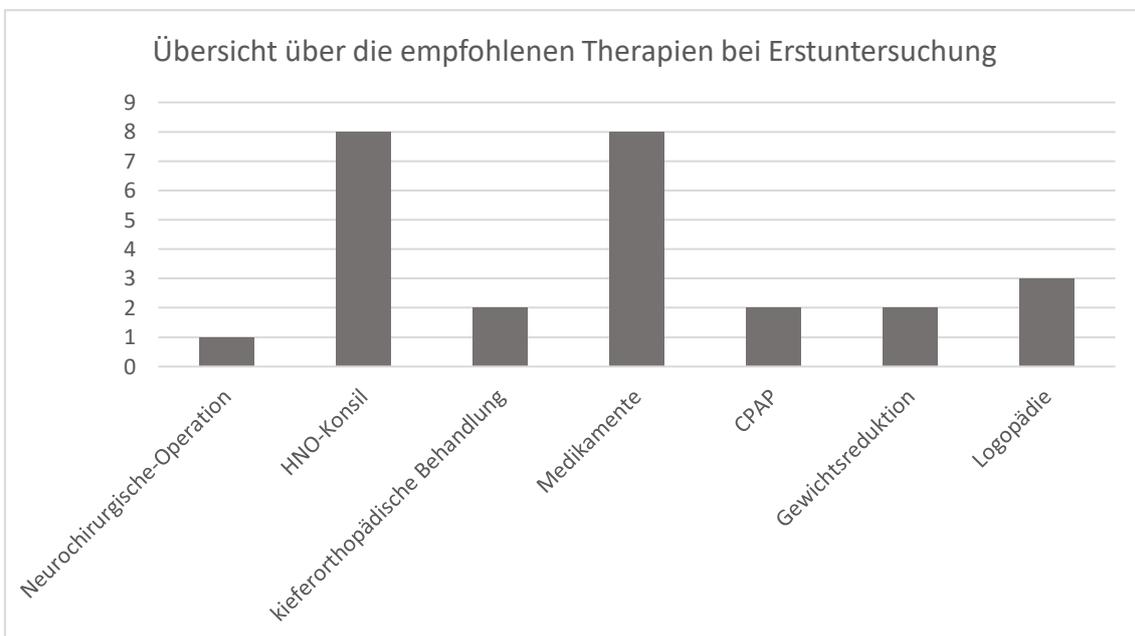


Abbildung 5: Übersicht über die empfohlenen Therapien bei Erstuntersuchung (Abkürzungen: CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, HNO: Hals-Nasen-Ohrenarzt).

Bei drei (13,6 %) Patienten sprachen sich die behandelnden Ärzte für eine logopädische Behandlung aus. Eine kieferorthopädische Behandlung in Form einer logopädischen Platte empfahlen die behandelnden Ärzte bei zwei (9,1 %) Patienten. Ebenso wurde eine CPAP-Therapie und Gewichtsreduktion bei je zwei (9,1 %) Patienten und eine neurochirurgische Operation bei einem Patienten (4,5 %) im Sinne einer Shunt Revision empfohlen.

3.2 Schlaflabor-Ergebnisse bei Erstuntersuchung: Vergleich der Patienten mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen

Um Risikofaktoren für eine SBAS bei Patienten mit CM zu evaluieren, verglichen wir im nächsten Schritt die Daten der Patienten mit SBAS mit der Gruppe der Patienten ohne SBAS bei Erstuntersuchung. Diese Ergebnisse sind in Tabelle 7 aufgeführt. Die Erstuntersuchung zeigte eine SBAS bei 22 Patienten und keine SBAS bei den übrigen 76 Patienten.

Tabelle 7: Vergleich der Schlaflabor-Ergebnisse bei Erstuntersuchung: SBAS versus keine SBAS.

	SBAS (N = 22)	Keine SBAS (N = 76)	p-Werte
	N (%)		
Weiblich	10 (45,5%)	38 (50,0%)	0,71
CM-assoziierte Begleiterkrankungen	20 (90,9%)	67 (88,2%)	1,00
Orthopädische Probleme	8 (36,4%)	26 (34,2%)	0,85
Syringomyelie	2 (9,1%)	18 (23,7%)	0,23
Blasen- und Mastdarmfunktionsstörungen	13 (59,1%)	41 (53,9%)	0,67
Spinale Malformationen	7 (31,8%)	6 (7,9%)	0,004
Hydrocephalus	16 (72,7%)	58 (76,3%)	0,73
Entwicklungsstörungen	3 (13,6%)	12 (15,8%)	1,00
Keine	2 (9,1%)	9 (11,8%)	1,00
Nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen	11 (50,0%)	25 (32,9%)	0,14
Schnarchen	12 (54,5%)	10 (13,2%)	<0,001
BMI _{SDS} ≥1,88	7 (33,3%) (n=21)	8 (11,4%) (n=70)	0,02
	Mittelwert (SD)		
BMI _{SDS}	0,60 (1,9) (n=21)	0,34 (1,5) (n=70)	0,57
Minimale O ₂ -Sättigung in %	81,29 (6,1) (n=14)	84,21 (8,2) (n=43)	0,23

	Median (IQR)		
Alter in Jahren	9,50 (1,8-12,0)	1,00 (0,0-5,8)	0,001
Gewicht in kg	31,75 (9,0-42,8)	10,50 (6,2-17,7) (n=73)	0,005
Länge in cm	121,75 (76,3-143,3)	76,00 (62,8-102,6) (n=70)	0,005
BMI in $\frac{kg}{m^2}$	19,50 (14,6-24,7) (n=21)	16,27 (15,4-18,4) (n=70)	0,16
Obstruktiver AHI in Ereignisse/h	2,56 (1,5-4,6) (n=21)	0,00 (0,0-0,3) (n=73)	<0,001
Zentraler AHI in Ereignisse/h	1,06 (0,4-2,4) (n=21)	0,50 (0,0-1,8) (n=69)	0,03
Sauerstoff-Entsättigungsindex ≥3 %/≥4 %	6,21 (3,5-10,2) (n=17)	0,90 (0,1-2,6) (n=50)	<0,001
Sauerstoff-Entsättigungsindex <90 %	1,31 (0,3-2,6) (n=13)	0,00 (0,0-0,2) (n=44)	<0,001

(Abkürzungen: AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI: Body Mass Index, BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation Scores, CM: Chiari Malformation, IQR: Inter-Quartil-Range, N: Gesamtzahl, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung SD: Standard Deviation)

Unter den Patienten mit und ohne SBAS war das Geschlechterverhältnis ausgeglichen. Auch die CM-assoziierten sowie nicht-CM-assoziierten Begleiterkrankungen traten in beiden Gruppen etwa gleich häufig auf. Damit zeigten diese Werte keine signifikanten Unterschiede.

Bei Betrachtung der CM-assoziierten Begleiterkrankungen zeigten sich signifikant mehr Wirbelsäulen-Malformationen in der SBAS Gruppe (31,8 %) im Vergleich zu Kindern ohne SBAS (7,8 %; p = 0,004). Auch bezüglich klinischer Symptome zeigte sich ein signifikanter Unterschied: Während in der Gruppe mit SBAS zwölf Patienten (54,5 %) schnarchten, war dies nur bei zehn Patienten (13,2 %; p<0,001) in der Gruppe ohne SBAS der Fall.

Des Weiteren waren Patienten mit SBAS deutlich häufiger adipös ($BMI_{SDS} \geq 1,88$) als Patienten ohne SBAS (33% versus 11%; $p = 0,02$). In Bezug auf den BMI und BMI_{SDS} -Mittelwert ergaben sich jedoch keine Unterschiede zwischen den beiden Gruppen.

Das Alter war ebenfalls signifikant unterschiedlich zwischen den beiden Gruppen. Hier erwies sich die Gruppe mit SBAS mit einem medianen Alter von 9,50 Jahren (IQR 1,8-12,0) als signifikant älter als die Gruppe ohne SBAS mit einem medianen Alter von nur 1,00 (IQR 0,0-5,8) Jahr. Entsprechend des signifikanten Unterschieds im Alter der Gruppen waren auch Gewicht und Länge zwischen den beiden Gruppen in der Gruppe mit SBAS signifikant größer als in der Gruppe ohne SBAS.

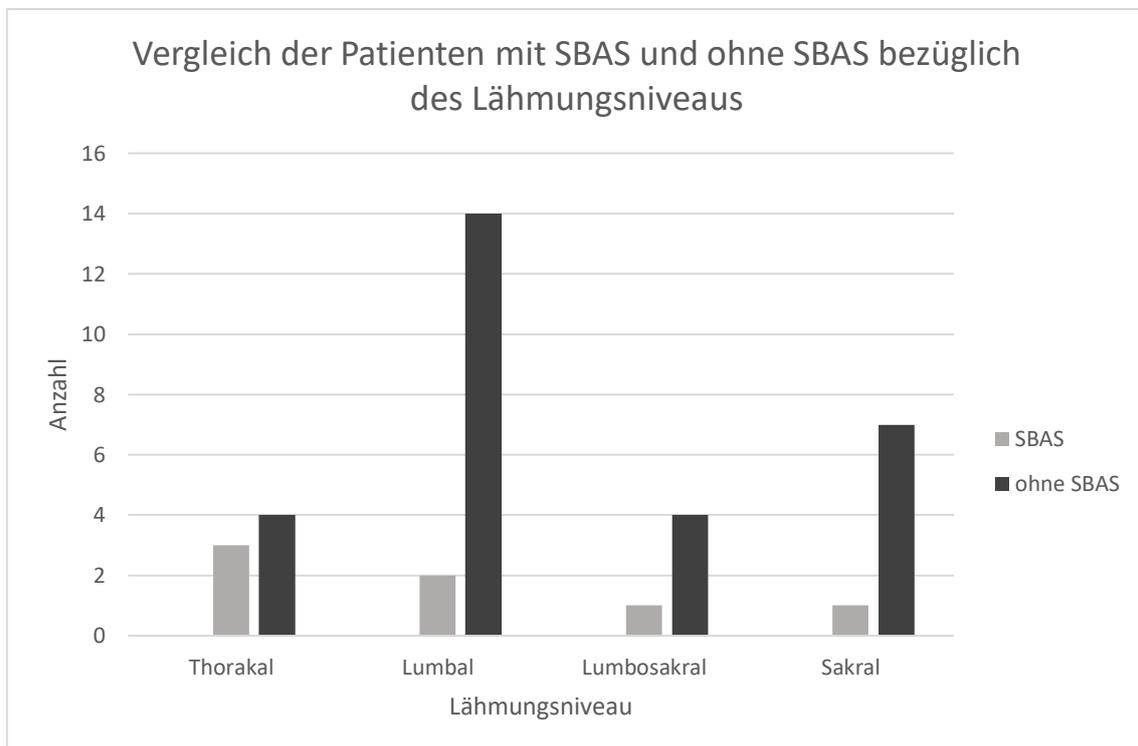


Abbildung 6: Vergleich der Patienten mit SBAS und ohne SBAS bezüglich des Lähmungsniveaus (Abkürzung: SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung).

Abbildung 6 veranschaulicht den Einfluss des Lähmungsniveaus auf die Entwicklung einer SBAS. Die Daten deuten darauf hin, dass bei einem höheren Lähmungsniveau eine stärkere Neigung besteht, eine SBAS zu entwickeln. Insgesamt wurde bei 36 Patienten das Lähmungsniveau dokumentiert, wobei sieben

Patienten thorakal, 16 Patienten lumbal, fünf Patienten lumbosakral und acht Patienten sakral betroffen waren.

Die mittlere minimale Sauerstoffsättigung unterschied sich zwischen den beiden Gruppen nicht. Es zeigte sich ein medianer MOAHI von 2,5 (IQR 1,5-4,6; n = 21) bei den Patienten mit SBAS und ein medianer MOAHI von 0,00 (IQR 0,0-0,3; n = 73) bei den Patienten ohne SBAS.

3.3 Deskriptive Analyse der longitudinalen Werte der verbesserten und verschlechterten Subgruppen

Um Gruppenunterschiede im zeitlichen Verlauf darzustellen, schloss sich an die Betrachtung der Erstuntersuchung bei allen Patienten die Analyse der Folgeuntersuchungen an. Jedoch war nur bei 72 Patienten (73,5 %), der in diese Studie eingeschlossenen Patienten eine Folgeuntersuchung dokumentiert.

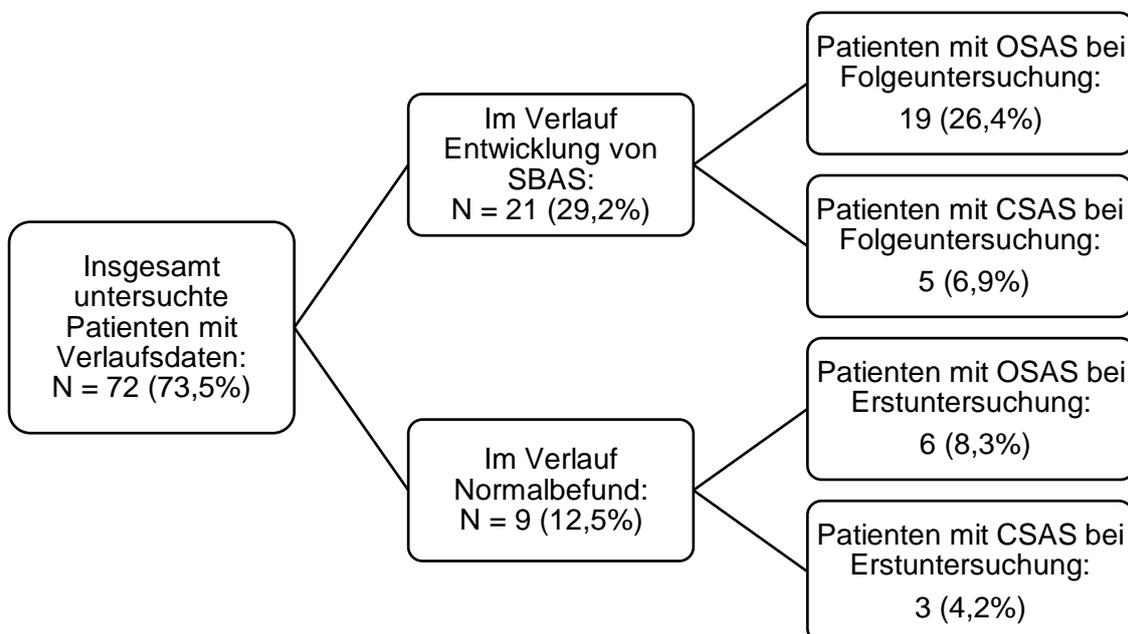


Abbildung 7: Übersicht aller Patienten mit vorhandenen Verlaufsdaten und deren Aufteilung in Patienten mit CSAS und OSAS (Abkürzungen: CSAS: Central Sleep Apnea Syndrome, OSAS: Obstructive Sleep Apnoe Syndrome, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung).

Die SBAS der verbesserten und verschlechterten Patienten lassen sich weiterhin nach OSAS versus (vs.) CSAS aufteilen. Diese Aufteilung wird in Abbildung 7 dargestellt. Von den Patienten mit Folgeuntersuchung verschlechterten sich 21

(29,2 %). Die Folgeuntersuchung ergab die Diagnose eines OSAS bei 19 Patienten (26,4 %) und die Diagnose eines CSAS bei fünf Patienten (6,9 %). Bei drei Patienten wurde sowohl ein OSAS als auch ein CSAS in einer Folgeuntersuchung festgestellt. Im Gegensatz dazu verbesserten sich die Schlaflaboruntersuchungen von neun Patienten (12,5 %), von denen ursprünglich sechs Patienten (8,3 %) ein OSAS und drei Patienten (4,2 %) ein CSAS hatten.

Die Ergebnisse der Schlaflaboruntersuchungen und der Patientencharakteristika bei Erst- und Folgeuntersuchung werden in Tabelle 8 dargestellt, wobei die Daten der verschlechterten und verbesserten Gruppe rein deskriptiv verglichen wurden und eine Zusammenfassung von CSA und OSA als SBAS erfolgte. Bei beiden Gruppen verwendeten wir als Datum der Folgeuntersuchung die letzte vorhandene Untersuchung im Beobachtungszeitraum. Die 42 stabilen Patienten mit vorhandener Folgeuntersuchung wurden in diese deskriptive Auswertung nicht mit einbezogen.

Die verschlechterte Gruppe war bei der Erstuntersuchung im Median ein Jahr alt (IQR 0,0-5,5) und bei der letzten Folgeuntersuchung fünf Jahre alt (IQR 2,0-7,5), mit einem durchschnittlichen Zeitraum zwischen den beiden Schlaflaboruntersuchungen von 32 Monaten (SD 19,4). Im Vergleich dazu war die verbesserte Gruppe mit durchschnittlich sechs Jahren (IQR 0,0-10,0) bei der Erstuntersuchung und acht Jahren (IQR 4,5-15,0) bei der letzten Folgeuntersuchung deutlich älter und hatte mit einem Zeitraum von 45 Monaten (SD 25,4) einen längeren Beobachtungszeitraum.

Das Gewicht und die Größe der Patienten entwickelte sich im Zeitverlauf in der verschlechterten und verbesserten Gruppe altersentsprechend. Sowohl die Größe als auch das Gewicht lagen damit im Median in der verbesserten Gruppe, dem höheren Alter entsprechend, höher als in der verschlechterten Gruppe. Dem Gewicht und der Größe angemessen zeigte die verschlechterte Gruppe einen BMI Abfall von 17,6 (IQR 15,8-19,6; n = 20) auf 16,8 (IQR 15,5-19,0; n = 20) im Gegensatz zu der verbesserten Gruppe, bei welcher der BMI von 16,7 (IQR 13,8-22,3) auf 22,0 (IQR 17,2-24,6; n = 8) etwas anstieg.

Tabelle 8: Mittelwerte und Mediane der anthropometrischen und polygraphischen Parameter zur Erst- und Folgeuntersuchungen von verschlechterter und verbesserter Untergruppe (für OSAS und CSAS).

	Verschlechterte Gruppe (N = 21)		Verbesserte Gruppe (N = 9)	
	Erstunter- suchung	Folgeunter- suchung	Erstunter- suchung	Folgeunter- suchung
Mittelwert (SD)				
BMI _{SDS}	0,53 (1,4) n=20	0,62 (1,7) n=20	0,35 (2,1)	0,79 (1,9) n=7
Minimale O ₂ Sättigung in %	82,2 (9,1) n=13	78,22 (9,9) n=18	83,67 (3,7) n=6	90,25 (2,5) n=8
Zeit in Monaten zw. Erst- und Folgeun- tersuchung	32,14 (19,4)		45,22 (25,4)	
Median (IQR)				
Alter in Jahren	1,0 (0,0-5,5)	5,00 (2,0-7,5)	6,0 (0,0-10,0)	8,0 (4,5-15,0)
Gewicht in kg	10,95 (6,1-7,0) n=20	16,40 (12,5-25,8)	30,00 (5,2-33,6)	41,00 (14,2-53,4) n=7
Länge in cm	82,50 (61,3-97,9) n=20	101,00 (85,5-126,8) n=20	112,00 (53,8-135,5)	131,00 (99,0-159,0) n=7
BMI in $\frac{kg}{m^2}$	17,6 (15,8-19,6) n=20	16,75 (15,5-19,0) n=20	16,70 (13,8-22,3)	22,0 (17,2-24,6) n=8
Obstruktiver AHI in Ereignisse/h	0,07 (0,0-0,3) n=20	2,20 (1,7-4,0)	2,20 (1,5-3,3)	0,20 (0,1-0,9)
Zentraler AHI in Ereignisse/h	0,52 (0,0-1,6) n=19	1,75 (1,1-4,8) n=20	1,90 (0,7-20,8)	0,20 (0,0-0,9)
Sauerstoff- Entsättigungsindex ≥3 %/≥4 %	0,93 (0,1-2,5) n=16	8,70 (4,4- 13,7) n=19	5,30 (3,0- 17,9) n=7	1,60 (0,3-2,1) n=8
Sauerstoff- Entsättigungsindex <90 %	0,11 (0,0-0,3) n=12	0,85 (0,3-4,6) n=20	0,80 (0,1-6,2) n=6	0,00 (0,0-0,1) n=8

(Abkürzungen: AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI: Body Mass Index, BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation Scores, CSAS: Central Sleep Apnea Syndrome, IQR: Inter-Quartil-Range, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, SD: Standard Deviation)

Der BMI_{SDS} zeigte einen anderen Trend. In der verschlechterten Gruppe stieg er von 0,53 (SD 1,4; n = 20) auf 0,62 (SD 1,7; n = 20) leicht an, ebenso wurde in der verbesserten Gruppe ein leichter Anstieg von 0,35 (SD 2,1) auf 0,79 (SD 1,9; n = 7) beobachtet.

Die Schlafcharakteristika minimale O₂-Sättigung, MOAHI, CAHI, Sauerstoff-Entsättigungsindex $\geq 3 \%$ / $\geq 4 \%$, sowie Sauerstoff Entsättigungsindex $< 90 \%$ verbesserten und verschlechterten sich im Beobachtungszeitraum entsprechend der Gruppenzugehörigkeit.

3.4 Vergleich der im Verlauf verschlechterten, verbesserten und stabilen Gruppe bei Erstuntersuchung

Wir verglichen anschließend die Populations- und Schlafcharakteristika der verschlechterten, verbesserten und stabilen Gruppen zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung, um mögliche Risikofaktoren für den späteren Verlauf zu ermitteln. Diese Daten sind in Tabelle 9 dargestellt.

Tabelle 9: Gruppenvergleich der Patientencharakteristika zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung

	Im Verlauf verschlechterte Gruppe (N = 21)	Im Verlauf verbesserte Gruppe (N = 9)	Stabile Gruppe (N = 35)	p-Wert
	N (%)			
Weiblich	9 (42,9%)	5 (55,4%)	19 (54,3%)	0,74
CM-assoziierte Begleiterkrankungen	18 (85,7%)	8 (88,9%)	35 (100%)	0,05
Nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen	6 (28,6%)	4 (44,4%)	11 (31,4%)	0,66
Schnarchen	1 (4,8%)	5 (55,6%)	4 (11,4%)	0,004
BMI _{SDS} $\geq 1,88$	3 (15,0%) (n=20)	3 (33,3%)	3 (8,6%) (n=31)	0,16
	Mittelwert (SD)			
BMI _{SDS}	0,54 (1,4) (n=20)	0,35 (2,1)	0,35 (1,3) (n=31)	0,80
Minimale O ₂ Sättigung in %	82,23 (9,2) (n=13)	83,67 (3,7) (n=6)	84,42 (6,9) (n=19)	0,72

	Median (IQR)			
Alter in Jahren	1,00 (0,0-5,5)	6,00 (0,0-10,0)	1,00 (0,0-4,0)	0,28
Gewicht in kg	10,95 (6,1-17,0) n=20	30,00 (5,2-33,6)	9,32 (6,2-15,3) n=34	0,51
Länge in cm	82,50 (61,3-97,8) n=20	112,00 (53,8-135,5)	74,00 (62,0-102,5) n=31	0,64
BMI in $\frac{kg}{m^2}$	16,75 (15,5-19,0) n=20	16,70 (13,8- 22,3)	16,13 (15,5-18,4) n=31	0,86
Obstruktiver AHI in Ereignisse/h	0,07 (0,0-0,3) n=20	2,20 (1,5-3,3)	0,00 (0,0-0,2) n=33	<0,001
Zentraler AHI in Ereignisse/h	0,52 (0,0-1,6) n=19	1,90 (0,7-20,8)	0,26 (0,0-1,2) n=30	0,06
Sauerstoff- Entsättigungsindex $\geq 3 \%$ / $\geq 4 \%$	0,93 (0,1-2,5) n=16	5,30 (3,0-17,9) n=7	0,80 (0,0-3,0) n=23	0,007
Sauerstoff- Entsättigungsindex <90 %	0,00 (0,0-0,4) n=12	0,80 (0,1-6,2) n=6	0,00 (0,0-0,1) n=21	0,04

(Abkürzungen: AHI: Apnoe-Hypopnoe-Index, BMI: Body Mass Index, BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation Scores, CM: Chiari Malformation, IQR: Inter-Quartil-Range, N: Gesamtzahl, SD: Standard Deviation).

Die Analyse der Daten der normalskalierten Gruppen erfolgte aufgrund der kleinen Subgruppengrößen mit Hilfe des Fisher-Exakt-Tests. Die normalverteilten, ordinalskalierten Variablen wurden mit Hilfe des ANOVA-Tests und die nicht-normalverteilten Variablen mit dem Kruskal-Wallis-Test untersucht. Normalverteilt waren nur der BMI_{SDS} und die minimale O₂ Sättigung.

Bezüglich der anthropometrischen Variablen Geschlecht, BMI, BMI_{SDS}, Gewicht und Länge zeigten die drei Gruppen im Vergleich untereinander keine signifikanten Unterschiede. Die Schlafcharakteristika MOAHI, Sauerstoff Entsättigungsindex $\geq 3 \%$ / $\geq 4 \%$ und <90 % zeigten erwartungsgemäß bei Erstuntersuchung in der im Verlauf verbesserten Gruppe signifikant höhere Werte im Vergleich zur

verschlechterten und stabilen Gruppe auf. Für den CAHI ergab sich im Gruppenvergleich kein Unterschied.

Alle drei Gruppen unterschieden sich nicht im Bezug auf die Begleiterkrankungen (CM und nicht-CM-assoziiert). Schnarchen als klinisches Symptom trat interessanterweise bei Patienten, die sich im Verlauf verbessert hatten, bei der Erstuntersuchung signifikant ($p = 0,004$) häufiger auf mit 55,6 % im Vergleich zu 4,8 % bei der verschlechterten Gruppe und 11,4 % in der stabilen Gruppe. Die minimale O_2 -Sättigung ergab in allen Gruppen ähnliche Werte mit 82,2 % (SD 9,2; $n = 13$) in der verschlechterten Gruppe, 83,7 % (SD 3,7; $n = 6$) in der verbesserten Gruppe und 84,4 % (SD 6,9; $n = 19$) in der stabilen Gruppe.

3.5 Simple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als Vorhersagewerte für ein obstruktives- und/oder zentrales Schlafapnoesyndrom

Um nun die Relevanz der möglichen Risikofaktoren und prädiktiven Werte herauszuarbeiten, wurde eine simple logistische Regression der folgenden demographischen und klinischen Parameter durchgeführt: Alter, BMI_{SDS} , Geschlecht, CM-assoziierte Begleiterkrankungen, nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen und Schnarchen als klinisches Symptom. Dies wird in Tabelle 10 dargestellt.

Es stellten sich ein höheres Alter mit einer Odds-Ratio von 1,2, ein höherer BMI_{SDS} -Wert mit einer Odds-Ratio von 1,1 und Schnarchen mit einer Odds-Ratio von 7,9 als signifikante prädiktive Faktoren für eine SBAS bei Patienten mit CM bei Erstuntersuchung heraus.

Hierbei hatten schnarchende Patienten mit einer Odds-Ratio von fast acht das höchste Risiko für SBAS. Zweitwichtigster Risikofaktor war das Vorliegen einer Adipositas. Das Risiko an einer SBAS zu erkranken stieg pro Lebensjahr mit der OR von 1,2 (CI 1,06-1,27). Damit stieg die Chance eine SBAS vorzuweisen pro Lebensjahr um 16 % an.

Tabelle 10: Simple Logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter der gesamten Patientenkohorte als Vorhersagefaktoren für ein OSAS und/oder CSAS.

	Coeff	SE	Wald	OR	95 % CI	p-Wert	Differenz für OR
Alter	0,15	0,05	9,87	1,16	1,06-1,27	0,002	1 Jahr
0-6	-2,05	0,53	14,77	0,13	0,05-0,37	<0,001	0-6 vs. 7-18
7-18	2,05	0,53	14,77	7,73	2,73-22,03	<0,001	7-18 vs. 0-6
BMI _{SDS}	0,11	0,16	0,44	1,11	0,81-1,53	0,51	1 SD
Übergewicht (1,28-1,88)	-0,68	0,81	0,70	0,51	0,10-2,48	0,40	Übergewicht vs. k. Übergewicht
Adipös (≥1,88)	1,36	0,60	5,16	3,88	1,21-12,47	0,02	Adipös vs. nicht Adipös
Geschlecht	-0,18	0,49	0,14	0,83	0,32-2,16	0,71	m vs. w
Assoziierte Begleiterk.	0,30	0,82	0,13	1,34	0,27-6,73	0,72	Begleiterk. vs. k. Begleiterk.
Nicht-CM-as- soziierte Begleiterk.	0,71	0,49	2,11	2,04	0,78-5,34	0,15	Begleiterk. vs. k. Begleiterk.
Schnarchen	2,07	0,55	14,35	7,92	2,71-23,11	<0,001	Schnarchen vs. k. Schnarchen

(Abkürzungen: BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation, Begleiterk.: Begleiterkrankungen, CI: Konfidenzintervall, CM: Chiari Malformation, Coeff: Coefficient, k.: keine, OR: Odds Ratio, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, vs: versus, Wald: Wald Test).

Bei genauerer Betrachtung des Alters zeigte sich, dass das Risiko eine SBAS zu entwickeln im Zeitraum von null bis sechs Jahren mit einer OR von 0,13 signifikant geringer war als im Zeitraum zwischen sieben und 18 Jahren. In dem Zeitraum von 7 bis 18 Jahren war das Risiko an einer SBAS zu erkranken somit um den Faktor der OR von 7,7 höher als bei jüngeren Kindern. Dieser Einfluss des Alters auf das Auftreten einer SBAS wird in Abbildung 8 graphisch dargestellt. Hier wird deutlich, dass bei älteren Kindern eine SBAS häufiger auftrat als bei jüngeren Kindern.

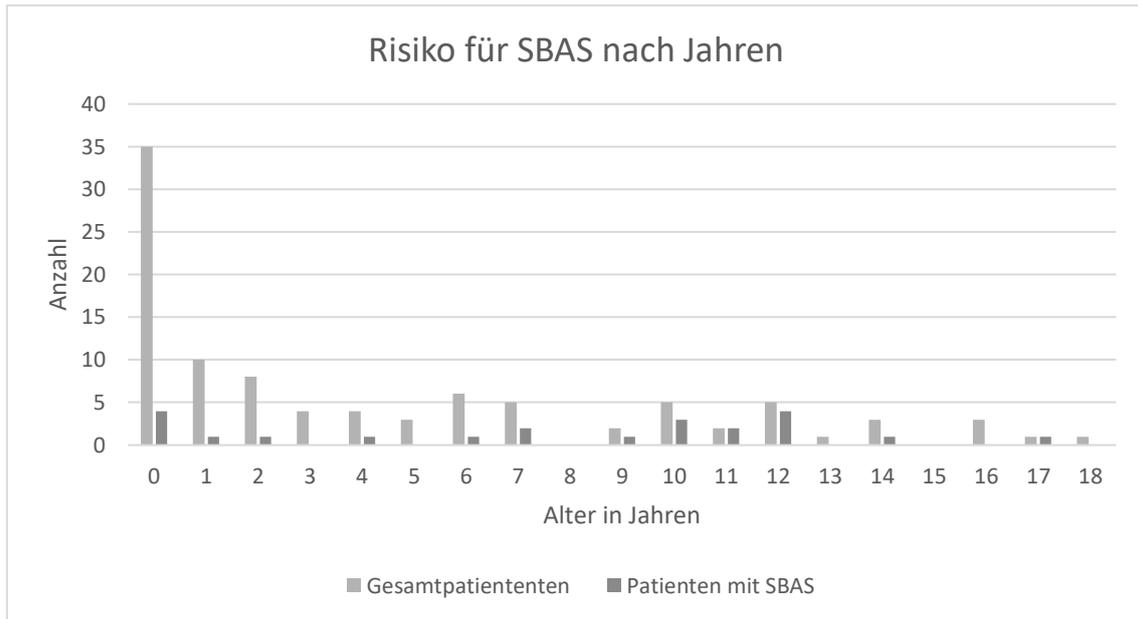


Abbildung 8: SBAS bei Patienten mit CM stratifiziert nach Alter (Abkürzungen: CM: Chiari Malformation, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung).

Die möglichen Risikofaktoren und prädiktiven Werte für Patienten zwischen null und sechs Jahren wurden zusätzlich separat analysiert. Diese Patienten erhielten eine routinemäßige Schlaflaboruntersuchung im Gegensatz zu den älteren Kindern, welche nur bei Symptomen untersucht wurden. So führten wir auch hier eine simple logistische Regression der folgenden Parameter durch: Alter, BMI_{SDS}, Geschlecht, CM-assoziierte Begleiterkrankungen, nicht-CM-assoziierte Begleiterkrankungen und Schnarchen als klinisches Symptom. Diese Ergebnisse werden in Tabelle 11 dargestellt.

Schnarchen stellte sich bei Patienten zwischen null und sechs Jahren mit einer Odds-Ratio von 13,1 als einziger prädiktiver Faktor für das Vorliegen einer SBAS heraus. Das Alter und eine Adipositas zeigten sich in diesem Altersbereich nicht als relevante Risikofaktoren.

Tabelle 11: Simple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als Vorhersagefaktoren für ein OSAS und/oder CSAS bei Patienten zwischen 0 und 6 Jahren.

	Coeff	SE	Wald	OR	95 % CI	p-Wert	Differenz für OR
Alter	0,04	0,18	0,04	1,04	0,72-1,49	0,85	1 Jahr
Adipositas (BMI _{SDS} ≥1,88)	1,24	0,94	1,75	3,47	0,55-21,93	0,19	Adipös vs. nicht Adipös
Geschlecht	-1,10	0,86	1,65	0,33	0,06-1,78	0,20	w. vs. m.
CM-as- soziierte Begleiterk.	0,17	1,13	0,02	1,19	0,13-20,85	0,88	Begleiterk. vs. k. Begleiterk.
Nicht-CM-as- soziierte Begleiterk.	0,74	0,76	0,96	2,10	0,48-9,27	0,33	Begleiterk. vs. k. Begleiterk.
Schnarchen	2,57	0,83	9,53	13,10	2,56-67,05	0,002	Schnarchen vs. k. Schnarchen

(Abkürzungen: BMI_{SDS}: Body Mass Index-Standard Deviation, Begleiterk.: Begleiterkrankungen, CI: Konfidenzintervall, CM: Chiari Malformation, Coeff: Coefficient, k.: keine, OR: Odds Ratio, SD: Standard Deviation, SE: Standard Error, vs: versus, Wald: Wald Test)

3.6 Multiple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter

Im letzten Schritt der statistischen Auswertung erfolgte eine multiple logistische Regression, adjustiert jeweils für die nicht-untersuchten Variablen: Schnarchen als SBAS-typisches klinisches Symptom, Alter in Jahren, Adipositas, sowie nicht-CM-assoziierten Begleiterkrankungen. Diese vier Faktoren wurden gewählt, nachdem sie sich in der vorher durchgeführten simplen logistischen Regression als signifikante Einflussfaktoren, beziehungsweise mit dem größten Trend darstellten. Die multiple logistische Regression zeigt, ob sich verschiedene Risikofaktoren gegenseitig beeinflussen, zumal sie mehrere Einflussgrößen gleichzeitig analysieren kann.

Hier erwiesen sich das Schnarchen mit einer OR von 9,1 (CI 2,68-30,65) weiterhin als bester prädiktiver Faktor einer SBAS. So hatten Patienten der multiplen logistischen Regression zufolge beim Vorliegen von Schnarchen, ein 9-fach erhöhtes relatives Risiko für SBAS im Vergleich zu den Patienten ohne

vorliegendes Schnarchen. Auch das Alter in Jahren erwies sich weiterhin als prädiktiver Faktor mit einer OR von 1,13 (CI: 1,01-1,25). Der OR entsprechend stieg das Risiko an einer SBAS zu erkranken mit jedem Lebensjahr um 13 % an. Nach Adjustierung war das Vorliegen einer Adipositas nicht mehr ein signifikanter Risikofaktor für SBAS. Ebenso waren die nicht-CM-assozierten Begleiterkrankungen ohne Signifikanz in der adjustierten Analyse. Diese Daten werden in Abbildung 9 dargestellt.

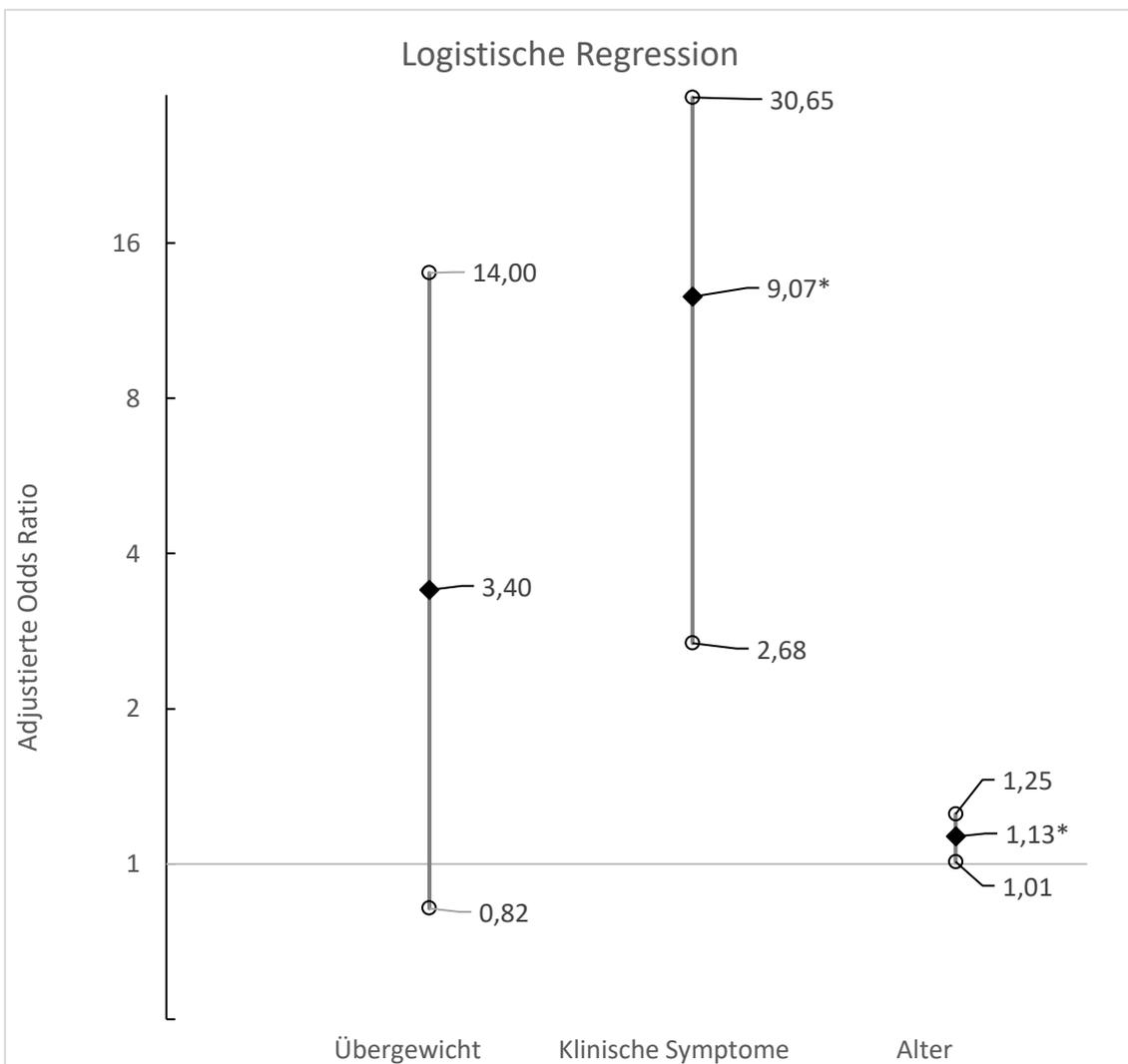


Abbildung 9: Multiple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als prädiktive Faktoren für ein OSAS und CSAS, adjustiert jeweils für die nicht-untersuchten Variablen SBAS-typische klinische Symptome, Alter in Jahren, BMI_{SDS} $\geq 1,88$ und nicht-CM-assozierten Begleiterkrankungen (Abkürzungen: BMISDS: Body Mass Index – Standard Deviation Score, CSAS: Central Sleep Apnea Syndrome, OSAS: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung) *p < 0,05.

3.7 Evaluation des Fragebogens

Um die Vorgehensweise mit CM-Patienten in Tübingen mit anderen Schlaflaboren vergleichen zu können, wurden die Ergebnisse des Fragebogens, welchen wir bei der Frühjahrstagung der AG Pädiatrie der DGSM 2019 ausgeteilt haben, in Tabelle 12 zusammengefasst. Insgesamt füllten zwölf Schlaflabore, inklusive Tübingen, den ausgeteilten Fragebogen aus und gaben ihn noch während der Tagung zurück.

Die Auswertung der Tabelle zeigte, dass in den an dem Fragebogen teilnehmenden Kliniken jährlich ca. 80 Patienten mit MMC stationär behandelt werden und ungefähr 120 Patienten jährlich eine Schlaflaboruntersuchung erhielten. Zwei der Schlaflabore behandelten keine Patienten mit CM oder MMC stationär und untersuchten auch keine dieser Patienten im Schlaflabor. Die folgenden Daten beziehen sich auf die zehn Schlaflabore, welche entweder Patienten mit CM oder MMC stationär behandelten oder eine Schlaflaboruntersuchung durchführten.

Unter den zehn Schlaflaboren wurden in acht (80 %) bei klinischen Symptomen, wie z.B. Beobachtungen von Atempausen und Schnarchen und sonst routinemäßig einmal jährlich Schlaflaboruntersuchungen durchgeführt. Des Weiteren untersuchten drei (30 %) befragte Institutionen ihre Patienten einmalig nach Diagnosesicherung. Eine weitere (10 %) Institution nahm alle sechs Monate eine Untersuchung im Schlaflabor vor. Als anderes Untersuchungsschemata gab ein Schlaflabor an, seine Patienten mit MMC alle zwei Jahre zu untersuchen und ein anderes Schlaflabor führte Untersuchungen jeweils nach Veränderungen am peritonealen Shunt durch. Zur Therapie der SBAS, also bei auffälligen Schlaflaborbefunden, gaben neun (90 %) der Schlaflabore an, eine CPAP-Therapie einzusetzen. Acht (80 %) der Schlaflabore gaben an, nasale Steroide zu versuchen oder eine operative Versorgung zu empfehlen. Sieben (70 %) der Schlaflabore führten eine Überweisung zur Kieferorthopädie durch. Als sonstige therapeutische Maßnahmen wurden eine myofunktionelle Therapie und Atemanalgetika angegeben.

Tabelle 12: Deskriptive Auswertung des Fragebogens.

	stationär behandelte Kinder mit CM/MMC p. a.	mit MMC/CM im Schlaflabor untersuchte Kinder p. a.	Untersuchungs Intervall	empfohlene Therapie
1	5-10	<5	Bei klinischer Symptomatik; einmal jährlich	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP; Myofunktionale Therapie
2	0	50	Bei klinischer Symptomatik; einmal jährlich	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP; Atemanalgetika
3	<5	<5	Bei klinischer Symptomatik; einmal jährlich, alle zwei Jahre	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP; andere Medikation
4	5-10	5-10	Bei klinischer Symptomatik; einmal halbjährlich	CPAP; OP; Coffein
5	5-10	1-10	Bei klinischer Symptomatik; einmal jährlich; nach Diagnose; Nach Shuntveränderungen	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP
6	<5	<5	Bei klinischer Symptomatik; nach Diagnose	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP
7	<5	<5	Einmalig nach Diagnose	CPAP
8	0	0		
9	5-10	<5	Bei klinischer Symptomatik; einmal jährlich	CPAP; nasale Steroide
10	0	0		
11	>10	>10	Einmal jährlich	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP
12	24	24	Bei klinischer Symptomatik, einmal jährlich	CPAP; nasale Steroide; KFO; OP; Logopädie

(Abkürzungen: CM: Chiari Malformation, CPAP: Continuous Positive Airway Pressure, KFO: Kieferorthopädie, MMC: Myelomeningocele, OP: Operation, p. a.: per ano)

Es zeigte sich damit der Trend, Patienten einerseits bei vorliegenden Symptomen und andererseits einmal jährlich routinemäßig zu untersuchen. Bei auffälligen Schlaflaboruntersuchungen stellten die teilnehmenden Schlaflabore eine individuell angepasste Therapie aus CPAP, nasalen Steroiden, Operation und Kieferorthopädie zusammen.

4 Diskussion

Die hier vorgelegte Studie umfasste ein Gesamtkollektiv von 98 Patienten im Alter von 0-18 Jahren, welche aufgrund ihrer CM routinemäßig auf eine SBAS im Kinderschlaflabor Tübingen im Zeitraum von 01.01.2008 bis 31.12.2018 untersucht worden waren. Unter diesen Patienten lag bei der Erstuntersuchung bei sieben Patienten eine zentrale Schlafapnoe und bei 17 Patienten eine obstruktive Schlafapnoe vor. Insgesamt zeigten 22 Patienten (22,4 %) eine schlafbezogene Atmungsstörung. Als wichtigste korrelierende Faktoren stellten sich höheres Alter, Schnarchen als SBAS-typisches klinisches Symptom und eine Adipositas heraus. Von 72 Patienten analysierten wir longitudinale Daten, die zeigten, dass 21 (29,2 %) Patienten im Verlauf eine SBAS entwickelten oder eine Verschlechterung der schon vorhandenen SBAS zeigten, während neun (12,5 %) nach einer ursprünglich auffälligen Schlaflaboruntersuchung eine Verbesserung ihrer SBAS aufwiesen. Die Befragung von zwölf Schlaflaboren zeigte, dass die meisten jährliche Kontrolluntersuchungen, sowie Untersuchungen bei symptomatischen Patienten als am häufigsten verwendete Indikationsparameter für eine Schlaflaboruntersuchung bei Patienten mit CM nannten. Durchschnittlich untersuchten die Schlaflabore zehn Patienten mit CM pro Jahr.

4.1 Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörung bei Patienten mit Chiari Malformation

Vorherige Studien in der Literatur fanden eine Prävalenz von SBAS bei Patienten mit CM zwischen 20 und 81 % (Alsaadi et al. 2012; Amin et al. 2015; Bendel-Stenzel et al. 2019; Botelho et al. 2003; Botelho et al. 2010; Dauvilliers et al. 2007; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2017; Gagnadoux et al. 2006; Henriques-Filho und Pratesi 2008; Losurdo et al. 2013; Patel et al. 2015; Waters et al. 1998). Die Studien sind als Übersicht in Tabelle 13 dargestellt. Die Prävalenzwerte der Vorstudien sind größtenteils höher als unser Wert von 22,4 %.

Tabelle 13: Studien zur Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit CM

	Prävalenz SBAS	Patienten-zahl	Einschlusskriterien	Patientenalter [Jahren]	CM Typ
Alsaadi et al. 2012	68%	16	Überweisung durch Neurochirurgie	MW: 4,7	CM II
Amin et al. 2015	49%	68	Baseline PSG Untersuchung	MW: 7,3	CM I
Bendel-Stenzel et al. 2019	79% (u. 1)	118	Alle neugeborenen mit MMC	Neugeborene	MMC
Botelho et al. 2003.	59%	32	Symptomatische CM Patienten	MW: 43,3	CM I
Botelho et al. 2010	68%	25	Symptomatische CM Patienten	MW: 43	CM I
Dauvilliers et al. 2007	60% (u. 18)	20 (u. 18)	Symptomatische CM Patienten	n. b.	CM I (n=40) CM II (n=6)
El-Kersh et al. 2017	62%	26	Alle Patienten mit PSG	Median: 8 (mit SBAS) 5 (ohne SBAS)	CM I
Ferré et al. 2017	50%	90	Überweisung durch Neurochirurgie	MW: 42	CM I (n=70) CM 1,5 (n=20)
Gagnadoux et al. 2006	75%	16	Überweisung durch Neurochirurgie	MW: 38,1	CM I
Henriques-Filho und Pratesi 2008	63%	103	Alle ambulanten Patienten mit CM	MW: CM I: 38 CM II: 7	CM I (n=36) CM II (n=67)
Khatwa et al. 2013	45%	22	Patienten mit bekannter CM I oder mit CM I Diagnose nach auffälliger PSG	Median: 10	CM I
Losurdo et al. 2013	24%	53	Patienten mit CM I im MRT diagnostiziert	MWI: 10,3	CM I
Patel et al. 2015	81%	52	Alle Patienten mit MMC und PSG	MW: 8,3	MMC
Waters et al. 1998	20%	83	Alle Patienten mit MMC	MW: 8,9	MMC

(Abkürzungen: CM: Chiari Malformation, MMC: Myelomeningocele, MRT: Magnetresonanztomographie, MW: Mittelwert, PSG: Polysomnographie, SBAS: Schlafbezogene Atmungsstörung, u.:unter)

Ein Erklärungsansatz ist, dass in Tübingen alle CM-Patienten bis zum sechsten Lebensjahr routinemäßig eine Untersuchung im Schlaflabor erhielten. Im Vergleich dazu schloss ein Teil der bisherigen Studien, nur Patienten mit vorheriger PSG (Amin et al. 2015; El-Kersh et al. 2017; Khatwa et al. 2013; Patel et al. 2015), nach Überweisung durch die neurochirurgische Abteilung (Alsaadi et al. 2012; Ferré et al. 2017; Gagnadoux et al. 2006) oder mit Symptomen (Botelho et al. 2003; Botelho et al. 2010; Dauvilliers et al. 2007) in ihre Studien ein. Einen weiteren Erklärungsansatz liefert die Zahl der Untersuchten. So betrachteten Alsaadi et al. nur 16 Patienten, El-Kersh et al. 26 Patienten und Gagnadoux et al. ebenfalls nur 16 Patienten. Bei kleinen Patientengruppen treten hohe Prävalenzzahlen eher auf als bei unserer Kohorte mit 98 Patienten. Auch das Alter unserer untersuchten Gruppe wich von einigen Vorstudien ab, die z.B. nur erwachsene Patienten eingeschlossen hatten (Botelho et al. 2003; Botelho et al. 2010; Ferré et al. 2017; Gagnadoux et al. 2006). Dieser Punkt ist besonders wichtig, da schon länger bekannt ist, dass in einer älteren Population eine höhere Prävalenz an SBAS vorliegen kann (Banno und Kryger 2007). Einen weiteren wichtigen Punkt stellt die Subklassifikation der CM dar. Während wir mit 60,8 % vorwiegend Patienten mit CM II in unsere Studie einbezogen, untersuchten die meisten Vorstudien nur Patienten mit CM I (Amin et al. 2015; Botelho et al. 2003; Botelho et al. 2010; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2017; Gagnadoux et al. 2006; Khatwa et al. 2013; Losurdo et al. 2013). Dauvilliers et al. beschrieben in ihrer Analyse auch sechs Patienten mit CM II, die jedoch nur 13 % der gesamten Studienpopulation darstellten. Nachdem Amin et al. und Dauvilliers et al. zufolge der Grad der Tonsillenherniation als prädiktiver Faktor für das Auftreten einer SBAS gilt, würde man in den Studien mit CM I (Amin et al. 2015; Botelho et al. 2003; Botelho et al. 2010; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2017; Gagnadoux et al. 2006; Henriques-Filho und Pratesi 2008; Khatwa et al. 2013; Losurdo et al. 2013) eher weniger SBAS erwarten als in unserer Studie. Hier sind die höheren Prävalenzwerte möglicherweise wieder auf die ausschließliche Untersuchung symptomatischer Patienten zurückzuführen. Aus den insgesamt 14 analysierten Vorstudien ergaben die Daten von Losurdo et al. mit 24 % und von Waters et al. mit 20 % Prävalenzwerte, die dem Ergebnis unserer Studie mit 22,4 %

entsprachen. Beide Studien untersuchten unserer Studie entsprechend nur pädiatrische Patienten, wobei Losurdo et al. nur Patienten mit CM I in die Studie einbezog, während Waters et al. ausschließlich Patienten mit MMC betrachtete. Bei Betrachtung der CM-Subtypen zeigten die Daten von Henriques-Filho und Pratesi eine ähnliche Zusammensetzung wie unsere Ergebnisse mit ca. 35 % der Patienten mit CM I und 65 % der Patienten mit CM II. Hier kann der, im Vergleich zu unseren Daten, erhöhte Prävalenzwert einer SBAS von 63 % durch die gemischte Studienpopulation von 67 Kindern und 36 Erwachsenen erklärt werden (Henriques-Filho und Pratesi 2008). Denn, wie bereits erläutert, haben Erwachsene mit steigendem Alter generell ein höheres Risiko an einer SBAS zu erkranken (Banno und Kryger 2007). Während die Prävalenzwerte für SBAS bei Kindern zwischen 1 und 13 % liegen (Bixler et al. 2009; Lumeng und Chervin 2008), treten diese bei ca. 9 % der erwachsenen Frauen und bei ca. 24 % der erwachsenen Männer auf (Penzel et al. 2005).

4.2 Risikofaktoren für schlafbezogene Atmungsstörungen bei Vorliegen einer Chiari-Malformation

In bisherigen Studien wurden Risikofaktoren fast ausschließlich an Patienten mit CM I betrachtet. Sie zeigten den Grad der Tonsillenherniation beziehungsweise höhere Schweregrade der CM, steigendes Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht, neurologische Symptome, CM-assoziierte Begleiterkrankungen wie Hydrocephalus und Syringomyelie, eine eingeschränkte Lungenfunktion, Veränderungen im MRT, Stimmlippenpareesen und ein Lähmungsniveau höher als L3 als mögliche Risikofaktoren (Amin et al. 2015; Botelho et al. 2003; Dauvilliers et al. 2007; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2017; Ferré et al. 2019; Khatwa et al. 2013; Losurdo et al. 2013; Waters et al. 1998). Im Folgenden sollen die wichtigsten bekannten Risikofaktoren und zusätzlich, als prädiktiver Faktor, die SBAS-typischen klinischen Symptome, diskutiert werden. Um die prädiktiven Faktoren zu evaluieren, verglichen wir zuerst die Patientengruppe mit SBAS und die Gruppe ohne SBAS. Im Anschluss führten wir eine simple und logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs durch, um die gefundenen Faktoren genauer zu eruieren. Da die Patienten zwischen null und sechs Jahren im

Gegensatz zu den älteren Kindern routinemäßig untersucht wurden, führten wir eine weitere simple logistische Regression dieser Subgruppe durch.

Im Vergleich der Gruppe mit SBAS und ohne SBAS bezüglich der schlafcharakteristischen Werte erhielten wir für den MOAHI, CAHI und die Sauerstoff Entsättigungsindices $\geq 3\%$ / $\geq 4\%$ und $< 90\%$ signifikante Unterschiede. Diese waren zu erwarten, zumal die schlafcharakteristischen Werte jene sind, nach welchen Kriterien die beiden Gruppen unterteilt wurden.

Typische klinische Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung

Als wichtigster prädiktiver Faktor für das Auftreten einer SBAS stellte sich Schnarchen heraus. Bekanntermaßen sind die SBAS-typischen klinischen Symptome ein wichtiges Zeichen für das Vorliegen von SBAS. Jedoch muss dieser prädiktive Faktor mit Vorsicht betrachtet werden, da die Dokumentation der SBAS-typischen Symptome bei den Patienten zum Teil unvollständig war. So fehlte z.B. die Angabe im Arztbrief, dass kein Schnarchen vorlag. Zudem waren viele der untersuchten Patienten noch im Säuglings- oder Kleinkindalter, so dass eine Tagesmüdigkeit noch nicht valide erfragt werden konnte. Damit wurde bei den von uns untersuchten Patienten nur das Schnarchen als wichtiges SBAS-typisches klinisches Symptom dokumentiert. Dieser Faktor stellte sich in unserer vergleichenden Analyse mit $p < 0,001$ als hoch signifikanter Faktor in der Gruppe mit SBAS gegenüber der Gruppe ohne SBAS heraus. Auf eine SBAS hindeutende weitere Befunde wie beispielsweise eine Tagesmüdigkeit, Konzentrationsprobleme, beobachtete Atempausen oder auffällige Schlafpositionen waren leider nicht dokumentiert. Zusätzlich ergab die simple und multiple logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs, sowie die simple logistische Regression in der Patientensubgruppe zwischen null und sechs Jahren Schnarchen als wichtigsten prädiktiven Faktor. Deshalb ist in Zukunft eine genauere Dokumentation der vorliegenden SBAS-typischen Symptome, insbesondere des Schnarchens, sowie eine regelmäßige Erfragung von Tagesmüdigkeit zum Beispiel mithilfe der „Pediatric Daytime Sleepiness Scale“ indiziert (Drake et al. 2003; Meyer et al. 2017). Zusätzlich kann eine Anamneseerhebung in Bezug auf die Folgen einer SBAS zielführend sein. Hier kann unter anderem auf

Verhaltensauffälligkeiten und neurokognitive Störungen eingegangen werden (Gipson et al. 2019; Goldstein et al. 2002; Mitchell 2005).

Alter und Geschlecht

Unsere statistische Analyse bestätigte das Alter als möglichen prädiktiven Faktor, eine SBAS zu entwickeln. Auch in der simplen und multiplen logistischen Regressionsanalyse zeigte sich ein höheres Alter als signifikanter Risikofaktor. Damit stimmen unsere Ergebnisse bezüglich des Alters mit jenen aus vorherigen Studien überein (Dauvilliers et al. 2007; Ferré et al. 2017; Ferré et al. 2019). Das Geschlecht erwies sich in unserer Analyse jedoch nicht als Risikofaktor. In Bezug auf das Geschlecht ist es wichtig zu differenzieren, dass Ferré et al. in beiden Studien ausschließlich Patientenkohorten über 18 Jahren und mit CM I betrachtet hatten. Hier kann das männliche Geschlecht als Risikofaktor abhängig vom Alter sein, denn erwachsene Männer haben generell ein höheres Risiko, eine SBAS zu entwickeln (Lozo et al. 2017). Krishnan et al. diskutierten, dass vor dem Beginn der Pubertät bezüglich der Schlafqualität und -dauer zwischen Jungen und Mädchen kein Unterschied besteht (Krishnan et al. 2006). Außerdem wurde in anderen Studien gezeigt, dass SBAS bei Jungen und Mädchen präpubertär ähnlich häufig auftreten (Brockmann et al. 2017; Messner und Pelayo 2000), während Brockmann et al. zu dem Schluss kam, dass postpubertär SBAS bei Jungen häufiger auftreten als bei Mädchen. Dies entspricht unserer überwiegend präpubertären Kohorte, die noch keinen Geschlechts-Unterschied bezüglich ihrer SBAS aufwies.

Der wohl wichtigste Grund für die höhere Prävalenz an SBAS bei älteren Kindern zwischen 7-18 Jahren im Vergleich zur Gruppe zwischen 0-6 Jahren in unserer Kohorte ist sicherlich, dass Kinder ab dem Alter von sieben Jahren nur noch mit auffälliger Anamnese untersucht wurden und nicht mehr routinemäßig wie im Alter von 0-6 Jahren. So entsteht hier ein Bias im Bezug auf die Häufigkeit einer SBAS bei älteren Kindern.

Einen weiteren Erklärungsansatz für das Alter als wichtigen Risikofaktor bietet die beginnende Pubertät mit ca. elf Jahren, welche wir in unserer älteren Gruppe einschlossen. Mit dem Beginn der Pubertät verändern sich neben dem

Hormonhaushalt auch Umgebung und Psyche der Kinder, welche beide einen Einfluss auf den Schlaf haben (Krishnan et al. 2006). Damit ließe sich zum Teil das signifikant höhere Risiko für ältere Kinder gegenüber jüngeren Kindern unter sechs Jahren mit $p < 0,001$ erklären. Andererseits zeigten Shellhaas et al., die SBAS bei neugeborenen Kindern mit MMC analysierten, signifikant höhere Werte für SBAS bereits bei Neugeborenen mit MMC im Vergleich zur Kontrollgruppe mit einem Apnoe Hypopnoe Index (AHI) von 34,2 vs. 19,3 (Shellhaas et al. 2018). Dabei ist zu beachten ist, dass bei gesunden Neugeborenen der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) im Mittel bei ca. 14 liegt (Daftary et al. 2019). Dies deutet darauf hin, dass auch Neugeborene mit MMC ein erhöhtes Risiko für eine SBAS aufweisen und damit frühestmöglich hierauf untersucht werden sollten. Auch unsere Daten lieferten Ergebnisse in diese Richtung. So trat eine CSA bei der Erstuntersuchung zum größten Teil bei Patienten im ersten Lebensjahr auf, während wir eine OSA vor allem bei älteren Kindern nachweisen konnten. Auch bei gesunden Neugeborenen treten, unseren Ergebnissen entsprechend, im ersten Lebensjahr zentrale Apnoen häufiger als obstruktive Apnoen auf (MacLean et al. 2015).

Adipositas

Unseren Daten zufolge schien auch eine Adipositas ein Risikofaktor für SBAS zu sein. Jedoch erwies sich dieser nur in der vergleichenden Statistik und ebenso in der simplen logistischen Regression als signifikant. Damit gehen unsere Ergebnisse in die gleiche Richtung wie die der Studie von Ferré et al., welche eine Assoziation zwischen Übergewicht und SBAS herausfand. Das höhere Risiko für adipöse Patienten wird durch die engeren Atemwege aufgrund von fettigen Infiltraten, sowie die höhere pharyngeale Kollapsneigung und der geringeren Residualkapazität erklärt (Grime und Tan 2015). In der logistischen Regression erwies sich eine Adipositas nicht mehr als signifikant prädiktiver Faktor. Dies kann möglicherweise durch den Alterseinfluß erklärt werden. Eine Adipositas tritt bei älteren Kindern generell häufiger auf und fällt damit unter Berücksichtigung des Alters als möglicher prädiktiver Faktor aus der Analyse heraus (Ogden et al. 2018). Da eine Adipositas aber auch unabhängig von der CM einen Risikofaktor für das

Auftreten einer SBAS darstellt, sollten Patienten mit Übergewicht und CM trotzdem regelmäßig auf eine SBAS hin untersucht werden (Canapari et al. 2011).

Lähmungsniveau

Wie Waters et al. zeigte auch unsere deskriptive Analyse ein möglicherweise höheres Risiko einer SBAS bei Patienten mit einem Lähmungsniveau im thorakalen Bereich (Waters et al. 1998). Dies kann embryologisch durch die Reihenfolge des Neuralrohrschlusses von thorakal nach lumbal erklärt werden. Bei höherer Läsion könnte man davon ausgehen, dass die Schädigung früher auftrat und damit auch schwerwiegendere Folgen hat (Waters et al. 1998). Jedoch ist die Embryologie der CM sehr komplex und dies damit nur eine mögliche Erklärung. Da unsere Daten bezüglich des Lähmungsniveaus nicht vollständig waren, konnten wir hier keine statistische Analyse durchführen. Deshalb wäre hier eine genauere Analyse des Lähmungsniveaus als Risikofaktor in einer weiteren Studie sehr interessant.

Subtyp der Chiari-Malformation

Aufgrund der geringen Patientenzahlen haben wir in unseren Analysen die Patienten nicht in die Subtypen unterteilt und konnten damit das höhere Risiko bei Patienten mit CM II oder stärkerer Tonsillenherniation nicht bestätigen. Jedoch zeigten unsere Ergebnisse mit 22,4 % trotzdem eine vergleichsweise geringe Prävalenz an Patienten mit SBAS. Insbesondere in Bezug auf die Patientenkohorte, welche mit dem Stichwort MMC ausgewählt wurde, kann davon ausgegangen werden, dass ein Großteil der Patienten mit unbekannter CM-Subklassifikation eher an einer CM II leidet. Die trotz der schwerwiegenden Subklassifikation niedrigere Prävalenz kann jedoch auf die Vorgehensweise in Tübingen zurückzuführen sein. Bis zum sechsten Lebensjahr werden alle CM Patienten im jährlichen Abstand routinemäßig untersucht. Interessant wäre hier sicherlich eine prospektive Studie mit genauer MRT-Klassifikation des CM-Subtypus.

Chiari-Malformation-assoziierte Begleiterkrankungen

Im Gegensatz zu den meisten vorherigen Studien, außer Dauvilliers et al. und Waters et al., betrachteten wir vorwiegend Patienten mit CM II (Dauvilliers et al. 2007; Waters et al. 1998). Die CM II ist im Gegensatz zur CM I häufiger mit einem Hydrocephalus und einer Syringomyelie als Begleiterkrankung assoziiert (Alexandrou et al. 2018; Chiapparini et al. 2011; Vandertop et al. 1992). Bei Patienten mit MMC liegt bei ca. 85 % ein Hydrocephalus vor, während bei Patienten mit CM II in bis zu 100 % ein Hydrocephalus diagnostiziert wurde (Protzenko et al. 2019; Talamonti und Zella 2011). Ähnliche Werte legten die Studie von Talamonti und Zella dar, welche für die CM I eine fast hundertprozentige Assoziation mit einer Syringomyelie dokumentierte. Im Gegensatz dazu gab es andere Studien, die zeigten, dass bei ca. 3 % der CM I Patienten ein Hydrocephalus und bei 25 bis 50 % der Patienten eine Syringomyelie vorlag (Langridge et al. 2017; Sadler et al. 2020). Diese Faktoren erwiesen sich in unserer Studie nicht als signifikante Risikofaktoren, da insbesondere ein Hydrocephalus bei 75 % der Patienten vorlag. Die Syringomyelie konnten wir nur bei 20 % der Patienten als diagnostizierte Erkrankung vorfinden. Dies mag darauf zurückzuführen sein, dass die Aufarbeitung der Daten retrospektiv aus Arztbriefen erfolgte und möglicherweise nicht alle Begleiterkrankungen vollständig kodiert waren. Bei der Analyse der Subkategorien der CM-assoziierten Begleiterkrankungen zeigte sich ein signifikant häufigeres Auftreten von spinalen Malformationen in der Gruppe der Patienten mit SBAS im Vergleich zur Gruppe ohne SBAS. Darunter wurden neben weiteren Wirbelsäulenfehlbildungen insbesondere Skoliosen kategorisiert. Dies entspricht der Studie von Li et al., die bei Patienten mit Skoliose eine erhöhte Inzidenz an Apnoen und Hypopnoen feststellten (Li et al. 2018).

Veränderungen in der Magnetresonanztomographie

Die MRT-Daten bezüglich der Ausdünnung des Subarachnoidalraums am Foramen Magnum, der Verdichtung der Hirnstammmasse und der größeren Clivuslänge als potenzielle Risikofaktoren konnten wir in unserer Arbeit nicht untersuchen, da nicht bei allen Patienten die MRT-Daten entsprechend bewertet wurden (Dhamija et al. 2013; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2019; Khatwa et al. 2013).

So konnten wir weder die Chiari-Subklassifikation noch den Grad der Tonsillenherniation genauer bestimmen. Sicherlich ist hier eine genauere Aufarbeitung im Rahmen einer prospektiven Studie interessant, da insbesondere neuere Studien einen Hinweis auf die hohe Relevanz der bildgebenden Daten ergeben.

Minimale Sauerstoffsättigung

Die minimale O₂-Sättigung in Prozent zeigte in beiden Gruppen, mit und ohne SBAS, vergleichbare Werte. Dies wirft die Frage auf, ob die minimale O₂-Sättigung überhaupt einen relevanten Wert in der Diagnostik darstellt. Auch Burke et al. legten schon die Problematik der Pulsoxymetrie in einmaligen Schlafuntersuchungen dar. So könnte hier eine Variation der Werte über mehrere Nächte vorliegen (Burke et al. 2016). Damit wäre eine Untersuchung der Patienten in aufeinanderfolgenden Nächten notwendig, um diese Problematik zu umgehen (Le Bon et al. 2000). Des Weiteren zeigten andere Vorstudien, dass vereinzelte Sättigungsabfälle auf unter 90 % auch bei gesunden Neugeborenen als normal zu werten sind (Daftary et al. 2019; Poets et al. 1996). Somit ist eine minimale Sauerstoffsättigung von 84 % und 81 % in unseren beiden Gruppen mit und ohne SBAS durchaus plausibel. Vor allem unter der Berücksichtigung, dass bei unseren SBAS-Patienten mit einem medianen MOAHI von 2,5 Ereignissen/h und CAHI von 1,06 Ereignissen/h in der Regel nur eine leichte SBAS vorlag. Eine leichte OSA ist bei Kindern als MOAHI <5/h definiert (Marcus et al. 2012).

4.3 Longitudinale Daten

Bis zum heutigen Stand untersuchten wir als erste Studie retrospektiv longitudinale Schlaflaboruntersuchungen bei Patienten mit CM, unabhängig von Operationen oder anderen interventionellen Eingriffen.

Von den zunächst unauffälligen Patienten entwickelten 26,4 % im Verlauf ein OSAS. Damit bestätigt sich die oben gezeigte Annahme, dass ein CSAS vor allem bei jüngeren Patienten auftreten kann und ein OSAS vor allem bei älteren Patienten und damit erst im Verlauf auftritt. Eine Inzidenz von 29,5 % und eine Remissionsrate von 12,5 % in unserem Patientenkollektiv mit CM steht hier einer Inzidenzrate von 3,9 % und einer Remissionsrate von 4,3 % für ein OSAS bei

gesunden Jugendlichen im Verlauf von zehn Jahren gegenüber (Spilsbury et al. 2015). Dies zeigt, dass eine gewisse Remission der SBAS bei Kindern und Jugendlichen zu erwarten ist.

Die minimale O₂-Sättigung zeigte in allen drei Subgruppen ähnliche Werte, wie schon im Vergleich der Gruppen mit und ohne SBAS. Damit ist dieser Wert in unserer Kohorte weiterhin differenziert zu betrachten, da die Gruppen sich hier nicht zu unterscheiden scheinen.

Als einziger signifikant unterschiedlicher Faktor erwies sich in der longitudinalen Untersuchung das SBAS-typische klinische Symptom Schnarchen. Dies verstärkt unsere Ergebnisse aus der simplen und multiplen logistischen Regression. Dementsprechend sollte insbesondere Schnarchen als SBAS-typisches Symptom als wichtigster prädiktiver Faktor verwendet werden, auch schon im Kindesalter und ganz besonders in Bezug auf Verlaufsuntersuchungen.

Auf den ersten Blick zeigte sich ein Unterschied zwischen der verbesserten und verschlechterten Gruppe in Bezug auf den BMI. So stieg im Verlauf der BMI in der verbesserten Gruppe an, während der Wert in der verschlechterten Gruppe abfiel. Der BMI_{SDS} stieg jedoch in beiden Gruppen an. Die unterschiedliche Tendenz zwischen BMI und BMI_{SDS} ließ sich darauf zurückführen, dass der BMI_{SDS} altersentsprechend genormt ist und damit für die pädiatrische Kohorte verlässlichere Werte angibt. Für beide Gruppen lagen die beiden Werte im Normbereich. Des Weiteren wiesen Patienten bezüglich ihres BMI_{SDS} in allen Vergleichsgruppen einen Anstieg der Werte auf. Der BMI_{SDS} zeigte sich damit in der longitudinalen Untersuchung nicht als signifikanter prädiktiver Faktor. Damit wird das Ergebnis unserer multiplen logistischen Regression bestätigt, welches den BMI_{SDS} bei simultaner Analyse von Alter und Schnarchen als nicht signifikanten prädiktiven Faktor klassifizierte.

4.4 Patientenmanagement deutschlandweit

Bis heute gibt es deutschlandweit keine einheitlichen Leitlinien zum Management von CM-Patienten. Unseren Fragebogen füllten insgesamt zwölf Schlaflabore aus, darunter auch das hiesige. Die Schlaflabore gaben an, dass jährlich die

Untersuchung von schätzungsweise insgesamt 120 Patienten in der Summe erfolgt. Der DGSM zufolge gab es im Jahr 2011 24 (Kerbl et al. 2012) und im Jahr 2016 31 (Schlarb und Paditz 2016) akkreditierte Kinderschlaflabore in Deutschland. In einer Hochrechnung aus den zwölf im Fragebogen erfassten Schlaflaboren ergibt sich eine jährliche Zahl von 310 in akkreditierten Kinderschlaflaboren untersuchten Kindern mit CM oder MMC, basierend auf der Annahme, dass es dem Jahr 2016 entsprechen in Deutschland ca. 31 akkreditierte Kinderschlaflabore gab. Bei einer Prävalenz von 1:1 000 für eine CM in Deutschland (Yates et al. 2018) und 13 000 000 in Deutschland lebenden Kindern (Statistisches Bundesamt (Destatis) 2018), ergeben sich 13 000 Patienten mit CM unter 18 Jahren in Deutschland. Diese Zahlen zeigen, dass nur ungefähr 3 % der Kinder mit CM regelmäßig in einem akkreditiertem Kinderschlaflabor untersucht werden. Natürlich muss man hierbei bedenken, dass viele Patienten in von der DGSM nicht-akkreditierten Kinderschlaflaboren, sowie in HNO- oder allgemeinen Zentren und nicht unbedingt in speziell für Kinder akkreditierten Schlaflaboren untersucht werden. Jedoch ist diese Zahl trotz alledem, insbesondere in Bezug auf die schwerwiegenden Folgen einer SBAS sehr gering.

Eine Datenerhebung von Kirk et al. aus Kanada untersuchte in ähnlicher Weise mit Hilfe von Fragebögen die Anzahl der Patienten mit SBAS in verschiedenen Kliniken. Die ausgefüllten Fragebögen repräsentierten insgesamt 13 349 Patienten mit MMC oder Spina bifida. Das Alter der Patienten wurde nicht angegeben. Davon erhielten 996 Patienten eine Schlaflaboruntersuchung und bei 418 Patienten wurde eine SBAS diagnostiziert. Diese Werte zeigen, dass im Jahr 1999 in Kanada eine Testung von nur rund 7 % der Patienten auf eine SBAS erfolgte und davon jedoch 41 % eine SBAS vorwiesen (Kirk et al. 1999). Dies deutet darauf hin, dass nicht nur in Deutschland die Patienten mit CM zu selten im Schlaflabor untersucht werden. Außerdem liegen die Daten aus Kanada auf einem ähnlichen Niveau wie unsere Daten, was einen Hinweis auf die Repräsentativität unserer Analyse gibt.

4.5 Studienlimitationen und Ausblick

Unsere Studie zeigt dennoch einige Limitationen. Die wohl wichtigste ist die retrospektive Aufarbeitung der Daten. So konnten nicht alle relevanten Daten in den analysierten Datenbanken akquiriert werden. Über den Beobachtungszeitraum wechselte mehrfach das Personal im Kinderschlaflabor, so dass die Dokumentation etwas abweichend durchgeführt und die Ergebnisse von verschiedenem Personal analysiert wurde. Weiterhin dokumentierte das zuständige ärztliche Personal Schnarchen als einziges SBAS-typisches klinisches Symptom. Der regelhafte Einsatz eines validierten Fragebogens kann hier Abhilfe schaffen.

Da die beiden Subgruppen der CM klein waren, haben wir in der Analyse diese beiden Gruppen zusammengeführt. Bei einer größeren Patientenkohorte oder einer vollständigen MRT-Dokumentation könnte man zwischen CM I und CM II differenzieren, was vor allem einen besseren Vergleich mit den Vorstudien (Amin et al. 2015; Dauvilliers et al. 2007; Ferré et al. 2019) ermöglichen würde, die zeigen, dass die Subtypen mögliche prädiktive Faktoren darstellen. Aufgrund der unterschiedlichen Dokumentation haben wir auch die DI₃- und DI₄-Werte zusammengefasst, da beide Werte in etwa gleich häufig verwendet wurden und wir so einen annähernd vollständigen Datensatz erhielten. Auch die Gruppen der Patienten mit OSAS und CSAS mussten wir in unsere Analyse zusammenführen, nachdem die Subgruppen sonst keine ausreichende Gruppengröße erreicht hätten, um eine aussagekräftige statistische Auswertung durchführen zu können.

Auch eine bessere Beurteilung bezüglich der radiologischen Daten wäre wünschenswert. Hier könnte man eine genauere Korrelation der MRT-Daten bezüglich der Entwicklung einer SBAS durchführen. Dies ist mit unseren Daten in Tübingen als Folgeprojekt geplant. In diesem Rahmen könnte auch eine genaue Subtypisierung der CM erfolgen, denn aus den vorhandenen Arztbriefen konnten wir die Klassifikation nicht immer genau entnehmen. Die Subklassifikation und MRT-Daten können dann Vorstudien entsprechend als mögliche Risikofaktoren reevaluiert werden (Amin et al. 2015; El-Kersh et al. 2017; Ferré et al. 2019; Khatwa et al. 2013). Hier könnte man des Weiteren die Daten im Bezug auf den Zeitpunkt der Dekompressionsoperation evaluieren. Es wäre interessant zu

wissen, ob eine frühe Operation, eventuell sogar schon pränatal einen positiven Einfluss auf das Auftreten einer SBAS hat. Zusätzlich ist auch eine Ausarbeitung der prä- und postoperativen Schlaflaboruntersuchungen im Vergleich wichtig, um eine mögliche Verbesserung durch eine operative Therapie zu eruieren, wie schon von Leu et al. gefordert (Leu 2015).

Da diese Studie erstmalig auch longitudinale Daten in die Analyse miteingeschlossen hat, wäre es auch hier sehr interessant zu sehen, wie sich die Daten prospektiv entwickeln. So könnte man hier die verschiedenen Risikofaktoren genauer aufschlüsseln und bei allen Patienten erfassen, um im Anschluss zu sehen, welche Patienten auch im Verlauf ein höheres Risiko haben, eine SBAS zu entwickeln.

Eine weitere Limitation stellt die Untersuchung in nur einem pädiatrischem Schlaflabor dar. Da in Tübingen jährlich nur ca. 25 Patienten pro Jahr mit CM untersucht werden, wäre es sehr interessant zu sehen, wie sich die Daten auf eine deutschlandweite Stichprobe projizieren. Hier könnte man im Folgenden eine prospektive Multi-Center-Studie durchführen. Zudem erfasste der Vergleich der verschiedenen Zentren in Deutschland, auf dem das analysierte Patientenmanagement in Deutschland basiert, nur Schlaflabore, welche am Jahreskongress der AG Pädiatrie in Wien teilnahmen. Um das Patientenmanagement in Deutschland besser abzubilden, wäre es hier auch interessant, alle Kinderschlaflabore in Deutschland systematisch zu befragen.

Eine Folgestudie auf Grundlage dieser Arbeit ist bereits in Planung. Mit Bezug auf die analysierten Daten werden zusätzlich MRT-Bilder analysiert, um die hier bereits festgestellten Risikofaktoren zu evaluieren. Des Weiteren könnten prospektiv die Patienten bei der nächsten Routinekontrolle bezüglich des Schlaflaboruntersuchungsergebnis und der möglichen Risikofaktoren evaluiert werden. So könnte man hier insbesondere klinische Symptome wie das Schnarchen und die Tagesmüdigkeit, das Lähmungsniveau und den genauen BMI_{SDS}-Wert am Tag der Untersuchung bei allen Patienten erheben.

Grundsätzlich hat auch die Polygraphie beziehungsweise Polysomnographie als Untersuchungsmethode an sich Limitationen. So ist hier der sogenannte „First-

Night-Effekt“ zu erwähnen. Dieser beschreibt, dass es trotz gleichen Rahmenbedingungen zu veränderte Schlaflaborergebnissen in der ersten Nacht im Vergleich zu Folgenächten kommen kann (Agnew et al. 1966). Dieser Effekt tritt auch schon im Kindes- und Jugendalter auf (Scholle et al. 2003) und beeinflusste auch unsere Ergebnisse in einem gewissen Rahmen (Stowe und Afolabi-Brown 2020).

4.6 Schlussfolgerung der Arbeit

Die Arbeit zeigte eine erhöhte Prävalenz für SBAS bei pädiatrischen Patienten mit CM in Tübingen gegenüber gesunden Patienten. Als wichtigster prädiktiver Risikofaktor wurde neben höherem Alter das klinische Symptom Schnarchen gefunden. Im Verlauf von mehreren Jahren entwickelten 29,2 % der initial unauffälligen Patienten eine SBAS. Die Befragung anderer Schlaflabore zeigte, dass zum heutigen Stand nur ca. 3 % der Patienten mit CM im Schlaflabor untersucht werden. Deshalb sollten Patienten und Eltern geschult werden, auf SBAS-typische Symptome zu achten. Des Weiteren sollten routinemäßige Schlaflaboruntersuchungen für alle CM Patienten angeboten werden. Hier ist eine frühzeitige Untersuchung im Kindesalter und folgend eine weitere Untersuchung im Jugendalter wichtig.

Insgesamt ist der Datensatz noch zu klein und die retrospektiven Daten nicht aussagekräftig genug, um eine neue Leitlinie zu erstellen. Deshalb ist eine multizentrische Folgestudie nötig, die prospektiv Daten analysiert und neben den schon untersuchten Risikofaktoren auch MRT-Daten evaluiert. Damit sollte eine genaue Unterteilung in die CM-Subtypen möglich sein, sowie Risikofaktoren aus vorherigen Studien bezüglich der MRT-Bilder reevaluiert werden.

Trotz alledem legt diese Studie nicht nur schon bekannte Risikofaktoren als hoch relevant dar, sondern bringt neue Erkenntnisse im Bezug auf die Entwicklung einer SBAS im Verlauf. Damit ergibt sich eine gute Grundlage für weitere prospektive Studien und ein erster Ansatz bezüglich des Patientenmanagements.

5 Zusammenfassung

Patienten mit CM haben ein bekanntermaßen höheres Risiko an einer SBAS zu erkranken, diesbezüglich identifizierte man jedoch erst wenige Risikofaktoren, speziell für CM II-Patienten. Deshalb führten wir eine retrospektive Studie durch, bei der 104 Patienten mit MMC im Alter zwischen null und 18 Jahren eingeschlossen wurden, welche im Zeitraum von 2008 bis 2018 am UKT eine Schlaflaboruntersuchung erhalten hatten. Das Hauptziel der Studie war es, herauszufinden, welche Merkmale bei pädiatrischen Patienten mit CM als prädiktive Faktoren für das Auftreten eines SBAS wirken können. Die demographischen, klinischen und polysomnographischen Daten der untersuchten Patienten wurden retrospektiv gesammelt und mit Hilfe von deskriptiver Statistik sowie simpler und multipler logistischer Regression analysiert, um prädiktive Faktoren für eine CSA und eine OSA herauszufinden. Des Weiteren befragten wir Schlaflabore in Deutschland bezüglich ihres Patientenmanagements.

Insgesamt werteten wir Daten von 98 Patienten aus. Die Studienpopulation bestand aus 22 Patienten mit SBAS und 76 Patienten ohne SBAS bei Erstuntersuchung. Die Gruppe mit SBAS zeigte entsprechend einen signifikant höheren MOAHI (2,5 vs. 0,0) und CAHI (1,06 vs. 0,50). Des Weiteren war die SBAS Gruppe signifikant älter (9,50 vs. 1,00 Jahre), und auch das Gewicht (31,75 vs. 10,50 kg) und die Länge (121,75 vs. 76,00 m) waren signifikant höher und adipöse Patienten waren signifikant häufiger (7 vs. 8 Patienten) in der SBAS-Gruppe. Die Patienten mit SBAS wiesen auch signifikant häufiger (12 vs. 10 Patienten) Schnarchen als SBAS-typisches klinisches Symptom auf. Die longitudinale Untersuchung der Daten zeigte, dass 29 % der zunächst unauffälligen Patienten über einen mittleren Zeitraum von 2,7 Jahren eine SBAS entwickelte. Die simple logistische Regression zeigte eine Adipositas (OR: 3,88; 95 % CI: 1,21-12,47), ein höheres Alter zwischen 7 und 18 Jahren (OR: 7,73; 95 % CI: 2,73-22,03) und Schnarchen (OR: 7,92; 95 % CI: 2,71-23,11) als signifikante prognostische Faktoren für eine SBAS. Die multiple logistische Regression implizierte, dass Schnarchen (OR: 9,07; 95 % CI: 2,68-30,65) den größten Einfluss hat, gefolgt von höherem Alter (OR: 1,13; 95 % CI: 1,01-1,25). Der Vergleich von zwölf Schlaflaboren in Deutschland ergab, dass nur ein geringer Anteil der CM-

Patienten im Schlaflabor jährlich untersucht wurde. Sowohl die Untersuchungsschemata der verschiedenen Schlaflabore als auch die Therapieempfehlungen waren ähnlich.

Im Vergleich zu Vorstudien konnten neue Ergebnisse insbesondere im Bezug auf den Verlauf der SBAS gewonnen und gleichzeitig schon vorhandene Daten bestätigt werden. Aufgrund einiger Studienlimitationen ist jedoch eine Folgestudie essenziell, in welcher eine genaue Klassifikation der CM-Subtypen erfolgt und gleichermaßen die radiologischen Daten genauer mit in die Studie einbezogen werden. Es wurde jedoch jetzt schon deutlich, dass Patienten mit höherem Alter, vorhandenen klinischen Symptomen und einer Adipositas ein höheres Risiko haben, sowohl an einer obstruktiven als auch einer zentralen Schlafapnoe zu erkranken. Unsere Ergebnisse zeigen die hohe Relevanz für Patienten sowohl einmalig nach Diagnosestellung als auch bei vorliegenden klinischen Symptomen eine Schlaflaboruntersuchung zu erhalten. Zusätzlich sollte eine Schlaflaboruntersuchung mindestens ein weiteres Mal routinemäßig im Jugendalter durchgeführt werden und Patienten und deren Eltern bezüglich der klinischen Symptome und dem Einfluss von Adipositas geschult werden.

6 Literaturverzeichnis

- Abel, F.; Tahir, M. Z. (2019): Role of sleep study in children with Chiari malformation and sleep disordered breathing. In: *Childs Nerv Syst* 35 (10), S. 1763–1768. DOI: 10.1007/s00381-019-04302-0.
- Adzick, N. S.; Thom, E. A.; Spong, C. Y.; Brock, J. W.; Burrows, P. K.; Johnson, M. P. et al. (2011): A Randomized Trial of Prenatal versus Postnatal Repair of Myelomeningocele. In: *N Engl J Med* 364 (11), S. 993–1004. DOI: 10.1056/NEJMoa1014379.
- Agnew, H. W.; Webb, W. B.; Williams, R. L. (1966): The first night effect: an EEG study of sleep. In: *Psychophysiology* 2 (3), S. 263–266. DOI: 10.1111/j.1469-8986.1966.tb02650.x.
- Aitken, L. A.; Lindan, C. E.; Sidney, S.; Gupta, N.; Barkovich, A. J.; Sorel, M.; Wu, Y. W. (2009): Chiari type I malformation in a pediatric population. In: *Pediatr Neurol* 40 (6), S. 449–454. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.01.003.
- Akbari, S. H. A.; Limbrick, D. D.; Kim, D. H.; Narayan, P.; Leonard, J. R.; Smyth, M. D.; Park, T. S. (2013): Surgical management of symptomatic Chiari II malformation in infants and children. In: *Childs Nerv Syst* 29 (7), S. 1143–1154. DOI: 10.1007/s00381-013-2040-9.
- Alexandrou, M.; Politi, M.; Papanagiotou, P. (2018): Chiari-Malformation. In: *Der Radiologe* 58 (7), S. 626–628. DOI: 10.1007/s00117-018-0399-z.
- Alsaadi, M. M.; Iqbal, S. M.; Elgamal, E. A.; Gozal, D. (2012): Sleep-disordered breathing in children with Chiari malformation type II and myelomeningocele. In: *Pediatrics international* 54 (5), S. 623–626. DOI: 10.1111/j.1442-200X.2012.03660.x.
- American Academy of Sleep Medicine (2014): The international classification of sleep disorders. Third edition. Darien [Illinois]: American Academy of Sleep Medicine.
- Amin, R.; Sayal, P.; Sayal, A.; Massicote, C.; Pham, R.; Al-Saleh, S. et al. (2015): The association between sleep-disordered breathing and magnetic resonance imaging findings in a pediatric cohort with Chiari 1 malformation. In: *Can Respir J* 22 (1), S. 31–36. DOI: 10.1155/2015/831569.
- Bagci, A. M.; Lee, S. H.; Nagornaya, N.; Green, B. A.; Alperin, N. (2013): Automated posterior cranial fossa volumetry by MRI: applications to Chiari malformation type I. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 34 (9), S. 1758–1763. DOI: 10.3174/ajnr.A3435.
- Banno, K.; Kryger, M. H. (2007): Sleep apnea: clinical investigations in humans. In: *Sleep medicine* 8 (4), S. 400–426. DOI: 10.1016/j.sleep.2007.03.003.
- Becker, H. F. (2007a): Obstruktive Schalfapnoesyndrome. In: H. Peter, T. Penzel und J. H. Peter (Hg.): *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 853-859.
- Becker, H. F. (2007b): Schlafbezogene Atmungsstörungen. In: H. Peter, T. Penzel und J. H. Peter (Hg.): *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 1054–1064.
- Bendel-Stenzel, E.; Linabery, A. M.; Jorgenson, A.; Ferrara, T. B.; Spaulding, A. B. (2019): Sleep-disordered breathing: an under-recognized problem in infants with myelomeningocele defects regardless of timing of repair. In: *J Perinatol*. 39 (10), S. 1411–1416. DOI: 10.1038/s41372-019-0433-7.
- Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2002): Logistische Regression. Artikel Nr. 14 der Statistik-Serie in der DMW. In: *Dtsch med Wochenschr* 127 (Suppl. Statistik), T 11-T 13. DOI: 10.1055/s-2002-32818.
- Bender, R.; Ziegler, A.; Lange, S. (2007): Logistische Regression. In: *Dtsch med Wochenschr* 132 Suppl 1, e33-35. DOI: 10.1055/s-2007-959037.
- Benner, L.; Kirchner, M.; Krisam, J.; Kunzmann, K.; Sander, A. (2019): Auswertung klinischer Studien mit SPSS. Ein Leitfaden zur strukturierten Herangehensweise. Wiesbaden: Springer

Fachmedien Wiesbaden. Online verfügbar unter <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-658-23440-9.pdf>, zuletzt geprüft am 17.03.2020.

Berry, R. B.; Brooks, R.; Gamaldo, C.; Harding, S. M.; Lloyd, R. M.; Quan, S. F. et al. (2017): AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). In: *J Clin Sleep Med* 13 (5), S. 665–666. DOI: 10.5664/jcsm.6576.

Berry, R. B.; Budhiraja, R.; Gottlieb, D. J.; Gozal, D.; Iber, C.; Kapur, V. K. et al. (2012): Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. In: *J Clin Sleep Med* 8 (5), S. 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.

Beuriat, P.; Szathmari, A.; Rousselle, C.; Sabatier, I.; Di Rocco, F.; Mottolese, C. (2017): Complete Reversibility of the Chiari Type II Malformation After Postnatal Repair of Myelomeningocele. In: *World neurosurgery* 108, S. 62–68. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.08.152.

Bitners, A. C.; Arens, R. (2020): Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: *Lung* 198, S. 257–270. DOI: 10.1007/s00408-020-00342-5.

Bixler, E. O.; Vgontzas, A. N.; Lin, H.; Liao, D.; Calhoun, S.; Vela-Bueno, A. et al. (2009): Sleep disordered Breathing in Children in a General Population Sample: Prevalence and Risk Factors. In: *Sleep* 32 (6), 731-736. DOI: 10.1093/sleep/32.6.731.

Bordes, S.; Jenkins, S.; Tubbs, R. S. (2019): Defining, diagnosing, clarifying, and classifying the Chiari I malformations. In: *Childs Nerv Syst* 35 (10), S. 1785–1792. DOI: 10.1007/s00381-019-04172-6.

Botelho, R. V.; Bittencourt, L. R. A.; Rotta, J. M.; Tufik, S. (2003): A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation. In: *J Neurosurg* 99 (6), S. 1004–1009. DOI: 10.3171/jns.2003.99.6.1004.

Botelho, R. V.; Bittencourt, L. R. A.; Rotta, J. M.; Tufik, S. (2010): The effects of posterior fossa decompressive surgery in adult patients with Chiari malformation and sleep apnea. In: *J Neurosurg* (4), S. 800–807. DOI: 10.3171/2009.7.JNS09174.

Brockmann, P. E.; Koren, D.; Kheirandish-Gozal, L.; Gozal, D. (2017): Gender dimorphism in pediatric OSA: Is it for real? In: *Respiratory physiology & neurobiology* 245, S. 83–88. DOI: 10.1016/j.resp.2016.11.010.

Burke, R. M.; Maxwell, B.; Hunter, C.; Graham, D.; O'Donoghue, D.; Shields, M. D. (2016): Night-to-night variation of pulse oximetry in children with sleep-disordered breathing. In: *Arch Dis Child* 101 (12), S. 1095–1099. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308981.

Canapari, C. A.; Hoppin, A. G.; Kinane, T. B.; Thomas, B. J.; Torriani, M.; Katz, E. S. (2011): Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. In: *J Clin Sleep Med* 7 (3), S. 268–273. DOI: 10.5664/JCSM.1068.

Castillo, M.; Quencer, R. M.; Dominguez, R. (1992): Chiari III malformation: imaging features. In: *AJNR Am J Neuroradiol* 13 (1), S. 107–113.

Chiapparini, Luisa; Saletti, Veronica; Solero, Carlo Lazzaro; Bruzzone, Maria Grazia; Valentini, Laura Grazia (2011): Neuroradiological diagnosis of Chiari malformations. In: *Neurol Sci* 32 (3), S283-6. DOI: 10.1007/s10072-011-0695-0.

Chiari, H. (1891): Ueber Veränderungen des Kleinhirns infolge von Hydrocephalie des Grosshirns 1). In: *Dtsch med Wochenschr* 17 (42), S. 1172–1175. DOI: 10.1055/s-0029-1206803.

Copp, A. J.; Adzick, N. S.; Chitty, L. S.; Fletcher, J. M.; Holmbeck, G. N.; Shaw, G. M. (2015): Spina bifida. In: *Nat Rev Dis Primers* 1, S. 15007. DOI: 10.1038/nrdp.2015.7.

Costanzo, M. R.; Khayat, R.; Ponikowski, P.; Augostini, R.; Stellbrink, C.; Mianulli, M.; Abraham, W. T. (2015): Mechanisms and clinical consequences of untreated central sleep apnea in heart failure. In: *J Am Coll Cardiol* 65 (1), S. 72–84. DOI: 10.1016/j.jacc.2014.10.025.

- Daftary, A. S.; Jalou, H. E.; Shively, L.; Slaven, J. E.; Davis, S. D. (2019): Polysomnography Reference Values in Healthy Newborns. In: *J Clin Sleep Med* 15 (3), S. 437–443. DOI: 10.5664/jcsm.7670.
- Dauvilliers, Y.; Stal, V.; Abril, B.; Coubes, P.; Bobin, S.; Touchon, J. et al. (2007): Chiari malformation and sleep related breathing disorders. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 78 (12), S. 1344–1348. DOI: 10.1136/jnnp.2006.108779.
- Deak, M. C.; Kirsch, D. B. (2014): Sleep-disordered breathing in neurologic conditions. In: *Clin Ches Med* 35 (3), S. 547–556. DOI: 10.1016/j.ccm.2014.06.009.
- DeWals, P.; Tairou, F.; van Allen, M. I.; Uh, S.; Lowry, R. B.; Sibbald, B. et al. (2007): Reduction in neural-tube defects after folic acid fortification in Canada. In: *The New England journal of medicine* 357 (2), S. 135–142. DOI: 10.1056/NEJMoa067103.
- Dhamija, R.; Wetjen, N. M.; Slocumb, N. L.; Mandrekar, J.; Kotagal, S. (2013): The role of nocturnal polysomnography in assessing children with Chiari type I malformation. In: *Clin Neurol Neurosurg* 115 (9), S. 1837–1841. DOI: 10.1016/j.clineuro.2013.05.025.
- Drake, C.; Nickel, C.; Burduvali, E.; Roth, T.; Jefferson, C.; Pietro, B. (2003): The pediatric daytime sleepiness scale (PDSS): sleep habits and school outcomes in middle-school children // The Pediatric Daytime Sleepiness Scale (PDSS): Sleep Habits and School Outcomes in Middle-school Children. In: *Sleep* 26 (4), S. 455–458. DOI: 10.1093/sleep/26.4.455.
- Eckert, D. J.; Jordan, A. S.; Merchia, P.; Malhotra, A. (2007): Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. In: *Chest* 131 (2), S. 595–607. DOI: 10.1378/chest.06.2287.
- Ehsan, Z.; Ishman, S. L. (2016): Pediatric Obstructive Sleep Apnea. In: *Otolaryngol Clin N Am* 49 (6), S. 1449–1464. DOI: 10.1016/j.otc.2016.07.001.
- El-Kersh, K.; Cavallazzi, R.; Fernandez, A.; Moeller, K.; Senthilvel, E. (2017): Sleep Disordered Breathing and Magnetic Resonance Imaging Findings in Children With Chiari Malformation Type I. In: *Pediatr Neurol* 76, S. 95–96. DOI: 10.1016/j.pediatrneuro.2017.08.001.
- Enright, P. L.; Goodwin, J. L.; Sherrill, D. L.; Quan, J. R.; Quan, S. F. (2003): Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. The Tucson Children's Assessment of Sleep Apnoe Study. In: *Arch Pediatr Adolesc Med* 157 (9), S. 901–904. DOI: 10.1001/archpedi.157.9.901.
- Felix, O.; Amadeo, A.; Arroyo, J. O.; Zerah, M.; Puget, S.; Cormier-Daire, V. et al. (2016): Central sleep apnea in children: experience at a single center. In: *Sleep medicine* 25, S. 24–28. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.07.016.
- Ferré, Á.; Poca, M. A.; La Calzada, M. D. de; Moncho, D.; Romero, O.; Sampol, G.; Sahuquillo, J. (2017): Sleep-Related Breathing Disorders in Chiari Malformation Type 1: A Prospective Study of 90 Patients. In: *Sleep* 40 (6). DOI: 10.1093/sleep/zsx069.
- Ferré, Á.; Poca, M. A.; La Calzada, M. D. de; Moncho, D.; Urbizu, A.; Romero, O. et al. (2019): A Conditional Inference Tree Model for Predicting Sleep-Related Breathing Disorders in Patients With Chiari Malformation Type 1: Description and External Validation. In: *Journal of clinical sleep medicine* 15 (1), S. 89–99. DOI: 10.5664/jcsm.7578.
- Fogel, R. B.; Malhotra, A.; White, David P. (2004): Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndromem. In: *Thorax* 59, S. 159–163. DOI: 10.1136/thx.2003.015859.
- Gagnadoux, F.; Meslier, N.; Svab, I.; Menei, P.; Racineux, J. L. (2006): Sleep-disordered breathing in patients with Chiari malformation: improvement after surgery. In: *Neurology* 66 (1), S. 136–138. DOI: 10.1212/01.wnl.0000191394.53786.62.
- Gipson, K.; Lu, M.; Kinane, T. B. (2019): Sleep-Disordered Breathing in Children. In: *Pediatr Rev.* 40 (1), S. 3–13. DOI: 10.1542/pir.2018-0142.
- Gluncic, V.; Turner, M.; Burrowes, D.; Frim, D. (2011): Concurrent Chiari decompression and spinal cord untethering in children: feasibility in a small case series. In: *Acta Neurochir* 153 (1), 109–114. DOI: 10.1007/s00701-010-0811-6.

- Goldstein, N. A.; Fatima, M.; Campbell, T. F.; Rosenfeld, R. M. (2002): Child behavior and quality of life before and after tonsillectomy and adenoidectomy. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 128 (7), S. 770–775. DOI: 10.1001/archotol.128.7.770.
- Gozal, D. (1998): Sleep-disordered breathing and school performance in children. In: *Pediatrics* 102 (3 Pt 1), S. 616–620. DOI: 10.1542/peds.102.3.616.
- Gräfe, D. (2018): Ped(z) Kinderarzt Rechner. Online verfügbar unter <https://www.pedz.de/de/bmi.html>, zuletzt aktualisiert am 07.01.2018, zuletzt geprüft am 12.03.2020.
- Grime, C.; Tan, H. (2015): Sleep Disordered Breathing in Children. In: *Indian J Pediatr* 82 (10), S. 945–955. DOI: 10.1007/s12098-015-1857-5.
- Guilleminault, C.; Hill, M. H.; Simmons, F. B.; Powell, N.; Riley, R.; Stoohs, R. (1997): Passive constriction of the upper airway during central apneas: fiberoptic and EMG investigations. In: *Respir Physiol* 108 (1), S. 11–22. DOI: 10.1016/S0034-5687(97)02529-2.
- Haddad, F. A.; Qaisi, I.; Joudeh, N.; Dajani, H.; Jumah, F.; Elmashala, A. et al. (2018): The newer classifications of the chiari malformations with clarifications: An anatomical review. In: *Clinical anatomy* 31 (3), S. 314–322. DOI: 10.1002/ca.23051.
- Happe, S. (2007): Arnold-Chiari-Malformation. In: H. Peter, T. Penzel und J. H. Peter (Hg.): *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, S. 63–67.
- Heinzer, R.; Vat, S.; Marques-Vidal, P.; Marti-Soler, H.; Andries, D.; Tobback, N. et al. (2015): Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. In: *Lancet Respir Med* 3 (4), S. 310–318. DOI: 10.1016/S2213-2600(15)00043-0.
- Heiser, C.; Eckert, D. (2019): Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe. In: *HNO* 67 (9), S. 654–662. DOI: 10.1007/s00106-019-0720-9.
- Henriques-Filho, P. S. A.; Pratesi, R. (2008): Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari Malformations // Sleep apnea and REM sleep behavior disorder in patients with Chiari malformations. In: *Arq Neuropsiquiatr* 66 (2B), S. 344–349. DOI: 10.1590/s0004-282x2008000300012.
- Hernandez, A. B.; Patil, S. P. (2016): Pathophysiology of central sleep apneas. In: *Sleep Breath* 20 (2), S. 467–482. DOI: 10.1007/s11325-015-1290-z.
- Hiremath, S. B.; Fitsiori, A.; Boto, J.; Torres, C.; Zakhari, N.; Dietemann, J-L et al. (2020): The Perplexity Surrounding Chiari Malformations - Are We Any Wiser Now? In: *AJNR Am J Neuro-radiol*. DOI: 10.3174/ajnr.A6743.
- Jaggi, R. S.; Premsagar, I. C. (2007): Chiari malformation type III treated with primary closure. In: *Pediatr Neurosurg* 43 (5), S. 424–427. DOI: 10.1159/000106397.
- Jerrentrup, A. (2007): Zentrale Schlafapnoesyndrome. In: H. Peter, T. Penzel und J. H. Peter (Hg.): *Enzyklopädie der Schlafmedizin*. Berlin, Heidelberg: Springer Medizin Verlag Heidelberg, 1310-1318.
- Jeyakumar, A.; Rahman, S. I.; Armbrecht, E. S.; Mitchell, R. (2012): The association between sleep-disordered breathing and enuresis in children. In: *Laryngoscope* 122 (8), S. 1873–1877. DOI: 10.1002/lary.23323.
- Kerbl, R.; Wiater, A.; Sauseng, W.; Paditz, E. (2012): Akkreditierte Kinderschlaflabore in Deutschland und in Österreich. In: W. Sauseng (Hg.): *Aktuelle Kinderschlafmedizin 2012*. Obstruktive Schlafapnoe, Dysmorphie-Syndrome, Prävention des plötzlichen Kindstodes (SID). Unter Mitarbeit von Ursula Kiechl-Kohlendorfer, Ekkehart Paditz, Julia Leitner, Reinhold Kerbl, Maria Haussegger, Jasmin Pansy et al. Dresden: Kleanthes, S. 74–76. Online verfügbar unter http://www.kleanthes.de/wp-content/uploads/2012/02/Liste-akkreditierter-Kinderschlaflabore-2011_Aktuelle-Kinderschlafmedizin-20121.pdf.
- Khatwa, U.; Ramgopal, S.; Mylavarapu, A.; Prabhu, S. P.; Smith, E.; Proctor, M. et al. (2013): MRI findings and sleep apnea in children with Chiari I malformation. In: *Pediatr Neurol* 48 (4), S. 299–307. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2012.12.009.

- Kirk, V. G.; Morielli, A.; Brouillette, R. T. (1999): Sleep-disordered breathing in patients with myelomeningocele: the missed diagnosis myelomeningocele: the missed diagnosis. In: *Dev Med Child Neurol* 41 (1), S. 40–43. DOI: 10.1017/s0012162299000079.
- Kohyama, J.; Ohinata, J. S.; Hasegawa, T. (2003): Blood pressure in sleep disordered breathing. In: *Arch Dis Child* 88 (2), S. 139–142. DOI: 10.1136/adc.88.2.139.
- Krishnan, V.; Collop, N. A.; Krishnan, Vidya; Collop, Nancy A. (2006): Gender differences in sleep disorders. In: *Curr Opin Pulm Med* 12 (6), S. 383–389. DOI: 10.1097/01.mcp.0000245705.69440.6a.
- Kritzinger, F. E.; Al-Saleh, S.; Narang, I. (2011): Descriptive analysis of central sleep apnea in childhood at a single center. In: *Pediatric pulmonology* 46 (10), S. 1023–1030. DOI: 10.1002/ppul.21469.
- Kromeyer-Hauschild, K.; Wabitsch, M.; Kunze, D.; Geller, F.; Geiß, H. C.; Hesse, V. et al. (2001): Perzentile für den Body-mass-Index für das Kindes- und Jugendalter unter Heranziehung verschiedener deutscher Stichproben. In: *Monatsschr Kinderheilkd* 149 (8), S. 807–818. DOI: 10.1007/s001120170107.
- Langridge, B.; Phillips, E.; Choi, D. (2017): Chiari Malformation Type 1: A Systematic Review of Natural History and Conservative Management. In: *World neurosurgery* 104, S. 213–219. DOI: 10.1016/j.wneu.2017.04.082.
- Le Bon, O.; Hoffmann, G.; Tecco, J.; Staner, L.; Nosedà, A.; Pelc, I.; Linkowski, P. (2000): Mild to moderate sleep respiratory events: one negative night may not be enough. In: *Chest* 118 (2), S. 353–359. DOI: 10.1378/chest.118.2.353.
- Leu, R. M. (2015): Sleep-Related Breathing Disorders and the Chiari 1 Malformation. In: *Chest* 148 (5), S. 1346–1352. DOI: 10.1378/chest.14-3090.
- Leung, L. C.K.; Ng, D. K.; Lau, M. W.; Chan, C.; Kwok, K.; Chow, P.; Cheung, J. M.Y. (2006): Twenty-Four-Hour Ambulatory BP in Snoring Children With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: *Chest* 130 (4), S. 1009–1017. DOI: 10.1016/S0012-3692(15)51134-3.
- Li, H.; Lee, L. (2009): Sleep-disordered Breathing in Children. In: *Chang Gung Med J* 32 (3), S. 247–257.
- Li, X.; Guo, H.; Chen, C.; Tan, H.; Lin, Y.; Li, Z.; Shen, J. (2018): Does Scoliosis Affect Sleep Breathing? In: *World neurosurg* 118, e946-e950. DOI: 10.1016/j.wneu.2018.07.106.
- Lo Bue, A.; Salvaggio, A.; Insalaco, G. (2020): Obstructive sleep apnea in developmental age. A narrative review. In: *European journal of pediatrics* 179 (3), S. 357–365. DOI: 10.1007/s00431-019-03557-8.
- Losurdo, A.; Dittoni, S.; Testani, E.; Di Blasi, C.; Scarano, E.; Mariotti, P. et al. (2013): Sleep disordered breathing in children and adolescents with Chiari malformation type I. In: *Journal of clinical sleep medicine* 9 (4), S. 371–377. DOI: 10.5664/jcsm.2592.
- Lozo, T.; Komnenov, D.; Badr, M. S.; Mateika, J. H. (2017): Sex differences in sleep disordered breathing in adults. In: *Respiratory physiology & neurobiology* 245, S. 65–75. DOI: 10.1016/j.resp.2016.11.001.
- Lumeng, J. C.; Chervin, R. D. (2008): Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. In: *Proc Am Thorac Soc* 5 (2), S. 242–252. DOI: 10.1513/pats.200708-135MG.
- MacLean, J. E.; Fitzgerald, D. A.; Waters, K. A. (2015): Developmental changes in sleep and breathing across infancy and childhood. In: *Paediatr Respir Rev.* 16 (4), S. 276–284. DOI: 10.1016/j.prrv.2015.08.002.
- Marcus, C. L.; Brooks, L. J.; Draper, K. A.; Gozal, D.; Halbower, A. C.; Jones, J. et al. (2012): Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. In: *Pediatrics* 130 (3), e714-55. DOI: 10.1542/peds.2012-1672.

- Marcus, C. L.; Greene, M. G.; Carroll, J. L. (1998): Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. In: *Am J Respir Crit Care Med* 157 (4 Pt 1), S. 1098–1103. DOI: 10.1164/ajrccm.157.4.9704080.
- Marcus, C. L.; Moore, R. H.; Rosen, C. L.; Giordani, B.; Garetz, S. L.; Taylor, H. G. et al. (2013): A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. In: *N Engl J Med* 368 (25), S. 2366–2376. DOI: 10.1056/NEJMoa1215881.
- Massimi, L.; Peppucci, E.; Peraio, S.; Di Rocco, C. (2011): History of Chiari type I malformation. In: *Neurol Sci* 32 (Suppl 3), 263-265. DOI: 10.1007/s10072-011-0700-7.
- McDowell, M. M.; Blatt, J. E.; Deibert, C. P.; Zwagerman, N. T.; Tempel, Z. J.; Greene, S. (2018): Predictors of mortality in children with myelomeningocele and symptomatic Chiari type II malformation. In: *J Neurosurg Pediatr* 21 (6), S. 587–596. DOI: 10.3171/2018.1.PEDS17496.
- McLaren, A. T.; Bin-Hasan, S.; Narang, I. (2019): Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children. In: *Paediatric respiratory reviews* 30, S. 49–57. DOI: 10.1016/j.prrv.2018.07.005.
- McLone, D. G. (1992): Continuing concepts in the management of spina bifida. In: *Pediatric neurosurgery* 18 (5-6), S. 254–256. DOI: 10.1159/000120671.
- McLone, D. G.; Dias, M. S. (2003): The Chiari II malformation: cause and impact. In: *Childs Nerv Syst* 19 (7-8), S. 540–550. DOI: 10.1007/s00381-003-0792-3.
- McLone, D. G.; Knepper, P. A. (1989): The cause of Chiari II malformation: a unified theory. In: *Pediatr Neurosci* 15 (1), S. 1–12. DOI: 10.1159/000120432.
- Messner, A. H.; Pelayo, R. (2000): Pediatric sleep-related breathing disorders. In: *Am J Otolaryngol.* 21 (2), S. 98–107. DOI: 10.1016/S0196-0709(00)85005-X.
- Meyer, C.; Ferrari Junior, G. J.; Barbosa, D. G.; Andrade, R. D.; Pelegrini, A.; Felden, É. P. G. (2017): Analysis of daytime sleepiness in adolescents by the Pediatric Daytime Sleepiness Scale: a systematic review. In: *Rev. paul. pediatr.* 35 (3), S. 351–360. DOI: 10.1590/1984-0462/2017;35;3;00015.
- Mitchell, R. B. (2005): Sleep-disordered breathing in children: are we underestimating the problem? In: *Eur Respir J* 25 (2), S. 216–217. DOI: 10.1183/09031936.05.00124704.
- Murray, C.; Seton, C.; Prelog, K.; Fitzgerald, D. A. (2006): Arnold Chiari type 1 malformation presenting with sleep disordered breathing in well children. In: *Arch Dis Child* 91 (4), S. 342–343. DOI: 10.1136/adc.2005.085324.
- Nogués, M. A.; Roncoroni, A. J.; Benarroch, E. (2002): Breathing control in neurological diseases. In: *Clin Auton Res* 12 (6), S. 440–449. DOI: 10.1007/s10286-002-0067-1.
- Ogden, C. L.; Fryar, C. D.; Hales, C. M.; Carroll, M. D.; Aoki, Y.; Freedman, D. S. (2018): Differences in Obesity Prevalence by Demographics and Urbanization in US Children and Adolescents, 2013-2016. In: *JAMA* 319 (23), S. 2410–2418. DOI: 10.1001/jama.2018.5158.
- Owens, J. (2008): Classification and epidemiology of childhood sleep disorders. In: *Prim Care* 35 (3), 533-46, vii. DOI: 10.1016/j.pop.2008.06.003.
- Owens, J.; Spirito, A.; Marcotte, A.; McGuinn, M.; Berkelhammer, L. (2000): Neuropsychological and Behavioral Correlates of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: A Preliminary Study. In: *Sleep Breath* 04 (02), S. 67–78. DOI: 10.1055/s-2000-19814.
- Passias, P. G.; Poorman, G. W.; Jalai, C. M.; Diebo, B. G.; Vira, S.; Horn, S. R. et al. (2019): Incidence of Congenital Spinal Abnormalities Among Pediatric Patients and Their Association With Scoliosis and Systemic Anomalies. In: *J Pediatr Orthop* 39 (8), e608-e613. DOI: 10.1097/BPO.0000000000001066.
- Pasterkamp, H.; Cardoso, E. R.; Booth, F. A. (1989): Obstructive sleep apnea leading to increased intracranial pressure in a patient with hydrocephalus and syringomyelia. In: *Chest* 95 (5), S. 1064–1067. DOI: 10.1378/chest.95.5.1064.

- Patel, D. M.; Rocque, B. G.; Hopson, B.; Arynchyna, A.; Bishop, E. R.; Lozano, D.; Blount, J. P. (2015): Sleep-disordered breathing in patients with myelomeningocele. In: *J Neurosurg Pediatr* 16 (1), S. 30–35. DOI: 10.3171/2014.11.PEDS14314.
- Paul, K. S.; Lye, R. H.; Strang, F. A.; Dutton, J. (1983): Arnold-Chiari malformation. Review of 71 cases. In: *J Neurosurg* 58 (2), S. 183–187. DOI: 10.3171/jns.1983.58.2.0183.
- Penzel, T.; Peter, H.; Peter, J. H. (2005): Schlafstörungen. Heft 27. Unter Mitarbeit von Statistisches Bundesamt. Berlin: Robert Koch-Inst (Gesundheitsberichterstattung des Bundes, 27). Online verfügbar unter https://www.rki.de/EN/Content/Health_Monitoring/Health_Reporting/GBE-DownloadsT/schlafstoerung.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 18.08.2020.
- Pertl, B.; Eder, S.; Stern, C.; Verheyen, S. (2019): Die Strukturen der Fossa posterior in der fetalen Neurosonografie: Entwicklung und Fehlbildungsdiagnostik. In: *Ultraschall Med* 40 (6), S. 692–721. DOI: 10.1055/a-1015-0157.
- Poets, C. F.; Stebbens, V. A.; Lang, J. A.; O'Brien, L. M.; Boon, A. W.; Southall, D. P. (1996): Arterial oxygen saturation in healthy term neonates. In: *Eur J Pediatr* 155 (3), S. 219–223. DOI: 10.1007/BF01953942.
- Pomeranic, I. J.; Ksendzovsky, A.; Yu, P. L.; Jane, J. A. (2015): Surgical History of Sleep Apnea in Pediatric Patients with Chiari Type 1 Malformation. In: *Neurosurg Clin N Am* 26 (4), S. 543–553. DOI: 10.1016/j.nec.2015.06.009.
- Protzenko, T.; Bellas, A.; Pousa, M. S.; Protzenko, M.; Fontes, J. M.; Lima Silveira, A. M. de et al. (2019): Reviewing the prognostic factors in myelomeningocele. In: *Neurosurg Focus* 47 (4), E2. DOI: 10.3171/2019.7.FOCUS19462.
- Pschyrembel, W.; Arnold, U.; Bilic, M. V.; Witzel, S.; Wedi, B. (2017): Pschyrembel Klinisches Wörterbuch. 266., aktualisierte Aufl. Berlin, Boston: De Gruyter.
- Reuveni, H.; Simon, T.; Tal, A.; Elhayany, A.; Tarasiuk, A. (2002): Health care services utilization in children with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Pediatrics* 110 (1 Pt 1), S. 68–72. DOI: 10.1542/peds.110.1.68.
- Sadler, B.; Kuensting, T.; Strahle, J.; Park, T. S.; Smyth, M.; Limbrick, D. D. et al. (2020): Prevalence and Impact of Underlying Diagnosis and Comorbidities on Chiari 1 Malformation. In: *Pediatr Neurol* 106, S. 32–37. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2019.12.005.
- Sateia, M. J. (2014): International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. In: *Chest* 146 (5), S. 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.
- Schlarb, A.; Paditz, E. (2016): Kinderschlaflaboratorien in Deutschland mit Zertifizierung durch die DGSM (Stand 22.01.2016). In: A. Schlarb und E. Paditz (Hg.): Baustelle Kinderschlaf: Aktuelle Kinderschlafmedizin 2016. Frühjahrstagung der Arbeitsgruppe Pädiatrie der Deutschen Gesellschaft für Schlafmedizin (DGSM) // Aktuelle Kinderschlafmedizin 2016. Unter Mitarbeit von Alexander Prehn-Kristensen, Annie Böhmig, Christian D. Wiesner, Anya Pedersen, Lioba Baving, Isabel Brandhorst et al. 1. Auflage, neue Ausgabe. Dresden: Kleanthes, Verlag für Medizin und Prävention GmbH & Co. KG; kleanthes Verlag für Medizin und Prävention (Aktuelle Kinderschlafmedizin, 2016), S. 47–52.
- Scholle, S.; Scholle, H.-Ch; Kemper, A.; Glaser, S.; Rieger, B.; Kemper, G.; Zwacka, G. (2003): First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. In: *Clinical Neurophysiol.* 114 (11), S. 2138–2145. DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00209-8.
- Shellhaas, R. A.; Kenia, P. V.; Hassan, F.; Barks, J. D. E.; Kaciroti, N.; Chervin, R. D. (2018): Sleep-Disordered Breathing among Newborns with Myelomeningocele. In: *J Pediatr* 194, 244–247. DOI: 10.1016/j.jpeds.2017.10.070.
- Shim, J.; Hwang, N.; Yoon, E.; Dhong, E.; Kim, D.; Kim, S. (2016): Closure of Myelomeningocele Defects Using a Limberg Flap or Direct Repair. In: *Arch Plast Surg* 43 (1), S. 26–31. DOI: 10.5999/aps.2016.43.1.26.

- Spilsbury, J. C.; Storfer-Isser, A.; Rosen, C. L.; Redline, S. (2015): Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence. In: *Sleep* 38 (1), S. 23–29. DOI: 10.5665/sleep.4318.
- Statistisches Bundesamt (Destatis) (2018): Bevölkerung und Erwerbstätigkeit. Haushalte und Familien, Ergebnisse des Mikrozensus. Fachserie 1 Reihe 3. Online verfügbar unter https://www.destatis.de/DE/Themen/Gesellschaft-Umwelt/Bevoelkerung/Haushalte-Familien/Publikationen/Downloads-Haushalte/haushalte-familien-2010300187004.pdf?__blob=publicationFile, zuletzt geprüft am 18.03.2020.
- Stevenson, K. L. (2004): Chiari Type II malformation: past, present, and future. In: *Neurosurg Focus* 16 (2), Artikel 5. DOI: 10.3171/foc.2004.16.2.6.
- Stewart, M. G.; Glaze, D. G.; Friedman, E. M.; O'Brian Smith, E.; Bautista, M. (2005): Quality of life and sleep study findings after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131 (4), S. 308–314. DOI: 10.1001/archotol.131.4.308.
- Stowe, R. C.; Afolabi-Brown, O. (2020): Pediatric polysomnography-A review of indications, technical aspects, and interpretation. In: *Paediatr Respir Rev* 34, S. 9–17. DOI: 10.1016/j.prrv.2019.09.009.
- Sun, S. S.; Grave, G. D.; Siervogel, R. M.; Pickoff, A. A.; Arslanian, S. S.; Daniels, S. R. (2007): Systolic blood pressure in childhood predicts hypertension and metabolic syndrome later in life. In: *Pediatrics* 119 (2), S. 237–246. DOI: 10.1542/peds.2006-2543.
- Talamonti, G.; Zella, S. (2011): Surgical treatment of CM2 and syringomyelia in a series of 231 myelomeningocele patients. In: *Neurol Sci* 32 (3), S331-3. DOI: 10.1007/s10072-011-0687-0.
- Tan, H.; Gozal, D.; Kheirandish-Gozal, L. (2013): Obstructive sleep apnea in children: a critical update. In: *Nature and science of sleep* 5, S. 109–123. DOI: 10.2147/NSS.S51907.
- Trachsel, D.; Datta, A. N. (2019): Atmen im Schlaf – nicht immer leicht gemacht. In: *Praxis (Bern 1994)* 108 (2), S. 97–102. DOI: 10.1024/1661-8157/a003162.
- Tran, K. D.; Nguyen, C. D.; Weedon, J.; Goldstein, N. A. (2005): Child behavior and quality of life in pediatric obstructive sleep apnea. In: *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 131 (1), S. 52–57. DOI: 10.1001/archotol.131.1.52.
- Vandertop, W. P.; Asai, A.; Hoffman, H. J.; Drake, J. M.; Humphreys, R. P.; Rutka, J. T.; Becker, L. E. (1992): Surgical decompression for symptomatic Chiari II malformation in neonates with myelomeningocele. In: *J Neurosurg* 77 (4), S. 541–544. DOI: 10.3171/jns.1992.77.4.0541.
- Vannemreddy, P.; Nourbakhsh, A.; Willis, B.; Guthikonda, B. (2010): Congenital Chiari malformations. In: *Neurol India* 58 (1), S. 6–14. DOI: 10.4103/0028-3886.60387.
- Vinck, A.; Maassen, B.; Mullaart, R.; Rotteveel, J. (2006): Arnold-Chiari-II malformation and cognitive functioning in spina bifida. In: *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 77 (9), S. 1083–1086. DOI: 10.1136/jnnp.2005.075887.
- Waters, K. A.; Forbes, P.; Morielli, A.; Hum, C.; O'Gorman, A. M.; Vernet, O. et al. (1998): Sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele. In: *J Pediatr* 132 (4), S. 672–681. DOI: 10.1016/s0022-3476(98)70359-2.
- Weiß, C. (2019): Basiswissen Medizinische Statistik. 7. Auflage. Berlin: Springer. Online verfügbar unter <https://link.springer.com/content/pdf/10.1007%2F978-3-662-56588-9.pdf>, zuletzt geprüft am 17.03.2020.
- Wenzel, S. (2006): Der Stellenwert der Polysomnographie bei Kindern und Jugendlichen mit Myelomeningozele und Chiari-Malformation Typ II. Doctoral Thesis. Universität Würzburg, Würzburg. Medizinische Fakultät / Kinderklinik und Poliklinik. Online verfügbar unter <https://opus.bibliothek.uni-wuerzburg.de/frontdoor/index/index/docId/1404>.
- White, D. P. (1995): Sleep-related breathing disorder 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnea. In: *Thorax* 50 (7), S. 797–804. DOI: 10.1136/thx.50.7.797.

Yamashiro, K. J.; Galganski, L. A.; Hirose, S. (2019): Fetal myelomeningocele repair. In: *Semin Pediatr Surg.* 28 (4), S. 150823. DOI: 10.1053/j.sempedsurg.2019.07.006.

Yates, J. F.; Troester, M. M.; Ingram, D. G. (2018): Sleep in Children with Congenital Malformations of the Central Nervous System. In: *Curr Neurol Neurosci Rep* 18 (7), S. 38. DOI: 10.1007/s11910-018-0850-6.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde in der Klinik Kinder- und Jugendmedizin im Schlaflabor der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen unter Betreuung von Prof. Dr. med. Christian F. Poets und Dr. med Mirja Quante durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Prof. Dr. med. Christian F. Poets, ärztlicher Direktor der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen, und Dr. med. Mirja Quante, Leiterin des Schlaflabors des Universitätsklinikums Tübingen.

Die retrospektive Erhebung der Daten wurde von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Auswertung erfolgte nach Beratung durch Herrn Dr. Gunnar Blumenstock, Stellvertretenden Institutsleiter des Instituts für Biometrie, durch mich.

Ich versichere, das Manuskript selbständig verfasst zu haben und keine weiteren als die von mir angegebenen Quellen verwendet zu haben.

Ines Mitterweger

Tübingen, den 24.11.2020

Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich ganz herzlich bei den Menschen bedanken, die mich während der gesamten Zeit dieser Arbeit unterstützt haben – insbesondere bei:

Frau Dr. med Mirja Quante für die wegweisende, fachliche Betreuung des Projektes. Auch für die mühevollen Arbeit des Korrekturlesens möchte ich mich herzlich bedanken.

Herrn Professor Dr. med. Christian F. Poets für die Überlassung des Themas und Betreuung des Projektes.

Frau Dr. med Karin Haas-Lude für die neuropädiatrische Expertise.

Herrn Dr. Gunnar Blumenstock für die statistische Beratung.

Außerdem möchte ich mich für die Unterstützung während meines Studiums und insbesondere während der Erstellung dieser Arbeit bei meiner Familie, meinem Freund und meinen Freunden bedanken.

Anhang

Anhang 1: Fragebogen zur Behandlung von pädiatrischen Patienten mit Arnold Chiari Malformation und/oder Myelomeningozele im Schlaflabor

Liebe Kollegen,

die Datenlage zu schlafbezogenen Atmungsstörungen bei Kindern mit Arnold-Chiari-Malformation/Myelomeningozele ist aktuell noch unbefriedigend. Es kann von einer Prävalenz zwischen 24 und 75% ausgegangen werden. Entsprechend uneinheitlich ist das Vorgehen in den einzelnen Schlaflaboren. Wir möchten gern eine Handlungsempfehlung erarbeiten und dafür eruieren, wie diese Patienten aktuell im deutschen Sprachraum versorgt werden. Wir bitten Sie daher, die folgenden Fragen zu beantworten. Vielen Dank für Ihre Mithilfe!

Ines Mitterweger, Mirja Quante und Christian F. Poets
Interdisziplinäre Schlafmedizin, Abteilung für Neonatologie, Uniklinik Tübingen

1. Wie viele Kinder mit Arnold Chiari Malformation bzw. Myelomeningozele werden in Ihrer Klinik pro Jahr stationär behandelt?

- keine
 <5
 5-10
 >10 und zwar ca. ____ Patienten
-

2. Wie viele Kinder mit Arnold Chiari Malformation bzw. Myelomeningozele sehen Sie pro Jahr im Schlaflabor?

- keine
 <5
 5-10
 >10 und zwar ca. ____ Patienten
-

3. In welchen Abständen führen Sie bei diesen Patienten Schlaflaboruntersuchungen durch? (Es können mehrere Kreuze gesetzt werden).

- Bei klinischen Symptomen wie z.B. Beobachtung von Atempausen, Schnarchen
 Einmalig nach Diagnose-Sicherung
 Routine-mäßig alle 6 Monate
 Routine-mäßig jährlich
 Nach folgendem Schema: _____
-

4. Welche Therapie empfehlen Sie diesen Patienten bei auffälligen Schlaflaborbefunden? (Es können mehrere Kreuze gesetzt werden)

- CPAP Operation
 Nasale Steroide Sonstige _____
 Kieferorthopädie