

Aus der

Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen

Abteilung Kinderheilkunde IV

(Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin)

**Risikofaktoren für schlafbezogene Atmungsstörungen bei
Kindern mit Down-Syndrom – Eine retrospektive
Datenanalyse von 223 Patienten über 9 Jahre**

**Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin**

**der Medizinischen Fakultät
der Eberhard Karls Universität
zu Tübingen**

vorgelegt von

Fackler, Lea

2023

Dekan: Professor Dr. rer. nat. B. Pichler

1. Berichterstatter: Privatdozentin Dr. med. M. Quante
2. Berichterstatter: Professor Dr. med. Hubert Löwenheim

Tag der Disputation: 22.06.2023

Inhaltsverzeichnis

Abbildungsverzeichnis	VI
Tabellenverzeichnis	VI
Abkürzungsverzeichnis	VIII
1 Einleitung.....	1
1.1 Pathophysiologie der schlafbezogenen Atmungsstörungen	1
1.1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Kindern	2
1.1.1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom.....	2
1.1.1.2 Weitere schlafbezogene Atmungsstörungen	4
1.1.1.3 Schnarchen.....	4
1.1.2 Ursachen schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter	5
1.2.3 Gesundheitliche Auswirkungen schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter	6
1.2.3.1 Neurokognitive und psychosoziale Auswirkungen	6
1.2.3.2 Somatische Auswirkungen.....	7
1.2.4 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter.....	8
1.2 Das Down-Syndrom	10
1.2.1 Klinik und Diagnostik eines Down-Syndroms.....	10
1.2.2 Schlafbezogene Atemstörungen beim Down-Syndrom.....	12
1.2.3. Risikofaktoren schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit Down-Syndrom	14
1.3 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom in Tübingen	17
1.4 Therapie der pädiatrischen obstruktiven Schlafapnoe.....	20
1.5 Therapie von Kindern mit Down-Syndrom und obstruktivem Schlafapnoesyndrom in Tübingen.....	23
1.5.1 Myofunktionelle Therapie	23
1.5.2 Therapie mit Gaumenplatten.....	24

1.6 Ziele und Vorgehen	26
2 Patienten und Methoden.....	27
2.1 Studienpopulation.....	27
2.2 Untersuchte Variablen	28
2.3 Schlaflaboruntersuchung.....	31
2.4 Statistische Analyse	35
3 Ergebnisse.....	39
3.1 Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation	39
3.2 Vergleich der Patienten mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erstuntersuchung	44
3.3 Analyse longitudinaler Daten.....	47
3.3.1 Deskriptive Analyse der longitudinalen Daten von Kindern ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Erstuntersuchung.....	47
3.3.2 Verlaufsdaten von Kindern ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Erstuntersuchung	49
3.3.3 Deskriptive Analyse der longitudinalen Daten von Kindern mit verbesserten bzw. verschlechtertem Befund	51
3.3.4 Vergleich der im Verlauf verschlechterten, verbesserten und stabilen Gruppe bei Erstuntersuchung	57
3.4 Vergleich der longitudinalen Charakteristika verschiedener Altersgruppen.....	60
3.5 Simple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als Vorhersagewerte für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom	64
3.6 Multiple logistische Regression ausgewählter demographischer und klinischer Parameter als Vorhersagewerte für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Kindern mit Down-Syndrom	68
4 Diskussion	69
4.1 Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Kindern mit Down- Syndrom.....	69

4.2 Risikofaktoren eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Kindern mit Down-Syndrom.....	72
4.2.1 Typische klinische Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung ...	73
4.2.2 Geschlecht	74
4.2.3 Alter.....	76
4.2.4 Gewicht	78
4.2.5 Komorbiditäten	79
4.2.6 Sauerstoffsättigung	80
4.2.7 Therapien.....	81
4.3 Longitudinale Daten	82
4.4 Studienlimitationen und Ausblick.....	86
4.5 Schlussfolgerung der Arbeit	88
5 Zusammenfassung.....	90
6 Literaturverzeichnis	93
7 Erklärung zum Eigenanteil.....	104
Danksagung	105

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse des oberen Atemwegs, die Kinder mit Down-Syndrom für eine obstruktive Schlafapnoe prädisponieren nach Lal et al. 2015	16
Abbildung 2: Studienflow	28
Abbildung 3: Kreisdiagramm der gruppierten Altersverteilung bei Erstuntersuchung (n=223)	41
Abbildung 4: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl an Kindern mit obstruktiver Schlafapnoe in Abhängigkeit vom Alter (n=223)	43
Abbildung 5: Verlaufsdaten der Gesamtpopulation. Einteilung in stabile, verbesserte und verschlechterte Gruppe anhand der MOAHI-Werte im Vergleich zwischen Erstuntersuchung und letzter Untersuchung im Schlaflabor	53
Abbildung 6: Boxplot zur Darstellung des MOAHI-Werts in Abhängigkeit zum Alter der Studienpopulation.....	64

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Symptome eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms im Kindesalter in Anamnese und körperlicher Untersuchung nach Marcus et al. 2012	3
Tabelle 2: Übersicht verschiedener Veröffentlichungen zum Thema schlafbezogene Atemstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom.....	12
Tabelle 3: Frühsymptome zur Erkennung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Kindern mit Down-Syndrom entsprechend der Empfehlung der American Academy of Pediatrics sowie Spätsymptome einer andauernden Erkrankung nach Lal et al. 2015	18
Tabelle 4: Erhobene Patientendaten und Schlaflaborvariablen	29
Tabelle 5: Erhebung kardiorespiratorischer Parameter im Schlaflabor nach Berry et al. 2012.....	32
Tabelle 6: Definition der wichtigsten respiratorischen Parameter entsprechend der American Academy of Sleep Medicine nach Berry et al. 2012	34
Tabelle 7: Verwendete statistische Tests und deren Merkmale nach Weiß et al. 2019	37
Tabelle 8: Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (n=223)	39

Tabelle 9: Übersicht über Komorbiditäten der Studienpopulation	42
Tabelle 10: Vergleich der Schlaflaborergebnisse bei Erstuntersuchung: Kinder mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom verglichen mit Kindern ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom (n=223)	44
Tabelle 11: Deskriptive Statistik zum Verlauf der Schlaflaborergebnisse bei Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung aller Kinder ohne initiales obstruktives Schlafapnoesyndrom (n=53)	47
Tabelle 12: Vergleichende Statistik der demographischen und kardiorespiratorischen Merkmale aller Kinder ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Erstuntersuchung im Hinblick auf die Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms im Verlauf (n=53)	49
Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Schlaflaborergebnisse bei Erstuntersuchung und letzter Folgeuntersuchung von Kindern mit Verbesserung und Verschlechterung des Befunds (n=89)	54
Tabelle 14: Vergleich der demographischen und polygraphischen Merkmale bei Erstuntersuchung von Kindern mit Verbesserung, stabilem Befund und Verschlechterung des Befunds im Verlauf (n=132)	58
Tabelle 15: Vergleich verschiedener Altersgruppen von Kindern mit Down-Syndrom im Verlauf	61
Tabelle 16: Einfache binär logistische Regression der demographischen und polygraphischen Parameter für Kinder mit Down-Syndrom bei der Erstuntersuchung (n=223)	65
Tabelle 17: Einfache binär logistische Regression der demographischen und polygraphischen Parameter für Kinder mit Down-Syndrom unter einem Jahr bei der Erstuntersuchung im Schlaflabor (n=140)	67
Tabelle 18: Übersicht der Studien zur Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms unter Kindern mit Down-Syndrom	71

Abkürzungsverzeichnis

AAP	American Academy of Pediatrics
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index (Apnea hypopnea index)
AT	Adenotonsillotomie
AWMF	Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V.
BMI	Body Mass Index
BMI _{z-Score}	Body Mass Index – nach dem z-Score standardisiert
Ca.	Circa
CAHI	Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index (Central apnea hypopnea index)
CI	95 %-Konfidenzintervall
CMT	Castillo-Morales Therapie
Coef	Koeffizient
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CSAS	Zentrales Schlafapnoesyndrom (Central Sleep Apnea Syndrome)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin
DI3	Desaturationsindex 3 = Anzahl der Entsättigungen um ≥ 3 % SpO ₂ /h
DI4	Desaturationsindex 4 = Anzahl der Entsättigungen um ≥ 4 % SpO ₂ /h
DI80	Desaturationsindex 80 = Anzahl der Entsättigungen auf <80 % SpO ₂ /h
DI90	Desaturationsindex 90 = Anzahl der Entsättigungen auf <90 % SpO ₂ /h
DS	Down-Syndrom (Trisomie 21)
EEG	Elektroenzephalogramm
Gewicht _{z-Score}	Körpergewicht - nach dem z-Score standardisiert
h	Stunde
HNO	Hals-Nasen-Ohrenarzt
IQR	Interquartilsabstand (Inter-Quartil-Range)
Länge _{z-Score}	Körperlänge - nach dem z-Score standardisiert
MAOI	Gemischt-obstruktiver Apnoe-Index (Mixed obstructive apnea index)
MOAHI	Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index (Mixed obstructive apnea hypopnea index)

MT	Myofunktionelle Therapie
OR	Odds Ratio
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom (Obstructive sleep apnea syndrome)
PG	Polygraphie
PSG	Polysomnographie
s.o.	Siehe oben
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SD	Standardabweichung (Standard deviation)
SE	Standardfehler (Standard error)
UARS	Upper Airway Resistance Syndrome
UKT	Uniklinikum Tübingen
v. a.	Vor allem
vs.	Versus
z.B.	Zum Beispiel

1 Einleitung

Mit einer Prävalenz von ca. einem unter 800 Lebendgeborenen ist die Trisomie 21, auch als Down-Syndrom bekannt, die häufigste autosomale Chromosomenstörung beim Menschen (Mai et al. 2013). Das Down-Syndrom (DS) geht mit einer charakteristischen Morphologie und kognitiven Defiziten einher.

Zudem haben Kinder mit DS ein hohes Risiko für schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS). Die Ursachen für die erhöhte Prävalenz einer SBAS beim DS sind vielfältig und unter anderem in der besonderen kraniofazialen Anatomie, der muskulären Hypotonie, einer Hypertrophie von Adenoiden und Tonsillen sowie weiteren Risikofaktoren des DS zu finden (Goffinski et al. 2015; Lal et al. 2015; Chamseddin et al. 2019). Am häufigsten beschrieben wird das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS), welches durch ein komplettes oder inkomplettes Sistieren des Atemluftstroms bei fortbestehender muskulärer Atemanstrengung im Schlaf charakterisiert wird (Marcus et al. 1991a; Ng et al. 2006; Trois et al. 2009).

Das häufige Fehlen klassischer Symptome wie Schnarchen, Tagesmüdigkeit oder Atempausen erschwert die klinische Diagnose beim DS. Unbehandelt wirken sich SBAS negativ auf die neurokognitive Entwicklung aus und begünstigen kardiometabolische Erkrankungen. Entsprechend werden Kinder mit DS am Universitätsklinikum Tübingen seit vielen Jahren routinemäßig im Schlaflabor untersucht und erhalten frühzeitig eine präventive myofunktionelle und kieferorthopädische Therapie.

1.1 Pathophysiologie der schlafbezogenen Atmungsstörungen

Die Pathophysiologie der SBAS ist teils sehr komplex und durch verschiedene Faktoren bedingt. Im Folgenden soll die Pathophysiologie besonders des OSAS erläutert werden, da dies die höchste Prävalenz und damit größte klinische Relevanz für Kinder mit DS hat.

1.1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Kindern

SBAS sind häufig und zeigen insbesondere bei Kindern ein weites Spektrum. Gekennzeichnet sind sie durch respiratorische oder ventilatorische Probleme im Schlaf. In der dritten, aktuell gültigen internationalen Klassifikation von Schlafstörungen (ICSD-3) der American Academy of Sleep Medicine werden vier Subgruppen unterschieden. Dazu gehören das OSAS, das zentrale Schlafapnoe-Syndrom (CSAS) sowie schlafbezogene Hypoventilations- und Hypoxämie-Syndrome (Grime und Tan 2015; American Academy of Sleep Medicine 2014). Nicht dazu gerechnet wird Schnarchen, das als Begleitsymptom und eigenständige Erkrankung in der pädiatrischen Population gehäuft auftritt (Marcus et al. 2012).

1.1.1.1 Das obstruktive Schlafapnoesyndrom

Das OSAS ist durch eine intermittierende, partielle oder vollständige Obstruktion der oberen Atemwege charakterisiert. Infolgedessen kommt es zur Hypoxie, Hyperkapnie, einer Zunahme der Atemanstrengung sowie starken intrathorakalen Druckveränderungen und einer Fragmentierung der Schlafarchitektur (American Academy of Sleep Medicine 2014). In ihrem Übersichtsartikel zum Thema „Diagnose und Management des OSAS bei Kindern“ geben Marcus et al. eine Gesamtprävalenz von 1-5 % in der pädiatrischen Population an. Die Prävalenz ist abhängig von der gewählten Studienpopulation, den festgesetzten Diagnosekriterien sowie den eingesetzten Untersuchungsmethoden. Die meisten Fälle finden sich laut Marcus et al. im Alter von zwei bis acht Jahren (Marcus et al. 2012). Auch in anderen Studien wie von O'Brien et al. aus den USA und Li et al. aus China fanden sich vergleichbare Prävalenzen, was das OSAS zu einer häufigen Erkrankung des Kindesalters macht mit steigender Inzidenz in den letzten Jahren (Li et al. 2010; O'Brien et al. 2003; Bitners und Arens 2020).

Typische Symptome des OSAS sind insbesondere regelmäßiges Schnarchen, unruhiger Schlaf und Tagesmüdigkeit. Auch Atemaussetzer und Zyanose im Schlaf sowie morgendliche Kopfschmerzen aufgrund nächtlicher Hyperkapnie

sind hinweisgebend (Marcus et al. 2012). Auffällige Schlafpositionen, etwa ein hyperextendierter Nacken im Schlaf und eine sekundäre Enuresis können ebenfalls auftreten und sollten den Eltern gegenüber angesprochen werden. Symptome bei Tag können exzessive Müdigkeit, Lern-, Aufmerksamkeits- und Konzentrationsschwierigkeiten und Hyperaktivität sein (Marcus et al. 2012; Grime und Tan 2015; Hill et al. 2016).

In der körperlichen Untersuchung muss besonderes Augenmerk auf vergrößerte Tonsillen und adenoide Vegetationen sowie eine Atmung mit offenstehendem Mund („Facies adenoidea“) gelegt werden. Ein hoher Gaumenbogen oder eine Mikro- bzw. Retrognathie können imponieren. Auch das Gedeihen des Kindes muss beurteilt werden, besonders die fehlende Gewichtszunahme oder auch Übergewicht spielen eine wichtige Rolle. Sekundär kann es zur arteriellen Hypertonie und vielen weiteren Problemen kommen (Marcus et al. 2012).

Tabelle 1: Symptome eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms im Kindesalter in Anamnese und körperlicher Untersuchung nach Marcus et al. 2012

Anamnese	Körperliche Untersuchung
<ul style="list-style-type: none"> • Häufiges Schnarchen (≥ 3 Nächte pro Woche) • Verstärkte Atemanstrengung im Schlaf • Beobachtete Atemaussetzer, Keuchen, Luftschnappen im Schlaf • Enuresis (besonders sekundär nach mind. 6 Monaten Kontinenz) • Schlafposition sitzend oder mit Hyperextension des Nackens • Zyanose • Kopfschmerzen nach dem Aufwachen • Tagesmüdigkeit • Aufmerksamkeitsdefizit- / Hyperaktivitätssyndrom • Lernschwierigkeiten 	<ul style="list-style-type: none"> • Unter- / Übergewicht • Gedeihstörung • Tonsillenhypertrophie • Facies adenoidea • Mikro- / Retrognathie • Hoher Gaumenbogen • Hypertension

1.1.1.2 Weitere schlafbezogene Atmungsstörungen

Eine zentrale Apnoe ist durch einen mindestens 90-prozentigen Abfall des oronasalen Atemflusses ohne respiratorische Anstrengung charakterisiert, wenn zusätzlich mindestens eines der folgenden Kriterien zutrifft: Das Ereignis dauert mehr als 20 Sekunden, es dauert mehr als zwei Atemzyklen und ist mit einer Sauerstoffentsättigung von mindestens 3 % oder einer Arousalreaktion assoziiert oder es dauert mehr als zwei Atemzyklen und ist mit einem Abfall der Herzfrequenz assoziiert (Bitners und Arens 2020; Berry et al. 2012).

Eine Hypoventilation definiert sich als arterieller Kohlenstoffdioxidpartialdruck von >50 mmHg während mehr als 25 % der gesamten Schlafzeit (Berry et al. 2012).

1.1.1.3 Schnarchen

Im Kindesalter zeigt das nächtliche Schnarchen eine Prävalenz von 3-12 % (Marcus et al. 2012). Besonders bei jüngeren Kindern ist Schnarchen ein häufiges Symptom mit einer Prävalenz von bis zu 27 % bei Kindern unter neun Jahren und 3-5 % im Alter von neun bis 14 Jahren (Corbo et al. 2001; Kheirandish und Gozal 2006). Als Risikofaktor für das Schnarchen gilt ein erhöhter Atemwegswiderstand durch Einengung im Bereich des Pharynx, der Nase oder durch subkutanes Fett bei Übergewicht (Corbo et al. 2001). Damit ist die adenoide oder tonsilläre Hypertrophie ein wichtiger Risikofaktor für das Schnarchen (Li et al. 2013).

Ein Großteil der schnarchenden Kinder leidet am sogenannten primären Schnarchen, das meist als benigne angesehen wird und keinen Einfluss auf die Schlafarchitektur und/ oder die Sauerstoffversorgung hat. Allerdings haben Studien gezeigt, dass schnarchende Kinder schlechtere Schulleistungen aufweisen (Brockmann et al. 2012).

Auch beim OSAS findet sich anamnestisch oder bei einer Untersuchung im Schlaflabor häufig ein schnarchendes Atemgeräusch. Leider zeigt Schnarchen als klinisches Leitsymptom zwar eine hohe Sensitivität, jedoch eine geringe

Spezifität zur Vorhersage eines OSAS (Certal et al. 2012). Primäres Schnarchen wurde in einer Studie von Li et al. 2013 bei Schulkindern über vier Jahre hinweg beobachtet. Bei einem Viertel der Kinder sistierte das Schnarchen über den Beobachtungszeitraum von selbst. Doch bei mehr als 30 % fand sich im Verlauf ein Progress des Schnarchens hin zu einem OSAS, bei einigen wenigen Kindern sogar zu einem schwerwiegenden Befund (Li et al. 2013; Spilsbury et al. 2015). Deshalb sollte chronisches Schnarchen im Kindesalter immer abgeklärt werden.

1.1.2 Ursachen schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter

Bei Kindern wird das OSAS besonders im Zusammenhang mit adenotonsillärer Hypertrophie sowie anatomisch engen Verhältnissen im Bereich der oberen Atemwege beobachtet (Grime und Tan 2015; Kheirandish und Gozal 2006).

Hypertrophe Adenoide und Tonsillen sind im Kindesalter häufig, es finden sich Prävalenzen von bis zu 50 % in der Gesamtpopulation (Pereira et al. 2018). Sie gelten bei Kindern als Hauptursache für ein OSAS (Grime und Tan 2015). Dabei findet sich bei vielen der Kinder mit OSAS ein auffälliger Befund, jedoch entwickelt nicht jedes Kind mit einer Tonsillenhypertrophie oder Adenoiden eine SBAS. Im Review von Certal et al. zeigte die Tonsillengröße insgesamt eine diagnostische Odds Ratio (OR) von 3,34 (CI 1.97–5.66) in Bezug auf das Vorliegen eines OSAS (Certal et al. 2012).

Weitere Ursachen für eine Verengung der oberen Atemwege finden sich in anatomischen Auffälligkeiten. Dazu gehören etwa eine Mikro- oder Retrognathie, eine Makroglossie und eine Hypoplasie des Mittelgesichts (Grime und Tan 2015). Prädisponierend sind beispielsweise das Apert- oder auch das Crouzon-Syndrom, die Pierre-Robin-Sequenz, das DS, das Goldenhar-Syndrom und die Achondroplasie (Capdevila et al. 2008). Alle können über ihre jeweilige spezielle Anatomie zur Einengung der Atemwege und damit zum verminderten Atemfluss im Schlaf führen.

Bei Kindern mit OSAS findet sich eine erhöhte Kollapsneigung der oberen Atemwege, wie bei Messungen des Atemflusses festgestellt werden konnte (Marcus et al. 2012). Die Kollapsneigung wird durch Inflammationsreaktionen der

Atemwege wie bei der allergischen Rhinitis oder dem allergischen Asthma verstärkt. Des Weiteren sind verminderte neuromuskuläre Reflexe und eine muskuläre Hypotonie wie beim DS, der Zerebralparese und anderen neuromuskulären Störungen relevante Prädispositionsfaktoren (Grime und Tan 2015).

Inzwischen hat sich die Adipositas als Risikofaktor eines OSAS nicht nur im Erwachsenen-, sondern auch im Kindesalter etabliert. Ein erhöhter Body Mass Index (BMI) mit Fetteinlagerungen im Bereich des Halses und Nackens engen den Atemweg ein und erhöhen den Druck von außen, während viszerales Fett die Funktion der Lunge beeinträchtigen kann (Grime und Tan 2015). Die NANOS-Studie fand 2014 bei 47 % der übergewichtigen Kinder Anzeichen für ein OSAS (Alonso-Álvarez et al. 2014).

1.2.3 Gesundheitliche Auswirkungen schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter

Langanhaltende und unbehandelte SBAS können ernsthafte oder sogar fatale Auswirkungen auf die Entwicklung betroffener Kinder haben (Greene und Carroll 1997).

Intermittierende Abfälle der Sauerstoffsättigung im Blut können zu Weckreaktionen, sogenannten Arousals, führen, wobei Schlafphasen unterbrochen werden und der Schlaf als nicht erholsam empfunden wird.

Ein unbehandeltes OSAS trägt zu Einschränkungen der Lebensqualität, Konzentrationsproblemen und Schulleistungsabfällen bei (Mitchell et al. 2015; Kheirandish und Gozal 2006). Auswirkungen zeigen sich auch im kardiovaskulären, metabolischen und zentralnervösen System (Capdevila et al. 2008) sowie in der psychosozialen Entwicklung (Huang et al. 2007).

1.2.3.1 Neurokognitive und psychosoziale Auswirkungen

Die neurokognitiven Auswirkungen, welche ein unbehandeltes OSAS zur Folge haben kann, sind auf episodische Hypoxien, Hyperkapnien und den fragmentierten Schlaf zurückzuführen. Sie können zu

Konzentrationschwierigkeiten führen, die Entwicklung verlangsamen und soziale Interaktionen stören.

Die kognitiven Fähigkeiten und die neuronale Entwicklung unbehandelter Kinder mit OSAS können eingeschränkt sein: Betroffen sind besonders das Lang- und Kurzzeitgedächtnis, die räumliche Orientierung und die Vigilanz. Auch zeigen sich negative Auswirkungen auf die mentale Flexibilität und die Intelligenz (Kheirandish und Gozal 2006; Mitchell et al. 2015).

Eine weitere, oft beobachtete Folge eines unerkannten oder unbehandelten OSAS sind Verhaltensauffälligkeiten. Während bei Erwachsenen und adipösen Kindern mit SBAS die Tagesmüdigkeit als Hauptsymptom gilt, finden sich bei betroffenen Kindern vermehrt Störungen der Aufmerksamkeit und Phasen der Hyperaktivität als Folge des unzureichenden Schlafs (Katyal et al. 2013; Spruyt et al. 2010). Bei vielen entstehen soziale Probleme durch reduzierte Aufmerksamkeit, Hyperaktivität, Aggression und Ablenkbarkeit. Das Aufmerksamkeitsdefizit-Hyperaktivitätssyndrom (ADHS) wurde in mehreren Studien mit einem kindlichem OSAS und auch mit habituellem Schnarchen assoziiert (Chervin und Archbold 2001; Huang et al. 2007; Kheirandish und Gozal 2006).

Damit hat ein nicht diagnostiziertes oder ungenügend behandeltes OSAS einen großen Einfluss auf die Lebensqualität. Deren Einschränkung ist ähnlich stark ausgeprägt wie bei Kindern mit Asthma oder rheumatoider Arthritis (Mitchell et al. 2015).

Insgesamt korreliert die Ausprägung der Verhaltensauffälligkeiten stark mit der Schwere der SBAS und ist durch deren Behandlung größtenteils rückläufig (Kheirandish und Gozal 2006; Minde et al. 1994).

1.2.3.2 Somatische Auswirkungen

Somatische Auswirkungen einer SBAS betreffen besonders den Metabolismus, das kardiovaskuläre System und das zentrale Nervensystem, aber auch das kindliche Gedeihen kann negativ beeinflusst werden (Capdevila et al. 2008).

Es gilt als wahrscheinlich, dass die Endorganschäden aus Pathomechanismen resultieren, die durch intermittierende Hypoxien und Hyperkapnien, wiederholte intrathorakale Druckveränderungen und episodische Arousals in Gang gesetzt werden. Daraus resultieren oxidativer Stress, eine Induktion von proinflammatorischen Kaskaden und weitere Prozesse auf molekularer Ebene (Grime und Tan 2015).

Besonders relevante Auswirkungen betreffen das kardiopulmonale System: Aus einer chronischen Hypoxie und respiratorischer Azidose durch nächtliche Obstruktionen können eine pulmonale Hypertension, ein Cor pulmonale und eine globale Herzinsuffizienz entstehen (Breslin et al. 2014). Beobachtet wurden auch kardiovaskuläre Symptome, die vermutlich durch eine sympathogene Überaktivität und Ausschüttung von Stresshormonen entstehen. Veränderungen der Blutdruckregulation mit systemischem Hypertonus bis zur linksventrikulären Hypertrophie sind die Folge (Capdevila et al. 2008).

Ein OSAS kann auch einen negativen Einfluss auf viele metabolische Funktionen haben. Dazu gehören beispielsweise eine Insulinresistenz, Auffälligkeiten der Serum-Lipide, ein erhöhtes C-reaktives Protein (CRP) und erhöhte Leberenzyme sowie eine Gewichtszunahme bis hin zur Adipositas (Capdevila et al. 2008).

Weiterhin wurden besonders bei jüngeren Kindern Gedeihstörungen beobachtet, die sich in einem perzentilenflüchtigem Wachstum und niedrigem BMI niederschlagen (Lal et al. 2015). Aber auch eine Polyzythämie, also ein Anstieg der Erythrozytenzahl und des Hämatokrits bei chronischem Sauerstoffmangel, eine chronische Hyperkapnie, ein gastroösophagealer Reflux und eine Fatigue konnten beobachtet werden (Lal et al. 2015).

1.2.4 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen im Kindesalter

Der Verdacht auf SBAS ergibt sich in der Regel aufgrund einer auffälligen Anamnese und klinischer Befunde. Lautes und regelmäßiges Schnarchen mit Atemaussetzern in der Fremdanamnese sowie Tagesschläfrigkeit, verminderte Leistungsfähigkeit und morgendliche Kopfschmerzen sind hinweisgebend. Auch

schweres Atmen oder Schwitzen im Schlaf, ungewöhnliche Schlafpositionen, ein unruhiger Schlaf und häufiges nächtliches Erwachen sind Indikatoren (Bull 2011; American Academy of Pediatrics 2001).

Leider sind die Anamnese und die körperliche Untersuchung bei Patienten mit SBAS oft unauffällig. In der Guideline der American Academy of Pediatrics ergab sich ein positiv prädiktiver Wert von 65% für die Anamnese und 46% für die klinische Untersuchung in Bezug auf SBAS (Marcus et al. 2012).

Im Einzelnen heißt das, dass zur Diagnosestellung beispielsweise die Kombination aus Schnarchen und exzessiver Tagesmüdigkeit sehr spezifisch ist mit 97 %, während die Sensitivität bei 4 % liegt. Auch in Kombination mit Lernschwierigkeiten gelten ähnliche Werte (Goodwin et al. 2005). Etwas besser ist die Beobachtung des Schlafs durch die Eltern: Werden die Symptome Schnarchen, offenstehender Mund und nächtliches Schwitzen beobachtet, findet sich eine SBAS mit einer Spezifität von 57 % bei einer Sensitivität von 81 % (Li et al. 2006).

In ähnlicher Weise werden verschiedene klinische Symptome und Elternbeobachtungen zum Schlaf und Verhalten ihrer Kinder in standardisierten Fragebögen abgefragt, um Kinder mit einer Punktzahl über dem Cut-off weiter auf SBAS untersuchen zu können.

Diagnostiziert werden Schlafstörungen in einer Schlaflaboruntersuchung mittels respiratorischer Polygraphie (PG) oder Polysomnographie (PSG). Die Übernacht-PSG im Schlaflabor stellt hierbei den diagnostischen Goldstandard dar (Marcus et al. 2012). Die Untersuchung erlaubt es, Störungen der respiratorischen Parameter und veränderte Schlafmuster objektiv zu quantifizieren und zu klassifizieren (Grime und Tan 2015).

Andere Möglichkeiten des Screenings wie Elternfragebögen, Audio- und Videoaufzeichnungen, nächtliche Pulsoxymetrie oder auch ein mobiles Schlafmonitoring haben im Vergleich eine deutlich geringere Sensitivität zum Erkennen von SBAS, besonders beim DS, und sollten deshalb nicht zur Diagnosestellung eingesetzt werden (Ng et al. 2006; AWMF online 2016).

1.2 Das Down-Syndrom

1.2.1 Klinik und Diagnostik eines Down-Syndroms

Das DS ist die häufigste autosomale Chromosomenaberration unter Lebendgeborenen mit einer Inzidenz, die zwischen 1:700 (Parker et al. 2010) bis 1:800 (Mai et al. 2013) Neugeborenen liegt.

Erstmals beschrieben wurde die Trisomie 21 im Jahre 1866 von John L. Down (Kanamori et al. 2000). Bei dieser Chromosomenanomalie handelt es sich in den meisten Fällen um eine meiotische Non-Disjunction, die dazu führt, dass das Chromosom 21 in drei Kopien vorliegt. Diese findet zu 90 % im maternalen Chromosomensatz statt, weshalb die Inzidenz mit dem mütterlichen Alter, besonders ab dem 35. Lebensjahr, steigt.

Das DS zeigt meist einen charakteristischen Phänotyp mit Kleinwuchs und typischen Dismorphien des Gesichts. Dazu gehören ein kleiner, runder Kopf mit abgeflachtem Hinterhaupt, ein eher kurzer und breiter Hals sowie ein breiter, flacher Nasenrücken, Epikanthusfalten, Brushfield-Spots der Iris und eine schmale, schräg stehende Lidachse. Des Weiteren zeigen sich eine Vierfinger- und Sandalenfurchen, eine Brachy- und Klinodaktylie und meist eine generalisierte muskuläre Hypotonie (Kanamori et al. 2000).

Mit dem DS assoziierte Erkrankungen und kongenitale Malformationen sind vielfältig und betreffen die Mehrheit dieser Kinder. Am häufigsten beobachtet werden Herzfehlbildungen mit bis zu 50 % (Freeman et al. 1998; Weijerman et al. 2010; Bergström et al. 2016); gefolgt von gastrointestinalen Malformationen mit 2,8 % und urogenitale Fehlbildungen mit etwa 2,2 % der betroffenen Neugeborenen mit DS (Cleves et al. 2007).

Angeborene Herzfehler sind beim DS sehr häufig, während die Rate bei nicht-syndromalen Neugeborenen bei etwa 1% liegt. Dabei kommen vor allem atriale Septumdefekte vor, sowie in absteigender Häufigkeit auch Defekte des Ventrikelseptums und Endokardkissens, ein persistierender Duktus Ateriosus, eine Fallotsche Tetralogie und andere (Cleves et al. 2007; Weijerman et al. 2010). Auch die Anzahl an Kindern mit einer persistierenden pulmonalen

Hypertonie des Neugeborenen ist höher als in der Normalbevölkerung (Weijerman et al. 2010).

An endokrinen Erkrankungen dominiert das Auftreten einer Hypothyreose (Startin et al. 2020). Bis zu 11% der Kinder mit DS haben bereits bei Geburt eine Unterfunktion der Schilddrüse oder entwickeln diese im Verlauf (Rosen 2010; Gibson et al. 2005). Zudem besteht eine erhöhte Infektanfälligkeit und ein vermehrtes Auftreten von Leukämien (Startin et al. 2020).

Oft zeigen Neugeborene mit DS eine deutliche Hypotonie, die lange bestehen bleibt und physiotherapeutisch behandelt werden kann, sowie länger persistierende primäre Reflexe (Malak et al. 2013).

Auch die kognitive Entwicklung von Kindern mit DS ist oft beeinträchtigt. Das DS ist die häufigste genetische Ursache von Intelligenzminderung im Kindesalter, die sich meist in Form einer milden geistigen Retardierung zeigt, mit Intelligenzquotienten zwischen 50-70 (Mittelwert der Bevölkerung 100). Die interindividuelle Varianz ist hoch (Startin et al. 2020; American Academy of Pediatrics 2001).

Insgesamt verläuft die kognitive Entwicklung dieser Kinder zeitlich verzögert im Vergleich zu gesunden Kindern, meist ohne deren Niveau zu erreichen. Betroffen sind vor allem die Bereiche Intelligenz, Aufmerksamkeit, verbale Kommunikation, Lernen, Gedächtnis und motorische Fähigkeiten (Malak et al. 2013).

An assoziierten psychiatrischen Erkrankungen finden sich bipolare Störungen, Depressionen und Schizophrenien, während neurokognitive Entwicklungsstörungen wie Autismus und Aufmerksamkeitsdefizit- und Hyperaktivitätsstörung ebenfalls gehäuft zu beobachten sind (Startin et al. 2020). Mit zunehmendem Alter treten vermehrt demenzielle Entwicklungen auf (Bayen et al. 2018; Holland et al. 1998; Visser et al. 1997).

Da unsere heutige medizinische Versorgung es möglich macht, dass Kinder mit DS inzwischen ein gesundes und langes Leben führen können, muss das Augenmerk darauf liegen, die Lebensqualität betroffener Kinder zu steigern und es ihnen zu ermöglichen, ihr volles Potenzial auszuschöpfen. SBAS, besonders

auch ein OSAS, können durch diverse somatische, psychosoziale und neurokognitive Folgen diese vulnerable Patientenpopulation in Bezug auf ihre Entwicklung negativ beeinflussen und am Ausschöpfen ihres vollen Potenzials hindern. Umso wichtiger ist es, dass SBAS frühzeitig erkannt und therapiert werden können.

1.2.2 Schlafbezogene Atemstörungen beim Down-Syndrom

SBAS, besonders aber das OSAS, treten bei Kindern mit DS signifikant häufiger auf als in der pädiatrischen Gesamtpopulation, wo der Anteil an Kindern mit OSAS bei etwa 1-5 % liegt (Weiß 2019). Die Zahlen bei Kindern mit DS variieren stark, berichtet wurden, je nach SBAS-Definition, zwischen 31 % und 75 % (Breslin et al. 2014; Stores und Stores 2013), teilweise werden aber auch SBAS-Raten bis zu 90 % angegeben (Horne et al. 2019).

Einen Überblick über verschiedene Veröffentlichungen gibt die Tabelle 2.

Tabelle 2: Übersicht verschiedener Veröffentlichungen zum Thema schlafbezogene Atemstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom

Autoren	Studien-design	Popu- lation	Mittleres Alter in Jahren (SD), Alters- spanne	OSAS Präva- lenz	Risikofaktoren für SBAS	Ausgeschlos- sene Risiko- faktoren
Chamsed -din et al. 2019	Retro- spektiv	106	7,3 (SD 4), 2-18	90 %	BMI assoziiert mit Schweregrad des OSAS	Geschlecht, Asthma, allergische Rhinitis, GÖR
Donnelly et al. 2004	Pro- spektiv	27	9,9, 4-19	Alle	Persistierendes OSAS nach AT: (Re-) Hypertrophie der Adenoide und Tonsillen, Makroglossie, Glossoptose, Hypertrophie der lingualen Tonsillen	
Dyken et al. 2003	Pro- spektiv	19	9,1 (SD 4,7), 3-18	79 %	Übergewicht, Alter, mangelnde Schlafqualität	

Goffinski et al. 2015	Retro-spektiv	177	37,5 (SD 2,1) Wochen	31 %	Dysphagie, kongenitale Herzfehler, Frühgeburtlichkeit, GÖR, funktionelle und anatomische, gastrointestinale Probleme	Geschlecht
Hurvitz et al. 2020	Retrospektiv	248	7,9 Jahre (SD 0,3) < 21 Jahre		Alter als Risikofaktor für persistierendes OSAS nach AT	
Marcus et al. 1991	Pro-spektiv	54	7,4 (SD 1,2) 2 Wochen – 52 Jahre	45 %	Eventuell pulmonale Hypertonie	Alter, BMI, kongenitale Herzfehler, Symptome eines OSAS
Miguel-Diez et al. 2003	Pro-spektiv	108	7,9 (SD 4,5), 1-18	54,6 %	Männliches Geschlecht, jüngeres Alter, Tonsillenhypertrophie	BMI, Adenoide, AT, kongenitale Herzkrankheit, Malokklusion, Makroglossie
Rayasam et al. 2021	Retro-spektiv	413 (23 mit DS)	1,9 Jahre (SD 0,7) 0-3 Jahre	98,5 %	Männliches Geschlecht, GERD, DS, Tonsilläre Hypertrophie	
Shires et al. 2010	Retro-spektiv	63	9,3 (SD 4,5)		BMI	
Shott et al. 2006	Pro-spektiv	65	42,8 (SD 20 -63) Monate, 2-4 Jahre	57 %	BMI, kongenitale Herzfehler	Klassische Symptome eines OSAS wie Tagesmüdigkeit und Schnarchen
Uong et al. 2001	Pro-spektiv	11	3,2 (IQR 1,4), 1,8-6	Alle	Persistierendes OSAS nach AT: Makroglossie, Glossoptose, (Re-) Hypertrophie der Adenoide, Tonsillen, lingualen Tonsillen	
Waters et al. 2020	Retro-spektiv	152	Kleinkinder, Kinder	38,2 %	Mehrmalige PSGs; Alter >2 Jahre: Schweregrad korreliert mit Alter	

(**Abkürzungen:** AT: Adenotonsillotomie, DS: Down-Syndrom, BMI: Body Mass Index, GÖR: Gastroösophagealer Reflux, IQR: Interquartilsrange, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung)

Das DS wurde auch als Risikofaktor für schwere Verläufe eines OSAS identifiziert (Rayasam et al. 2021). Bei Patienten mit DS und daraus resultierenden kognitiven Einschränkungen stellt ein OSAS einen weiteren, schwerwiegenden Risikofaktor dar, weshalb sich diese Kinder kognitiv schlechter entwickeln können. Kinder mit DS, die ein OSAS haben, zeigen schlechtere Resultate bei verbalen Intelligenztests und kognitiver Flexibilität als Kinder ohne OSAS (Breslin et al. 2014).

1.2.3. Risikofaktoren schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit Down-Syndrom

Grundsätzlich wird ein OSAS vorrangig durch Obstruktionen der Atemwege verursacht. Die spezielle Anatomie des Gesichts und der oberen Atemwege beim DS prädisponiert Kinder mit DS, ein OSAS zu entwickeln.

Die Kombination aus muskulärer Hypotonie, engen Mittelgesichtsstrukturen und Mandibulahypoplasie führt zu einer relativen Makroglossie und Protrusion der Zunge (Uong et al. 2001). Dies kann eine Glossoptose im Schlaf begünstigen, wobei die Zunge in den Rachen fällt und die Atemwege verlegt (Marcus et al. 1991b).

Des Weiteren konnte bei einem Großteil der betroffenen Kinder eine Laryngomalazie nachgewiesen werden (Mitchell et al. 2003). Diese stellt eine oft angeborene Entwicklungsstörung von Säuglingen dar, die durch eine abnorme Weichheit des Kehlkopfs und der supraglottischen Larynxstrukturen geprägt ist. Ein inspiratorischer Kollaps der Glottis ist die Folge, welcher sich durch einen belastungsinduzierten inspiratorischen Stridor manifestiert. Auch Apnoen, Zyanoseanfälle und Schluckstörungen können resultieren. Für gewöhnlich nimmt die Symptomatik in den ersten sechs Lebensmonaten zu und bis zum Beginn des zweiten Lebensjahres wieder ab (Vollrath 2004; Strutz und Mann 2009).

Der Pathophysiologie des OSAS liegt häufig die Kombination aus einer Laryngomalazie und Hypotonie der oberen Atemwegsmuskulatur zugrunde, die

zur Verlegung der Atemwege, besonders des Hypopharynx, im Schlaf führt. Aus diesem Atemwegskollaps resultiert ein Sistieren des Atemflusses und eine obstruktive Apnoe. Diese Hypothese konnte auch dadurch bestärkt werden, dass spezielles muskuläres Training der betroffenen Muskulatur zur Verbesserung eines OSAS bei Kindern führt: Nach myofunktioneller Therapie und Stimulationsplattentherapie zeigte sich bei 67 % der untersuchten Kleinkinder mit OSAS und DS ein gegenüber den Vorwerten verbesserter gemischt-obstruktiver Apnoe-Index (Mixed obstructive apnea index, MOAI), was für eine Verbesserung der Symptomatik spricht (Linz et al. 2013).

In einer Studie von Fung et al., die mittels Schlafendoskopie einen Vergleich zwischen Kindern mit und ohne DS durchführte, fanden sich signifikant mehr pharyngeale und auch linguale Muskelkollapse bei Kindern mit DS. Die tonsilläre Obstruktion war bei beiden Gruppen ähnlich, während Obstruktionen bedingt durch Adenoide bei Kindern mit DS deutlich seltener waren. Daraus ließ sich ableiten, dass ein generalisierter pharyngealer Kollaps während des Schlafes bei Kindern mit DS dominiert, unabhängig von Alter, Geschlecht und BMI. Adenoide waren dagegen seltener die Ursache als zuvor angenommen (Fung et al. 2012).

Zwar liegt die Zahl an Kindern mit DS und Adenoiden oder einer Tonsillenhypertrophie bei etwa 35 % (Fricke et al. 2006), jedoch waren bis zu 55 % der Kinder mit DS und Adenoiden nach einer Adenotonsillektomie weiterhin symptomatisch. In MRT-Untersuchungen fanden sich als Gründe hierfür rekurrend hypertrophes Tonsillen- oder Adenoidgewebe, aber auch vergrößerte linguale Tonsillen sowie der oben genannte Kollaps des weichen Gaumens oder Hypopharynx und eine Glossoptose.

Southall et al. untersuchten in einer älteren Studie sechs Kinder mit DS und nächtlichen Hypoxämien bei Obstruktionen der oberen Atemwege endoskopisch und zum Teil radiologisch. Dabei fanden sich bei den betroffenen Kindern gehäuft Obstruktionen im Bereich der Zungenbasis, aber auch vergrößerte Tonsillen und Adenoide sowie in Einzelfällen eine Obstruktion des Hypopharynx und eine bilaterale Choanalstenose. Im Verlauf zeigten operative Therapien verbesserte Resultate im Schlaflabor (Southall et al. 1987).

Eine Übersicht der anatomischen Verhältnisse findet sich in Abbildung 1.

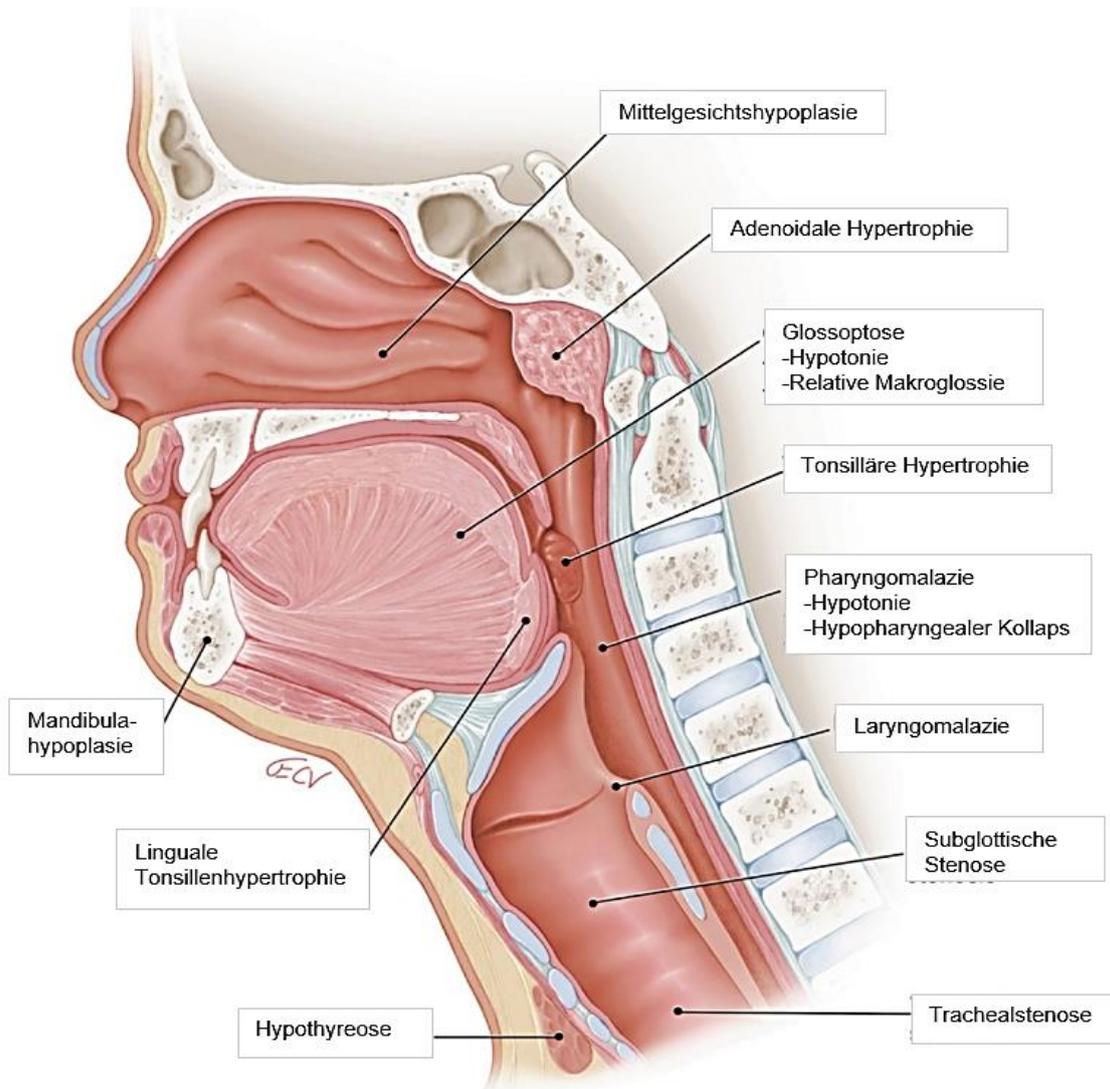


Abbildung 1: Anatomische Verhältnisse des oberen Atemwegs, die Kinder mit Down-Syndrom für eine obstruktive Schlafapnoe prädisponieren nach Lal et al. 2015

Zu den weiteren Risikofaktoren gehört ein erhöhter BMI, der sich in verschiedenen Studien als positiv korreliert zum OSAS erwiesen hat. Übergewichtige Kinder mit DS haben gegenüber Normalgewichtigen eine signifikant höhere Prävalenz, ein schweres OSAS zu entwickeln, mit 56 % gegenüber 35 % (Chamseddin et al. 2019). Dieser Unterschied ist besonders bei Jugendlichen über 10 Jahren erkennbar, bei jüngeren und präpubertären Kindern dagegen konnte keine Korrelation nachgewiesen werden. Erst ab der Pubertät

zeigte sich ein steigender BMI als wichtigster Prädiktionsfaktor für ein OSAS bei Jugendlichen mit DS (Hill et al. 2016; Maris et al. 2016).

Einige Komorbiditäten wurden in verschiedenen Studien als Risikofaktoren bei Kindern mit DS identifiziert. Beispielsweise führt ein gastroösophagealer Reflux, etwa bedingt durch eine muskuläre Hypotonie und eine darauf folgende Schwellung der Schleimhaut zu einer verstärkten Einengung der Atemwege (Mitchell et al. 2003).

Bei Kindern mit gastrointestinalen Begleiterkrankungen wie Stenosen oder Atresien, trat ein OSAS ebenfalls häufiger auf (Goffinski et al. 2015). Als weitere Risikofaktoren wurden eine Dysphagie und angeborene Herzfehler nachgewiesen, die besonders bei kombiniertem Auftreten in 36 % der Fälle mit einem OSAS einhergingen (Goffinski et al. 2015).

Eine Hypothyreose war ebenfalls in etwa 11 % der Fälle mit einem OSAS assoziiert, weshalb eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte bei Neuauftreten eines OSAS bei Kindern mit DS erfolgen sollte (Gibson et al. 2005; Rosen 2010).

Schnarchen als prädiktiver Risikofaktor wurde in vielen Studien identifiziert. Bis zu 97 % aller schnarchenden Kinder mit DS zeigten ein OSAS bei Fitzgerald et al., in anderen Studien waren es etwa 60 % (Ng et al. 2006). Allerdings bedeutet dies nicht, dass alle Kinder mit OSAS schnarchen, es finden sich teilweise bis zu 60 % nicht-schnarchende Kindern unter jenen mit OSAS (Fitzgerald et al. 2007; Chamseddin et al. 2019; Ng et al. 2006). Damit scheint das Schnarchen ein sensitiver, aber keinesfalls spezifischer Prädiktionsfaktor des OSAS zu sein.

1.3 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen bei Kindern mit Down-Syndrom in Tübingen

Die American Academy of Pediatrics (AAP) empfiehlt, die Eltern von Kindern mit DS frühzeitig, am besten in den ersten sechs Lebensmonaten, über das OSAS aufzuklären. Bereits in der Neonatalperiode und frühen Kindheit können Symptome wie respiratorische Probleme im Schlaf, ein ungewöhnliches Schlafverhalten und Verhaltensauffälligkeiten auftreten und sollten vom Spezialisten abgeklärt werden. Eine Übersicht der Symptome, auf die Eltern

aufmerksam gemacht werden sollten, findet sich im oberen Teil der Tabelle 3. Hierauf sollten die Eltern selbstständig achten, da diese das Schlafverhalten ihrer Kinder am besten kennen und Veränderungen gezielt wahrnehmen können (American Academy of Pediatrics 2001; Bull 2011). Weitere Symptome, die ärztlicherseits erkannt werden können, finden sich im unteren Teil der Tabelle 3.

Tabelle 3: Frühsymptome zur Erkennung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Kindern mit Down-Syndrom entsprechend der Empfehlung der American Academy of Pediatrics sowie Spätsymptome einer andauernden Erkrankung nach Lal et al. 2015

Frühsymptome im Schlaf

- Schweres Atmen
 - Schnarchen
 - Ungewöhnliche Schlafpositionen
 - Häufiges nächtliches Erwachen
 - Unruhiger Schlaf
 - Atempausen
-

Symptome eines unbehandelten obstruktiven Schlafapnoesyndroms

- Kardiovaskulär:
 - Pulmonale Hypertension
 - Hypertonie
 - (Rechts-) Herzinsuffizienz
 - Weitere kardiovaskuläre / zerebrovaskuläre Erkrankungen
- Neurokognitiv:
 - Tagesmüdigkeit
 - Schlechte Schulleistungen
 - Unaufmerksamkeit
 - Störungen exekutiver Funktionen
 - Abnehmende Gedächtnisleistungen
 - Verhaltensauffälligkeiten
- Weitere:
 - Gedeihstörungen
 - Fatigue
 - Gastroösophagealer Reflux
 - Polyzytämie durch Sauerstoffmangel
 - Hyperkapnie

Allerdings erschwert das häufige Fehlen klassischer Symptome wie Schnarchen, Tagesmüdigkeit oder Atempausen die klinische Diagnose. Auch wenn die Eltern keinerlei Symptomatik bemerken, findet sich doch bei bis zu 60 % der

unauffälligen Kinder mit DS ein OSAS in der Schlaflaboruntersuchung (Shott et al. 2006). Seit 2011 empfiehlt die Leitlinie der AAP deshalb, Kinder mit DS ab vier Jahren nicht nur bei Symptomen, sondern auch zum Screening im Schlaflabor zu untersuchen und Erziehungsberechtigte in Bezug auf Risikofaktoren wie Übergewicht aufzuklären (Bull 2011).

Im deutschsprachigen Raum empfiehlt die S2k-Leitlinie „Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter“ der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften e.V. (AWMF) seit 2016 bei Kindern mit DS eine PG oder PSG nicht nur bei klinischen Symptomen, sondern zum Screening bei jedem Kind bereits einmal innerhalb der ersten zwei Lebensjahre durchzuführen (AWMF online 2016).

Am Universitätsklinikum in Tübingen gehen die Empfehlungen der internen Leitlinie noch weiter: Kinder mit DS sollen erstmalig im Alter von 8-12 Wochen eine Screening-Schlaflaboruntersuchung, meist eine PG, erhalten, bei Symptomen auch früher. Direkt danach soll eine kieferorthopädische Untersuchung erfolgen, um je nach Befund eine logopädische Platte beziehungsweise Spornplatte für das Kind anzufertigen. Insgesamt sieht die Praxisleitlinie vor, die Kinder unter Plattentherapie im ersten Lebensjahr alle drei Monate, im 2.-6. Lebensjahr einmal jährlich und nach dem 6. Lebensjahr nur noch bei klinischen Auffälligkeiten zu untersuchen.

Wie bereits erwähnt, hat die Untersuchung auf assoziierte Probleme und kongenitale Erkrankungen einen hohen Stellenwert bei Neugeborenen mit DS, auch in Bezug auf die Entwicklung eines OSAS. Klinische Relevanz für SBAS hat unter den Routineuntersuchungen bei Kindern mit DS besonders der Ausschluss einer Hypothyreose, eines kongenitalen Herzfehlers und besonderer anatomischer Risikofaktoren.

Eine klinisch festgestellte Enge der oberen Atemwege, eine hypotone Zunge oder eine Laryngomalazie sollten überwacht werden und bei Symptomatik hinsichtlich Apnoen und auffälligem Schlafverhalten frühzeitig polysomnographisch beurteilt werden. Im Verlauf muss hinsichtlich der

Entwicklung einer SBAS besonderes Augenmerk auf den Kindern liegen, die Übergewicht, hypertrophe Tonsillen oder Adenoide oder einen gastroösophagealen Reflux entwickeln.

Bei Entlassung sollte den Eltern eine weitere Anbindung an unterstützende Organisationen ermöglicht werden, sowie logopädische und physiotherapeutische Therapien rezeptiert, um bestmöglich eine frühe Förderung des Kindes zu gewährleisten. Darüber hinaus sollten die Kinder regelmäßig, mindestens aber zu den standartmäßigen Vorsorgeuntersuchungen ärztlich oder bei Komorbiditäten fachärztlich untersucht werden.

1.4 Therapie der pädiatrischen obstruktiven Schlafapnoe

Therapeutisch ist bei SBAS im Kindesalter ein schrittweises Vorgehen angebracht. Am Anfang steht das Beachten einer guten Schlafhygiene: Regelmäßiger und ausreichender Schlaf sind wichtig. Bekannte Risikofaktoren wie etwa Sedativa und Nikotin sollten vermieden werden. Passivrauchen führt zu vermehrtem Schnarchen bei Kindern und ist mit einem OSAS assoziiert. Bei Übergewicht wird eine Gewichtsreduktion empfohlen, da Übergewicht in vielen Studien mit einem OSAS assoziiert wurde (Marcus et al. 2012).

Für milde Ausprägungsgrade des OSAS ist die Behandlung mit intranasalen Steroiden eine Therapieoption. Intranasale Steroide, aber auch orale Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten wirken antiobstruktiv und können bei vielen Patienten ein OSAS verbessern (Trucco et al. 2018; Marcus et al. 2012). Kheirandish-Gozal et al. bestätigten bei bis zu 80 % der untersuchten Kinder ohne Grunderkrankung bzw. mit einer milden Ausprägung ihres OSAS einen positiven Effekt dieser Therapie. Die übrigen Kinder stellten sich oft als Non-Responder heraus, worunter sich besonders ältere bzw. übergewichtige Kinder fanden (Kheirandish-Gozal et al. 2014). Insgesamt gibt es aber nur wenige konservative Therapieoptionen bei kindlichem SBAS.

Die empfohlene Therapie der ersten Wahl der American Academy of Pediatrics bei Kindern mit OSAS und adenotonsillärer Hypertrophie ohne Begleiterkrankungen ist die Adenotonsillotomie oder -ektomie (Marcus et al.

2012). Die operative Entfernung oder Verkleinerung von hypertrophem lymphatischem Gewebe im Naso- und Oropharynx öffnet den verengten Atemweg und therapiert kausal die häufigste Ursache eines pädiatrischen OSAS bei betroffenen Patienten.

Doch anders als in der pädiatrischen Gesamtpopulation zeigt dieser Eingriff bei Patienten mit DS langfristig oft nur eine geringe Wirksamkeit. Bis zu 55 % der Patienten mit DS sind durch den chirurgischen Eingriff nicht geheilt und benötigen im Verlauf eine weitere Behandlung (Shete et al. 2010; Shott und Donnelly 2004; Donnelly et al. 2004). Zwar verspürten viele der Patienten postoperativ eine subjektive Verbesserung, allerdings zeigten sich oft nur geringe Veränderungen der Schlaflabor-Parameter (Shete et al. 2010). Mit zunehmendem Alter scheint eine Adenotonsillotomie/ -ektomie weniger wirksam auf die Verbesserung eines OSAS zu sein, wie Hurvitz et al. bei Jugendlichen bis 21 Jahre nachweisen konnten (Hurvitz et al. 2020).

Auch stellte sich in Studien heraus, dass die Rate an Adenoiden bei Kinder mit DS und OSAS geringer war als bei der Kontrollgruppe ohne DS (Fung et al. 2012).

Bei Persistenz eines OSAS nach Adenotonsillotomie/ -ektomie oder bei Kontraindikationen gegen die Operation sollte eine nächtliche atemunterstützende Therapie angestrebt werden (Marcus et al. 2012). Hierbei stehen die non-invasive Atemhilfe mittels „continuous positive airway pressure“ (CPAP), „biphasic positive airway pressure“ (BIPAP) oder „bilevel noninvasive ventilation“ (NIV) zur Verfügung, um ein Offenhalten der Atemwege zu gewährleisten (Trucco et al. 2018).

CPAP ist eine Therapieform, welche den spontan atmenden Patienten durch einen positiven Druck in der Inspirationsphase unterstützt und den Kollaps der Atemwege verhindert. Es dient somit der Schienung des Atemwegs und hält die funktionelle Residualkapazität der Lunge aufrecht, um so die Oxygenierung zu verbessern. Eine CPAP-Therapie ist bei Kindern und Erwachsenen mit OSAS sehr effektiv, wird von Kleinkindern aber oft schlecht toleriert und führt deshalb zu teilweise geringer Therapieadhärenz (Paditz 2000). Die enganliegende Maske und der Luftfluss können Ängste auslösen, den Schlaf stören, die Haut und

Schleimhaut reizen und im Kindesalter zum Remodelling des Mittelgesichts führen. Extrem selten sind ernsthafte druckabhängige Komplikationen wie ein Pneumothorax (Marcus et al. 2012). Da die CPAP-Atemhilfe ein OSAS deutlich verbessern und seine Folgen verhindern kann, gilt diese als effektivste Therapie für ein persistierendes OSAS im Kindesalter (Marcus et al. 2012)

Nach sechs bis 12 Monaten sollte ein Auslassversuch unter polysomnographischer Kontrolle in Betracht gezogen werden, um den Therapieerfolg zu kontrollieren (AWMF online 2016).

Die Gabe von zusätzlichem Sauerstoff mittels High-Flow Therapie ist ebenfalls möglich. Es gibt Befürchtungen, dass dies beim OSAS zur Verminderung des Atemantriebs führen kann (Von Mutius et al. 2014). Doch durch die Möglichkeit der nasalen Beatmung wird diese Behandlung bei kleinen Kindern besser toleriert als ein reines CPAP und erhöht die Sauerstoffsättigung im Blut effektiv.

Kieferorthopädische Behandlungen bei SBAS werden bereits seit längerem durchgeführt und können positive Effekte auf die Kollapsneigung der Atemwege haben. Verschiedene palatinale Expander, Platten, Protrusions- und Bisschienen können bei Fehlstellungen, engen ossären Verhältnissen und Retrognathie zum Einsatz kommen und die anatomischen Verhältnisse erweitern (Luzzi et al. 2019; Müller-Hagedorn und Poets 2017).

Entsprechend der Ätiologie existieren invasive Behandlungsoptionen, etwa chirurgische Korrekturen der Mandibularposition und der Mittelgesichtsanatomie. Auch Resektionen von Teilen der Zunge, Verlagerungen des Zungenbeins und Oberkiefers und Rekonstruktionen des Hypopharynx werden in seltenen, schwerwiegenden Fällen durchgeführt. Ultima ratio bei ausgeprägter rezidivierender Hypoxie ist die Tracheotomie (Lal et al. 2015).

1.5 Therapie von Kindern mit Down-Syndrom und obstruktivem Schlafapnoesyndrom in Tübingen

1.5.1 Myofunktionelle Therapie

Die Therapie von Kindern mit DS wird in der Universitätskinderklinik Tübingen den individuellen Bedürfnissen angepasst. Die Ursachen des OSAS bei Kindern mit DS sind oft nicht dieselben wie in der pädiatrischen Gesamtpopulation, da anatomische sowie funktionelle Besonderheiten eine entscheidende Rolle spielen. Kinder mit DS zeigen primär eine Hypotonie der perioralen Muskeln, Lippen und der Kaumuskelatur sowie eine Protrusion der Zunge. Spezielle myofunktionelle Therapien und Stimulations-Gaumenplatten sorgen für eine verbesserte Funktion und wirken Sekundäreffekten entgegen (Limbrock et al. 1993; AWMF online 2016).

Eines der wichtigsten funktionellen Behandlungskonzepte für Kinder mit DS ist die orofaziale Regulationstherapie nach Castillo-Morales. Dies ist eine intensivierete logopädisch-myofunktionelle Therapie, bei welcher durch motorische Übungen die Koordination der Mundmotorik ganzheitlich mit dem übrigen Körper verbessert werden soll (Lukowicz et al. 2019).

Ursprünglich wurde die Castillo-Morales Therapie (CMT) als manuelle orofaziale Therapie zur Behandlung von Kindern mit neurologischen Erkrankungen sowie kraniofazialen Malformationen entwickelt und stellt inzwischen ein zertifiziertes Trainingsprogramm dar. Die physiologischen Abläufe von Saugen, Kauen und Schlucken werden dabei durch spezifische Techniken der sensorischen Stimulation angeregt. Berührungen, Zug, Druck und Vibration an der mimischen Muskulatur und der Zungenbeinmuskulatur, die Massage von Zahnfleisch und Gaumen und der Einsatz von technischen Hilfsmitteln gehören zur Therapie (Karch et al. 2005).

Eine andere Form der myofunktionellen Therapie ist die nach Padovan, welche mit ähnlichen Ansätzen arbeitet und ebenfalls aktive und passive, repetitive Übungen zur Stärkung von sensomotorischen Funktionen und dem Sprechen enthält (Lukowicz et al. 2019).

Der therapeutische Effekt der CMT, auch in Kombination mit Stimulationsplatten, lässt sich mit einer verbesserten Funktion und einem erhöhten Tonus der Mund- und Gesichtsmuskulatur erklären. So kommt es seltener zum Kollaps der oberen Atemwege im Schlaf (Linz et al. 2013; Limbrock et al. 1993). Es wurden positive Effekte der CMT vor allem auf die Zungenprotrusion, den Mundschluss und auch die Sprachentwicklung gezeigt. Die AWMF empfiehlt besonders für Kinder mit ausgeprägten orofazialen Auffälligkeiten diese Therapie. Doch auch Kinder mit weniger ausgeprägten Symptomen können sich unter der Therapie positiv entwickeln. Für eine Therapieentscheidung sollten Faktoren wie die Compliance des Kindes und der Familie in Betracht gezogen werden, da es sich um regelmäßig zu wiederholende Übungen bei ausgebildeten Logopäden und zu Hause handelt (AWMF online 2016). Die verschiedenen Formen der myofunktionellen Therapie beruhen auf einer ausreichenden Therapieadhärenz über längere Zeiträume und zeigen nur geringe kurzfristige Erfolge (Lukowicz et al. 2019).

1.5.2 Therapie mit Gaumenplatten

Auch eine stimulierende Gaumenplatte stellt ein wichtiges therapeutisches Mittel dar. Stimulationsplatten ohne begleitende orofaziale Therapie sind allerdings wenig sinnvoll. Daher hat sich an einigen Kliniken die Verwendung einer Gaumenplatte mit Stimulationsknopf in Kombination mit intensiver myofunktioneller Therapie bei Kindern mit DS durchgesetzt. Im Zuge des klassischen CMT-Konzeptes kommt eine Plattentherapie erst bei älteren Kindern, bei starker Protrusion der Zunge und Mundatmung zum Einsatz.

Um eine frühzeitige Therapie zu gewährleisten, werden Kinder mit DS an unserer Klinik routinemäßig im Schlaflabor untersucht und erhalten früh eine myofunktionelle und kieferorthopädische Therapie. Innerhalb der ersten acht bis zwölf Lebenswochen findet die erste Screening-PG im Schlaflabor statt, daraufhin erfolgt die Anpassung einer individuellen Gaumenplatte. Dies geschieht in Zusammenarbeit mit der Abteilung für Kieferorthopädie. So wurde ein interdisziplinäres Behandlungskonzept für Kleinkinder mit DS entwickelt, das CMT mit verschiedenen Arten von Gaumenplatten kombiniert, ähnlich wie es

bereits bei Patienten mit hypoplastischer Mandibula wie z.B. der Robin-Sequenz angewendet wird. Dabei konnte der Einfluss der Gaumenplatte auf eine Verbesserung des Mundschlusses und der Sprachentwicklung sowie eine Verringerung der Zungenprotrusion nachgewiesen werden (Bacher et al. 2010; Buchenau et al. 2007; Linz et al. 2013). Auch eine positive Beeinflussung von SBAS durch die konventionelle Gaumenplatte wurde gezeigt (Limbrock et al. 1993).

Mit zunehmendem Alter und verbesserter Klinik kann ein Auslassversuch unter PG-Kontrolle erfolgen. In der Regel wird das Tragen der Platte bis zum Zahndurchbruch empfohlen.

Konventionelle logopädische Stimations-Gaumenplatten bestehen aus Kunststoff. Sie werden nach einem Abdruck des Oberkiefers individuell angepasst und zunächst unter Überwachung eingesetzt. Durch ventral oder dorsal angebrachte Erhebungen der Platte, sogenannte Stimationsknöpfe, soll das Kind aktiv zu Bewegungen der Zunge und des Mundes angeregt werden. Diese Platten werden an unserem Klinikum allen Kindern mit DS empfohlen, besonders bei nur geringgradigem OSAS, um eine bessere orofaziale Tonisierung zu erzielen und um die myofunktionelle Therapie zu unterstützen.

Zeigt eine konventionelle logopädische Platte keine klinische oder polysomnographische Verbesserung, empfiehlt das Tübinger Team eine Tübinger Spornplatte. Hierbei handelt es sich um eine spezielle Gaumenplatte mit einem integrierten Sporn, der bis kurz vor die Epiglottis reicht. Damit soll die Zunge nach vorne verlagert werden, um die Enge im Rachen zu beseitigen. Dies soll eine deutliche Verbesserung der Atmung, des mandibularen Wachstums und der Entwicklung der Kinder bewirken (Linz et al. 2013).

Eine Spornplatte wird bei Kindern ab einem moderaten OSAS empfohlen, ansonsten sollte eine Intensivierung der logopädischen Therapie unter PG-Kontrollen erfolgen. Bei schwerem OSAS wird die Anpassung einer Spornplatte in Tübingen favorisiert und kann bei Intoleranz oder anatomisch schwieriger Anpassung durch ein CPAP- oder High Flow-Gerät ersetzt werden.

Linz et al. untersuchten die Daten von 51 Kindern mit DS im Alter von im Median 2,7 Monaten, von denen 53 % initial ein OSAS hatten. Im Zuge der Behandlung mittels CMT und verschiedenen Gaumenplatten verbesserte sich der MOAI von 2,3 (IQR 1-13) auf 0 (IQR 0-0,2, $p=0,05$) Ereignisse pro Stunde. Sieben dieser Kinder bekamen eine Platte mit Sporn angepasst (Linz et al. 2013).

Eine longitudinale Studie von Carlstedt et al. stellte eine signifikante Verbesserung der orofazialen Funktion im Vergleich zur Kontrollgruppe fest, nachdem Kinder mit DS über vier Jahre mit einer Gaumenplatte und orofazialen Training durch ausgebildete Logopäden therapiert worden waren. Besonders deutlich waren die positiven Effekte in den Bereichen Sichtbarkeit der Zunge, Offenstehen des Mundes und Aktivität der Lippen. Auch die Ausdrucksfähigkeit des Gesichts hatte sich verbessert und die Eltern der behandelten Kinder berichteten seltener von nächtlichem Schnarchen (Carlstedt et al. 2003).

1.6 Ziele und Vorgehen

Ziel dieser Studie war es, die Prävalenz von SBAS und besonders von OSAS bei pädiatrischen Patienten mit DS im Tübinger Patientenkollektiv zu bestimmen. Darüber hinaus versuchten wir herauszufinden, welche relevanten prädiktiven Faktoren für SBAS beim DS existieren. Auf Grundlage dieser Daten sollte die hausinterne Leitlinie zur polysomnographischen oder polygraphischen Untersuchung von Patienten mit DS überprüft und gegebenenfalls angepasst werden.

Die vorliegende Studie schloss alle Kinder mit der Diagnose eines DS ein, welche in den letzten neun Jahren am UKT eine Schlaflabor-Untersuchung erhalten hatten. Die Daten der Patienten mit DS wurden ausgewertet, um retrospektiv folgende in der Literatur beschriebene Risikofaktoren zu betrachten: Geschlecht, Alter, Adipositas, Begleiterkrankungen, Frühgeburtlichkeit, klinische Symptome und Therapien. Daraufhin fand ein Vergleich zwischen betroffenen und nicht betroffenen Subgruppen statt, um sowohl im Quer- als auch im Längsschnitt der Patientendaten mögliche Risikofaktoren zu identifizieren.

2 Patienten und Methoden

Bei der vorliegenden Dissertation handelt es sich um eine retrospektive, monozentrische Studie, für die die Patientendaten aus dem Tübinger Kinderschlaflabor und der Neonatologie gesichtet und ausgewertet wurden. Die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard Karls Universität hatte die Studie unter der Projektnummer 081/2020BO2 genehmigt.

2.1 Studienpopulation

Eingeschlossen wurden 223 Kindern mit DS, welche zwischen dem 01.01.2011 und dem 01.03.2020 im interdisziplinären Schlaflabor der Universitätskinderklinik Tübingen mindestens einmal untersucht worden waren. Die Patienten wurden über eine Stichwortabfrage im Patientenverwaltungssystem Neodat unter der Diagnose „Down-Syndrom“ identifiziert.

Eingeschlossenen wurden alle Kinder mit DS und mindestens einer auswertbaren Untersuchung in unserem Schlaflabor. Bei wiederholt untersuchten Kindern wurde die erste auswertbare PG bzw. PSG für die Prävalenz-Analyse herangezogen. In der Regel wurde eine PG bei Kindern unter einem Jahr durchgeführt, während ältere Kinder eine PSG erhielten.

Die Population der Kinder umfasste eine Altersspanne von 0 bis 16 Jahren. Ausgeschlossen wurden Kinder, die bei der Erstunteruntersuchung 18 Jahre alt und älter waren. Weitere Ausschlusskriterien waren unvollständige Daten aufgrund mangelnder Auswertbarkeit aller Schlaflabordaten oder eines fehlenden MOAHI und MOAI. Bei 196 Kindern war der MOAHI erhoben worden, bei 27 wurde bei fehlendem MOAHI auf den MOAI zur Auswertung zurückgegriffen. Von ursprünglich 284 für die Studie identifizierten Kindern wurden 13 aufgrund ihres Alters ausgeschlossen und weitere 48, da ihre PG oder PSG nicht auswertbar waren oder ein MOAI oder MOAHI nicht bestimmt werden konnte. Der Studienflow ist in Abbildung 2 beschrieben.

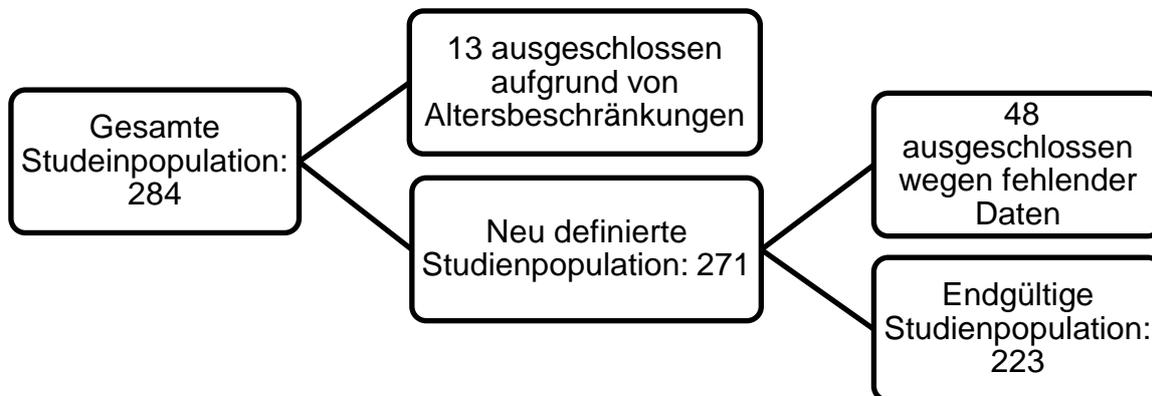


Abbildung 2: Studienflow

2.2 Untersuchte Variablen

Die demographischen und kardiorespiratorischen Parameter aus den Schlaflaborbefunden, Patientendaten und klinischen Untersuchungsbefunden wurden durch dokumentierte Anamnesen und Patientenberichte über die elektronischen Patientenverwaltungsprogramme Neodat und SAP-ISH des UKT gesichtet.

Aus den dokumentierten Aufnahmegesprächen und Vorbefunden wurden Komorbiditäten, vorherige und gegenwärtige Therapien und OSAS-typische Symptome wie Schnarchen und Tagesmüdigkeit erhoben.

Die Komorbiditäten wurden einzeln erfasst und nach Organsystemen unterteilt. Aufgrund der geringen Anzahl und entsprechend fehlender statistischer Signifikanz wurden für die Auswertung einzig kongenitale Herzfehler, eine Hypothyreose und eine Frühgeburtlichkeit berücksichtigt.

Die Therapien wurden in die Bereiche myofunktionelle Therapie, Plattentherapie, und andere unterteilt, wobei diese meist aus Physiotherapie, Ergotherapie oder weiteren spezialisierten Therapieformen (z.B. Hippotherapie, Frühförderung) bestanden. Außerdem erfassten wir eine nächtliche atemunterstützende Therapie mittels CPAP oder High Flow.

An klassischen Symptomen der SBAS wurden Schnarchen und Tagesmüdigkeit abgefragt. Die Tagesmüdigkeit wurde nicht zur weiteren Auswertung herangezogen, da es sich bei der Mehrzahl der Kinder um Säuglinge und Kleinkinder handelte, die typischerweise noch keinen Schlafrhythmus wie ältere Kinder aufweisen. Das Vorliegen von Schnarchen sollte zunächst aus der Anamnesedokumentation entnommen werden. Jedoch musste bei fehlender Anamnese in den Arztbriefen darauf zurückgegriffen werden, das Schnarchen sowohl aus dem dokumentiertem Elterngespräch als auch anhand der Schlaflaboruntersuchung zu erfassen. Wenn in einer oder beiden Dokumentationen ein Hinweis auf regelmäßiges Schnarchen berichtet wurde, wurde dies gewertet

Aus dem erfassten Gewicht in Kilogramm und der Körpergröße in Zentimetern der Kinder wurde der BMI errechnet, sowie der nach Alter und Geschlecht standardisierte BMI ($BMI_{z-Score}$) nach Kromeyer-Hauschild et al. (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Auch Gewicht und Körperlänge wurden in standardisierter Form wiedergegeben ($Gewicht_{z-Score}$ und $Länge_{z-Score}$) nach Kromeyer-Hauschild et al. (Kromeyer-Hauschild et al. 2001).

Weitere demographische und alle kardiorespiratorischen Parameter fanden sich in der Dokumentation und Auswertung der Schlaflaboruntersuchungen.

Alle Variablen, welche in diese Arbeit miteinbezogen worden waren, wurden in den Patientenverwaltungssystemen erhoben oder berechnet und in Excel tabellarisch dokumentiert. Eine Übersicht findet sich in Tabelle 4.

Tabelle 4: Erhobene Patientendaten und Schlaflaborvariablen

Patientendaten

- Alter zum Untersuchungszeitpunkt in Monaten
- Alterskategorien:
 - Alter < 3 Monate
 - Alter von 3-6 Monaten
 - Alter von 6-12 Monaten
 - Alter von 1-6 Jahren
 - Alter \geq 6 Jahre
- Geschlecht: weiblich oder männlich
- Gewicht in kg
- $Gewicht_{z-Score}$

Nach Alter und Geschlecht standardisierte Darstellung des Gewichts zur besseren Vergleichbarkeit nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Berechnet mit dem Ped(z) Kinderarzt Rechner (Gräfe 2018).

- Länge in cm
- Länge_{z-Score}
Nach Alter und Geschlecht standardisierte Darstellung der Länge zur besseren Vergleichbarkeit nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Berechnet mit dem Ped(z) Kinderarzt Rechner (Gräfe 2018).
- BMI in $\frac{kg}{m^2}$
- BMI_{z-Score}
Nach Alter und Geschlecht standardisierte Darstellung des Verhältnis von Gewicht und Länge zur besseren Vergleichbarkeit nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Berechnet mit dem Ped(z) Kinderarzt Rechner (Gräfe 2018).
Bildung von Kategorien nach Kromeyer-Hauschild (Kromeyer-Hauschild et al. 2001):
 - BMI_{z-Score} <1,28: Unter-/normalgewichtig
 - BMI_{z-Score} ≥1,28: Übergewichtig
- Komorbiditäten:
 - Frühgeburtlichkeit: Definiert als Geburt vor Vollendung der 37. Schwangerschaftswoche
 - Kongenitale Herzfehler
 - Hypothyreose
 - Andere Erkrankungen
- Therapien:
 - Myofunktionelles Training (entspricht Logopädie)
 - Gaumenplatte: Logopädische Platte, Stimulationsplatte, Flötenplatte
 - Adenotomie, Tonsillektomie oder Adenotonsillektomie
 - Atemunterstützende Therapie (CPAP, High flow)
 - Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie

Schlafvariablen

- Anzahl der Schlaflaboruntersuchungen über den Erfassungszeitraum
- MOAHI in Ereignissen pro Stunde
- AHI in Ereignisse pro Stunde
- CAHI in Ereignissen pro Stunde
- DI_3/DI_4 -Sauerstoffsättigungsindex in Ereignisse pro Stunde ($\geq 3\%$ und $\geq 4\%$ wurden hier zusammengefasst, da sich die Definition über den beobachteten Zeitraum von 9 Jahren geändert hat)
- DI_{90} -Sauerstoffsättigungsindex $< 90\%$ in Ereignisse pro Stunde
- DI_{80} -Sauerstoffsättigungsindex $< 80\%$ in Ereignisse pro Stunde
- Minimale Sauerstoffsättigung in %
- Mittlere Sauerstoffsättigung in %
- Regelmäßiges Schnarchen während der Untersuchung oder in der Anamnese
- Einteilung in zentrale und obstruktive Schlafapnoe:
 - OSAS (MOAHI ≥ 1 /h)
 - CSAS (CAHI ≥ 5 /h)
- Einteilung in Schweregrad des OSAS:
 - Kein OSAS (MOAHI < 1 /h)
 - Mild (MOAHI ≥ 1 und < 5 /h)
 - Moderat (MOAHI ≥ 5 und < 10 /h)
 - Schwer (MOAHI ≥ 10 /h)

(Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, DS: Down-Syndrom, h: Stunde, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score)

2.3 Schlaflaboruntersuchung

Zur Untersuchung von schlafbezogenen Atemstörungen stellt die PSG den Goldstandard dar (Marcus et al. 2012). Für die Datenauswertung dieser Arbeit wurden sowohl PG- als auch PSG-Untersuchungsergebnisse berücksichtigt.

Alle Schlaflaboruntersuchungen fanden im Kinderschlaflabor der Universitätskinderklinik Tübingen statt und wurden von fachkundigen Ärzten oder medizinischen Fachangestellten bzw. entsprechend eingewiesenen Medizinstudenten durchgeführt. Die Kinder wurden stationär für eine Nacht und vom Abend bis in die Morgenstunden polygraphisch oder polysomnographisch überwacht. In der Regel erhielten Kinder unter einem Jahr eine PG, ältere Kinder eine PSG.

Für die Schlaflaboruntersuchungen wurde 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 Videoaufzeichnung erfolgte digital mit einer Infrarot-Schwarzweiß-Kamera von Panasonic, Japan.

Zur Aufzeichnung der notwendigen Parameter wurden dem Kind Sensoren angelegt, um folgende Funktionen messen zu können: Die thorakalen und abdominalen Atembewegungen mittels Induktionsplethysmographie, der Atemfluss mittels nasaler Staudruckmessung beziehungsweise Thermistorsignalaufzeichnung, eine Pulsoxymetrie, eine transkutane CO₂-Messung, ein EKG sowie ein Vibrationssensor zur Messung von Schnarchgeräuschen (siehe Tabelle 5). Bei der PSG wurde zusätzlich ein 4-Kanal-Schlaf-EEG (Elektroenzephalogramm nach dem 10-20 System), ein Elektroofokulogramm sowie ein Elektromyogramm an den Beinen angelegt.

Tabelle 5: Erhebung kardiorespiratorischer Parameter im Schlaflabor nach Berry et al. 2012

Respiratorische Parameter	Sensor
Atemfluss	<ul style="list-style-type: none"> • Oraler Atemfluss: Thermistor oder Thermoelement • Nasaler Atemfluss: Nasenprongs mit Drucktransducer
Atemarbeit	<ul style="list-style-type: none"> • Thorakoabdominale respiratorische Induktionsplethysmographie
EKG und Herzfrequenz	<ul style="list-style-type: none"> • 2-Kanal EKG
Kohlenstoffdioxid-sättigung	<ul style="list-style-type: none"> • Transkutane Kohlenstoffdioxidpartialdruck-Messung
Sauerstoffsättigung	<ul style="list-style-type: none"> • Transkutane Pulsoxymetrie
Schnarchen	<ul style="list-style-type: none"> • Vibrationssensor, Tonsignal

Die Auswertung erfolgte nach den jeweils aktuellen Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) von einem fachkundigen Mitarbeiter. Alle Untersuchungen wurden entsprechend der Kinderkriterien bewertet.

Laut der AASM soll eine Apnoe gewertet werden, wenn der oronasale Luftstrom um ≥ 90 % im Vergleich mit der Grundlinie vor dem Ereignis abfällt und die Kriterien für eine obstruktive, zentrale oder gemischte Apnoe erfüllt sind (Berry et al. 2012).

Die Kriterien für eine obstruktive Apnoe umfassen die oben genannten, allgemeinen Apnoe-Kriterien, die über mindestens zwei Atemzüge anhalten müssen und zusätzlich einen sistierendem Atemfluss bei erhaltenen Atembewegungen.

Eine zentrale Apnoe definiert sich ebenfalls über die allgemeinen Apnoe-Kriterien. Darüber hinaus geht das Ereignis mit einem Arousal oder aber einer Sauerstoffsättigung von ≥ 3 % im Vergleich mit der Grundlinie einher, während keine Atembewegungen detektiert werden. Bei Kindern unter einem Jahr kann zusätzlich der Abfall der Herzfrequenz unter 50 Schläge pro Minute für mindestens fünf Sekunden oder unter 60 Schläge pro Minute für 15 Sekunden als Kriterium gewertet werden.

Eine gemischte Apnoe erfüllt die Apnoe-Kriterien ebenfalls über zwei Atemzüge bei intermittierend erhaltenen und ausbleibenden Atembewegungen. In welcher Reihenfolge die Ereignisse dabei auftreten, ist nicht relevant.

Eine Hypopnoe wird gezählt, wenn über mindestens zwei Atemzüge der nasale Druckfluss um ≥ 30 % im Vergleich zur Grundlinie sinkt und währenddessen in der PSG ein Arousal erkennbar ist, oder aber die Sauerstoffsättigung um ≥ 3 % abnimmt.

Eine Hypoventilation wiederum entspricht einem arteriellen Kohlenstoffdioxidpartialdruck von > 50 mmHg während mindestens 25 % der Schlafdauer (Berry et al. 2012).

Eine Übersicht der Definitionen findet sich in Tabelle 6.

Tabelle 6: Definition der wichtigsten respiratorischen Parameter entsprechend der American Academy of Sleep Medicine nach Berry et al. 2012

Respiratorische Parameter	Bestimmung
Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Abfall des oronasalen Luftstroms um ≥ 90 % im Vergleich mit der Grundlinie vor dem Ereignis • Der Abfall erfüllt die Kriterien für eine obstruktive / zentrale / gemischte Apnoe
Obstruktive Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Apnoe-Kriterien (s.o.) • Über mind. zwei Atemzüge anhaltend • Erhaltene Atembewegungen bei ausbleibendem Atemfluss
Zentrale Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Apnoe-Kriterien (s.o.) • Über mind. 20 Sekunden oder zwei Atemzüge anhaltend und einhergehend mit Arousal oder Sauerstoffentsättigung um ≥ 3 % • Bei Kindern unter 1 Jahr zusätzlicher Abfall der Herzfrequenz unter 50 /Minute für mindestens 5 Sekunden oder unter 60 /Minute für 15 Sekunden • Keine Atembewegungen vorhanden
Gemischte Apnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Apnoe-Kriterien (s.o.) über mind. zwei Atemzüge • Atembewegungen teils vorhanden, teils nicht vorhanden, Reihenfolge nicht relevant
Hypopnoe	<ul style="list-style-type: none"> • Abfall des nasalen Druckflusses um ≥ 30 % im Vergleich zur Grundlinie vor dem Ereignis • Anhaltend über mindestens zwei Atemzüge • Einhergehend mit Arousal oder Sauerstoffentsättigung um ≥ 3 % im Vergleich zur Grundlinie
Hypoventilation	<ul style="list-style-type: none"> • Arterieller $pCO_2 > 50$ mmHg in mehr als 25 % der gesamten Schlafdauer

(**Abkürzungen:** mind.: Mindestens, mmHg: Millimeter Quecksilbersäule, pCO_2 : Kohlenstoffdioxid-Partialdruck, s.o.: Siehe oben)

Entsprechend der oben genannten Diagnosekriterien wurden obstruktive, zentrale und gemischte Apnoen, Hypopnoen und Hypoventilationen bestimmt.

Daraus konnten der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), der zentrale Apnoe-Hypopnoe-Index (CAHI), der gemischt-obstruktive Apnoe-Index (MOAI) und der gemischt-obstruktive Apnoe-Hypopnoe-Index (MOAHI) berechnet werden.

Der MOAHI beispielsweise berechnet sich als Summe aller obstruktiven Apnoen, obstruktiven Hypopnoen und gemischten Apnoen dividiert durch die Schlafdauer, und wird in Ereignisse pro Stunde angegeben. In den AHI fließen alle Apnoen und Hypopnoen ein, in den CAHI die zentralen Apnoen und zentralen Hypoventilationen und in den MOAI die gemischten und obstruktiven Apnoen.

Die transkutane Sauerstoffsättigung wird über die gesamte Schlafzeit gemittelt als mittlere Sauerstoffsättigung in Prozent angegeben. Der niedrigste Wert der Aufzeichnung wird als minimale Sauerstoffsättigung gewertet.

Ebenso wurden die Sauerstoffentsättigungen unter 3 % (DI3) oder 4 % (DI4) des Normwerts oder unter 90 % (DI90) bzw. 80 % Sauerstoffsättigung (DI80) gezählt und in Ereignisse pro Stunde über die gesamte Schlafdauer angegeben.

2.4 Statistische Analyse

Die erhobenen Merkmale wurden als Rohdaten in tabellarischer Form mithilfe von Microsoft Office Excel (Version 2009) patientenbezogenen notiert. Die Analyse wurde mit dem Statistik-Programm SPSS (Version IBM SPSS Statistics 25.0) durchgeführt. Die Graphiken wurden ebenfalls mit Excel und SPSS erstellt.

Zu Beginn wurde eine deskriptive Analyse der Daten durchgeführt. Bei ordinal und nominal skalierten Werten wurde die absolute Anzahl und relative Häufigkeit bezogen auf die Population angegeben. Bei unvollständigen Daten wurde die Größe der Population in Klammern ($n=x$) angegeben und die relative Häufigkeit darauf bezogen. Metrische Variablen untersuchten wir auf eine Normalverteilung orientierend mittels Darstellung im Histogramm. Die Bestätigung folgte durch Bestimmung der Schiefe, also der Symmetrie einer Verteilung, und Kurtosis, welches der Wölbung einer Kurve entspricht. Datensätze wurden als normalverteilt eingestuft, wenn die Werte der Schiefe zwischen -1 und +1 lagen und die der Kurtosis zwischen -0,5 und +1 (Weiß 2019). Bei normalverteilten metrischen Daten wurde der arithmetische Mittelwert und die

Standardabweichung (SD) bestimmt. Bei nicht-normalverteilten Daten gaben wir den Median und den Interquartilsabstand (IQR) in Form der Differenz vom 1. zum 3. Quartil an.

Die Durchführung der statistischen Tests erfolgte auf Basis eines 95 %-Konfidenzintervalls. Das Signifikanzniveau (p-Wert) wurde als $p < 0,05$ festgelegt. Bei allen Werten wurde der 2-seitige Signifikanzwert angegeben.

Zu Beginn des Ergebnisteils finden sich die Charakteristika der Gesamtpopulation, bestimmt mittels simpler deskriptiver Statistik und unter Angabe von absoluten und relativen Häufigkeiten, Mittelwert mit SD oder Median mit IQR bei nicht normal-verteilten Daten.

Nachfolgend führten wir eine vergleichende Analyse der Patienten mit OSAS und ohne OSAS zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung durch. Hierfür wurden Kreuztabellen eingesetzt, um die gruppenbezogenen Häufigkeiten zu bestimmen. Es wurde jeweils der p-Wert berechnet, um auf statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zu prüfen. Für alle nominal und ordinal skalierten Daten wurde zur Bestimmung des p-Werts der Chi-Quadrat-Test eingesetzt, wenn die Anzahl der Werte mindestens fünf betrug. Für kleinere Anzahlen wurde der exakte Fisher Test eingesetzt. Für normalverteilte metrische Variablen wurde der T-Test verwendet, für die nicht-normalverteilten der U-Test nach Mann und Whitney (siehe Tabelle 7).

Danach verglichen wir die Ausgangsdaten der Kinder, die initial kein OSAS hatten, miteinander, und zwar diejenigen, die im Verlauf ein OSAS entwickelt hatten mit denjenigen, die weiterhin unauffällig blieben.

Im nächsten Schritt untersuchten wir die Verlaufsdaten der Kinder, welche mehr als einmal im Schlaflabor untersucht worden waren. Zum Vergleich zogen wir die erste und alle Folgeuntersuchungen heran, um die Kinder in drei Gruppen einzuteilen. Die Gruppe mit stabilen Werten ohne Veränderung des Schweregrads der OSAS bzw. bei weiterhin nicht vorhandenem OSAS in der Folgeuntersuchung wurde gegen die Gruppe mit sekundär verbesserten Werten und gegen die mit sekundär verschlechterten Werten verglichen. Zunächst stellten wir deskriptiv die Kinder mit verbesserten und verschlechterten

Ergebnissen gegenüber. Danach fand der Vergleich zwischen den Erstuntersuchungen verbesserter, verschlechterter und stabiler Schlaflaborergebnisse statt.

Um hier die p-Werte beim Gruppenvergleich zu berechnen, nutzen wir den ANOVA Test für die nominalen und ordinalen Daten sowie für den Vergleich der Mittelwerte bei normalverteilten, stetigen Werten und den Kruskal-Wallis Test für den Vergleich der Mediane bei den nicht-normalverteilten stetigen Variablen.

Tabelle 7: Verwendete statistische Tests und deren Merkmale nach Weiß et al. 2019

Statistischer Test	Merkmale
Chi-Quadrat-Test	<ul style="list-style-type: none"> • Skalenniveau: Nominal, ordinal • Häufigkeitsanalyse • Untersuchung auf Unabhängigkeit • Bei Werten ≥ 5
Exakter Fisher Test	<ul style="list-style-type: none"> • Skalenniveau: Nominal, ordinal • Häufigkeitsanalyse • Untersuchung auf Unabhängigkeit • Bei Werten < 5
T-Test unabhängiger Stichproben	<ul style="list-style-type: none"> • Skalenniveau: Metrisch • Bei Normalverteilung • Vergleich zweier unabhängigen Gruppen
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 • Bei Normalverteilung
Kruskal Wallis Test	<ul style="list-style-type: none"> • Einfaktorielle Varianzanalyse • Vergleich mehrere ordinalskaliertes, unabhängiger Daten • Keine Normalverteilung notwendig

Des Weiteren unterteilten wir die longitudinalen Werte der Population anhand ihres Alters zum Untersuchungszeitpunkt in fünf Subgruppen. Hierfür wurden alle Kinder mit ihren Erst- und Folgeuntersuchungen miteinbezogen. Aufgeteilt nach diesen Subgruppen führten wir erneut eine deskriptive Analyse und einen Test auf statistische Signifikanz mittels des ANOVA- und Kruskal-Wallis Tests durch.

Um die Risikofaktoren für binäre Variablen zu ermitteln, führten wir eine binär logistische Regression der Daten durch. Die Zielgröße war das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen eines OSAS. Wir ermittelten den Regressionskoeffizienten B (Coeff B), den Standardfehler (SE) als Maß für die Streuung, den Wald-Index (Wald) zur Überprüfung der Nullhypothese, den p-Wert, die Odds Ratio (OR) als Chancenverhältnis zwischen zwei Gruppen und das 95 %-Konfidenzintervall (CI) und gaben die Differenz für die Odds Ratio an. Die OR zeigt hierbei das Chancenverhältnis zweier Subgruppen und kann als Annäherung für das relative Risiko interpretiert werden (Weiß 2019).

Nach der einfachen binär logistischen Regression erfolgte eine multiple Regression, um die prädiktiven Faktoren mit dem größten Einfluss auf die Entstehung eines OSAS zu analysieren. In der multiplen logistischen Regression können mehrere Einflussfaktoren gleichzeitig analysiert werden. Die Datenselektion erfolgte sowohl vorwärts als auch rückwärts nach dem Likelihood-Prinzip.

3 Ergebnisse

3.1 Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation

In der Tabelle 8 sind nachfolgend die deskriptiven Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt. Analysiert wurde jeweils die Erstuntersuchung im Schlaflabor von 223 Kindern unter 18 Jahren mit DS.

Tabelle 8: Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation zum Zeitpunkt der ersten Untersuchung (n=223)

		Gesamt (n=223)
		N (%)
Geschlecht	Männlich	129 (58%)
Alterskategorie	<3 Monate	77 (35%)
	3-6 Monate	27 (12%)
	6-12 Monate	36 (16%)
	1-6 Jahre	47 (21%)
	≥6 Jahre	36 (16%)
BMI_{z-Score}-Kategorie	Übergewichtig z-Score≥1,28 (n=184)	19 (10%)
Komorbiditäten	Frühgeburtlichkeit (n=112)	58 (52%)
	Kongenitale Herzfehler	97 (43%)
	Hypothyreose	19 (9%)
	Andere*	83 (37%)
Klinische Symptome	Schnarchen	120 (54%)
	OSAS (MOAHI ≥1 /h)	124 (56%)
	CSAS (CAHI ≥5 /h)	1 (0,4%)
OSAS-Kategorie	Kein OSAS (MOAHI <1 /h)	99 (44%)
	Mildes OSAS (MOAHI ≥1 /h und <5 /h)	76 (34%)
	Moderates OSAS (MOAHI ≥ 5 /h und <10 /h)	25 (11%)
	Schweres OSAS (MOAHI ≥10 /h)	23 (10%)
Therapie	Gaumen-, Spornplatte	35 (16%)
	Myofunktionelles Training	119 (53%)
	Andere**	33 (15%)
	Adenotomie / Tonsillotomie	12 (5%)
	Nächtliche atemunterstützende Therapie	1 (0,4%)
		Mittelwert (SD)
BMI_{z-Score} (n=184)		-0,43 (1,39)

Minimale O₂-Sättigung in % (n=91)	86,0 (7,2)
	Median (IQR)
Alter in Monaten	7 (1; 30)
Gewicht in kg (n=212)	6 (4,1; 10)
Gewicht_{z-Score} (n=212)	-1,1 (-2,2; -0,5)
Länge in cm (n=184)	62,5 (52,4; 76,5)
Länge_{z-Score} (n=184)	-1,6 (-2,8; -0,8)
BMI in kg/m² (n=184)	15 (13,6; 16,5)
CAHI in Ereignisse/h (n=5)	1,7 (0,8; 5,2)
MOAHI in Ereignisse/h	1,4 (0,4; 4,3)
Mittlere O₂-Sättigung in % (n=129)	96 (94; 97)
Sauerstoffsättigungsindex $\geq 3\%/\geq 4\%$ /h (n=182)	1,6 (0; 6,7)
Sauerstoffsättigungsindex $< 90\%$ /h (n=166)	0 (0; 0,2)
Sauerstoffsättigungsindex $< 80\%$ /h (n=204)	0 (0; 0)
Anzahl an Schlaflabor-Untersuchungen	2 (1; 4)

(Abkürzungen: BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie)

In die Analyse wurden 223 Kinder eingeschlossen. Davon waren 129 (58 %) männlich. Das Alter betrug im Median 7 Monate (IQR 1-30). Unterteilt in Altersgruppen, waren 77 (35 %) der Kinder jünger als drei Monate, 27 (12 %) zwischen 3-6 Monate alt, 36 (16 %) 6-12 Monate alt, 47 (21 %) 1-6 Jahre alt und 36 (16 %) sechs Jahre und älter. Die Altersverteilung ist in Abbildung 3 ersichtlich.

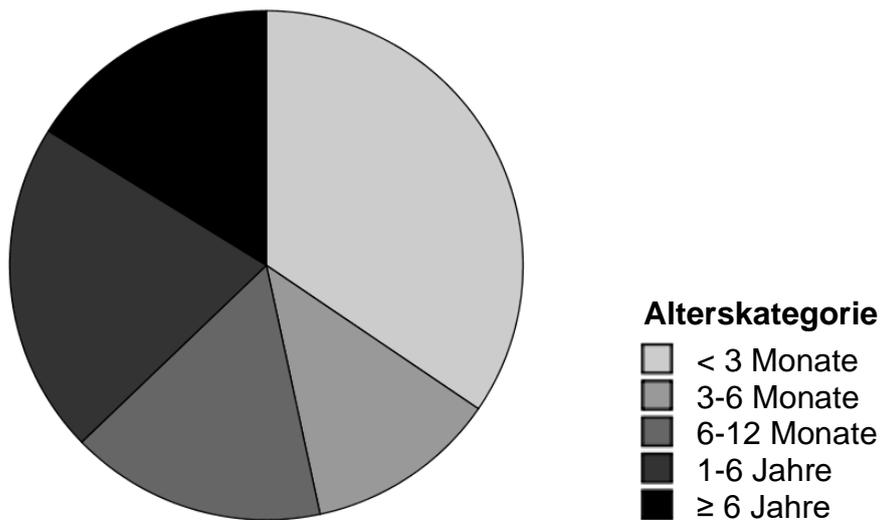


Abbildung 3: Kreisdiagramm der gruppierten Altersverteilung bei Erstuntersuchung (n=223)

Das mediane Gewicht der Kinder betrug 6 kg (IQR 4,1; 10, n=212), die mediane Größe 62,5 cm (52,4; 76,5, n=184). Standardisiert ergab sich ein Gewicht_{z-Score} von im Median -1,1 (IQR -2,2; -0,5, n=212) und eine Länge_{z-Score} von -1,6 (IQR -2,8; -0,8, n=184). Daraus ergab sich ein medianer BMI von 15 kg/m² (13,6-16,5, n=184). Der BMI_{z-Score} betrug im Durchschnitt -0,43 (SD 1,39, n=184). Damit waren 163 (89 %, n=183) der Kinder entweder unter- oder normalgewichtig, während 19 (10 %, n=184) als übergewichtig eingestuft wurden.

120 (54 %) der Kinder schnarchten während der Schlaflaboruntersuchung oder wurden laut der Fremdanamnese der Eltern als Schnarcher beschrieben. Bezüglich möglicher Komorbiditäten wiesen 97 (43 %) kongenitale Herzfehler auf, die teils operativ und teils konservativ behandelt wurden. 58 (52 %, n=112) der Kinder waren ehemalige Frühgeborene. 19 (9 %) Kinder hatten eine substituionspflichtige Hypothyreose. 83 (37 %) der Kinder hatten andere Begleiterkrankungen. Eine Übersicht der Komorbiditäten findet sich in Tabelle 9.

Tabelle 9: Übersicht über Komorbiditäten der Studienpopulation

Begleiterkrankungen

Kongenitale Herzfehler	Atrialer Septumdefekt, Ventrikelseptumdefekt, atrioventrikulärer Septumdefekt, Fallot-Tetralogie, Ductus arteriosus persistens
Hypothyreose	Substitutionspflichtige Hypothyreose
Andere	<p><u>Atmung:</u> Allgemeine angeborene Fehlbildung des Atmungssystems, Asthma bronchiale, Atemregulationsstörung, Choanalatresie, rezidivierende obstruktive Bronchitiden, Trachealfistel</p> <p><u>Gastrointestinaltrakt:</u> Allgemeine Fehlbildungen des Dünn- und Dickdarms, Anatalresie, gastroösophagealer Reflux, Morbus Hirschsprung, Ösophagusatresie, Zöliakie</p> <p><u>Kopf:</u> Gaumenspalte, Hydrocephalus, Hypakusis, Lippenspalte, Myopie, Strabismus</p> <p><u>Bewegungsapparat:</u> Hüftdislokation, Knicksenkfuß, Kontraktur, muskuläre Hypotonie</p> <p><u>Weitere Organsysteme:</u> Akute myeloische Leukämie, angeborene Fehlbildung des Urogenitaltrakts, weitere nicht exakt definierte Erkrankungen</p>

Eine logopädische Therapie im Sinne eines myofunktionellen Trainings erhielten 119 (53 %) der Patienten. Eine Gaumen- oder Spornplatte hatten zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 35 (16 %) Kinder, eine Adenotomie oder Tonsillektomie wurde bei 12 (5 %) Kindern als Therapie des OSAS durchgeführt. Eine nächtliche CPAP-Atemunterstützung erhielt ein Kind (0,4 %). Andere Therapien wie etwa Physio-, Ergo- und Hippotherapie erhielten 33 (15 %) Kinder.

Zu den Ergebnissen der Schlaflaboruntersuchung: Im Median erhielt jedes Kind zwei (IQR 1; 4) Untersuchungen im Schlaflabor während des Beobachtungszeitraums. Bei 124 (56 %) wurde ein OSAS diagnostiziert. Davon wurden 76 (34 %) als mild eingestuft, 25 (11 %) als mittelschwer und 23 (10 %) als schwer. Ein Kind hatte ein CSAS (0,4 %).

Abbildung 4 zeigt die OSAS-Verteilung nach Alter. Der Großteil der Kinder, nämlich 140 (63 %), war bei Erstuntersuchung unter einem Jahr alt waren. Davon hatten 64 (46 %) ein OSAS. Bei älteren Kindern, besonders bei jenen über 10 Jahren, existieren jeweils Fallzahlen von nur ein bis drei Kindern pro Altersklasse. Bei diesen lag die OSAS-Prävalenz in nahezu jeder Altersklasse bei 100%.

Dabei lässt sich deutlich erkennen, dass die meisten Kinder unter einem Jahr entsprechend der Empfehlung zum Screening im Schlaflabor untersucht wurden, wobei dieses bei nahezu der Hälfte der Kinder auffällig war. Im Unterschied dazu wurden mit steigendem Lebensalter deutlich weniger Kinder untersucht und diese waren dann meist aufgrund bestehender Symptomatik oder bei bekanntem OSAS vorstellig geworden.

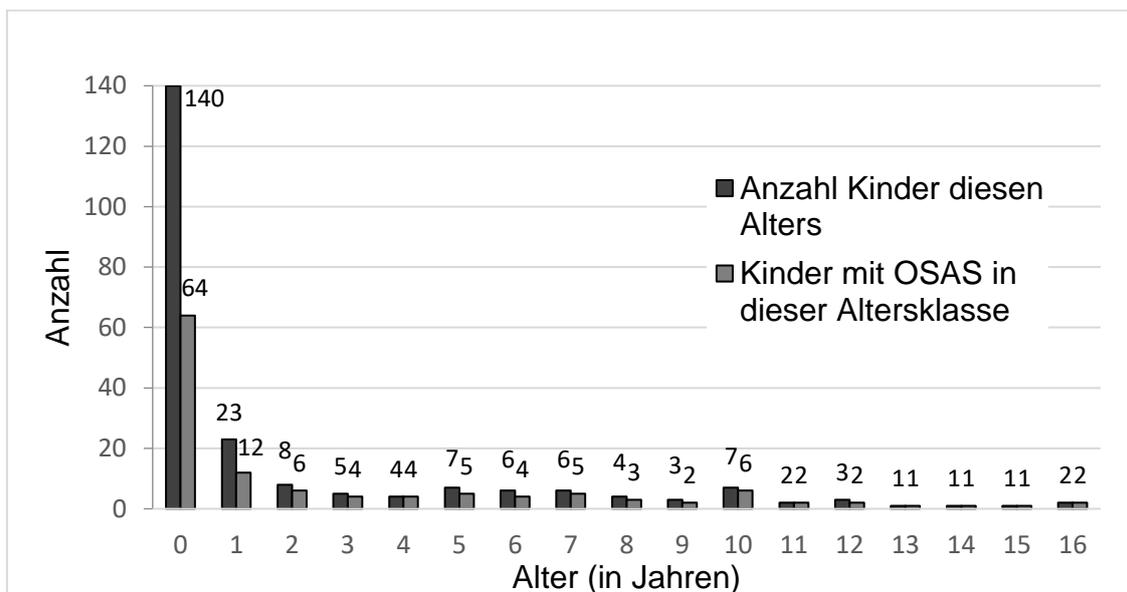


Abbildung 4: Balkendiagramm zur Darstellung der Anzahl an Kindern mit obstruktiver Schlafapnoe in Abhängigkeit vom Alter (n=223)

Der MOAHI lag insgesamt bei der Erstuntersuchung im Median bei 1,4 Ereignissen pro Stunde (IQR 0,4-4,3), der CAHI bei 1,7 Ereignissen pro Stunde (IQR 0,8-5,2, n=5). Die mittlere Sauerstoffsättigung lag im Median bei 96 % (IQR 94-97, n=129), die minimale Sauerstoffsättigung durchschnittlich bei 86 % (SD 7,2, n=91).

Der Sauerstoffentsättigungsindex $\geq 3\%$ / $\geq 4\%$ zeigte einen Median von 1,6 pro Stunde (IQR 0-6,7, n=182), der Sauerstoffentsättigungsindex $< 90\%$ einen

Median von 0 (IQR 0-0,2, n=166) und der Sauerstoffsättigungsindex < 80% ebenfalls einen Median von 0 Ereignissen pro Stunde (IQR 0-0, n=204).

3.2 Vergleich der Patienten mit und ohne schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erstuntersuchung

Bei 124 Kindern der Gesamtpopulation war bei der Erstvorstellung im Schlaflabor ein OSAS diagnostiziert worden. Im nächsten Schritt der Analyse verglichen wir die Kinder mit OSAS mit jenen, die keines hatten, entsprechend ihrer demographischen, klinischen und polygraphischen/polysomnographischen Merkmale und bestimmten den p-Wert mittels T-Test unabhängiger Stichproben und U-Test nach Mann und Whitney, um die Differenz zwischen den Gruppen auf statistische Signifikanz zu prüfen. Die Übersicht findet sich in Tabelle 10.

Tabelle 10: Vergleich der Schlaflaborergebnisse bei Erstuntersuchung: Kinder mit obstruktivem Schlafapnoesyndrom verglichen mit Kindern ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS definiert als MOAHI \geq 1 /h), (n=223)

		Kein OSAS (N=99)	OSAS (N=124)	p-Wert
		N (%)		
Geschlecht	Männlich	60 (61%)	69 (56%)	0,46
Alter	< 3 Monate	42 (42%)	35 (28%)	0,002
	3-6 Monate	16 (16%)	11 (9%)	
	6-12 Monate	18 (18%)	18 (15%)	
	1-6 Jahre	16 (16%)	31 (25%)	
	\geq 6 Jahre	7 (7%)	29 (23%)	
Komorbidität	Frühgeburtlichkeit	29 (50%) n=58	29 (54%) n=54	0,70
	Kongenitale Herzfehler	42 (42%)	55 (44%)	0,77
	Hypothyreose	9 (9%)	10 (8%)	0,79
	Andere Komorbiditäten*	34 (34%)	49 (40%)	0,43
Klinisches Symptom	Schnarchen	46 (46%)	74 (60%)	0,05
	CSAS (CAHI>5 /h)	0	1 (0,8%)	
BMI_z-Score	Unter-/Normalgewichtig (z-Score<1,28)	76 (93%) n=82	89 (87%) n=102	0,23

	Übergewichtig (z-Score \geq 1,28)	6 (7%) n=82	13 (13%) n=102	
Therapie				
	Gaumen-/Spornplatte	11 (11%)	24 (19%)	0,09
	MT/Logopädie	43 (43%)	76 (61%)	0,008
	Andere Therapien**	12 (12%)	21 (17%)	0,24
	AT	4 (4%)	8 (6%)	0,43
	Atemunterstützende Therapie	0	1 (0,8%)	

Mittelwert (Standardabweichung)

BMI _z -Score	-0,43 (1,39) n=82	-0,37 (1,48) n=102	0,09
Minimale O ₂ -Sättigung in %	86,3 (6,5) n=37	85,7 (7,7) n=54	0,66

Median (Interquartilsabstand)

Alter in Monaten	4 (1; 11)	10 (2; 67)	<0,001
Gewicht in kg	5 (3,9-7,6) n=96	7 (4,3; 16) n=116	0,001
Gewicht _z -Score	-1,3 (-2,0; -0,5) n=96	-1,1 (-2,3; -0,5) n=116	0,95
Länge in cm	58 (52; 69) n=82	64,5 (54,8; 100,5) n=102	0,003
Länge _z Score	-1,5 (-2,4; -0,7) n=82	-1,9 (-2,8; -0,9) n=102	0,12
BMI in kg/m ²	14,9 (13,5; 16,4) n=82	15,2 (13,8; 17,3) n=102	0,27
CAI in Ereignisse /h	1,7 n=1	2,7 (0,4; 6) n=4	1,00
MOAHI in Ereignisse /h	0,24 (0; 0,6)	3,8 (1,9; 7,7)	<0,001
Mittlere O ₂ -Sättigung in %	96 (95; 98) n=57	96 (92,3; 97) n=72	0,02
Sauerstoff- Entsättigungsindex \geq 3%/ \geq 4% /h	0,13 (0; 1,7) n=82	3,9 (0,6; 13,2) n=100	<0,001
Sauerstoff- Entsättigungsindex <90% /h	0 (0; 0) n=79	0,1 (0; 1,6) n=87	<0,001
Sauerstoff- Entsättigungsindex <80% /h	0 (0; 0) n=94	0 (0; 0,2) n=110	<0,001
Anzahl an Untersuchungen	2 (1; 3)	2 (1; 4)	0,04

(Abkürzungen: AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MT: Myofunktionelle Therapie, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie.)

In Bezug auf das Geschlecht waren die Subgruppen mit und ohne OSAS ausgeglichen. Das Alter betreffend, fanden sich in der Population der Kinder ohne

OSAS deutlich jüngere Kinder. Das mediane Alter betrug vier Monate (IQR 1; 11), während die Kinder mit OSAS signifikant älter waren mit im Median zehn Monaten (IQR 2; 67). Dies zeigte sich entsprechend auch nach Einteilung in Alterskategorien. Unter den Kindern mit OSAS waren 35 (28 %) unter drei Monate alt, 11 (9 %) Kinder 3-6 Monate alt, 18 (15 %) Kinder 6-12 Monate alt, 31 (25 %) 1-6 Jahre alt und 29 (23 %) sechs Jahre und älter. Damit findet sich der größte Anteil an Kindern mit OSAS in dieser Studie in der jüngsten Gruppe, was auch der größten Subpopulation entspricht.

Abhängig von der medianen Altersdifferenz zwischen den Gruppen waren auch das Gewicht und die Körpergröße statistisch signifikant in ihrem Unterschied. So waren Kinder mit OSAS signifikant schwerer (7 kg [IQR 4,3; 16, n=116] versus 5 kg [IQR 3,9; 7,6, n=96] und signifikant größer (64,5 cm [IQR 54,8; 100,5, n=102] versus 58 cm [IQR 52; 69, n=82]). In der Standardisierung von Gewicht und Länge mittels z-Score ließ sich dieser Unterschied nicht feststellen. Der BMI und BMI_{z-Score} unterschieden sich nicht zwischen den Gruppen.

Bezüglich der Komorbiditäten und Therapien ließ sich kein signifikanter Unterschied finden abgesehen von der Logopädie, die als Therapieform bei Kindern mit OSAS signifikant häufiger mit 61 % gegenüber 43 % eingesetzt wurde. Das Schnarchen als klinisches Symptom trat in der Gruppe der Kinder mit OSAS nicht signifikant häufiger auf.

Wie zu erwarten, unterschieden sich die Ergebnisse der Schlaflaboruntersuchung bezüglich des MOAHI und der Sauerstoffsättigungsindices. Die minimale Sauerstoffsättigung war statistisch nicht signifikant verschieden zwischen Kindern mit und ohne OSAS. Kinder ohne OSAS wurden etwas seltener im Schlaflabor untersucht als Kinder mit OSAS.

3.3 Analyse longitudinaler Daten

3.3.1 Deskriptive Analyse der longitudinalen Daten von Kindern ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Erstuntersuchung

Von den 99 Kindern, die initial bei ihrer Erstvorstellung im Schlaflabor kein OSAS hatten, entwickelten 27 (27 %) im weiteren Verlauf ein OSAS. Gerechnet auf die 53 Kinder mit Folgeuntersuchung, sind dies sogar 51 %. Von 46 Kindern ohne OSAS gab es leider keine Folgedaten.

Im nächsten Schritt vergleichen wir alle Kinder, von denen Folgeuntersuchungen vorlagen, hinsichtlich der Entwicklung eines OSAS miteinander. Von den 26 Kindern, welche nie ein OSAS in der PG oder PSG gezeigt hatten, verglichen wir die Erst- und Letztuntersuchung im Schlaflabor. Von den Kindern, welche im Verlauf weiterer PGs oder PSGs ein OSAS entwickelten, vergleichen wir die Erstuntersuchung und die Untersuchung, in welcher zum ersten Mal ein OSAS diagnostiziert wurde. Eine deskriptive Statistik dieser Gruppen findet sich in der Tabelle 11.

Tabelle 11: Deskriptive Statistik zum Verlauf der Schlaflaborergebnisse bei Erstuntersuchung und Folgeuntersuchung aller Kinder ohne initiales obstruktives Schlafapnoesyndrom (n=53)

Kinder ohne OSAS in der Erstuntersuchung (n=53)				
	Kein OSAS im Verlauf (n=26)		OSAS im Verlauf (n=27)	
	Erst- untersuchung	Folge- untersuchung	Erst- untersuchung	Folge- untersuchung
	N (%)			
Schnarchen	12 (46%)	8 (33%) n=24	10 (37%)	13 (59%) n=22
Übergewicht BMI _z - Score (≥1,28)	2 (9%) n=23	4 (22%) n=18	0 n=26	4 (17%) n=24
	Mittelwert (Standardabweichung)			
BMI _z -Score	-0,51 (1,48) n=23	-0,01 (1,52) n=18	-0,77 (1,04) n=23	0,74 (2,00) n=24

Minimale O ₂ -Sättigung in %	85,5 (10,0) n=8	92,5 (4,7) n=12	84,6 (5,9) n=10	83,6 (7,5) n=18
Median (Interquartilsabstand)				
Alter in Monaten	3,5 (1,0; 7,0)	12,5 (9,3; 21,5)	1,0 (1,0; 9,0)	26,0 (6; 38)
Gewicht in kg	5 (4,3; 7,0)	8,4 (7,2; 9,8) n=21	4,1 (3,3; 6,5) n=26	9,5 (6,6; 12) n=25
Gewicht _{z-Score}	-1 (-1,8; -0,3)	-1,3 (-2; -0,2) n=21	-1,6 (-2,2; -0,8) n=26	-1,5 (-2,1; -0,7) n=25
Länge in cm	58,0 (51,5; 66,0) n=23	74,5 (65,5; 78,5) n=18	53 (50,5; 65) n=23	75,8 (64,1; 84,6) n=24
Länge _{z-Score}	-1 (-2,8; -0,7) n=23	-1,3 (-3,1; -0,7) n=18	-1,6 (-2,8; -0,4) n=23	-2,3 (-3; -1,7) n=24
BMI in kg/m ²	15,0 (13,5; 16,7) n=23	15,7 (15,1; 18,3) n=18	14,3 (13,1; 16) n=23	16,6 (15,2; 17,1) n=24
CAHI in Ereignisse/h	1,7 (1,7; 1,7) n=1	0 (0; 0,3) n=13	0	0,7 (0,1; 2,6) n=8
MOAHI in Ereignisse/h	0,22 (0; 0,5)	0 (0; 0,2)	0,4 (0; 0,8)	2,8 (1,7; 8,0)
Mittlere O ₂ -Sättigung in %	96,0 (95; 97) n=12	97,0 (96; 98) n=15	96,0 (95; 98) n=17	97,0 (92,5; 97,3) n=10
Sauerstoff-Entsättigungsindex ≥3 %/≥4 % /h	0 (0; 1,1) n=21	0 (0; 0,9) n=24	0 (0; 1,8) n=21	7,0 (0; 11,5) n=24
Sauerstoff-Entsättigungsindex <90% /h	0 (0; 0) n=20	0 (0; 0) n=21	0 (0-0) n=18	0,6 (0; 1,5) n=23
Sauerstoff-Entsättigungsindex <80% /h	0 (0; 0) n=24	0 (0; 0) n=22	0 (0-0)	0 (0; 0) n=23
Anzahl an Untersuchungen	2 (2; 3,3)		4 (3; 5)	
Zeit zwischen den Untersuchungen in Monaten	7,5 (4; 16)		17 (4; 31)	

(Abkürzungen: AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score.)

Das mediane Alter der Kinder ohne OSAS in allen Untersuchungen betrug bei der Erstuntersuchung 3,5 Monate (IQR 1,0; 7,0) und bei der Letztuntersuchung 12,5 Monate (IQR 9,3; 21,5). Damit lagen im Median 7,5 Monate (IQR 4; 16) zwischen der Erst- und Letztuntersuchung. Insgesamt wurden Kinder mit DS,

aber ohne OSAS, im Beobachtungszeitraum im Median zweimal (IQR 2; 3,3) im Schlaflabor untersucht.

Das Alter der Kinder, welche im Verlauf ein OSAS entwickelten, betrug bei Erstuntersuchung im Median ein Monat (IQR 1; 9), bei der Untersuchung mit Diagnose eines OSAS 26 Monate (IQR 6; 38). Die Zeit zwischen den Untersuchungen betrug im Median 17 Monate (IQR 4; 31). Diese Gruppe an Kindern wurde im Median viermal (IQR 3; 5) im Schlaflabor untersucht.

Damit waren die Kinder, welche im Verlauf ein OSAS zeigten, bei Erstuntersuchung deutlich jünger als die Kinder ohne OSAS. Die Gruppe der Kinder mit OSAS wurde häufiger im Schlaflabor untersucht.

3.3.2 Verlaufsdaten von Kindern ohne obstruktive Schlafapnoesyndrom bei Erstuntersuchung

Im nächsten Schritt verglichen wir die Erstuntersuchungen der beiden Subgruppen miteinander auf statistische Signifikanz.

Tabelle 12: Vergleichende Statistik der demographischen und kardiorespiratorischen Merkmale aller Kinder ohne obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Erstuntersuchung im Hinblick auf die Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms im Verlauf (n=53)

Kinder ohne OSAS in der Erstuntersuchung				
		Kein OSAS im Verlauf (N=26)	OSAS im Verlauf (N=27)	
		N (%)		p-Wert
Geschlecht				
	Männlich	14 (54%)	21 (78%)	0,07
Komorbidität				
	Frühgeburtlichkeit	9 (35%)	12 (44%)	0,56
	Kongenitale Herzfehler	10 (38%)	9 (33%)	0,70
	Hypothyreose	1 (4%)	3 (11%)	0,32
Klinisches Symptom				
	Schnarchen	12 (46%)	10 (37%)	0,50
	Übergewichtig ($\geq 1,28$)	2 (9%) n=23	0	0,15
Therapie				
	Gaumen-/Spornplatte	5 (19%)	4 (15%)	0,67

MT/Logopädie	11 (42%)	20 (74%)	0,02
Andere*	6 (23%)	2 (7%)	0,11
AT	1 (4%)	1 (4%)	0,98
	Mittelwert (Standardabweichung)		
BMI _{z-Score}	-0,51 (1,48) n=23	-0,77 (1,04) n=23	0,48
Minimale O ₂ -Sättigung in %	85,5 (10,0) n=8	84,6 (5,9) n=10	0,82
	Median (Interquartilsabstand)		
Alter in Monaten	3,5 (1,0; 7,0)	1,0 (1; 9)	0,52
Gewicht in kg	5,0 (4,3; 7,0)	4,1 (3,3; 6,5) n=26	0,28
Gewicht _{z-Score}	-1 (-1,8; -0,3])	-1,6 (-2,2; -0,8]) n=26	0,13
Länge in cm	58,0 (51,5; 66,0) n=23	53,0 (50,5; 65,0) n=23	0,30
Länge _{z-Score}	-1 (-2,8; -0,7]) n=23	-1,6 (-2,8; -0,4]) n=23	0,65
BMI in kg/m ²	15,0 (13,5; 16,7) n=23	14,3 (13,1; 16) n=23	0,19
AHI in Ereignisse /h	0,47 (0,2; 1,6) n=25	0,9 (0,4; 1,6) n=25	0,33
CAHI in Ereignisse /h	1,7 (1,7; 1,7) n=1	0	
MOAHI in Ereignisse /h	0,22 (0;0,5)	0,4 (0; 0,8)	0,44
Mittlere O ₂ -Sättigung in %	96,0 (95; 97) n=12	96,0 (95; 98) n=17	0,75
Sauerstoff- Entsättigungsindex ≥3 %/≥4 % /h	0 (0; 1,1) n=21	0 (0; 1,8) n=21	0,55
Sauerstoff- Entsättigungsindex <90% /h	0 (0; 0) n=20	0 (0; 0) n=18	0,13
Sauerstoff- Entsättigungsindex <80% /h	0 (0; 0) n=24	0 (0; 0)	0,21
Anzahl an Untersuchungen	2 (2; 3,3)	4 (3; 5)	<0,001
Zeit zwischen den Untersuchungen in Jahren	0 (0;1)	1 (0;2)	0,07(0-2)

(**Abkürzungen:** AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MT: Myofunktionelle Therapie, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie.)

In der vergleichenden Statistik in Tabelle 12 zeigten sich hinsichtlich der demographischen, klinischen und polygraphischen/polysomnographischen Daten der Kinder kaum signifikante Unterschiede. Die Anzahl an

Untersuchungen ist bei den Kindern, die im Verlauf ein OSAS entwickelten, mit im Median vier (IQR 3-5) Untersuchungen signifikant höher als die der Kinder ohne OSAS mit zwei Untersuchungen (IQR 2-3,3). Das heißt, dass die Kinder mit OSAS häufiger eine Schlaflaboruntersuchung erhalten hatten.

Die Häufigkeit an Logopädie als Therapieform zeigte sich statistisch signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen, dabei erhielt die Gruppe mit OSAS mit 20 (74 %) Kindern deutlich häufiger eine logopädische Behandlung als die Gruppe ohne OSAS mit 11 (42 %).

3.3.3 Deskriptive Analyse der longitudinalen Daten von Kindern mit verbesserten bzw. verschlechtertem Befund

Im nächsten Schritt untersuchten wir die longitudinale Entwicklung eines OSAS in der Gesamtpopulation. Eingeschlossen wurden alle Kinder, die mehr als einmal im Schlaflabor untersucht worden waren. Es erfolgte eine Unterteilung in eine im Verlauf stabile, verbesserte und verschlechterte Gruppe anhand der MOAHI-Werte im Vergleich zwischen Erstuntersuchung und letzter Untersuchung im Schlaflabor. Der MOAHI wurde gruppiert in kein OSAS (MOAHI <1/h), mildes (MOAHI $\geq 1 < 5$ /h), moderates (MOAHI $\geq 5 < 10$ /h) und schweres OSAS (MOAHI ≥ 10 /h) und dann mit dem Verlaufswert verglichen. 132 (59 %) der untersuchten Kinder hatten mindestens eine Folgeuntersuchung im Schlaflabor. Bei diesen fand der Vergleich mit der letzten erfolgten Untersuchung statt, unabhängig davon, ob die Behandlung damit beendet war oder nur unser Beobachtungszeitraum. Einzig bei jenen Kindern, die initial kein OSAS gezeigt hatten, wurde als Folgeuntersuchung die erste Folgeuntersuchung mit der Diagnose eines OSAS gewertet. Von 91 (41 %) Kindern war nur eine einzelne PG oder PSG dokumentiert, diese wurden aus dieser longitudinalen Analyse ausgeschlossen.

Von der ursprünglichen Studienpopulation hatten 99 (44 %) Kinder mit DS bei der Erstuntersuchung kein OSAS. Davon fanden sich bei 46 (46 %) keine Folgedaten und entsprechend konnten diese Patienten nicht ausgewertet werden. 27 (27 %) entwickelten im Verlauf ein OSAS von variablem

Schweregrad. Diese flossen in die Auswertung als im Verlauf verschlechterte Gruppe ein. 26 (26 %) zeigten weiterhin keine Anzeichen eines OSAS bei den Folgeuntersuchungen und wurden dementsprechend in die im Verlauf stabile Gruppe miteinbezogen. Bezogen auf die 53 Kinder mit Folgedaten entwickelten 51 % der zunächst gesunden Kinder im weiteren Verlauf ein OSAS, während 49 % unauffällig blieben.

Von den 124 (56 %) Kindern, die initial bereits ein OSAS von variablem Schweregrad hatten, wurden 45 (36 %) aus der Analyse ausgeschlossen, da sie nicht weiter untersucht worden waren. Bei sechs (5 %) Kindern hatte der MOAHI und damit der Schweregrad des OSAS zwischen Erst- und Letztuntersuchung weiter zugenommen, weshalb sie zur im Verlauf verschlechterten Gruppe gezählt wurden. Die Gruppe mit im Verlauf verbesserten Ergebnissen wurde aus 56 (45 %) Patienten gebildet, welche vom Schweregrad des OSAS zurückgestuft werden konnten oder auch keine Anzeichen für ein OSAS mehr zeigten. Die im Verlauf stabile Gruppe wurde um die 17 (14 %) Kinder ergänzt, die weiterhin ein OSAS mit konstantem Schweregrad hatten.

Auf die 79 initial betroffenen Kinder mit Folgedaten gerechnet, lag die Remissionsrate hin zu verbesserten MOAHI-Werten bei betroffenen Kindern bei 71 %. 8 % der Kinder verschlechterten sich im weiteren Verlauf, 22 % blieben bei ihren ursprünglichen Einstufungen. Die Übersicht findet sich in der Abbildung 5.

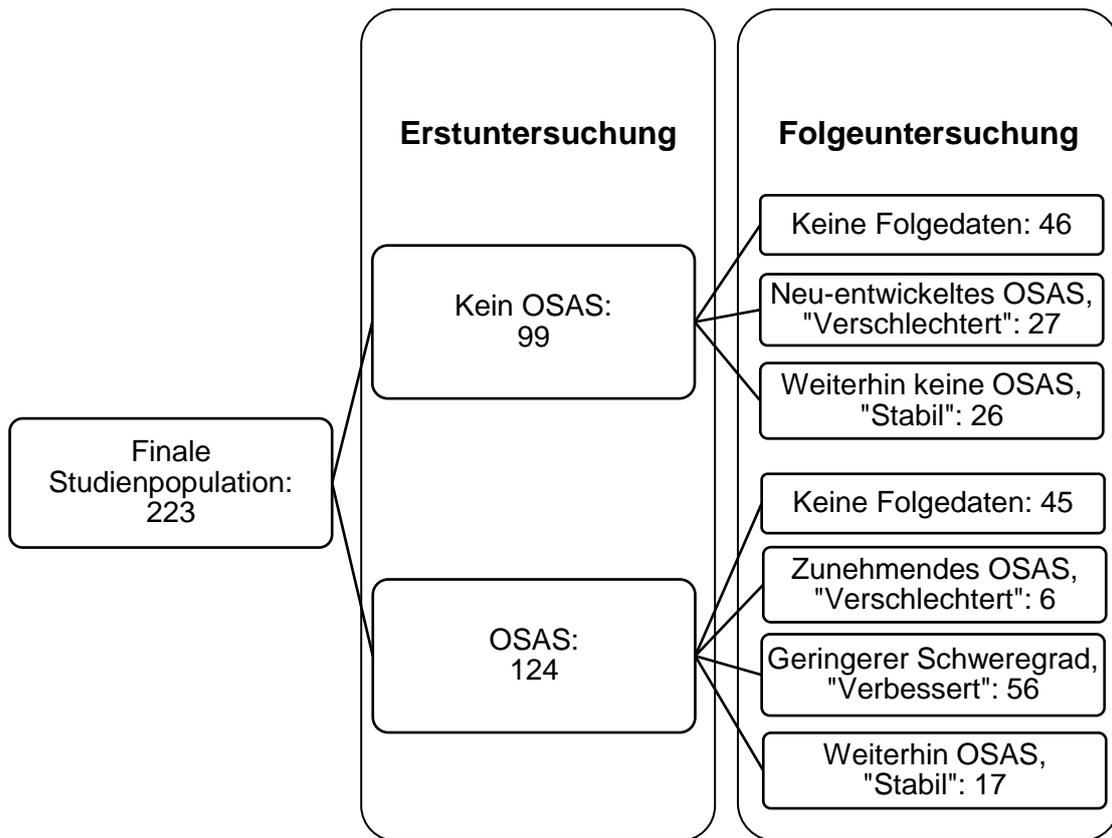


Abbildung 5: Verlaufsdaten der Gesamtpopulation. Einteilung in stabile, verbesserte und verschlechterte Gruppe anhand der MOAHI-Werte im Vergleich zwischen Erstuntersuchung und letzter Untersuchung im Schlaflabor

(**Abkürzungen:** OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom)

Zunächst stellten wir die Charakteristika der verbesserten und verschlechterten Gruppe einander deskriptiv mit ihrer Erst- und Folgeuntersuchung gegenüber. Dieser Vergleich findet sich in Tabelle 13.

Tabelle 13: Deskriptive Statistik der Schlaflaborergebnisse bei Erstuntersuchung und letzter Folgeuntersuchung von Kindern mit Verbesserung und Verschlechterung des Befunds (n=89)

		Verbesserte Gruppe (N=56)		Verschlechterte Gruppe (N=33)	
		Erstunter- suchung	Folgeunter- suchung	Erstunter- suchung	Folgeunter- suchung
		N (%)			
Geschlecht	Männlich	35 (63%)		24 (73%)	
Alter	< 3 Monate	19 (34%)	2 (4%)	18 (55%)	1 (3%)
	3-6 Monate	7 (13%)	6 (11%)	3 (9%)	5 (15%)
	6-12 Monate	8 (14%)	7 (13%)	6 (18%)	4 (12%)
	1-6 Jahre	14 (25%)	27 (48%)	3 (9%)	20 (61%)
	≥6 Jahre	8 (14%)	14 (25%)	3 (9%)	3 (9%)
Komorbidität	Frühgeburtlichkeit	14 (50%) n=28		12 (46%) n=26	
	Kongenitale Herzfehler	28 (50%)		12 (36%)	
	Hypothyreose	3 (5%)		3 (9%)	
	Andere*	26 (46%)		11 (33%)	
Klinisches Symptom	Schnarchen	39 (70%)	19 (37%) n=52	13 (39%)	15 (56%) n=27
	CSAS (CAHI >5 /h)	0	0	0	0
OSAS-Kategorie	Kein OSAS (MOAHI < 1 /h)	0	36 (64%)	27 (82%)	0
	Mild (MOAHI ≥ 1 /h und < 5 /h)	15 (27%)	16 (29%)	5 (15%)	16 (48%)
	Mittel (MOAHI ≥ 5 /h und < 10 /h)	17 (30%)	4 (7%)	1 (3%)	12 (36%)
	Schwer (MOAHI ≥ 10 /h)	17 (30%)	0	0	5 (15%)
BMI_z-Score	Übergewichtig (z-Score ≥ 1,28)	4 (9%) n=44	9 (23%) n=40	2 (7%) n=27	6 (21%) n=29
Therapie	Gaumen- oder Spornplatte	15 (27%)	36 (64%)	4 (12%)	6 (18%)
	MT/Logopädie	37 (66%)		25 (76%)	
	Andere**	13 (23%)		24 (73%)	
	AT	2 (4%)	20 (36%)	1 (3%)	9 (27%)

Atemunterstützende Therapie	6 (11%)		5 (15%)	
	Mittelwert (Standardabweichung)			
BMI _z -Score	-0,71 (1,45) n=44	-0,35 (2,43) n=40	-0,55 (1,29) n=27	0,21 (1,21) n=29
Minimale O ₂ -Sättigung in %	84 (9,6) n=26	89,1 (5,2) n=32	85,9 (5,8) n=13	84,9 (7,4) n=23
	Median (Interquartilsabstand)			
Alter in Monaten	7,0 (1; 26,8)	29 (11; 76,5)	2 (1; 10)	28 (6,5; 44,5)
Gewicht in kg	5,6 (4,2; 10,1) n=50	9 (6,8; 18) n=43	4,3 (3,4; 7,2) n=32	10 (6,7; 13,5) n=31
Gewicht _z -Score	-1,1 (-2,2; -0,4) n=50	-1,5 (-2,5; -0,5) n=43	-1,3 (-2; -0,7) n=32	-1,5 (-2; -0,8) n=30
Länge in cm	62 (55,5; 73) n=44	76 (68; 116,8) n=41	54 (50,5; 65) n=27	80 (64,4; 90) n=30
Länge _z -Score	-1,3 (-2,6; -0,5) n=44	-1,9 (-2,8; -0,9) n=41	-2 (-2,8; -0,7) n=27	-2,5 (-3,2; -1,8) n=29
BMI in kg/m ²	14,5 (13,2; 15,9) n=43	15,6 (13,7; 18,9) n=40	14,5 (13,4; 16,0) n=27	16,3 (15,3; 17,9) n=30
AHI in Ereignisse /h	6,9 (3,0; 12,7) n=49	1,3 (0,3; 4,6) n=50	0,9 (0,4; 2,0) n=30	5,4 (2,9; 8,5) n=32
CAI in Ereignisse /h	1,9 (0; 1,9) n=2	0 (0; 0,4) n=24	1,6 (1,6; 1,6) n=1	0,3 (0,1; 1,8) n=12
MOAHI in Ereignisse /h	6,3 (2,4; 10,2)	0,6 (0,1; 2,3)	0,4 (0,1; 0,8)	3,7 (2,2; 8,1)
Mittlere O ₂ -Sättigung in %	96 (92; 98) n=39	97 (96; 98) n=36	96 (95; 98) n=20	97 (91; 97) n=11
Sauerstoff-Entsättigungsindex ≥3 %/≥4 % /h	3,6 (0; 18,7) n=41	2,5 (0; 7,0) n=46	0 (0; 1,8) n=25	7,9 (1; 13) n=29
Sauerstoff-Entsättigungsindex <90% /h	0 (0; 2,9) n=38	0 (0; 0,9) n=37	0 (0; 0) n=22	0,7 (0; 1,6) n=26
Sauerstoff-Entsättigungsindex <80% /h	0 (0; 0,4) n=48	0 (0; 0) n=39	0 (0; 0) n=32	0 (0; 0,1) n=25
Anzahl an Untersuchungen	3 (2; 5)		4 (3; 5)	
Zeitdifferenz Erst- zu Letztuntersuchung in Monaten	11,5 (3; 37,5)		18 (4,5; 37)	

(**Abkürzungen:** AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MT: Myofunktionelle Therapie, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie.)

Zu den Charakteristika im Gruppenvergleich: Sowohl in der verbesserten als auch in der verschlechterten Gruppe fanden sich etwas mehr Jungen als Mädchen.

In beiden Gruppen waren etwa die Hälfte der Kinder ehemalige Frühgeborene, ca. 40% wurden mit einem Herzfehler geboren und knapp 10% hatten eine substituitionsbedürftige Hypothyreose.

Bei Verbesserung der Schlaflaborergebnisse sank der Anteil schnarchender Kinder von 39 (70 %) auf 19 (37 %, n=52) Kinder, bei Verschlechterung stieg der Anteil entsprechend an von 13 (39 %) auf 15 (56 %, n=27) Kinder.

Der BMI_{z-Score} stieg in beiden Gruppen mit zunehmendem Alter an, in der verbesserten Gruppe von -0,71 (SD 1,45, n=44) auf -0,35 (SD 2,43, n=40), in der verschlechterten Gruppe von -0,55 (SD 1,29, n=27) auf 0,21 (SD 1,21, n=29). Entsprechend nahm auch der Anteil an übergewichtigen Kindern von 4 (9 %, n=44) auf 9 (23 %, n=40) und von 2 (7 %, n=27) auf 6 (21 %, n=29) zu.

Zu den Therapien: In der Gruppe der Kinder mit verbessertem OSAS nahm die Anzahl an Kindern mit Gaumenplattentherapie zwischen den Untersuchungen deutlich zu von 15 (27 %) auf 36 (64 %) Kinder, während in der verschlechterten Gruppe eine geringere Zunahme zu sehen war von vier (12 %) auf sechs (18 %) Kinder. Auch Adenotonsillotomien waren in der verbesserten Gruppe vermehrt durchgeführt worden mit zwei (4 %) vs. 20 (36 %), in der verschlechterten Gruppe immerhin von eins (3 %) auf 9 (27 %) Eingriffe. Die Versorgung mit Logopädie der Kinder war insgesamt hoch mit 37 (66 %) Kindern in der gebesserten Gruppe und 25 (76 %) Kindern in der verschlechterten Gruppe. Jeweils einzelne Kinder benötigten eine nächtliche atemunterstützende Therapie mit CPAP oder High Flow.

Der MOAHI sank in der verbesserten Gruppe von 6,3 (IQR 2,4-10,2) auf 0,6 (IQR 0,1-2,3) pro Stunde und stieg in der verschlechterten Gruppe von 0,4 (IQR 0,1-

0,8) auf 3,7 (IQR 2,2-8,1) pro Stunde im Median an. Entsprechend veränderten sich auch die Sauerstoffsättigungsindices und die minimale Sauerstoffsättigung.

Die gebesserte Gruppe hatte im Median drei Untersuchungen (2-5), bei welchen die Differenz zwischen Erst- und Letztuntersuchung im Median 11,5 Monate (IQR 3-37,5) betrug. Die verschlechterte Gruppe hatte im Median 4 Untersuchungen (3-5), die Letztuntersuchung erfolgte nach im Median 18 Monaten (IQR 4,5-37).

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

Im nächsten Schritt wurden die Erstuntersuchungen der drei Gruppen mit Kindern, welche im Verlauf verbesserte, stabile und verschlechterte Ergebnisse gezeigt hatten, miteinander verglichen und auf ihre Signifikanz überprüft. Da es sich um drei verschiedene Gruppen handelte, wurden zur Auswertung der ANOVA Test bei nominalen, ordinalen und normalverteilten Variablen und der Kruskal Wallis Test bei nicht normalverteilten stetigen Variablen eingesetzt. Die deskriptive Statistik findet sich in Tabelle 14.

Tabelle 14: Vergleich der demographischen und polygraphischen Merkmale bei Erstuntersuchung von Kindern mit Verbesserung, stabilem Befund und Verschlechterung des Befunds im Verlauf (n=132)

	Verbesserte Gruppe (n=56)	Stabile Gruppe (n=43)	Verschlechterte Gruppe (n=33)	p-Wert
	N (%)			
Geschlecht				
Männlich	35 (63%)	20 (47%)	24 (73%)	0,06
Alter				
< 3 Monate	19 (34%)	17 (40%)	18 (55%)	
3-6 Monate	7 (13%)	8 (19%)	3 (9%)	
6-12 Monate	8 (14%)	7 (16%)	6 (18%)	0,12
1-6 Jahre	14 (25%)	7 (16%)	3 (9%)	
≥6 Jahre	8 (14%)	4 (9%)	3 (9%)	
Komorbidität				
Frühgeburtlichkeit	14 (50%) n=28	16 (73%) n=22	12 (46%) n=26	0,15
Kongenitale Herzfehler	28 (50%)	18 (42%)	12 (36%)	0,44
Hypothyreose	3 (5%)	3 (7%)	3 (9%)	0,80
Andere*	26 (46%)	18 (42%)	11 (33%)	0,49
Klinisches Symptom				
Schnarchen	39 (70%)	20 (47%)	13 (39%)	0,01
CSAS (CAHI>5/h)	0	1 (2%)	0	
OSAS-Kategorie				
Kein OSAS (MOAHI < 1 /h)	0	26 (60%)	27 (82%)	
Mild (MOAHI ≥ 1 /h und < 5 /h)	15 (27%)	13 (30%)	5 (15%)	<0,001
Mittel (MOAHI ≥ 5 /h und < 10 /h)	17 (30%)	0	1 (3%)	
Schwer (MOAHI ≥ 10 /h)	17 (30%)	4 (9%)	0	
BMI_z-Score				
Übergewichtig (SDS≥1,28)	4 (9%) n=44	5 (13%) n=38	2 (7%) n=27	0,73
Therapie				
Gaumen- oder Spornplatte	15 (27%)	9 (21%)	4 (12%)	0,27
MT/Logopädie	37 (66%)	26 (60%)	25 (76%)	0,38
Andere**	13 (23%)	23 (53%)	24 (73%)	<0,001
AT	2 (4%)	2 (5%)	1 (3%)	0,93
Atemunterstützende Therapie	6 (11%)	5 (12%)	5 (15%)	

	Mittelwert (Standardabweichung)			
BMI _{z-Score}	-0,71 (1,45) n=44	-0,34 (1,61) n=38	-0,55 (1,29) n=27	0,54
Minimale O ₂ -Sättigung in %	84 (9,6) n=26	86,4 (7,7) n=14	85,9 (5,8) n=13	0,64
	Median (Interquartilsabstand)			
Alter in Monaten	7,0 (1; 26,8)	4 (2; 12)	2 (1; 10)	0,13
Gewicht _{z-Score}	-1,1 (-2,2; -0,4) n=50	-1 (-2,3; -0,3) n=42	-1,3 (-2; -0,7) n=32	0,69
Länge _{z-Score}	-1,3 (-2,6; -0,5) n=44	-1,7 (-2,9; -0,8) n=38	-2 (-2,8; -0,7) n=27	0,70
CAI in Ereignisse /h	1,9 (0; 1,9) n=2	4,2 (1,7; 4,2) n=2	1,6 (1,6; 1,6) n=1	0,50
MOAHI in Ereignisse /h	6,3 (2,4; 10,2)	0,6 (0,2; 2,1)	0,4 (0,1; 0,8)	<0,001
Mittlere O ₂ -Sättigung in %	96 (92; 98) n=39	96 (94; 97) n=21	96 (95; 98) n=20	0,49
Sauerstoff-Entsättigungsindex $\geq 3\% / \geq 4\% / h$	3,6 (0; 18,7) n=41	1,5 (0; 3,8) n=36	0 (0; 1,8) n=25	0,04
Sauerstoff-Entsättigungsindex <90% /h	0 (0; 2,9) n=38	0 (0; 0,1) n=31	0 (0; 0) n=22	0,01
Sauerstoff-Entsättigungsindex <80% /h	0 (0; 0,4) n=48	0 (0; 0) n=40	0 (0; 0) n=32	0,33
Anzahl an Untersuchungen	3 (2; 5)	3 (2; 4)	4 (3; 5)	0,20
Zeitdifferenz Erst- zu Letztuntersuchung in Jahren	0 (0; 3)	0 (0; 4)	1 (0; 3)	0,80

(**Abkürzungen:** AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MT: Myofunktionelle Therapie, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie.)

Von den Kindern mit mehreren Schlaflaboruntersuchungen zeigten 56 (42 %) der Kinder im Verlauf verbesserte MOAHI-Werte, 43 (33 %) hatten gleichbleibende Werte und 33 (25 %) verschlechterten sich im weiteren Verlauf. Es zeigten sich nur wenig signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen. Bezüglich des Geschlechts, des Alters, der Größe und des Gewichts waren die Gruppen ausgeglichen. Ebenso, was Komorbiditäten und Therapien betraf.

Einzig das klinische Symptom Schnarchen zeigte statistische Signifikanz im Gruppenvergleich. In der verbesserten Gruppe schnarchten 39 (70 %) Kinder bei Erstuntersuchung, in der stabilen Gruppe 20 (47 %) Kinder und in der verschlechterten Gruppe 13 (39 %) Kinder.

Der MOAHI lag bei der im Verlauf verbesserten Gruppe bei im Median 6,3 (IQR 2,4; 10,2), bei der stabilen Gruppe bei 0,6 (IQR 0,2; 2,1) und bei der verschlechterten Gruppe bei 0,4 Ereignissen pro Stunde (IQR 0,1; 0,8).

Des Weiteren zeigte sich die Sauerstoffsättigung als statistisch signifikant verschieden zwischen den Gruppen. So lag der Sauerstoff-Entsättigungsindex $\geq 3\%$ / $\geq 4\%$ bei der im Verlauf verbesserten Gruppe bei im Median 3,6 (IQR 0; 18,7, n=41) bei der stabilen Gruppe bei 1,5 (IQR 0; 3,8, n=36) und bei der verschlechterten Gruppe bei 0 Ereignissen pro Stunde (0; 1,8, n=25).

Die Anzahl an Schlaflaboruntersuchungen und die Zeitdifferenz zwischen Erst- und Letztuntersuchung zeigte sich nicht signifikant verschieden.

3.4 Vergleich der longitudinalen Charakteristika verschiedener Altersgruppen

Da sich in der vorherigen Analyse das Alter als wichtiges Merkmal für das Vorhandensein eines OSAS erwiesen hatte, wurden weiterführend die Untersuchungszeitpunkte der Gesamtpopulation an Kindern mit DS in fünf Alterskategorien (unter 3 Monate, 3-6 Monate, 6-12 Monate, 1-6 Jahre und über 6 Jahre) analysiert. Wenn ein Kind innerhalb einer Alterskategorie mehrmals im Schlaflabor untersucht wurde, werteten wir die erste Untersuchung dieses Zeitraums.

Aufgeteilt nach diesen Subgruppen führten wir erneut eine deskriptive Analyse und einen Test auf statistische Signifikanz durch. Hier verwendeten wir einen ANOVA Test bei nominalen, ordinalen und normalverteilten Daten und einen Kruskal-Wallis-Test bei nicht-normalverteilten Daten. Die Details finden sich in Tabelle 15.

Tabelle 15: Vergleich verschiedener Altersgruppen von Kindern mit Down-Syndrom im Verlauf

Alterskategorie	< 3 Monate (N=77)	3 - 6 Monate (N=58)	6 - 12 Monate (N=83)	1 - 6 Jahre (N=107)	≥ 6 Jahre (N=46)	p-Wert
Männlich	40 (52%)	24 (41%)	50 (60%)	63 (59%)	29 (63%)	0,77
Übergewicht	2 (3%)	2 (4%)	7 (11%)	11 (13%)	12 (26%)	
BMI _z -Score (≥1,28)	n=73	n=50	n=65	n=78	n=34	<0,001
Klinische Symptome						
Schnarchen	27 (35%)	21 (36%)	41 (49%)	51 (48%)	26 (57%)	0,07
OSAS (MOAHI≥1 /h)	35 (45%)	19 (33%)	30 (36%)	56 (52%)	36 (78%)	<0,001
CSAS (CAHI≥5 /h)	0	0	0	3 (3%)	1 (2%)	
OSAS						
Kein OSAS (MOAHI<1 /h)	42 (55%)	38 (67%) n=57	53 (64%)	50 (47%)	10 (22%)	
Mild (MOAHI≥1 /h und <5 /h)	28 (36%)	9 (16%) n=57	22 (27%)	30 (28%)	20 (43%)	<0,001
Moderat (MOAHI≥5 /h und <10 /h)	5 (6%)	5 (9%) n=57	5 (6%)	16 (15%)	6 (13%)	
Schwer (MOAHI≥10 /h)	2 (3%)	5 (9%) n=57	3 (4%)	10 (9%)	10 (22%)	
Therapie						
Gaumen- oder Spornplatte	8 (10%)	28 (48%)	45 (54%)	55 (51%)	12 (26%)	<0,001
AT	0	0	0	9 (8%)	15 (33%)	0,17
Nächtliche atemunter- stützende Therapie	0	0	0	1 (1%)	1 (2%)	
Mittelwert (Standartabweichung)						
Alter in Monaten / Jahren*	0,9 (0,8)	4,0 (0,8)	7,8 (1,7)	1,8* (1,3)	8,7* (2,9)	<0,001
Gewicht _z -Score	-1,2 (1,2)	-1,3 (0,9) n=57	-1,5 (1,1) n=80	-1,5 (1,4) n=87	-0,9 (1,7) n=39	<0,001
Länge _z -Score	-1,4 (1,5) n=73	-1,3 (1,6) n=50	-1,6 (1,2) n=65	-2,2 (1,1) n=78	-2,4 (1,2) n=34	<0,001
BMI _z -Score	-0,82 (1,24) n=73	-0,65 (1,92) n=50	-0,70 (1,44) n=65	-0,26 (1,40) n=78	0,68 (1,43) n=34	<0,001
Minimale O ₂ - Sättigung in %	84 (8,1) n=25	85,8 (10,4) n=17	89 (6,8) n=26	87 (6,5) n=65	88,4 (4,2) n=36	0,07

Median (Interquartilsabstand)

MOAHI in Ereignisse /h	0,8 (0,2; 2,3)	0,6 (0,1; 2,1)	0,4 (0; 1,9)	1,1 (0; 4,9)	3,2 (1,1; 7,6)	<0,001
CAHI in Ereignisse /h	0 n=0	0 (0; 0) n=7	0 (0; 0) n=9	0,3 (0; 1,7) n=32	0,2 (0; 0,2) n=3	0,04
Mittlere O ₂ - Sättigung in %	96 (93,8; 98) n=54	97 (96; 98) n=41	97 (95; 97) n=61	96 (95; 97) n=51	96 (95; 97,5) n=17	0,26
O ₂ - Entsättigungs- index ≥3 %/≥4 % /h	0,2 (0; 1,8) n=56	0 (0; 0,3) n=41	0 (0; 0,9) n=63	3,7 (0,5; 11) n=99	7,6 (2,5; 20) n=46	<0,001
O ₂ - Entsättigungs- index <90% /h	0 (0; 0) n=44	0 (0; 0) n=42	0 (0; 0) n=59	0,1 (0; 1,4) n=99	0 (0; 1,6) n=46	<0,001
O ₂ - Entsättigungs- index <80% /h	0 (0; 0,2) n=73	0 (0; 0) n=51	0 (0; 0) n=74	0 (0; 0) n=78	0 (0; 0) n=39	0,004

(Abkürzungen: AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CSAS: Zentrales Schlafapnoesyndrom, CAHI: Zentraler Apnoe-Hypopnoe Index, IQR: Interquartilsabstand, h: Stunde, MT: Myofunktionelle Therapie, MOAHI: Gemischt-obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index, N: Gesamtzahl, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score.)

Entsprechend der Alterskategorien der Kinder unterschieden sich auch Gewicht, Körpergröße und BMI signifikant. Der Anteil an Kindern mit Übergewicht war in der Gruppe der über Sechsjährigen am höchsten. Nach Bestimmen der z-Scores zeigt sich, dass mit zunehmendem Alter die Körperlänge der Kinder mit DS progredient vom pädiatrischen Durchschnitt zurückblieb, während der z-Score des Gewichts und auch des BMIs konstant blieben.

Auch die Komorbiditäten und die meisten der Therapien unterschieden sich nicht signifikant, abgesehen von der Gaumenplattentherapie, welche im Alter von sechs bis zwölf Monaten am häufigsten eingesetzt wurde.

Statistisch signifikant zeigte sich im Vergleich zwischen den verschiedenen Altersgruppen besonders das Vorhandensein eines OSAS und dessen Schweregrad. Ein OSAS wurde mit 78 % am häufigsten in der Gruppe der Kinder über sechs Jahre diagnostiziert.

Die Einteilung nach Schweregrad des OSAS zeigte, dass bei den Säuglingen unter drei Monaten die Mehrheit der Kinder kein OSAS hatte (MOAHI <1 /h), und

ca. ein Drittel eine milde Form ($\text{MOAHI} \geq 1$ /h und < 5 /h). Nur ca. 3 % der Säuglinge hatten ein schweres OSAS.

In der Altersklasse zwischen drei und sechs Monaten fand sich bei den meisten Kindern ebenfalls kein OSAS, entsprechend 38 Kindern (67 %), womit in dieser Gruppe der größte Anteil an Kindern ohne OSAS vorherrschte.

In der Altersgruppe der sechs bis zwölf Monate alten Kinder zeigte die Mehrheit der Kinder (64 %) kein OSAS. Ein mildes OSAS fand sich bei 22 (27 %) Kindern, ein moderates bei fünf (6 %) Kindern und ein schweres bei drei (4 %) Kindern.

Kinder zwischen einem und sechs Jahren hatten zu über 50 % ein OSAS, besonders in milder Form.

Bei den Schulkindern über sechs Jahren fand sich größtenteils ein OSAS in der Schlaflaboruntersuchung, 22 % hatten sogar ein schweres OSAS. Kein OSAS hatten nur 10 (22 %) Kinder, ein mildes OSAS fand sich bei 20 (43 %) Kindern. Damit fand sich der größte Anteil an Kindern mit schwerem OSAS bei den Kindern im Alter von über sechs Jahren.

Insgesamt lässt sich sagen, dass mit zunehmendem Alter nicht nur die Anzahl an Kindern mit OSAS anstieg, sondern auch der Anteil an Kindern mit schwerwiegenderen Verläufen zunahm.

Zur besseren Darstellung sind in der Abbildung 6 die Untersuchungszeitpunkte der Kinder dem MOAHI in Ereignissen pro Stunde gegenübergestellt. Der MOAHI betrug im Median 0,8 (IQR 0,2-; ,3) Ereignisse pro Stunde bei den Säuglingen unter drei Monaten, 0,6 (IQR 0,1; 2,1) Ereignisse pro Stunde bei den drei bis sechs Monate alten Kindern, 0,4 (IQR 0; 1,9) Ereignisse pro Stunde bei den sechs bis zwölf Monate alten Kindern, 1,1 (IQR 0; 4,9) Ereignisse pro Stunde bei den Ein- bis Sechsjährigen und 3,2 (IQR 1,1; 7,6) Ereignisse pro Stunde bei den Schulkindern von sechs Jahren und älter. Damit fand sich ein signifikanter Anstieg des MOAHI mit zunehmendem Alter.

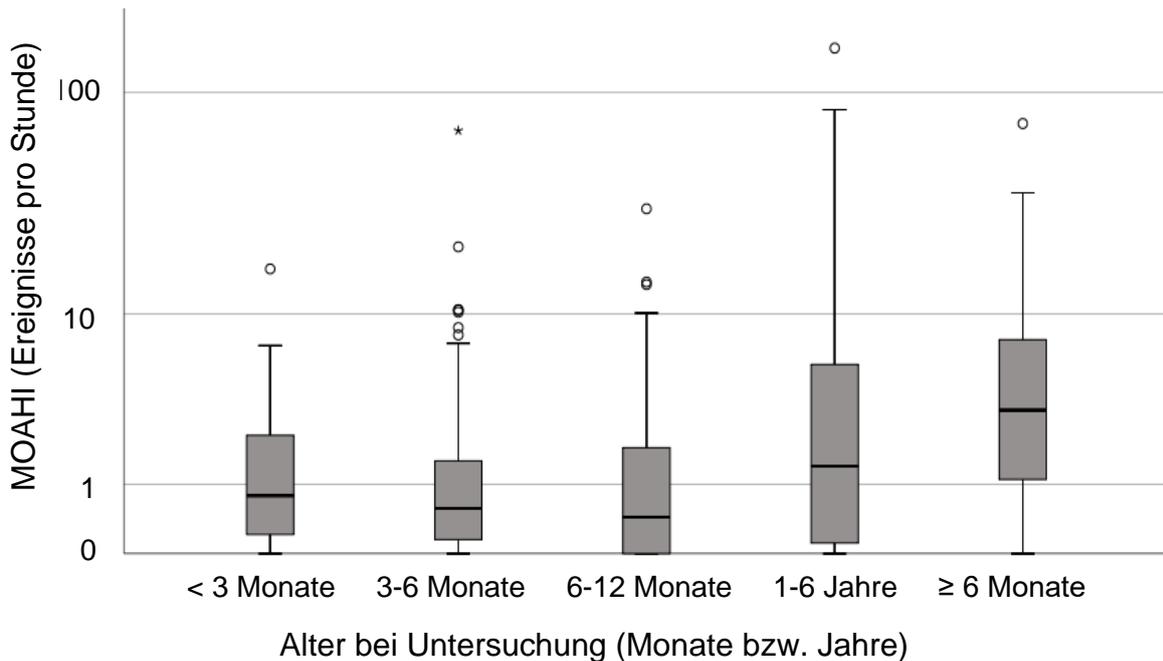


Abbildung 6: Boxplot zur Darstellung des MOAHI-Werts in Abhängigkeit zum Alter der Studienpopulation

Der CAHI war mit 0,3 (IQR 0-1,7, n=32) Ereignissen pro Stunde in der Gruppe der 1- bis 6-jährigen Kinder am höchsten.

Der Sauerstoffsättigungsindex von $\geq 3\%$ / $\geq 4\%$ betrug bei den jüngsten Kindern unter drei Monaten im Median 0,2 (IQR 0-1,8, n=56) Ereignisse pro Stunde, während dieser bei den über 6-jährigen Kindern bei 7,6 Ereignissen pro Stunde (IQR 2,5-20, n=46) lag. Damit fanden sich mit zunehmendem Alter deutlich mehr Sauerstoffsättigungen pro Stunde.

Die mittlere und minimale Sauerstoffsättigung war statistisch nicht signifikant verschieden in den verschiedenen Alterskategorien.

Zusammenfassend lässt sich hier als signifikanter Einflussfaktor für das Auftreten eines OSAS und auch für schwere Verläufe ein höheres Alter beobachten. Besonders Kinder über einem Jahr waren betroffen.

3.5 Simple logistische Regression der demographischen und klinischen Parameter als Vorhersagewerte für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom

Um Risikofaktoren zu ermitteln, führten wir eine einfache binär logistische Regression der Daten durch. Die Zielgröße war das Vorliegen oder Nicht-

Vorliegen eines OSAS, anhand derer die Gruppen verglichen wurden. Hierfür bezogen wir verschiedene mögliche Risikofaktoren mit ein, die sich zum Teil zuvor bereits als signifikant erwiesen hatten. Dazu gehörten die demographischen Daten, also die Altersgruppe, das Geschlecht und der BMI_z-Score, das Schnarchen und Therapien wie die Plattentherapie, die myofunktionelle Therapie und andere wie beispielsweise eine HNO-OP. So erfolgte die einfache binär logistische Regression der gesamten Patientenpopulation, dargestellt in Tabelle 16.

Tabelle 16: Einfache binär logistische Regression der demographischen und polygraphischen Parameter für Kinder mit Down-Syndrom bei Erstuntersuchung (n=223)

	Coeff B	SE	Wald	p-Wert	Odds Ratio	95% CI	Differenz für Odds Ratio
Geschlecht	0,20	0,27	0,56	0,46	1,23	0,72; 2,10	Weiblich vs. männlich
Altersklasse							
< 3 Monate	-0,63	0,29	4,86	0,03	0,53	0,31; 0,93	<3 Monate vs. andere
3 - 6 Monate	-0,68	0,42	2,68	0,10	0,51	0,22; 1,15	3-6 Monate vs. andere
6 - 12 Monate	-0,27	0,37	0,54	0,46	0,76	0,37; 1,56	6-12 Monate vs. andere
1 - 6 Jahre	0,55	0,34	2,55	0,11	1,73	0,88; 3,39	1-6 Jahre vs. andere
≥ 6 Jahre	1,39	0,45	9,71	<0,001	4,01	1,68; 9,61	≥6 Jahre vs. andere
Übergewicht: BMI_z-Score (≥1,28)	-0,62	0,52	1,41	0,24	0,54	0,20; 1,5	Übergewicht vs. kein Übergewicht
Komorbiditäten							
Frühgeburt- lichkeit	0,15	0,38	0,15	0,70	1,16	0,55; 2,44	Frühgeburt vs. keine Frühgeburt
Kongenitale Herzfehler	0,08	0,27	0,08	0,77	1,08	0,64; 1,84	Herzfehler vs. kein Herzfehler
Hypothyreose	-0,13	0,48	0,07	0,79	0,88	0,34; 2,25	Hypothyreo- se vs. keine Hypothyreo- se
Andere*	0,22	0,28	0,63	0,43	1,25	0,72; 2,16	Andere Erkrankunge n vs. keine

Schnarchen	0,53	0,27	3,84	0,50	1,71	1,0; 2,91	anderen Erkrankunge n Schnarchen vs. kein Schnarchen
Therapie							
Gaumen- oder Spornplatte	0,65	0,39	2,76	0,10	1,92	0,89; 4,14	Platten- therapie vs. keine Platte
MT/Logopädie	0,72	0,27	6,97	0,01	2,06	1,21; 3,53	Logopädie vs. keine Logopädie
Andere**	0,43	0,37	1,37	0,24	1,53	0,75; 3,14	Andere Therapie vs. keine andere Therapie
AT	0,49	0,63	0,62	0,43	1,64	0,48; 5,61	AT vs. keine AT

(Abkürzungen: AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CI: Konfidenzintervall, Coeff B: Koeffizient B, MT: Myofunktionelle Therapie, OR: Odds Ratio, SE: Standardfehler, Wald: Wald-Index, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie)

Als statistisch signifikanter Risikofaktor erwiesen sich besonders die Altersgruppen der jüngsten und ältesten Kinder. Säuglinge unter drei Monaten verglichen mit anderen Altersgruppen zeigten in Bezug auf das Vorliegen eines OSAS eine OR von 0,53 (CI 0,31; 0,93), während Kinder von sechs Jahren und älter eine OR von 4,01 (CI 1,68; 9,61) im Vergleich mit den anderen Kindern aufwiesen. Das heißt, dass das Risiko eines OSAS in der jüngsten Altersgruppe um die Hälfte vermindert war im Vergleich zur restlichen Population, während es in der ältesten Altersgruppe um das 4-fache erhöht war. Interessanterweise erwies sich auch die logopädisch-myofunktionelle Therapie als Risikofaktor mit einem OR-Wert von 2,06 (CI 1,21; 3,53). Daraus kann man ableiten, dass nahezu doppelt so viele Patienten mit OSAS eine myofunktionelle Therapie empfohlen bekamen und auch durchgeführt hatten.

Da die Kinder unter einem Jahr in der von uns betrachteten retrospektiven Kohorte sehr zahlreich waren und hauptsächlich zum Screening im Schlaflabor untersucht wurden, führten wir für diese Gruppe eine erneute logistische Regression dieser Kinder durch. Die empfohlenen Screening-Untersuchungen im Schlaflabor bei DS werden im Kinderschlaflabor in Tübingen im 3., 6., 9. und 12.

Lebensmonat empfohlen. Entsprechend wollten wir diese Population erneut nach Risikofaktoren untersuchen. Die Übersicht findet sich in Tabelle 17.

Tabelle 17: Einfache binär logistische Regression der demographischen und polygraphischen Parameter für Kinder mit Down-Syndrom unter einem Jahr bei der Erstuntersuchung im Schlaflabor (n=140)

	Coeff B	SE	Wald	p- Wert	Odds Ratio	95% CI	Differenz für Odds Ratio
Geschlecht	-0,30	0,34	0,78	0,38	0,74	0,38; 1,45	Weiblich vs. männlich
Übergewicht: BMI_{z-Score} (≥1,28)	-0,83	0,89	0,88	0,35	0,44	0,08; 2,47	Übergewicht vs. kein Übergewicht
Komorbiditäten							
Frühgeburt- lichkeit	0,15	0,42	0,13	0,72	1,16	0,51; 2,64	Frühgeburt vs. keine Frühgeburt
Kongenitale Herzfehler	0,90	0,35	6,60	0,10	2,45	1,24; 4,90	Herzfehler vs. kein Herzfehler
Hypothyreose	-1,22	0,78	0,02	0,88	0,90	0,19; 4,11	Hypothyreose vs. keine Hypothyreose
Andere*	0,33	0,35	0,89	0,34	1,40	0,70; 2,79	Andere Erkrankungen vs. keine anderen Erkrankungen
Schnarchen	0,50	0,34	2,11	0,15	1,65	0,84; 3,22	Schnarchen vs. kein Schnarchen
Therapie							
Gaumenplatte	0,67	0,49	1,87	0,17	1,96	0,75; 5,15	Plattentherapie vs. keine Platte
MT/Logopädie	0,52	0,34	2,28	0,13	1,68	0,86; 3,28	Logopädie vs. keine Logopädie
Andere**	0,50	0,45	1,28	0,26	1,66	0,69; 3,96	Andere Therapie vs. keine andere Therapie

(Abkürzungen: AT: Adenotonsillotomie, BMI: Body Mass Index, CI: Konfidenzintervall, Coeff B: Koeffizient B, MT: Myofunktionelle Therapie, OR: Odds Ratio, SE: Standardfehler, Wald: Wald-Index, z-Score: Nach Alter und Geschlecht standardisierter Score, *Andere Komorbiditäten: siehe Tabelle 9, **Andere Therapien: Physiotherapie, Ergotherapie, Hippotherapie, Delphintherapie)

Bei einer Prävalenz von 46 % Kindern mit OSAS war nahezu die Hälfte aller Kinder mit DS unter einem Jahr betroffen. Für diese Altersgruppe konnten wir keine demographischen oder klinischen OSAS-Risikofaktoren ermitteln.

3.6 Multiple logistische Regression ausgewählter demographischer und klinischer Parameter als Vorhersagewerte für ein obstruktives Schlafapnoesyndrom bei Kindern mit Down-Syndrom

Im letzten Schritt der statistischen Auswertung erfolgte eine multiple logistische Regression. Die untersuchte Variable wurde jeweils nach den nicht-untersuchten Variablen adjustiert. Miteinbezogenen wurde Schnarchen als OSAS-typisches klinisches Symptom, das Alter in Jahren und der BMI_{z-Score}. Diese Faktoren wurden gewählt, nachdem sie sich in der vorher durchgeführten simplen logistischen Regression als signifikante Einflussfaktoren, beziehungsweise mit dem größten Trend dargestellt hatten. Die multiple logistische Regression zeigt, ob sich verschiedene Risikofaktoren gegenseitig beeinflussen, zumal sie mehrere Einflussgrößen gleichzeitig analysieren kann.

Hier zeigten sich das Schnarchen und der BMI_{z-Score} in der multiplen logistischen Regression als statistisch nicht signifikant. Nur das Alter in Jahren, adjustiert nach dem BMI_{z-Score} und Schnarchen, konnte mit einem p-Wert von 0,01 als signifikanter Risikofaktor gelten: Die OR lag bei 1,22 (CI 1,08; 1,39). Damit erhöhte jedes Altersjahr das relative Risiko bei Kindern, an einem OSAS zu erkranken, um das 1,22-fache.

4 Diskussion

Die hier vorgelegte Studie umfasste ein Gesamtkollektiv von 223 Patienten im Alter von 0-16 Jahren, welche aufgrund ihres DS routinemäßig oder bei typischer Symptomatik im Kinderschlaflabor Tübingen im Zeitraum vom 01.01.2011 bis 01.03.2020 untersucht worden waren. Unter diesen Patienten lag bei der Erstuntersuchung bei 124 (56 %) ein OSAS vor. Als wichtigste korrelierende Faktoren stellten sich ein höheres Alter und Schnarchen als typisches klinisches Symptom heraus. Von 132 Patienten, welche mehr als einmal im Schlaflabor untersucht worden waren, analysierten wir longitudinale Daten, die zeigten, dass 33 (25 %) der Patienten im Verlauf ein OSAS entwickelten oder eine Verschlechterung des schon vorhandenen OSAS zeigten, während 56 (42 %) nach einer ursprünglich auffälligen Schlaflaboruntersuchung eine Verbesserung ihres OSAS aufwiesen und 43 (33 %) in der Ausprägung ihres OSAS stabil blieben bzw. weiterhin kein OSAS aufwiesen.

Inzwischen haben sich in der Empfehlung internationaler und nationaler Fachgesellschaften frühzeitige Screening-Untersuchungen auf SBAS in den ersten Lebensjahren bei Kindern mit DS etabliert (AWMF online 2016; Bull 2011). In der Neonatologie am Universitätsklinikum Tübingen empfiehlt die interne Leitlinie, Kinder mit DS bereits in den ersten Wochen ihres Lebens und dann in regelmäßigen Abständen im Schlaflabor zu untersuchen.

In unserer Studie konnten wir nachweisen, dass diese Untersuchungen in verschiedenen Altersgruppen in der Tat empfehlenswert sind.

4.1 Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Kindern mit Down-Syndrom

Bei der Erstuntersuchung fand sich in dieser Studie eine OSAS-Prävalenz von 56 % bei Kindern mit DS in der Erstuntersuchung. In verschiedenen Vorstudien lag die Prävalenz eines OSAS in dieser Gruppe zwischen 22 und 99 % (Austeng et al. 2014; Breslin et al. 2014; Brooks et al. 2015; Chamseddin et al. 2019; Dyken et al. 2003; Goffinski et al. 2015; Hurvitz et al. 2020; Lal et al. 2015; Levanon et al. 1999; Lin et al. 2014; Marcus et al. 1991a; Maris et al. 2016; Miguel-Diez et

al. 2003; Ng et al. 2006; Rayasam et al. 2021; Shott et al. 2006; Stebbens et al. 1991; Waters et al. 2020). Damit befindet sich der Prävalenzwert unserer Auswertung im Mittelfeld der Daten aus Vorstudien.

Bezogen auf das Alter, setzt sich unsere Studienpopulation allerdings im Vergleich zu anderen Studien aus deutlich jüngeren Kindern zusammen. Bei uns betrug das Alter im Median 7 Monate (IQR 1; 30), die Altersspanne 0-16 Jahre. Wenn man zur besseren Vergleichbarkeit den Mittelwert bestimmt, liegt dieser bei zwei Jahren (SD 3,6). Der Altersgipfel der Vergleichsstudien lag meist im Grundschulalter, zwischen 7 und 10 Jahren (Chamseddin et al. 2019; Dyken et al. 2003; Marcus et al. 1991a; Miguel-Diez et al. 2003; Ng et al. 2006; Shott et al. 2006).

Studien mit Säuglingen gibt es wenige. Bei Goffinski et al. findet sich eine Population, die ein durchschnittliches Alter von 37,5 Wochen aufweist. Damit ist diese Population jünger als die unsere. Hier findet sich jedoch auch eine vergleichsweise geringe OSAS-Prävalenz von 31 % (Goffinski et al. 2015). Bei Stebbens et al. lag das Alter im Median bei 1,4 Jahren bei einer engen Altersspanne von 0,1-4,9 Jahren, hier zeigt sich die geringste Prävalenz eines OSAS von 22 % bei Erstuntersuchung (Stebbens et al. 1991).

Die von uns gewählte Altersspanne ist recht groß und umfasst Kinder zwischen dem Alter von wenigen Tagen bis hin zu 16 Jahren. Cut-off war das Alter von 18 Jahren.

Im Vergleich ist die Population unserer Studie mit 223 Patienten größer als die meisten genannten Vorstudien und umfasst eine weite Altersspanne von 0-16 Jahren, wobei der Altersdurchschnitt im Vorschulalter lag. Wie bei einigen anderen Autoren war auch bei uns das Studiedesign retrospektiv angelegt. Eine Übersicht der erwähnten Studien findet sich in Tabelle 18.

Tabelle 18: Übersicht der Studien zur Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms unter Kindern mit Down-Syndrom

	Studien- design	Population	Mittleres Alter (SD), Altersspanne	Prävalenz OSAS
Austeng et al. 2014	Prospektiv	29	8 Jahre	83 %
Breslin et al. 2014	Prospektiv	38	9 Jahre 7 Monate (SD 1 Jahr 9 Monate), 7-12	61 %
Chamseddin et al. 2019	Retrospektiv	106	7,3 Jahre (SD 4), 2-18 Jahre	90 %
Dyken et al. 2003	Prospektiv	19	9,1 Jahre (SD 4,7), 3-18 Jahre	79 %
Goffinski et al. 2015	Retrospektiv	177	37,5 Wochen (SD 2,1)	31 %
Hurvitz et al. 2020	Retrospektiv	248	7,9 Jahre (SD 0,3) < 21 Jahre	
Levanon et al. 1999	Prospektiv	36 (23 mit DS)	4,8 Jahre, 1,7-8,0 Jahre	
Lin et al. 2014	Retrospektiv	98 (49 mit DS)	6,2 Jahre (SD 4,7), < 18 Jahre	71 %
Marcus et al. 1991	Prospektiv	54	7,4 Jahre (SD 1,2), 2 Wochen-52 Jahre	45 %
Maris et al. 2016	Retrospektiv	122	5 Jahre (SD 2,8-10,5)	66 %
Miguel-Diez et al. 2003	Prospektiv	108	7,9 Jahre (SD 4,5), 1-18 Jahre	55 %
Ng et al. 2006	Prospektiv	44 (22 mit DS)	10,8 Jahre (SD 5,9)	59 %
Rayasam et al. 2021	Retrospektiv	413 (23 mit DS)	1,9 Jahre (SD 0,7) 0-3 Jahre	99 %
Shott et al. 2006	Prospektiv	65	42,8 (SD 20-63) Monate, 2-4 Jahre	57 %
Stebbens et al. 1991	Prospektiv	32	Median 1,4 Jahre, 0,1-4,9 Jahre	22 %
Waters et al. 2020	Retrospektiv	152	Kleinkinder, Kinder	38 %

(**Abkürzungen:** DS: Down-Syndrom, OSAS: Obstruktives Schlafapnoesyndrom, SD: Standardabweichung)

4.2 Risikofaktoren eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms bei Kindern mit Down-Syndrom

Risikofaktoren, die mit dem Auftreten eines OSAS bei Kindern mit DS assoziiert sind, wurden bereits in verschiedenen Studien untersucht. Dennoch zeigt sich die Datenlage nicht eindeutig. Mögliche assoziierte Risikofaktoren umfassen einen steigenden BMI, Übergewicht, steigendes Alter, männliches Geschlecht, Tonsillenhypertrophie, Adenoide, kongenitale Herzfehler, pulmonale Hypertonie, gastroösophagealer Reflux, Frühgeburtlichkeit, Dysphagie, Glossoptose und Makroglossie (Chamseddin et al. 2019; Donnelly et al. 2004; Dyken et al. 2003; Goffinski et al. 2015; Marcus et al. 1991a; Miguel-Diez et al. 2003; Ng et al. 2006; Shete et al. 2010; Shires et al. 2010; Uong et al. 2001).

Nachfolgend sollen die in unsere Studie untersuchten bekannten Risikofaktoren und als prädiktiver Faktor die OSAS-typischen klinischen Symptome diskutiert werden. Zu den bei uns untersuchten Risikofaktoren gehörte das Geschlecht, das Alter, der BMI-SDS zur Unterteilung in Unter- und Normalgewicht sowie Übergewicht, Frühgeburtlichkeit, kongenitale Herzfehler und eine Hypothyreose. An OSAS-typischen Symptomen wurde das Vorliegen von Schnarchen untersucht.

Zur Evaluation der prädiktiven Faktoren verglichen wir zunächst die Patientengruppe mit OSAS und die Gruppe ohne OSAS. Die Gruppe ohne OSAS bestand aus 99 (44 %) Patienten, die mit OSAS aus 124 (56 %) Patienten.

Im Anschluss führten wir eine simple und eine logistische Regression des gesamten Patientenkollektivs durch, um die gefundenen Faktoren genauer zu eruieren. Da die Patienten unter einem Jahr die größte Gruppe mit systematischen Routineuntersuchungen in unserem Kollektiv darstellten, führten wir eine weitere simple logistische Regression bei dieser Subgruppe durch.

Im Vergleich der Gruppen mit und ohne OSAS bezüglich ihrer Schlafcharakteristika erhielten wir für den MOAHI und die Sauerstoffentsättigungsindices $\geq 3 \%$ / $\geq 4 \%$ und $< 90 \%$ / $< 80 \%$ signifikante

Unterschiede. Diese waren zu erwarten, zumal die Schlafcharakteristika jene waren, nach denen die beiden Gruppen unterteilt wurden. Außerdem erwiesen sich das Alter und entsprechend die absolute Körpergröße und das Gewicht als signifikant unterschiedlich zwischen den Gruppen. Nach Standardisierung der Körpermaße nach Alter und Geschlecht zeigte sich dieser Unterschied in den z-Scores von BMI, Länge und Gewicht jedoch nicht mehr. Das Schnarchen war mit grenzwertiger Signifikanz auffällig. Ebenfalls zeigte sich die Anzahl an Schlaflaboruntersuchen als signifikant verschieden.

In der simplen logistischen Regression zeigte sich einzig das höhere Alter als signifikanter Risikofaktor, was auch in der multiplen Regression nach Adjustierung für BMI_{z-score} und Schnarchen bestätigt werden konnten.

4.2.1 Typische klinische Symptome einer schlafbezogenen Atmungsstörung

Als wichtigsten prädiktiven Faktor für das Auftreten eines OSAS untersuchten wir das Schnarchen als klinisches Symptom. Wie bereits ausgeführt, gehören zu den OSAS-typischen klinischen Symptomen besonders das Schnarchen und die Tagesmüdigkeit als wichtige Zeichen für das Vorliegen von SBAS. Da unsere Studienpopulation insgesamt sehr jung war, mit einem Großteil der Patienten im Säuglings- und Kleinkindalter, konnte eine Tagesmüdigkeit nicht valide erfasst werden und wurde deshalb nicht als prädiktiver Faktor untersucht. Weitere Symptome wie Konzentrationsprobleme, beobachtete Atempausen, Enuresis oder auffällige Schlafpositionen wurden leider nicht routinemäßig dokumentiert bzw. waren für Säuglinge und Kleinkinder zum Teil nichtzutreffend.

Während in der Gruppe der Kinder ohne OSAS 46 % schnarchten, waren es bei den Kindern mit OSAS 60 % mit einer grenzwertigen Signifikanz von $p=0,049$. Damit ist der Faktor Schnarchen als klinisches Symptom überraschenderweise nur ein bedingt verwertbarer prädiktiver Faktor für das Vorliegen eines OSAS.

In der simplen Regression fand sich das Schnarchen als prädiktiver Faktor ebenfalls nur grenzwertig über dem Signifikanzniveau mit $p=0,05$ (CI 1,0-2,91). Die OR betrug 1,71. In der Untergruppe der Säuglinge, die größtenteils

routinemäßig gescreent worden waren, fand sich kein signifikanter Zusammenhang. In der multiplen logistischen Regression zeigte sich das Schnarchen, adjustiert nach Alter und BMI_{z-Score}, ebenfalls als nicht signifikant.

Schnarchen als Risikofaktor eines OSAS muss differenziert betrachtet werden. Besonders bei jüngeren Kindern bis zum Grundschulalter ohne DS ist Schnarchen ein häufiger Befund mit einer Prävalenz bis zu 27 % (Kheirandish und Gozal 2006). Andere Studien zum Thema zeigten eine OSAS-Prävalenz unter schnarchenden Kindern mit DS von bis zu 60 % (Ng et al. 2006) oder sogar bis zu 97 % (Fitzgerald et al. 2007). Deshalb sollte Schnarchen im Kindesalter, besonders bei Kindern mit DS, immer abgeklärt werden.

Im Umkehrschluss bedeutet dies nicht, dass alle Kinder mit OSAS schnarchen, es finden sich teilweise 40-60 % an nicht-schnarchenden Kindern unter jenen mit OSAS, besonders unter Kindern mit DS (Fitzgerald et al. 2007; Chamseddin et al. 2019; Ng et al. 2006). In mehreren Studien fand sich keine Assoziation zwischen Schnarchen und dem Vorliegen einer SBAS jeglicher Art (Nehme et al. 2017; Hill et al. 2016).

Damit ist das Schnarchen ein wichtiges Symptom eines OSAS im Kindesalter und Hinweis auf eine mögliche SBAS; es sollte daher fachärztlich abgeklärt werden. Dennoch scheint es als zuverlässiger Prädiktionsfaktor eines OSAS nicht geeignet.

Was weitere klinische Symptome eines OSAS betrifft, führten Lin et al. 2014 eine Studie mit 49 Kindern mit DS durch, die mit einer Kontrollgruppe aus 49 Kindern ohne DS nach Alter, Geschlecht und OSAS-Schweregrad gematcht wurden. Hier zeigte sich zwischen den Gruppen kein signifikanter Unterschied bei den Scores klassischer Fragebögen oder bei typischen Symptomen im Schlaf oder bei Tag (Lin et al. 2014).

4.2.2 Geschlecht

Unsere statistische Analyse zeigte im direkten Gruppenvergleich keine signifikanten Unterschiede zwischen der Geschlechterverteilung der OSAS-

Gruppe gegenüber der Gruppe ohne OSAS. Unter den betroffenen Kindern waren 60 (61 %) männlich, während es unter den nicht betroffenen 69 (56 %) waren. Damit war das Geschlechterverhältnis in unserer Kohorte ausgeglichen.

In Hinblick auf die Vorstudien wurde das Geschlecht einmalig bei Miguel-Diez et al. als OSAS-Risikofaktor bei Kindern mit DS identifiziert, wobei bei männlichen Patienten die Prävalenz mit 65 % deutlich höher lag als bei Mädchen (39 %) (Miguel-Diez et al. 2003). Jedoch widerlegten Chamseddin et al. und Goffinski et al. diesen Zusammenhang (Chamseddin et al. 2019; Goffinski et al. 2015).

Auch unter ansonsten gesunden Kindern wurde das männliche Geschlecht in einzelnen Studien als Risikofaktor für ein OSAS identifiziert (Lin et al. 2014; Rayasam et al. 2021; Spilsbury et al. 2015), wobei der zugrunde liegende Pathomechanismus noch nicht geklärt ist. Bei Kindern ist dieser Zusammenhang weiter umstritten, während bei Erwachsenen das Geschlecht als etablierter Risikofaktor gilt. Bei postpubertären Jungen und erwachsenen Männern nimmt die Prävalenz eines OSAS zu, was an Unterschieden zwischen der Schlafqualität und Schlafmustern liegen könnte, welche sich besonders bei Frauen im Verlauf des Lebens mit Pubertät, Menstruation, Schwangerschaft und Menopause verändern (Krishnan und Collop 2006; Spilsbury et al. 2015). Geklärt ist der genaue Mechanismus jedoch nicht. Bei jüngeren Kindern scheinen die Qualität und Quantität des Schlafes zwischen den Geschlechtern noch ausgeglichen zu sein.

Aus unserer Population lässt sich dazu in Bezug auf die Pubertät keine Aussage treffen: Nur acht der von uns untersuchten Kinder waren 12 Jahre und älter, davon waren drei Mädchen und vier Jungen von einem OSAS betroffen. In unserer vorwiegend präpubertären Population fand sich somit kein Anhalt für eine Geschlechterdifferenz in Bezug auf das Vorliegen eines OSAS. Bei Miguel-Diez et al., der eine Jungenwendigkeit bei Kindern mit DS und OSAS fand, lag das durchschnittliche Alter mit 7,9 Jahren deutlich über dem unserer Kohorte (Miguel-Diez et al. 2003).

4.2.3 Alter

Das Alter zeigte sich in unserer Studie als wichtigster Risikofaktor für das Vorliegen eines OSAS. Im direkten Gruppenvergleich lag das mediane Alter für Kinder ohne OSAS signifikant jünger bei vier Monaten (IQR 1; 11), im Vergleich zu jenen mit OSAS bei zehn Monaten (2; 67). Auch zeigte sich in der Auswertung nach Altersgruppen, dass signifikant mehr Kinder ohne OSAS zu den Säuglingen zählten. Unter den Säuglingen waren interessanterweise Kinder im Alter von unter drei Monaten mit 45 % am häufigsten von SBAS betroffen. Die höchste Prävalenz ergab sich in der Gruppe der Kinder über sechs Jahre mit 78 %.

In der simplen logistischen Regression und nach Aufteilung des Alters in fünf Kategorien zeigte sich ein Alter von über sechs Jahren als statistisch signifikanter Risikofaktor. Mit einer Odds Ratio (OR) von 4,00 (CI 1,68; 9,61) war das Risiko eines OSAS bei Kindern über sechs Jahre deutlich erhöht. Kinder unter drei Monaten wiesen signifikant seltener ein OSAS auf, mit einer OR von 0,53 (CI 0,31; 0,93) war dies ein protektiver Faktor. In der multiplen Regression zeigte sich das Alter in Jahren, adjustiert nach dem BMI_{z-score} und Schnarchen als signifikanter Risikofaktor. Die OR lag bei 1,22 (CI 1,08; 1,39). Damit erhöhte jedes Lebensjahr das relative Risiko, an einem OSAS zu erkranken, um das 1,22-fache.

Das Alter wurde auch in anderen Studien als wichtigster möglicher prädiktiver Faktor für das Vorliegen eines OSAS berichtet. So fanden dies auch Dyken et al., die 19 Kinder mit DS im Alter zwischen drei und 18 Jahren untersucht hatten (Dyken et al. 2003). Bei Waters et al. zeigte sich ab dem Alter von 2 Jahren das Alter mit dem Schweregrad eines OSAS korrelierend (Waters et al. 2020). Bei Miguel-Diez et al. fand sich dagegen in einer Population von 108 Kindern zwischen einem und 18 Jahren ein vermehrtes Auftreten eines OSAS bei jüngeren Kindern. Die Gruppe der Kinder mit SBAS war signifikant jünger mit einem durchschnittlichen Alter von 6,4 Jahren (SD 4,6), während nicht betroffene Kinder durchschnittlich 9,6 Jahre (SD 4,6) alt waren. (Dyken et al. 2003; Miguel-Diez et al. 2003). Marcus et al. fanden in ihrer prospektiven Studie aus Patienten

mit DS zwischen zwei Wochen und 51 Jahren keinen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Vorliegen eines OSAS (Marcus et al. 1991a).

In den Vergleichsstudien fanden sich die geringsten Prävalenzen eines OSAS von 22 % (Stebbens et al. 1991) und 31 % (Goffinski et al. 2015) in den jüngsten Studienpopulationen von mit im Median 1,4 Jahren (Stebbens et al. 1991) und einem durchschnittlichen Alter von 37,5 Wochen (Goffinski et al. 2015).

Eine der wichtigsten Ursachen für die erhöhte Prävalenz eines OSAS bei älteren Kindern in unserer Studie ist sicherlich, dass mit steigendem Alter deutlich mehr Kinder aufgrund typischer Symptome und nicht nur im Rahmen eines Screenings im Schlaflabor untersucht wurden. Empfohlen wird die polysomnographische Untersuchung zum Screening auf SBAS im Kinderschlaflabor Tübingen bis zum sechsten Lebensjahr einmal jährlich. Danach sollte eine Untersuchung nur noch bei auffälliger Anamnese erfolgen. Dies unterschied die Kohorte von 0-6 Jahren erheblich von der mit ≥ 6 Jahren. So entstand hier möglicherweise ein Bias in Bezug auf die Häufigkeit eines OSAS bei älteren Kindern.

Es gibt verschiedene Erklärungsansätze für das zunehmende Alter als Risikofaktor für ein OSAS. Die Pubertät mit der hormonellen Umstellung gilt als mögliche Ursache. Die Wirkung von Hormonen während der Pubertät ab etwa zwölf Jahren führt zur Veränderung der Körperform, der Fettverteilung und erhöht die Wahrscheinlichkeit für Übergewicht im Vergleich zu jüngeren Kindern (Kelly et al. 2010; Chamseddin et al. 2019). Gerade beim DS besteht die Neigung zur Adipositas, die ihren Anfang meist im Jugendalter hat. Mit Beginn der Pubertät verändert sich neben dem Körper auch die Psyche und die Umgebung der Jugendlichen, was Auswirkungen auf den Schlaf haben kann (Krishnan und Collop 2006).

Auch ein sehr junge Alter gilt teilweise als Risikofaktor für SBAS (Daftary et al. 2019; Miguel-Diez et al. 2003; Kato et al. 2000). In den ersten Lebenswochen scheint das Risiko eines OSAS und auch von gemischten Apnoen am höchsten zu sein im Vergleich mit der übrigen Säuglingszeit (Kato et al. 2000). Kinder unter drei Jahren zeigten bei Nehme et al. keine Anzeichen eines OSAS, waren jedoch häufig von einem CSAS betroffen (Nehme et al. 2017). Bei Waters et al. zeigten

sich Kinder mit DS unter zwei Jahren häufiger von einem schweren OSAS betroffen als Kinder über zwei Jahre (Waters et al. 2020).

Bei gesunden Neugeborenen ergab eine Studie von Daftary et al., dass diese in ihrem ersten Lebensmonat einen AHI von durchschnittlich 14,9 Ereignissen pro Stunde aufwiesen. Im Vergleich zu Kindern über einem Jahr fanden sich deutlich mehr Apnoen, darunter besonders zentrale Apnoen. Die Autoren zogen daraus den Schluss, dass bei physiologisch differierenden Schlafmustern die aktuelle Klassifikation der Schweregrade von Schlafapnoen bei Neugeborenen eventuell überdacht werden muss (Daftary et al. 2019).

4.2.4 Gewicht

In unserer Studie bestimmten wir das Körpergewicht und berechneten den BMI und BMI_{z-Score}. Letzterer ist alters- und geschlechtsadaptiert und zeigt im pädiatrischen Kontext eine bessere Vergleichbarkeit. Auch unterteilten wir die Kinder in Unter- oder Normalgewichtige entsprechend eines BMI_{z-Score} <1,28, sowie in die Gruppe der Kinder mit Übergewicht, definiert als BMI_{z-Score} ≥1,28 (Kromeyer-Hauschild et al. 2001). Im Vergleich der Gruppen mit und ohne OSAS fand sich jedoch kein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Vorliegen eines OSAS und dem Körpergewicht in Form des BMI_{z-Scores}. Übergewicht zeigte keinen signifikanten Bezug zum OSAS.

Ein erhöhtes Körpergewicht gilt als etablierter Risikofaktor für ein OSAS. Der BMI ist positiv mit dem Auftreten eines OSAS korreliert. Entsprechend wiesen auch Kinder mit DS und erhöhtem BMI häufiger ein OSAS auf (Dyken et al. 2003; Shires et al. 2010; Shott et al. 2006; Chamseddin et al. 2019). Chamseddin et al. fanden eine Assoziation zwischen dem BMI und der Ausprägung eines OSAS: Übergewichtige Kinder mit DS hatten gegenüber nicht-übergewichtigen ein signifikant höheres Risiko, ein schweres OSAS zu entwickeln, mit 56% gegenüber 35% (p=0,03).

Marcus et al. dagegen fanden in ihrer Studie keinen Zusammenhang zwischen dem BMI und dem Vorliegen eines OSAS (Marcus et al. 1991a).

Ein Erklärungsansatz für die fehlende Korrelation in unserer Studie lag darin, dass unsere Population insgesamt sehr jung war, mit einem mittleren Alter von etwa zwei Jahren, während in den Vorstudien zum Thema der Altersdurchschnitt bei sieben bis neun Jahren lag (Chamseddin et al. 2019; Dyken et al. 2003; Shires et al. 2010). Bei Shott et al. lag das mittlere Alter bei 43 Monaten und damit ebenfalls über unserem Durchschnittsalter. Während die Altersspanne bei diesen Autoren bis ins Jugend- und Erwachsenenalter reichte, inkludierten wir nur sehr vereinzelt pubertäre oder postpubertäre Patienten. Es wurde gezeigt, dass ein erhöhter BMI besonders bei Jugendlichen über zehn Jahren und bei Erwachsenen als Risikofaktor gilt, bei jüngeren Kindern dagegen konnte in den vorliegenden Studien keine Korrelation nachgewiesen werden. Erst bei pubertären Kindern zeigte sich ein erhöhter BMI als wichtigster Prädiktionsfaktor für das OSAS (Hill et al. 2016; Maris et al. 2016).

4.2.5 Komorbiditäten

In unserer Studie zeigten die untersuchten DS-typischen Komorbiditäten wie Frühgeburtlichkeit, kongenitale Herzfehler und Hypothyreose keine Signifikanz im Vergleich der Gruppen mit und ohne OSAS.

Einige DS-typische Komorbiditäten wurden bisher als Risikofaktoren identifiziert: Beispielsweise zeigte sich eine Hypothyreose in etwa 11 % der Fälle mit einem OSAS assoziiert (Gibson et al. 2005; Rosen 2010), weshalb eine Kontrolle der Schilddrüsenwerte bei Neuauftreten eines OSAS erfolgen sollte.

Kongenitale Herzfehler als Risikofaktor bestätigten die Studien von Goffinski und Shott et al., während Chamseddin et al, Marcus et al. und Miguel-Diez et al. keinen Zusammenhang finden konnten (Goffinski et al. 2015; Shott et al. 2006; Chamseddin et al. 2019; Miguel-Diez et al. 2003) .

Bei Kindern mit angeborenen gastrointestinalen Begleiterkrankungen wie Stenosen oder Atresien trat ein OSAS häufiger auf (Goffinski et al. 2015). Auch ein gastroösophagealer Reflux mit konsekutiver Schleimhautschwellung gilt als Risikofaktor (Mitchell et al. 2003).

Eine tonsilläre Hypertrophie als weiterer Risikofaktor fand sich in der Studie von Miguel-Diez et al., während andere Studien wie die von Donnelly et al., Shete et al. und Uong et al. zeigten, dass nach einer Adenotonsillektomie bei Kindern mit DS die Ursache des OSAS in der Mehrzahl der Fälle nicht behoben war (Donnelly et al. 2004; Miguel-Diez et al. 2003; Shete et al. 2010; Uong et al. 2001).

Es ist zu bemerken, dass in der retrospektiven Studie von Chamseddin et al., welche eine hohe Prävalenz von 90 % für ein OSAS zeigte und 106 Kinder ab zwei Jahren mit einschloss, keine Assoziationen zwischen häufigen Komorbiditäten wie gastroösophagealer Reflux-Krankheit, Frühgeburtlichkeit, Hypothyreose, Asthma, allergischer Rhinitis und einem OSAS gefunden wurden (Chamseddin et al. 2019).

4.2.6 Sauerstoffsättigung

In unsere Studie untersuchten wir sowohl die minimale als auch die mittlere Sauerstoffsättigung der Patienten über die gesamte Schlafdauer hinweg und bestimmten daraus verschiedene Entsättigungsindices.

Die minimale Sauerstoffsättigung zeigte bei betroffenen und nicht-betroffenen Kindern vergleichbare Werte von 86,3 % (SD 6,5) in der Gruppe ohne OSAS und 85,7 % (SD 7,7) bei denen mit OSAS. Dies wirft die Frage auf, ob die minimale Sauerstoffsättigung überhaupt ein relevanter Wert in der Diagnostik darstellt. In einzelnen Studien wird sie als guter Prädiktionsfaktor eines OSAS benannt (Festic et al. 2019), in anderen dagegen eher kritisch gesehen. Burke et al. stellten etwa fest, dass die Sauerstoffsättigung über mehrere Nächte hinweg intraindividuell variiert, und dass besonders Kinder mit DS von diesen Schwankungen betroffen sind. Die Empfehlung jener Autoren war deshalb, im besten Fall drei aufeinanderfolgende Nächte polysomnographisch zu untersuchen, um ein aussagekräftigeres Ergebnis zu bekommen (Burke et al. 2016).

Atemmuster und die nächtliche Sauerstoffsättigung bei gesunden Kindern wurde in einer Studie von Poets et al. 1993 untersucht. Apnoen im Schlaf kamen bei allen Kindern vor, die Anzahl zeigte sich vom Alter unabhängig. Einzig ein

episodischer Abfall der Sättigung auf unter 90 % ließ sich signifikant häufiger bei jüngeren Kindern im Alter von 2-6 Jahren beobachten als bei älteren Kindern im Alter von 12-16 Jahren (Poets et al. 1993). Nächtliche apnoische Pausen zeigten sich als häufiges und damit normales Phänomen im Schlaf von Kindern und nur ein geringer Anteil davon hatte einen Einfluss auf die Blutgaskonzentration (Poets et al. 1993).

Vereinzelte Sättigungsabfälle auf unter 90 % kommen regelmäßig auch bei gesunden Neugeborenen vor und können deshalb nicht per se als pathologisch gewertet werden (Poets et al. 1996; Daftary et al. 2019).

Insgesamt lässt sich die minimale Sauerstoffsättigung nicht zuverlässig als geeigneter Prädiktionsparameter für SBAS werten.

Die mittlere Sauerstoffsättigung zeigte sich signifikant verschieden mit einem Wert von im Median 96 % (95-98, n=57) bei unauffälligen Kindern und 96 % (92-97, n=72) bei Kindern mit OSAS.

Auch die Sauerstoffsättigungs-Indices $\geq 3 \%$ / $\geq 4 \%$ und $< 90 \%$ / $< 80 \%$ zeigten im Vergleich der Gruppen mit und ohne OSAS stark signifikante Unterschiede, diese sind jedoch auch schlafcharakteristische Werte, welche in die Diagnosekriterien einer SBAS miteinfließen.

4.2.7 Therapie

In unserer Studie unterteilten wir die erfolgten Therapien in myofunktionelles Training, Therapie mit einer Gaumen-, Sporn- oder Stimulationsplatte, operativer Adeno- oder Tonsillotomie, nächtlicher atemunterstützender Therapie mittels CPAP oder High Flow und anderen Therapieformen. Keine der Therapien war signifikant häufiger in den Gruppen mit und ohne OSAS eingesetzt worden. Dennoch lässt sich sagen, dass die myofunktionelle Therapie mit 61 % in der OSAS-Gruppe die häufigste Therapieform war, gefolgt von einer Plattentherapie mit 19 %. Das bedeutet, dass eine adäquate Versorgung bereits einem Großteil betroffener Kinder zugutekommt, jedoch besonders die präventive Versorgung von Kindern noch ausgebaut werden könnte. Entsprechend der internen Leitlinie der Kinderklinik des UKT sollen alle Kinder mit DS frühzeitig mit logopädisch-

myofunktionellem Training und auch mit einer Stimulationsplatte versorgt werden, unabhängig davon, ob schon ein OSAS vorliegt. Hier besteht weiterer Handlungsbedarf, um den Kindern eine unterstützende und präventive Therapie zukommen zu lassen.

Im Vergleich zu Kindern ohne OSAS in der Erstuntersuchung, zeigte sich, dass Kinder, die im weiteren Verlauf ein OSAS entwickelten, signifikant häufiger eine logopädisch-myofunktionelle Therapie in Anspruch nahmen, mit 74 % gegenüber 42 % bei Kindern, die im Verlauf weiterhin unauffällig blieben. In der simplen logistischen Regression zeigte sich eine OR von 2 (CI 1,21-3,53) für die Logopädie. Da wir den Zeitpunkt des Beginns einer Therapie nicht erfassten, lässt sich dieses Ergebnis im Sinne einer vermehrten Inanspruchnahme von Therapien bei betroffenen Kindern deuten. Ein negativer Effekt einer logopädischen Therapie wurde bislang nicht beschrieben.

In Bezug auf die Gaumenplattentherapie zeigte sich im longitudinalen Vergleich, dass die mittleren Altersgruppen (3-12 Monate) deutlich häufiger, in etwa 50 %, eine derartige Therapie erhielten. Dies lässt sich mit dem empfohlenen Alter für diese Therapie erklären und mit der Beendigung durch das einsetzende Zahnwachstum.

4.3 Longitudinale Daten

Wir führten verschiedene Auswertungen der longitudinalen Daten der Studienpopulation durch. In unserer Studie untersuchten wir insgesamt 223 Kinder, von welchen 132 mehr als einmal ins Schlaflabor kamen und damit zur longitudinalen Analyse herangezogen werden konnten. In der Literatur sind bisher kaum Daten zur longitudinalen Entwicklung bei Kindern mit DS und OSAS publiziert.

Die Prävalenz eines OSAS in der pädiatrischen Population mit DS lag bei Erstuntersuchung in unserer Kohorte bei 56 %. Unter den Kindern mit Verlaufsuntersuchungen lag die Remissionsrate hin zu verbesserten MOAHI-Werten bei 71 %. 8 % der Kinder verschlechterten sich im weiteren Verlauf, 22

% blieben bei ihren ursprünglichen Einstufungen. Es zeigte sich eine bessere Adhärenz zu Schlaflaboruntersuchen bei Kindern mit auffälligem Befund, da 64 % der betroffenen Kinder mindestens eine Folgeuntersuchung in Anspruch nahmen, während es bei den initial unauffälligen Kindern nur 54 % waren.

Von den Kindern mit Folgeuntersuchung entwickelten 51 % der zunächst gesunden Kinder im weiteren Verlauf ein OSAS. Dies ist nur eingeschränkt repräsentativ, da es von knapp der Hälfte der initial unauffälligen Kinder keinerlei Folgedaten gab. Wenn man davon ausgeht, dass die anderen Kinder weiterhin symptomfrei blieben, sind auf die Gesamtpopulation bezogen nur 27 % der zunächst unauffälligen Kinder im weiteren Verlauf von einem OSAS betroffen. Da nachgewiesenermaßen die klinische Symptomatik oft schlecht mit dem tatsächlichen polysomnographischen Befund korreliert (Chamseddin et al. 2019; Fitzgerald et al. 2007; Ng et al. 2006; Nehme et al. 2017), liegt die wahre Inzidenz wohl höher.

Zunächst analysierten wir Erstuntersuchungen von Kindern, bei denen initial kein OSAS diagnostiziert wurde, entsprechend ihres weiteren Verlaufs. Kinder mit OSAS im weiteren Verlauf wurden gegen jene verglichen, welche weiterhin unauffällig blieben. Hier zeigte sich als signifikanter Unterschied, dass vom OSAS betroffene Kinder mit 74 % deutlich häufiger eine logopädisch-myofunktionelle Therapie in Anspruch nahmen als Kinder ohne SBAS (42 %). Auch zeigte sich, dass Kinder mit OSAS häufiger im Schlaflabor untersucht wurden, im Median etwa viermal (IQR 3; 5), gegenüber zweimal (IQR 2; 3,3) bei gesunden Kindern. Da sich das Alter der Kinder nicht signifikant unterschied und dementsprechend die Empfehlungen zur regelmäßigen Untersuchung im Schlaflabor für beide Gruppe galt, kann man auch hier diskutieren, ob die Therapie- und Vorsorgeadhärenz in Familien größer ist, wenn ein Kind tatsächlich mit einem OSAS diagnostiziert wurde.

Zum weiteren Vergleich unterteilten wir die Kinder in die Subgruppen „verbessert“, „stabil“ und „verschlechtert“ entsprechend des Schweregrads eines OSAS bei Erst- und Folgeuntersuchung im Schlaflabor ein und stellten diesen die Erstuntersuchungen im Gruppenvergleich gegenüber. 42 % der Kinder hatten

im Verlauf einen verbesserten MOAHI-Wert, 33 % blieben konstant und 25 % verschlechterten sich in Bezug auf die Ausprägung ihres OSAS im weiteren Verlauf. Einzig das klinische Symptom Schnarchen zeigte statistische Signifikanz im Gruppenvergleich. Schnarchen in der Erstuntersuchung trat in der verbesserten Gruppe am häufigsten auf, denn entsprechend der Gruppenzuteilung fanden sich in der verbesserten Gruppe signifikant mehr Kinder mit initial höherem MOAHI und schwerwiegenderen Ausprägung eines OSAS. Damit zeigte sich das Schnarchen als Risikofaktor für das Vorliegen eines OSAS, eventuell auch eines OSAS von höherem Schweregrad, gab jedoch keine Auskunft über den weiteren Verlauf des OSAS.

Um eine Aussage über den altersspezifischen Verlauf treffen zu können, bestimmten wir fünf Alterskategorien und verglichen die Verlaufsdaten. Hier zeigt sich die Prävalenz eines OSAS als signifikant unterschiedlich. Der Anteil an Kindern mit OSAS stieg mit zunehmendem Alter an, von 33 % bei jenen mit 3-6 Monaten, über 36 % bei 6-12 Monate alten und 52 % bei über Einjährigen. In der Altersgruppe der über Sechsjährigen lag die Prävalenz am höchsten mit 78 %. Den Anstieg der Häufigkeit mit zunehmendem Alter ist als Bias zu deuten, da die Anzahl älterer Kinder insgesamt sehr gering war und diese größtenteils nur bei Symptomen und bekanntem OSAS erneut untersucht wurden.

Jedoch war beinahe die Hälfte der Neugeborenen bis drei Monate mit 45 % bereits betroffen. Damit ergibt sich die Notwendigkeit frühzeitiger Screeninguntersuchungen, um durch eine frühe Diagnosestellung Folgeschäden vermeiden zu können.

Xu et al. verglichen Schlaflaboruntersuchungen in einer Gruppe von 490 Kindern ohne DS im Alter von acht bis 11 Jahren und erneut im Alter von 16 bis 19 Jahren. Dabei zeigten sich ähnliche OSAS-Prävalenzen zwischen den Gruppen, jedoch auch, dass ein OSAS im Vorschulalter meist nicht bis ins Jugendalter persistierte. Bei der Zweituntersuchung wurden vermehrt neu aufgetretene Fälle diagnostiziert. Hier waren Risikofaktoren wie Übergewicht, das Geschlecht, hypertrophe Tonsillen und Adenoide mit dem Auftreten eines OSAS assoziiert. Bei der jüngeren Gruppe trafen diese Risikofaktoren eher nicht zu (Xu et al. 2020).

Was den Schweregrad eines OSAS betrifft, fanden sich in unserer Studie bei den sehr jungen Kindern meist milde Formen, während die Häufigkeit von schwerwiegenderen Formen mit sehr hohem MOAHI mit steigendem Alter signifikant zunahm. Der MOAHI und die Sauerstoffsättigungsindices waren ebenfalls positiv mit dem Alter assoziiert.

Auch bei Chamseddin et al. dominierte ein schweres OSAS besonders bei älteren, übergewichtigen Kindern mit DS (Chamseddin et al. 2019). Dies zeigte sich im Review von Lee et al. anders: Hier fanden sich in den meisten Studien schwerwiegendere Formen des OSAS besonders bei jüngeren Kindern mit DS (Lee et al. 2018). Jedoch waren die in diesem Review untersuchten Studien meist aus Populationen deutlich höheren Alters zusammengesetzt, was einen Vergleich mit unserer Studie erschwert.

BMI und BMI_{z-score} stiegen in unserer Population signifikant mit dem Alter an, und entsprechend fanden sich auch mehr übergewichtige Kinder zu späteren Beobachtungszeitpunkten. Dieses Ergebnis ließ sich in der multiplen logistischen Regression bei simultaner Analyse von BMI_{z-score} mit Alter und Schnarchen jedoch nicht bestätigen.

Die Therapie mit einer Gaumen- oder Spornplatte zeigte ebenfalls signifikante Unterschiede mit zunehmendem Alter. Mit 54 % am häufigsten waren Kinder im Alter von 6-12 Monaten mit einer Gaumenplatte versorgt worden. Mit dem Zahndurchbruch, oft mit Vollendung des ersten Lebensjahres, musste die Therapie dann häufig ausgesetzt oder beendet werden.

Waters et al. zeigten, dass Kinder mit DS bei nur einmaliger Untersuchung im Schlaflabor häufig ein normales Resultat oder mildes OSAS aufwiesen, während bei Kindern mit mindestens zwei Untersuchungen in 78 % der Fälle im Verlauf ein moderates oder schweres OSAS diagnostiziert wurde (Waters et al. 2020). Dies zeigt die Notwendigkeit mehrerer Schlaflaboruntersuchungen. Bei der Letztuntersuchung wies die Gruppe dieser Kinder nur noch in 18,7 % der Fälle ein moderates bis schweres OSAS auf, was die Möglichkeit der Überwachung

von Therapien und Therapieergebnissen bei regelmäßigen Schlaflaboruntersuchungen zeigt (Waters et al. 2020).

Insgesamt sind weitere longitudinale Studien notwendig, mit größerem Augenmerk auf die Erfassung der bekannten Risikofaktoren, um bessere Aussagen über den Verlauf eines OSAS bei DS im Kindesalter treffen zu können.

4.4 Studienlimitationen und Ausblick

Unsere Studie umfasste eine große Population an Kindern mit DS und einen Beobachtungszeitraum von 9 Jahren, was wir als eine Stärke werten.

Dennoch gibt es einige Limitationen, die hier adressiert werden sollen. Eine der wichtigsten ist wohl die retrospektive Erhebung der Daten. Dadurch ergab sich keine Gelegenheit, die Datenerhebung zu kontrollieren, auf bestimmte Aspekte auszurichten oder auf Vollständigkeit zu überprüfen. Auch wenn ein Protokoll zur Erhebung der Anamnese und Auswertung der Schlaflaboruntersuchung existierte, war die Dokumentation oft untersucherabhängig verschieden. Bei wechselnden Mitarbeitern variierten oft die anamnestisch erhobenen Daten, wodurch etwa laufende Therapien oder Vorerkrankungen nicht erfragt wurden, was zur Unvollständigkeit von Daten führten. Auch in der Analyse und Dokumentation der polygraphischen/polysomnographischen Ergebnisse wurden untersucherabhängig variierende Parameter dokumentiert.

Aufgrund der unterschiedlichen Dokumentation setzten wir die Sauerstoffentsättigungsindices der DI_3 - und DI_4 - Werte in unserer Auswertung gleich, da sich erst durch die gemeinsame Betrachtung ein vollständiger Datensatz ergab. Untersucherabhängig waren verschiedene Indices bestimmt worden, so auch bezüglich des DI_{90} und DI_{80} , wo partiell stattdessen der DI_{70} und DI_{85} bestimmt worden waren, und auch bei der Sauerstoffsättigung, für welche teilweise der mittlere, der minimale, der basale und in seltenen Fällen auch der maximale Wert bestimmt wurden. Hier entschieden wir uns für die Analyse des minimalen und mittleren Wertes, welche die größte Relevanz und Vergleichbarkeit versprochen.

Im Säuglingsalter war oftmals kein MOAHI, sondern nur der MOAI-Wert bestimmt worden. Dies liegt daran, dass im Kinderschlaflabor Tübingen bei Kindern unter einem Jahr keine Hypopnoen gescort werden. Diese lassen sich oft von periodischer Atmung schlecht unterscheiden, es gibt keine Referenzwerte und eine Unterteilung in zentral und obstruktiv ist oftmals schwierig. Auch kommen Hypopnoen bei Säuglingen eher seltener vor. Bei ansonsten vollständigem Datensatz werteten wir diesen äquivalent, obwohl er durch fehlendes Einbeziehen von Hypopnoen auch weniger schwerwiegend ausgefallen sein kann.

Des Weiteren differenzierten wir nicht zwischen PSG und PG, dies dürfte allerdings kaum Auswirkungen auf die Qualität der Studie haben, da wir uns bei der Analyse jeweils nur auf die polygraphischen Parameter beschränkten.

Fragebögen wurden in unsere Auswertung nicht einbezogen, da diese nicht systematisch von allen Patienten ausgefüllt wurden. Dies wäre wünschenswert, um bessere Einblicke in OSAS-typische klinische Symptome zu erhalten und die Frage der prädiktiven Faktoren besser klären zu können. Schnarchen war das einzige klinische Symptom, das regelmäßig erhoben wurde. Hier mussten wir uns sowohl an der anamnestischen Angabe der Eltern als auch an der Dokumentation von Schnarchen während der Nacht im Schlaflabor orientieren, um ausreichend Daten zu sammeln.

Auch Vorerkrankungen, Frühgeburtlichkeit und Therapien wurden anamnestisch erfasst und leider nicht routinemäßig dokumentiert. Entsprechend bildeten wir einige wenige Kategorien zur besseren Vergleichbarkeit. Die Therapien wurden zwar erfasst, jedoch fehlte hier oft der genaue Zeitpunkt des Therapiebeginns. Dies zeigte sich besonders bei der Logopädie, die eine oft langfristige Therapie darstellt. Bei Prozeduren wie der Adenotonsillotomie und dem Beginn der Plattentherapie waren die Zeitpunkte deutlich genauer erfasst. Hier wäre eine exaktere Auswertung mit dem Fokus auf den Vergleich prä- und posttherapeutischer Schlaflaboruntersuchungen interessant.

Zur Verbesserung der Vergleichbarkeit und Auswertbarkeit ist die routinemäßige Erfassung und auch Dokumentation von klinischen Symptomen bei zukünftigen

Untersuchungen notwendig. Hierfür sollte eine ausführliche, gezielte Anamneseerhebung stattfinden, welche durch einen Elternfragebogen ergänzt werden kann.

Wir legten unser Augenmerk besonders auf das Krankheitsbild OSAS, während das CSAS und andere SBAS bei sehr geringen Fallzahlen nicht berücksichtigt wurden. Damit lässt sich durch diese Studie besonders eine Aussage über das OSAS in dieser Population treffen, obwohl die ursprüngliche Zielsetzung SBAS allgemein betraf.

Grundsätzlich hat auch die PG beziehungsweise PSG, wenngleich sie den Goldstandard zur Diagnose von SBAS darstellt, als Untersuchungsmethode ihre Limitationen. Dazu gehört etwa der „First-Night-Effekt“, der die individuelle Maladaptation an die veränderte, unbekanntere Umgebung im Schlaflabor beschreibt, was zu verfälschten Ergebnissen in der Schlaflaboruntersuchung führen kann (Lee et al. 2016).

Insgesamt konnten wir in der longitudinalen Auswertung sehen, dass trotz der internen Leitlinien, welche besonders im ersten Lebensjahr sehr regelmäßige Screeninguntersuchungen im Schlaflabor empfiehlt, ein großer Teil an Familien nur einmalig oder sehr selten eine Schlaflaboruntersuchung in Anspruch nahm. Das Bewusstsein des hohen Risikos, bereits in sehr jungem Alter ein OSAS oder eine andere SBAS zu entwickeln, sollte bei den Eltern der Kinder mit DS gestärkt werden. Auch betreuende Ärztinnen und Ärzte sowie Pflegekräfte und Therapeuten sollten vermehrt auf die Notwendigkeit von Screeninguntersuchungen und die Gefahren eines pädiatrischen OSAS hingewiesen werden.

4.5 Schlussfolgerung der Arbeit

Unsere Studie zeigte eine deutlich erhöhte Prävalenz für ein OSAS bei pädiatrischen Patienten mit DS gegenüber gesunden Kindern. Die Prävalenz von 56 % unserer retrospektiven Studienpopulation mit DS bei Erstuntersuchung entspricht anderer Vorstudien zum Thema. Bei uns waren bereits 46 % der Kinder unter einem Jahr von einem OSAS betroffen. Unser Studienalter von im

Median sieben (IQR 1; 30) Monaten bei einer Altersspanne von 0-16 Jahren entspricht einer sehr jungen Studienpopulation, welche in der Regel eher selten untersucht wird. Die Verlaufsdaten zeigen, dass auch bei unauffälliger Erstuntersuchung 51 % der Kinder im weiteren Verlauf ein OSAS entwickelten. Von verschiedenen untersuchten Risikofaktoren erwies sich das steigende Alter als assoziiert mit dem Auftreten eines OSAS. Das Symptom Schnarchen erwies sich als grenzwertig signifikant. Weitere bekannte Prädiktoren und Risikofaktoren zeigten sich in unserer Studie als nicht signifikant.

Insgesamt ist der Datensatz noch zu lückenhaft und die retrospektiven Daten sind nicht aussagekräftig genug, um eine neue Leitlinie zu erstellen. Wir haben uns allerdings als Konsequenz aus dieser Studie dafür entschieden, im Kinderschlaflabor Tübingen auch Kinder mit DS im Alter über sechs Jahre alle 2 Jahre eine Screening-Untersuchung anzubieten. Es sind jedoch weitere Folgestudien notwendig, um etwa den Erfolg spezieller Therapieformen, den exakten longitudinalen Verlauf und spezielle Risikofaktoren zu evaluieren.

Diese Daten zeigen, dass Patienten und Eltern, aber auch betreuende Ärzte und Therapeuten vermehrt geschult werden sollten, auf OSAS-typische Symptome zu achten. Gleichzeitig sollten Angebote über routinemäßige Screeninguntersuchungen im Schlaflabor dringend wahrgenommen werden, da häufig die klinischen Symptome und die Polygraphie-/ Polysomnographie-Ergebnisse nicht korrelieren. Eine einzelne Untersuchung ist dafür nicht ausreichend, da sich die Hälfte der betroffenen Kinder erst in einer der Folgeuntersuchungen als auffällig erwiesen. Deshalb sollte sowohl frühzeitig als auch regelmäßig im Kindes- und Jugendalter eine Untersuchung im Schlaflabor stattfinden, da es effektive Therapieoptionen gibt, um diese vulnerable Population vor Folgeschäden zu schützen.

Auch frühe Fördermöglichkeiten und spezielle Therapieangebote sollten wahrgenommen werden, um die Entwicklung der Kinder zu unterstützen, damit diese ihr volles Potenzial ausschöpfen können.

Zusammenfassend ließen sich in dieser Studie viele bekannte Risikofaktoren und Prädiktoren eines OSAS bei Kindern mit DS nicht bestätigen, dennoch ergaben

sich neue Erkenntnisse über die Prävalenzen in verschiedenen Altersgruppen und in Bezug auf die Entwicklung eines OSAS im Verlauf. Damit ergibt sich eine gute Grundlage für weitere prospektive Studien und ein erster Ansatz bezüglich des zukünftigen Patientenmanagements.

5 Zusammenfassung

Patienten mit DS haben ein bekanntermaßen deutlich erhöhtes Risiko an einer SBAS, insbesondere an einem OSAS zu erkranken, im Vergleich zu gesunden Kindern. Es wurden diesbezüglich bereits einige Risikofaktoren identifiziert, dennoch sind die Datenlage und mögliche Prädiktoren unklar.

Das Ziel unserer Studie war es, herauszufinden, welche demographischen, klinischen und polysomnographischen Merkmale bei pädiatrischen Patienten mit DS als prädiktive Faktoren für das Auftreten eines OSAS wirken könnten. Darüber hinaus untersuchten wir die longitudinalen Daten der Patienten, um eine Aussage über den weiteren Verlauf bei bestimmten Subgruppen treffen zu können.

Wir führten eine retrospektive Studie durch, bei der 223 Patienten mit DS im Alter zwischen null und 18 Jahren eingeschlossen wurden, die im Zeitraum von 2011 bis 2020 im Kinderschlaflabor in Tübingen untersucht wurden. Das Alter der Studienpopulation lag im Median bei 7 (IQR 1; 30) Monaten, mit einem MOAHI von im Median 1,4 (IQR 0,4; 4,3) Ereignissen pro Stunde bei Erstuntersuchung und war in Bezug auf das Geschlecht und die klinische Symptomatik ausgeglichen.

Bei Erstuntersuchung erfüllten 56 % Patienten die Kriterien eines OSAS. Diese Gruppe zeigte entsprechend einen signifikant höheren MOAHI (3,8 vs. 0,24 Ereignisse pro Stunde) gegenüber nicht betroffenen Kindern und unterschiedliche Sauerstoffsättigungsindices wie den DI_3/DI_4 (3,9 vs. 0,13 Ereignisse pro Stunde) und DI_{90} (0,1 vs. 0 Ereignisse pro Stunde). Des Weiteren war die OSAS-Gruppe signifikant älter (10 vs. 4 Monate). In Bezug auf die Altersverteilung zeigte sich zwei Altersgipfel der Kinder mit OSAS gegenüber jenen ohne: Im Alter von unter drei Monaten (42 vs. 35 Kinder) und im Schulalter

von über sechs Jahren (29 vs. 7 Kinder). Patienten mit OSAS wiesen als hierfür typisches klinisches Symptom häufiger Schnarchen auf (74 vs. 46 Kinder).

Die longitudinale Analyse der Daten zeigte, dass 123 Kinder mehrfach im Schlaflabor untersucht worden waren. 51 % der zunächst unauffälligen Patienten entwickelten im Verlauf ein OSAS.

Insgesamt zeigte sich eine Remissionsrate zur Verbesserung eines OSAS bei Erstuntersuchung von 71 %. 33 % der Kinder zeigten ein persistierendes OSAS von konstantem Schweregrad, 25 % aller Patienten verschlechterten sich im weiteren Verlauf in Bezug auf das Neuauftreten oder die Zunahme des Schweregrads der Erkrankung.

Die simple logistische Regression zeigte ein jüngeres Alter von unter drei Monaten (OR 0,53; CI 0,31; 0,93) als protektiven Faktor und ein höheres Alter von sechs Jahren und älter (OR 4,01; CI 1,68; 9,61) als signifikanten prädiktiven Faktor für das Auftreten eines OSAS im jeweiligen Vergleich mit Kindern anderen Alters. Auch eine logopädische Therapie zeigte sich als signifikanter Risikofaktor (OR 2,06; CI 1,21; 3,53), wobei hier davon auszugehen ist, dass Kinder mit OSAS diese Therapie häufiger in Anspruch nahmen und es sich um einen Bias handelt, da der Zeitpunkt des Therapiebeginns nicht erfasst wurde.

Die multiple logistische Regression zeigte das Alter in Jahren, adjustiert nach dem BMI_{z-score} und Schnarchen, als signifikanten prädiktiven Faktor (OR 1,22; CI 1,08; 1,39).

Aufbauend auf Vorstudien, konnten wir die hohe Prävalenz eines pädiatrischen OSAS bei Patienten mit DS ebenfalls nachweisen und damit die Relevanz frühzeitiger Vorsorgeuntersuchungen belegen. Auch untersuchten wir eine im Vergleich sehr große Population an sehr jungen Kindern, wodurch neue Erkenntnisse über diese Patientengruppe gewonnen werden konnten. Weitere longitudinale Studien sind zur Aussagekraft über prädiktive Faktoren sowie die weitere Entwicklung der Kinder zielgerecht nötig.

Dennoch wurde in unserer Studie deutlich, dass ein OSAS bei Kindern mit DS eine hohe Prävalenz hat und oft schon in sehr jungem Alter auftreten kann. Bei

der klinisch oft unauffälligen Patientenpopulation empfehlen sich regelmäßige und frühzeitige Screeninguntersuchungen im Schlaflabor. Die Empfehlungen der Fachgesellschaften zur polysomnographischen Untersuchung ab vier Jahren (AAP) bzw. innerhalb der ersten zwei Lebensjahre (AWMF) sind, wie unsere Studie zeigte, nicht ausreichend, um eine rechtzeitige Diagnose und Therapie zu sichern.

Damit sollte auch bei klinisch unauffälligen Kindern mit DS ein OSAS ausgeschlossen werden, da es effektive Behandlungsmöglichkeiten gibt, um diese vulnerable Population vor Folgeschäden zu schützen. Deshalb ist es essenziell, Kinder mit DS vor den Auswirkungen eines OSAS und anderer SBAS zu bewahren und ihre Entwicklung zu fördern, damit sie ihr volles Potenzial ausschöpfen können.

6 Literaturverzeichnis

Alonso-Álvarez, María Luz; Cordero-Guevara, José Aurelio; Terán-Santos, Joaquin; Gonzalez-Martinez, Mónica; Jurado-Luque, María José; Corral-Peñafiel, Jaime et al. (2014): Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: the NANOS study. In: *SLEEP* 37 (5), S. 943–949. DOI: 10.5665/sleep.3666.

American Academy of Pediatrics (2001): Health supervision for children with Down syndrome. In: *Pediatrics* 107 (2), S. 442–449. DOI: 10.1542/peds.107.2.442.

American Academy of Sleep Medicine (2014): The international classification of sleep disorders. Third edition. Darien [Illinois]: American Academy of Sleep Medicine.

Austeng, Marit Erna; Øverland, Britt; Kværner, Kari Jorunn; Andersson, Els-Marie; Axelsson, Stefan; Abdelnoor, Michael; Akre, Harriet (2014): Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 78 (7), S. 1026–1029. DOI: 10.1016/j.ijporl.2014.03.030.

AWMF online (2016): Down-Syndrom im Kindes- und Jugendalter. Konsensbasierte Leitlinie (S2k) der Deutschen Gesellschaft für Kinder- und Jugendmedizin (DGKJ) und der beteiligten Fachgesellschaften, Berufsverbände und weiterer Organisationen. Online verfügbar unter <https://www.awmf.org/leitlinien/detail/II/027-051.html>, zuletzt geprüft am 02.01.2021.

Bacher, M.; Linz, A.; Buchenau, W.; Arand, J.; Krimmel, M.; Poets, C. (2010): Therapeutisches Vorgehen bei Pierre-Robin-Sequenz. In: *Laryngo-rhinotologie* 89 (10), S. 621–629. DOI: 10.1055/s-0030-1265140.

Bayen, Eleonore; Possin, Katherine L.; Chen, Yingjia; Cleret de Langavant, Laurent; Yaffe, Kristine (2018): Prevalence of Aging, Dementia, and Multimorbidity in Older Adults With Down Syndrome. In: *JAMA neurology* 75 (11), S. 1399–1406. DOI: 10.1001/jamaneurol.2018.2210.

Bergström, Sofie; Carr, Hanna; Petersson, Gunnar; Stephansson, Olof; Bonamy, Anna-Karin Edstedt; Dahlström, Anders et al. (2016): Trends in Congenital Heart Defects in Infants With Down Syndrome. In: *Pediatrics* 138 (1). DOI: 10.1542/peds.2016-0123.

Berry, Richard B.; Budhiraja, Rohit; Gottlieb, Daniel J.; Gozal, David; Iber, Conrad; Kapur, Vishesh 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: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8 (5), S. 597–619. DOI: 10.5664/jcsm.2172.

- Bitners, Anna C.; Arens, Raanan (2020): Evaluation and Management of Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. In: *Lung* 198 (2), S. 257–270. DOI: 10.1007/s00408-020-00342-5.
- Breslin, Jennifer; Spanò, Goffredina; Bootzin, Richard; Anand, Payal; Nadel, Lynn; Edgin, Jamie (2014): Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. In: *Developmental medicine and child neurology* 56 (7), S. 657–664. DOI: 10.1111/dmcn.12376.
- Brockmann, Pablo E.; Urschitz, Michael S.; Schlaud, Martin; Poets, Christian F. (2012): Primary snoring in school children: prevalence and neurocognitive impairments. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 16 (1), S. 23–29. DOI: 10.1007/s11325-011-0480-6.
- Brooks, Lee J.; Olsen, Molly N.; Bacevice, Ann Mary; Beebe, Andrea; Konstantinopoulou, Sofia; Taylor, H. Gerry (2015): Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome. In: *Sleep & breathing = Schlaf & Atmung* 19 (1), S. 197–204. DOI: 10.1007/s11325-014-0992-y.
- Buchenau, Wolfgang; Urschitz, Michael S.; Sautermeister, Judit; Bacher, Margit; Herberts, Tina; Arand, Joerg; Poets, Christian F. (2007): A randomized clinical trial of a new orthodontic appliance to improve upper airway obstruction in infants with Pierre Robin sequence. In: *The Journal of pediatrics* 151 (2), S. 145–149. DOI: 10.1016/j.jpeds.2007.02.063.
- Bull, Marilyn J. (2011): Health supervision for children with Down syndrome. In: *Pediatrics* 128 (2), S. 393–406. DOI: 10.1542/peds.2011-1605.
- Burke, Rachael M.; Maxwell, Barbara; Hunter, Carolyn; Graham, David; O'Donoghue, Dara; Shields, Michael D. (2016): Night-to-night variation of pulse oximetry in children with sleep-disordered breathing. In: *Archives of disease in childhood* 101 (12), S. 1095–1099. DOI: 10.1136/archdischild-2015-308981.
- Capdevila, Oscar Sans; Kheirandish-Gozal, Leila; Dayyat, Ehab; Gozal, David (2008): Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. In: *Proceedings of the American Thoracic Society* 5 (2), S. 274–282. DOI: 10.1513/pats.200708-138MG.
- Carlstedt, Kerstin; Henningsson, Gunilla; Dahllöf, Göran (2003): A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome: effects on oral motor function, articulation and communication preferences. In: *Acta odontologica Scandinavica* 61 (1), S. 39–46. DOI: 10.1080/ode.61.1.39.46.
- Certal, Victor; Catumbela, Emanuel; Winck, João C.; Azevedo, Inês; Teixeira-Pinto, Armando; Costa-Pereira, Altamiro (2012): Clinical assessment of pediatric obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. In: *The Laryngoscope* 122 (9), S. 2105–2114. DOI: 10.1002/lary.23465.
- Chamseddin, Bahir H.; Johnson, Romaine F.; Mitchell, Ron B. (2019): Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome: Demographic, Clinical, and Polysomnographic Features. In: *Otolaryngology--head and neck*

surgery: official journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery 160 (1), S. 150–157. DOI: 10.1177/0194599818797308.

Chervin, R. D.; Archbold, K. H. (2001): Hyperactivity and polysomnographic findings in children evaluated for sleep-disordered breathing. In: *SLEEP* 24 (3), S. 313–320. DOI: 10.1093/sleep/24.3.313.

Cleves, Mario A.; Hobbs, Charlotte A.; Cleves, Phillip A.; Tilford, John M.; Bird, T. M.; Robbins, James M. (2007): Congenital defects among liveborn infants with Down syndrome. In: *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 79 (9), S. 657–663. DOI: 10.1002/bdra.20393.

Corbo, G. M.; Forastiere, F.; Agabiti, N.; Pistelli, R.; Dell'Orco, V.; Perucci, C. A.; Valente, S. (2001): Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance. In: *Pediatrics* 108 (5), S. 1149–1154. DOI: 10.1542/peds.108.5.1149.

Daftary, Ameet S.; Jalou, Hasnaa E.; Shively, Lori; Slaven, James E.; Davis, Stephanie D. (2019): Polysomnography Reference Values in Healthy Newborns. In: *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 15 (3), S. 437–443. DOI: 10.5664/jcsm.7670.

Donnelly, Lane F.; Shott, Sally R.; LaRose, Connor R.; Chini, Barbara A.; Amin, Raouf S. (2004): Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. In: *AJR. American journal of roentgenology* 183 (1), S. 175–181. DOI: 10.2214/ajr.183.1.1830175.

Dyken, Mark Eric; Lin-Dyken, Deborah; Poulton, Susan; Zimmermann, Bridget; Sedars, Erin (2003): Prospective Polysomnographic Analysis of Obstructive Sleep Apnea in Down Syndrome. In: *Arch Pediatr Adolesc Med.* 157, S. 655–660.

Festic, Nura; Zuberi, Muhammad; Bansal, Vikas; Fredrickson, Paul; Festic, Emir (2019): Correlation Between Oxygen Saturation and Pulse Tracing Patterns on Overnight Oximetry With Normal Desaturation Index Is an Independent Predictor of Obstructive Sleep Apnea. In: *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 15 (2), S. 195–200. DOI: 10.5664/jcsm.7614.

Fitzgerald, Dominic A.; Paul, Annette; Richmond, Clare (2007): Severity of obstructive apnoea in children with Down syndrome who snore. In: *Archives of disease in childhood* 92 (5), S. 423–425. DOI: 10.1136/adc.2006.111591.

Freeman, S. B.; Taft, L. F.; Dooley, K. J.; Allran, K.; Sherman, S. L.; Hassold, T. J. et al. (1998): Population-based study of congenital heart defects in Down syndrome. In: *American journal of medical genetics* 80 (3), S. 213–217.

Fricke, Bradley L.; Donnelly, Lane F.; Shott, Sally R.; Kalra, Maninder; Poe, Stacy A.; Chini, Barbara A.; Amin, Raouf S. (2006): Comparison of lingual tonsil size as depicted on MR imaging between children with obstructive sleep apnea

despite previous tonsillectomy and adenoidectomy and normal controls. In: *Pediatric radiology* 36 (6), S. 518–523. DOI: 10.1007/s00247-006-0149-7.

Fung, Elaine; Witmans, Manisha; Ghosh, Monty; Cave, Dominic; El-Hakim, Hamdy (2012): Upper airway findings in children with Down syndrome on sleep nasopharyngoscopy: case-control study. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 41 (2), S. 138–144.

Gibson, P. A.; Newton, R. W.; Selby, K.; Price, D. A.; Leyland, K.; Addison, G. M. (2005): Longitudinal study of thyroid function in Down's syndrome in the first two decades. In: *Archives of disease in childhood* 90 (6), S. 574–578. DOI: 10.1136/ad.2004.049536.

Goffinski, Alida; Stanley, Maria A.; Shepherd, Nicole; Duvall, Nichole; Jenkinson, Sandra B.; Davis, Charlene et al. (2015): Obstructive sleep apnea in young infants with Down syndrome evaluated in a Down syndrome specialty clinic. In: *American journal of medical genetics. Part A* 167A (2), S. 324–330. DOI: 10.1002/ajmg.a.36903.

Goodwin, James L.; Kaemingk, Kris L.; Mulvaney, Shelagh A.; Morgan, Wayne J.; Quan, Stuart F. (2005): Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing--the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). In: *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 1 (3), S. 247–254.

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.

Greene, M. G.; Carroll, J. L. (1997): Consequences of sleep-disordered breathing in childhood. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 3 (6), S. 456–463. DOI: 10.1097/00063198-199711000-00013.

Grime, Christopher; Tan, Hui-Leng (2015): Sleep Disordered Breathing in Children. In: *Indian journal of pediatrics* 82 (10), S. 945–955. DOI: 10.1007/s12098-015-1857-5.

Hill, Catherine M.; Evans, Hazel J.; Elphick, Heather; Farquhar, Michael; Pickering, Ruth M.; Kingshott, Ruth et al. (2016): Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. In: *Sleep medicine* 27-28, S. 99–106. DOI: 10.1016/j.sleep.2016.10.001.

Holland, A. J.; Hon, J.; Huppert, F. A.; Stevens, F.; Watson, P. (1998): Population-based study of the prevalence and presentation of dementia in adults with Down's syndrome. In: *The British journal of psychiatry : the journal of mental science* 172, S. 493–498. DOI: 10.1192/bjp.172.6.493.

Horne, Rosemary Sc; Wijayaratne, Poornima; Nixon, Gillian M.; Walter, Lisa M. (2019): Sleep and sleep disordered breathing in children with down syndrome:

Effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. In: *Sleep medicine reviews* 44, S. 1–11. DOI: 10.1016/j.smr.2018.11.002.

Huang, Yu-Shu; Guilleminault, Christian; Li, Hsueh-Yu; Yang, Chien-Ming; Wu, Yu-Yu; Chen, Ning-Hung (2007): Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study. In: *Sleep medicine* 8 (1), S. 18–30. DOI: 10.1016/j.sleep.2006.05.016.

Hurvitz, Manju S.; Lesser, Daniel J.; Dever, Gretchen; Celso, Janelle; Bhattacharjee, Rakesh (2020): Findings of routine nocturnal polysomnography in children with Down syndrome: a retrospective cohort study. In: *Sleep medicine* 76, S. 58–64. DOI: 10.1016/j.sleep.2020.10.003.

Kanamori, Glenn; Witter, Malaika; Brown, Jimmy; Williams-Smith, Lorraine (2000): Otolaryngologic Manifestations of Down Syndrome. In: *Otolaryngologic Clinics of North America* 33 (6), S. 1285–1292. DOI: 10.1016/S0030-6665(05)70281-4.

Karch, D.; Groß-Selbeck, G.; Pietz, J.; Schlack, H.-G. (2005): Stellungnahme der Gesellschaft für Neuropädiatrie, Kurzfassung — Kommission zu Behandlungsverfahren bei Entwicklungsstörungen und zerebralen Bewegungsstörungen. In: *Monatsschrift Kinderheilkunde*. Online verfügbar unter <https://www.springermedizin.de/orofaziale-regulationstherapie-nach-castillo-morales/8046718>, zuletzt geprüft am 01.01.2021.

Kato, I.; Franco, P.; Groswasser, J.; Kelmanson, I.; Togari, H.; Kahn, A. (2000): Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants. In: *SLEEP* 23 (4), S. 487–492.

Katyal, Vandana; Kennedy, Declan; Martin, James; Dreyer, Craig; Sampson, Wayne (2013): Paediatric sleep-disordered breathing due to upper airway obstruction in the orthodontic setting: a review. In: *Australian orthodontic journal* 29 (2), S. 184–192.

Kelly, Andrea; Dougherty, Shayne; Cucchiara, Andrew; Marcus, Carole L.; Brooks, Lee J. (2010): Catecholamines, adiponectin, and insulin resistance as measured by HOMA in children with obstructive sleep apnea. In: *SLEEP* 33 (9), S. 1185–1191. DOI: 10.1093/sleep/33.9.1185.

Kheirandish, Leila; Gozal, David (2006): Neurocognitive dysfunction in children with sleep disorders. In: *Developmental science* 9 (4), S. 388–399. DOI: 10.1111/j.1467-7687.2006.00504.x.

Kheirandish-Gozal, Leila; Bhattacharjee, Rakesh; Bandla, Hari P. R.; Gozal, David (2014): Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. In: *Chest* 146 (1), S. 88–95. DOI: 10.1378/chest.13-2288.

Krishnan, Vidya; Collop, Nancy A. (2006): Gender differences in sleep disorders. In: *Current opinion in pulmonary medicine* 12 (6), S. 383–389. DOI: 10.1097/01.mcp.0000245705.69440.6a.

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.
- Lal, Chitra; White, David R.; Joseph, Jane E.; van Bakergem, Karen; LaRosa, Angela (2015): Sleep-disordered breathing in Down syndrome. In: *Chest* 147 (2), S. 570–579. DOI: 10.1378/chest.14-0266.
- Lee, Chia-Fan; Lee, Chia-Hsuan; Hsueh, Wan-Yi; Lin, Ming-Tzer; Kang, Kun-Tai (2018): Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis. In: *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 14 (5), S. 867–875. DOI: 10.5664/jcsm.7126.
- Lee, Da-Hye; Cho, Chul-Hyun; Han, Changsu; Bok, Ki-Nam; Moon, Jung Ho; Lee, Eunil et al. (2016): Sleep Irregularity in the Previous Week Influences the First-Night Effect in Polysomnographic Studies. In: *Psychiatry investigation* 13 (2), S. 203–209. DOI: 10.4306/pi.2016.13.2.203.
- Levanon, Asaf; Tarasiuk, Ariel; Tal, Asher (1999): Sleep characteristics in children with Down syndrome. In: *The Journal of pediatrics* 134 (6), S. 755–760. DOI: 10.1016/s0022-3476(99)70293-3.
- Li, Albert M.; Cheung, Agnes; Chan, Dorothy; Wong, Eric; Ho, Crover; Lau, Joseph; Wing, Y. K. (2006): Validation of a questionnaire instrument for prediction of obstructive sleep apnea in Hong Kong Chinese children. In: *Pediatric pulmonology* 41 (12), S. 1153–1160. DOI: 10.1002/ppul.20505.
- Li, Albert M.; So, Hung K.; Au, Chun T.; Ho, Crover; Lau, Joseph; Ng, Siu K. et al. (2010): Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. In: *Thorax* 65 (11), S. 991–997. DOI: 10.1136/thx.2010.134858.
- Li, Albert M.; Zhu, Yin; Au, Chun T.; Lee, Dennis L. Y.; Ho, Crover; Wing, Yun K. (2013): Natural history of primary snoring in school-aged children: a 4-year follow-up study. In: *Chest* 143 (3), S. 729–735. DOI: 10.1378/chest.12-1224.
- Limbrock, G. J.; Castillo-Morales, R.; Hoyer, H.; Stöver, B.; Onufer, C. N. (1993): The Castillo-Morales approach to orofacial pathology in Down syndrome. In: *The International journal of orofacial myology : official publication of the International Association of Orofacial Myology* 19, S. 30–37.
- Lin, Sandi C.; Davey, Margot J.; Horne, Rosemary S. C.; Nixon, Gillian M. (2014): Screening for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. In: *The Journal of pediatrics* 165 (1), S. 117–122. DOI: 10.1016/j.jpeds.2014.02.032.
- Linz, Annette; Urschitz, Michael S.; Bacher, Margit; Brockmann, Pablo E.; Buchenau, Wolfgang; Poets, Christian F. (2013): Treatment of obstructive sleep apnea in infants with trisomy 21 using oral appliances. In: *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* 50 (6), S. 648–654. DOI: 10.1597/12-031.

Lukowicz, Magnus von; Herzog, Nina; Ruthardt, Sebastian; Quante, Mirja; Iven, Gabriele; Poets, Christian F. (2019): Effect of a 1-week intense myofunctional training on obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. In: *Archives of disease in childhood* 104 (3), S. 275–279. DOI: 10.1136/archdischild-2018-315064.

Luzzi, V.; Ierardo, G.; Di Carlo, G.; Saccucci, M.; Polimeni, A. (2019): Obstructive sleep apnea syndrome in the pediatric age: the role of the dentist. In: *European review for medical and pharmacological sciences* 23 (1 Suppl), S. 9–14. DOI: 10.26355/eurrev_201903_17341.

Mai, Cara T.; Kucik, James E.; Isenburg, Jennifer; Feldkamp, Marcia L.; Marengo, Lisa K.; Bugenske, Erin M. et al. (2013): Selected birth defects data from population-based birth defects surveillance programs in the United States, 2006 to 2010: featuring trisomy conditions. In: *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 97 (11), S. 709–725. DOI: 10.1002/bdra.23198.

Malak, Roksana; Kotwicka, Małgorzata; Krawczyk-Wasielewska, Agnieszka; Mojs, Ewa; Samborski, Włodzimierz (2013): Motor skills, cognitive development and balance functions of children with Down syndrome. In: *Annals of agricultural and environmental medicine : AAEM* 20 (4), S. 803–806.

Marcus, C. L.; Keens, T. G.; Bautista, D. B.; Pechmann, W. S. von; Ward, S. L. (1991a): Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. In: *Pediatrics* 88 (1), S. 132–139.

Marcus, Carole L.; Brooks, Lee Jay; Draper, Kari A.; Gozal, David; Halbower, Ann Carol; Jones, Jacqueline 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, Carole L.; Keens, Thomas G.; Bautista, Daisy B.; Pechmann, Walter S. von; Davidson Ward, Sally L. (1991b): Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. In: *Pediatrics* 88, S. 132–139.

Maris, Mieke; Verhulst, Stijn; Wojciechowski, Marek; van de Heyning, Paul; Boudewyns, An (2016): Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children with Down Syndrome. In: *SLEEP* 39 (3), S. 699–704. DOI: 10.5665/sleep.5554.

Miguel-Diez, Javier de; Villa-Asensi, José R.; Álvarez-Sala, José L. (2003): Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Children with Down Syndrome: Polygraphic Findings in 108 Children. In: *SLEEP* 26(8), S. 1006–1009.

Minde, K.; Faucon, A.; Falkner, S. (1994): Sleep problems in toddlers: effects of treatment on their daytime behavior. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 33 (8), S. 1114–1121. DOI: 10.1097/00004583-199410000-00007.

Mitchell, Ron B.; Call, Ellen; Kelly, James (2003): Diagnosis and therapy for airway obstruction in children with Down syndrome. In: *Archives of*

otolaryngology--head & neck surgery 129 (6), S. 642–645. DOI: 10.1001/archotol.129.6.642.

Mitchell, Ron B.; Garetz, Suzan; Moore, Reneé H.; Rosen, Carol L.; Marcus, Carole L.; Katz, Eliot S. et al. (2015): The use of clinical parameters to predict obstructive sleep apnea syndrome severity in children: the Childhood Adenotonsillectomy (CHAT) study randomized clinical trial. In: *JAMA otolaryngology-- head & neck surgery* 141 (2), S. 130–136. DOI: 10.1001/jamaoto.2014.3049.

Müller-Hagedorn, Silvia Esther; Poets, Christian Friedrich (2017): Die Behandlung des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms durch kieferorthopädische Therapie – Fall-basierte Denkanstöße. In: *Klinische Padiatrie* 229 (4), S. 241–244. DOI: 10.1055/s-0043-112248.

Nehme, Joy; LaBerge, Robert; Pothos, Mary; Barrowman, Nick; Hoey, Lynda; Monsour, Andrea et al. (2017): Predicting the presence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome. In: *Sleep medicine* 36, S. 104–108. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.03.032.

Ng, D. K.; Hui H N; Chan C H; Kwok K L; Chow P Y; Cheung J M; Leung S Y (2006): Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. In: *Singapore MEd J* 47(9), S. 774–778.

O'Brien, Louise M.; Holbrook, Cheryl R.; Mervis, Carolyn B.; Klaus, Carrie J.; Bruner, Jennifer L.; Raffield, Troy J. et al. (2003): Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. In: *Pediatrics* 111 (3), S. 554–563. DOI: 10.1542/peds.111.3.554.

Paditz, Ekkehart (2000): Lebensqualität unter Heimbeatmung im Kindes-, Jugend- und jungen Erwachsenenalter: unterschiedliche Sichtweisen von Eltern und Kindern. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin*.

Parker, Samantha E.; Mai, Cara T.; Canfield, Mark A.; Rickard, Russel; Wang, Ying; Meyer, Robert E. et al. (2010): Updated National Birth Prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004-2006. In: *Birth defects research. Part A, Clinical and molecular teratology* 88 (12), S. 1008–1016. DOI: 10.1002/bdra.20735.

Pereira, Lara; Monyror, John; Almeida, Fabiana T.; Almeida, Fernanda R.; Guerra, Eliete; Flores-Mir, Carlos; Pachêco-Pereira, Camila (2018): Prevalence of adenoid hypertrophy: A systematic review and meta-analysis. In: *Sleep medicine reviews* 38, S. 101–112. DOI: 10.1016/j.smr.2017.06.001.

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: *European journal of pediatrics* 155 (3), S. 219–223. DOI: 10.1007/BF01953942.

Poets, C. F.; Stebbens, V. A.; Samuels, M. P.; Southall, D. P. (1993): Oxygen saturation and breathing patterns in children. In: *Pediatrics* 92 (5), S. 686–690.

Rayasam, Swathi; Johnson, Romaine; Lenahan, Danielle; Abijay, Claire; Mitchell, Ron B. (2021): Obstructive Sleep Apnea in Children Under 3 Years of Age. In: *The Laryngoscope* 131 (9), E2603-E2608. DOI: 10.1002/lary.29536.

Rosen, Dennis (2010): Severe hypothyroidism presenting as obstructive sleep apnea. In: *Clinical pediatrics* 49 (4), S. 381–383. DOI: 10.1177/0009922809351093.

Shete, Mona M.; Stocks, Rose Mary S.; Sebelik, Merry E.; Schoumacher, Robert A. (2010): Effects of adeno-tonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74 (3), S. 241–244. DOI: 10.1016/j.ijporl.2009.11.006.

Shires, Courtney B.; Anold, Sandra L.; Schoumacher, Robert A.; Dehoff, George W.; Donepudi, Sreekrishna K.; Stocks, Rose Mary (2010): Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 74 (7), S. 768–772. DOI: 10.1016/j.ijporl.2010.03.050.

Shott, Sally R.; Amin, Raouf; Chini, Barbara; Heubi, Christine; Hotze, Stephanie; Akers, Rachel (2006): Obstructive sleep apnea: Should all children with Down syndrome be tested? In: *Archives of otolaryngology--head & neck surgery* 132 (4), S. 432–436. DOI: 10.1001/archotol.132.4.432.

Shott, Sally R.; Donnelly, Lane F. (2004): Cine magnetic resonance imaging: evaluation of persistent airway obstruction after tonsil and adenoidectomy in children with Down syndrome. In: *The Laryngoscope* 114 (10), S. 1724–1729. DOI: 10.1097/00005537-200410000-00009.

Southall, D. P.; Stebbens, V. A.; Mirza, R.; Lang, M. H.; Croft, C. B.; Shinebourne, E. A. (1987): Upper airway obstruction with hypoxaemia and sleep disruption in Down syndrome. In: *Developmental medicine and child neurology* 29 (6), S. 734–742. DOI: 10.1111/j.1469-8749.1987.tb08818.x.

Spilsbury, James C.; Storer-Isser, Amy; Rosen, Carol L.; Redline, Susan (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.

Spruyt, Karen; Sans Capdevila, Oscar; Serpero, Laura D.; Kheirandish-Gozal, Leila; Gozal, David (2010): Dietary and physical activity patterns in children with obstructive sleep apnea. In: *The Journal of pediatrics* 156 (5), 724-30, 730.e1-730.e3. DOI: 10.1016/j.jpeds.2009.11.010.

Startin, Carla M.; D'Souza, Hana; Ball, George; Hamburg, Sarah; Hithersay, Rosalyn; Hughes, Kate M. O. et al. (2020): Health comorbidities and cognitive abilities across the lifespan in Down syndrome. In: *Journal of neurodevelopmental disorders* 12 (1), S. 4. DOI: 10.1186/s11689-019-9306-9.

Stebbens, V. A.; Dennis, J.; Samuels, M. P.; Croft, C. B.; Southall, D. P. (1991): Sleep related upper airway obstruction in a cohort with Down's syndrome. In:

Archives of disease in childhood 66 (11), S. 1333–1338. DOI: 10.1136/adc.66.11.1333.

Stores, Gregory; Stores, Rebecca (2013): Sleep disorders in children with Down syndrome: Stores and Stores reply. In: *Developmental medicine and child neurology* 55 (12), S. 1159. DOI: 10.1111/dmcn.12180.

Strutz, Jürgen; Mann, Wolf (2009): *Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie*. Stuttgart: Georg Thieme Verlag.

Trois, Maria S.; Capone, George T.; Lutz, Janita A.; Melendres, Maria C.; Schwartz, Alan R.; Collop, Nancy A.; Marcus, Carole L. (2009): Obstructive Sleep Apnea in Adults with Down Syndrome. In: *J Clin Sleep Med* (5(4)), S. 317–323.

Trucco, Federica; Chatwin, Michelle; Semple, Thomas; Rosenthal, Mark; Bush, Andrew; Tan, Hui-Leng (2018): Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome. In: *Pediatric pulmonology* 53 (10), S. 1414–1421. DOI: 10.1002/ppul.24122.

Uong, Elizabeth C.; McDonough, Joseph M.; Tayag-Kier, Catherine E.; Zhao, Huaqing; Haselgrove, John; Mahboubi, Soroush et al. (2001): Magnetic Resonance Imaging of the Upper Airway in Children with Down Syndrome. In: *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 163, S. 731–736.

Visser, F. E.; Aldenkamp, A. P.; van Huffelen, A. C.; Kuilman, M.; Overweg, J.; van Wijk, J. (1997): Prospective study of the prevalence of Alzheimer-type dementia in institutionalized individuals with Down syndrome. In: *American journal of mental retardation : AJMR* 101 (4), S. 400–412.

Vollrath, M. (2004): Laryngomalazie. Definition, Diagnose und Therapie. In: *HNO* 52 (4), S. 336–343. DOI: 10.1007/s00106-004-1055-7.

Von Mutius; Gappa; Eber; Frey (Hg.) (2014): *Pädiatrische Pneumologie. Atemmotorik*. Berlin Heidelberg: Springer.

Waters, Karen A.; Castro, Chenda; Chawla, Jasneek (2020): The spectrum of obstructive sleep apnea in infants and children with Down Syndrome. In: *International journal of pediatric otorhinolaryngology* 129, S. 109763. DOI: 10.1016/j.ijporl.2019.109763.

Weijerman, Michel Emile; van Furth, A. Marceline; van der Mooren, Maurike D.; van Weissenbruch, Miriam M.; Rammeloo, Lukas; Broers, Chantal J. M.; Gemke, Reinoud J. B. J. (2010): Prevalence of congenital heart defects and persistent pulmonary hypertension of the neonate with Down syndrome. In: *European journal of pediatrics* 169 (10), S. 1195–1199. DOI: 10.1007/s00431-010-1200-0.

Weiß, Christel (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 10.12.2020.

Xu, Zhifei; Wu, Yunxiao; Tai, Jun; Feng, Guoshuang; Ge, Wentong; Zheng, Li et al. (2020): Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children. In: *Journal of otolaryngology - head & neck surgery = Le Journal d'oto-rhino-laryngologie et de chirurgie cervico-faciale* 49 (1), S. 11. DOI: 10.1186/s40463-020-0404-1.

7 Erklärung zum Eigenanteil

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

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

Die retrospektive Erhebung der Daten wurde nach Einarbeitung durch Privatdozentin Dr. med. M. Quante von mir eigenständig durchgeführt.

Die statistische Beratung erfolgte eigenständig durch mich nach Beratung durch Frau You-Shan Feng, Mitarbeiterin des Instituts für Biometrie, und durch die Anleitung von Frau Ines Mitterweger, Doktorandin der Neonatologie.

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

Tübingen, den 05.10.2022

Lea Fackler

Danksagung

An dieser Stelle möchte die Gelegenheit nutzen, mich herzlich bei den Menschen zu bedanken, die mich bei dieser Arbeit und darüber hinaus unterstützt haben.

Frau Privatdozentin Dr. med Mirja Quante danke ich für die fachliche Betreuung des Projektes und ihre Expertise durch die Arbeit im Kinderschlaflabor. 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 You-Shen Feng für die statistische Beratung.

Frau Ines Mitterweger für die geduldigen Antworten und Erklärungen auf viele Fragen rund um diese Arbeit.

Außerdem möchte ich mich für die mentale Unterstützung bei Erstellung dieser Arbeit und während meines Studiums bei meinen Freunden, meinem Freund und meiner Familie bedanken. Deren Unterstützung geht weit über die Studienzeit hinaus und verdient das größte Dankeschön überhaupt.