
**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und
Jugendmedizin Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
Ärztlicher Direktor:
Professor Dr. C. F. Poets**

**Referenzwerte für Polygraphien im
6. und 12. Lebensmonat**

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

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

**vorgelegt von
Sabine Haug
aus Reutlingen**

2011

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth
1. Berichterstatter: Professor Dr. C. F. Poets
2. Berichterstatter: Frau Professor Dr. I. Krägeloh-Mann

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
2	Patienten und Methoden	5
2.1	Studienpopulation	5
2.1.1	Beschreibung des Patientenkollektivs	5
2.1.2	Einschlusskriterien	5
2.1.3	Genehmigung durch die Ethikkommission	5
2.2	Geräte	5
2.3	Studiendesign	7
2.4	Studienablauf	7
2.5	Auswertung	8
2.5.1	Definition der Ereignisse	8
2.5.1.1	Zeiten	8
2.5.1.2	Apnoen	8
2.5.1.3	Hypopnoen	9
2.5.1.4	Flusslimitierung	10
2.5.1.5	Atmungsbezogener Weckreiz (RERA)	10
2.5.1.6	Sauerstoffentsättigung	10
2.5.1.7	Seufzer	10

2.5.1.8	Priorität der Ereignisse	11
2.5.2	Zielparameter	11
2.5.3	Schritte der Auswertung	12
2.6	Statistik	12
3	Ergebnisse	15
3.1	Studienpopulation	15
3.2	Polygraphien	16
3.3	Ereignisse	18
3.3.1	Zeiten	18
3.3.2	Apnoen und Hypopnoen	19
3.3.3	Seufzer	23
3.3.4	Hypoxämien	25
3.3.5	Vergleich der primären Zielparameter	26
3.3.6	Vergleich der sekundären Zielparameter	27
4	Diskussion	29
4.1	Physiologische Grundlagen	29
4.2	Schlafbezogene Atmungsstörungen	31
4.3	Ziel der Studie	33
4.4	Diskussion der Fehlerquellen	34
4.4.1	Rekrutierung und Studienpopulation	34
4.4.2	Methoden	34
4.4.3	Auswertung	35
4.5	Diskussion der Methodik	35
4.6	Diskussion der Ereignisse	39
4.7	Schlussfolgerung	43

5 Zusammenfassung	45
6 Danksagung	49
Literaturverzeichnis	51
7 Lebenslauf	59

Abkürzungsverzeichnis

ALTE	Apparent life threatening event
CPAP	Continuous positive airway pressure
EFFORT	Atemanstrengung
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
Max	Maximum
Min	Minimum
NAF	Nasaler Luftfluss
NB	Nasenbrille
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
PG	Polygraphie
SIDS	Plötzlicher Kindstod (Sudden infant death syndrome)
SpO _{2min}	pulsoximetrische Sauerstoffsättigung
SSW	Schwangerschaftswoche
Wdh.	Wiederholung
CAI	Index der zentralen Apnoen
OAI	Index der obstruktiven Apnoen
MAI	Index der gemischten Apnoen
MOAI	Index der gemischt-obstruktiven Apnoen
CHI	Index der zentralen Hypopnoen
OHI	Index der obstruktiven Hypopnoen
CAHI	Index der zentralen Apnoen und Hypopnoen zusammen
MOAHI	Index der gemischt-obstruktiven Apnoen und Hypopnoen zusammen
DI80	Index der Hypoxämien unter 80 Prozent
D80 s/h	Gesamtzeit der Hypoxämien unter 80 Prozent in Sekunden pro Stunde auswertbarer Messzeit
SFI	Index der Seufzer
SFCAI	Index der zentralen Apnoen nach Seufzer
FL	Index der Flußlimitierungen
RERA	Index der atmungsabhängigen Weckreize (Respiratory related arousals)

1. Einleitung

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind ein häufiges Phänomen in der erwachsenen Bevölkerung. In Deutschland leben etwa 2– 3 Millionen Betroffene, womit sich die schlafbezogenen Atmungsstörungen in ihrer Häufigkeit mit großen Volkskrankheiten wie Diabetes mellitus vergleichen lassen [1]. Auch die Folgen dieser Erkrankungen sind nicht minder schwerwiegend, so stellen sie als kardiovaskulärer Risikofaktor ein großes gesundheitsgefährdendes Problem dar.

Jedoch betrifft dieser Formenkreis an Erkrankungen nicht nur Erwachsene, sondern schlafbezogene Atmungsstörungen kommen bereits im Säuglings-, Kindes- und Jugendalter vor. Gedeihen Säuglinge schlecht oder fallen Schulkinder durch Konzentrationsstörungen und hyperaktives Verhalten auf, kann eine nächtliche Atmungsstörung hierfür ursächlich sein. Da sich diese Störungen bei Kindern bezüglich ihrer Ätiologie, Klinik und Therapie zum Teil erheblich von denen Erwachsener unterscheiden, können die Erkenntnisse der Erwachsenenmedizin nicht ohne weiteres auf Kinder übertragen werden.

Je nach Alter des Kindes stehen unterschiedliche Formen und Ursachen der Atmungsstörungen im Vordergrund. Während in den ersten Lebenswochen die sogenannten Säuglingsschlafapnoen eine Rolle spielen, kann es in den ersten Lebensmonaten zu sogenannten Apparent life threatening events (ALTE) kommen, die ein erhöhtes Risiko für den plötzlichen Kindstod darstellen. Bei Kindern im Kindergarten- und Vorschulalter wiederum gewinnt das obstruktive Schlafapnoesyndrom an Bedeutung, welches vor allem durch wiederholte obstruktive Ereignisse und Entzündungen gekennzeichnet ist und zum Beispiel durch vergrößerte Adenoide oder Tonsillen hervorgerufen werden kann. Die kurz- und langfristigen Folgen der unterschiedlichen Atmungsstörungen sind mitunter schwerwiegend und reichen von Gedeihstörungen, Infektanfälligkeit, retardierter mentaler

und feinmotorischer Entwicklung, Herzerkrankungen, Hyperaktivität, Aggressivität, Sprachstörungen, Konzentrationsschwäche und kognitiver Leistungsminde- rung bis hin zu sozialem Fehlverhalten [2].

Schlafbezogene Atmungsstörungen treten also in unterschiedlicher Schwere und in den verschiedensten Altersgruppen bei Kindern auf und können, wenn sie nicht adäquat diagnostiziert und therapiert werden, zu ernsthaften Folgen für die Betroffenen führen. Daher ist es wünschenswert, solche Störungen so früh wie möglich zu erkennen. Eine Gemeinsamkeit der verschiedenen Formen schlaf- bezogener Atmungsstörungen ist das wiederholte Auftreten obstruktiver Ereig- nisse, Enttächtigungen und Weckreaktionen. Diese können mittels polysomnogra- phischer Untersuchungen erkannt werden.

Hierfür, sowie um die Schwere und Therapiebedürftigkeit von Infektionen der Atemwege im Säuglingsalter abschätzen zu können und nicht zuletzt zur Über- wachung und Einstellung einer CPAP- oder Sauerstofftherapie, werden Referenz- werte für Säuglinge benötigt. Ein Problem in der Diagnostik und Therapie schlaf- bezogener Atmungsstörungen bei Kindern ist, dass es bisher für viele Parameter keine Normwerte gibt.

Die in speziellen Schlaflaboren durchgeführte Polysomnographie ist der Gold- standard in der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen, erfordert jedoch den Zugang zu einem Schlaflabor, sowie hohen technischen und personellen Aufwand. Hingegen bietet die ambulant durchgeführte Polygraphie für das Kind den Vorteil der gewohnten Umgebung, was die Schlafqualität enorm verbessert. Darüberhinaus ist die ambulante Polygraphie kostengünstiger [3] [4] [5].

Um polygraphische Aufzeichnungen bei Kindern richtig einordnen zu können, sind Referenzwerte von gesunden Kindern unerlässlich. Gerade in den ersten Lebensjahren verändert sich die Atemphysiologie noch erheblich und so sind Referenzwerte immer nur für ein kleines Zeitfenster verwendbar.

Bislang gibt es für das erste Lebensjahr nur Polygraphiereferenzwerte, bei denen die nasale Atmung mittels oraler Thermistoren erfasst wurde. Es konnte jedoch gezeigt werden, dass diese zwar von den Säuglingen besser toleriert werden, schlafbezogene Atmungsstörungen, vor allem obstruktive Apnoen, Hypopnoen und Flusslimitationen, aber durch nasale Staudruckmessung sensitiver detektiert werden [6] [7]. Durch nasale Staudruckmessung erfasste Referenzwerte für Ap- noen, Hypopnoen und Flusslimitation im Säuglingsalter gibt es bisher nicht.

Ziel der vorliegenden Studie war die Erhebung von Referenzwerten für Apnoen, Hypopnoen, Enttächtigungen, atmungsbezogene Weckreize und Limitationen des nasalen Luftflusses bei gesunden Säuglingen im ersten Lebensjahr mittels Po- lygraphie, unter Verwendung der nasalen Staudruckmessung. Während in einer

anderen Arbeit die Referenzwerte für den 1. und 3. Lebensmonat beschrieben wurden, hatte diese Arbeit die Erhebung von Referenzwerten für den 6. und 12. Lebensmonat zum Ziel. Mittels dieser Referenzwerte sollen schlafbezogene Atmungsstörungen bei Neugeborenen und Säuglingen besser erkannt, Befunde besser beurteilt und von Normvarianten abgrenzbar gemacht werden.

2. Patienten und Methoden

2.1 Studienpopulation

2.1.1 Beschreibung des Patientenkollektivs

In die Studie aufgenommen wurden 40 reife, gesunde Neugeborene, die im Jahr 2006 in der Universitätsfrauenklinik Tübingen geboren wurden.

2.1.2 Einschlusskriterien

- Schriftliches Einverständnis der Eltern
- Reifes Neugeborenes: Gestationsalter vollendete 37. bis vollendete 42. SSW
- Eutrophes Neugeborenes: Geburtsgewicht 10.- 90. Perzentile
- Keine Erkrankungen

2.1.3 Genehmigung durch die Ethikkommission

Die Studie wurde durch die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen genehmigt.

2.2 Geräte

Für die Messungen wurde der Polygraphie-Rekorder Embletta[©] PDS (Portable Diagnostic System), Flaga hf. Medical Devices, Reykjavik, Island, und für die Auswertung die zugehörige Software Somnologica[©] für Embletta verwendet.

Folgende Sensoren wurden für die Messungen verwendet:

Druckfühler (Embla; Broomfield, USA) Die Nasenatmung (NAF) wurde mittels einer Nasenbrille mit Druckfühler abgeleitet. Embletta PDS wandelt den Atemdruck in ein Spannungssignal um. Die Messung des nasalen Luftdrucks erlaubt eine direkte quantitative Messung der Nasenatmung.

Thorakale/Abdominale Atemanstrengung (Induktionsplethysmographie, Embla; Broomfield, USA) Die beiden Sensoren zur Erfassung der Atemanstrengung (EFFORT) wurden mit Gurten im Brust- bzw. Bauchbereich befestigt. Es handelt sich um Piezokristall-Fühler, die durch die Atembewegungen belastet werden. Durch die Dehnung erzeugt der Kristall ein Spannungssignal, welches in ein Atemanstrengungssignal umgewandelt wird. Durch Summierung der thorakalen und abdominalen Atemanstrengung errechnet Embletta ein weiteres Signal, das als Maß für den nasalen Fluss dienen kann (SUM).

Pulsoximeter (Xpod, Nonin Medical; USA) Embletta arbeitet mit einem Flex-Pulsoximeter, das in dieser Studie an der Großzehe des Kindes befestigt wurde. Die Messmethode des Flex-Pulsoximeters basiert auf zwei Lichtdioden, die auf beiden Seiten der Zehe angebracht werden. Diese empfangen bzw. geben Licht zweier Wellenlängen ab. Die Bestimmung des Verhältnisses der Lichtstärken nach Durchlaufen des Zehs erlaubt die Messung der Sauerstoffsättigung des Blutes.

Die Informationen des Oximeters können in folgende Signale umgewandelt werden:

- Sauerstoffsättigung: Die arterielle Hämoglobin-Sauerstoffsättigung wird in Prozent SpO₂ über eine festgelegte Anzahl von Herzschlägen angegeben.
- Pulsfrequenz
- Plethysmogramm: Das Plethysmogramm gibt Auskunft über den peripheren Blutstrom. Es kann zur Anzeige der Pulsfrequenz genutzt werden und gibt die Qualität des Oximetersignals an. Ein gleichmäßiges Signal zeigt an, dass das Oximeter zuverlässig misst.

Elektrokardiogramm (Embletta EKG Extension, Blue Sensor, Ambu; Ballerup, Denmark) Mittels einer Erweiterung, der Embletta EKG Extension, wurde ein Elektrokardiogramm abgeleitet. Hierzu wurden selbstklebende Elektroden verwendet und entsprechend der Einthoven-Ableitungen aufgeklebt.

2.3 Studiendesign

Es handelte sich um eine prospektive, longitudinale Observationsstudie an gesunden Säuglingen.

2.4 Studienablauf

Aufklärung und Einverständnis der Eltern Die Rekrutierung der Probanden erfolgte auf der Wöchnerinnenstation der Universitätsfrauenklinik Tübingen. Die Frauen wurden ab dem 2. Lebenstag des Kindes angesprochen und über die Studie informiert. Sie erhielten eine schriftliche Beschreibung der Studie und ein Formular für ihr schriftliches Einverständnis.

Stammdatenblatt Daraufhin wurde für jedes rekrutierte Kind ein Stammdatenblatt mit Namen, fortlaufender Kodierung und Angaben zu Geburtsdatum, Geburtsuhrzeit, Gestationsalter, Geschlecht, Geburtsgewicht, Geburtsmodus, APGAR, Nabelarterien-pH, sowie zum Gesundheitsstatus und zur eventuellen medikamentösen Behandlung erstellt.

Messtermine Für jedes Kind wurden 4 Messungen innerhalb des ersten Lebensjahres geplant:

- 1. Messung: 3.- 4. Lebenswoche
- 2. Messung: 10.- 12. Lebenswoche
- 3. Messung: 6. Lebensmonat
- 4. Messung: 12. Lebensmonat

Dieser Teil der Studie beschäftigt sich nur mit der 3. und 4. Messung.

Ablauf der Messungen Entsprechend der Schlafgewohnheiten der Kinder wurden die Familien an den Messterminen zwischen 17 und 23 Uhr zu Hause aufgesucht. Die Messanordnung, bestehend aus Nasenbrille, Brust- und Abdomengurt, Pulsoximeter und EKG, wurde dem Kind angelegt und am nächsten Morgen, nach 10-bis 12stündiger Messung von den Eltern abgenommen.

Auswertung Die Auswertung erfolgte mit der zur Embletta gehörenden Software Somnologica, nachdem die Messungen zuvor mit einem achtstelligen Code pseudonymisiert worden waren.

Stammdaten Entsprechend des Stammdatenblattes, das nach der Geburt erstellt wurde, wurden bei jeder Messung die Daten für Gewicht, Kopfumfang und Länge der im jeweiligen Zeitraum durchgeführten kinderärztlichen Vorsorgeuntersuchung notiert.

2.5 Auswertung

2.5.1 Definition der Ereignisse

Die in dieser Studie angewandten Definitionen der respiratorischen Ereignisse basieren auf den Definitionen von Poets et al., Moss et al., Montgomery et al. und Sardon Prado et al. überein [5] [8] [4] [9].

2.5.1.1 Zeiten

Auswertbare Aufzeichnungszeit Die auswertbare Aufzeichnungszeit setzte sich zusammen aus der Gesamtaufzeichnungszeit abzüglich der Zeiten mit fehlendem Signal und Zeiten mit Bewegungsartefakten. Die minimale Dauer auswertbarer Aufzeichnungen musste 4 Stunden betragen. Alle Ereignisse durften nur während der auswertbaren Aufzeichnungszeit und nicht während oder unmittelbar nach Bewegungen stattfinden.

Fehlendes Signal Phasen wurden aus der Analyse ausgeschlossen, wenn der NAF-Kanal, beide EFFORT-Kanäle oder der SpO₂-Kanal mehr als 5 Minuten lang kein Signal beinhalteten.

Bewegungsartefakte Dazu zählten hohe, spitze, nichtsinusoidale Ausschläge an NAF- oder EFFORT-Kanälen sowie spiegelbildliche Schwankungen der Baseline, die mehr als 1 Minute andauerten. Bewegungsartefakte wurden voneinander getrennt, wenn dazwischen artefaktfreie Atemsignale von mehr als 1 Minute Dauer ausgewertet waren.

2.5.1.2 Apnoen

Allgemeine Definition Eine Apnoe wurde definiert als Absinken der NAF-Amplitude < 20% Prozent des Ausgangswertes (Referenz: Amplitude der davor liegenden 2 normalen Atemzüge). Die Apnoe musste über mindestens zwei normale Atemzüge andauern (Referenz: Dauer der davor liegenden 2 normalen Atemzüge). Ein SpO₂-Abfall war hierbei nicht obligat.

Verschiedene Apnoen wurden getrennt, wenn dazwischen mindestens 2 normale Atemzüge lagen und wurden von der Spitze (Peak) der letzten Inspiration, bis zur Spitze der nächsten Inspiration gemessen.

Zentrale Apnoe Eine zentrale Apnoe lag vor, wenn die allgemeine Definition galt und währenddessen keine abdominale und/oder thorakale Atembewegung stattfand.

Obstruktive Apnoe Eine obstruktive Apnoe lag vor, wenn während der Apnoe (s. allgemeine Definition) mindestens 2 frustrane abdominale oder thorakale Atembewegungen stattfanden und eine thorako-abdominale Phasenverschiebung zustande kam.

Gemischte Apnoe Galt die allgemeine Apnoe-Definition und lagen sowohl eine zentrale Apnoe (mind. 2 Atemzüge Dauer) als auch eine obstruktive Apnoe (mind. 2 Atemzüge Dauer) in beliebiger Reihenfolge (CA vor OA oder umgekehrt) vor, so war die Definition einer gemischten Apnoe erfüllt.

Apnoe nach Seufzer Eine Apnoe nach Seufzer lag vor, wenn eine Apnoe nach der allgemeinen Definition unmittelbar (= durch weniger als 2 Atemzüge von Seufzer getrennt) nach einem Seufzer stattfand.

Apnoe und Entsättigung Eine Verbindung zwischen Apnoe und Entsättigung bestand, wenn die Entsättigung innerhalb von 20 Sekunden nach Beginn der Apnoe auftrat.

2.5.1.3 Hypopnoen

Allgemeine Definiton Eine Hypopnoe lag vor, wenn die NAF-Amplitude 20-50% des Ausgangswertes betrug (Referenz: Amplitude der 2 davor liegenden Atemzüge), das SpO₂-Signal vorhanden war und innerhalb von 10 Sekunden ab Beginn der Hypopnoe eine Entsättigung $\geq 4\%$ auftrat (D4).

Hierbei sollte die Pulswelle in den 5 Sekunden vor Beginn der D4 ungestört und die SpO₂-Qualität sollte als Maß für die Validität mindestens 6 sein. Die Hypopnoe sollte mindestens 2 Atemzüge und maximal 60 Sekunden andauern.

Bei Ausfall/Nichtbeurteilbarkeit des NAF galten die Definitionen für den SUM-Kanal. Verschiedene Hypopnoen wurden durch mindestens 2 normale Atemzüge getrennt und dauerten vom Peak der letzten Inspiration, bis zum Peak der nächsten Inspiration an.

Zentrale Hypopnoe Eine zentrale Hypopnoe lag vor, wenn die allgemeine Hypopnoe-Definition galt und eine phasensynchrone thorakale und abdominale Atmung nachgewiesen werden konnte.

Obstruktive Hypopnoe Eine obstruktive Hypopnoe lag vor, wenn die allgemeine Hypopnoe-Definition galt und eine thorako-abdominale Phasenverschiebung stattfand.

2.5.1.4 Flusslimitierung

Eine Flusslimitierung bestand aus einer zunehmenden Abflachung des NAF-Flussprofils mit einer Reduktion der NAF-Amplitude und einer abrupten Rückkehr zu einem normalen höheramplitudigen sinusoidalen NAF-Flussprofil.

Die Definition für obstruktive Hypopnoe durfte nicht erfüllt sein.

Die Flusslimitierung musste mindestens 2 Atemzüge und maximal 60 Sekunden lang sein. Sie dauerte vom Peak der letzten normalen Inspiration bis zum Peak der nächsten normalen Inspiration an. Ereignisse wurden durch mind. 2 Atemzüge mit normalem NAF-Flussprofil getrennt.

2.5.1.5 Atmungsbezogener Weckreiz (RERA)

Ein atmungsbezogener Weckreiz bestand aus einem konstant limitierten NAF-Flussprofil und einer darauf folgenden abrupten Rückkehr zu einem normalen höheramplitudigen sinusoidalen NAF-Flussprofil für mindestens 2 Atemzüge.

Die Definition für Flusslimitierung durfte nicht erfüllt sein.

Der atmungsbezogene Weckreiz dauerte vom Peak der vorletzten flusslimitierten Inspiration bis zum Peak der zweiten normalen Inspiration und durfte maximal 4 Atemzüge lang sein. Ereignisse wurden durch mindestens 60 Sekunden voneinander getrennt, sonst war die Definition für Flusslimitierung erfüllt.

2.5.1.6 Sauerstoffentsättigung

Eine Sauerstoffentsättigung D80 lag vor, wenn die Sauerstoffsättigung unter 80 Prozent fiel, die SpO₂-Qualität in den 10 Sekunden vor der Entsättigung gleich 6, ihr Verlauf wannenartig (physiologisch) und die Pulswellenaufzeichnung in den 5 Sekunden vor der Entsättigung ungestört war.

2.5.1.7 Seufzer

Ein Seufzer lag vor, wenn die Inspiration im NAF-Kanal einen typisch bisphasischen Verlauf mit doppelter Amplitude im Sinne von breath on the top of a breath hatte (Referenz: Amplitude der davor liegenden 2 normalen Atemzüge). Ein Seufzer durfte nicht während oder unmittelbar (= 2 Atemzüge) nach Bewegungen auftreten.

2.5.1.8 Priorität der Ereignisse

- Apnoe > Hypopnoe
- Obstruktive Hypopnoe > Flusslimitierung
- Flusslimitierung > RERA

2.5.2 Zielparameter

Um die Relevanz oben definierter Ereignisse darstellen und sie miteinander vergleichen zu können, wurden primäre und sekundäre Zielparameter festgelegt. Für alle Parameter wurden sogenannte Indices ermittelt, also die Anzahl von Ereignissen pro Stunde auswertbarer Messzeit. Für die sekundären Zielparameter wurden außerdem die maximale und mittlere Dauer der Ereignisse bestimmt. Zur Aufarbeitung der Stammdaten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung, für die Ergebnisse der Polygraphien das Minimum und Maximum, der Median und die 5. bzw. 95. Percentile ermittelt.

Primäre Zielparameter

- Index der zentralen Apnoen (CAI)
- Index der gemischt-obstruktiven Apnoen (MOAI)
- Index der zentralen Apnoen und Hypopnoen zusammen (CAHI)
- Index der gemischt-obstruktiven Apnoen und Hypopnoen zusammen (MOAHI)

Sekundäre Zielparameter

- Maximale und mittlere Dauer der zentralen, obstruktiven und gemischten Apnoen
- Index der obstruktiven und gemischten Apnoen (OAI) bzw. (MAI)
- Maximale und mittlere Dauer der zentralen und obstruktiven Hypopnoen
- Index der zentralen und obstruktiven Hypopnoen (CHI) bzw. (OHI)
- Index der Hypoxämien unter 80 Prozent (DI80)
- Gesamtzeit der Hypoxämien unter 80 Prozent in Sekunden pro Stunde auswertbarer Messzeit (D80 s/h)

- Minimale Sauerstoffsättigung (O₂min in Prozent)
- Index der Seufzer (SFI)
- Index der Flusslimitierungen (FL)
- Index der atmungsabhängigen Weckreize (Respiratory related arousals, RERA)
- Index der obstruktiven und gemischten Apnoen, der obstruktiven Hypopnoen, der Flusslimitationen und der atmungsbezogenen Weckreize (ORDI)

2.5.3 Schritte der Auswertung

Ermittlung der auswertbaren Aufzeichnungszeit Um die auswertbare Aufzeichnungszeit zu ermitteln, wurden zunächst entsprechend der obengenannten Definitionen Zeiten mit fehlendem Signal ausgeschlossen. Dann wurden Bewegungsartefakte anhand der definitionsgemäßen Auffälligkeiten der NAF- oder EFFORT-Kanäle und anhand nicht-sinusoidaler Verläufe der Pulswelle markiert und ebenfalls von der auswertbaren Aufzeichnungszeit abgezogen. Zeiten, in denen das Signal ungestört war und keine Auffälligkeiten in den NAF- und EFFORT-Kanälen und der Pulswelle zu erkennen waren, wurden als Zeiten gewertet, in denen das Kind schlief.

Respiratorische Ereignisse Im nächsten Schritt wurden Apnoen und Seufzer innerhalb der auswertbaren Aufzeichnungszeit markiert. Darauf folgend mit abnehmender Priorität Hypopnoen, Flusslimitierungen und atmungsbezogene Weckreize. Zuletzt wurde die Sauerstoffsättigung auf Entsättigungen < 80% SpO₂ untersucht.

2.6 Statistik

Für die Verwaltung der Daten, die deskriptive Statistik und die Erstellung der Liniendiagramme wurde die Software Microsoft Office Excel 2003 (Microsoft Office Professional Edition 2003, Version 11.0; Microsoft Corporation) verwendet. Die Erstellung der Boxplots sowie der Signifikanztests erfolgte mittels der Software SPSS (Statistical Package for the Social Science, release 15.0 for Windows; SPSS; Chicago, IL). Zur Aufarbeitung der Stammdaten wurden der Mittelwert und die Standardabweichung, für die Ergebnisse der Polygraphien das Minimum und Maximum, der Median und die 5. bzw. 95. Percentile ermittelt. Die Ergebnisse wurden auf Normalverteilung hin untersucht. Um Veränderungen der Normwerte

im Laufe der Entwicklung der Kinder feststellen zu können, wurden ausgewählte Parameter der Polygraphie 3 und 4 miteinander verglichen. Hierfür wurden die Differenzen dieser Werte und daraus wiederum der Median der Differenzen errechnet. Für den statistischen Vergleich dieser Mediane wurde der Wilcoxon-Rangsummentest angewendet und die Relevanz dieses Vergleichs wurde durch die Angabe des sogenannten p-Werts aufgezeigt, wobei ein Signifikanzniveau von 5 Prozent festgelegt wurde.

3. Ergebnisse

3.1 Studienpopulation

Von den 275 befragten Wöchnerinnen der Universitätsfrauenklinik Tübingen erteilten 40 ihr Einverständnis zur Teilnahme an der Studie. Unter den Probanden befanden sich 17 weibliche und 23 männliche Säuglinge, wobei 34 Kinder vaginal und 6 per Sectio caesaria entbunden worden waren. Die folgende Tabelle zeigt die Stammdaten der Säuglinge bei Geburt.

Stammdaten			
Parameter	Statistische Kenngrößen		Physikalische Einheit
	Mittelwert	SD	
Gestationsalter	277	8	d
Länge	51,2	1,9	cm
Gewicht	3436	369,7	g
Kopfumfang	34,9	1,1	cm
Nabelschnur-pH	7,3	0,1	

Tabelle 3.1: Stammdaten der Säuglinge bei Geburt

3.2 Polygraphien

Die Säuglinge wurden für Polygraphie 3 im 6. Lebensmonat und für Polygraphie 4 im 12. Lebensmonat untersucht. Im Zeitraum vom 06.11.2006 bis 05.11.2007 wurden insgesamt 76 Messungen durchgeführt, hiervon 40 Messungen für die Polygraphie 3 und 36 Messungen für die Polygraphie 4. Es ergaben sich 43 auswertbare Aufzeichnungen. 27 Auswertungen konnten für die Polygraphie 3 und 16 Auswertungen für die Polygraphie 4 erstellt werden. Unter den Probanden, die an den auswertbaren Aufzeichnungen teilgenommen hatten, befanden sich in Polygraphie 3 10 weibliche und 17 männliche Säuglinge und in Polygraphie 4 sowohl 8 weibliche, als auch 8 männliche Probanden.

Tabelle 3.2 zeigt die Ursachen für misslungene und nicht wiederholte Messungen. 4 Kinder standen nach Polygraphie 3 für Polygraphie 4 nicht mehr zur Verfügung, da entweder die Familie in eine nicht mehr erreichbare Distanz verzogen war, die Familien telefonisch nicht erreichbar waren oder in einem Fall die 4. Messung nicht erwünscht war. Die Gründe für das Misslingen der Messungen unterscheiden sich in Polygraphie 3 und 4. Die häufigste Ursache für eine nicht-auswertbare Messung in Polygraphie 3 war der Verlust der Pulsoximeterelektrode im Laufe der Messung. Trotz sehr ausführlicher Fixation des Messfühlers, löste sich der Kontakt häufig, was jedoch erst bei der Kontrolle der Messung mittels der Somnologica-Software auffiel. Im 12. Lebensmonat (Polygraphie 4) war die Intoleranz der Nasenbrille das häufigste Problem, was bei 4 Kindern sogar zum frühzeitigen Abbruch der Messung durch die Eltern führte. Bei allen nicht-auswertbaren Messungen wurden die Eltern telefonisch benachrichtigt und um eine Wiederholung der Messung gebeten. Die Bereitschaft der Eltern die 4. Polygraphie erneut durchführen zu lassen, war deutlich geringer als bei Polygraphie 3, vor allem, wenn die Kinder bereits die 3. Messung sehr schlecht toleriert hatten.

Erfolg der Polygraphien			
		PG3	PG4
Erfolgte Messungen		40	36
	Ursachen keine PG4	Familie verzogen	1
		Familie nicht erreichbar	2
		Messung nicht erwünscht	1
auswertbar		27	16
misslungen		13	20
Ursachen	NB zu lange außerhalb Nase	3	9
	Kind toleriert NB nicht (Abbruch)	0	4
	Sauerstoffsättigung fehlt	7	4
	Technischer Fehler Messgerät	1	3
	Kind hat Koliken	1	
	Kind zahnt	1	
		PG3	PG4
Wiederholte Messungen		6	4
auswertbar		5	3
misslungen		1	1
Ursachen	Sauerstoff-sättigung fehlt	1	0
	Kind toleriert NB nicht (Abbruch)	0	1
		PG3	PG4
Keine Wiederholung		7	16
Ursachen	Intoleranz d. Kindes	0	4
	Wdh. nicht erwünscht	5	12
	Familie nicht erreichbar	2	

Tabelle 3.2: Anzahl der erfolgten, misslungenen und wiederholten Messungen mit Ursachen für Misslingen und Nicht-Wiederholung; angegeben für PG3 und (PG4); NB = Nasenbrille

3.3 Ereignisse

Im folgenden werden die Normwerte für die im Kapitel *Patienten und Methoden* beschriebenen primären und sekundären Zielparameter kurz erläutert sowie tabellarisch und graphisch dargestellt.

In Polygraphie 3 ergab sich ein medianer CAI von 10,0 und die 95. Percentile lag bei 23,3. Der Median und die 95. Percentile der maximalen Dauer einer zentralen Apnoe lagen bei 10,5s bzw. 15,6s. Der mediane OAI lag bei 0 und die 95. Percentile bei 0,2. Der Median für CHI und OHI lag bei 0 und die 95. Percentile bei 0,1. Der SFI betrug in Polygraphie 3 im Median 4,2 und die 95. Percentile 7,9. Die maximale Dauer der zentralen Apnoen, die unmittelbar auf einen Seufzer folgten, lag bei 11,7s, und die 95. Percentile 14,7s. Der DI80 betrug 0, der Median und die 95. Percentile der minimalen SpO2 lagen bei 88% bzw. 79%. Flusslimitationen und RERAs kamen nur in Einzelfällen vor.

In Polygraphie 4 betrug der mediane CAI 6,6 und die 95. Percentile 16,4. Der Median und die 95. Percentile der maximalen Dauer einer zentralen Apnoe lag bei 12,3 bzw. 16,7. Der Median für OAI lag wie in Polygraphie 3 bei 0 und die 95. Percentile bei 0,2. Die medianen CHI und OHI lagen ebenfalls bei 0, ebenso die 95. Percentile. In Polygraphie 4 betrug der SFI im Median 3,4, die 95. Percentile lag bei 6,1. Die maximale Dauer der zentralen Apnoen, die unmittelbar auf einen Seufzer folgten, lag im Median bei 12,4s und die 95. Percentile betrug 13,8s. Der Median des DI80 lag bei 0, der Median und die 95. Percentile der minimalen SpO2 betrug 89% bzw. 84%. Flusslimitationen und RERAs kamen ebenfalls nur in Einzelfällen vor.

3.3.1 Zeiten

Zeiten						
	PG3			PG4		
Zeiten	Min.-Max.	Mittelw.	SD	Min.-Max.	Mittelw.	SD
gesamt	5,6 - 12,1	9,8	1,6	7,0 - 9,7	8,8	0,8
Artefakt	0,2 - 3,7	1,2	0,8	0,02- 2,6	0,8	0,6
auswertbar	4,3 - 11,0	8,6	1,6	5,9 - 9,3	8,0	1,0

Tabelle 3.3: Zeiten, angegeben in Stunden

3.3.2 Apnoen und Hypopnoen

In Tabelle 3.4- 3.6 und Grafik 3.1- 3.6 sind die Ergebnisse für die Indices und die mittlere und maximale Dauer von Apnoen und Hypopnoen tabellarisch und graphisch dargestellt.

Index der Apnoen						
	PG3			PG4		
Index	Min.-Max.	Median	95.Percentile	Min.-Max.	Median	95.Percentile
CAI	3,0 - 31,9	10,0	23,3	2,8 - 30,1	6,6	16,4
OAI	0 - 0,5	0	0,2	0 - 0,2	0	0,2
MAI	0 - 0,1	0	0	0 - 0,1	0	0
MOAI	0 - 0,5	0	0,2	0 - 0,4	0	0,2

Tabelle 3.4: Index der zentralen (CAI), obstruktiven (OAI) und gemischten Apnoen (MAI) und der gemischt-obstruktiven Apnoen zusammen (MOAI); angegeben als Minimum-Maximum (Min.-Max.), Median und 95. Perzentile für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

Index der Apnoen und Hypopnoen						
	PG3			PG4		
Index	Min.-Max.	Median	95.Percentile	Min.-Max.	Median	95.Percentile
CHI	0 - 0,3	0	0,1	0	0	0
OHI	0 - 0,2	0	0,1	0	0	0
CAHI	3,0 - 31,9	10,0	23,4	2,8 - 30,1	6,6	16,4
MOAHI	0 - 0,5	0	0,3	0 - 0,4	0	0,2

Tabelle 3.5: Index der zentralen (CHI) und obstruktiven Hypopnoen (OHI), der zentralen Apnoen und Hypopnoen zusammen (CAHI) sowie der gemischt-obstruktiven Apnoen und Hypopnoen zusammen (MOAHI); angegeben als Minimum-Maximum (Min.-Max.), Median und 95. Perzentile für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

Dauer der Apnoen und Hypopnoen						
Ereignis	PG3			PG4		
	Min.-Max.	Median	95.Percentile	Min.-Max.	Median	95.Percentile
CA _{max}	7,3 - 16,2	10,5	15,6	7,6 - 20,5	12,3	16,7
CA _{mitt}	4,1 - 6,4	5,6		4,4 - 8,2	6,4	
OA _{max}	3,7 - 18,5	7,6	16,0	6,8 - 11,3	8,1	11,0
OA _{mitt}	3,7 - 11,7	6,8		6,6 - 11,3	8,1	
MA _{max}	10,4	10,4	10,4	12,3	12,3	12,3
MA _{mitt}	10,4	10,4		12,3	12,3	
CH _{max}	4,9 - 10,7	6,9	9,9			
CH _{mitt}	4,9 - 8,7	6,9				
OH _{max}	5,7 - 10,8	8,3	10,6			
OH _{mitt}	5,7 - 10,4	8,1				

Tabelle 3.6: Maximale (max) und mittlere (mitt) Dauer der zentralen (CA), obstruktiven (OA) und gemischten Apnoen (MA) und der zentralen (CH) und obstruktiven Hypopnoen (OH) in Sekunden; angegeben als Minimum-Maximum (Min.-Max.), Median und 95. Perzentile für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

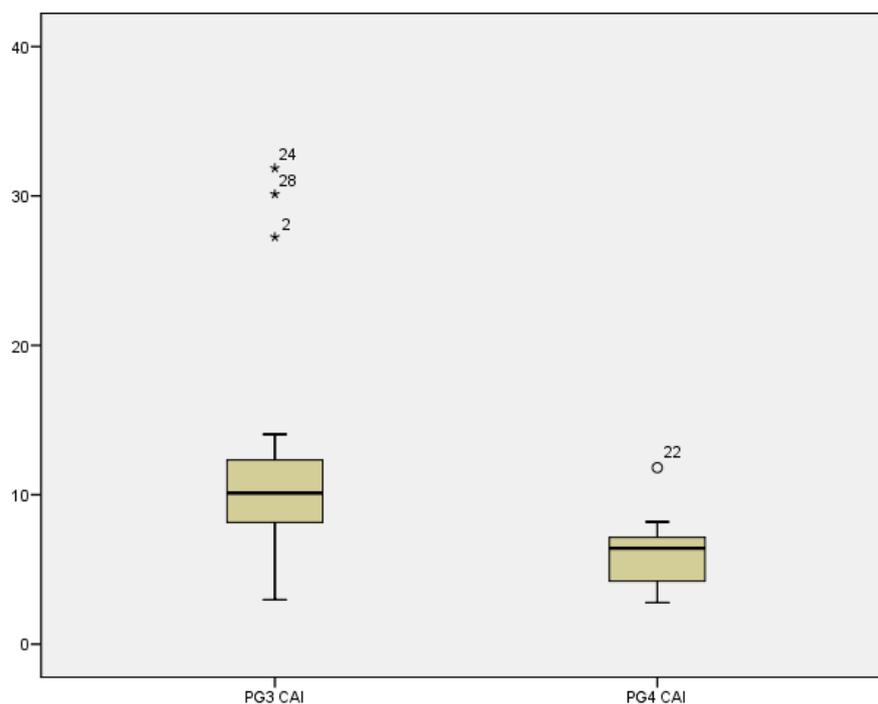


Abbildung 3.1: CAI

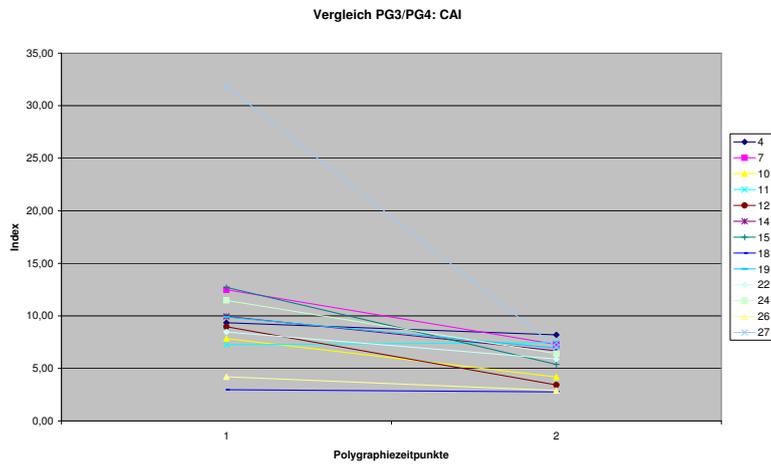


Abbildung 3.2: CAI

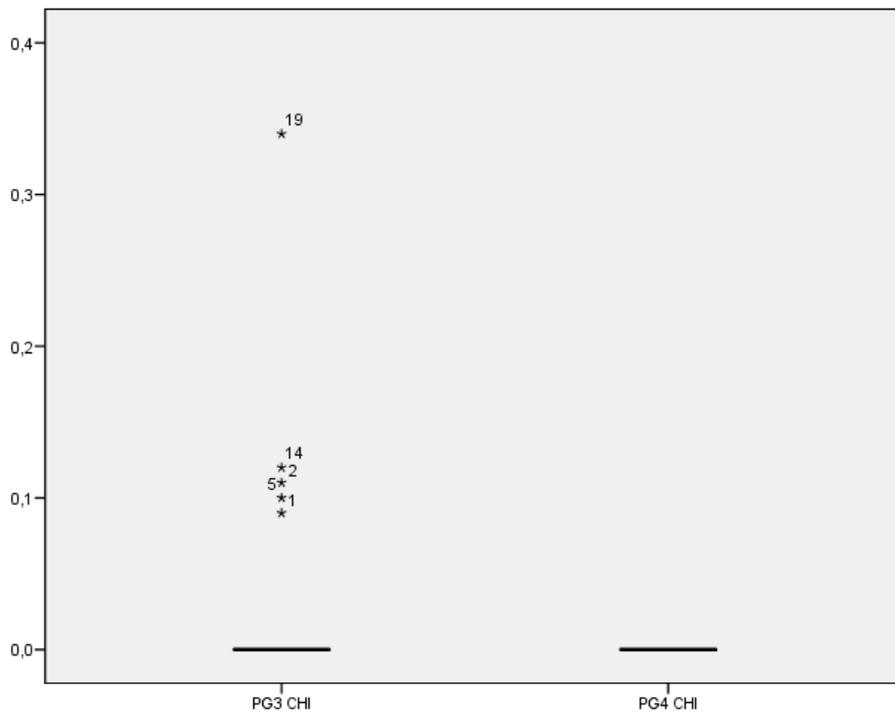


Abbildung 3.3: CHI

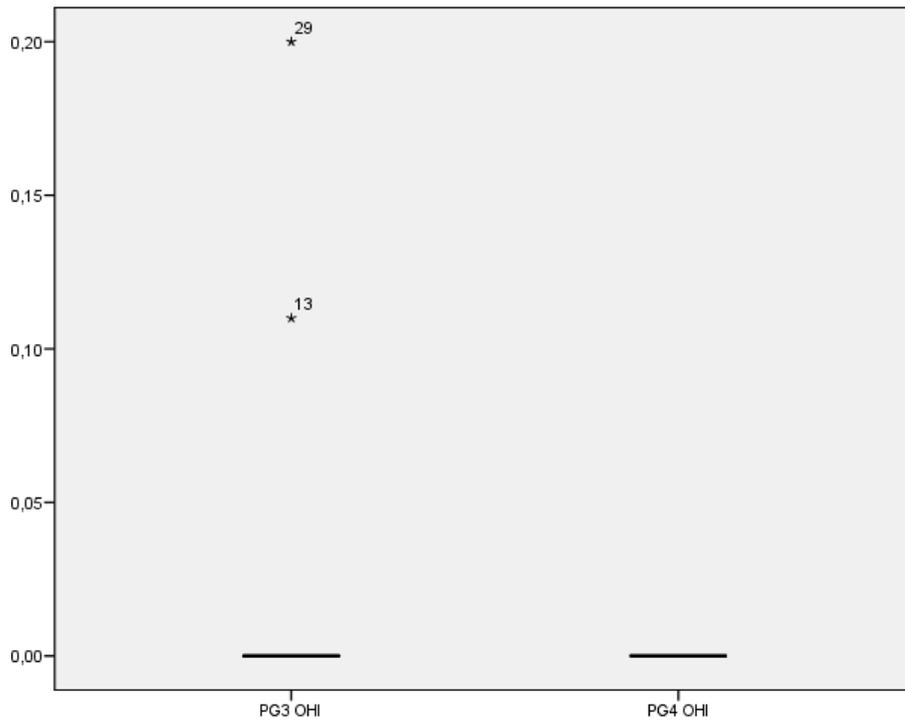


Abbildung 3.4: OHI

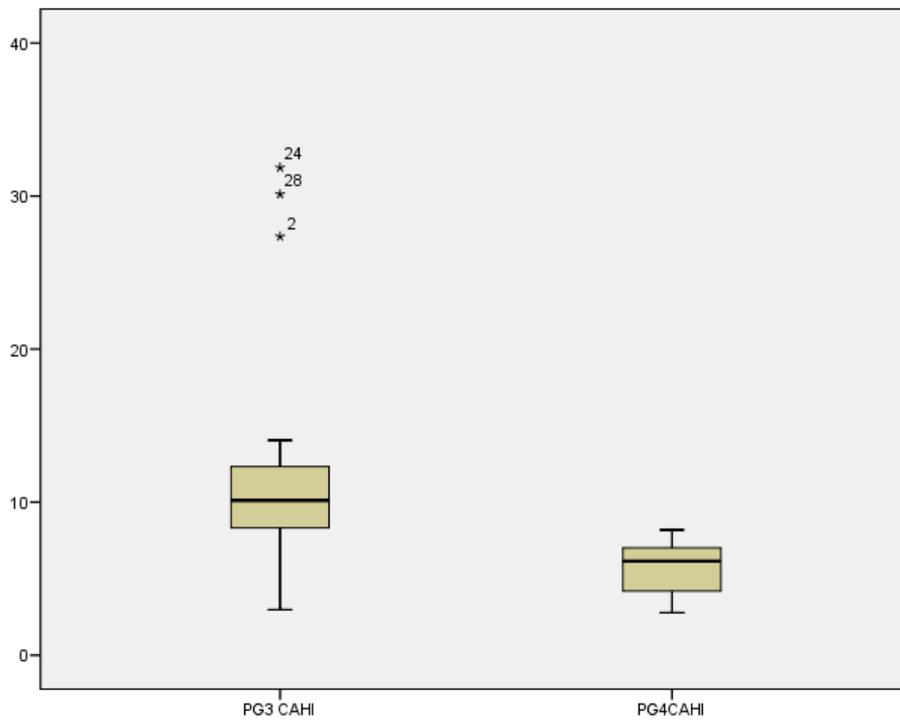


Abbildung 3.5: CAHI

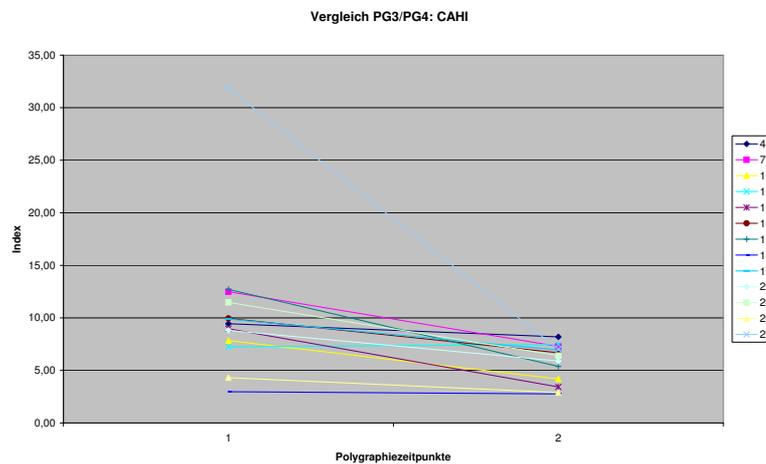


Abbildung 3.6: CAHI

3.3.3 Seufzer

Die Ergebnisse der Indices der Seufzer und der zentralen Apnoen nach Seufzer, sowie deren maximale und mittlere Dauer sind in den Tabellen 3.7- 3.8 und in Grafik 3.7 wiedergegeben. Gemischt-obstruktive Apnoen nach Seufzer kamen in den Polygraphien 3 und 4 nicht vor und werden daher nicht aufgelistet.

Index der Seufzer						
	PG3			PG4		
Index	Min.-Max.	Median	95.Percentile	Min.-Max.	Median	95.Percentile
SFI	2,2 - 9,4	4,2	7,9	0,9 - 6,4	3,4	6,1
SFCAI	0 - 5,9	1,2	4,2	0 - 4,0	1,1	3,1

Tabelle 3.7: Index der Seufzer (SFI) und der zentralen Apnoen nach Seufzer (SFCAI); angegeben als Minimum-Maximum (Min.-Max.), Median und 95. Perzentile für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

Dauer der zentralen Apnoen nach Seufzer						
	PG3			PG4		
Ereignis	Min.-Max.	Median	95.Percentile	Min.-Max.	Median	95.Percentile
SFCA_{max}	6,7 - 16,5	11,7	14,7	9,5 - 13,8	12,4	13,8
SFCA_{mitt}	4,3 - 10,4	8,3		6,8 - 11,8	8,6	

Tabelle 3.8: Maximale (max) und mittlere (mitt) Dauer der zentralen Apnoen (SFCA) nach Seufzer in Sekunden; angegeben als Minimum-Maximum (Min.-Max.), Median und 95. Perzentile für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

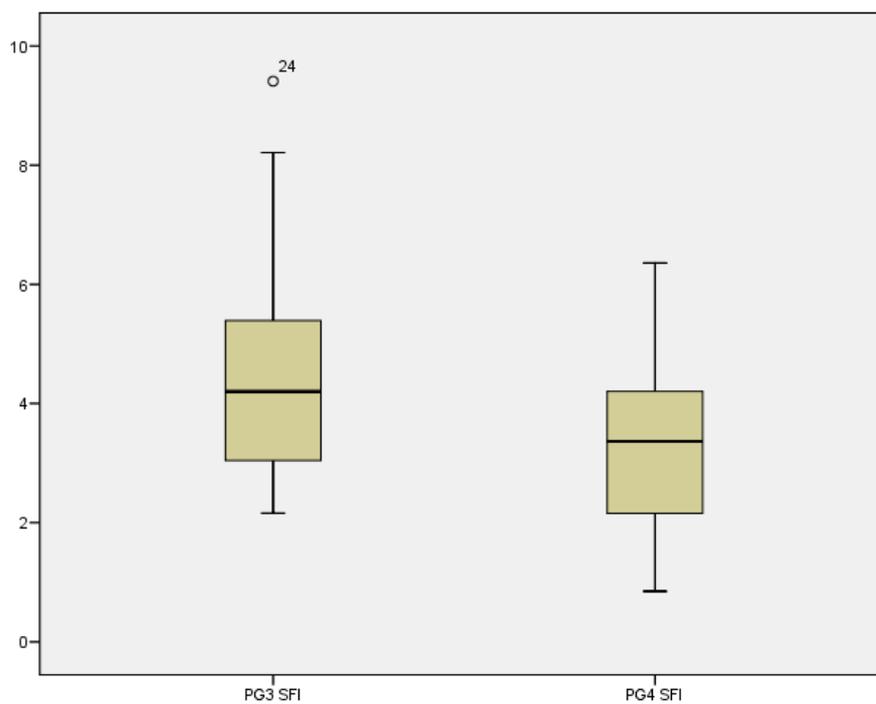


Abbildung 3.7: SFI

3.3.4 Hypoxämien

In Tabelle 3.9 und Grafik 3.8 sind die Anzahl und Dauer der Hypoxämien sowie die minimale Sauerstoffsättigung graphisch und tabellarisch aufgeführt.

Index und Dauer der Hypoxämien, minimale Sauerstoffsättigung						
Ereignis	PG3			PG4		
	Min.-Max.	Median	95.Percentile	Min.-Max.	Median	95.Percentile
DI80	0 - 0,3	0	0,1	0	0	0
D80 in s/h	0 - 1,2	0	0,7	0	0	0
O ₂ min	75 - 91	88	79	83 - 91	89	84

Tabelle 3.9: Anzahl der Hypoxämien unter 80 Prozent pro Stunde auswertbarer Messzeit (DI80), Dauer der Hypoxämien pro auswertbare Stunde in Sekunden (D80 [s/h]) und minimale Sauerstoffsättigung; angegeben als Minimum-Maximum (Min.- Max.), Median und 95. Perzentile für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

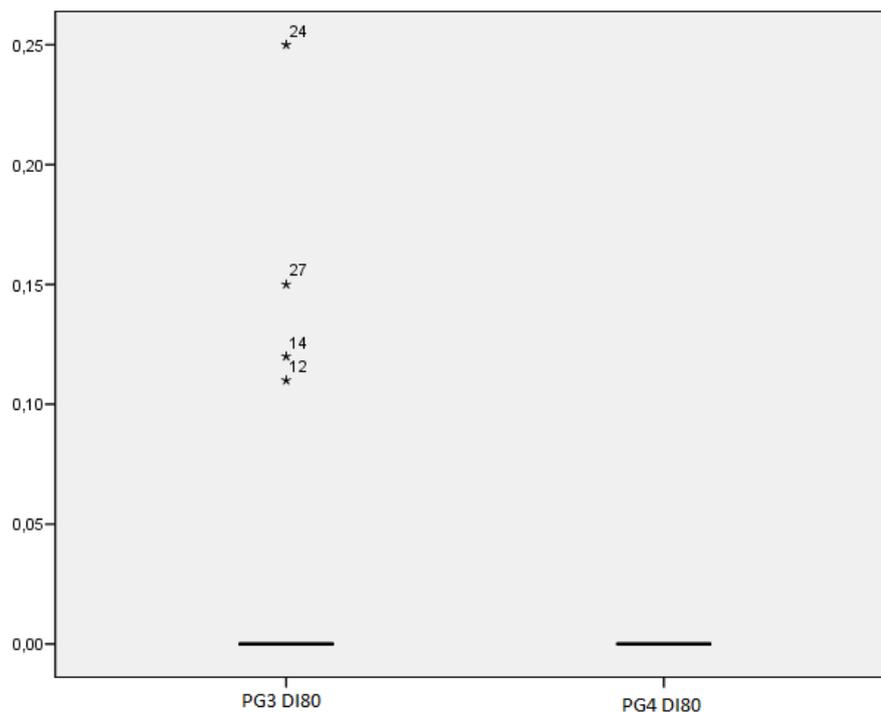


Abbildung 3.8: DI80

3.3.5 Vergleich der primären Zielparameter

In der vorliegenden Studie wurden die Indices der zentralen Apnoen (CAI), der gemischt-obstruktiven Apnoen (MOAI), der zentralen Apnoen und Hypopnoen zusammen (CAHI) und der gemischt-obstruktiven Apnoen und Hypopnoen zusammen (MOAHI) als primäre Zielparameter festgelegt und in den vorangegangenen Abschnitten wurden die Normwerte hierfür aufgeführt. Nun sollen die primären Zielparameter der 3. und 4. Polygraphie tabellarisch miteinander verglichen werden (Tabellen 3.10- 3.11), um Veränderungen der Normwerte im Laufe der Entwicklung der Kinder feststellen zu können. Die statistische Relevanz dieses Vergleichs wird durch die Angabe des sogenannten p-Werts aufgezeigt. Es zeigt sich eine signifikante Reduktion der Indices bezüglich zentraler Apnoen und Hypopnoen bei der 4. Polygraphie im Vergleich zu Polygraphie 3, die gemischt-obstruktiven Ereignisse waren bereits in Polygraphie 3 zu vernachlässigen.

Vergleich PG3/PG4: Primäre Zielparameter				
Index	PG3 Median	PG4 Median	Median Diff.	p-Wert
CAI	10,0	6,6	3,3	0,002
MOAI	0	0	0	0,893
CAHI	10,0	6,6	3,3	0,004
MOAHI	0	0	0	0,893

Tabelle 3.10: Mediane der Indices für zentrale Apnoen (CAI), gemischt-obstruktive Apnoen (MOAI), zentrale Apnoen und Hypopnoen zusammen (CAHI) und gemischt-obstruktive Apnoen und Hypopnoen zusammen (MOAHI), Mediane der Differenzen und p-Wert; angegeben für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

3.3.6 Vergleich der sekundären Zielparameter

In den Tabellen 3.11- 3.13 sollen nun sekundäre Zielparameter bezüglich ihrer Normwerte in Polygraphie 3 und 4 miteinander verglichen werden.

Vergleich PG3/PG4: Dauer Apnoen u. Hypopnoen			
Ereignis	PG3	PG4	Median d. Diff.
CA_{max}	10,5	12,3	- 1,0
OA_{max}	7,6	8,1	0
MA_{max}	10,4	12,3	0
CH_{max}	6,9	-	-
OH_{max}	8,3	-	-

Tabelle 3.11: Maximale (max) Dauer der zentralen (CA), obstruktiven (OA) und gemischten Apnoen (MA) und der zentralen (CH) und obstruktiven Hypopnoen (OH) in Sekunden; angegeben als Median und Median der Differenzen für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

Vergleich PG3/PG4: Anzahl, Dauer Hypoxämien, O₂min			
Ereignis	PG3	PG4	Median d. Diff.
DI80	0	0	0
D80 in s/h	0	0	0
O₂min	88	89	0

Tabelle 3.12: Anzahl der Hypoxämien unter 80 Prozent pro Stunde auswertbarer Messzeit (DI80), Dauer der Hypoxämien pro auswertbare Stunde in Sekunden (D80 [s/h]) und minimale Sauerstoffsättigung ; angegeben als Median und Median der Differenzen für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

Vergleich PG3/PG4: Anzahl Seufzer			
Index	PG3	PG4	Median d. Diff.
SFI	4,2	3,4	1,6
SFCAI	1,2	1,1	0,3

Tabelle 3.13: Anzahl der Seufzer (SFI) und der zentralen Apnoen nach Seufzer (SFCAI) pro Stunde auswertbarer Messzeit; angegeben als Median und Median der Differenzen für Polygraphie 3 (PG3) und Polygraphie 4 (PG4)

4. Diskussion

4.1 Physiologische Grundlagen

Entwicklung von Schlaf und Atmung Beim Säugling wird die Atmung, mehr noch als beim Erwachsenen, von den Schlafstadien beeinflusst [10] [11]. Schon vor der Geburt lassen sich Veränderungen der Atemtätigkeit ableiten, die an den REM-Schlaf oder Wachzustand gekoppelt sind. Die intrauterinen Atembewegungen dienen der Vorbereitung des Lungenvolumens auf die Umstellungen bei der Geburt. Im Gegensatz zum Erwachsenen reagiert der Fetus auf Hypoxie mit Atemstillstand, Bradykardie, Drosselung des Stoffwechsels, Senkung der Körpertemperatur und Einschränkung der Bewegungen. Damit soll der Sauerstoffverbrauch minimal gehalten werden. Hyperkapnie führt auch beim Fetus zu vermehrter Atemtätigkeit, jedoch liegt die Schwelle für die Durchbrechung einer hyperkapnischen Phase noch sehr hoch. Mit der Geburt und dem Einsetzen der Lungenventilation nimmt die zentrale CO₂-Empfindlichkeit zu und es stellen sich nach kurzer Hypoxie und Hyperkapnie mit der Oxigenierung rasch normokapnische CO₂-Werte ein. Im Laufe des ersten Lebensjahres entwickeln sich bei intakter CO₂-Regulation die zentralnervösen und peripheren Steuermechanismen der Atemregelung. Dies zeigt sich im Auftreten von periodischer Atmung und kurzen Enttächtigungen und scheint eine vulnerable Phase von Entwicklungs- und Adaptationsschritten zu sein, da in diesem Lebensalter das Risiko für SIDS am höchsten ist [10] [11].

Durch die noch hohe Compliance des Brustkorbs bei Säuglingen und den verminderten Muskeltonus während des REM-Schlafs, kommt es im ersten Lebenshalbjahr häufig zu paradoxen Atembewegungen, bei denen Brust- und Bauchatembewegungen phasenverschoben sind. Besteht zusätzlich eine Verlegung der

oberen Atemwege durch einen Infekt, kann die Effektivität der Atmung deutlich eingeschränkt werden [10] [11].

Zentrale Apnoen Zentrale Apnoen werden häufig auch bei gesunden Säuglingen beobachtet [12] [13] [14]. Oft treten sie im Anschluss an einen Seufzer auf, da aufgrund des Hering-Breuer-Reflexes die Überdehnung der Lunge zu einer reflektorischen Atempause führen kann [10]. Apnoen werden jedoch auch durch eine Vielzahl von Erkrankungen begünstigt, zu denen Atemwegsinfekte (v.a. durch RSV), Hyper- und Hypothermie, Hyper- und Hypoglykämie, Anämie, Sepsis, Elektrolytstörungen, Hypoxie und Krampfanfälle gehören. Diese gilt es gegebenenfalls abzuklären.

Obstruktive Ereignisse Bei obstruktiven Apnoen und Hypopnoen beobachtet man ein Sistieren der Nasenatmung, während Thorax- und Abdomenexkursion nach wie vor, allerdings phasenverschoben, nachweisbar sind. Zu einem obstruktiven Ereignis kommt es durch einen Kollaps eines Teils der oberen Luftwege, der meist zwischen Uvula und weichem Gaumen (Velopharynx) oder hinter dem Zungengrund (Hypopharynx) liegt. Dieser Kollaps wird durch den herabgesetzten Muskeltonus während des REM-Schlafs, vor allem in Kombination mit anatomischen Einengungen, bewirkt.

Arousal (RERA) Damit es zur Beendigung eines obstruktiven Ereignisses kommen kann, muss entsprechend der Tonus der Muskulatur zunehmen. Die frustrierte Atemanstrengung, zusammen mit der Erregung von Mechano-, Chemo- und Dehnungsrezeptoren der oberen Luftwege, scheint eine zerebrale Weckreaktion auszulösen, die als atmungsbezogener Weckreiz (RERA) bezeichnet wird. Dieses unterscheidet sich von Arousals, die durch Berührung, Schmerzen, Licht oder Gerüche verursacht werden. Diese Weckreaktion sorgt für eine Zunahme des Muskeltonus der oberen Luftwege und einen verstärkten Atemantrieb. Häufig wacht der Proband bei solch einem Arousal gar nicht auf. Wird der Schlaf jedoch durch wiederkehrende Arousals gestört, entstehen Schlafmangel und -fragmentation. Dies führt wiederum zu vermehrten und langen Apnoen, hemmt bei Säuglingen andererseits aber die Arousal-Antwort auf Hypoxie-Stimuli. Dadurch verstärkt die Atemdepression sich selbst [13]. Auch Erkrankungen wie Infektionen, metabolische Störungen und Krampfanfälle können in diesen Mechanismus der Atmungsregulation eingreifen und zu pathologisch verlängerten Apnoephasen, Enttächtigungen und Herzfrequenzveränderungen führen.

4.2 Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen spielen, wie bereits eingangs erwähnt, im Kindesalter in unterschiedlichen Altersgruppen eine Rolle und können, wenn sie nicht erkannt und behandelt werden, schwerwiegende Folgen für die Betroffenen haben. Schlafbezogene Atmungsstörungen können sich durch das wiederholte Auftreten zentraler oder obstruktiver Ereignisse, Enttächtigungen und Weckreaktionen manifestieren. Die vorliegende Studie hat sich mit der Erstellung von Referenzwerten für eben diese Parameter beschäftigt und kann somit als Grundlage für die Diagnostik dieser Atmungsstörungen herangezogen werden.

Um die Notwendigkeit von Diagnostik und Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen zu illustrieren, sollen diese im Folgenden kurz dargestellt werden.

Die Säuglingsschlafapnoen zeichnen sich durch wiederkehrende zentrale Apnoen, eventuell einhergehend mit plötzlicher Blässe, Zyanose und Muskelhypotonie aus. Sie stellen eine verminderte CO₂-Reaktion der noch unreifen Atemregulierung dar und treten bei bis zu 90 % der Frühgeborenen auf. Zur Beurteilung von Prognose und Therapie müssen Grunderkrankungen wie zerebrale Krampfanfälle, Stoffwechselstörungen, Infektionserkrankungen, Refluxkrankheit und kardiorespiratorische Erkrankungen ausgeschlossen werden. Therapiemöglichkeiten stellen die Gabe von Koffein und die Behandlung mit CPAP dar.

Das Apparent life threatening event (ALTE) wird in der Regel tagsüber von den Eltern beobachtet. Die Kinder werden plötzlich blass oder zyanotisch, schlaff oder steif, reagieren nicht und atmen nur flach oder gar nicht. Dieses Ereignis kann durch Stimulation bis hin zur kardiopulmonalen Reanimation durchbrochen werden. In der Hälfte der Fälle kommt es zu einer Wiederholung des ALTE. Kinder, die mehrmalige ALTE erlitten haben, haben ein 10- 100fach erhöhtes Risiko für den plötzlichen Kindstod, dem 2- 6% dieser Kinder zum Opfer fallen [11].

Der plötzliche Kindstod (SIDS) bezeichnet den unerwarteten Tod eines scheinbar gesunden Säuglings, der auch durch eine Obduktion nicht zu erklären ist. Die Häufigkeit beträgt in Deutschland 0,5/1000 Lebendgeborene (Jahr 2005), der plötzliche Kindstod ist damit die häufigste Todesursache von Säuglingen im ersten Lebensjahr [15]. Der Altersgipfel liegt zwischen 2- 4 Monaten, das Verhältnis von Jungen zu Mädchen beträgt 3:2, in den Wintermonaten ist die Inzidenz doppelt so hoch wie im Sommer. 80% der Fälle ereignen sich im Schlaf [10].

Auslösende Faktoren können banale Infekte der oberen Luftwege (die Hälfte der Eltern berichtet von einer milden Erkältung ihres Kindes), Fieber oder Durchfallerkrankungen sein. Ein erhöhtes Risiko für SIDS haben Frühgeborene, Mehrlinge, Kinder, die schon einmal ein ALTE überlebt haben, und Kinder, deren Geschwister an SIDS verstorben sind. Weiterhin gelten als bekannte Risikofaktoren das Rauchen der Mutter während der Schwangerschaft und später in Gegenwart des Säuglings, die Bauchlage und Überwärmung [16]. Als Maßnahmen der Prävention werden im Schlaf die Rückenlage, Vermeidung von zu hoher Umgebungstemperatur (18°C), Schlafen im eigenen Bett, Verzicht auf Nikotin und die frühe Infektbekämpfung empfohlen.

Polygraphische Studien haben gezeigt, dass spätere Opfer von SIDS signifikant mehr obstruktive Ereignisse haben als entsprechende Kontrollgruppen [17]. Die Polysomnographie konnte sich wegen zu geringer Verfügbarkeit, hohem technischen und personellen Aufwand und den damit verbundenen Kosten nicht als Screeningmethode für SIDS etablieren. Jedoch können durch Polygraphie festgestellte obstruktive Apnoen und Hypoxämien der Risikoabschätzung für SIDS dienen [18].

Das obstruktive Schlafapnoesyndrom (OSAS) besteht aus einer teilweisen oder vollständigen Obstruktion der oberen Luftwege und intermittierenden obstruktiven Apnoen [19]. Die American Thoracic Society gibt die Häufigkeit bei Kindern mit 1- 3 % an, der Altersgipfel liegt bei 3- 6 Jahren, ein Geschlechtsunterschied wurde nicht festgestellt [20].

Ursache des OSAS sind bei Säuglingen meist kraniofaciale Missbildungen, bei Kindern vor allem die adenotonsilläre Hypertrophie. Als Risikofaktoren stellten verschiedene Arbeitsgruppen außerdem Unreife, Übergewicht, Fehlbildungen der oberen Luftwege, neuromuskuläre Erkrankungen, Hypothyreose und Down-Syndrom fest [20] [21].

Das OSAS des Säuglings äußert sich vor allem in hörbarem Stridor, motorischer Unruhe, Schwierigkeiten beim Füttern, erhöhter Infektanfälligkeit und Gedeihstörungen [22].

Bei Kleinkindern werden eine verzögerte Sprachentwicklung, eine kloßige Sprache, der Einsatz der Atemhilfsmuskulatur mit eigenartigen Schlafpositionen, Einziehungen, ein lautes Atemgeräusch und eine vermehrte Infektanfälligkeit durch dauerhafte Mundatmung beobachtet [23].

Das am häufigsten geschilderte Symptom bei älteren Kinder ist das Schnarchen, wobei 10 % aller Kinder schnarchen und davon nur 20 % tatsächlich unter einem

OSAS leiden. Häufig genannte weitere Symptome sind vermehrte Atemarbeit, Schwitzen und wiederkehrende Infektionen.

Bei Schulkindern fallen Aufmerksamkeitsdefizite, Tagesmüdigkeit, Verhaltensstörungen, Aggressivität und Schulprobleme auf [24]. Die Arbeitsgruppen konnten außerdem zeigen, dass sich die Schulleistungen bei einigen Kindern nach einer Adenotonsillektomie deutlich verbesserten [20].

Auf längere Sicht können Kinder mit OSAS unter schweren kardiopulmonalen Folgen wie arterieller Hypertonie und Cor pulmonale bis hin zur manifesten Herzinsuffizienz leiden. Laut Marcus et al. korrelierte der Grad der Hypertonie mit dem Apnoe-Hypopnoe-Index und Übergewicht [25]. Durch die rechtzeitige Erkennung und Therapie des OSAS bei Kindern, sind diese Komplikationen jedoch selten geworden.

Die Therapie der Wahl des OSAS aufgrund adenotonsillärer Hypertrophie ist die Adenotonsillotomie/-ektomie wobei Kinder, die unter OSAS leiden, ein höheres OP-Risiko haben und daher postoperativ gut überwacht werden müssen. Bei Kontraindikationen gegen die Operation oder bei Erfolglosigkeit (dies tritt vor allem bei adipösen Patienten auf), kann eine CPAP-Therapie erwogen werden. Nebenwirkungen der CPAP-Therapie können eine Behinderung der Nasenatmung, Rhinorrhoe und Trockenheit der Schleimhäute sein. Bei Adipositas sollte die Gewichtsabnahme im Vordergrund stehen [24][20].

Nutzen dieser Studie Um oben genannte Krankheitsbilder rechtzeitig erkennen und behandeln sowie die Schwere und Therapiebedürftigkeit von Infektionen der Atemwege im Säuglingsalter abschätzen zu können und nicht zuletzt zur Überwachung und Einstellung einer CPAP- oder Sauerstofftherapie, sind Referenzwerte für Säuglinge unerlässlich.

4.3 Ziel der Studie

Ziel dieser Studie war die Erhebung von Referenzwerten für Apnoen, Hypopnoen, Entsättigungen, atmungsbezogene Weckreize und Flusslimitationen bei gesunden Säuglingen. Hierzu wurden 40 Kinder im 6. Lebensmonat und 36 Kinder im 12. Lebensmonat jeweils eine Nacht lang mit einer Messanordnung bestehend aus Nasenbrille, Brust- und Abdomengurt, Pulsoximeter und EKG untersucht. Von den insgesamt 76 durchgeführten Messungen waren nur 43 Messungen auswertbar, wobei 27 Auswertungen für Polygraphie 3 und 16 Auswertungen für Polygraphie 4 erstellt werden konnten.

Die bei dieser Studie möglicherweise aufgetretenen Fehler bezüglich Rekrutierung, Studienpopulation, Methoden und Auswertung sollen im Folgenden erörtert werden. Ebenso soll auf andere Polygraphiestudien eingegangen werden, wobei zwischen ambulanter Polygraphie und Polysomnographie im Schlaflabor, der Anwendung von Nasenbrille versus Thermistor, den verschiedenen Definitionen der Ereignisse und der Nicht-Verwendung von EEG differenziert werden soll. Schließlich sollen die in dieser Studie aufgestellten Normwerte in einen Kontext mit den Ergebnissen anderer Studien gebracht und ihre Relevanz dargestellt werden.

4.4 Diskussion der Fehlerquellen

4.4.1 Rekrutierung und Studienpopulation

Die Rekrutierung der Probanden für diese Studie erfolgte auf der Wöchnerinnenstation der Universitäts-Frauenklinik in Tübingen. Es ist möglich, dass allein durch den Ort der Rekrutierung eine Selektion entsteht. So berichtet Fröhling in ihrer Dissertation, dass der Anteil Studierender in ihrem auf der gleichen Station angesprochenen Studienkollektiv deutlich höher war als dieser Anteil in der Gesamtbevölkerung [26].

Auch wird von den Eltern der Probanden Kooperation und ein gewisser Aufwand gefordert, was, wie auch Richards et al. vermuten, eine bestimmte Art von Eltern selektieren könnte [12].

Auf der Wöchnerinnenstation entschieden die Stationsschwester darüber, welche Mütter bezüglich der Teilnahme an der Studie angesprochen werden durften. Möglicherweise litten einige Kinder unter, durch Atmungsstörungen bedingten, Schwierigkeiten beim Füttern und Schlafen und wurden daher von der Studie ausgeschlossen. Auch Säuglinge, deren Mütter per Kaiserschnitt entbunden hatten, wurden wegen schlechteren Befindens der Mütter eventuell vernachlässigt. Die Sectorate unserer Studienpopulation liegt bei 15%, während die Sectorate der Universitäts-Frauenklinik im Jahr 2007 37% betrug. Damit sind Säuglinge, die per Kaiserschnitt entbunden worden sind in unserer Studie unterrepräsentiert. Daher stellen die Probanden, wie auch Horemuzova et al. anmerken, nicht unbedingt das Gros der gesunden Kinder dar [27].

4.4.2 Methoden

Ein Nachteil ambulanter Polygraphiestudien liegt darin, dass Schlaf- und Wachzustand und die verschiedenen Schlafstadien ohne Videoaufzeichnung und EEG nicht sicher bestimmt werden können. Zeiten mit unruhigem Signal können als

Wachzustand fehlinterpretiert werden und so von der Auswertung ausgeschlossen werden. Verschiedene Arbeitsgruppen haben auf die dadurch möglicherweise entstehende Unterschätzung von respiratorischen Ereignissen hingewiesen [28] [29] [30] [31]. Auch eine umgekehrte Fehlinterpretation ist möglich, so könnten Zeiten, in denen das Kind gestillt wurde und daher Enttächtigungen zeigte, nicht als Wachzeit erkannt worden sein. Dies würde den Anteil der Enttächtigungen überschätzen [26].

Weiterhin ist es möglich, dass die Messanordnung das Kind im Schlaf gestört bzw. es zu einer ungewohnten Schlafposition gezwungen hat, was die Schlafqualität beeinflusst haben könnte [29] [5].

Da in jedem Altersabschnitt nur eine nächtliche Polygraphie durchgeführt wurde, ist eine Nacht-zu-Nacht-Differenz der Ereignisse nicht auszuschließen, v.a. wenn das Kind kurz zuvor eine Atemwegsinfektion durchgemacht hatte [32].

Mundatmung kommt häufig vor und könnte durch fehlenden oder reduzierten nasalen Flow Apnoen bzw. Hypopnoen imitieren [7]. Auch die Nasenbrille an sich birgt ein Fehlerrisiko. So zeigten Lorino et al., dass Nasenbrillen den nasalen Widerstand signifikant erhöhen und so die Messanordnung an sich für respiratorische Ereignisse und Arousals verantwortlich sein könnte [33].

Weiterhin ist es immer möglich, dass verschiedene Marken der Messgeräte zu unterschiedlichen Ergebnissen führen können [28][27].

4.4.3 Auswertung

Trotz klarer Definitionen kann auch die Auswertung von Polygraphien mit Fehlern behaftet sein. Die manuelle Abschätzung der Amplituden ist nicht immer exakt möglich und Artefakte können nicht immer sicher erkannt werden, so dass eine inter- aber auch intrapersonelle Variabilität in der Erkennung von Ereignissen entstehen kann und die Reproduzierbarkeit der Auswertungen nicht vollständig gegeben ist. Die Sensitivität und Spezifität automatischer Analysesysteme sind jedoch noch nicht ausreichend untersucht [12] [27].

4.5 Diskussion der Methodik

Für die vorliegende Studie wurden ambulante Polygraphien durchgeführt, wobei der nasale Flow mittels nasaler Staudruckmessung mit einer Nasenbrille gemessen wurde und aufgrund der ambulanten Messungen kein EEG vorlag. Die Alternativen hierzu wurden von verschiedenen Arbeitsgruppen untersucht.

Ambulante Polygraphie vs. Schlaflabor Die ambulant durchgeführte Polygraphie hat verschiedene Vorteile. Zum einen ist sie probandenfreundlich, da die Probanden nicht extra in ein Schlaflabor kommen müssen, sondern die Messung zu Hause in der gewohnten Umgebung stattfindet. Daraus resultiert auch eine bessere Schlafqualität, eine längere Gesamtschlafzeit und ein niedrigerer Arousal-Index [34].

Da es nur wenige Zentren gibt, in denen Polysomnographien im Schlaflabor durchgeführt werden können, fehlt vielen Patienten der Zugang zu dieser Diagnostik und die Gefahr ist groß, dass dadurch viele Patienten mit schlafbezogenen Atmungsstörungen nicht untersucht und erkannt werden [32].

Für die Polysomnographie ist eine aufwändige Ausstattung nötig und während der ganzen Nacht muss ein Techniker anwesend sein. Dadurch entstehen hohe Kosten, die mit der ambulanten Polygraphie gesenkt werden können. Außerdem ist die Schlafqualität durch die fremde Umgebung, Alarmsignaltöne, beleuchtete Monitore und die Anwesenheit fremder Leute, gerade bei Kindern, schlechter [35].

Jacob et al. untersuchten Kinder im Alter von 2- 12 Jahren sowohl zu Hause als auch im Schlaflabor und fanden für AHI, DI und mittlere Sättigung übereinstimmende Werte, wohingegen der Anteil des REM-Schlafs im Schlaflabor reduziert war [34]. Auch Prado et al. untersuchten Kinder im Grundschulalter und fanden gleichwertige Ergebnisse für die ambulante Polygraphie und die Polysomnographie im Schlaflabor [4]. Gallego et al. verglichen ebenfalls die beiden Untersuchungsmethoden und gaben für die ambulante Polygraphie im Vergleich zur Polysomnographie im Schlaflabor eine Sensitivität von 68,4- 82,5% und eine Spezifität von 88,6- 97,8 % an [36]. Tiisonen et al. verglichen das in unserer Studie verwendete Messgerät Embletta und erhielten damit gute Ergebnisse [37].

Hingegen fanden Abdelghani et al. beim Vergleich der ambulanten Polygraphie mit der Polysomnographie im Schlaflabor für die Polygraphie viele falsch-negative Ergebnisse [38]. Diese resultieren daraus, dass ohne EEG nur die Gesamtmesszeit, nicht die Gesamtschlafzeit gemessen werden kann. Damit ist die Zeit, auf die sich die Indices beziehen, länger und die Häufigkeit von Ereignissen wird somit unterschätzt. Auch Obermüller et al. empfehlen die Polygraphie, ebenso wie Kerbl et al., nur als Screening, da die Differentialdiagnose nächtlicher Atmungsstörungen ohne Erfassung der Schlafstadien nicht möglich sei [11] [39]. Jedoch postulieren Sanchez et al., dass viele Polysomnographien im Schlaflabor vor allem bei Säuglingen mit beobachteter Apnoe oder Zyanose-Ereignissen normale Ergebnisse erbringen und somit übertrieben seien [40]. Somit sind sich die Arbeitsgruppen einig, dass die ambulante Polygraphie als Screeningmethode effek-

tiv und kostengünstig ist. Parra et al. haben zudem eine Studie durchgeführt, bei der eine automatische Analyse des nasalen Flows kombiniert mit einer Oximetrie der Abschätzung des RDI vor der manuellen Analyse dienen soll, um die Qualität der manuellen Auswertung ambulanter Polygraphien zu verbessern [3].

Ein großer Nachteil ambulanter Messungen ist, dass dislozierte Sensoren nicht erkannt werden. So besitzt das in unserer Studie verwendete Messgerät Embletta keinen Monitor, an dem der korrekte Sitz der Sensoren abgelesen werden könnte und eine Überprüfung ist erst nach erfolgter Messung bei der Auswertung möglich. Dadurch entstehen in 10- 20% der Fälle nicht auswertbare Messungen, die wiederholt werden müssen, was die Kosten durch häufige Anfahrten und den personellen Aufwand wieder erhöht.

Stein et al. untersuchten erwachsene Probanden und ließen sie die Sensoren selbst befestigen [41]. Urschitz et al., wie auch wir, instruierten die Eltern die dislozierten Sonden wieder zu befestigen, was jedoch nicht die ganze Nacht über möglich war [35]. Um die Überwachbarkeit ambulanter Polygraphien zu verbessern, führten Marcus et al. die Messungen nicht bei Nacht durch, sondern während eines Mittagsschlafs [42]. Hier zeigte sich jedoch, dass Schlafbezogene Atmungsstörungen während des Mittagsschlafs häufig unterschätzt werden, so dass diese Methode ebenfalls durch eine Polysomnographie verifiziert werden muss.

Gerade durch das häufige Misslingen ambulanter Polygraphien, stellt die geringe Zahl der Probanden eine weitere Schwäche unserer Studie dar. Trotz ausführlicher Aufklärung über den Ablauf und Nutzen der Studie, sowie der Gefahrlosigkeit der Messungen für die Kinder, überwogen bei vielen Eltern die Bedenken. Möglicherweise fiel es vielen jungen Müttern schwer, sich bereits in den ersten Lebenstagen ihres Kindes für eine Studie zu verpflichten, die das ganze erste Lebensjahr andauerte. Bei einigen Kindern mussten mehrere Messungen wiederholt werden, was manche Eltern als nicht mehr zumutbar empfanden und keine weiteren Wiederholungen wünschten.

Nasale Staudruckmessung vs. Thermistor In dieser Studie wurde der nasale Flow mittels Staudruckmessung durch eine Nasenbrille gemessen. Diese hat gegenüber den in der Vergangenheit häufig verwendeten Thermistoren mehrere Vorteile. Die Nasenbrille wird in den Nasenvorhöfen platziert und ist an einen Druckumwandler angeschlossen, der die Druckdifferenz zwischen ein- und ausgeatmeter Luft misst. Thermistoren hingegen erkennen die Temperaturdifferenz zwischen ein- und ausgeatmeter Luft.

In verschiedenen Studien hat sich gezeigt, dass mittels nasaler Staudruckmessung obstruktive Ereignisse wie obstruktive Apnoen und Hypopneen besser erkannt und durch die nasale Staudruckmessung auch kurzfristige Änderungen des Flows registriert werden [6] [43]. Flusslimitationen weisen auf einen erhöhten Widerstand der oberen Luftwege hin, der gerade bei Kindern auch nur partiell sein kann und der Unterscheidung zwischen symptomatischen und asymptomatischen schlafbezogenen Atmungsstörungen dient [5]. Diese können durch nasale Staudruckmessung erkannt werden, durch Thermistoren jedoch nicht [7]. Auch Schnarchen kann als hochfrequente Vibration erkannt werden [44].

Die Nasenbrille lässt sich einfacher am Probanden anbringen, dies kann sogar vom Probanden selbst durchgeführt werden.

Ein Nachteil der Nasenbrille ist die Anbringung in der empfindlichen Trigemini-region, wo Fremdkörper als besonders störend empfunden werden. Gerade bei kleinen Kindern kommt es häufig zu einer Dislokation mit daraus resultierenden nicht auswertbaren Messungen. Zudem fehlt das Signal in Zeiten, in denen der Proband durch den Mund atmet oder die Nasenbrille durch Sekret verlegt ist. Außerdem wird durch die Nasenbrille an sich der nasale Widerstand erhöht, was vor allem bei sehr kleinen Kindern oder Kindern mit Malformationen eine Rolle spielen kann.

In unserer Studie spielte die Dislokation der Nasenbrille vor allem bei den Kindern im 12. Lebensmonat eine große Rolle. Trotz ausführlicher Fixation und teilweiser nächtlicher Refixation durch die Eltern, gelang es den Kindern häufig die Nasenbrille zu entfernen, wodurch nicht auswertbare Messungen durch fehlendes oder nicht ausreichendes Signal des nasalen Flows entstanden.

Definitionen Die in dieser Studie angewandten Definitionen der respiratorischen Ereignisse stimmen mit den Definitionen von Poets et al., Moss et al., Montgomery et al. und Sardon Prado et al. überein [5] [8] [4] [9]. Die Definitionen für Apnoen unterscheiden sich bei den anderen Arbeitsgruppen von unseren Definitionen dadurch, dass eine Mindestdauer in Sekunden angegeben wird, während in unserer Studie Ereignisse über die Dauer von 2 Atemzügen definiert sind. Im Abschnitt *Diskussion der Ereignisse* sind Definitionen, die von unseren abweichen bei den jeweiligen Arbeitsgruppen aufgeführt. Eine Entsättigung wurde in allen aufgeführten Arbeitsgruppen durch einen Abfall der Sauerstoffsättigung $< 80\%$ definiert.

Verwendung des EEGs Die Veränderung der Blutgaskonzentration sowie eine frustrane Atemanstrengung in Verbindung mit einer obstruktiven Apnoe gilt laut

Konietzko et al. als entscheidender Stimulus für die Entstehung eines kortikalen Arousals [10]. Durch Erhöhung der Muskelaktivität sollen die Durchgängigkeit der oberen Luftwege wiederhergestellt und so lebensbedrohliche Hypoxämien verhindert werden. Solche Arousals entstehen zwar vor allem nach obstruktiven Ereignissen, aber auch spontan und sind nicht zwingend zur Beendigung einer Schlafbezogenen Atmungsstörung nötig.

Dies wird durch Untersuchungen unterstrichen, die zeigen, dass Kinder mit OSAS den gleichen Arousal-Index haben wie Kinder ohne OSAS [45]. Möglicherweise reagiert bei Kindern mit häufigen obstruktiven Ereignissen nur der respiratorische Anteil des Arousals und der kortikale Anteil wird unterdrückt, um das reifende Gehirn vor schädigenden Einflüssen durch zu häufige Erregung zu schützen. Daher haben Kinder mit OSAS weniger spontane Arousals [45].

Bei Kindern werden nur 1/3 der respiratorischen Ereignisse durch ein kortikales Arousal beendet und die Reifung des kindlichen Gehirns führt zu einer Veränderung der Schlafphasen im EEG [5] [23]. Durch die Unterdrückung kortikaler Arousals und die Veränderlichkeit der EEG-Muster während der kindlichen Reifung können am EEG festgemachte Ereignisse die Schwere Schlafbezogener Atmungsstörungen unterschätzen. Ein bleibender Nachteil der Polygraphien ohne EEG bleibt jedoch, dass eine Unterscheidung zwischen Schlaf- und Wachzustand nicht möglich ist.

4.6 Diskussion der Ereignisse

Apnoen und Hypopnoen Zentrale Apnoen sind häufige Ereignisse [12] [13] [14]. Die Messungen im ersten und dritten Lebensmonat der in dieser Studie untersuchten Kinder zeigen dies mit einem medianen CAI von 29,9 (8,4-71,0) (PG1) und 20,6 (6,5-44,6) (PG2). Hier zeigt sich bereits ein sinkender Trend, der sich in Polygraphie 3 mit 10,0 (3,0-31,9) und in Polygraphie 4 mit 6,6 (2,8-30,1) fortsetzt.

Die Dauer der zentralen Apnoen hingegen nimmt mit dem Alter zu, der Median der längsten zentralen Apnoe lag bei 10,7 (7,7-16,8) in Polygraphie 1 und bei 10,2 (6,6-18,1) in Polygraphie 2, wohingegen der Median der längsten zentralen Apnoe in Polygraphie 3 bei 10,5 (7,3-16,2) und in Polygraphie 4 bei 12,3 (7,6-20,5) lag [46].

Die hohen Indices für zentrale Apnoen in dieser Studie lassen sich dadurch erklären, dass schon sehr kurze Apnoen in die Auswertung aufgenommen wurden und einige dieser Apnoen im Rahmen von periodischer Atmung auftraten, welche in dieser Altersgruppe physiologischerweise vorkommt.

Obstruktive Apnoen und Hypopnoen hingegen sind selten. Während der mediane OAI in Polygraphie 1 bei 1,4 und in Polygraphie 2 bei 0,9 lag [46], kamen bei Polygraphie 3 und 4 im Median keine obstruktiven Apnoen vor, die 95. Percentile lag für Polygraphie 3 und 4 bei 0,2. Die Anzahl der Hypopnoen war noch geringer.

Richards et al. untersuchten Neugeborene während der ersten Lebenswoche und fanden Apnoen mit einer Dauer > 18s nur innerhalb der ersten 7 Tage, außerdem eine positive Korrelation zwischen kurzen (3,6-6s) und langen Apnoen (6-12s) und eine positive Korrelation zwischen langen Apnoen und einer hohen Anzahl an Apnoen [12]. Unterschiede zwischen den Geschlechtern fanden sie nicht.

Ebenfalls in den ersten Lebenswochen untersuchte Säuglinge zeigten bei McNamara et al. eine Verkürzung des REM-Schlafs zusammen mit häufigen Obstruktionen und zentralen Apnoen [13]. Laut Ellingson et al. sind zentrale Apnoen > 15s selten und stellen in Kombination mit obstruktiven und gemischten Apnoen sowie Bradykardie ein erhöhtes Risiko für SIDS dar [47]. Dies wird von Hoppenbrouwers et al. und Sanchez et al. bestätigt [14] [40].

Stein et al. untersuchten 40 und 52 Wochen alte Säuglinge und fanden ebenso wie Richards et al. eine Verbindung zwischen häufigen und langen Apnoen (10s) [41]. Sie bezeichneten eine Apnoe-Dauer >15s ebenfalls als erhöhtes SIDS-Risiko. Flores et al. zeigten, dass die Häufigkeiten von Apnoen mit dem Alter abnehmen, wobei Reifgeborene mit geringerem Gestationsalter (38- 39 SSW) mehr zentrale Apnoen haben als in der 40- 42 SSW geborene Kinder [48]. Außerdem sei die Anzahl zentraler Apnoen vom Schlafstadium abhängig. Obstruktive und gemischte Apnoen hingegen, korrelierten nicht mit Gestationsalter oder Schlafstadium. Es zeigte sich außerdem eine große interindividuelle Variabilität.

Poets et al. verglichen Kinder im Alter von 6 Monaten und 2 Jahren im Bezug auf zentrale Apnoen mit einer Mindestdauer von 3,6 Sekunden, wobei sich wiederum deutlich geringere AHI-Werte als in unserer Studie zeigten (AHI 3,6 bzw. 2,5) [49]. In Übereinstimmung mit unseren Ergebnissen zeigte sich jedoch eine Abnahme der Apnoe-Häufigkeit mit dem Alter und eine Zunahme des Anteils langer Apnoen.

Montgomery et al., deren Definition für zentrale und obstruktive Apnoen mit unseren übereinstimmen, untersuchten Kinder im Alter zwischen 3 und 5 Jahren und fanden einen mittleren CAI von 8,2 und einen OAI von 0,03. Diese Werte kommen unseren Ergebnissen nahe.

Rosen et al. untersuchten obstruktive Apnoen mit einer Mindestdauer von 10 Sekunden bei Kindern im Alter zwischen 8 Monaten und 16 Jahren und ermittelten einen mittleren OAI von 1,9 (+/- 3.2) [50]. Eine ähnliche Altersgruppe untersuch-

ten Marcus et al., der OAI lag hier bei 0,1 und nur 18% der Kinder hatten überhaupt obstruktive Ereignisse, was mit unseren Ergebnissen übereinstimmt [42].

Uliel et al. stellten Referenzwerte für Kinder zwischen 1 und 15 Jahren auf und legten als Mindestdauer für zentrale Apnoen 10 Sekunden und für obstruktive Apnoen 2 Atemzüge fest. Sie stellten hierbei einen CAI von 0,9 und einen OAI von 1 fest [51]. Die längste zentrale Apnoe dauerte hier 20s. Auch Hirth et al. bezeichneten einen AHI > 1 als pathologisch, hinterfragten jedoch die klinische Relevanz dieses Grenzwertes und wollten den Therapiebedarf an Begleiterkrankungen (z.B. rezidivierende Otitiden) festmachen [23]. In derselben Altersgruppe lag der AHI bei Jacob et al. bei 4,3, was im Bereich unserer Ergebnisse liegt [34].

Moss et al. untersuchten Grundschul Kinder und fanden bei 1/3 der Kinder zentrale Apnoen > 20s, und einen OAI von 0,7 [5]. Sardon Prado et al., die wie wir obstruktive Apnoen über eine Länge von 2 Atemzügen definierten, verglichen bei achtjährigen Kindern die ambulante Polygraphie mit einer Polysomnographie im Schlaflabor und ermittelten einen AHI von 3,4 bzw. 4,5 [4]. Ähnliche Werte im Alter von 10 Jahren zeigten die Kinder bei Moss et al., und zwar in der 95. Percentile einen CAI von 3,7, OAI von 0,7, MAI von 0,1 und 0,2 Hypopnoen pro Stunde [29]. Dies liegt ebenfalls in einem Bereich, in den sich unsere Werte mit zunehmendem Alter entwickeln könnten.

Sauerstoffsättigung Die Sauerstoffsättigung ist schon früh konstant. Entsättigungen unter 80% waren in dieser Studie bereits in den ersten drei Lebensmonaten selten (DI80 0,1 in PG1 und 0,2 in PG2) und kamen ab dem 6. Lebensmonat praktisch nicht mehr vor [46]. Die 95. Percentile der minimalen Sauerstoffsättigung lag zu den vier Polygraphiezeitpunkten bei 56,5, 66, 79 und 84%, zeigte also eine ansteigende Tendenz.

O'Brien et al. untersuchten die Sauerstoffsättigung in den ersten 24 Lebensstunden und ermittelten eine mittlere Sättigung von 98,3%, wobei Entsättigungen unter 80% selten waren und nur während des Fütterns auftraten [52]. Entsättigungen traten häufiger isoliert als in Verbindung mit Apnoen auf. Diese Werte sind vergleichbar mit denen von Poets et al., deren mittlere Sättigung bei 97,9% und der DI80 bei 0 (0- 3,1) lag [26].

Laut Poets et al. treten Entsättigungen vor allem während der ersten 4 Lebenswochen in Verbindung mit periodischer Atmung auf, wobei die mittlere Sättigung in dieser Studie mit 98% konstant blieb [28]. Stebbens et al. untersuchten Kinder im Alter von ca. 40 Tagen und fanden einen DI80 von 0,9, wobei isolierte Entsättigungen vor allem während des aktiven Schlafs auftraten [30]. Auch hier veränderte sich die mittlere Sättigung mit dem Alter nicht.

Horemuzova et al. kamen zu ähnlichen Ergebnissen während der ersten neun Monate und erklärten die Abnahme der Ereignisse mit der Abnahme des Anteils des aktiven Schlafs an der Gesamtschlafzeit im Laufe des Alters [27]. Der DI80 lag bei Poets et al. bei 0,5 im Alter von 6 Monaten, wobei Entsättigungen vor allem mit zunehmendem Alter mit Apnoen assoziiert waren [53].

Uliel et al. zufolge sind zentrale Apnoen während des REM-Schlafs häufiger mit Entsättigungen assoziiert, weil während des REM-Schlafs die funktionelle Residualkapazität abnimmt, was Atmungsstörungen begünstigt [51]. Obstruktive Apnoen werden nicht mit Entsättigungen in Verbindung gebracht. Abfälle der Sauerstoffsättigung unter 90% sind dabei insgesamt selten [35]. Die minimale Sauerstoffsättigung lag bei Prado et al. bei 87,7% und bei Urschitz et al. bei 93% für Kinder im Grundschulalter [4] [35].

Seufzer Seufzer sind wie zentrale Apnoen keine seltenen Ereignisse. In dieser Studie zeigte sich eine durchweg abnehmende Tendenz in der Häufigkeit ihres Auftretens, der SFI betrug in Polygraphie 1 im Median 6,3 (2,4-14,8) und 5,9 (1,5-10,6) in Polygraphie 2. Diese Tendenz setzte sich in Polygraphie 3 mit einem medianen SFI von 4,2 (2,2-9,4) und in Polygraphie 4 von 3,4 (0,9-6,4) fort. Der Median der maximalen Dauer der zentralen Apnoen, die direkt auf einen Seufzer folgten, unterschied sich zu allen 4 Untersuchungszeitpunkten kaum von der Dauer einzelner zentraler Apnoen zu diesem Zeitpunkt. Andere Studien legten keinen Schwerpunkt auf die Anzahl von Seufzern und die Dauer darauffolgender zentraler Apnoen.

RERA und Flusslimitationen Die in dieser Studie ebenfalls untersuchten atmungsbezogenen Weckreize (RERA) kamen sehr selten vor. In Polygraphie 3 zeigten 2 Kinder jeweils ein RERA, während dieses Ereignis in Polygraphie 4 gar nicht vorkam. McNamara et al. untersuchten Säuglinge und Kinder mit OSAS und fanden heraus, dass RERA zwar bei 39% der Kinder respiratorische Ereignisse beendeten, bei Säuglingen jedoch nur 7,9% [45] .

Auch Flusslimitationen zeigten sich nur in sehr wenigen Polygraphien dieser Studie, in Polygraphie 3 hatte ein Kind 2 Flusslimitationen und in Polygraphie 4 zeigte ebenfalls ein Kind ein solches Ereignis. Moss et al. fanden dagegen bei 18% der untersuchten Grundschul Kinder Flusslimitationen, wobei vor allem Jungen betroffen waren [5].

Weitere Aspekte Flores et al. fanden zudem heraus, dass Zwillinge von SIDS-Opfern nicht mehr Apnoen oder periodische Atmung aufwiesen als Kontrollgruppen [54]. Poets et al. zeigten, dass es keinen Zusammenhang zwischen gastroösophagealem Reflux, Apnoen, Bradykardien und Entsättigungen gibt [55].

Und Bader et al. untersuchten 3 Tage alte Säuglinge nach primärer, elektiver Sectio und nach sekundärer Sectio und zeigten, dass erstere häufigere und längere Apnoen hatten als die Vergleichskinder [56]. Dies ist auf das geringere Gestationsalter bei elektiver Sectio und die damit verbundene relative Unreife sowie einen höheren Katecholaminspiegel zurückzuführen.

4.7 Schlussfolgerung

Schlussfolgernd kann man sagen, dass die ambulante Polygraphie die Polysomnographie im Schlaflabor nicht ersetzen kann, da eine Differenzierung von Schlaf- und Wachzustand sowie Schlafstadien und somit eine genaue Differenzierung schlafbezogener Atmungsstörungen nicht möglich ist. Für das primäre Screening stellt sie jedoch eine sensitive und kostengünstige Alternative dar [36].

Die nasale Staudruckmessung ist eine zuverlässige und einfache Methode zur Untersuchung des nasalen Flow, wobei die Qualität der Messungen durch Dislokation und Mundatmung gefährdet sein kann.

Auf ein EEG kann bei einfachen, ambulanten Polygraphien verzichtet werden, vor allem da reifungsbedingte Veränderungen im Kindesalter berücksichtigt werden müssen. Zur genaueren Differenzierung von Atmungsstörungen ist es jedoch unerlässlich.

In dieser Studie hat sich wie auch in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt, dass zentrale Apnoen auch bei gesunden Kindern häufige Ereignisse sind, deren Häufigkeit mit dem Alter abnimmt. Die Dauer der Apnoen nimmt mit dem Alter zu, jedoch sind Apnoen > 20s selten zu beobachten.

Obstruktive Apnoen und Hypopnoen sind selten, nehmen mit dem Alter in der Häufigkeit ab und spielen im Alter von 5 Monaten bei gesunden Säuglingen keine Rolle mehr.

Die mittlere Sauerstoffsättigung ist schon früh konstant. Entsättigungen < 80% kommen bei gesunden Kindern im Alter von 5 und 11 Monaten praktisch nicht vor.

Sowohl atmungsbezogene Weckreize (RERA), als auch Flusslimitationen scheinen bei gesunden Säuglingen (zumindest bei Anwendung der in dieser Studie verwendeten Definitionen) ebenfalls sehr selten zu sein.

Es hat sich also gezeigt, dass die Anzahl von Apnoen, Hypopnoen, Enttächtigungen, RERAs und Flusslimitationen während des ersten Lebensjahres abnimmt und somit ein Marker für die Reifung der Atemregulation gesunder Säuglinge ist.

5. Zusammenfassung

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind im Kindesalter häufig und treten in unterschiedlicher Schwere in den verschiedenen Altersgruppen auf. Sie können, wenn sie nicht adäquat diagnostiziert und behandelt werden, zu ernsthaften akuten und langfristigen Folgen für die Betroffenen führen. Daher ist es wünschenswert, solche Störungen so früh wie möglich zu erkennen. Hierfür sowie um die Schwere und Therapiebedürftigkeit von Infektionen der Atemwege im Säuglingsalter abschätzen zu können und nicht zuletzt zur Überwachung und Einstellung einer CPAP- oder Sauerstofftherapie, sind Referenzwerte für Säuglinge unerlässlich.

Die Polysomnographie im Schlaflabor ist der Goldstandard in der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen. Aufgrund unzureichender Verfügbarkeit solcher Schlaflabore, dem hohen technischen und personellen Aufwand und den damit verbundenen Kosten, ist sie jedoch für das Screening nicht praktikabel. Hier bietet sich die ambulante Polygraphie an, die es den Kindern ermöglicht, die Nacht in gewohnter Umgebung zu verbringen, was zu physiologischeren Werten führt. Entgegen bisheriger Untersuchungen wurde zur Ermittlung des nasalen Flows die nasale Staudruckmessung mittels einer Nasenbrille anstatt eines Thermistors verwendet.

Ziel der vorliegenden Studie war die Erhebung von Referenzwerten für Apnoen, Hypopnoen, Enttächtigungen, RERAs und Flusslimitationen bei gesunden Säuglingen im Alter von 5 und 11 Monaten mittels ambulanter Polygraphie. Hierzu wurden 40 Kinder im 6. Lebensmonat und 36 Kinder im 12. Lebensmonat jeweils eine Nacht lang mit einer Messanordnung, bestehend aus Nasenbrille, Brust- und Abdomengurt, Pulsoximeter und EKG untersucht. Entsprechend der Schlafgewohnheiten der Kinder wurden die Familien an den Messterminen abends zu

Hause aufgesucht. Die Messanordnung wurde dem Kind angelegt und am nächsten Morgen, nach 10-bis 12stündiger Messung von den Eltern abgenommen. Die Auswertung erfolgte mit der zur Embletta gehörenden Software Somnologica, nachdem die Messungen zuvor mit einem achtstelligen Code anonymisiert worden waren. Von den insgesamt 76 durchgeführten Messungen, waren nur 43 Messungen auswertbar, wobei 27 Auswertungen für Polygraphie 3 und 16 Auswertungen für Polygraphie 4 erstellt werden konnten. Die Gründe für das Misslingen von Messungen lagen vor allem in der Dislokation der Messsonden, insbesondere des Pulsoximeters und der Nasenbrille. Letztere wurde mit zunehmendem Alter von den Kindern schlechter toleriert.

In Polygraphie 3 fand sich ein medianer CAI von 10,0 und in Polygraphie 4 von 6,6. Der Median und die 95. Percentile der längsten zentralen Apnoe lagen bei 10,5s bzw. 15,6s in Polygraphie 3 und 12,3s bzw. 16,7s in Polygraphie 4. Obstruktive Ereignisse waren deutlich seltener. Der mediane OAI lag zu beiden Messzeitpunkten bei 0, die 95. Percentile in Polygraphie 3 und in Polygraphie 4 bei 0,2. Auch Hypopnoen waren sehr selten. Der Median für CHI und OHI lag zu beiden Messzeitpunkten bei 0. Die 95. Percentile hierfür lag in Polygraphie 3 bei 0,1 und in Polygraphie 4 bei 0. Häufiger kamen Seufzer vor, der SFI betrug in Polygraphie 3 im Median 4,2 und in der 95. Percentile 7,9. In Polygraphie 4 lag der Median des SFI bei 3,4 und die 95. Percentile bei 6,1. Die zentralen Apnoen, die unmittelbar auf einen Seufzer folgten, unterschieden sich in der Dauer nicht von solitären Apnoen. Entsättigungen unter 80% waren sehr selten, der mediane DI80 betrug in beiden Messungen 0. Der Median und die 95. Percentile der minimalen Sauerstoffsättigung betrug 88% bzw. 79% in Polygraphie 3 und 89% bzw. 84 % in Polygraphie 4. Flusslimitationen und RERAs kamen bei Kindern in diesem Alter nur in Einzelfällen vor.

Schlussfolgernd bleibt festzustellen, dass die ambulante Polygraphie die Polysomnographie im Schlaflabor nicht ersetzen kann, da eine Differenzierung von Schlaf- und Wachzustand sowie der Schlafstadien und somit eine genau Differenzierung schlafbezogener Atmungsstörungen nicht möglich ist. Für das Screening jedoch stellt sie eine sensitive und kostengünstige Alternative dar. Die nasale Staudruckmessung ist eine zuverlässige und einfache Methode zur Untersuchung des nasalen Flows, wobei die Qualität der Messungen durch Dislokation und Mundatmung gefährdet sein kann. Auf ein EEG kann bei einfachen, ambulanten Polygraphien verzichtet werden. Zur genaueren Differenzierung von Atmungsstörungen ist es jedoch unerlässlich. In dieser Studie hat sich wie auch in vorangegangenen Untersuchungen gezeigt, dass zentrale Apnoen auch bei gesunden Kindern häufige Ereignisse sind, deren Häufigkeit mit dem Alter abnimmt. Die Dauer der Apnoen nimmt mit dem Alter zu, jedoch sind Apnoen > 20s

selten zu beobachten. Obstruktive Apnoen und Hypopnoen sind selten, nehmen mit dem Alter in der Häufigkeit ab und spielen im Alter von 5 Monaten keine Rolle mehr. Die mittlere Sauerstoffsättigung ist schon früh konstant. Enttätigungen < 80% kamen im Alter von 5 und 11 Monaten praktisch mehr nicht vor.

6. Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei den Menschen bedanken, die mir bei der Entstehung dieser Arbeit wertvolle Hilfe geleistet haben:

Zunächst bei den Eltern unserer kleinen Probanden für ihre Hilfsbereitschaft, Geduld und ihr Vertrauen.

Bei meinem Doktorvater Herrn Professor Dr. Christian F. Poets für die Überlassung des Promotionsthemas.

Für ihre Hilfe bei Fragen zur Auswertung der Polygraphien, technischen Problemen und die schnelle Korrektur der Arbeit danke ich meiner Betreuerin Frau Dr. Anette Poets und Herrn Dr. Michael S. Urschitz.

Ein besonderer Dank gilt meiner Doktorschwester Susanne Kappeler, die mir bei der Durchführung und Auswertung unserer Studie immer wieder mit Rat und Tat zu Seite gestanden hat.

Für die Hilfe bei den Herausforderungen des Textverarbeitungsprogramms und vieles mehr danke ich Manuel Glas.

Nicht zuletzt danke ich meinen Eltern und meiner Schwester Kathrin für das Korrekturlesen der Arbeit und die Unterstützung in allen Lebenslagen.

Literaturverzeichnis

- [1] J. T. Maurer and K. Hormann. Diagnosis and therapy of sleep-related breathing disorders. 1: Terminology. *HNO*, 46:958–968, Dec 1998.
- [2] T. Erler and E. Paditz. Obstructive sleep apnea syndrome in children: a state-of-the-art review. *Treat Respir Med*, 3:107–122, 2004.
- [3] O. Parra, N. Garcia-Escasans, J. M. Montserrat, L. Garcia Eroles, J. Ruiz, J. A. Lopez, J. M. Guerra, and J. J. Sopena. Should patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome be diagnosed and managed on the basis of home sleep studies? *Eur. Respir. J.*, 10:1720–1724, Aug 1997.
- [4] O. Sardon Prado, E. Gonzalez Perez-Yarza, A. Aldasoro Ruiz, M. Estevez Domingo, J. Mintegui Aranburu, J. Korta Murua, and J. I. Emparanza Knorr. [Diagnostic utility of nocturnal in-home respiratory polygraphy]. *An Pediatr (Barc)*, 65:310–315, Oct 2006.
- [5] D. Moss, M. S. Urschitz, A. von Bodman, S. Eitner, A. Noehren, P. M. Urschitz-Duprat, M. Schlaud, and C. F. Poets. Reference values for nocturnal home polysomnography in primary schoolchildren. *Pediatr. Res.*, 58:958–965, Nov 2005.
- [6] H. Trang, V. Leske, and C. Gaultier. Use of nasal cannula for detecting sleep apneas and hypopneas in infants and children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 166:464–468, Aug 2002.
- [7] R. G. Norman, M. M. Ahmed, J. A. Walsleben, and D. M. Rapoport. Detection of respiratory events during NPSG: nasal cannula/pressure sensor versus thermistor. *Sleep*, 20:1175–1184, Dec 1997.
- [8] H. E. Montgomery-Downs, L. M. O'Brien, T. E. Gulliver, and D. Gozal. Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children. *Pediatrics*, 117:741–753, Mar 2006.

- [9] C. F. Poets, G. A. Rau, K. Neuber, M. Gappa, and J. Seidenberg. Determinants of lung volume in spontaneously breathing preterm infants. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 155:649–653, Feb 1997.
- [10] N. Konietzko, H. Teschler, and L. Freitag. Schlafapnoe. *Springer-Verlag Essen*, 1998.
- [11] K. Rasche, B. Sanner, T. Schäfer, and M.E. Schläfke. Schlafbezogene Atmungsstörungen in Klinik und Praxis. *Blackwell Wissenschafts-Verlag Berlin*, 1999.
- [12] J. M. Richards, J. R. Alexander, E. A. Shinebourne, M. de Swiet, A. J. Wilson, and D. P. Southall. Sequential 22-hour profiles of breathing patterns and heart rate in 110 full-term infants during their first 6 months of life. *Pediatrics*, 74:763–777, Nov 1984.
- [13] F. McNamara and C. E. Sullivan. Sleep-disordered breathing and its effects on sleep in infants. *Sleep*, 19:4–12, Jan 1996.
- [14] T. Hoppenbrouwers, J. E. Hodgman, R. M. Harper, E. Hofmann, M. B. Sterman, and D. J. McGinty. Polygraphic studies of normal infants during the first six months of life: III. Incidence of apnea and periodic breathing. *Pediatrics*, 60:418–425, Oct 1977.
- [15] C.F. Poets. Sudden infant death: current knowledge for the emergency physician. *Notfall und Rettungsmedizin*, 8:533–538, Dec 2005.
- [16] B. Koletzko. Kinderheilkunde. *Springer-Verlag München*, 2004.
- [17] C. Guilleminault, R. L. Ariagno, L. S. Forno, L. Nagel, R. Baldwin, and M. Owen. Obstructive sleep apnea and near miss for SIDS: I. Report of an infant with sudden death. *Pediatrics*, 63:837–843, Jun 1979.
- [18] R. Kerbl. SIDS and polygraphy. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 112:204–208, Mar 2000.
- [19] R. Sahni, A. Gupta, K. Ohira-Kist, and T. S. Rosen. Motion resistant pulse oximetry in neonates. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 88:F505–508, Nov 2003.
- [20] S. L. Ward and C. L. Marcus. Obstructive sleep apnea in infants and young children. *J Clin Neurophysiol*, 13:198–207, May 1996.
- [21] A. Kahn, J. Groswasser, M. Sottiaux, E. Rebuffat, and P. Franco. Mechanisms of obstructive sleep apneas in infants. *Biol. Neonate*, 65:235–239, 1994.

- [22] No authors listed. Cardiorespiratory sleep studies in children. Establishment of normative data and polysomnographic predictors of morbidity. American Thoracic Society. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 160:1381–1387, Oct 1999.
- [23] K. Hirth, J. T. Maurer, and K. Hormann. Sleep-associated respiratory disorders in childhood. *HNO*, 49:270–275, Apr 2001.
- [24] C. L. Marcus. Sleep-disordered breathing in children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 164:16–30, Jul 2001.
- [25] C. L. Marcus, M. G. Greene, and J. L. Carroll. Blood pressure in children with obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 157:1098–1103, Apr 1998.
- [26] L. U. Fröhling. Lässt sich die Pulsoximetrie zur Erkennung einer Neugeboreneninfektion verwenden, Dissertation Tübingen 2006.
- [27] E. Horemuzova, M. Katz-Salamon, and J. Milerad. Breathing patterns, oxygen and carbon dioxide levels in sleeping healthy infants during the first nine months after birth. *Acta Paediatr.*, 89:1284–1289, Nov 2000.
- [28] C. F. Poets, V. A. Stebbens, J. A. Lang, L. M. O'Brien, A. W. Boon, and D. P. Southall. Arterial oxygen saturation in healthy term neonates. *Eur. J. Pediatr.*, 155:219–223, Mar 1996.
- [29] D. Moss, M. S. Urschitz, A. von Bodman, S. Eitner, A. Noehren, P. M. Urschitz-Duprat, M. Schlaud, and C. F. Poets. Reference values for nocturnal home polysomnography in primary schoolchildren. *Pediatr. Res.*, 58:958–965, Nov 2005.
- [30] V. A. Stebbens, C. F. Poets, J. R. Alexander, W. A. Arrowsmith, and D. P. Southall. Oxygen saturation and breathing patterns in infancy. 1: Full term infants in the second month of life. *Arch. Dis. Child.*, 66:569–573, May 1991.
- [31] M. Huppmann, W. Schreiber, G. Moder, B. Fugger, G. Kapfhammer, and L. Stiebellehner. Recommendations for ambulatory polygraphy by the Austrian Pneumology Society. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 119:326–330, 2007.
- [32] M. L. Alonso Alvarez, J. Teran Santos, J. A. Cordero Guevara, A. I. Nava-zo Eguia, E. Ordax Carbajo, J. F. Masa Jimenez, and R. Pelayo. [Reliability of respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea-hypopnea syndrome in children]. *Arch. Bronconeumol.*, 44:318–323, Jun 2008.

- [33] A. M. Lorino, H. Lorino, E. Dahan, M. P. d'Ortho, A. Coste, A. Harf, and F. Lo-faso. Effects of nasal prongs on nasal airflow resistance. *Chest*, 118:366–371, Aug 2000.
- [34] S. V. Jacob, A. Morielli, M. A. Mograss, F. M. Ducharme, M. D. Schloss, and R. T. Brouillette. Home testing for pediatric obstructive sleep apnea syndrome secondary to adenotonsillar hypertrophy. *Pediatr. Pulmonol.*, 20:241–252, Oct 1995.
- [35] M. S. Urschitz, J. Wolff, V. Von Einem, P. M. Urschitz-Duprat, M. Schlaud, and C. F. Poets. Reference values for nocturnal home pulse oximetry during sleep in primary school children. *Chest*, 123:96–101, Jan 2003.
- [36] E. Quintana-Gallego, M. Villa-Gil, C. Carmona-Bernal, G. Botebol-Benhamou, A. Martinez-Martinez, A. Sanchez-Armengol, J. Polo-Padillo, and F. Capote. Home respiratory polygraphy for diagnosis of sleep-disordered breathing in heart failure. *Eur. Respir. J.*, 24:443–448, Sep 2004.
- [37] P. Tiihonen, T. Hukkanen, H. Tuomilehto, E. Mervaala, and J. Toyras. Evaluation of a novel ambulatory device for screening of sleep apnea. *Telemed J E Health*, 15:283–289, Apr 2009.
- [38] A. Abdelghani, G. Roisman, and P. Escourrou. [Evaluation of a home respiratory polygraphy system in the diagnosis of the obstructive sleep apnea syndrome]. *Rev Mal Respir*, 24:331–338, Mar 2007.
- [39] K. Obermuller. Apnea diagnosis in general practice. Indications, possibilities and limits. *MMW Fortschr Med*, 143:22–24, Apr 2001.
- [40] I. Sanchez, L. Vega-Briceno, C. Munoz, S. Mobarec, P. Brockman, T. Mesa, and P. Harris. Polysomnographic findings in 320 infants evaluated for apneic events. *Pediatr. Pulmonol.*, 41:215–221, Mar 2006.
- [41] I. M. Stein, A. White, J. L. Kennedy, R. L. Merisalo, H. Chernoff, and J. B. Gould. Apnea recordings of healthy infants at 40, 44, and 52 weeks post-conception. *Pediatrics*, 63:724–730, May 1979.
- [42] C. L. Marcus, K. J. Omlin, D. J. Basinki, S. L. Bailey, A. B. Rachal, W. S. Von Pechmann, T. G. Keens, and S. L. Ward. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146:1235–1239, Nov 1992.
- [43] F. Series and I. Marc. Nasal pressure recording in the diagnosis of sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*, 54:506–510, Jun 1999.

- [44] E. Ballester, J. R. Badia, L. Hernandez, R. Farre, D. Navajas, and J. M. Montserrat. Nasal prongs in the detection of sleep-related disordered breathing in the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Eur. Respir. J.*, 11:880–883, Apr 1998.
- [45] F. McNamara, F. G. Issa, and C. E. Sullivan. Arousal pattern following central and obstructive breathing abnormalities in infants and children. *J. Appl. Physiol.*, 81:2651–2657, Dec 1996.
- [46] S. Kappeler. Referenzwerte für Polygraphien im 1. und 3. Lebensmonat, Dissertation Tübingen 2010.
- [47] R. J. Ellingson, J. F. Peters, and B. Nelson. Respiratory pauses and apnea during daytime sleep in normal infants during the first year of life: longitudinal observations. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 53:48–59, Jan 1982.
- [48] R. Flores-Guevara, P. Plouin, L. Curzi-Dascalova, M. F. Radvanyi, S. Guidasci, N. Pajot, and N. Monod. Sleep apneas in normal neonates and infants during the first 3 months of life. *Neuropediatrics*, 13 Suppl:21–28, May 1982.
- [49] C. F. Poets, V. A. Stebbens, J. R. Alexander, and D. P. Southall. Breathing patterns and heart rates at ages 6 weeks and 2 years. *Am. J. Dis. Child.*, 145:1393–1396, Dec 1991.
- [50] C. L. Rosen, L. D'Andrea, and G. G. Haddad. Adult criteria for obstructive sleep apnea do not identify children with serious obstruction. *Am. Rev. Respir. Dis.*, 146:1231–1234, Nov 1992.
- [51] S. Uliel, R. Tauman, M. Greenfeld, and Y. Sivan. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*, 125:872–878, Mar 2004.
- [52] L. M. O'Brien, V. A. Stebbens, C. F. Poets, E. G. Heycock, and D. P. Southall. Oxygen saturation during the first 24 hours of life. *Arch. Dis. Child. Fetal Neonatal Ed.*, 83:F35–38, Jul 2000.
- [53] C. F. Poets, V. A. Stebbens, and D. P. Southall. Arterial oxygen saturation and breathing movements during the first year of life. *J. Dev. Physiol.*, 15:341–345, Jun 1991.
- [54] R. Flores-Guevara, B. Sternberg, P. Peirano, S. Guidasci, N. Durupt, and N. Monod. Respiratory pauses and periodic breathing assessed by cardiopneumography in normal infants and in SIDS siblings. *Neuropediatrics*, 17:59–62, May 1986.

- [55] C. S. Peter, N. Sprodowski, B. Bohnhorst, J. Silny, and C. F. Poets. Gastroesophageal reflux and apnea of prematurity: no temporal relationship. *Pediatrics*, 109:8–11, Jan 2002.
- [56] D. Bader, A. Riskin, E. Paz, A. Kugelman, and E. Tirosh. Breathing patterns in term infants delivered by caesarean section. *Acta Paediatr.*, 93:1216–1220, Sep 2004.
- [57] I. Kato, P. Franco, J. Groswasser, I. Kelmanson, H. Togari, and A. Kahn. Frequency of obstructive and mixed sleep apneas in 1,023 infants. *Sleep*, 23:487–492, Jun 2000.
- [58] A. K. Daltveit, L. M. Irgens, N. Oyen, R. Skjaerven, T. Markestad, B. Alm, G. Wennergren, G. Norvenius, and K. Helweg-Larsen. Sociodemographic risk factors for sudden infant death syndrome: associations with other risk factors. The Nordic Epidemiological SIDS Study. *Acta Paediatr.*, 87:284–290, Mar 1998.
- [59] N. N. Finer, K. J. Barrington, B. J. Hayes, and A. Hugh. Obstructive, mixed, and central apnea in the neonate: physiologic correlates. *J. Pediatr.*, 121:943–950, Dec 1992.
- [60] M. S. Urschitz, A. Guenther, E. Eggebrecht, J. Wolff, P. M. Urschitz-Duprat, M. Schlaud, and C. F. Poets. Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 168:464–468, Aug 2003.
- [61] C. L. Marcus, T. G. Keens, and S. L. Ward. Comparison of nap and overnight polysomnography in children. *Pediatr. Pulmonol.*, 13:16–21, May 1992.
- [62] C. L. Rosen. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children: diagnostic challenges. *Sleep*, 19:S274–277, Dec 1996.
- [63] D. P. Southall, S. Bignall, V. A. Stebbens, J. R. Alexander, R. P. Rivers, and T. Lissauer. Pulse oximeter and transcutaneous arterial oxygen measurements in neonatal and paediatric intensive care. *Arch. Dis. Child.*, 62:882–888, Sep 1987.
- [64] F. J. Ruiz-Lopez, B. Fernandez-Suarez, J. Guardiola-Martinez, I. Vergara-Lahuerta, J. Latour-Perez, and M. Lorenzo-Cruz. Quality control of the ambulatory polygraphy using automatic analysis. *Chest*, 135:194–200, Jan 2009.
- [65] J. Kirjavainen, L. Lehtonen, T. Kirjavainen, and P. Kero. Sleep of excessively crying infants: a 24-Hour Ambulatory Sleep Polygraphy study. *Pediatrics*, 114:592–600, Sep 2004.

- [66] S. Scholle and G. Zwacka. Sleep evaluation in infancy, early childhood and childhood. *Klin Padiatr*, 208:285–289, 1996.

7. Lebenslauf

Name Sabine Stephanie Haug

Geburtsdatum 18.02.1984

Geburtsort Tübingen

Schulische Ausbildung

1990- 1994 Grundschule Eduard-Spranger-Schule, Reutlingen

1994- 2003 Johannes-Kepler-Gymnasium, Reutlingen

Universitäre Ausbildung

10/2003- 11/2009 Studium der Humanmedizin an der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

06.11.2009 Zweiter Abschnitt der Ärztlichen Prüfung

seit 05/2010 Assistenzärztin an der Medizinischen Klinik in Tübingen, Abteilung II