

**Aus der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin
Tübingen
Abteilung Kinderheilkunde IV
Schwerpunkt: Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin**

**Polygraphische Evaluation des kurzfristigen Effekts der
myofunktionellen Therapie bei Kindern mit Down
Syndrom**

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

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

vorgelegt von

Herzog, Nina Elisabeth

2018

Dekan: Professor Dr. I. B. Autenrieth

1. Berichterstatter: Professor Dr. C. Poets

2. Berichterstatter: Professor Dr. H. Löwenheim

Tag der Disputation: 20.06.2018

Meinen Eltern gewidmet, denen ich sehr dankbar bin.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis

1 Einleitung.....	1
2 Methoden	6
2.1 Studiendesign	6
2.2 Studienpopulation	6
2.3 Fallzahl	7
2.4 Studienablauf.....	7
2.4.1 Therapeutische Methoden im Therapiezentrum Iven.....	9
2.4.2 Polygraphie	10
2.4.3 Auswertung und Zielparameter	11
2.5 Statistik	14
3 Ergebnisse	15
3.1 Probandenkollektiv	15
3.2 Durchführbarkeit der Messungen	17
3.3 Auswertungen der ersten und zweiten polygraphischen Messungen.....	19
3.3.1 Vergleich der primären Zielparameter.....	19
3.3.2 Vergleich der sekundären Zielparameter	20
4 Diskussion	24
4.1 Limitationen	34
4.2 Schlussfolgerung und Ausblick.....	39
5 Zusammenfassung	41
6 Literaturverzeichnis	45
7 Erklärung zum Eigenanteil	50

Abkürzungsverzeichnis

AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AT	Adenotomie
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
DI ₃	Desaturationsindex 3 = Anzahl der Entsättigungen um ≥ 3 % SpO ₂ /h
DI ₄	Desaturationsindex 4 = Anzahl der Entsättigungen um ≥ 4 % SpO ₂ /h
DI ₉₀	Desaturationsindex 90 = Anzahl der Entsättigungen auf $< 90\%$ SpO ₂ /h
DS	Down Syndrom
EEG	Elektroenzephalographie
H	Hypopnoe
IQA	Interquartilsabstand
MOAHI	Index der gemischten und obstruktiven Apnoen und Hypopnoen
MT	Multifunktionelle Therapie
NRL	Nicht-Rückenlage
OA	Obstruktive Apnoe
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PG	Polygraphie
PG1	Polygraphie vor der Therapiewoche
PG2	Polygraphie nach der Therapiewoche
PSG	Polysomnographie
RL	Rückenlage
SD	Standardabweichung
SpO ₂	Sauerstoffsättigung
SpO ₂ min	Minimale Sauerstoffsättigung
TE	Tonsillektomie
TST	Total Sleep Time = Totale Schlafzeit
TT	Tonsillotomie

1 Einleitung

Die Trisomie 21 ist die am häufigsten auftretende chromosomale Erkrankung bei Lebendgeborenen (1). Das damit einhergehende Down Syndrom (DS) beinhaltet zahlreiche Symptome, die die Entstehung einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA) begünstigen. Dabei handelt es sich typischerweise um eine Schwäche der orofazialen Muskulatur (2-4), die sich durch eine protrudierte Zunge und einen geöffneten Mund mit vermehrtem Speichelfluss bemerkbar macht (5). Oftmals wird diese begleitet von einer Mittelgesichtshypoplasie (6) und einem verkürzten Gaumen (7).

Weitere Charakteristika sind gehäufte Infekte der oberen Atemwege, die bei den Kindern zu einer dauerhaften Vergrößerung der Adenoide und Tonsillen führen können (4, 8) und in einer Enge der oberen Atemwege resultieren.

Zusätzlich beeinträchtigt die periorale Muskelhypotonie das Schluck- und Essverhalten der Kinder (9) und begünstigt, in Kombination mit der oftmals vergrößerten Zunge, eine Glossoptosis (10) und die Kollapsneigung des Pharynx im Schlaf.

Die Prävalenz für eine OSA wird bei Kindern mit DS zwischen 50 % und 97 % angegeben und ist somit im Vergleich zu gesunden Kindern um das 20-30fache erhöht (11, 12).

Die Folgen der OSA für die Gesundheit und Entwicklung der Kinder sind in zahlreichen Studien untersucht worden. Bereits früh auftretende Erscheinungen sind Schnarchen, eine angestrengte Atmung im Schlaf sowie Tagesmüdigkeit und Konzentrationsschwäche (13, 14).

Die langfristigen Folgen sind Entwicklungsretardierung mit neurokognitive Defiziten, Hyperaktivitätsstörungen, kardiovaskuläre Probleme, wie ein systemischer Hypertonus und ventrikulären Dysfunktionen (15, 16), pulmonale Hypertonie und das Cor pulmonale (17). Außerdem treten gehäuft metabolische Störungen auf, die im Verlauf zur Adipositas führen können (18). Bei Patienten im Jugend- und jungen Erwachsenenalter konnte zusätzlich eine Komorbidität zwischen dem Auftreten einer OSA und einer Depression gezeigt werden (19).

Die OSA trägt dazu bei, dass die Lebensqualität und neurokognitive Entwicklung bei Kindern mit DS, die bereits durch ihre Grunderkrankung eingeschränkt sind, weiter reduziert werden.

Bei Kindern mit DS ist es daher wichtig, die OSA früh zu diagnostizieren und zu therapieren. International wird daher empfohlen, Kinder mit DS aufgrund der erhöhten Inzidenz routinemäßig mittels einer Polysomnographie (PSG) auf eine OSA zu untersuchen (20). Dadurch sollen schwerwiegende Folgen vermieden werden, um die Entwicklung nicht zusätzlich einzuschränken.

Zur adäquaten Therapie der OSA gibt es je nach Ursache verschiedene Ansatzpunkte. Bei Vorliegen einer Hyperplasie der Adenoide oder Tonsillen ist oftmals ein chirurgischer Eingriff, vor allem die Adenotomie (AT), die zielführende Behandlungsform.

Die AT ist daher oft die Therapie der Wahl der OSA, wodurch die Symptomatik in vielen Fällen reduziert werden kann und sich Verbesserungen im Hinblick auf die Lebens- und Schlafqualität zeigen (21). Sie ist in der Regel komplikationsarm. Jedoch liegt die postoperative Heilungsrate der OSA durch eine AT, abhängig von Schweregrad und Ätiologie, nur bei 30 – 80 % (22, 23). Zudem konnte gezeigt werden, dass eine AT gerade bei Kindern mit DS schlechtere Erfolgsquoten hat und die OSA häufig persistiert (24, 25), sodass bei einem Teil der Patienten eine zusätzliche Therapie mit Sauerstoff oder die Atmungsunterstützung mit einem CPAP-Gerät (Continuous Positive Airway Pressure) benötigt wird (24, 26).

Die CPAP-Therapie unterstützt die Spontanatmung der Patienten mit einem Überdruck und soll dadurch das Kollabieren der oberen Atemwege in der Einatmung verhindern. Diese Behandlung stellt im Vergleich zur AT bei Kindern mit DS ein ebenso effektives Verfahren zur Reduktion der Atemwegobstruktionen und der Tagesmüdigkeit dar und trägt zur Steigerung der Lebensqualität bei (21). Zudem konnte eine Verbesserung der kognitiven Leistungen und der Aufmerksamkeit nachgewiesen werden (27). Ein Nachteil dieser Therapieform ist der negative Einfluss auf die Entwicklung von

Mittelgesicht und Nase durch den Anpressdruck der Maske. Eine eventuelle Mittelgesichtshypoplasie, die bei Kindern mit DS bereits als Risikofaktor für eine OSA gilt, kann somit verstärkt werden (28). Zusätzlich konnte das Auftreten einer Verstärkung der pharyngealen Obstruktion infolge einer CPAP-Therapie beobachtet werden (29). Die oft als unangenehm und ungewohnt beschriebene Anwendung der CPAP-Maske und die damit einhergehende niedrige Compliance der Patienten, vor allem bei Kindern mit DS, ist zusätzlich in vielen Fällen der limitierende Faktor dieser Therapieoption. Zudem bessert diese Therapie nichts an der muskulären Hypotonie als wesentlicher Ursache der OSA bei Kindern mit DS.

Alternativ zu den genannten Behandlungsformen, können die Adenoide durch eine antiinflammatorische Kortikosteroidtherapie in der Größe reduziert werden (30, 31). Diese Behandlung stellt jedoch nur im Falle einer milden OSA eine ausreichende Therapieoption dar (32). Bei höherem Schweregrad mit einem Index der gemischten und obstruktiven Apnoen und Hypopnoen (MOAHI) von $\geq 5/h$ scheint diese Behandlung nicht ausreichend zu sein (16). Zudem liegen zu dieser Therapieform bisher keine Daten für Kinder mit DS vor.

Die myofunktionelle Therapie (MT) ist eine weitere Behandlungsoption bei OSA. Diese setzt nicht auf struktureller, sondern auf funktioneller Basis an. Das Ziel ist es, der muskulären Hypotonie und eventuellen neurofunktionellen Störungen entgegenzuwirken (33), die mitursächlich für die Entstehung der OSA sein können (34). Durch Übungen, die den weichen Gaumen, die Zunge und die Pharynxmuskulatur beanspruchen, soll die obere Atemwegsmuskulatur gestärkt und somit ein Kollabieren der Atemwege verhindert werden. Bei Erwachsenen konnte ein Effekt durch gezielte myofunktionelle Übungen bereits mehrfach nachgewiesen werden (35, 36). So zeigten Puhan et al., dass durch tägliches Didgeridoo-Spielen über 4 Monate hinweg eine signifikante Verbesserung der subjektiven Schlafqualität und eine Reduktion des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) bewirkt werden konnte (35). Guimaraes et al. stellten 2009 nach dreimonatigem Training der oropharyngealen Muskelgruppen eine Verbesserungen der

minimalen Sauerstoffsättigung, eine Abnahme des Schnarchens sowie eine signifikante Reduktion des AHI fest (36).

Auch für Kindern konnte in Studien bereits die Effektivität der MT gezeigt werden. Villa et al. und Guilleminault et al. zeigten, dass die Anwendung von myofunktioneller Übungen im Oropharyngealraum eine Reduktion der OSA bewirken kann. In ihren Studien demonstrierten sie, dass Kinder, die zuvor eine AT erhalten hatten, seltener eine Persistenz oder ein Rezidiv der OSA aufwiesen, wenn im Anschluss an die chirurgische Intervention eine Behandlung mit logopädischen Übungen erfolgte (33, 37).

Ein weiterer Ansatz zur Optimierung der orofazialen Morphologie ist die Therapie mit einer Gaumenplatte. Durch das Tragen der Platte wird die Zunge vorverlagert und das Unterkieferwachstum stimuliert, was dazu führt, dass die oberen Atemwege offengehalten werden (38). Somit wird das Risiko für obstruktive Ereignisse reduziert. In Kombination mit einer parallel hierzu durchgeführten myofunktionellen Therapie (MT) zur Tonisierung der orofazialen Muskulatur kann die Wirksamkeit noch verstärkt werden (5, 39). Bei Kindern mit angeborener Retrogenie (z.B. im Rahmen einer Pierre-Robin-Sequenz) stellt diese Methode bereits ein etabliertes Verfahren zur Behandlung der OSA dar (40, 41). Ebenso erscheint dies für Kinder mit DS ein vielversprechender Therapieansatz zu sein (3, 42).

Das Kinderschlaflabor der neonatologischen Abteilung des Universitätsklinikums Tübingen kooperiert seit vielen Jahren mit dem Therapiezentrum Gabriele Iven in Baiersbronn, das u.a. Kinder mit DS mittels MT behandelt.

Hierzu gehört unter anderem die Therapie nach Padovan, bei der die Sprache, die Bewegung, die Atmung, die Wahrnehmung und die gesamte Muskulatur im oropharyngealen Bereich der Kinder in meist 1-wöchigen Intensiv-Wochen mit 3 Therapieeinheiten/Tag trainiert werden (43, 44). Da diese Methoden den Kindern klinisch zu helfen scheinen, zum bisherigen Zeitpunkt aber noch nicht methodisch sauber untersucht worden sind, soll in dieser Pilotstudie, in Zusammenarbeit mit dem Therapiezentrum Iven, die Wirksamkeit der MT bei Kindern mit DS evaluiert werden.

Zur Beurteilung der Ausprägung einer obstruktiven Atmungsstörung im Schlaf wird die Polygraphie (PG) als geeignete Methode angewendet. Hierbei werden während des nächtlichen Schlafes die Atmungsbewegungen von Thorax und Abdomen, der Luftfluss, und die Sauerstoffsättigung aufgezeichnet, wodurch unter anderem eine Bestimmung der obstruktiven Apnoen und Hypopnoen sowie der Zahl der Sauerstoffentsättigungen möglich ist. Das Ziel dieser Studie ist es, in einem Vorher/Nachher-Vergleich mittels PG einen kurzfristigen Effekt nach einer einwöchigen, intensiven MT im Therapiezentrum Iven, nachzuweisen.

2 Methoden

2.1 Studiendesign

Bei der vorliegenden Studie handelt es sich um eine Pilotstudie. Diese erfolgte als Fallserie mit Vorher/Nachher-Vergleich bei Kindern mit Down Syndrom, die eine intensive, einwöchige multifunktionelle Therapie nach Padovan im Therapiezentrum Iven in Baiersbronn erhielten.

Das Studienprotokoll wurde von der Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Universität Tübingen bewilligt (Protokoll-Nr. 524/2014BO1).

2.2 Studienpopulation

An der Studie nahmen 45 Probanden mit DS zwischen 2 und 11 Jahren teil. Davon konnten bei 18 Probanden zwei erfolgreiche Messungen mit ausreichender Qualität ausgewertet und somit in die Studie eingeschlossen werden. Alle Studienteilnehmer kamen planmäßig und elektiv in das Therapiezentrum Iven in Baiersbronn.

Folgende Ein- und Ausschlusskriterien lagen vor:

Einschlusskriterien:

- Alter: 2-11 Jahre
- Vorliegen eines Down Syndroms
- Anamnestisch häufig Schnarchen bzw. erschwerte/laute Atmung im Schlaf
- Schriftliche Aufklärung und Zustimmung von mindestens einem Elternteil bzw. einem Sorgeberechtigten

Ausschlusskriterien:

- Vorliegen eines akuten oberen Luftwegsinfekts zum Zeitpunkt der Durchführung einer der PG
- Nicht durchgeführte, abweichende oder unvollständige Therapie
- Artefaktreiche bzw. gestörte PG mit <3 h auswertbarer Aufzeichnungszeit und somit keine valide Bestimmung der Zielparameter möglich

In den folgenden Fällen wurde die Studie für die Probanden abgebrochen:

- Die Eltern oder eine sorgeberechtigte Person ziehen mündlich oder schriftlich ihr Einverständnis zurück
- Die myofunktionelle Therapie wird nicht wie geplant durchgeführt
- Der Proband toleriert das Anlegen der PG nicht, sodass keine Aufzeichnung der gewünschten Parameter erfolgen kann

2.3 Fallzahl

Da es sich um eine Pilotstudie handelt, wurde vorerst auf eine formale Fallzahlberechnung verzichtet und eine auf Erfahrungswerten basierende Fallzahl von 20 Probanden angestrebt. Aufgrund einer hohen Anzahl an nicht auswertbaren Messungen durch, unter anderem, technischen Schwierigkeiten, musste die Pilotstudie bereits nach nur 18 erfolgreichen Messungen in 21 Monaten abgeschlossen werden.

2.4 Studienablauf

Die Rekrutierung der Probanden erfolgte durchgehend von Januar 2015 bis September 2016. Für die Rekrutierung wurden die Familien anhand der Anmeldedaten für eine Therapiewoche in Baiersbronn kontaktiert. Bei den Probanden handelte es sich um Kinder mit DS, die auf ärztliches Anraten oder aus Eigeninitiative an einer Therapiewoche mit intensiven myofunktionellen Übungen teilnahmen.

Durch das Abfragen von typischen Symptomen der OSA, wie Schnarchen oder erschwerte Atmung, wurde überprüft, ob die Kinder für die Studie infrage kamen. Sobald die Einschlusskriterien erfüllt wurden und eine schriftliche Einverständniserklärung vorlag, erfolgte die formelle Aufklärung und der Proband wurde in die Studie eingeschlossen. Die erste polygraphische Messung (PG1) wurde am Vorabend des ersten Therapietages gemacht. Vor Durchführung der ersten Messung füllten die Eltern einen Fragebogen zur Erhebung demographischer Daten und bisheriger Therapien aus (siehe Anhang). Dieser umfasste Alter, Körpergröße, Körpergewicht und Geschlecht, myofunktionelle

Therapien durch Logopäden oder Physiotherapeuten außerhalb des Therapiezentrums, kieferorthopädische Behandlungen oder Behandlungen mit Gaumenplatte und chirurgische Maßnahmen im Oropharyngealraum, wie z.B. Adenotomie (AT), Tonsillotomie (TT) oder Tonsillektomie (TE) sowie die Rauchgewohnheiten der Eltern.

Ein Mitarbeiter des Therapiezentrums führte die PG vor Ort durch. Zur Gewährleistung einer guten Aufzeichnungsqualität im Therapiezentrum wurde dieser Mitarbeiter durch das ärztliche Personal des Kinderschlaflabors geschult. In einem Protokoll wurden Start- und Stoppzeit und die Schlaflage des Probanden dokumentiert. Ereignisse oder Unterbrechungen der Aufzeichnungen, wie zum Beispiel Toilettengänge oder nächtliches Trinken, wurden ebenfalls vermerkt. Während der Untersuchungs Nächte konnte eine sorgeberechtigte Person im Zimmer des Probanden schlafen, wie dies auch sonst während der Therapiewoche üblich ist. In der anschließenden Therapiewoche erhielten die Probanden die normale myofunktionelle Behandlung.

Die zweite polygraphische Messung (PG2) erfolgte im Anschluss an die Therapiewoche bei den Probanden zuhause. Hierzu hatten die Eltern der Probanden bei der ersten PG eine Schulung über die Vorgehensweise beim Anlegen der Sensoren erhalten. Nach dem Anbringen der Messsensoren der PG hielten die Eltern telefonische Rücksprache mit der Doktorandin um eventuelle Unklarheiten zu beseitigen.

Alternativ zur ambulanten PG im Therapiezentrum bestand auch die Möglichkeit, die beiden Polygraphien im Kinderschlaflabor des Universitätsklinikums Tübingen durchzuführen. Hierzu erfolgte, ebenso nach Anmeldung für die MT in Bayersbronn, die Prüfung, ob die Probanden die Einschlusskriterien erfüllten und Interesse an der Teilnahme der Studie hatten. Die Probanden kamen in diesem Fall unmittelbar vor Beginn der Therapiewoche mit ihren Eltern in das Kinderschlaflabor, wo dann die PG durchgeführt wurde. Daraufhin erfolgte ebenso die reguläre Teilnahme an der Therapiewoche. Im Anschluss erfolgte die zweite Messung erneut im Kinderschlaflabor. Die Messungen erfolgten unter den

gleichen Bedingungen und mit den gleichen Messsensoren wie die ambulanten Messungen in Baiersbronn. Zusätzlich war eine Nachtwache anwesend, die die Messkurven anhand eines Monitors kontrollierte.

2.4.1 Therapeutische Methoden im Therapiezentrum Iven

Während des einwöchigen Aufenthaltes im Therapiezentrum hatten die Probanden in der Regel drei Therapiesitzungen pro Tag. Zweimal täglich fand die Therapie nach Padovan statt, bei der sowohl Körperübungen als auch Mundübungen durchgeführt wurden.

Das Therapiekonzept nach Beatriz Padovan gründet auf der „Theorie der Neurofunktionellen Reorganisation“. Durch die stetige Wiederholung von gezielten Bewegungsmustern, die in der neurophysiologischen Entwicklung (Ontogenese) durchlaufen werden, wird das gesamte Nervensystem stimuliert. Hierdurch können die unterschiedlichen sensomotorischen Körperfunktionen angesprochen und gebahnt werden (43-45). Die Übungen werden sowohl passiv als auch aktiv durchgeführt, wobei im Laufe der Therapie der aktive Übungsanteil zunimmt. Die Körperübungen, die zusätzlich auch Elemente enthalten, die Einfluss auf den orofazialen Komplex haben, gehen den Mundübungen voran. Zu den Mundübungen gehören: Übungen zur gezielten Luftstromlenkung, zur Lippenaktivität, zu gezielten Zungenbewegungen, zum Zungenkrafttraining, zur Aktivität des Musculus buccinator und masseter, sowie zur Propriozeption durch Kauübungen und Koordination des gesamten Kau-Schluckvorganges. Die Mundübungen zielen darauf ab, den orofazialen Komplex zu stärken und somit die optimalen Voraussetzungen im Hinblick auf Nahrungsaufnahme, Artikulation und die Entwicklung der Gesichts- und Kieferknochen zu schaffen, wodurch das Auftreten obstruktiver Apnoen im Schlaf reduziert werden soll (36, 46). Ziel der Körperübungen ist außerdem die Stärkung des Gesamtmuskeltonus und die Verbesserung der Körperhaltung, was ebenfalls Einfluss auf den orofazialen Komplex hat sowie Gesamt- und Sprachentwicklung fördert. Die Therapie läuft nicht bei jedem Probanden nach dem gleichen Schema ab, da sie den individuellen Bedürfnissen in Bezug auf Alter, Entwicklungsstand, Pathologie und Ressourcen angepasst werden muss.

Als dritter Termin fand einmal täglich eine Therapiesitzung statt, bei der sowohl linguistische Übungen wie z.B. gezielte Sprechübungen (Einzellaute, Silben, Wörter) als auch Verhaltenstraining und Beratungsgespräche stattfanden.

Von den 18 Probanden erhielten 10 zusätzlich zu den funktionellen Therapiesitzungen von Montag bis Freitag noch eine funktionelle Therapiesitzung am sechsten Tag (Samstag).

2.4.2 Polygraphie

Die PG ist ein nicht-invasives Verfahren in der Diagnostik von Atmungsstörungen im Schlaf. Im Unterschied zur PSG, dem Goldstandard, wird kein Elektroencephalogramm (EEG) abgeleitet, sodass keine Analyse der verschiedenen Schlafstadien und der Mikroarchitektur des Schlafes erfolgen kann. Die PSG erweist sich in ihrer Anwendung bei sehr jungen Patienten und bei Patienten mit Grunderkrankungen, wie zum Beispiel dem DS, meist als schwierig und wird daher von diesen Patienten oft nicht toleriert. Für das Erkennen von obstruktiven Ereignissen und Abfällen der Sauerstoffsättigung ist die PG ausreichend und war somit für die Erfassung der gewünschten Zielparameter in der ambulanten Durchführung praktikabler.

Die schlafmedizinischen Messungen wurden mithilfe eines ambulanten Polygraphiegerätes (Embletta PDS, Embla, Broomfield, USA) vorgenommen. Die Aufzeichnungen erfolgten durch sechs Sensoren, die folgende Werte gemessen haben: Nasaler Staudruck anhand einer Nasenbrille (nasaler Prong mit eingebautem Messfühler, 200 Hz; Embla), nasal-oraler Luftstrom (Thermistor, 10 Hz, Pro-Tech, Mukiteo, USA), Schnarchsensoren (Vibrationssensoren, New Life Technologies, Glen Burnie, USA), thorakale und abdominale Atmungsbewegung (Piezoelemente, Pro-Tech, Pittsburgh, USA), pulsoxymetrische Sauerstoffsättigung (SpO_2), Pulswelle und Pulsrate (Oximeter Xpod, Nonin Medical, Plymouth, USA). Zusätzlich wurde die Schlafposition anhand eines Lagesensors (Embla) bestimmt, welcher in das am Patienten angebrachte Polygraphiegerät integriert war.

Die stationären Messungen erfolgten mit einem computergestützten Polygraphie-Gerät (Embla N7000, Embla; Broomfield, USA) und enthielten eine synchron laufende Videoaufzeichnung. Für die Ableitung der schlafmedizinischen Parameter wurden die gleichen Messsensoren wie im ambulanten Setting verwendet.

2.4.3 Auswertung und Zielparameter

Für die Auswertung der ambulanten PG wurden folgende Kriterien festgelegt: Die totale Schlafzeit (Total sleep time, TST) wurde berechnet als Aufzeichnungszeit von dem ersten Zeitpunkt, zu dem eine Bewegungsartefakt-freie Qualität der Signale vorlag, bis zu dem letzten Zeitpunkt, zu dem dies verzeichnet wurde. Für die Auswertung mussten Sauerstoffsättigung (SpO_2) und Plethysmographiekurve, der nasale (Nasenbrille) und/oder orale (Thermistor) Fluss und die Ableitungskurve des Thorax- und/oder Abdomengurtes auswertbare Signale aufweisen. Aufzeichnungszeiten, in denen diese Kriterien nicht erfüllt waren, wurden aus der Analysezeit herausgenommen. Kurze Bewegungen (sichtbar anhand des Lagesensors und Artefakten in mehreren anderen Ableitungen) wurden als Bewegung markiert, jedoch nicht von der Schlafzeit abgezogen. Wurde eine TST von mindestens 3 Stunden nicht erreicht, wurden die Messungen ausgeschlossen. Falls eine der beiden Messungen die Kriterien nicht erfüllte, wurde der Proband von der Studie ausgeschlossen.

Die Auswertungen fanden computergestützt durch die Doktorandin und das ärztliche Personal des Kinderschlaflabors statt. Die einzelnen Messungen erhielten einen sechsstelligen Zahlencode, sodass bei der Auswertung eine Zuordnung der Messungen nicht möglich war. Diese erfolgte somit verblindet hinsichtlich der Reihenfolge der PG-Aufzeichnungen und der Probanden.

Die folgenden Parameter wurden sowohl für die PG vor als auch nach der Therapiewoche ausgewertet und berechnet: MOAHI, Anzahl der Entsättigungen um mindestens 3% SpO_2/h (DI_3) und Anzahl der Entsättigungen $<90\%$ SpO_2/h (DI_{90}) sowie, als sekundäre Zielparameter, die minimale Sauerstoffsättigung (SpO_{2min}) und die zentralen Apnoen (CA) über die gesamte Aufzeichnung;

außerdem fand eine lagespezifische Differenzierung der Parameter MOAHI, DI_3 und CA in Rückenlage (RL) und Nicht-Rückenlage (NRL) statt.

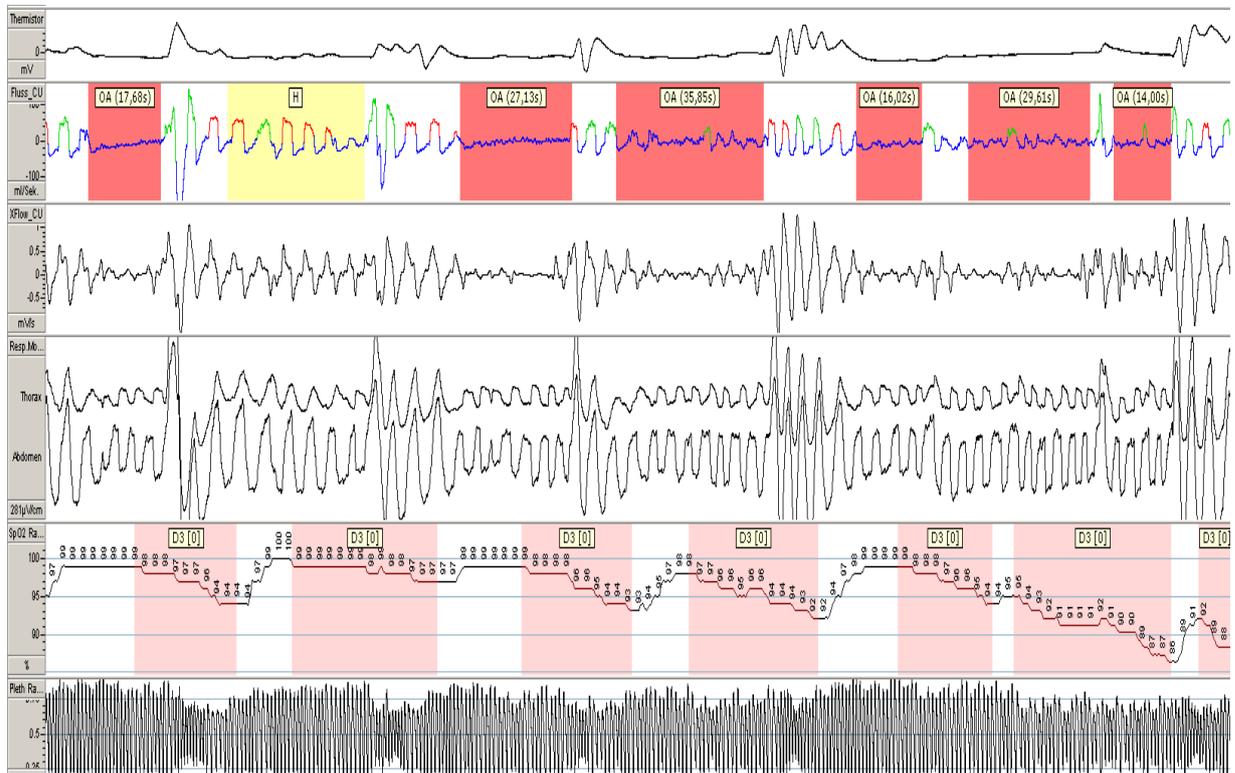


Fig. 1: Beispiel einer computergestützten, polygraphischen Auswertung. Markiert sind hier obstruktive Apnoen (OA) und Hypopnoen (H) in der Ableitungskurve des nasalten Flusses (Fluss_CU) sowie Enttächtigungen um jeweils mindestens 3% (D3) in der Ableitung der Sauerstoffkurve (SpO₂).

Der MOAHI setzt sich zusammen aus der durchschnittlichen Anzahl von obstruktiven und gemischten Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf. Apnoen zentralen Ursprungs fließen nicht in den Index mit ein. Der DI_3 gibt die Sauerstoffsättigungen um $\geq 3\%$ pro Stunde an, der DI_{90} die Enttächtigungen unter 90%. Alle Parameter wurden anhand der Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) (47) wie folgt ausgewertet: Eine Apnoe bei Kindern ist definiert als Unterbrechung des Atemstromes über eine Dauer von mindestens zwei normalen Atmungszyklen. Eine Hypopnoe beschreibt eine vorgegebene Reduktion des Atemstromes über die Dauer von zwei normalen Atmungszyklen.

Die AAMS gibt die folgenden Kriterien vor, die entsprechend der Ereignisse erfüllt sein müssen (47).

Für die obstruktive Apnoe:

1. Das Event hält für mindestens zwei ausgefallene Atemzüge oder für die Dauer zweier Atmungszyklen an.
2. Im Vergleich zur normalen Atmung vor dem Event ist das Event mit einer Reduktion von $>90\%$ des Atemflusses über $\geq 90\%$ des kompletten Events assoziiert.
3. Das Event ist assoziiert mit einer kontinuierlichen oder verstärkten inspiratorischen Anstrengung während der gesamten Dauer des verminderten Atemflusses.
4. Eine Apnoe dauert vom Ende der letzten normalen Atmung bis zum Beginn des ersten Atemzuges, welcher die Amplitude der normalen Inspiration erreicht.

Für die zentrale Apnoe gilt:

1. Das Event ist assoziiert mit einer Reduktion von $>90\%$ des Atemflusses über $\geq 90\%$ des kompletten Events, verglichen mit der normalen Atmung vor dem Event.
2. Über die Dauer des Events findet keine Atemarbeit statt (fehlende Thorax- und Abdomenbewegung).
3. Das Event hält für ≥ 20 Sek. an und/oder: Das Event ist assoziiert mit einer Entsättigung $\geq 3\%$.

Kriterien für die Hypopnoe sind:

1. Das Event ist assoziiert mit der Reduktion der Amplitude des Atemflusses um $\geq 50\%$, im Vergleich zur normalen Atmung vor dem Event.
2. Das Event hält für mindestens zwei ausgefallene Atemzüge oder für die Dauer zweier Atmungszyklen ab dem Ende des letzten normalen Atemzugs an.
3. Die Reduktion der Amplitude des Atemflusses im Vergleich zu der Amplitude der normalen Atmung vor dem Event muss für $\geq 90\%$ der gesamten Dauer des Events anhalten.
4. Das Event ist mit einer Entsättigung um $\geq 3\%$ assoziiert.

Anhand des MOAHI kann beurteilt werden, ob eine OSA vorliegt. Bei Kindern liegt eine OSA definitionsgemäß vor, wenn ein MOAHI $\geq 1/h$ bestimmt wird (48, 49). Zusätzlich lässt sich der Schweregrad der OSA in eine milde (MOAHI 1 – $< 5/h$), eine moderate (MOAHI 5 – $< 10/h$) und eine schwere (MOAHI $> 10/h$) Form einteilen. Die Diagnose einer OSA und die Bestimmung des Schweregrades fand bei den Probanden auf Grundlage der ersten Messung, also vor der Therapiewoche, statt.

2.5 Statistik

Es wurde eine deskriptive Statistik durchgeführt, bei der Häufigkeitsangaben für die Variablen berechnet wurden (Median und Interquartilsabstand (IQA), Mittelwert und Standardabweichung bzw. Häufigkeiten und Prozente).

Entsprechend dem Studiendesign eines Vorher/Nachher-Vergleichs wurde die Analyse mit verbundenen Stichproben durchgeführt. Da die Daten nicht normalverteilt waren, wurde zur statistischen Auswertung der Wilcoxon signed-rank Test verwendet.

Die statistische Signifikanz wurde mit $p < 0,05$ angegeben.

Für die statistische Auswertung wurde das Programm SAS Jump, Version 13, verwendet.

3 Ergebnisse

3.1 Probandenkollektiv

Insgesamt wurden 42 Probanden für die Pilotstudie rekrutiert. Hiervon waren bei 18 (mittleres Alter 6,3 Jahre, 12 Mädchen) beide Messungen auswertbar und konnten somit in die Studie eingeschlossen werden.

Tabelle 1 gibt die demographischen Daten des Probandenkollektivs an und zeigt die Auswertung der Fragebögen zu bisherigen Therapiemaßnahmen. Die Befragung ergab, dass 11 Probanden auch außerhalb des Therapiezentrums eine logopädische Therapie in Anspruch nahmen; 7 befanden sich bereits in kieferorthopädischer bzw. kieferchirurgischer Behandlung (z.B. Gaumenplatte, Zahnspange, Operation am Kiefer); bei insgesamt 9 Probanden wurde schon einmal eine chirurgische Maßnahme im HNO-Bereich durchgeführt (AT, TT, TE).

In Tabelle 2 wird ersichtlich, dass bei 15 (83 %) Probanden zum Zeitpunkt der PG1 eine OSA vorlag (MOAHI $\geq 1/h$), davon bei 4 (22%) eine moderate (MOAHI $\geq 5 - < 10/h$) und bei 3 (16 %) eine schwere OSA (MOAHI $> 10/h$).

Zusätzlich enthält die Tabelle 3 Angaben zur TST der ersten und zweiten PG, welche im Median für die PG1 488,5 min und für die PG2 395,5 min betrug sowie zu den jeweiligen Schlafanteilen in Rückenlage (24,0 %) und Nicht-Rückenlage (53,45 %).

Die Zeitspanne zwischen PG1 und PG2 betrug im Median 6 Tage.

Tab. 1: Demographische Daten zu dem Probandenkollektiv von N=18 Teilnehmern mit Angaben zum Mittelwert und Standardabweichung (SD) und Angaben zu bisherigen Therapien der Probanden (Erhebung anhand Fragebögen)

Demographische Charakteristika	Studie gesamt, N = 18
Alter, Mittelwert und SD (Jahre)	6,3 ± 2,5
Körpergröße, Mittelwert und SD (cm)	110,1 ± 16,1
Körpergewicht, Mittelwert und SD (kg)	21,7 ± 7,3
Geschlecht, männlich, N	6
Rauchen bei Vater und/oder Mutter, N	1
Bereits durchgeführte Therapieformen	
Logopädische Therapie (außerhalb des Therapiezentrums Baiersbronn)	11
Kieferorthopädische/ Kieferchirurgische Therapie (z.B. Gaumenplatte, Zahnsperre, Kieferoperation, etc.)	7
Chirurgische Therapie (Adenotomie/Tonsillotomie/Tonsillektomie)	9

Tab. 2: Übersicht über die Diagnosen der Probanden zum Zeitpunkt der ersten polygraphischen Messung hinsichtlich einer milden (MOAHI ≥ 1 – $< 5/h$), moderaten (MOAHI ≥ 5 – $< 10/h$) und schweren (MOAHI $\geq 10/h$) obstruktiven Schlafapnoe

Diagnose	Anzahl	%
Anteil der Kinder mit einer OSA (Zeitpunkt Polygraphie 1)	15	83
Einteilung nach Schweregrad der OSA	8	44
Mild	4	22
Moderat	3	16
Schwer		

Tab. 3: Übersicht über die Daten der ersten und zweiten ambulanten polygraphischen Messung mit Angaben zur totalen Schlafzeit (TST) und der anteiligen Schlafpositionen

Ambulante polygraphische Messungen	Median und Interquartilsabstand (IQA)
Abstand zwischen Polygraphie 1 und Polygraphie 2 (Tage)	6 (1)
Totale Schlafzeit (TST) der 1. Messungen (min)	489,0 (268,1)
Totale Schlafzeit (TST) der 2. Messungen (min)	395,5 (216,1)
Anteile an Schlaf in Rückenlage (%)	24,0 (34,35)
Anteile an Schlaf in Nicht-Rückenlage (%)	53,5 (25,67)

3.2 Durchführbarkeit der Messungen

Abbildung 1 zeigt eine Übersicht über die Teilnahme aller Probanden und die auswertbaren Messungen.

Von den Messungen der PG1 konnten 10 Messungen nicht ausgewertet werden, bei der PG2 wurden bei 21 Messungen die Qualitätskriterien nicht erfüllt.

Insgesamt konnten 5 Messungen nicht ausgewertet werden, da die Aufzeichnungszeit weniger als 3 h betrug. Von 3 Probanden wurde die zweite Messung nicht toleriert. Die anderen 23 Messungen erreichten die Qualitätsansprüche nicht, da technische Ausfälle vorlagen, wie eine fehlende Plethysmographiekurve oder das Fehlen einer ausreichenden Ableitung des Atemflusses oder des Thorax-/Abdomengurtes.

Insgesamt war somit die Aufzeichnungsqualität der PG1 bei 33 Probanden, die der PG2 bei 24 Probanden ausreichend und damit auswertbar. Bei 18 Probanden der insgesamt 45 Probanden lag sowohl eine auswertbare PG1 als auch eine auswertbare PG2 vor, sodass nur diese in die Auswertung einfließen konnten.

Der Lagesensor, der Aussagen über die Schlafzeit in RL und NRL erlaubt, erbrachte bei den 18 auswertbaren Messungen für die PG1 bei 15 Probanden und für die PG2 für 14 Probanden ein auswertbares Ergebnis.

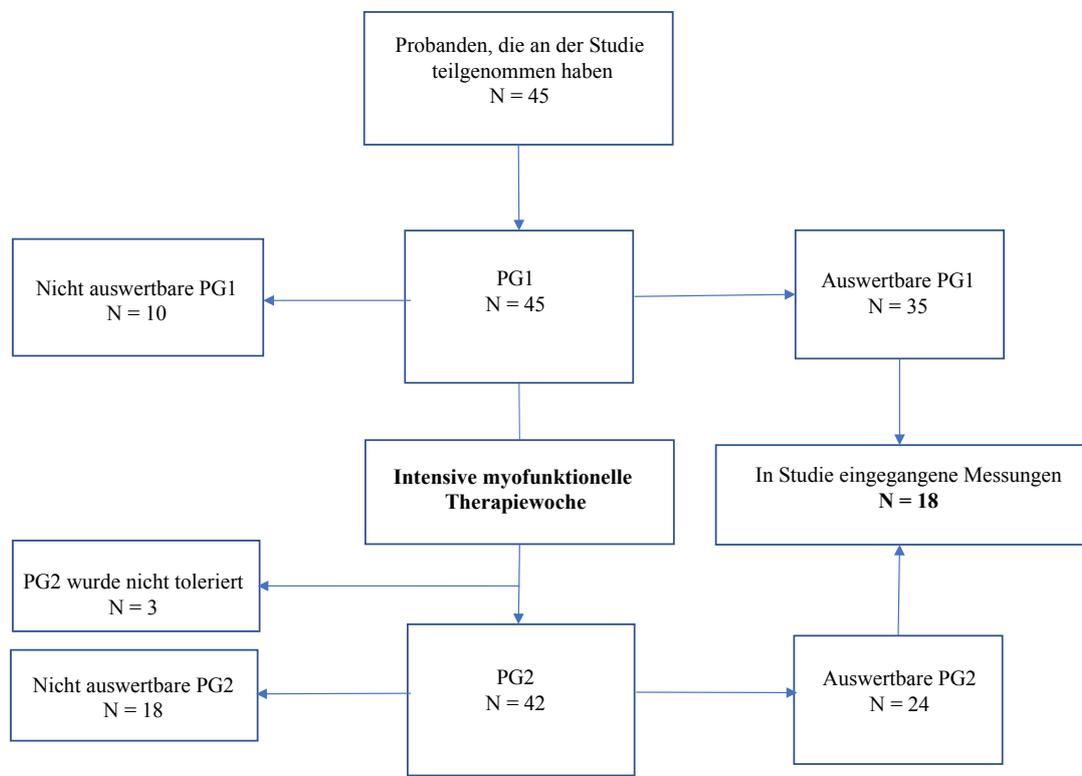


Abb. 1: Übersicht der Anzahl der Probanden, die an der Pilotstudie teilgenommen haben und die Anzahl von Messungen, die durchgeführt und ausgewertet wurden; PG1 = Polygraphie vor intensiver myofunktionaler Therapiewoche; PG2 = Polygraphie nach intensiver myofunktionaler Therapiewoche

3.3 Auswertungen der ersten und zweiten polygraphischen Messungen

3.3.1 Vergleich der primären Zielparameter

Tabelle 5 und Abbildung 2 zeigen die Auswertung der primären Zielparameter MOAHI, DI_3 und DI_{90} vor und nach der MT.

Die Auswertung des MOAHI und DI_3 ergab vor und nach der einwöchigen, intensiven MT der Probanden keinen signifikanten Unterschied. Der MOAHI (2,82/h vs. 1,84/h; $p = 0,96$) fiel im Vorher/Nachher-Vergleich minimal ab. Der DI_3 reduzierte sich ebenfalls (11,70/h vs. 6,98/h; $p = 0,58$).

Der DI_{90} Wert dagegen zeigte im Vergleich vor und nach der Therapiewoche eine signifikante Abnahme (0,78/h vs. 0,22/h; $p = 0,04$).

Tab. 5: Vergleich der primären Zielparameter (MOAHI = Index der gemischten und obstruktiven Apnoen und Hypopnoen; DI_3 = Anzahl der Entsättigungen um mindestens 3 % /h; DI_{90} = Anzahl der Entsättigung < 90 % /h vor und nach intensiver myofunktioneller Therapiewoche; Median und Interquartilsabstand (IQA). P-Wert ermittelt durch den Wilcoxon signed-rank Test (bei einem Signifikanzniveau von 0,05).

Zielparameter	Vor der myofunktionellen Therapie	Nach der myofunktionellen Therapie	p-Wert
MOAHI über gesamte Messung (Anzahl/h)	2,82 (7,1)	1,84 (4,3)	0,96
DI_3 über gesamte Messung (Anzahl/h)	11,70 (15,3)	6,98 (14,30)	0,58
DI_{90} über gesamte Messung (Anzahl/h)	0,78 (2,47)	0,22 (1,96)	0,04

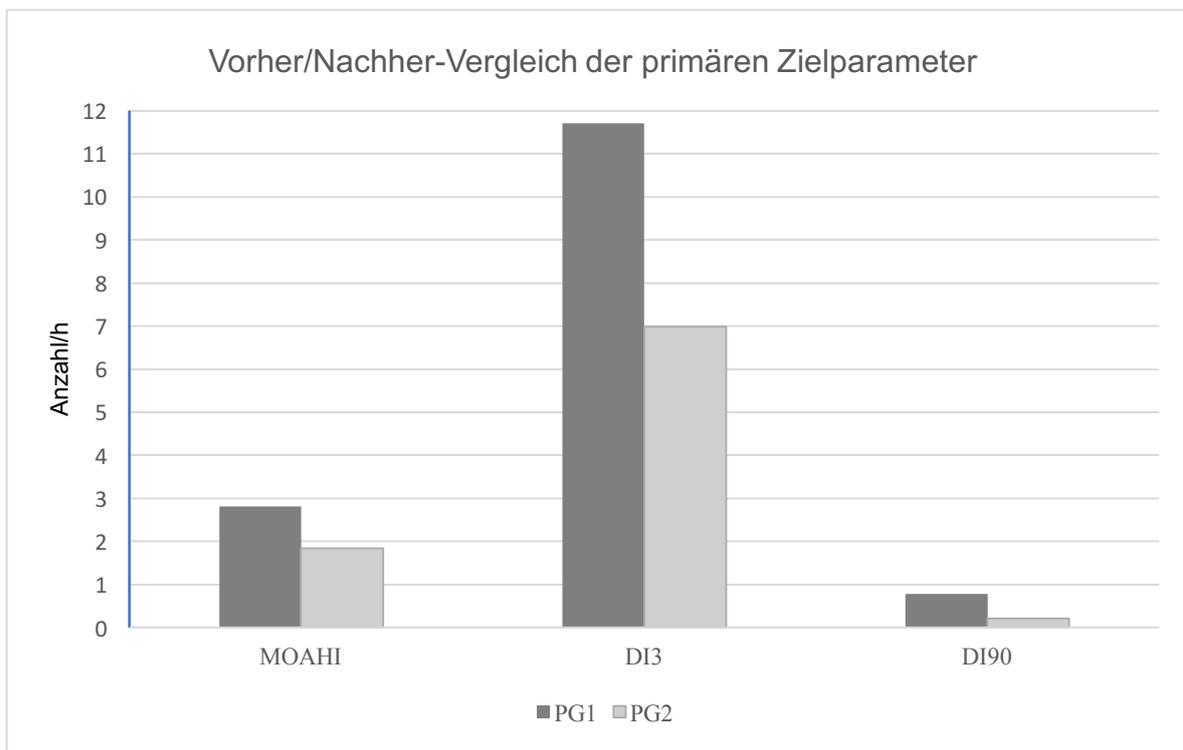


Abb. 2: Vergleich der primären Zielparameter (MOAHI = Index der gemischten und obstruktiven Apnoen und Hypopnoen; DI_3 = Anzahl der Entsättigungen um mindestens 3 % /h; DI_{90} = Anzahl der Entsättigungen < 90 % /h) vor und nach intensiver myofunktionseller Therapiewoche; Angabe als Median; PG = Polygraphische Messung

3.3.2 Vergleich der sekundären Zielparameter

Tabelle 6 zeigt eine Übersicht über die Auswertung der sekundären Zielparameter. Bei der minimalen Sauerstoffsättigung ergaben sich keine signifikanten Unterschiede vor und nach der MT (87,5 % vs. 88,5 %, $p = 0,21$). Bei 29 der 36 eingegangenen Messungen konnte mithilfe des Lagesensors die Berechnung der Zielparameter MOAHI und DI_3 getrennt für RL und NRL ermittelt werden.

In allen Fällen war eine Reduktion der Ereignisse nach der intensiven MT zu beobachten. Es konnte jedoch kein signifikantes Ergebnis verzeichnet werden.

Tab. 6: Vergleich der sekundären Zielparameter vor und nach intensiver myofunktionaler Therapiewoche. Angabe als Median und Interquartilsabstand (IQA). P-Wert ermittelt durch den Wilcoxon signed-rank Test (bei einem Signifikanzniveau von 0,05)

	Vor der intensiven myofunktionalen Therapiewoche	Nach der intensiven myofunktionalen Therapiewoche	p-Wert
Minimale Sättigung über gesamte Messung (%)	87,5 (6,7)	88,5 (6,5)	0,21
MOAHI in Rückenlage (Anzahl/h)	3,8 (7,4)	1,7 (4,9)	0,77
MOAHI in Nicht-Rückenlage (Anzahl/h)	2,2 (6,8)	1,8 (5,26)	0,70
DI ₃ in Rückenlage (Anzahl/h)	9,6 (11,7)	6,0 (6,4)	0,83
DI ₃ in Nicht-Rückenlage (Anzahl/h)	12,5 (16,3)	7,5 (10,5)	0,11

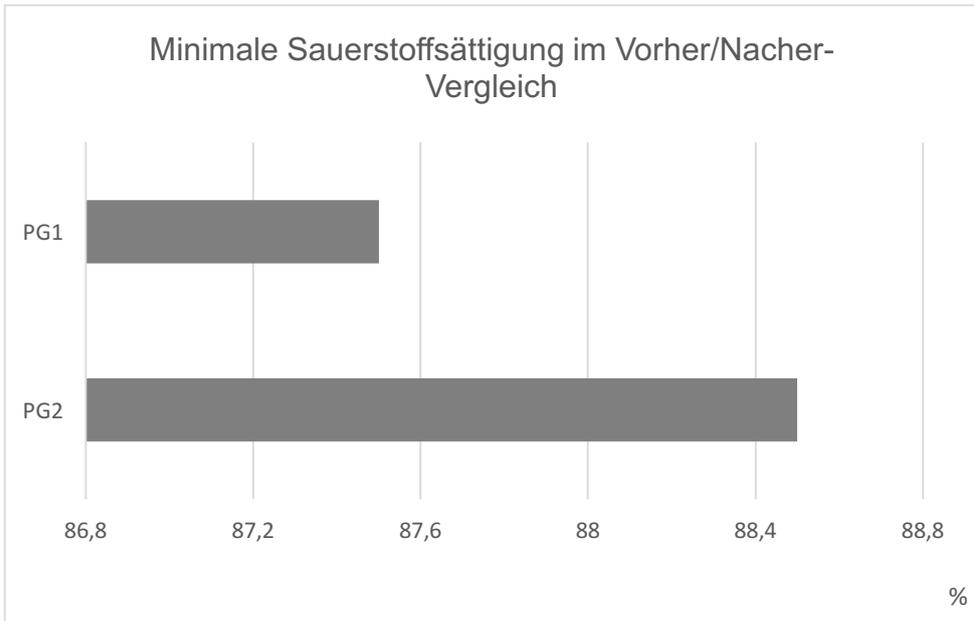


Abb. 3: Vergleich der minimalen Sauerstoffsättigung (SpO_2min) in % vor und nach intensiver myofunktioneller Therapiewoche; Angaben in %; PG = Polygraphische Messung

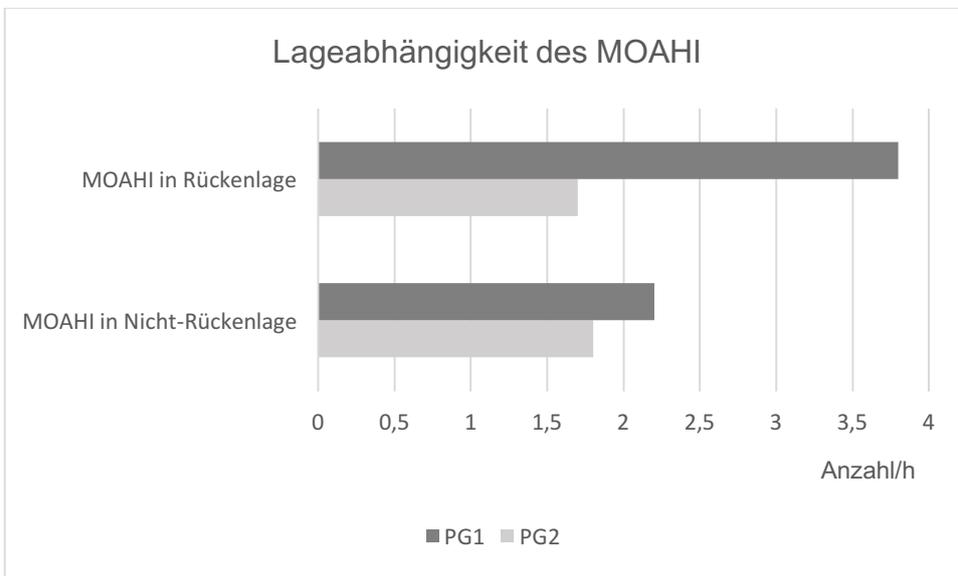


Abb. 4: Vergleich des MOAHI (MOAHI = Index der gemischten und obstruktiven Apnoen und Hypopnoen) in Abhängigkeit von der Schlafposition in Rückenlage oder Nicht-Rückenlage vor und nach intensiver myofunktioneller Therapiewoche; Angabe als Median; PG = Polygraphische Messung

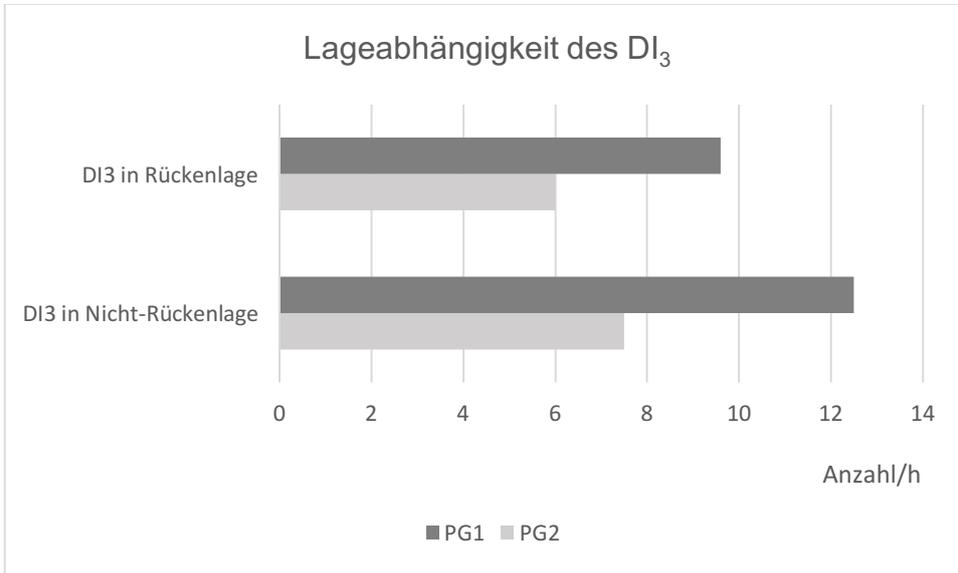


Abb. 5: Vergleich des DI_3 (Anzahl der Entsättigungen um mindestens 3 % /h) in Abhängigkeit von der Schlafposition in Rückenlage (RL) oder Nicht-Rückenlage (NRL) vor und nach intensiver myofunktionaler Therapiewoche; Angabe als Median; PG = Polygraphische Messung

4 Diskussion

Die vorliegende Studie hatte als Ziel zu zeigen, ob ein kurzzeitiger Effekt der einwöchigen, intensiven MT auf das Auftreten obstruktiver Ereignisse im Schlaf bei Kindern mit DS mittels PG nachweisbar ist. Es sollte somit evaluiert werden, ob die einwöchige myofunktionelle Therapie eine effiziente Behandlungsmethode für OSA bei Kindern mit DS ist.

Unsere Auswertung zeigte keine statistisch signifikante Besserung der primären Zielparameter MOAHI ($p = 0,96$) und DI_3 ($p = 0,58$) und bis auf 1 Ausnahme keinen signifikanten Effekt auf die sekundären Zielparameter. Alleine beim DI_{90} zeigte sich eine signifikante, aber nicht klinisch relevante Abnahme (0,78/h vs. 0,22/h; $p = 0,04$).

Die bisherigen Ergebnisse von Studien zum Thema, die eine Wirksamkeit der MT zeigten (siehe Tabelle 7), konnten somit in der vorliegenden Studie nicht bestätigt werden.

Diese Studien zur MT bezogen sich vor allem auf Erwachsene, nur wenige auf Kinder, die eine OSA oder andere schlafbezogene Atmungsstörung aufwiesen. Für Erwachsene konnte ein positiver Effekt auf die moderate OSA und Schnarch-Symptomatik schon in mehreren Studien gezeigt werden. So demonstrierten Puhan et al. in einer Studie von 2006, dass durch das Trainieren der orofazialen Muskulatur ein Kollabieren der oberen Atemwege und somit die Symptomatik einer OSA vermindert werden kann. Hierfür wurden vor und nach viermonatigen täglichen Übungen mit einem Didgeridoo, welches insbesondere den Mm. tensor und levator veli palatini, den M. palatopharyngeus und den M. palatoglossus trainiert, verschiedene Parameter gemessen. Sowohl die subjektiven Eindrücke wie Tagesmüdigkeit (Epworth Scale of daytime sleepines) und die Beeinträchtigung des Schlafes durch das Schnarchen, als auch die objektiven Parameter wie der AHI (22,3/h vs. 11,6/h; $p = 0,05$) und der Halsumfang der adipösen Patienten zeigten eine signifikante Verbesserung (35).

Guimaraes et al. zeigten 2009 in einer randomisierten, kontrollierten Studie ebenfalls eine signifikante Verbesserung der Symptome bei volljährigen

Patienten mit moderater OSA (36). Diese absolvierten täglich 30-minütige oropharyngeale Übungen über 3 Monate hinweg. Die Übungen hatten ihren Ursprung in der logopädischen Therapie der Sprech- und Schluckstörungen und betrafen den weichen Gaumen, Zunge, Kaumuskulatur und Kieferschluss sowie weitere Teile der Gesichtsmuskulatur. Bei der Auswertung nach dreimonatiger Anwendung erwiesen sich die folgenden Endpunkte als signifikant rückläufig: Tagesmüdigkeit (Epworth scale of daytime sleepiness), Schlafqualität (Pittsburgh quality of sleep index), Nackenumfang und AHI (22,4/h vs. 13,7/h; $p = 0,01$).

In einer weiteren Studie von 2016 konnte in Bezug auf eine moderate OSA mit Ausgangs-AHI zwischen 15 und 30/h ein signifikanter Effekt nach einem dreimonatigen Training der Muskulatur der oberen Atemwege erhoben werden. Das Ergebnis zeigte eine Abnahme des Nackenumfangs, des AHI (22,5/h vs. 12,4/h, $p < 0,001$), der Tagesschläfrigkeit und der Sauerstoffsättigungen auf $< 90\%$ während des Schlafes. Für die Patientengruppe mit einer schweren OSA mit AHI $\geq 30/h$ trat zwar eine Reduktion der genannten Parameter auf, jedoch ohne das Signifikanzniveau zu erreichen (AHI 46,1/h vs. 42,8/h; $p > 0,05$) (50).

In den genannten Studien wurde als Zielparameter unter anderem der AHI verwendet, welcher der international meistgebräuchliche Parameter in der Diagnostik der OSA ist und in jeder der genannten Studien eine signifikante Reduktion aufwies. Zu beachten ist jedoch, dass in der englischsprachigen Literatur eben meist der AHI anstelle des MOAHI angegeben wird. Dieser wird im Deutschen als Apnoe/Hypopnoe-Index definiert und beinhaltet auch zentrale Apnoen. Zum Teil werden in der englischsprachigen Literatur jedoch die zentralen Apnoen herausgerechnet, sodass der AHI dem MOAHI entspricht. Es handelt sich dabei um keine einheitliche Definition und die genaue Definition ist in der Literatur nicht immer angegeben. Da sich in der vorliegenden Studie jedoch weder in Bezug auf den MOAHI noch den AHI ein signifikantes Ergebnis zeigen lies, ist diese Ungenauigkeit hier als nicht relevant anzusehen.

Für Kinder sind in der Literatur bezüglich der Wirksamkeit einer myofunktionellen Therapie bei OSA nur wenige Studien zu finden; diese zeigten jedoch ebenfalls positive Ergebnisse. Villa et al. (33) analysierten in einer Fall-Kontroll-Studie den

Effekt von logopädischen Übungen bei Kindern mit persistierender OSA nach stattgehabter AT. Die zweimonatige Therapie zielte mit ihren Übungen darauf ab, den Tonus der Lippen und des Nasopharyngealraumes zu stärken, sodass die Nasenatmung, die Zungenstellung und der physiologische Schluckvorgang optimiert werden. Als Resultat ergab sich im Vergleich zur Kontrollgruppe, welche keine MT erhielt, eine signifikante Reduktion des AHI (16,8/h vs. 4,7/h, $p = 0,004$) (51). Guilleminault et al. untersuchten 2013 ebenfalls in einer Fall-Kontroll-Studie, ob die oftmals hohe Rezidivrate der OSA nach Adenotomie (AT) durch die anschließende Intervention durch eine MT gesenkt werden konnte. Die Autoren untersuchten ein Patientenkollektiv, welches nach AT und kieferorthopädischer Behandlung zunächst keine Symptomatik einer OSA mehr aufwies (durchschnittlicher AHI: 0,4/h). Die Kontrolluntersuchungen anhand PSG fanden zwischen 22 und 50 Monate später statt. Bei der Interventionsgruppe, welche über mindestens 6 Monate eine MT erhielt und tägliche Übungen absolvierte, konnte in der PSG keine OSA festgestellt werden (durchschnittlicher AHI: 0,5/h). In der Kontrollgruppe ohne MT hingegen wurde bei 13 von 24 Probanden erneut eine OSA diagnostiziert (durchschnittlicher AHI: 5,3/h). Die Autoren dieser Studie führten die Ursache der OSA auf eine primäre orofaziale Entwicklungsstörung zurück, wodurch eine sekundäre Behinderung der oberen Atemwege und des Atemflusses entsteht, die nicht allein durch einen strukturellen Therapieansatz behoben werden kann. Das signifikante Ergebnis der Studie unterstützt die Hypothese, dass durch eine MT die Morphologie der oberen Atemwege optimiert wird und dadurch die Symptomatik der OSA reduziert werden kann (37).

Tab. 7: Übersicht über Studien, die die Effektivität des Ansatzes einer myofunktionellen Therapie in der Behandlung der OSA, unter anderem anhand eines Vorher-Nachher-Vergleiches des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI), untersucht haben; MT = Myofunktionelle Therapie, AT = Adenotomie, DS = Down Syndrom

Studie	Patientengruppe	Therapie und Therapiedauer	AHI (Anzahl/h) vor Therapie	AHI (Anzahl/h) nach Therapie	p-Wert
Puhan et al.; 2006	25 Erwachsene mit schwerer OSA (AHI im Bereich: 15–30/h)	Didgeridoo-Training; 4 Monate	22,3	11,6	0,05
Guimaraes et al.; 2009	31 Erwachsene mit moderater OSA	Myofunktionelle Therapie; 3 Monate	22,4	13,7	0,01
Guilleminault et al.; 2013	24 Kinder nach AT und kieferchirurgischer Therapie	Myofunktionelle Therapie; 24 Monate	Nach AT: 4,3 Nach kieferchirurgischer Intervention: 0,4	Kinder mit MT: 0,5 Kinder ohne MT: 5,3	0,001 (Unterschied zwischen den Gruppen)
Villa et al.; 2015	27 Kinder nach AT	Myofunktionelle Therapie; 2 Monate	4,87	1,84	0,004
Mohamed et al.; 2017	15 Erwachsene mit moderater OSA und 15 Erwachsene mit schwerer OSA	Myofunktionelle Therapie; 3 Monate	Moderate OSA: 22,5 Schwere OSA: 46,1	Moderate OSA: 12,4 Schwere OSA: 42,8	<0,001 >0,05

Die Ergebnisse zu den Zielparametern der vorliegenden Studie weichen von denen dieser bisherigen Studien zu einer MT ab. Hierfür kommen verschiedene Gründe in Frage.

Als eine Ursache muss die kurze Anwendungsdauer der MT in Betracht gezogen werden. Die intensivierte MT bestand aus 3x täglichen Übungssitzungen über eine Dauer von 5-6 Tagen, während in den meisten Studien die Übungen über mehrere Monate und mehrmals wöchentlich oder täglich (33, 37) angewendet wurden. Es ist möglich, dass sich, bei konsequenter Fortführung der Übungen

durch die Probanden durchaus eine Verbesserung der OSA Symptomatik einstellen könnte. Aus logistischen Gründen (Anreise der meisten Probanden über mehrere 100 km) und davon ausgehend, dass bei Befund-Kontrolle unmittelbar nach der Therapiewoche Complianceprobleme auszuschließen sind, hatten wir uns für eine Kontrolluntersuchung unmittelbar nach Ende der Therapiewoche entschieden.

Durch eine erneute polygraphische Analyse mehrere Wochen/Monate nach Ende der Therapiewoche hätte eventuell ein langfristiger Effekt nachgewiesen werden können. Hierbei ist jedoch zu berücksichtigen, dass 11 der Probanden bereits auch außerhalb der Therapiewoche in Baiersbronn mindestens einmal pro Woche wohnortnah eine logopädische Therapie erhalten hatten und der Großteil der Probanden die Therapiewoche schon mehrmals absolviert hatte; 13 der 18 Probanden hatten diese in der Vergangenheit schon $\geq 3x$ in Anspruch genommen. Somit kann bei der Mehrheit der Probanden bereits von einer längerfristigen myofunktionellen Therapieanwendung ausgegangen werden. Ob ein Effekt dieser Langzeitanwendung vorlag, kann anhand der vorliegenden Studie nicht beurteilt werden. Es fällt jedoch auf, dass der durchschnittliche MOAHI zum Zeitpunkt der ersten PG-Messung im Bereich einer moderaten OSA lag (6,4/h und 9,7/h) und somit trotz einer bereits längerfristigen MT-Durchführung bei 15 (83 %) der Probanden weiterhin eine OSA vorlag, davon bei 4 eine moderate und bei 3 eine schwere OSA.

In den bisherigen Studien bei Kindern ist die MT als Zusatzbehandlung untersucht worden, entweder nach einer primären AT (33) oder im Anschluss an eine kieferorthopädische Therapie (37). Die operative Behandlung ist in den meisten Fällen Therapie der Wahl bei OSA und es erscheint sinnvoll, zunächst die anatomische Enge im Oropharyngealraum (z.B. Tonsillenhypertrophie) zu beseitigen um Obstruktionen zu verhindern. Jedoch ist die Ursache der OSA nicht immer allein in einem strukturellen Missverhältnis zu finden, sondern in einigen Fällen, wie bereits beschrieben, auch auf neurofunktionelle Faktoren zurückzuführen, die durch eine chirurgische Therapie nicht behoben werden können (34). Die Beobachtung, dass ein Teil der Kinder nach stattgefundener AT

erneut eine OSA entwickeln bzw. die OSA persistiert bestärkt diese Hypothese (23). Im Unterschied dazu wurden in der vorliegenden Studie die bisher erfolgten Therapieansätze zu der Behandlung der OSA zwar erfragt, stellten aber kein Ein- oder Ausschlusskriterium dar und wurden nicht statistisch in Zusammenhang mit den Zielparametern gebracht. Von unseren 18 Probanden hatten 9 zuvor eine chirurgische Behandlung (AT/TT/TE) und 7 eine kieferorthopädische Therapie erhalten.

Bei den Ergebnissen der vorliegenden Studie ist zu beobachten, dass alle Probanden mit schwerer OSA und 3 der 4 Probanden mit moderater OSA zum Zeitpunkt der PG1 bisher keine chirurgische Therapie erhalten hatten. Die 6 Probanden, die zusätzlich zur einwöchigen intensiven MT allein durch eine regelmäßige logopädische Therapie behandelt wurden, wiesen in zwei Fällen zum Zeitpunkt der PG1 noch einen MOAHI im Bereich einer schweren OSA (MOAHI 36,0/h und 11,7/h) und zwei im Bereich einer moderaten OSA auf. Ein Proband, der zusätzlich noch in kieferorthopädischer Behandlung war, wies ebenfalls zum genannten Zeitpunkt eine schwere OSA auf (MOAHI 16,3/h). Von den Probanden, die bereits eine chirurgische Behandlung erhalten hatten (z.B. AT/TT/TE), erhielt keiner die Diagnose einer schweren OSA. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass eine Therapie durch die chirurgische Erweiterung des Rachenraumes sinnvoll ist und eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit einer anschließenden myofunktionellen Therapie darstellt.

Es ist somit anzunehmen, dass die MT als alleinige Therapie keinen ausreichend effektiven Ansatz darstellt und vor allem die Kombination mit einer chirurgischen Intervention eine langfristig positive Auswirkung haben kann, wie auch die bisherigen, oben genannten Studien zeigen konnten.

Die MT als einzelner Therapieansatz ist möglicherweise im Hinblick auf eine milde OSA-Symptomatik eine Behandlungsoption, was in der vorliegenden Studie jedoch aufgrund der geringen Fallzahl nicht gezeigt werden konnte.

Auch der geringe Zeitabstand der beiden polygraphischen Messungen hat vermutlich einen Einfluss auf das Ergebnis der Studie. Die beiden PG zum Vorher/Nachher-Vergleich fanden innerhalb einer Woche statt (Abstand zwischen den Messungen im Durchschnitt 6,3 Tage).

Den kurzfristigen Effekt zu evaluieren war das Ziel der vorliegenden Studie, weshalb die Kontroll-PSG direkt im Anschluss an die intensive Therapiewoche durchgeführt wurde. Im Unterschied hierzu fand die Kontrollmessung mittels PSG in den bisherigen Studien erst nach einem längeren Zeitabstand zur ersten Messung statt. Es wurden bisher somit vorwiegend die Langzeiteffekte einer MT erforscht, während ein kurzfristiger Effekt nicht untersucht wurde.

Eine Einbestellung der Probanden für eine Kontrollmessung mit größerem Zeitabstand zur Therapie wäre eine große organisatorische Herausforderung gewesen, da das Therapiezentrum Iven in Baiersbronn von Familien aus ganz Deutschlands besucht wird. Eine zusätzliche Kontrollmessung hätte außerdem das Risiko beinhaltet, dass sich die Fallzahl weiter reduziert, denn bereits bei zwei Messungen konnten nur bei 18 Probanden beide Polygraphien vollständig ausgewertet und für die Studie verwendet werden.

Die Vergleichbarkeit der Ergebnisse der vorliegenden Studie mit den bisherigen ist zusätzlich durch die Heterogenität der angewendeten Therapieformen in den genannten Studien eingeschränkt. Es wurden keine einheitlichen Übungen zur Stärkung der oropharyngealen Muskulatur verwendet, sondern auf Therapieformen aus unterschiedlichen Fachbereichen zurückgegriffen, wie zum Beispiel der logopädische Sprech- und Schluckförderung (36). Diese wurden anschließend an die Bedingungen der Studien angepasst.

Das Therapiezentrum Baiersbronn bezieht sich bei der Therapie von Kindern mit DS auf die Methode nach Beatriz Padovan. Es handelt sich bei dieser Methode um ein zertifiziertes Verfahren, welches aus interdisziplinären Handlungskonzepten, vor allem aber aus Elementen der Sprach- und Physiotherapie besteht. Wie bereits beschrieben gründet es sich auf die Theorie der Neurofunktionellen Reorganisation. Die exakte Ausführung der vorwiegend manuellen Anwendungen ist bei dieser Therapieform ausschlaggebend und stellt zusätzlich eine Herausforderung dar. In den Studien zur Effektivität der MT fand dieses Verfahren bisher keine Anwendung, und die Studienlage zu dieser Methode ist sehr gering, was es unmöglich macht, Vergleiche zu anderen Studien zu ziehen.

Ein weiterer Unterschied unserer Studie im Vergleich zur bisherigen Literatur ist das Probandenkollektiv, welches ausschließlich aus Kindern mit DS bestand.

Die Studienlage zur Effektivität einer MT bei Kindern mit angeborenen Grunderkrankung ist, wie bereits erwähnt, sehr gering. Studien zur Anwendung einer MT als alleinige Therapiemaßnahme lassen sich in der Literatur nicht finden. Ein Vergleich mit bisher vorliegenden und oben genannten Studien ist daher schwierig und nur teilweise möglich, da die Ursache der OSA bei Kindern mit DS deutlich komplexer ist. Auch ist der Einfluss der verschiedenen Pathomechanismen der Entstehung einer OSA bei Kindern mit DS und ebenso der Einfluss auf die MT bisher nicht ausreichend untersucht.

Trotz dieser mangelnden Studienlage zur Effektivität der MT bei OSA für Kinder mit DS, lassen sich in der Literatur Argumente finden, die darauf hindeuten, dass die MT gerade bei diesen Kindern ein sinnvoller Ansatz in der Therapie der OSA darstellt. Die erhöhte Prävalenz der OSA bei Kinder mit chromosomaler Störung, wie z.B. dem DS, lässt sich auf verschiedene Faktoren zurückführen. Wie bereits erwähnt stehen einige davon in Zusammenhang mit dem Muskeltonus des Oropharyngealraumes (4). Muskuläre Hypotonie, Glossoptose und Laryngomalazie begünstigen den Kollaps des oropharyngealen Raumes (10, 28), was zu Obstruktionen führen kann. Es ist ebenfalls bekannt, dass ein Zusammenhang zwischen OSA bei Kindern und einer Störung der orofazialen Muskelfunktion und -koordination besteht (52).

Die genannten anatomischen und funktionellen Gegebenheiten lassen vermuten, dass eine Stärkung des orofazialen Muskeltonus bei Kindern mit Down Syndrom die OSA positiv beeinflussen kann. Dies vor allem, da die MT im Unterschied zu anderen Therapieformen der OSA, auf neurofunktioneller Ebene eingreift. Unterstützt wird diese Hypothese durch einen Fallbericht von Diercks et al. (53). Hier wurde gezeigt, welchen Effekt eine Stärkung der oropharyngealen Muskulatur auf die schwere OSA-Symptomatik (AHI 48,5/h) bei einem 14-jährigen Jugendlichen mit DS hatte, bei dem die vorherige chirurgische Therapie, wie auch eine CPAP-Therapie erfolglos blieben. Durch Implantation einer elektronischen Sonde zur Stimulation des N. hypoglossus wurde eine Zungenprotrusion und somit eine Erweiterung der oberen Atemwege

hervorgerufen. Dies führte bereits nach kurzer Zeit zu einer Reduktion der obstruktiven Ereignisse während des Schlafes (AHI 3,4/h) und nach fünfmonatiger Anwendung zur Entfernung des Tracheostomas.

Für erwachsene Patienten liegen weitere Studien vor, in denen die Therapie mittels hypoglossaler Nervenstimulation untersucht wurde. Hofauer et al. (54) konnten bei 26 OSA-Patienten eine Reduktion des AHI von 33,9/h auf 9,1/h nach zwei- bis dreimonatiger Anwendung nachweisen. Auch Steffen et al. (55), die eine Reduktion des AHI von 28,6/h auf 9,5/h nach 12 Monaten Anwendung nachwiesen und Friedman et al. (56), die nach sechsmonatiger Behandlung eine signifikante Reduktion des AHI und Entsättigungsindex bei 93 % der Patienten zeigten, konnten signifikante Verbesserungen der OSA-Symptomatik beobachten. In allen Fällen wurde diese Therapieform, die zur Stärkung der oropharyngealen Muskulatur beiträgt, als Alternative zur CPAP Therapie empfohlen und als sicher und effektiv beschrieben.

Einige Studien belegen zusätzlich, dass die Stimulation der orofazialen Strukturen ein wichtiger Einflussfaktor für die Entwicklung der oralen Morphologie bei Kindern mit DS ist. Die Stimulationstherapie bestand in diesen Fällen in der Kombination aus einer Gaumenplattentherapie und einer parallel durchgeführten logopädischen Therapie. So konnte gezeigt werden, dass die Anwendung einer individuellen Gaumenplatte einen positiven Effekt auf die Entwicklung des Lippentonus und der Zungenpositionierung, der normalen Zahnstellung sowie auf die Reduktion des nächtlichen Schnarchens hat (3, 39).

In einer retrospektiven Studie von Linz et al. von 2013 (42) konnte durch den frühzeitigen Beginn einer MT in Kombination mit dem Einsatz stimulierender, individuell angepasster Gaumenplatten, ein positiver Effekt auf eine bestehende OSA bei Säuglingen mit DS erfasst werden. Die Kontroll-PSG zeigte einen Rückgang des MOAHI (von 2,3/h auf 0/h, $p = 0,01$) bei 14 von 21 Kindern und zeigte somit einen signifikanten Therapieeffekt.

Die Kombination aus einer Stimulationstherapie mittels einer individuellen Gaumenplatte und orofazialen Übungen erscheint somit ein vielversprechender

Ansatz für die Therapie der OSA bei sehr jungen Kindern und Kindern mit DS zu sein.

In der vorliegenden Studie wies einzig der DI_{90} eine signifikante Reduktion nach der MT auf. Jedoch konnte in unterschiedlichen Studien bereits gezeigt werden, dass das Auftreten von nächtlichen Hypoxien bzw. bereits milde Formen der OSA und den damit einhergehenden Hypoxien eine Auswirkung auf die neurokognitive Entwicklung von Kindern, sowie auf das Verhalten und die Aufmerksamkeit haben (57-60). So zeigte eine Studie von Urschitz et al. von 2005, dass die minimale nächtliche Sauerstoffsättigung eine Aussagekraft hinsichtlich des Auftretens solcher Defizite bei Kindern hat. Bei der Analyse von nächtlichen Sauerstoffentsättigungen konnte für die minimale Sauerstoffsättigung in den Bereichen zwischen 91-93 % und ≤ 90 % eine Korrelation zu der Beeinträchtigung von schulischen Leistungen in Mathematik festgestellt werden (58). Zu beachten ist hierbei jedoch, dass in dieser Studie die kognitive Leistungsbeeinträchtigung allein anhand der mathematischen Leistungen der Grundschul Kinder gemessen wurde. Zudem konnte keine weitere signifikante Korrelation mit anderen pulsoximetrischen Parametern (z.B. dem DI_{90}) innerhalb der Studie festgestellt werden. In einer weiteren Studie konnte gezeigt werden, dass nächtliche Hypoxien auch einen Einfluss auf die Schlafqualität von Kindern haben können. Diese korreliert mit der minimalen Sauerstoffsättigung und nächtlichen Entsättigungen auf ≤ 90 % (61).

Der Einfluss von intermittierenden, nächtlichen Hypoxien auf den Stoffwechsel ist ebenfalls bekannt. So wurde mehrfach gezeigt, dass sie zu einer Aktivierung des Sympathikus, oxidativem Stress und einem Anstieg von inflammatorischen und metabolischen Zytokinen führen, was wiederum zur Entwicklung einer systolischen Hypertension beitragen kann (62). Tkacova et al. stellten eine signifikante Korrelation zwischen dem AHI und dem Entsättigungsindex von 4 % (DI_4) zu dem Auftreten einer systemischen Hypertension fest (67). Der DI_4 besaß hierbei eine stärkere Aussagekraft als der AHI. Zudem konnte in einer Studie von Shamsuzzaman et al. eine Korrelation zwischen der Anzahl nächtlicher hypoxischer Ereignisse und einem erhöhten Glucosespiegel am Morgen sowie einer erhöhten Insulinresistenz nachgewiesen werden. Diese Parameter spielen

eine wichtige Rolle in der Pathogenese des Metabolischen Syndroms (63). Ein Anstieg sollte, insbesondere in einer Patientengruppe, die bereits eine Prädisposition für Übergewicht besitzen (64), wie Kinder mit DS, verhindert werden.

Mit der Abnahme der nächtlichen Hypoxien unter 90% im Anschluss an die MT in unserer Studie konnte somit ein positiver Effekt der MT gezeigt werden, jedoch ist die klinische Relevanz als gering zu bewerten, da sich die Anzahl der Entsättigungen nur minimal reduzierte (2,7/h vs. 2,1/h). Zudem wurde in den meisten genannten Studien nicht der DI_{90} , sondern die minimale Sauerstoffsättigung zur Evaluation der Hypoxien verwendet. Der SpO_2 min ergab in unserer Studie keine signifikante Reduktion, ebenso wenig der DI_3 .

4.1 Limitationen

Die Ausfallquote von 57 % der Probanden aufgrund ungenügender Qualität der Messungen demonstriert, dass die ambulante Polygraphie als Untersuchungsmethode für dieses Probandenkollektiv in der vorliegenden Studie mit erheblichen Schwierigkeiten verbunden war.

Es konnte bereits zuvor gezeigt werden, dass die ambulante PG ohne Monitorüberwachung nur eingeschränkt zur zuverlässigen Diagnose einer OSA geeignet ist (16) und insbesondere bei jüngeren Kinder ergab sich nur eine geringe Spezifität (65). Da bei der ambulanten PG außerdem keine Videoaufzeichnung durchgeführt wurde, konnten Bewegungsrate und mögliche Artefakte nur unvollständig nachvollzogen werden.

Insbesondere die Pulsoxymetrie stellte sich in unserer Messreihe als unzuverlässig dar, was auf technische Probleme des PG-Gerätes, aber auch auf das Probandenkollektiv und dessen erhöhte Bewegungsrate während des Schlafs zurückzuführen ist. Insgesamt konnten 17 Messungen nicht verwendet und ausgewertet werden, da nur eine ungenügende Aussage über die Sauerstoffsättigung während des Schlafs gemacht werden konnte. Auch das korrekte Anlegen der Sensoren könnte, besonders im Fall der zweiten PG, eine Fehlerquelle dargestellt haben. Diese wurde von den Eltern zu Hause, in der gewohnten Umgebung der Probanden, durchgeführt. Zwar erhielten die Eltern

vor der Entlassung aus dem Therapiezentrum durch das dortige Personal eine Schulung und eine schriftliche Anleitung mit Beispielbildern zur Positionierung und Handhabung der PG, jedoch stand während des Anlegens keine persönliche Hilfestellung zur Verfügung. Nach erfolgreichem Anlegen fand eine telefonische Rücksprache über das Vorgehen und zur Überprüfung statt, um eventuelle Unklarheiten zu beseitigen. Eine ausreichende Qualitätssicherung war hierdurch jedoch nicht gewährleistet. Diese wäre nur im Rahmen einer stationären polygraphischen Messung umsetzbar gewesen. Eine stationäre Messung aller teilnehmenden Probanden, die zum Teil bereits einen langen Anfahrtsweg nach Baiersbronn zurückzulegen hatten, war im Rahmen der Studie jedoch nicht umsetzbar.

Das Probandenkollektiv der vorliegenden Pilotstudie bestand aus Kindern mit DS im Alter von 2 bis 11 Jahren, was per se eine Limitation darstellte und in der hohen Ausfallquote und geringen Fallzahl von $N = 18$ resultierte.

Die ambulante polygraphische Messung stellt sich bereits bei Kindern ohne kognitive Einschränkungen als fehleranfällig dar, wenn keine nächtliche Überwachung anhand eines Monitors verfügbar ist. Für Kinder mit DS stellt die polygraphische Messung durch ihre kognitive Beeinträchtigung eine zusätzliche Herausforderung dar, was sich an einer verminderten Compliance und Toleranz im Hinblick auf das Anlegen der Sensoren und die gesamte Messung während der Nacht zeigt (66). Das Anbringen der Nasenbrille wird oft nicht toleriert und diese verrutscht nicht selten während der Nacht oder wird während des Schlafes herausgezogen, sodass kein aussagekräftiger nasaler Fluss abgeleitet werden kann. Zusätzlich weisen Patienten mit DS während des Schlafes eine erhöhte Bewegungsrate auf. Hierdurch können Sensoren von der Haut abfallen oder verrutschen und die Ableitungen anfällig für Artefakte machen. Zwar wurde während nächtlicher Kontrollen durch das Personal des Therapiezentrums oder durch die Eltern versucht, bereits während der Messungen Fehlerquellen zu identifizieren, trotzdem konnten diese nur in geringem Maße korrigiert bzw. vermieden werden. Aus den Protokollen ließ sich entnehmen, dass einige der Kinder während der Nacht unruhig waren oder mehrfach aufwachten, was zu vermehrten Bewegungsartefakten führte, wodurch die zuverlässige Auswertung

erschwert wurde. Gegenüber einer PSG hat die PG den Nachteil, keine EEG-Aufzeichnung zu beinhalten. Somit können keine Aussagen über die Schlafstadien oder die Mikroarchitektur des Schlafes gemacht werden und Arousals nicht erfasst werden. Die erwünschten Zielparameter ließen sich durch die ambulante PG erfassen, jedoch konnten die Ereignisse ohne EEG-Aufzeichnung keinem Schlafstadium zugeordnet werden.

Ein weiterer limitierender Faktor war das Erreichen der minimalen Schlafzeit. Die Ursache lag nur in wenigen Fällen an einer primär zu geringen Messdauer, bei der die Aufzeichnungen bereits nach einigen Minuten unterbrochen wurde. Vielmehr musste oftmals die eigentlich ausreichende Aufzeichnungszeit, als Folge der beschriebenen mangelnden Signalqualität, bei der Auswertung nach unten korrigiert werden. Die minimale Schlafzeit war zunächst als ≥ 4 h nach den Empfehlungen der AASM angegeben worden, wurde jedoch im Verlauf der Studie auf ≥ 3 h festgelegt, da die Ausfallquote sonst weiter angestiegen wäre. Trotz dieser Anpassung an die schwierigen Messverhältnisse war in 6 Fällen eine ungenügende Aufzeichnungszeit das entscheidende Ausschlusskriterium. Durch die zum Teil sehr kurze TST, die bei 4 der 18 eingeschlossenen Probanden nur zwischen 3 und 4 Stunden betrug, ist es zudem möglich, dass nicht alle Schlafstadien erfasst wurden. Dies bedeutet, dass eventuelle Unterschiede zwischen PG1 und PG2 in den Anteilen des REM-Schlafes, in denen Obstruktionen gehäuft auftreten, nicht berücksichtigt werden konnten.

In vorherigen Studien konnte die Tendenz eines gehäuften Auftretens von obstruktiven Ereignissen in Rückenlage gezeigt werden (67, 68). Deshalb sollte in der vorliegenden Pilotstudie als sekundärer Zielparameter mithilfe des Lagesensors beurteilt werden, ob ein Einfluss der Schlafposition auf die Ergebnisse besteht. Jedoch erwies sich der Lagesensor als fehleranfällig, sodass die Bestimmung der Schlafposition in unserer Messreihe bei 9 Messungen nicht vorgenommen werden konnte und somit eine Differenzierung zwischen Rückenlage und Nicht-Rückenlage nicht in die Auswertung einfließen konnte. Dies lag vor allem an fehlerhaften oder nicht ausreichend interpretierbaren Signalen sowie an fehlender Übereinstimmung zwischen Aufzeichnung und

Aussagen des Protokolls, welches nachts durch die Eltern geföhrt wurde. Die Aussagekraft der vorliegenden Ergebnisse ist hierdurch und durch die daraus resultierende, wiederum geringere, Fallzahl mit auswertbarer Schlafposition weiter eingeschränkt. So wurde bei den Auswertungen der Messungen der vorliegenden Studie, bei denen von einer korrekten Bestimmung der Schlafposition ausgegangen werden konnte, kein Zusammenhang zwischen der Schlafposition in Rückenlage und dem vermehrten Auftreten obstruktiver oder hypoxischer Ereignisse festgestellt.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die Aufzeichnung mit einem ambulanten Polygraphiegerät als Instrument für die Erfassung der eventuellen Therapieeffekten mit erheblichen Limitationen bei diesem Patientenkollektiv einhergeht. Ein großer Anteil der aufgezeichneten Messungen konnte hierdurch nicht in die Studie mit einfließen und führte somit zu einer geringeren Fallzahl als ursprünglich angestrebt. Zu berücksichtigen ist zudem, dass auch die Messungen Limitationen in ihrer Aussagekraft beinhalten können. Die ambulante Polygraphie lässt sich jedoch als Kompromiss zu einer stationären PG oder einer PSG sehen und wurde deshalb als geeignete Messmethode für die vorliegende Studie ausgewählt, zumal Vorerfahrungen mit demselben Gerät bei Schulkindern sehr ermutigend gewesen waren (69). In einer Studie von Moss et. al. konnte bei >90 % der ambulanten Messungen eine ausreichende Aufzeichnungsqualität verzeichnet werden. Die PSG entspricht zwar dem Goldstandard (16), jedoch wäre sie in dem ambulanten Setting der vorliegenden Pilotstudie nicht umsetzbar gewesen. Auch in einem stationären Setting wäre die PSG nur bedingt anwendbar gewesen und hätte, aufgrund der noch geringeren Toleranz durch weitere Messsensoren wie EEG und EMG, vermutlich zu einer nochmals höheren Ausfallquote geführt. Durch die genannten Limitationen der vorliegenden Studie resultierte eine Fallzahl von nur 18 Probanden. Diese geringe Fallzahl beinhaltet das Risiko, dass ein Fehler 2. Art entstanden ist und somit ein eventueller, doch vorhandener Effekt der intensiven MT bei der Auswertung unterschätzt wurde.

Das gehäufte Auftreten von Infektionen der oberen Atemwege (4) in diesem Probandenkollektiv könnte die Auswertung einiger Messungen ebenfalls erschwert haben, da hierdurch die Nasenatmung behindert wird und die Schlafqualität eingeschränkt sein kann und somit nicht repräsentativ ist. Es wurde versucht, diesen Einfluss auf die Studie möglichst gering zu halten, indem die Messungen jahreszeitenunabhängig und kontinuierlich über 21 Monate stattfanden. Zudem wurden Infektionen der Luftwege in den Ausschlusskriterien der Studie berücksichtigt. Trotzdem ist es möglich, dass Probanden während einer der Messungen durch solche Symptome beeinträchtigt waren und somit der Vergleich der Zielparameter der beiden Messung verfälscht wurde und nur noch eine begrenzte Aussagekraft besitzt. Da der Gesundheitszustand der Probanden vor den beiden PG nicht durch einen Arzt erfasst oder dokumentiert wurde und somit nur die subjektive Einschätzung der Eltern vorlag, stellt diese Problematik eine Limitation der vorliegenden Studie dar. Weitere Charakteristika der Probanden wie Übergewicht und allergische Erkrankungen, welche abhängige Faktoren der OSA darstellen, wurden in der vorliegenden Studie ebenfalls nicht berücksichtigt. Diese könnten jedoch möglicherweise einen Einfluss auf die Effektivität der MT haben, da sie in der Pathologie der OSA eine Rolle spielen (16, 70).

Ein weiterer, möglicherweise entscheidender Faktor für das Ergebnis der vorliegenden Studie war der Zeitpunkt der polygraphischen Messungen. Die PG erfolgte jeweils direkt in der Nacht vor Beginn der intensiven Therapiewoche in Bairsbronn und in der Regel direkt in der Nacht nach der letzten Therapiesitzung. Der Messzeitpunkt der PG1 muss kritisch betrachtet werden. Die Kinder schliefen in ungewohnter Umgebung und bekamen zum Großteil das erste Mal eine Polygraphie angelegt, was, wie schon beschrieben, oftmals nur schlecht toleriert wird. Hiermit einher geht der sogenannte First-Night-Effekt. Dieser kann dazu führen, dass der aufgezeichnete Schlaf während der ersten Untersuchungsnacht nicht der normalen Schlafqualität und Schlafarchitektur der Patienten entspricht. Somit können Ereignisse, die mit einer OSA einhergehen, vermindert auftreten und die korrekte Diagnosestellung erschweren (71). Zudem kann es bei Auswertung der gemessenen Parameter zu signifikanten

Unterschieden kommen, wenn ein Patient mehrere PSG Untersuchungen erhält (72). Bei Anwendung von PSG-Messungen über mehrere aufeinanderfolgende Nächte konnte festgestellt werden, dass die Messungen im Hinblick auf den Schweregrad der OSA bei der jeweiligen Versuchsperson von Nacht zu Nacht Unterschiede aufwiesen (73). Dieser Effekt trat insbesondere bei Patienten mit milder OSA auf. Zwar erscheint er in der Diagnose der OSA nicht ausschlaggebend (16), bei einer Vergleichsstudie, wie im vorliegenden Fall, ist es jedoch möglich, dass diese Messunsicherheit für die Ergebnisse dieser Studie durchaus eine Rolle spielte.

Ziel der Studie war es, einen kurzfristigen Effekt der intensiven, einwöchigen MT zu untersuchen. Deshalb fand die zweite PG-Messung direkt im Anschluss an die intensive MT-Woche statt. Dies ist im Hinblick auf die Schlafqualität der Probanden ebenfalls kritisch zu betrachten. Die Kinder waren nach einer Therapiewoche mit drei intensiven Übungssitzungen pro Tag vermutlich stärker beansprucht worden als in ihrem Alltag. Hierdurch könnte die Schlafqualität beeinflusst worden sein und somit ist es möglich, dass eventuelle Effekte der Therapie nicht in Erscheinung traten. Diese Auswirkung kann wiederum aufgrund der limitierten Aufzeichnungen ohne Schlafphasenanalyse und Videoaufzeichnung nicht sicher nachgewiesen bzw. ausgeschlossen werden.

4.2 Schlussfolgerung und Ausblick

Die vorliegende Studie konnte im Gegensatz zu bisherigen Studien einen relevanten kurzfristigen Effekt für die Probanden durch eine intensive myofunktionelle Therapiewoche nicht bestätigen. Als Grund hierfür kommen unterschiedliche Aspekte in Frage.

Zum einen sind die Messzeitpunkte kritisch zu betrachten. Die Probanden erhielten die zweite polygraphische Messung direkt im Anschluss an die intensive Therapiewoche und hatten somit keine Zeit, sich von dieser ungewohnten Anstrengung zu erholen, was das Ergebnis der Studie beeinflusst haben könnte. Es ist möglich, dass sich bei konsequenter Fortführung der Übungen im Alltag durch die Probanden durchaus eine Verbesserung der OSA Symptomatik einstellen könnte und dass durch eine erneute polygraphische Analyse mit

entsprechendem Zeitabstand doch ein langfristiger Effekt nachgewiesen werden kann. Ob sich eine signifikante Verbesserung der gemessenen Parameter gezeigt hätte, wenn die zweite Messung mit mehr Abstand und nach regelmäßiger Fortführung der MT erfolgt wäre, ist anhand der vorliegenden Studie nicht zu beantworten. Während der einwöchigen MT in Baiersbronn kann durch eine intensive Betreuung mit hoher Übungsfrequenz jedoch von einer sehr hohen Compliance ausgegangen werden, die im Alltag der Kinder kaum umsetzbar ist. Da sich trotz der gegebenen Intensität der MT in unserer Studie kein Effekt gezeigt hat, ist zu vermuten, dass bei einer langfristigeren alleinigen Anwendung der MT und anzunehmender geringerer Compliance ebenfalls kein Effekt zu erwarten ist.

Zudem zeigte sich während der Studie eine hohe Ausfallquote bei den ambulanten polygraphischen Messungen. Die Durchführung der Studie an Kindern mit DS stellt mit Sicherheit eine größere Herausforderung dar, als dies bei Kindern ohne kognitive Defizite der Fall wäre, da ihre Toleranz gegenüber der Messsensoren oft reduziert ist und häufig eine Vielzahl von Komorbiditäten vorliegen. Trotzdem scheint insbesondere für diese Patientengruppe weitere Forschung wichtig zu sein und sollte unter angepassten Studienbedingungen fortgeführt werden. Die Bedingungen, unter denen die Messungen getätigt wurden, müssen somit in zukünftigen Studien verbessert werden und es sollten alternative Messverfahren in Betracht gezogen werden. Ebenso wäre der zusätzliche Einsatz einer EEG-Messung wichtig, um einen Bezug der polygraphisch gemessenen Ereignisse zu Schlafarchitektur und Schlafphasen der Probanden herstellen zu können. Der Verzicht hierauf stellt eine Limitation der vorliegenden Studie dar.

In zukünftigen Studien sollte außerdem darauf eingegangen werden, inwiefern eine vorherige chirurgische Therapie der OSA einen Einfluss auf die Effektivität einer MT hat. In der vorliegenden Studie wurden die in einem Fragebogen abgefragten vorherigen Therapien der Probanden nicht in statistischen Zusammenhang mit der Auswertung der Zielparameter gebracht. Es konnte

jedoch beobachtet werden, dass Probanden ohne vorherige chirurgische Behandlung zum Zeitpunkt der PG1 einen besonders hohen MOAHI aufwiesen. Diese Beobachtung unterstützt die Hypothese, dass eine Therapie durch die chirurgische Erweiterung des Rachenraumes bei Kindern mit DS sinnvoll ist und eine wichtige Voraussetzung für die Wirksamkeit einer anschließenden myofunktionellen Therapie darstellt. Eine alleinige MT kann eventuell bei milder OSA einen Effekt haben, dies konnte die vorliegende Studie aufgrund der kleinen Fallzahl aber nicht zeigen.

Neben den genannten, objektiv ermittelten Zielparametern soll hier noch der subjektive Eindruck der Eltern zu der Effektivität der intensiven einwöchigen MT der Probanden erwähnt werden. Es wurde versucht, den Therapieerfolg der intensiven MT anhand polygraphischer Messungen zu objektivieren, während weitere Beobachtungen zur Schlafqualität oder Tagesmüdigkeit nicht in die Auswertung mit eingegangen sind. Nicht zu vernachlässigen ist allerdings, dass viele Eltern in den Gesprächen während der Rekrutierung den Eindruck vermittelten, dass die Therapiewoche in Baiersbronn einen positiven Einfluss auf die Schlafqualität und die Atmung ihrer Kinder hat und sich die OSA-Symptomatik, wie Apnoen oder Schnarche, reduzierte. Dies wurde in unserer Studie nicht durch Fragebögen objektiviert, jedoch zeigt sich das Vertrauen der Eltern in diese Therapieform an der Häufigkeit, mit der diese Therapiewoche in Anspruch genommen wird. Viele Familien kommen aus Eigeninitiative, ohne ärztliche Überweisung, 1-2x/ Jahr nach Baiersbronn, was suggeriert, dass sie von der Effektivität der dort angewendeten MT überzeugt sind. Eine Evaluation von subjektiven Kriterien, wie zum Beispiel die Einschätzung der Symptome durch die Eltern wäre für zukünftige Studien somit empfehlenswert.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass die MT als zusätzliche Therapieoption bei Kindern mit DS frühzeitig angewendet werden kann, da positive Effekte nachweisbar sind und sie Vorteile gegenüber anderen Therapieformen der OSA mit sich bringt, wie geringe Invasivität und geringe Nebenwirkungen. Es muss jedoch weiterhin untersucht werden, inwiefern die Art der MT und die Häufigkeit und Dauer ihrer Anwendung sowie die Compliance der Probanden einen Einfluss auf den Effekt der MT haben.

5 Zusammenfassung

Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist ein Krankheitsbild mit hoher Prävalenz bei Kindern mit Down Syndrom (DS). Therapie der Wahl ist die Adenotomie (AT) oder Adenotonsillektomie zur Erweiterung der oberen Atemwege. Dabei konnte gezeigt werden, dass eine AT gerade bei Kindern mit DS schlechtere Erfolgsquoten hat und die OSA häufig persistiert. Auch die Anwendung eines CPAP-Gerätes (Continuous Positive Airway Pressure) gehört zu den etablierten Behandlungsformen. Durch die oftmals eingeschränkte Compliance bei Kindern mit DS stellt diese jedoch ebenfalls keinen optimalen Therapieansatz für dieses Patientenkollektiv dar.

Eine weitere Behandlungsform ist die myofunktionelle Therapie (MT). Die Effektivität einer MT in der Behandlung der OSA konnte bereits in einigen Studien bestätigt werden, jedoch gibt es kaum Studien zu Kindern mit angeborenen Entwicklungsstörungen, wie zum Beispiel dem Down Syndrom. In diesem Patientenkollektiv lässt sich die Ursache der OSA oftmals auf die neurofunktionellen Veränderungen des Oropharyngealraumes und die syndrombedingte orofaziale Hypotonie zurückführen. Die MT basiert auf komplexen, stimulierenden Körperübungen, die unter anderem den Muskeltonus des Oropharyngealraums stärken, sodass funktionelle Defizite in diesem Bereich ausgeglichen werden. Somit erscheint die Anwendung einer MT als ein vielversprechender Ansatzpunkt für eine langfristige Verbesserung der OSA bei Kindern mit DS.

Ziel der vorliegenden Studie war es, die Wirksamkeit der MT bei Kindern mit Down Syndrom mittels polygraphischer Messungen (PG) zu objektivieren und einen kurzfristigen Effekt zu untersuchen. Hierfür wurde eine prospektive Studie mit 45 Probanden durchgeführt, die eine PG direkt vor und nach einer intensivierten MT über eine Woche erhielten. Bei 18 Probanden lagen zwei auswertbare Messungen vor, sodass diese in die Auswertung der Studie einfließen konnten. Die Auswertung der PG als Vorher-/Nachhervergleich mit den primären Zielparametern Index der gemischten und obstruktiven Apnoen

und Hypopnoen (MOAHI), Entsättigungen um $\geq 3\%$ (DI_3) bzw. auf $< 90\%$ (DI_{90}) pro Stunde Schlaf erfolgte verblindet durch Mitarbeiter des Kinderschlaflabors des Universitätsklinikums Tübingen.

In der Studie konnte nur der Desaturationsindex 90 (DI_{90}), eine statistisch signifikante, klinisch jedoch nicht relevante Reduktion von 0,78/h auf 0,22/h ($p = 0,04$) zeigen. Sowohl der MOAHI als auch der DI_3 zeigten im Vergleich keinen signifikanten Unterschied. Die sekundären Zielparameter bestanden aus der minimalen Sauerstoffsättigung (SpO_2) und der Untersuchung des MOAHI und des DI_3 in Rückenlage (RL) und Nicht-Rückenlage (NRL). Hier ließ sich eine Tendenz zur Verbesserung der OSA Symptomatik erkennen, ohne jedoch das Signifikanzniveau zu erreichen. Die vorliegende Studie konnten im Gegensatz zu bisherigen Studien einen relevanten Effekt für die Probanden durch eine intensive myofunktionelle Therapiewoche somit nicht bestätigen. Als wichtigste Ursache für das Abweichen der Ergebnisse der vorliegenden Studie muss die kurze Zeitspanne der myofunktionellen Behandlung und der geringe Zeitabstand der polygraphischen Messungen in Betracht gezogen werden. Ein eventueller langfristiger Effekt konnte somit nicht erfasst werden. Die Ausfallquote von 57% der Probanden, bedingt durch eine ungenügende Qualität der Messungen, demonstriert zudem, dass die ambulante Polygraphie als Untersuchungsmethode für dieses Probandenkollektiv mit einigen Schwierigkeiten verbunden war. Weitere Limitationen der Studie entstanden durch den Verzicht auf EEG-Ableitungen und Videoüberwachung sowie durch technische Probleme. Ebenso erfolgten keine Erkenntnisse dazu, inwiefern die Dauer der MT, die Art ihrer Anwendung und vorherige Therapiemaßnahmen eine Rolle in der Effektivität der MT spielen. So konnte in den bisherigen Studien gezeigt werden, dass die MT insbesondere in Kombination mit einer vorher stattgefundenen AT zur Beseitigung struktureller Missverhältnisse wirksam ist.

Abschließend bleibt festzuhalten, dass die MT als zusätzliche Therapieoption bei Kindern mit DS dennoch frühzeitig angewendet werden sollte, da andere Autoren positive Effekte bereits nachweisen konnten und sie Vorteile gegenüber anderen

Therapieformen für OSA mit sich bringt, wie geringe Invasivität und geringe Nebenwirkungen. Ein positiver Effekt einer alleinigen MT bei Kindern mit Down-Syndrom, wie in der vorliegenden Studie, konnte bisher jedoch nicht gezeigt werden.

6 Literaturverzeichnis

1. Starbuck JM, Cole TM, 3rd, Reeves RH, Richtsmeier JT. Trisomy 21 and facial developmental instability. *Am J Phys Anthropol.* 2013;151(1):49-57.
2. Rosen D. Some infants with Down syndrome spontaneously outgrow their obstructive sleep apnea. *Clin Pediatr (Phila).* 2010;49(11):1068-71.
3. Carlstedt K, Henningsson G, Dahllof G. A four-year longitudinal study of palatal plate therapy in children with Down syndrome: effects on oral motor function, articulation and communication preferences. *Acta Odontol Scand.* 2003;61(1):39-46.
4. Ng DK, Hui HN, Chan CH, Kwok KL, Chow PY, Cheung JM, et al. Obstructive sleep apnoea in children with Down syndrome. *Singapore Med J.* 2006;47(9):774-9.
5. Limbrock GJ, Fischer-Brandies H, Avalle C. Castillo-Morales' orofacial therapy: treatment of 67 children with Down syndrome. *Dev Med Child Neurol.* 1991;33(4):296-303.
6. Uong EC, McDonough JM, Tayag-Kier CE, Zhao H, Haselgrove J, Mahboubi S, et al. Magnetic resonance imaging of the upper airway in children with Down syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):731-6.
7. Rosen D. Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Curr Opin Pulm Med.* 2011;17(6):431-6.
8. Sedaghat AR, Flax-Goldenberg RB, Gayler BW, Capone GT, Ishman SL. A case-control comparison of lingual tonsillar size in children with and without Down syndrome. *Laryngoscope.* 2012;122(5):1165-9.
9. Faulks D, Collado V, Mazille MN, Veyrone JL, Hennequin M. Masticatory dysfunction in persons with Down's syndrome. Part 1: aetiology and incidence. *J Oral Rehabil.* 2008;35(11):854-62.
10. Donnelly LF, Shott SR, LaRose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of persistent obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy in children with down syndrome as depicted on static and dynamic cine MRI. *AJR Am J Roentgenol.* 2004;183(1):175-81.
11. Skotko BG, Macklin EA, Muselli M, Voelz L, McDonough ME, Davidson E, et al. A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. *Am J Med Genet A.* 2017;173(4):889-96.
12. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics.* 1991;88(1):132-9.
13. Brouillette R, Hanson D, David R, Klemka L, Szatkowski A, Fernbach S, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr.* 1984;105(1):10-4.
14. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung.* 1981;159(5):275-87.
15. Chan JY, Li AM, Au CT, Lo AF, Ng SK, Abdullah VJ, et al. Cardiac remodelling and dysfunction in children with obstructive sleep apnoea: a community based study. *Thorax.* 2009;64(3):233-9.

16. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):576-84.
17. Ayeni TI, Roper HP. Pulmonary hypertension resulting from upper airways obstruction in Down's syndrome. *J R Soc Med*. 1998;91(6):321-2.
18. Lam JC, Ip MS. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome. *Expert Rev Respir Med*. 2009;3(2):177-86.
19. Capone GT, Aidikoff JM, Taylor K, Rykiel N. Adolescents and young adults with Down syndrome presenting to a medical clinic with depression: co-morbid obstructive sleep apnea. *Am J Med Genet A*. 2013;161A(9):2188-96.
20. Lin SC, Davey MJ, Horne RS, Nixon GM. Screening for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *J Pediatr*. 2014;165(1):117-22.
21. Sudarsan SS, Paramasivan VK, Arumugam SV, Murali S, Kameswaran M. Comparison of treatment modalities in syndromic children with obstructive sleep apnea--a randomized cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2014;78(9):1526-33.
22. Guilleminault C, Li K, Quo S, Inouye RN. A prospective study on the surgical outcomes of children with sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27(1):95-100.
23. Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, Mitchell RB, Promchiarak J, Simakajornboon N, et al. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(5):676-83.
24. Shete MM, Stocks RM, Sebelik ME, Schoumacher RA. Effects of adenotonsillectomy on polysomnography patterns in Down syndrome children with obstructive sleep apnea: a comparative study with children without Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2010;74(3):241-4.
25. Price DL, Orvidas LJ, Weaver AL, Farmer SA. Efficacy of adenoidectomy in the treatment of nasal and middle ear symptoms in children with Down syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2004;68(1):7-13.
26. Goldstein NA, Armfield DR, Kingsley LA, Borland LM, Allen GC, Post JC. Postoperative complications after tonsillectomy and adenoidectomy in children with Down syndrome. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124(2):171-6.
27. Brooks LJ, Olsen MN, Bacevice AM, Beebe A, Konstantinopoulou S, Taylor HG. Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome. *Sleep Breath*. 2015;19(1):197-204.
28. Sinha D, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in children. *Indian J Med Res*. 2010;131:311-20.
29. Fleck RJ, Jr., Mahmoud M, McConnell K, Shott SR, Gutmark E, Amin RS. An adverse effect of positive airway pressure on the upper airway documented with magnetic resonance imaging. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(6):636-8.
30. Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Bandla HP, Gozal D. Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children. *Chest*. 2014;146(1):88-95.
31. Chan CC, Au CT, Lam HS, Lee DL, Wing YK, Li AM. Intranasal corticosteroids for mild childhood obstructive sleep apnea--a randomized, placebo-controlled study. *Sleep Med*. 2015;16(3):358-63.

32. Berlucchi M, Salsi D, Valetti L, Parrinello G, Nicolai P. The role of mometasone furoate aqueous nasal spray in the treatment of adenoidal hypertrophy in the pediatric age group: preliminary results of a prospective, randomized study. *Pediatrics*. 2007;119(6):e1392-7.
33. Villa MP, Brasili L, Ferretti A, Vitelli O, Rabasco J, Mazzotta AR, et al. Oropharyngeal exercises to reduce symptoms of OSA after AT. *Sleep Breath*. 2015;19(1):281-9.
34. Marcus CL. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respir Physiol*. 2000;119(2-3):143-54.
35. Puhan MA, Suarez A, Lo Cascio C, Zahn A, Heitz M, Braendli O. Didgeridoo playing as alternative treatment for obstructive sleep apnoea syndrome: randomised controlled trial. *BMJ*. 2006;332(7536):266-70.
36. Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962-6.
37. Guilleminault C, Huang YS, Monteyrol PJ, Sato R, Quo S, Lin CH. Critical role of myofascial reeducation in pediatric sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2013;14(6):518-25.
38. Bacher M, Linz A, Buchenau W, Arand J, Krimmel M, Poets C, et al. [Treatment of infants with Pierre Robin sequence]. *Laryngorhinootologie*. 2010;89(10):621-9.
39. Backman B, Grever-Sjolander AC, Bengtsson K, Persson J, Johansson I. Children with Down syndrome: oral development and morphology after use of palatal plates between 6 and 48 months of age. *Int J Paediatr Dent*. 2007;17(1):19-28.
40. Anderson KD, Cole A, Chuo CB, Slator R. Home management of upper airway obstruction in Pierre Robin sequence using a nasopharyngeal airway. *Cleft Palate Craniofac J*. 2007;44(3):269-73.
41. Poets CF, Bacher M. Treatment of upper airway obstruction and feeding problems in Robin-like phenotype. *J Pediatr*. 2011;159(6):887-92.
42. Linz A, Urschitz MS, Bacher M, Brockmann PE, Buchenau W, Poets CF. Treatment of obstructive sleep apnea in infants with trisomy 21 using oral appliances. *Cleft Palate Craniofac J*. 2013;50(6):648-54.
43. Hoke F, Abad Bender N. Die Padovan Methode. *Logos-Fachzeitschrift für akademische Sprachtherapie und Logopädie*. 2011;4:301-7.
44. Kunert N. Die neurofunktionelle Reorganisation nach Padovan. *Forum Logopädie*. 2003;4:20-5.
45. e.V. GdP-M-dR. 2017 [cited 2017 10.07.].
46. Verma RK, Johnson JJ, Goyal M, Banumathy N, Goswami U, Panda NK. Oropharyngeal exercises in the treatment of obstructive sleep apnoea: our experience. *Sleep Breath*. 2016;20(4):1193-201.
47. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.

48. Marcus CL, Omlin KJ, Basinki DJ, Bailey SL, Rachal AB, Von Pechmann WS, et al. Normal polysomnographic values for children and adolescents. *Am Rev Respir Dis.* 1992;146(5 Pt 1):1235-9.
49. Uliel S, Tauman R, Greenfeld M, Sivan Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest.* 2004;125(3):872-8.
50. Mohamed AS, et al. Upper airway muscle exercises outcome in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *The Egyptian Society of Chest Diseases and Tuberculosis.* 2016;66:121-5.
51. Villa MP, Paolino MC, Castaldo R, Vanacore N, Rizzoli A, Miano S, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1355-61.
52. de Felicio CM, da Silva Dias FV, Folha GA, de Almeida LA, de Souza JF, Anselmo-Lima WT, et al. Orofacial motor functions in pediatric obstructive sleep apnea and implications for myofunctional therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:5-11.
53. Diercks GR, Keamy D, Kinane TB, Skotko B, Schwartz A, Grealish E, et al. Hypoglossal Nerve Stimulator Implantation in an Adolescent With Down Syndrome and Sleep Apnea. *Pediatrics.* 2016;137(5).
54. Hofauer B, Philip P, Wirth M, Knopf A, Heiser C. Effects of upper-airway stimulation on sleep architecture in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2017.
55. Steffen A, Sommer JU, Hofauer B, Maurer JT, Hasselbacher K, Heiser C. Outcome after one year of upper airway stimulation for obstructive sleep apnea in a multicenter German post-market study. *Laryngoscope.* 2017.
56. Friedman M, Jacobowitz O, Hwang MS, Bergler W, Fietze I, Rombaux P, et al. Targeted hypoglossal nerve stimulation for the treatment of obstructive sleep apnea: Six-month results. *Laryngoscope.* 2016;126(11):2618-23.
57. Blunden S, Lushington K, Kennedy D, Martin J, Dawson D. Behavior and neurocognitive performance in children aged 5-10 years who snore compared to controls. *J Clin Exp Neuropsychol.* 2000;22(5):554-68.
58. Urschitz MS, Wolff J, Sokollik C, Eggebrecht E, Urschitz-Duprat PM, Schlaud M, et al. Nocturnal arterial oxygen saturation and academic performance in a community sample of children. *Pediatrics.* 2005;115(2):e204-9.
59. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, et al. Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2003;111(3):554-63.
60. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Moore C, Nishida H, Parker S, et al. The effect of chronic or intermittent hypoxia on cognition in childhood: a review of the evidence. *Pediatrics.* 2004;114(3):805-16.
61. Krivec U, Quera Salva MA, Constant I, Ramirez A, Lofaso F, Pepin JL, et al. Nocturnal hypoxemia, but not hypercapnia, correlates with sleep quality in children. *Respir Care.* 2012;57(11):1937-44.
62. Tkacova R, McNicholas WT, Javorsky M, Fietze I, Sliwinski P, Parati G, et al. Nocturnal intermittent hypoxia predicts prevalent hypertension in the European Sleep Apnoea Database cohort study. *Eur Respir J.* 2014;44(4):931-41.

63. Shamsuzzaman A, Szczesniak RD, Fenchel MC, Amin RS. Glucose, insulin, and insulin resistance in normal-weight, overweight and obese children with obstructive sleep apnea. *Obes Res Clin Pract.* 2014;8(6):e584-91.
64. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Ment Retard.* 1998;36(3):175-81.
65. Zucconi M, Calori G, Castronovo V, Ferini-Strambi L. Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. *Chest.* 2003;124(2):602-7.
66. Coverstone AM, Bird M, Sicard M, Tao Y, Grange DK, Cleveland C, et al. Overnight pulse oximetry for evaluation of sleep apnea among children with trisomy 21. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(12):1309-15.
67. Pereira KD, Roebuck JC, Howell L. The effect of body position on sleep apnea in children younger than 3 years. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2005;131(11):1014-6.
68. Zhang XW, Li Y, Zhou F, Guo CK, Huang ZT. Association of body position with sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol.* 2007;127(12):1321-6.
69. Moss D, Urschitz MS, von Bodman A, Eitner S, Noehren A, Urschitz-Duprat PM, et al. Reference values for nocturnal home polysomnography in primary schoolchildren. *Pediatr Res.* 2005;58(5):958-65.
70. Kuehni CE, Strippoli MP, Chauliac ES, Silverman M. Snoring in preschool children: prevalence, severity and risk factors. *Eur Respir J.* 2008;31(2):326-33.
71. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology.* 1966;2(3):263-6.
72. Gouveris H, Selivanova O, Bausmer U, Goepel B, Mann W. First-night-effect on polysomnographic respiratory sleep parameters in patients with sleep-disordered breathing and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(9):1449-53.
73. Prasad B, Usmani S, Steffen AD, Van Dongen HP, Pack FM, Strakovsky I, et al. Short-Term Variability in Apnea-Hypopnea Index during Extended Home Portable Monitoring. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(6):855-63.

7 Erklärung zum Eigenanteil

Die Arbeit wurde als Kooperation zwischen der Abteilung Kinderheilkunde IV der Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen und dem Therapiezentrum Iven in Baiersbronn durchgeführt. Die Betreuung erfolgte durch Herrn Prof. Dr. med. C. Poets, Leitung der Neonatologie der Universitätsklinik Tübingen.

Die Konzeption der Studie erfolgte durch Hr. Prof Dr. med. C. Poets in Zusammenarbeit mit Frau G. Iven, Leiterin des Therapiezentrum Iven in Baiersbronn.

Die Datenerhebung erfolgte mit Unterstützung durch Hr. C. Ruthardt, ehemaliger Mitarbeiter des Therapiezentrum Iven. Die Auswertung wurde von mir durchgeführt und von Hr. Dr. med. M. v. Lukowicz überprüft.

Die statistische Auswertung erfolgte durch mich, in Zusammenarbeit von Fr. Dr. med. M. Quante und Hr. Dr. med. M. v. Lukowicz.

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

Die vorgelegte Dissertation wurde bisher weder im Inland noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt. Mit der Arbeit wurde weder ein akademischer Grad noch eine staatliche Prüfung absolviert.

Tübingen, den _____

Nina Herzog

Anhang

Anhang 1: Fragebogen an die Eltern der Probanden

Name des Kindes: _____

Fragebogen

Liebe Eltern, um die Ergebnisse einer Studie veröffentlichen zu können, werden gewisse Randdaten der Probanden gefordert, damit das Probandenkollektiv vergleichbar ist. Hierzu gehören neben den Daten der Probanden auch ein paar Daten der Eltern. Diese unterliegen natürlich auch der ärztlichen Schweigepflicht und werden nur anonymisiert in der Studie erscheinen. Daher würden wir uns freuen, wenn Sie uns noch folgenden Fragebogen ausfüllen, damit wir die Ergebnisse der Studie auch regelkonform veröffentlichen können.

Fragen über die Mutter:

Höchster Schulabschluss:

Berufsausbildung:

Herkunft/Geburtsland:

Rauchen: ja nein

Fragen über den Vater:

Höchster Schulabschluss:

Berufsausbildung:

Herkunft/Geburtsland:

Rauchen: ja nein

Fragen zu Ihrem Kind:

Geschlecht: männlich weiblich

Aktuelles Körpergewicht: _____ kg

Aktuelle Körpergröße: _____ cm

Besucht Ihr Kind,

den Kindergarten?

die Schule? (wenn ja, welcher Schultyp und welche Klasse: _____)

Fragen zu Vorerkrankungen Ihres Kindes:

1. Ist von einem Arzt bei Ihrem Kind schon einmal eine der folgenden Erkrankungen festgestellt worden?
Herzfehler oder chronische Herzerkrankung nein ja
→ wenn ja, welche: _____
Obstruktive (spastische/asthmatische) Bronchitis nein ja
Asthma nein ja
Mandelentzündung (Tonsillitis) nein ja
2. Wie oft treten Infekte (z.B. Schnupfen, Husten, etc.) bei Ihrem Kind auf?
 Nie 1-2x pro Jahr 3-4x pro Jahr 5-7x pro Jahr >7x pro Jahr
3. Wie oft hat Ihr Kind eine verlegte oder verstopfte Nase, bekommt schlecht Luft durch die Nase oder atmet durch den Mund?
 Nie weniger als 1x/Woche 1-2x/Woche 3-5x/Woche
 6-7x/Woche
4. Nimmt Ihr Kind regelmäßig Medikamente (inkl. Pflanzliche oder homöopathische) ein?
 Nein ja → welche?
: _____
5. Hat Ihr Kind sonstige Grunderkrankungen/ Syndrome / Operationen (z.B. Tonsillektomie) etc.?

6. Wurde bei Ihrem Kind schon einmal von einem Arzt eine der folgenden Auffälligkeiten im HNO-Bereich festgestellt?
Nasenmuschelvergrößerung nein ja
Nasenscheidewandverkrümmung nein ja
Vergrößerte Polypen nein ja
Vergrößerte Mandeln nein ja

Fragen zur Therapie Ihres Kindes:

1. Wie oft war Ihr Kind schon zur logopädischen Therapie in Baiersbronn?

2. Was führt Sie zum aktuellen Zeitpunkt nach Baiersbronn?

3. Erhält Ihr Kind auch außerhalb von Baiersbronn eine logopädische Therapie zu muskulären Stärkung (z.B. Castillo moralis oder Padovan)? (wenn ja, seit wann und wie oft pro Woche)

4. Hatte oder hat Ihr Kind jemals eine kieferorthopädische oder kieferchirurgische Therapie (z.B. Gaumenplatte, Zahnspange, Kieferoperation, etc.) erhalten?

Nein ja → welche?:

5. Wurde bei Ihrem Kind schon einmal eine der folgenden Eingriffe im HNO-Bereich durchgeführt?

Polyphen entfernt (Adenotomie) nein ja
Falls ja → wie oft?: _____
in welchem Jahr zuletzt?: _____

Mandeln verkleinert (Tonsillotomie) nein ja
Falls ja → wie oft?: _____
in welchem Jahr zuletzt?: _____

Mandeln entfernt (Tonsillektomie) nein ja
Falls ja → wie oft?: _____
in welchem Jahr zuletzt?: _____

Eingriffe im Bereich der Nasennebenhöhlen nein ja
Falls ja → wie oft?: _____
in welchem Jahr zuletzt?: _____

6. Erhält Ihr Kind sonstige regelmäßige Therapien (Ergotherapie/ etc.)?
Falls ja → welche?:

Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all denen bedanken, die in jeglicher Hinsicht einen Beitrag zu der Durchführung dieser Studie geleistet haben.

Vielen Dank zunächst an die Probanden und ihre Eltern, die sich bereit erklärt haben, an dieser Studie teilzunehmen.

Ein herzlicher Dank an Herrn Prof. Dr. med. Christian F. Poets, der mir diese Arbeit ermöglicht hat.

Ein riesiges Dankeschön an meinen Betreuer Dr. med. Magnus von Lukowicz, der mich zu jeder Zeit großartig unterstützt hat, mich immer wieder motiviert hat und der mir durchgehend mit guten Ratschlägen zur Seite stand und dafür gesorgt hat, dass die Studie erfolgreich abgeschlossen wurde.

Vielen Dank an Herrn Ruthardt, der uns so großartig bei dieser Studie unterstützt hat und herzlichen Dank an Frau Dr. Iven, für die Kooperation Ihres Therapiezentrums, mit der Sie diese Studie möglich gemacht haben.

Vielen Dank an Dr. med. Mirja Quante, für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung der Ergebnisse.

Ebenso möchte ich mich bei den Mitarbeiterinnen des Kinderschlaflabors bedanken, Gabi Mößner und Christina Neumann und Elzbieta Gmeiner für die Mitarbeit beim Vorbereiten der Pakete.

Zu guter Letzt ein großes Dankeschön an meine Eltern, die mich schon immer bei Allem unterstütz haben und auf die ich mich immer verlassen kann und an meine Familie, die mir Rückhalt gibt und immer für mich da ist.