

Aus der Kinderklinik und Poliklinik

der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr. med. Ch. P. Speer

**Der Stellenwert der Polysomnographie bei Kindern und Jugendlichen mit
Myelomeningozele und Chiari-Malformation Typ II**

Inaugural – Dissertation

Zur Erlangung der Doktorwürde der

Medizinischen Fakultät

der

Bayerischen Julius-Maximilians-Universität zu Würzburg

vorgelegt von

Stefan Wenzel

aus Köln

Würzburg, Juni 2005

Referent: Professor Dr. med. H. M. Straßburg

Koreferent: Professor Dr. med. H. Collmann

Dekan: Professor Dr. med. G. Ertl

Tag der mündlichen Prüfung: 20. Januar 2006

Der Promovend ist Arzt

Meinen Eltern gewidmet

Inhaltsverzeichnis

1	Einleitung	1
1.1	Atmungsphysiologie	1
1.1.1	Atmungsregulationsmechanismen	1
1.1.1.1	Chemorezeptoren zur Atmungsregulation	1
1.1.1.2	Viszerale Sensibilität der Atmungsorgane	2
1.1.2	Wachatmung und Rhythmogenese der Atmung	3
1.1.3	Atmung im Schlaf.....	3
1.2	Die Polysomnographie	4
1.2.1	Die Anfänge der Polysomnographie	4
1.2.2	Schlaf und Schlafarchitektur	4
1.2.2.1	EEG/EOG/EMG Konstellation im Wachzustand	6
1.2.2.2	EEG/EOG/EMG Konstellation im nonREM-Schlaf.....	6
1.2.2.3	EEG/EOG/EMG Konstellation im REM-Schlaf.....	8
1.2.3	Atmungsregulationsstörungen des Kindesalters	9
1.2.4	Pädiatrische Polysomnographie.....	10
1.3	Die Chiari-Malformationen	11
1.3.1	Begriffserklärung.....	11
1.3.2	Aktuelle Klassifikation der Chiarischen Fehlbildungen.....	12
1.3.3	Epidemiologie und Ätiologie der Chiari-II-Malformation:	13
1.3.4	Klinik, Diagnostik, Therapie der MMC bzw. Chiari-II-Malformation	14
1.4	Fragestellungen	18
2	Patienten und Methoden	19
2.1	Patientenkollektiv	19
2.2	Ableitetechnik und Untersuchungsablauf	20
2.3	Messparameter und Auswertungskriterien der Polysomnographie	27
2.4	Statistik	31

3	Ergebnisse	32
3.1	Ergebnisse der nächtlichen Polysomnographien	32
3.1.1	Respiratory-Distress-Index (RDI)	32
3.1.2	Zentrale/obstruktive Apnoen	33
3.1.3	Hypopnoen	35
3.1.4	Periodische Atmung	35
3.1.5	Schlafstadienabhängigkeit der respiratorischen Ereignisse	35
3.1.6	Pulsoxymetrie	37
3.2	Ergebnisse der klinischen Befunde	40
3.2.1	Chiari-Symptomatik	40
3.2.2	Tagessymptomatik	41
3.3	Therapieversuche	41
3.4	Korrelationen zwischen Messparametern und klinischen Befunden	44
3.4.1	Korrelation zwischen Lähmungsniveau und Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen	44
3.4.2	Korrelation zwischen der Sauerstoff-Sättigung im Blut und der Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen	45
3.4.3	Korrelation zwischen der Art der vorherrschenden Atemstörung und der Schwere der schlafbezogenen Atemstörung	46
3.4.4	Korrelation von Chiari-assoziierten Symptomen und schlafbezogenen Atemstörungen	47
3.4.5	Alterabhängige Entwicklung und Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen	48
3.5	Beispielhafte Verläufe	51
4	Diskussion	53
4.1	Diskussion der Ergebnisse	53
4.1.1	Polysomnographie-Ergebnisse bei Chiari-II-Malformation	53
4.1.1.1	Häufigkeit, Schwere und Art der beobachteten schlafbezogenen Atemstörungen	53
4.1.1.2	Veränderungen der Sauerstoffsättigung	57
4.1.1.3	Zusammenhang zwischen Entsättigungsindex und RDI	59

4.1.1.4	Schlafstadienabhängigkeit der beobachteten schlafbezogenen Atemstörungen	59
4.1.2	Folgen von schlafbezogenen Atemstörungen.....	60
4.1.3	Beziehung zu anderen neurologischen Befunden und Lebensalter	62
4.1.3.1	Chiari- Symptomatik	62
4.1.3.2	Tagessymptomatik.....	64
4.1.3.3	Höhe des Lähmungsniveaus als Hinweis auf schlafbezogene Atemstörungen	64
4.1.3.4	Korrelation zwischen Alter und Auftreten erster Symptome.....	65
4.2	Therapiemöglichkeiten von SBAS bei Chiari-II-Malformation.....	66
4.2.1	Operative Therapiemöglichkeiten	66
4.2.2	Konservative Therapiemöglichkeiten	68
4.2.2.1	Zentrale Apnoen/Hypopnoen.....	68
4.2.2.2	Obstruktive Apnoen/Hypopnoen.....	69
4.3	Methodenkritik.....	71
4.4	Praktische Konsequenzen	73
5	Zusammenfassung.....	74
6	Abkürzungen und Definitionen	76
7	Literaturverzeichnis	80

1 Einleitung

1.1 Atmungsphysiologie

Die normale Atmung beinhaltet einen ungehinderten Luftaustausch über Nase und Mund, Larynx, Trachea, Bronchien und Alveolen mit dem Blut bei Erhalt eines physiologischen Gleichgewichtes der Blutgase. Für die Anpassung der Atmung an die Stoffwechselbedürfnisse des Organismus sind komplexe Regulationsmechanismen verantwortlich.

1.1.1 Atmungsregulationsmechanismen

1.1.1.1 Chemorezeptoren zur Atmungsregulation

Periphere und zentrale Chemorezeptoren übermitteln die Anpassung der Atmung an wechselnde Stoffwechselbedingungen zum Erhalt der Bluthomöostase.

In den peripheren Chemorezeptoren wird hauptsächlich die Reaktion der Atmung auf den Sauerstoffpartialdruck, jedoch auch Antworten auf den $P_a\text{CO}_2$ und den pH-Wert des Blutes vermittelt. Die Impulse des Glomus caroticum werden über Äste des N. glossopharyngeus und die Impulse der Glomerula aortica über die Nn. laryngei superiores, Äste des N. vagus, weitergeleitet. Über die Interneurone des Nucleus solitarius kommt es nun zu einer synaptischen Modulation der respiratorischen Zentren und somit zu einer Zunahme von Atemzugvolumen und –frequenz bei steigendem $P_a\text{CO}_2$ und sinkendem pH-Wert. Umgekehrt kommt es bei einer Abnahme des $P_a\text{CO}_2$ und steigendem pH-Wert zu einer flacheren Atmung mit vermindertem Atemzugvolumen und –frequenz (105).

Den Haupteinfluss auf die Regulation der Atmung, unabhängig vom Vigilanzzustand des Organismus, hat die H^+ -Konzentration an den zentralen Chemorezeptoren in besonderen Bereichen der ventralen Medulla oblongata. Sie werden in eine rostrale, eine intermediäre und eine kaudale Gruppe eingeteilt. Im intermediären Anteil der ventralen Medulla oblongata befindet sich die Area S, deren Blockade zu einem vollständiger Ausfall der CO_2 -Empfindlichkeit führt. Ein einseitiger Verlust der Area S führt im Tierversuch zu periodischer Atmung, ein

beidseitiger Verlust zu Hyperkapnie, Unempfindlichkeit der Atmung für CO₂, periodischer Atmung und Hypoventilation bei Erhalt der peripher regulierten Sauerstoffmangelantwort (112). Bei einigen Kindern mit SIDS (sudden infant death syndrom = plötzlicher Kindstod) und deren Geschwistern konnte in diesem Bereich eine Zellarmut nachgewiesen werden. Auch bei Kindern mit einem „apparently life threatening event“ (ALE/ALTE) zeigte sich eine signifikant eingeschränkte CO₂- Empfindlichkeit (112; 113; 115).

Erwachsene Patienten mit ventrokaudalen Hirnstamminsulten zeigen eine schlafphasenassoziierte Störung der Atmung (109). Es ist daher zu erwarten, dass Patienten mit Malformationen in diesen Regionen auch von Atemstörungen betroffen sein können, die durch den nicht oder nur insuffizient vorhandenen CO₂-vermittelten Atemantrieb verursacht werden.

1.1.1.2 Viszerale Sensibilität der Atmungsorgane

Die Afferenzen der viszeralen Rezeptoren der oberen Atemwege verlaufen im N. trigeminus und im N. olfactorius. Nur auf mechanischen Reiz ansprechende Rezeptoren des Epipharynx haben ihre Afferenzen im N. glossopharyngeus. Über das medulläre Atemzentrum geschaltete Neurone führen zum Aspirationsreflex, zur Bronchodilatation und arteriellen Blutdrucksteigerung. Der Larynx und die Trachea besitzen so genannte Irritanzendigungen, die auf chemische und mechanische Reizung mit Hustenreflex, Bronchokonstriktion und arterieller Hypertension reagieren. Afferenzen dieses Reflexes verlaufen über Äste des N. vagus (N. laryngeus superior) (22).

In der Lunge gibt es drei verschiedene Typen von Rezeptoren:

- Die langsam adaptierenden Afferenzen der Lungendehnungsrezeptoren verlaufen über Fasern des N. vagus und erreichen respiratorische Neurone in der Medulla oblongata. Die Reizantwort besteht in einer Bronchodilatation und einer Stimulation der Herzaktivität. Ihre Empfindlichkeit nimmt bei P_aCO₂-Anstieg ab.

- Die schnelladaptierenden Irritanzendigungen liegen in der Schleimhaut des Bronchialbaumes und lösen den Hustenreflex aus.
- Die Afferenzen der so genannten J-Rezeptoren verlaufen in nicht myelinisierten Fasern des N. vagus, ihre Reflexantwort führt zu Apnoe, Senkung der Herzfrequenz und des arteriellen Blutdrucks, sowie zur laryngealer Konstriktion (111).

1.1.2 Wachatmung und Rhythmogenese der Atmung

Die Atembewegungen werden in rhythmischem Wechsel zwischen inspiratorischer und expiratorischer Neuronengruppen in der ventrolateralen Medulla oblongata gesteuert. Durch gegenseitige Förderung und Hemmung der Neurone und durch tonische, nicht atemrhythmische Aktivierung aus der Formatio reticularis (= RAS) wird die so genannte „Wachheitsaktivierung“ verursacht. Dabei liegen die Neurone nahe des Nucleus ambiguus und den Austrittsstellen der Hirnnerven IX, X und XII und damit eng bei den dort lokalisierten spinalen Motoneuronen der Atemmuskulatur, des Pharynx und des Larynx.

Es besteht ferner eine enge Nachbarschaft zu Teilen des Tractus solitarius, der neben der Geschmacksbahn integrative Neurone für Husten- Nies- und Chemorezeptorreflexe enthält und für die reflektorische Anpassung von Kreislauf und Atmung sorgt. So wird ein basaler Atemrhythmus generiert, der teils von höheren Hirnzentren, teils von peripheren Einflüssen modifiziert, den jeweiligen Bedürfnissen angepasst wird (100; 105; 111).

1.1.3 Atmung im Schlaf

Beim schlafenden Menschen entfallen die dem medullären Atemzentrum übergeordneten höheren bulbären und kortikalen Einflüsse. Die nicht rückgekoppelte so genannte „Wachheitsaktivierung“ verliert ihren Einfluss und die Atmung wird in direkter Abhängigkeit von metabolischen Erfordernissen des

Organismus von medullären Regulationszentren geregelt (37). Somit kann es bei Störungen in Hirnstammbereich schnell zu Atemregulationsstörungen kommen.

1.2 Die Polysomnographie

1.2.1 Die Anfänge der Polysomnographie

Die technische Weiterentwicklung mit der Möglichkeit, Hirnstromaktivität zu messen, führte seit der Entwicklung des EEG 1930 durch H. Berger zu einem immer tieferen Verständnis der physiologischen Vorgänge im menschlichen Körper (13). Mitte des zwanzigsten Jahrhunderts etablierte sich mit der Polysomnographie ein diagnostisches Verfahren, das es ermöglichte, neurologische und kardiorespiratorische Vorgänge während des Schlafes zu messen. Vor allem die Beobachtung von „Rapid Eye Movements“ (REM) während des Schlafes durch E. Aserksinsky und N. Kleitman 1953 trug viel zu einem neuen Verständnis der Schlafphysiologie bei (8). Daraufhin teilten 1957 W. C. Dement und N. Kleitman den Schlaf in nonREM- und REM-Schlaf ein (35), erkannten den Zusammenhang von Schlaf und Traum (36), und mit der von A. Rechtschaffen und A. Kales entwickelten Terminologie wurde es ab 1968 möglich, die gemessenen Parameter der Polysomnographie einheitlich zu bewerten (102). Diese Richtlinien werden auch heute noch in nur leicht modifizierter Form angewendet.

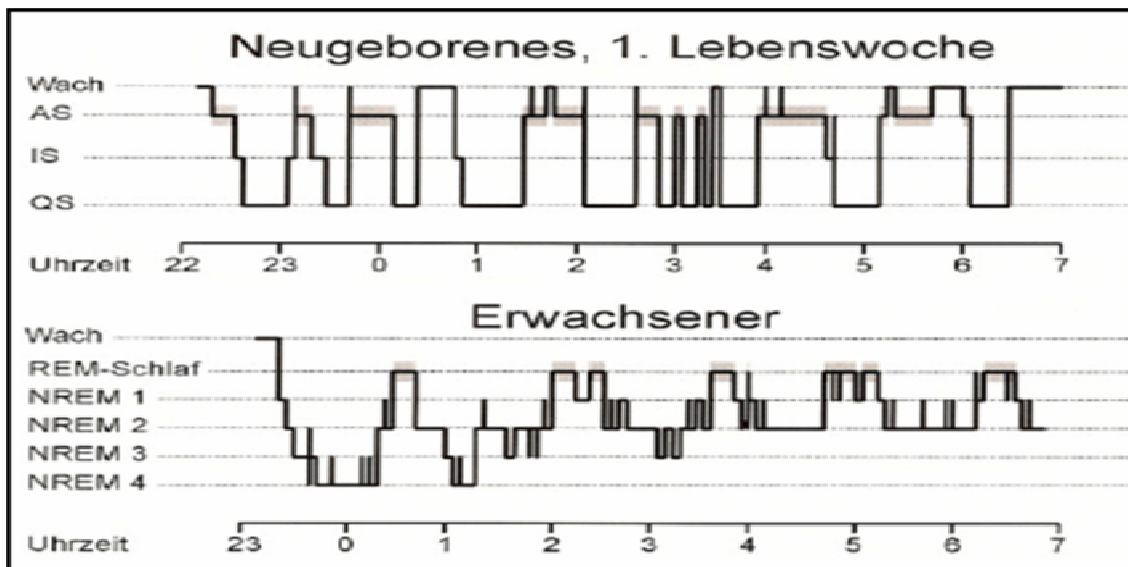
1.2.2 Schlaf und Schlafarchitektur

Der Schlaf läuft physiologischerweise in sich wiederholenden Zyklen ab, die in verschiedene Stadien unterteilt sind. Diese werden primär durch die Registrierung von elektrischer Hirnaktivität (EEG), Augenbewegungen (EOG) und Muskelaktivität (EMG) definiert. Es werden die Schlafstadien 1 bis 4, auch nonREM-Schlaf oder orthodoxer Schlaf und der REM-Schlaf, auch paradoxer Schlaf oder aktiver Schlaf, unterschieden. Bei Neugeborenen und Säuglingen bis zum Alter von etwa 6 Monaten kann dieses Muster noch nicht erkannt werden,

daher wird hier der Schlaf in nur drei Stadien unterteilt: active REM-sleep, quiet sleep und indeterminate sleep (25; 69).

Ab einem Alter von etwa 6 Monaten werden nach dem Einschlafen innerhalb von 20-30 Minuten nacheinander die so genannten Leichtschlafphasen = Schlafstadien 1+2 durchlaufen, danach folgt die erste Tiefschlafphase = Schlafstadien 3+4, mit einer Dauer von etwa 30-40 Minuten. Im Anschluss werden die Schlafphasen in umgekehrter Reihenfolge, gefolgt von einer etwa 10-minütigen REM-Phase, passiert. Nach dem Ende dieser REM-Phase beginnt ein neuer Schlafzyklus. Pro Nacht werden je nach Schlafdauer ca. 3-5 solcher Zyklen registriert, wobei mit zunehmender Schlafdauer die Tiefschlafphasen kürzer und die REM-Phasen länger werden.

Abb. 1: Schlafarchitektur eines Neugeborenen und eines Erwachsenen (114)

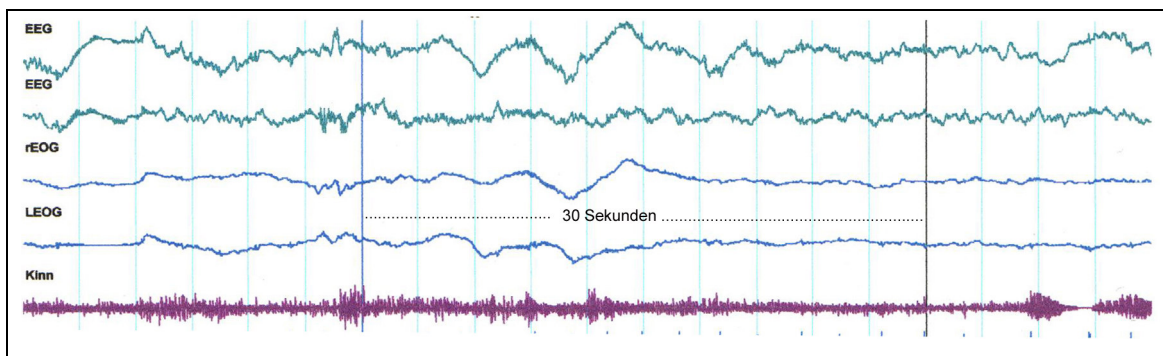


Beim Kleinkind bis zum fünften Lebensjahr sind es noch sieben bis zehn solcher Schlafzyklen. Je älter das Individuum, desto kürzer die Gesamtschlafdauer. Es werden weniger Schlafzyklen durchlaufen, wobei die einzelnen Schlafphasen länger werden. Nur der Anteil des REM-Schlafes sinkt von 50% bei Neugeborenen auf unter 25% im Senium (82; 102; 110; 119; 130).

1.2.2.1 EEG/EOG/EMG Konstellation im Wachzustand

Im Wachzustand herrschen bei geöffneten Augen im EEG unregelmäßige α - und β -Wellen mit einer Frequenz von 8-30 Hz und einer niedrigen Spannungsamplitude von $< 50\mu\text{V}$ vor, bei geschlossenen Augen dominieren α -Wellen. Die Frequenz ist mit 8-12 Hz etwas geringer, die Amplitude mit 50-100 μV etwas höher. Im EOG zeigen sich nur bei geöffneten Augen noch schnelle oder langsame Augenbewegungen und Lidschläge. Das EMG registriert einen erhöhten Grundtonus der Skelettmuskulatur und willkürliche Bewegungen.

Abb. 2: Polysomnographie-Ausschnitt beim wachen Patienten

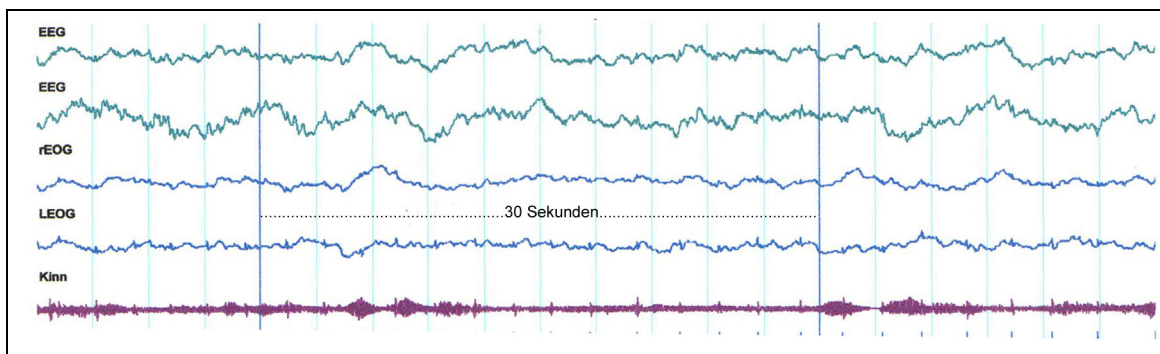


1.2.2.2 EEG/EOG/EMG Konstellation im nonREM-Schlaf

Schlafstadium 1

Während des Einschlafens zeigt sich ein Absinken der occipitalen α -Aktivität (=„ α -Zerfall“). Anfangs ist noch vereinzelt β -Aktivität zu erkennen. Später treten zunehmend Theta-Aktivität mit einer Frequenz von 4-7 Hz und einer Amplitude von etwa 50-70 μV und hochamplitudige (2-7 Hz, -200 μV) biphasische Vertexzacken auf. Das EOG zeigt langsame, rollende Augenbewegungen, das EMG Muskeltonus-Abnahme.

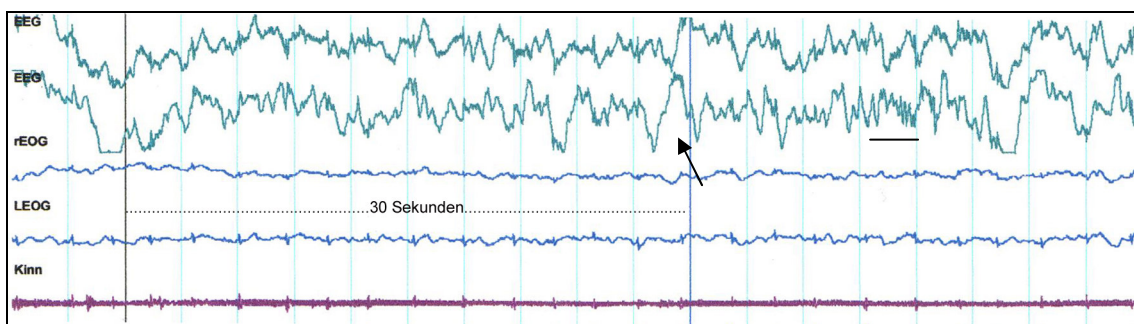
Abb. 3: Schlafstadium 1



Schlafstadium 2

Neben Theta-Aktivität treten hier K-Komplexe als Bereitschaftsaktivierung bei Geräuschen (K= knock) in Form von hochamplitudigen, hauptsächlich biphasischen Wellen und Schlafspindeln in Form von spindelförmigen Wellen mit einer Frequenz von 12-15 Hz und einer Dauer von zwei bis drei Sekunden auf. Es treten keine Augenbewegungen auf, der Muskeltonus nimmt ab.

Abb. 4: Schlafstadium 2

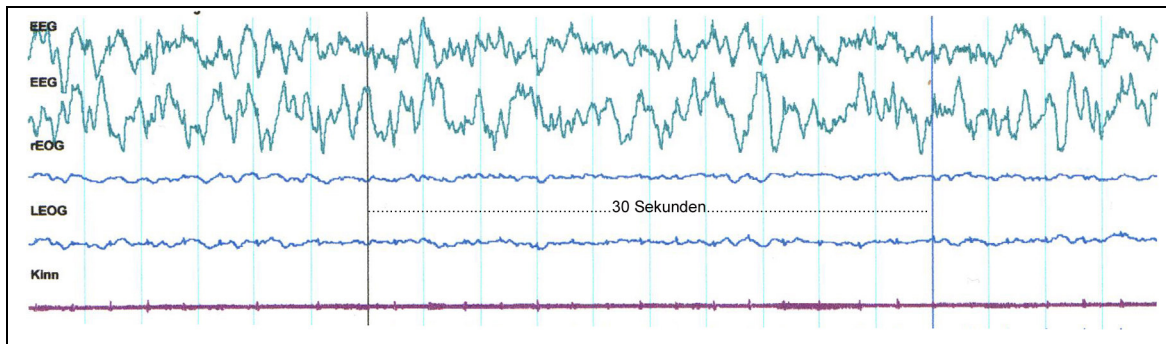


Anmerkung: Pfeil deutet auf einen K-Komplex, eine Schlafspindel ist unterstrichen

Schlafstadium 3

Hier treten zunehmend occipital betonte Deltawellen mit einer Frequenz von 0,5-3 Hz bei Amplituden von 75-250 μ V aus. Der Anteil an Delta-Aktivität liegt in diesem Stadium < 50% pro Auswertungsepoche, entsprechend 30 Sekunden Registrierungsdauer. Gelegentlich sind noch Schlafspindeln zu beobachten, der Muskeltonus nimmt weiter ab, das EOG registriert keine Aktivität.

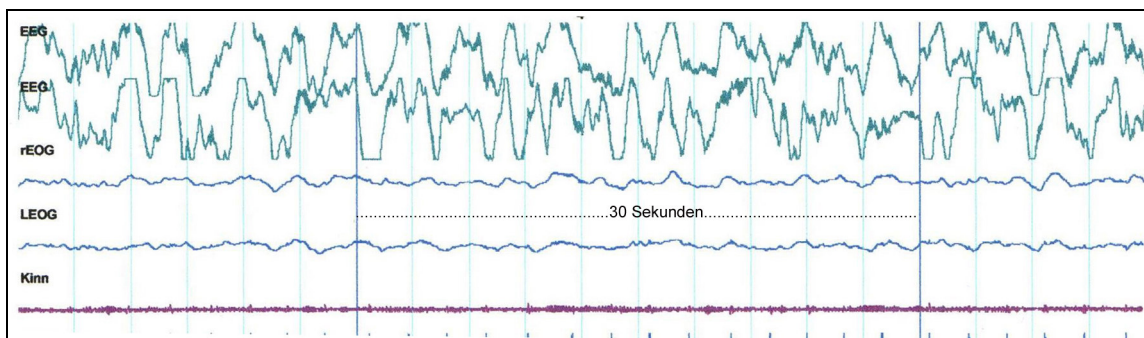
Abb. 5: Schlafstadium 3



Schlafstadium 4

Es dominieren hier polymorphe Delta- und Subdelta- Wellen mit einer Häufigkeit von $> 50\%$ /Epoche. Das EOG zeigt keine Aktivität, gelegentlich können durchschlagende Delta-Wellen zu Artefakten führen, das EMG zeichnet eine ausgeprägte muskuläre Hypotonie auf. Insgesamt ist eine kontinuierliche Abnahme des Muskeltonus vom Wachstadium über die Schlafstadien 1-4 zu verzeichnen, ebenso nehmen die Wellenlänge und die Amplitude der Wellen und Wellenkomplexe im EEG zu.

Abb. 6: Schlafstadium 4

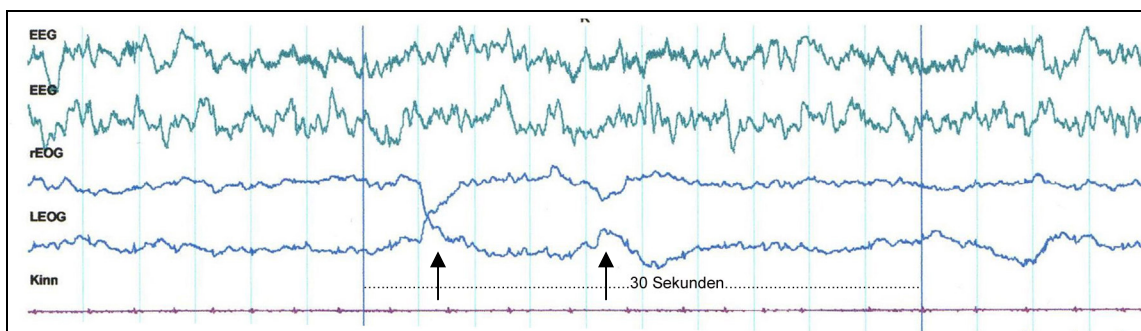


1.2.2.3 EEG/EOG/EMG Konstellation im REM-Schlaf

REM steht für **R**apid **E**ye **M**ovement. Diese Schlafphase ist charakterisiert durch rasche, häufig in Salven auftretende Augenbewegungen, ein EEG mit niedriger Amplitude bei wechselnder Frequenz und stark erniedrigten oder nicht mehr

messbaren Muskeltonus mit Ausnahme der mimischen Muskulatur. Im Weiteren findet sich im REM-Schlaf ein Anstieg oder eine Unregelmäßigkeit von Puls, Blutdruck und Atmung. „Paradoxe Schlaf“ wird der REM-Schlaf deshalb genannt, weil einerseits ein sehr niedriger Muskeltonus, andererseits jedoch eine recht hohe Hirnaktivität ableitbar sind. Er tritt das erste Mal bei Kleinkindern etwa 50-60 Minuten nach dem Einschlafen ein, bei Erwachsenen etwa nach 70-90 Minuten (82; 102; 130). Bei Säuglingen bis etwa 3 Monaten findet sich ein so genannter Sleep-onset-REM (SOREM). Das ist REM-Schlaf, der innerhalb von 20 Minuten nach dem Einschlafen auftritt und bei Vorkommen im Präadoleszenten- und Erwachsenenalter als Hinweis auf eine Narkolepsie gilt (99).

Abb. 7: REM-Schlaf in der PSG



Anmerkung: Pfeile deuten auf zwei Rapid-Eye-Movements

1.2.3 Atmungsregulationsstörungen des Kindesalters

In den vergangenen 25 Jahren hat die Diagnose schlafbezogener Atmungsstörungen (= SBAS) mehr und mehr an Bedeutung auch im pädiatrischen Patientengut gewonnen. C. Guilleminault und Mitarbeiter waren die ersten, die im Jahre 1976 ein obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom bei Kindern beschrieben (49). Wenige Jahre darauf berichtete die gleiche Arbeitsgruppe auch von einem zentralen Hypoventilationssyndrom im pädiatrischen Patientengut (50).

Bei Kindern lassen sich die Atmungsstörungen in bestimmten Altersgruppen gehäuft erfassen. Die obstruktive Schlafapnoe (OSA) findet sich vor allem bei

Kindern im Alter von 2-6 Jahren, meist in Folge von Einengungen der oberen Luftwege z. B. durch die Entwicklung von hyperplastischen Rachen- und Gaumenmandeln, sie kann aber auch bei Neugeborenen und Säuglingen festgestellt werden (74; 137).

Das akut lebensbedrohliche Ereignis (ALE/ALTE = apparently life threatening event), eine fast ausschließlich in der Säuglingsperiode vorkommende Atmungsstörung, hat seinen Häufigkeitsgipfel vom 2.-6. Lebensmonat und eine Inzidenz von 1,6/1000 Lebendgeborene. 2-6% der Kinder, die ein ALTE erlebt haben, werden Opfer des plötzlichen Kindstodes (SIDS) mit einer Inzidenz von 0,46 pro 1000 Lebendgeburten (9; 12). Zentrale Hypoventilationsstörungen können bei Schädigung der für die Atemregulation notwendigen neuronalen Strukturen auch erworben werden.

Außerdem können weitere Krankheitsbilder zu schlafbezogenen Atemstörungen führen, die hier nur aufgezählt werden sollen (23; 41; 115; 116):

- ZNS-Erkrankungen: Malformationen, Infektionen, Tumore und Traumata
- Neuromuskuläre Erkrankungen: Neuromyopathien, Muskeldystrophien, Myastenie
- Restriktive Lungenerkrankungen oder Lungendysplasien
- Psychische Störungen: Depressionen, Angststörungen, affektive Störungen
- Beidseitige Recurrens-Parese z. B. bei Polyneuropathien oder nach Schilddrüsen- Operationen

1.2.4 Pädiatrische Polysomnographie

Einen Versuch, Richtlinien bei der Diagnostik von SBAS im Kindesalter zu erstellen, gab es durch R. T. Brouillette und Mitarbeiter im Jahre 1988 (22). Aber erst 1992 ermittelte C. L. Marcus mit ihrer Erhebung von Polysomnographien bei gesunden Probanden Normwerte, die aufzeigten, dass zur Diagnose schlafbezogener Atemstörungen im pädiatrischen Patientengut andere Normwerte als die bei Erwachsenen gelten (73). 1995 verfasste die „American

Thoracic Society“, angelehnt an eine 1989 für Erwachsene durchgeführten Konsensuskonferenz, Richtlinien für Polysomnographien im Kindesalter (5). Weitere Werte für normale Atmung im kindlichen Schlaf wurden von C. Acebo und Mitarbeiter 1996 beschrieben (1). Im Jahr 2000 schließlich wurden Normwerte für Säuglinge veröffentlicht (84; 136)

Das Schlaflabor sollte sich in einer kindgerechten Umgebung befinden, am besten in einer Kinderklinik mit Unterbringungsmöglichkeit eines Elternteils, um möglichst kinderfreundliche Bedingungen zu schaffen (122).

1.3 Die Chiari-Malformationen

1.3.1 Begriffserklärung

1883 veröffentlichte der schottische Anatom John Cleland den Fall eines Kleinkindes mit Spina bifida und Hydrozephalus, bei dem die Kleinhirnlappen komplett getrennt waren und der Nodus innerhalb des verlängerten 4. Ventrikels gelegen war (30; 65). Diese Beschreibung war sehr kurz und illustrativ zu eingeschränkt, um anatomische Zusammenhänge zu beweisen. Acht Jahre später, 1891, beschrieb der in Wien geborene Prager Pathologe Hans Chiari drei verschiedene Typen zerebellärer Ektopien und untermauerte sie jeweils mit Fallbeschreibungen (28).

1894 publizierte der Heidelberger Pathologe Julius Arnold den Fall eines Kleinkindes mit Spina bifida und zerebellären Veränderungen, was etwa der Fehlbildung Typ II nach Chiari entsprach. Dabei ging es in der Diskussion hauptsächlich um die Ursache der Spina bifida (7).

Hans Chiari veröffentlichte 1896 eine weitere Studie, in der er 24 Fälle detailliert beschrieb, geringfügige Modifikationen seiner Typeneinteilung vornahm und um einen weiteren Typ IV ergänzte (29). Diese Einteilung wird noch heute im Großen und Ganzen so gebraucht.

Im Jahre 1907 sahen zwei Schüler Arnolds, E. Schwalbe und M. Gredig, die zerebelläre Fehlbildung in Zusammenhang mit der Spina bifida und führten den Namen Arnold-Chiari-Malformation für die von Arnold beschriebene Chiarische

Anomalie Typ II ein (118). Da der Beitrag Arnolds doch eher gering ist, sollten die Kleinhirnanomalien alleine als Chiari-Fehlbildung I-IV bezeichnet werden und ausschließlich die Chiari-Fehlbildung Typ II inklusive der Myelomeningozele und dem auftretenden Symptomenkomplex als Arnold-Chiari-Syndrom (46).

1.3.2 Aktuelle Klassifikation der Chiarischen Fehlbildungen

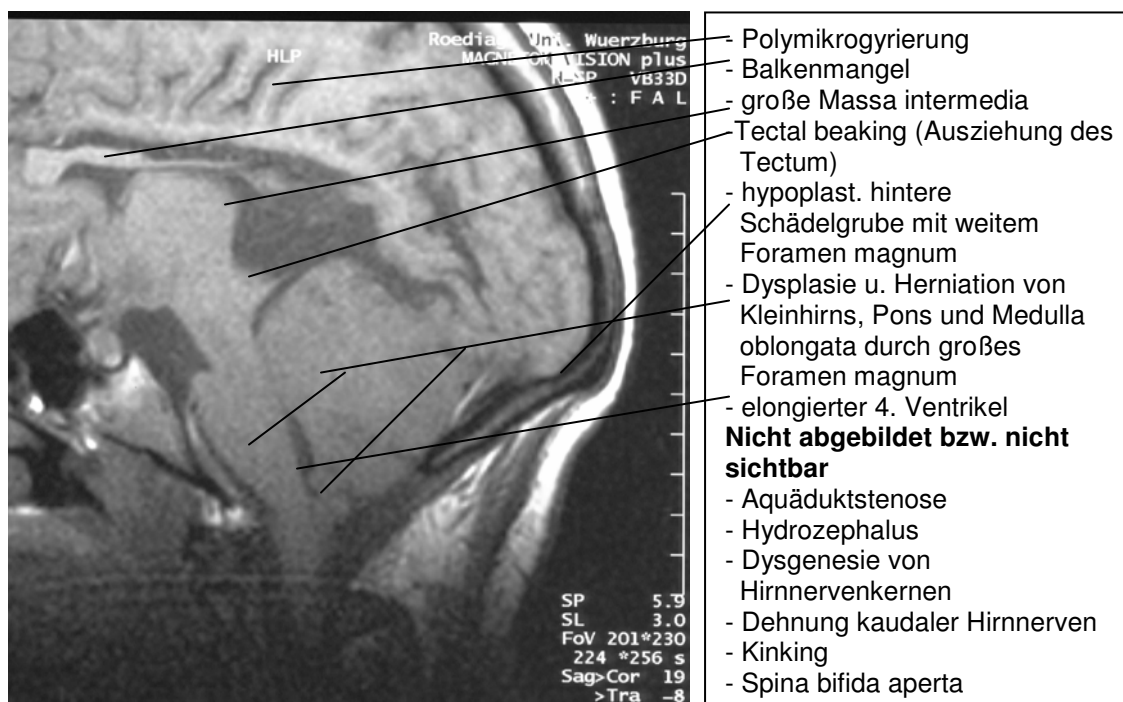
Bei der Chiari-Malformation Typ I sind die Kleinhirntonsillen um mehr als 5 mm in den Zervikalkanal verlagert, ohne Hirnstambeteiligung und supratentorielle Veränderungen. Hirn- und Zervikalnerven folgen ihrem physiologischen Verlauf.

Der Typ II beschreibt eine Kaudalverlagerung der Kleinhirntonsillen, des Pons und der Medulla oblongata durch das zu große Foramen magnum mit Elongation des IV. Ventrikels bis in den Zervikalkanal. Dies ist in über der Hälfte der Fälle mit einem so genannten Kinking vergesellschaftet, einem bajonettförmigen Abwinkeln der verlagerten Medulla oblongata am Übergang ins Halsmark auf verschiedenen Höhen im Bereich der Halswirbelsäule (101). Gleichzeitig liegen eine zerebrale und zerebelläre Dysplasie, sowie eine Dysplasie der Hirnnervenkerne vor. Der Nervus vagus und die oberen Zervikalnerven zeigen einen verdrängten, kranialen Verlauf. Charakteristisch ist eine hypoplastische hintere Schädelgrube mit Abflachung der Schädelbasis (Platybasie). Das tiefer liegende Tentorium ist dysplastisch und bildet eine Öffnung, durch die obere Kleinhirnanteile durchtreten (78). Damit wird klar, dass es sich bei den parenchymatösen supra- und infratentoriellen Fehlbildungen und den knöchernen Schädeldefektbildungen um eine panzerebrale Fehlbildung handelt. Die Chiari-Malformation Typ II ist in den meisten Fällen mit einer Myelomeningozele und einem Hydrocephalus, sowie gelegentlich mit einer Syringomyelie vergesellschaftet.

Bei der Chiari-Malformation Typ III herniieren bei dysplastischer hinterer Schädelgrube dysmorphe Kleinhirn- und Hirnstammanteile in den dysplastischen Zervikalkanal und bilden eine occipitale Enzephalozele.

Die Chiari-Malformation Typ IV beinhaltet eine Hypo- oder Aplasie des Kleinhirns ohne Herniation des Inhaltes der hinteren Schädelgrube. (2; 46; 58; 83).

Abb. 8: sagittale MRT bei Chiari Malformation Typ II



1.3.3 Epidemiologie und Ätiologie der Chiari-II-Malformation:

Die Myelomeningozele ist die klinisch bedeutendste Form der Neuralrohrdefekte. In Deutschland wird sie mit einer Häufigkeit von 0,5-1 % der Neugeborenen angegeben, wobei aufgrund der Folsäureprävention und besserer pränataler Diagnosemöglichkeiten in den letzten Jahren ein starker Rückgang zu verzeichnen ist (39). Von diesen Kindern weisen > 90% eine Chiari-II-Malformation auf (32). Die starke Korrelation von MMC und Chiari-II-Malformation erklärt sich durch die gemeinsame Ätiologie.

Die Modellvorstellungen zur Pathogenese sind vielfältig und haben sich im Laufe der Zeit gewandelt. Cleland stellte sich eine primäre Dysgenese des Kleinhirns vor (30). Chiari selbst vertrat die Theorie, dass das Tiefertreten des Inhaltes der hinteren Schädelgrube die Folge des supratentoriellen Hydrozephalus sei. Dieser soll zu einer solchen Drucksteigerung führen, dass die Kleinhirnanteile durch das

Foramen magnum herniieren (28). Die anderen Malformationen sind mit diesen Modellen aber nicht zu erklären.

Es folgten weitere Versuche, die Pathogenese zu klären, wie das Traktionsmodell, in dem Hirnstamm und Kleinhirnanteile infolge einer Fixierung des kaudalen Rückenmarkes im Sinne eines Tethered Cord durch das Foramen magnum gezogen werden, bis im Jahre 1972 D. Padget und R. Lindenberg ein Modell entwickelten (87; 88), das durch eine Arbeit von D. McLone und P. Knepper im Jahre 1989 tierexperimentell bestätigt wurde. Ihrer Theorie zufolge führt der fehlende Schluss des Neuralrohres zu einem Verlust zerebrospinaler Flüssigkeit, so dass das fetale Ventrikelsystem sich nicht entwickeln kann. Dadurch fehlt der Gewebedruck auf das umgebende Mesenchym, welcher für die normale Ausbildung ossärer, zerebraler und zerebellärer Strukturen nötig wäre. Die Folgen sind eine kleine hintere Schädelgrube, Lückenschädel, zerebrale Anomalien, wie ein fehlgebildetes Corpus callosum, kortikale Heterotopien und ein hypo- bzw. dystrophes Kleinhirn, um nur einige Veränderungen zu nennen, die bei der Chiari-II-Malformation zu finden sind (78). Veränderungen wie eine vergrößerte Massa intermedia oder die Dysgenese von Hirnnervenkernen lassen sich aber durch diesen Ansatz nicht erklären.

1.3.4 Klinik, Diagnostik, Therapie der MMC bzw. Chiari-II-Malformation

Klinik

Die Fülle der Fehlbildungen erklärt die daraus resultierenden mannigfaltigen Symptome und die zahlreichen Mischformen, die je nach Ausprägung der Malformation entstehen können.

Die Spina bifida mit Myelomeningozele, die ein hohes Infektionsrisiko birgt und in Abhängigkeit vom Lähmungsniveau zu peripheren Lähmungen, Skoliose und neurogenen Blasen- und Mastdarmentleerungs- sowie trophischen Störungen führt, stellt ein großes Problemfeld dar.

Bei Säuglingen mit zusätzlicher Chiari-II-Malformation steht die Hirnstammsymptomatik durch Kompression hernierender Kleinhirnanteile mit

Phonationsstörung, Dysphagie und zentralen Apnoen, sowie eine Schädigung kaudaler Hirnnerven im Vordergrund. Das Ausmaß der Hirnstammdysfunktion ist entscheidend für die Langzeitprognose dieser Patienten. Je ausgeprägter die oben genannte Symptomatik, desto eher versterben die Kinder (86). Starben früher die Patienten meist an einem Nierenversagen infolge einer neurogenen Blasenentleerungsstörung, wird heute die Prognose durch die zentralen Atemstörungen bestimmt. Die Funktionsstörungen des unteren Hirnstammes und der kaudalen Hirnnerven führt zu schweren Beeinträchtigungen der Atmung und in etwa 10% der Fälle zum Tode. Damit ist die Chiari-II-Malformation heute die Haupttodesursache für Patienten mit Myelomeningozele (40; 77).

Bei älteren Kindern können Schmerzen v.a. im Nackenbereich und Kleinhirnzeichen mit Ataxie und Nystagmus auftreten, bei Schädigung der langen Bahnen kommt es zu Paresen mit spastischem Erscheinungsbild und Muskelatrophien an Hand, Unterarm und Zunge (11; 27; 58; 59). Die kognitive Entwicklung ist stark von der Ausprägung zerebraler Malformationen abhängig und reicht von schweren Entwicklungsstörungen bis zur Normalentwicklung mit Besuch der Regelschule.

Die psychosozialen Aspekte der Behinderung durch die familiäre Belastung und das Finden eines identifizierenden Selbstbildes sollen hier als allgemeine Beeinträchtigung von behinderten Menschen nur angedeutet sein (60).

Zerebrale Diagnostik

Zur Darstellung des ZNS und zur Aufdeckung möglicher Fehlbildungen oder anderer krankhafter Prozesse ist die Magnetresonanz-Tomographie die Methode der ersten Wahl (53). Hierbei stehen verschiedene Aufnahmetechniken zur Verfügung, wie die T1- und T2-Wichtung, Liquorpulsationsmessungen und die Möglichkeit zur MR-Angiographie. Zur Objektivierung der Fehlbildung wurden verschiedene Messparameter entwickelt, wobei keine gute Korrelation zwischen dem Ausmaß morphologischer Veränderungen und klinischen Symptomen besteht (108; 138; 139).

Zur Verlaufskontrolle des Hydrocephalus vor Verschluss der großen Fontanelle wird die Schädelsonographie angewendet. Hiermit lassen sich dynamische Aspekte wie eine Kleinhirnherniation durch intermittierende intrakranielle Druckerhöhung in das Foramen magnum beim Schreien zusätzlich beurteilen (123; 129).

Nach dem Verschluss der Fontanelle ist die Magnet-Resonanz-Tomographie Methode der Wahl zur Beurteilung des Hydrocephalus, in Ausnahmefällen die Röntgen-Computertomographie. Sie lässt sich bei bestimmten Fragestellungen mit einer Myelographie zum Myelo-CT kombinieren (129).

Die Beurteilung akustisch, somatosensibel und magnetisch evozierter Potentiale, ist eine weitere nicht-invasive Möglichkeit, die funktionelle Ausprägung einer Chiari-II-Malformation zu bestimmen (10; 64; 134).

Therapie

Der operative Verschluss der Myelomeningozele, in der Regel innerhalb von 24-48 Stunden nach der Geburt, beschleunigt meist die Ausbildung eines Hydrozephalus internus, der durch die Implantation eines ventrikulo-peritonealen Shunts zur Regulierung des intrazerebralen Druckes therapiert wird. Tritt im weiteren Verlauf eine Verschlechterung des Krankheitsbildes im Sinne einer Hirnstammsymptomatik oder Dysfunktion der kaudalen Hirnnerven auf, muss zuerst eine Shuntinsuffizienz ausgeschlossen werden oder die Funktion notfalls durch eine operative Shunt-Revision wiederhergestellt werden (46).

Bei 20-30% der Patienten kommt es bei normalen intrazerebralen Druckverhältnissen zu einer progredienten Hirnstammsymptomatik und zu Funktionsstörungen der kaudalen Hirnnerven, die schließlich in 10% zum Tode führen (77; 90; 127). Eine im MRT sichtbare Einengung der Liquorräume am kranio-spinalen Übergang wird als morphologisches Kriterium, und Dysphagie, Stridor und Apnoeanfälle als klinische Kriterien für die Indikation einer Dekompressionsoperation gesehen (95; 103; 127; 128). Hierbei wird eine Resektion der oberen 3-5 Halswirbelbögen, je nach Kaudalverlagerung der Kleinhirnanteile, durchgeführt, arachnoidale Narben gelöst und mit einer

Duraerweiterungsplastik abgeschlossen. In der Regel muss der vierte Ventrikel zum spinalen Subarachnoidalraum chirurgisch geöffnet werden. Ist die Dekompression nicht indiziert, werden auftretende Atemstörungen medikamentös und/oder mit Atemhilfen therapiert (62).

Neben den invasiven Maßnahmen sollte auch eine Betreuung des Kindes und dessen Familie durch eine Spezialambulanz bzw. ein Sozialpädiatrisches Zentrum gehören, um die mannigfaltigen Begleiterkrankungen optimal behandeln zu können. So können Paresen, vor allem der unteren Extremitäten, mit entsprechenden Hilfsmitteln behandelt werden. Skoliosen, die von Haltungsanomalien bis hin zu restriktiven Ventilationsstörungen führen können, werden primär konservativ mit einer Korsett-Anpassung oder mit operativen Verfahren behandelt. Bei häufig auftretender Blasenentleerungsstörung ist das saubere Einmalkatheterisieren zur Vermeidung von Harnwegsinfekten zu gewährleisten. Logopädische, psychologische und physiotherapeutische Betreuung runden die Therapie ab.

1.4 Fragestellungen

Diese Studie aus dem Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg soll folgende Fragestellungen beantworten:

- Welche Arten von schlafbezogenen Atemstörungen treten bei Kindern mit MMC und Chiari-Malformation Typ II wie oft und mit welcher Schwere auf?
- In wie weit führen diese zu einer Veränderung der Sauerstoffsättigung im Blut?
- Besteht eine Schlafstadienabhängigkeit der respiratorischen Ereignisse?
- Finden sich Korrelationen zwischen der Sauerstoffsättigung und der Schwere der schlafbezogenen Atemstörung (SBAS)?
- Gibt es eine Korrelation zwischen dem Lähmungsniveau und der Schwere der SBAS?
- Finden sich Chiari-assoziierte Symptome, bei deren Auftreten vermehrt mit schweren SBAS zu rechnen ist?
- Welche Therapieoptionen führten zu welchen Ergebnissen?
- Welchen diagnostischen Stellenwert hat die Polysomnographie bei Patienten mit MMC und Chiari-II-Malformation?

2 Patienten und Methoden

2.1 Patientenkollektiv

Im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg wurden im Zeitraum von März 1998 bis Februar 2003 31 Kinder mit Myelomeningozele (MMC) und Chiari-Malformation Typ II polysomnographisch untersucht. Die Indikation wurde zum einen dann gestellt, wenn sie fremdanamnestisch durch Apnoen, Stridor, Dysphagie, Heiserkeit oder weitere Chiari-assoziierte Symptome aufgefallen waren oder wenn sich diese schon länger bestehende Symptomatik verschlechterte (n = 23). Diese Kinder wurden zum Teil überregional ins Schlaflabor der Würzburger Universitäts-Kinderklinik überwiesen.

Seit Dezember 1999 wurde jedes in der Würzburger Universitäts-Kinderklinik erstversorgte Kind mit MMC und mittels MRT diagnostizierter Chiari-II-Malformation im ersten Jahr nach der Geburt prospektiv im Schlaflabor untersucht (n = 8).

Es wurden insgesamt 114 Polysomnographien durchgeführt. In die Bewertung der polysomnographisch erfassten Daten gingen jeweils die ersten Untersuchungen der Kinder im Schlaflabor ein. Durch die Auswertung von Kontroll-Polysomnographien konnten sowohl die spontanen Verläufe ohne Therapie, als auch Therapieerfolge beurteilt werden.

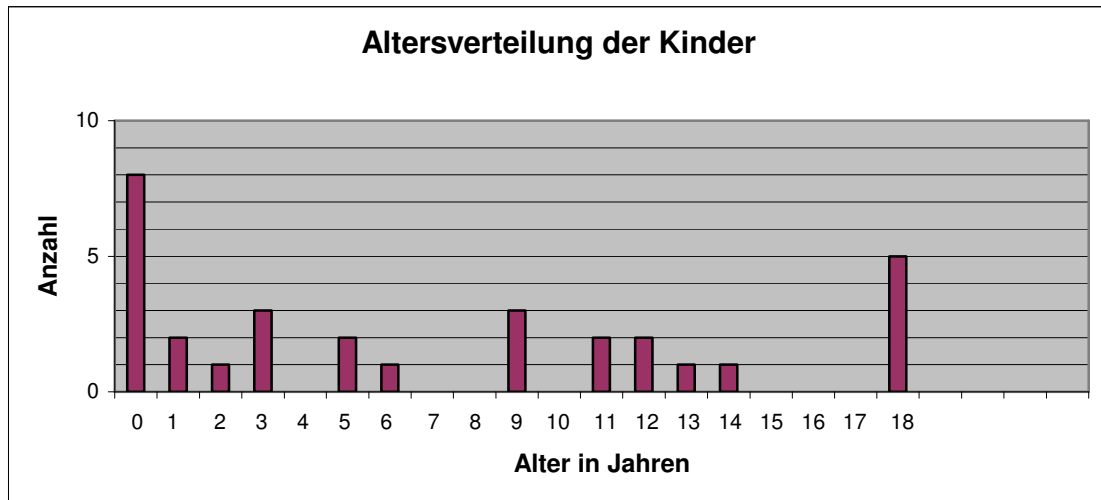
Die untersuchten Patienten waren zu 61% (19/31) weiblich und 39% (12/31) männlich.

Das Alter zum Zeitpunkt der ersten PSG reichte von einem Monat bis 18 Jahre. Der Durchschnitt lag bei 7,3 Jahren, entsprechend 89 Monaten.

Alle Kinder waren zum Zeitpunkt der PSG infektfrei. 97 % (30/31) der Kinder waren mit einem funktionierenden ventrikulo-peritonealen oder ventrikulo-atrialen Shunt versorgt worden. Bei keinem der Kinder mit shuntversorgtem Hydrozephalus bestanden Hinweise auf eine akute Shuntinsuffizienz. Ein Kind wurde im Verlauf des Heranwachsens im Alter von 6 Jahren shuntunabhängig (arrested hydrocephalus).

32% (10/31) der Patienten hatten ein thorakales, 58% (18/31) ein lumbales und 10% (3/31) ein sakrales Lähmungsniveau.

Abb. 9: Alterverteilung aller 31 Kinder zum Zeitpunkt der ersten Polysomnographie



2.2 Ableitetechnik und Untersuchungsablauf

Mit dem Ziel, vergleichbare Ergebnisse zu erreichen, hat die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) Richtlinien zur standardisierten Durchführung polysomnographische Untersuchungen herausgegeben (82; 84). Diese beinhalten Richtlinien zu

- Baulichen Voraussetzungen

Trennung von Schlafräum und Überwachungsraum, Verdunklungsmöglichkeit, Vermeidung von Störungen durch Nebengeräusche, Übernachtungsmöglichkeit für ein Elternteil

- Umgebungsbedingungen

Kontinuierliche optische und akustische Überwachung mit Alarmoption, Umgebungstemperatur entsprechend Behaglichkeitstemperatur (18-20°C), möglichst geringe Beeinflussung des Schlafes durch Messsensoren

- Zeitpunkt und Dauer

Untersuchung während des gesamten Nachtschlafes (mind. 6 Std.), bei Säuglingen auch Tagschlafmessungen möglich.

- Häufigkeit

Ggf. Untersuchung in der Folgenacht, um „first-night-Effekt“ zu vermeiden, Wiederholungsmessung bei Normalbefund trotz richtungsweisender anamnestischer oder klinischer Symptome

- Personelle Voraussetzungen

Vorbereitung und Verkabelung der Patienten durch speziell ausgebildete MTA oder Krankenschwester/ -pfleger, Anwesenheit des oben genannten Fachpersonals während der gesamten Messung, ärztliche Notfall- und kardiopulmonale Reanimationsbereitschaft.

Ableitetechnik

Die oben beschriebenen 31 Patienten wurden im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg einer Polysomnographie unterzogen. Vor allem bei Säuglingen und Kleinkindern wurde einem Elternteil die Möglichkeit gegeben, mit dem Kind im selben Zimmer zu übernachten. Dadurch sollte eine einfachere Gewöhnung an die Untersuchungssituation ermöglicht werden. Um den „first-night-Effekt“ zu vermeiden, der durch die veränderten Umgebungsbedingungen verursacht wird und zu einer schlechteren Schlafqualität führt, wurde bei 55% (17/31) der Patienten bei der initialen Diagnostik an zwei aufeinander folgenden Nächten Messungen durchgeführt. Auf diese Weise konnten artefaktarme und realitätsnahe Ergebnisse erzielt werden. Bei diesen Kindern wurde in dieser Arbeit ein Durchschnitt der relevanten Daten der beiden Nächte gebildet. Ausnahmen boten Messungen, die aufgrund der hohen Artefaktdichte unbrauchbar waren. Hier ging die Kontrollmessung in die Wertung ein. Bei Säuglingen konnte durch ihren erhöhten Schlafbedarf der Tagschlaf ausgenutzt werden, um die Messungen durchzuführen.

Die neurologischen, kardiovaskulären und pulmonologischen Daten wurden mit dem Polysomnographiegerät Sleep Lab 1000e[®] der Firma Jaeger, Würzburg, Germany, abgeleitet. Der Rechner arbeitete mit dem Betriebssystem Windows 98[®] von Microsoft, als Polysomnographie-Software wurde SleepLab Applications verwendet. Die Sauerstoffsättigung im Blut wurde mit dem Pulsoxymetrie-Gerät capnocheck plus[®] der Firma BCI international, Wisconsin, USA, 1998, aufgezeichnet. Dabei arbeitete das Gerät in der feinsten Einstellung mit einer Mittelung bei 4 Schlägen oder alle 8 Sekunden.

Im Einzelnen handelt es sich um die simultane Aufzeichnung folgender Daten:

- 2 EEG-Elektroden (C₃ und C₄)
- 2 Elektroden retroaurikulär als Referenzelektroden für das EEG
- 2 EOG- Elektroden
- 2 EMG- Elektroden
- EKG
- Atemfluss (Flow) über nasooralen Thermistor
- Ableitung der Atemanstrengung (Effort) über einen thorakalen und einen abdominellen, mit einem Druckaufnehmer verbundenen Atemgürtel
- Atemgeräusche über ein Schnarchmikrofon
- Pulsoxymetrie mit Erfassung von SaO₂, Plethysmographie zur Artefaktbestimmung,
- Bewegungssensor am Handgelenk
- Messung der Körperlage über Körperlagen-Sensor am Atemgürtel, bei Säuglingen mit Hilfe einer Kamera-Aufzeichnung
- Synchrone Aufzeichnung des Kindes während des Schlafes mittels einer Kamera mit Restlichtverstärkung
- Fakultativ: Messung des expiratorischen pCO₂

Die Messung dieser Daten wird als Voraussetzung für eine umfassende Polysomnographie zur Bestimmung der Schlafarchitektur (staging) und der kardiorespiratorischen Parameter während des Schlafes beschrieben (84).

Als Ableitungsprogramme wurden je nach Fragestellung die oben erläuterte Standard- Ableitung oder die cPAP-Messung durchgeführt. Letztere unterschied sich von der Standard-Ableitung durch das Fehlen des Atem-Thermistors, denn die Messung des Flows erfolgte, genauso wie die Beatmung und die Beatmungsdruckabnahme, über einen an die cPAP-Maske angeschlossenen Druckabnehmer.

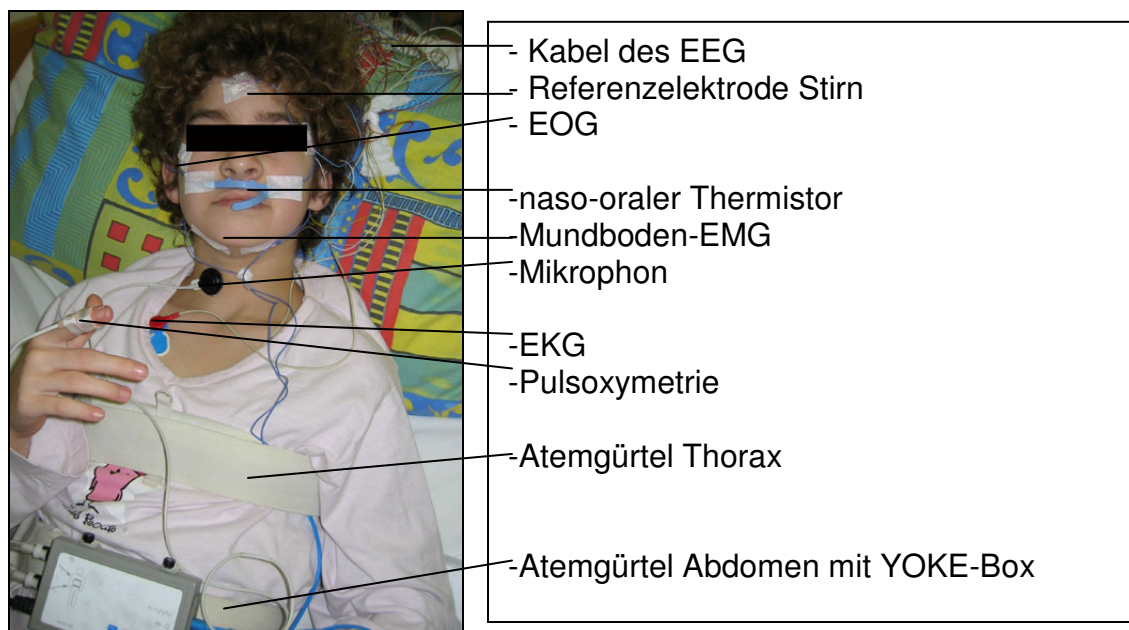
Untersuchungsablauf

Für die Untersuchung wurden die Patienten am Vortag der Untersuchung im Schlaflabor aufgenommen. Um die Toleranz gegenüber der ungewohnten Umgebung, dem unbekanntem Laborpersonal und dem Anlegen der Messgeber zu erhöhen, wurde etwa zur normalen Einschlafzeit bei erniedrigtem Vigilanzniveau mit dem Verkabeln der Patienten begonnen. Auf Sedativa oder andere den Schlaf beeinträchtigende Medikamente wurde zur Vermeidung eines verfälschten Messergebnisses verzichtet.

Um die Übertragungswiderstände zwischen den Goldnapfelektroden und der Haut unter 10 k Ω zu halten, wurde die Haut mit Neo-Kodan[®] farblos desinfiziert und zur nachfolgenden Befreiung der Haut von Talg-, Schweiß- und abgeschilferten Hautresten „skin pure“-Hautpaste von Nihon Kohden[®] verwendet. Die Goldnapfelektroden für das EEG, die Referenzelektroden, das EOG und das EMG wurden zur besseren Leitfähigkeit mit Elefix EEG-Paste von Nihon Kohden[®] gefüllt und mit Fixomull[®] Stretch-Pflaster auf die jeweiligen Hautpartien geklebt. Auf behaarter Kopfhaut wurde, nach deren gründlicher Reinigung, ein Kollodium-Klebstoff zum Befestigen der Elektroden verwendet, der nach der Messung mit Aceton wieder gelöst werden konnte. Die EOG-Elektroden wurden links und rechts diagonal zur Augenachse aufgeklebt, um die Potentialschwankungen, welche die Augäpfel als Dipol verursachen, abzuleiten. Die EMG-Elektroden wurden submental aufgeklebt. Die Kabel der Elektroden

wurden mit der Headbox des Polysomnographen verbunden, welche die Daten auf den Rechner übertrug. Der Thermistor wurde unter die Nasenlöcher positioniert, die Kabel hinter den Ohren herumgeführt und mit Fixomull® Stretch-Pflaster an der Wange befestigt und das Mikrophon seitlich neben den Kehlkopf geklebt. Die zwei EKG-Elektroden wurden nach Desinfektion der Haut längs der Herzachse auf dem Brustkorb aufgeklebt. Die beiden Atemgürtel wurden in Höhe der Mamillen bzw. auf Höhe des Nabels um den Körper geschnallt und zwar so fest, dass sie einerseits nicht mehr verrutschen konnten und andererseits die Atembewegungen nicht beeinträchtigten. Zum Schluss wurden der Bewegungssensor am Handgelenk und der Finger-Clip für die Pulsoxymetrie am Zeige- oder Mittelfinger befestigt.

Abb. 10: fertig „verkabeltes“ Kind vor der polysomnographischen Untersuchung



Die Sensoren zur Erfassung der respiratorischen Messdaten und der Bewegungssensor wurden an die YOKE-Box angeschlossen, die auch einen Körperlagensensor besaß und auf dem abdominalen Atemgürtel befestigt wurde. Anschließend wurden die Head-Box, die YOKE-Box und das Pulsoxymeter an den Polysomnographen angeschlossen. Mit dem Impedanz-Check zur Vermeidung schlecht auswertbarer Kurven aufgrund eines zu großen

Widerstandes zwischen Haut und Messgeber, der unter 10k Ω liegen sollte, wurde die Vorbereitung beendet. Bei älteren Kindern konnte zur Überprüfung der Qualität der aufgezeichneten Kurven eine „Bioeichung“ durchgeführt werden. Dazu muss der/die Patient/in nach rechts/links blicken um das EOG zu überprüfen, zubeißen und Mund öffnen zur Überprüfung des EMGs, Schnarchgeräusche zur Überprüfung des Mikrophons und tief ein- und ausatmen, um die Funktionsfähigkeit des Thermistors und der Atemgürtel zu überprüfen. Nach Anschalten der Kamera und Löschen des Lichtes begann die polysomnographische Messung. Mit Hilfe der Kamera wurde es dem Untersucher erleichtert, zwischen Bewegungen aus dem Schlaf, Arousals und Unterbrechung des Schlafes durch die Nachtschwester, nächtlichem Trinken oder Toilettengang zu unterscheiden. Diese Ereignisse wurden dann in den Eventreport eingetragen und bei der Auswertung berücksichtigt.

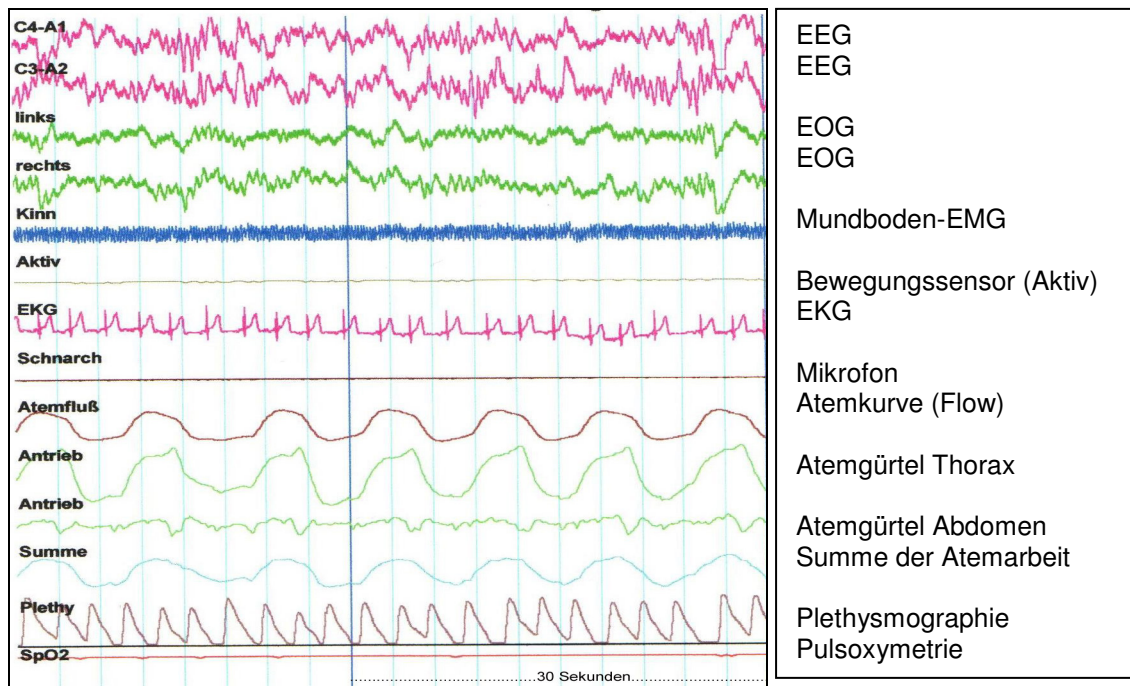
Alle gemessenen Daten während der auf 6-8 Stunden angelegten Messung wurden auf den Rechner übertragen und dort gespeichert.

Da sich die EEG-Muster des kindlichen Schlafes von denen eines Erwachsenen unterscheiden und die Software des Polysomnographen auf Erwachsene geeicht ist, wurde auf eine automatische Auswertung durch den Rechner wegen der damit verbundenen verfälschten Ergebnisse verzichtet. Die Auswertung der gewonnenen Daten erfolgte „per Hand“ durch den/die ärztliche(n) Leiter(in) des Schlaflabors.

Bei der Auswertung erfolgte zunächst unter Berücksichtigung des EEGs, des EOGs und des Mundboden - EMGs eine Einteilung der Schlafstadien nach der Terminologie von A. Rechtschaffen und A. Kales (102), um ein exaktes Bild der Schlafarchitektur, -qualität und -effizienz zu gewinnen. Danach konnten die aufgezeichneten respiratorischen Ereignisse wie Hypopnoen oder Apnoen ausgewertet, die einhergehenden pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoffsättigungen im Blut berücksichtigt, den jeweiligen Schlafphasen zugeordnet und Hinweise auf vorliegende schlafbezogene Atemstörungen (= SBAS) gefunden werden. Daran schloss sich die Auswertung der kardiologischen Parameter an. Hierbei galt dem Rhythmus und der Frequenz der

Herzaktion das Interesse. Im Folgenden wurden alle erfassten Werte gespeichert, ausgewählte Parameter als Ergebnisreport für klinische Belange ausgedruckt und zur Nachbefundung für wissenschaftliche Zwecke archiviert.

Abb. 11: Auszug aus einer nächtlichen Polysomnographie



2.3 Messparameter und Auswertungskriterien der Polysomnographie

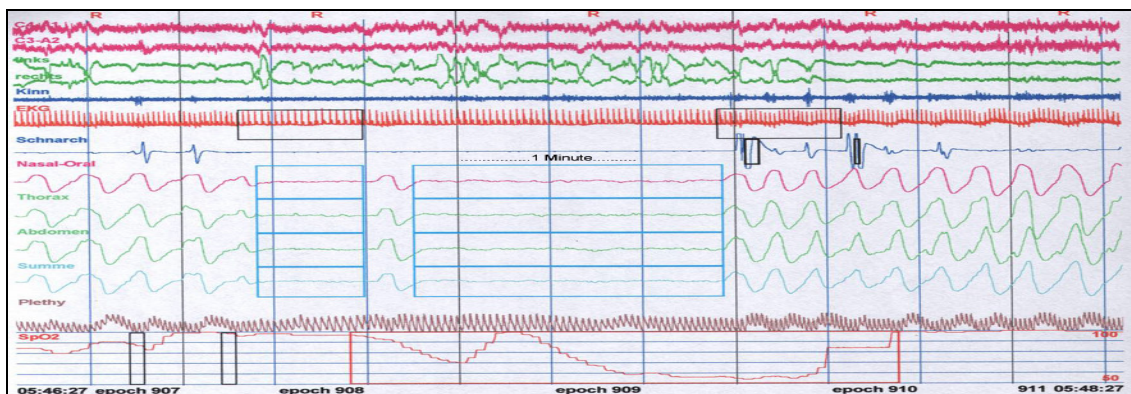
Messparameter

Folgende bei der Polysomnographie erfassten Einzelparameter sind in die Auswertung eingegangen:

- Zentraler Apnoe Index pro Stunde (CAI)

Eine zentrale Apnoe wurde als pathologisch gewertet, wenn sowohl der Flow als auch jegliche Atemanstrengung länger als 20 Sekunden sistierten, bei Säuglingen und Kleinkindern 10 Sekunden oder wenn eine kürzere zentrale Apnoe zu einem Sauerstoff-Abfall von über 4% führte. Der zentrale Apnoe-Index (CAI) zeigte die Anzahl der zentralen Apnoen pro Stunde Schlafzeit. Der CAI ist bei einem Wert von $> 5/h$ als pathologisch anzusehen (51; 73; 84).

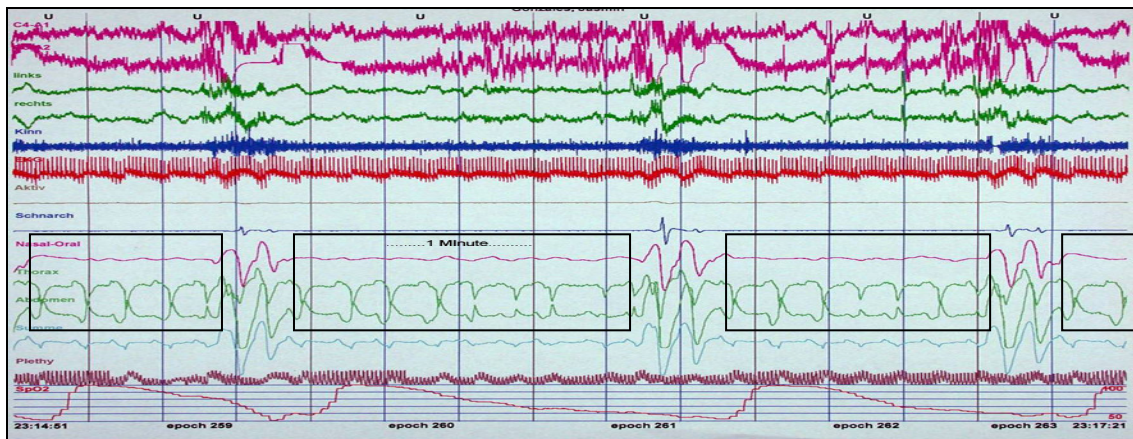
Abb. 12: Beispiel zentrale Apnoe



- Obstruktiver Apnoe Index pro Stunde (OAI)

Eine obstruktive Apnoe wurde als solche bewertet, wenn ein Sistieren des Flows jeglicher Länge bei erhaltener oder verstärkter Atemanstrengung auftrat. Es wurde die Anzahl pro Stunde dieser Ereignisse quantifiziert. Daraus ergibt sich der obstruktive Apnoe-Index (OAI) als Anzahl aller obstruktiven Apnoen jeglicher Länge pro Stunde Schlafzeit. Ein OAI ab $1/h$ ist bei Kindern bereits als pathologisch zu werten (73).

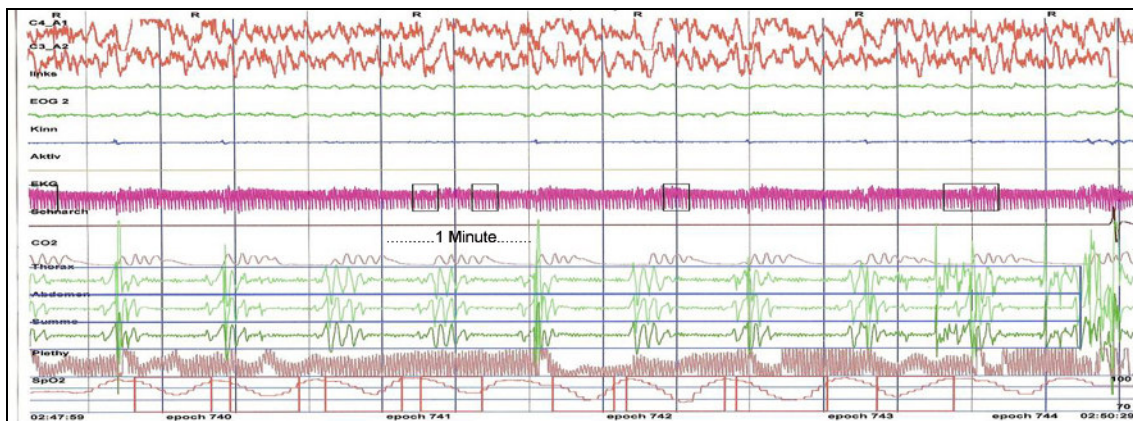
Abb. 13: Beispiel obstruktive Apnoen



- Periodische Atmung

Unter periodischer Atmung wurden drei oder mehr respiratorische Pausen von mehr als drei Sekunden Dauer mit weniger als 20 Sekunden normaler Atmung im Intervall gewertet. Ein Anteil von über 3% der TST (Total Sleep Time) wurde als pathologisch gewertet (73).

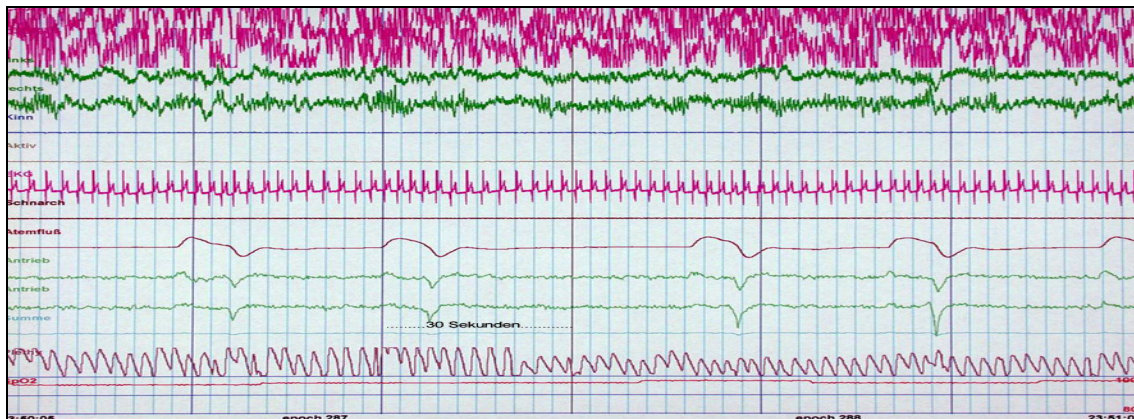
Abb. 14: periodische Atmung



- Hypopnoeindex pro Stunde

Hypopnoen wurden bewertet, wenn es zu einer Abnahme der oronasalen Flows um mindestens 50% bei daraus resultierender Entsättigung $\geq 4\%$ kam oder die Atemfrequenz pathologisch erniedrigt war. Der Hypopnoe-Index beschreibt die Anzahl aller Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit.

Abb. 15: Beispiel Hypopnoe mit pathologisch erniedrigter Atemfrequenz



- Respiratory distress index (RDI) im REM- und nonREM- Schlaf

Der RDI beschreibt alle respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlafzeit. Er dient als Maß der Schwere einer Atemstörung. Es wurde auch seine Verteilung auf die Schlafphasen angegeben. Es wurde ein RDI kleiner als 1 als normal, ein RDI zwischen 1 und 5 als abnorm und ein RDI größer als 5 als pathologisch klassifiziert (133). Es war bei der Einteilung in verschiedene Schweregrade der schlafbezogenen Atemstörungen auch der Grad der Sauerstoff- Entsättigung zu berücksichtigen.

- Entsättigungs-Index pro Stunde

Dieser enthält alle Sauerstoff-Entsättigungen im Blut von $\geq 4\%$ oder unter 90% , die auf Grund respiratorischer Ereignissen entstehen.

- O_2 - Grundsättigung in %

Die O_2 - Grundsättigung beschreibt die Sauerstoffsättigung im Blut als Durchschnitt während der gesamten Messung. Werte von $> 92\%$ gelten als normal (73).

- Durchschnittlich niedrigste O_2 - Sättigung in %

Die durchschnittlich niedrigste Sauerstoffsättigung im Blut beschreibt den Durchschnitt der pro respiratorisches Ereignis erreichten tiefsten Sauerstoffsättigung im Blut während der gesamten Messung.

Bei der Auswertung der Daten wurde Bezug auf ein Normalkollektiv von Klein- und Schulkindern genommen, welches der Arbeit von C. L. Marcus (1992) (73) entnommen wurde und im Alteraufbau im Wesentlichen unserer Patientengruppe entsprach. Auch C. Acebo und Mitarbeiter (1996) (1) erarbeiteten polysomnographische Normwerte bei Kindern, diese wurden ebenfalls berücksichtigt. Bei Säuglingen wurden Normwerte aus der Arbeit von H. J. Niewerth und A. Wiater berücksichtigt (84; 136).

Tab. 1: Normwerte nach C. Acebo et al.

	♂	♀
Anzahl n	23	22
Alter in Jahren	13,3	13,8
RDI/h	1,3	1,1
minimale SaO2 (%)	93,5	94,3

Tab. 2: Normwerte nach C. L. Marcus, H.J. Niewerth, C. Guilleminault (51)

	Klein- und Schulkinder	Säuglinge
Alter in Jahren	9,7	bis 1
OAI/h	0,1	0,2
CAI/h	< 5	< 5
minimale SaO2 (%)	96,0	95,0

Abschließend wurde vom auswertenden Arzt ein Polysomnographiebericht erstellt, der eine Beschreibung, Quantifizierung und Bewertung der in der Nacht aufgenommenen Parameter enthielt. Hierzu wurden Veränderungen von Atmung, Blutgase, Herztätigkeit und Schlaf, einschließlich Schlafarchitektur, zueinander in Beziehung gesetzt. Aber auch die Berücksichtigung anamnestischer und klinischer Faktoren spielte bei der Bewertung der pathologischen Relevanz und daraus resultierender therapeutischer Konsequenzen eine wichtige Rolle.

Die Polysomnographien, die Anamnese, die Daten klinischer Untersuchungen, die Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik und die angewendeten Therapieoptionen samt deren Auswirkungen auf den weiteren Verlauf, wurden für diese Arbeit aus den Patientenakten entnommen, die sich im Archiv der Universitäts-Kinderklinik befanden und retrospektiv aufgearbeitet.

2.4 Statistik

Die gemessenen Daten aus den durchgeführten Polysomnographien, die anamnestischen Angaben, die klinischen Symptome und die Ergebnisse der durchgeführten Diagnostik wurden in eine Microsoft-Excel[®]-Datei eingetragen, in das Statistikprogramm SPSS[®] (statistical package for the social science PC) für Windows übertragen und von diesem ausgewertet.

Es wurden der Spearman'sche Korrelationskoeffizient und das zugehörige Signifikanzniveau als verteilungsunabhängiges Abhängigkeitsmaß ermittelt, um bestehende Zusammenhänge zwischen den gemessenen Parametern aus den Polysomnographien und den aus den Akten entnommenen Daten zu ermitteln. Da es sich um gerichtete Hypothesen handelte, wurde einseitig getestet. Außerdem wurden zum Vergleich unabhängiger Stichproben bei Normalverteilung der T-Test und bei Fehlen der Normalverteilung nichtparametrische Tests wie der Kruskal-Wallis-Test und der Rangtest nach Mann-Whitney angewendet. Auf diese Weise sollte ein positiv prädiktiver Wert für die Vorhersagbarkeit von SBAS aus klinischen Parametern gefunden werden.

Als Maß für die Schwere einer schlafbezogenen Atemstörung wurde der RDI und der Grad der Sauerstoff-Entsättigung genommen (5; 71).

3 Ergebnisse

3.1 Ergebnisse der nächtlichen Polysomnographien

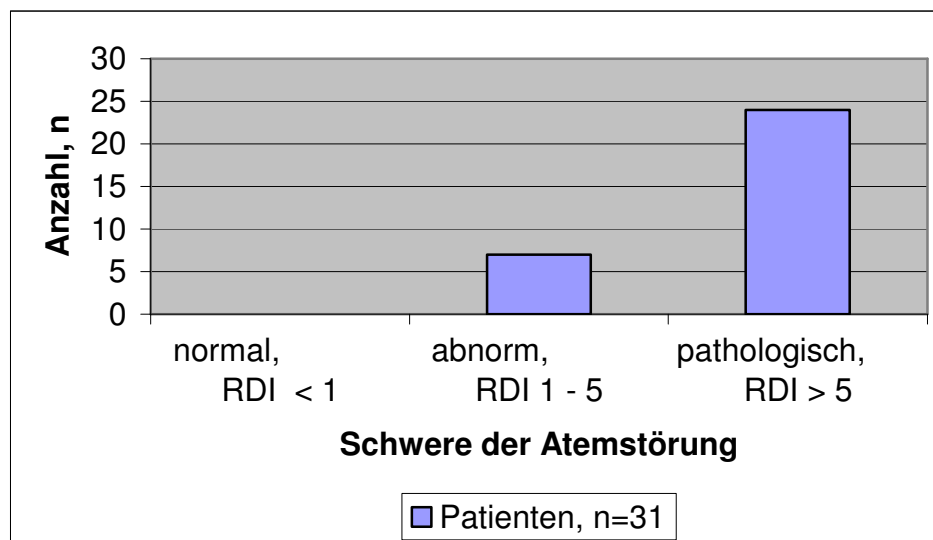
3.1.1 Respiratory-Distress-Index (RDI)

Der RDI der ersten polysomnographischen Untersuchung war bei 77% (24/31) der Patienten mit > 5 respiratorischen Ereignissen pro Stunde als sicher pathologisch einzustufen. Eine abnorme PSG mit einem RDI von 1 - 5/h lag bei 23% der Patienten (7/31) vor. Keines der Kinder hatte einen normalen RDI von < 1/h. Die RDI - Werte lagen zwischen 2/h und 71/h, im Durchschnitt bei 15/h.

Tab. 3: Schwere der SBAS

SBAS, n = 31	normal (RDI < 1/h)	abnorm (RDI 1 - 5/h)	pathologisch (RDI > 5/h)
Anzahl n (%)	0	7 (23%)	24 (77%)

Abb. 16: Schwere der Atemstörungen



3.1.2 Zentrale/obstruktive Apnoen

Zentrale Apnoen

Schlafbezogene Atemstörungen mit rein zentralen Ereignissen zeigten 35% (11/31) der Kinder. Bei 7 weiteren Kindern (23%) traten zu der führenden zentralen Atemstörung obstruktive Ereignisse auf. Zusammengefasst litten 58% (18/31) der Patienten mit CM Typ II an einer rein zentralen oder überwiegend zentralen Atemstörung. Der CAI dieser Kinder hatte einen Wert zwischen 2/h und 56/h mit einem Durchschnitt von 8,5/h. Der RDI dieser Kinder lag zwischen 6/h und 71/h, im Durchschnitt bei 16,7/h.

Von 23% (7/31) der Kinder mit einem RDI von 1 - 5/h, die als abnorm einzustufen waren, hatten alle Kinder zentrale Apnoen ohne obstruktive Komponente. Der CAI hatte hier Werte zwischen 1/h und 5/h, im Durchschnitt 3,0/h. Der RDI dieser Kinder lag zwischen 2/h und 5/h, im Durchschnitt bei 4,3/h.

Insgesamt hatten 81% (25/31) der Kinder mit CM Typ II vorwiegend zentrale Apnoen mit einem CAI von 7,0/h (1/h-56/h) und einen RDI von 13,3/h (2/h-71/h). Zentrale Apnoen mit einem CAI von 3,0/h traten aber auch bei allen Patienten auf, bei denen obstruktive Apnoen im Vordergrund standen. Somit hatten alle Patienten zentrale Apnoen.

Der CAI aller Kinder zusammen betrug 6,2/h.

Obstruktive Apnoen

19% (6/31) der Kinder zeigten eine überwiegend obstruktive Atemstörung, die immer mit zentralen Ereignissen kombiniert war. Diese Kinder hatten einen OAI zwischen 2/h und 23/h, im Durchschnitt 9,7/h. Der RDI bei diesen Kindern lag zwischen 8/h und 38/h, im Durchschnitt bei 22,3/h.

23% (7/31) der Patienten, die zusätzlich zu den zentral führenden Apnoen auch obstruktive Ereignisse zeigten, hatten einen OAI von 2,0/h (1/h-7/h) und einen RDI von 12,3/h (7/h-27/h).

Kinder mit einem RDI von 1 - 5/h hatten keine obstruktiven Apnoen mit einem Index $\geq 1/h$. Bei allen Kindern zusammen lag der OAI im Durchschnitt bei 2,3/h.

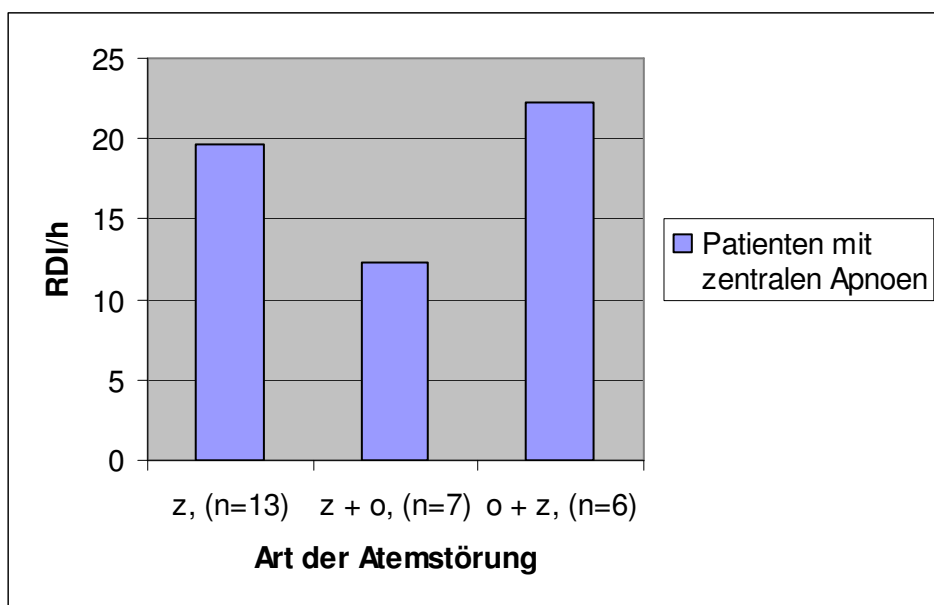
Tab. 5: Verteilung der Art der Atemstörungen

Patienten, n= 31	
RDI < 1/h	
keine Apnoen	-
RDI 1 - 5/h	
nur zentrale Apnoen (z)	7 (23%)
RDI > 5/h	
nur zentrale Apnoen (z)	11 (35%)
zentral führende Apnoen mit obstruktiven Komponenten (z+o)	7 (23%)
obstruktiv führende Apnoen mit zentralen Komponenten (o+z)	6 (19%)

Tab. 6: RDI/h in Abhängigkeit der Art der SBAS

Patienten, n= 31	
RDI < 1/h	
keine Apnoen	-
RDI 1 - 5/h	
nur zentrale Apnoen (z)	4,3/h
RDI > 5/h	
nur zentrale Apnoen (z)	19,6/h
zentral führende Apnoen mit obstruktiven Komponenten (z+o)	12,3/h
obstruktiv führende Apnoen mit zentralen Komponenten (o+z)	22,3/h

Abb. 17 Höhe des RDI in Abhängigkeit von der Art der SBAS



3.1.3 Hypopnoen

Bei 87% (26/30) der Patienten konnten Hypopnoen nachgewiesen werden. Bei einer Patientin war die Erfassung der Hypopnoen fehlerhaft. Der Hypopnoeindex reichte bei diesen Kindern von 1/h bis 21/h mit einem Durchschnitt von 5,7/h. Eine Unterscheidung zwischen obstruktiven oder zentralen Hypopnoen erfolgte aus methodischen Gründen nicht.

3.1.4 Periodische Atmung

32% (10/31) der Kinder hatten einen Anteil periodischer Atmung von > 3% der Gesamtschlafzeit (TST= Total Sleep Time), mit einem Durchschnitt von 8,1% (4,2%-16,2%).

Tab. 7: Hypopnoen und periodische Atmung

	Patienten, n= 30
Hypopnoe- Index/h	5,7/h
Hypopnoen nachweisbar in % der Patienten	87%
periodische Atmung, Anteil in %	32%
Anteil periodischer Atmung an der TST in %	8,1%

3.1.5 Schlafstadienabhängigkeit der respiratorischen Ereignisse

Bei der Analyse, in welchem Schlafstadium Apnoen bzw. Hypopnoen gehäuft auftraten, zeigte sich, dass bei 63% (19/30) der Patienten der RDI im REM-Schlaf größer war als im non-REM Schlaf. Bei einem Kind war aus technischen Gründen eine Schlafstadienabhängigkeit nicht zu bestimmen.

Tab. 8: Schlafstadienabhängigkeit der respiratorischen Ereignisse

	REM- Schlaf	nonREM- Schlaf	gleich
Patienten, n=30	19 (63%)	7 (23%)	4 (13%)

Abb. 18: Verteilung der Patienten auf die Schlafstadien mit überwiegend auftretenden respiratorischen Ereignissen

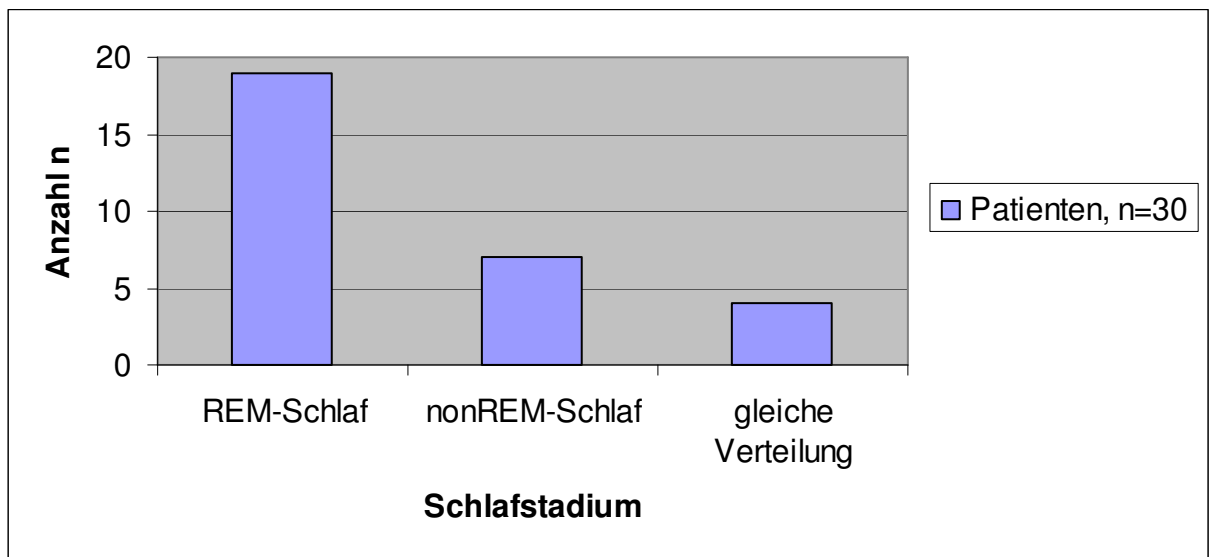
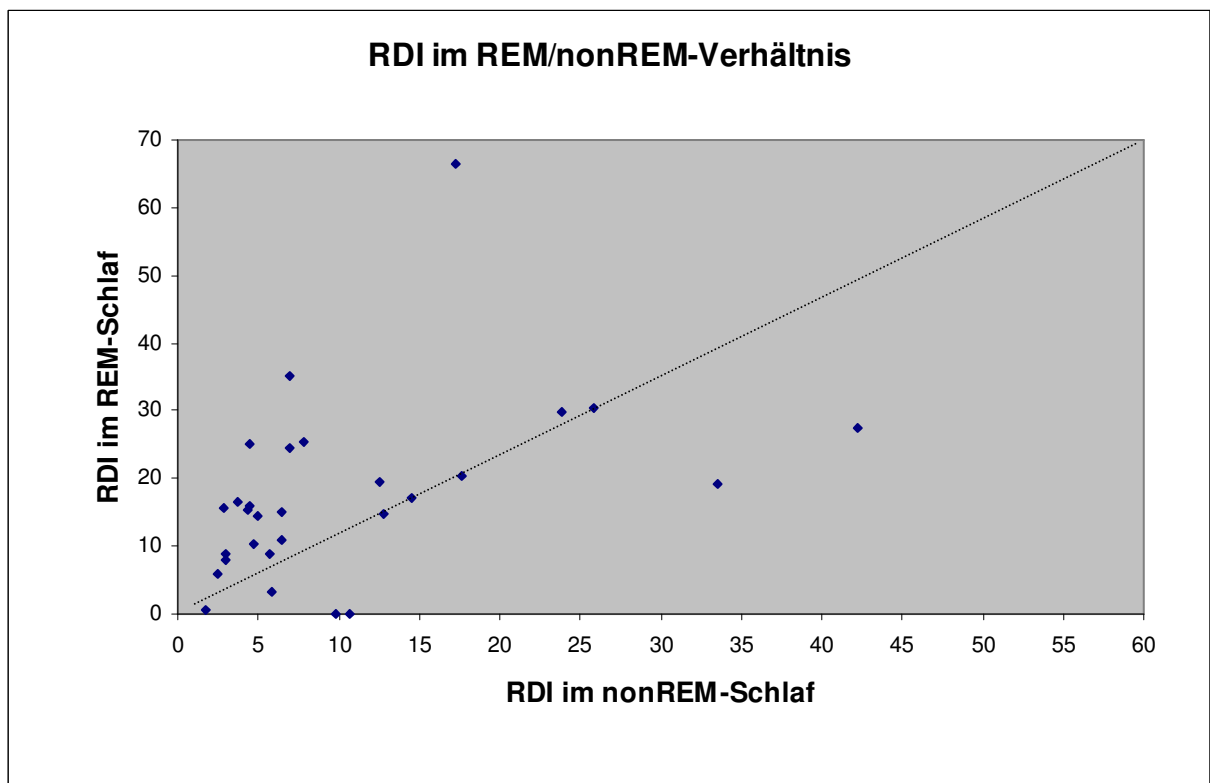


Abb. 19: Zusammenhang von RDI und Schlafstadien



Dieses Diagramm zeigt den RDI im REM-Schlaf im Verhältnis zum nonREM-Schlaf. Dabei repräsentiert jeder Punkt einen Patienten. Alle Patienten auf der diagonalen Linie haben in den beiden Schlafphasen einen gleich hohen RDI.

3.1.6 Pulsoxymetrie

Sauerstoff- Grundsättigung

Bei 31 Kindern lag die Sauerstoff-Grundsättigung SaO_2 zwischen 89% und 99%, im Durchschnitt bei 94,7%.

Drei der Patienten hatten bei der ersten Messung eine deutlich verminderte Grundsättigung von 92% und darunter, im Verlauf der nachfolgenden Messungen wiesen weitere vier Kinder eine verminderte Grundsättigung auf.

Somit hatten 22% (7/31) bei einer der Messungen eine reduzierte Grundsättigung. Bei 5/7 dieser Kinder war auch der RDI als pathologisch zu bezeichnen.

Kinder mit einer rein zentralen Atemstörung hatten im Durchschnitt einen Wert von 94,5% (90%-98%), Kinder mit obstruktiv führenden Apnoen mit zentralen Phasen einen Wert von 95% (89%-98%) und Kinder mit zentral führenden Apnoen mit obstruktiven Phasen einen Wert von ebenfalls 95% (92%-99%).

Durchschnittlich niedrigste Sauerstoffsättigung

Die durchschnittlich niedrigste Sauerstoffsättigung lag zwischen 73% und 97%, mit einem Durchschnitt von 85,1%, wobei in einem Fall der Messwert nicht ermittelt werden konnte.

Kinder mit einer rein zentralen Atemstörung hatten im Durchschnitt einen Wert von 83,1% (73%-88%), Kinder mit einer obstruktiv führenden Symptomatik mit zentralen Phasen einen Wert von durchschnittlich 88,3% (77%-97%) und Kinder mit einer zentral führenden Symptomatik mit obstruktiven Phasen einen Wert von durchschnittlich 85,4% (81%-89%).

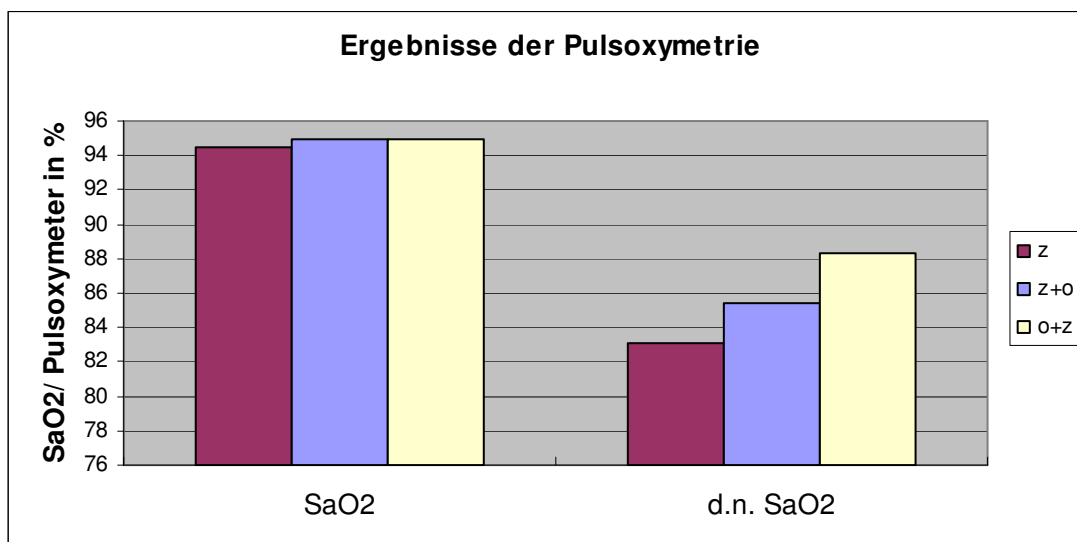
Tab. 9: SaO₂- Werte

Pulsoxymetrie	Patienten, n= 31
Grundsättigung	94,7%
durchschnittl. niedrigste O ₂ - Sättigung	85,1%

Tab. 10: SaO₂- Werte nach Art der Atemstörung

Pulsoxymetrie	rein zentrale Apnoen	zentral führende Apnoen mit obstr. Komponente	obstr. Führende Apnoen mit zentraler Komponente
Grundsättigung	94,5%	95,0%	95,0%
durchschnittl. niedrigste O ₂ - Sättigung	83,1%	85,4%	88,3%

Abb. 20: Auswertung der Ergebnisse der Pulsoxymetrie



Entsättigungsindex

Der Entsättigungsindex lag bei den 24 Kindern mit pathologischem RDI zwischen 0/h und 95/h, im Durchschnitt bei 17,7/h.

Bei Kindern mit rein bzw. überwiegend zentralen Apnoen lag der Entsättigungsindex zwischen 1/h und 95/h, im Durchschnitt bei 19,7/h bzw. 9,6/h.

Bei Kindern mit vornehmlich obstruktiven Apnoen lag der Entsättigungsindex zwischen 0/h und 86/h, im Durchschnitt bei 21,3/h.

Auffällig waren bei mindestens vier Patienten (Nr. 3, 4, 12, 18 in Tabelle 18) sehr tiefe und sehr schnelle Sauerstoff-Entsättigungen bei relativ kurzen Apnoen zentraler und obstruktiver Art.

Tab. 11: Entsättigungsindex/h nach Art der Atemstörung

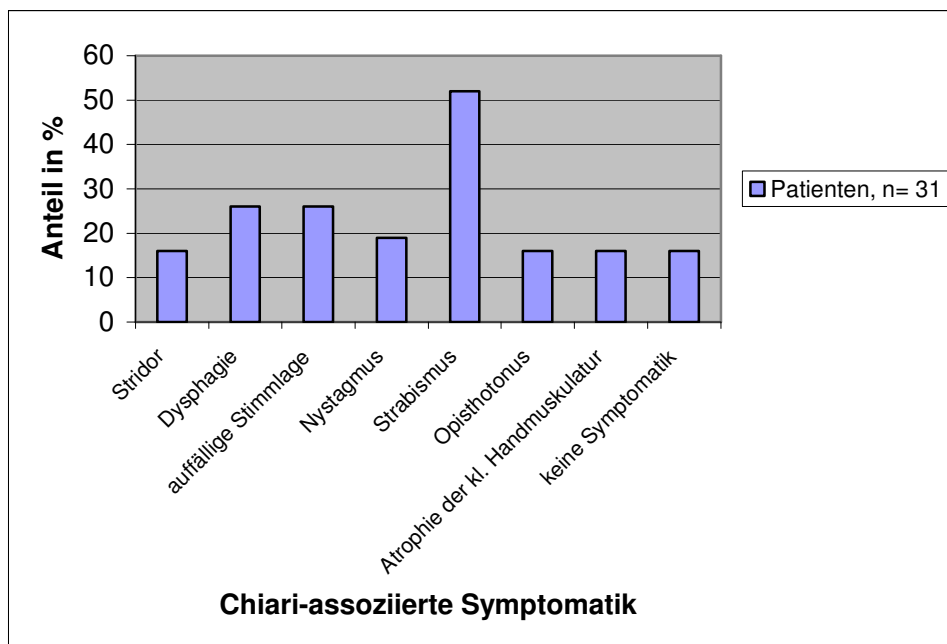
	Patienten, n= 31
Entsättigungsindex bei rein zentralen Apnoen (z)	19,7/h, n= 11
Entsättigungsindex bei zentralen führenden Apnoen mit obstr. Komponente (z+o)	9,6/h, n= 7
Entsättigungsindex bei obstruktiv führenden Apnoen mit zentraler Komponente (o+z)	21,3/h, n= 6
Entsättigungsindex gesamt	17,7/h, n= 24
Entsättigungsindex bei Patienten mit RDI < 5	9,7/h, n= 7

3.2 Ergebnisse der klinischen Befunde

3.2.1 Chiari-Symptomatik

16% (5/31) der Kinder zeigten anamnestisch oder bei Aufnahme einen Stridor, 26% (8/31) eine Dysphagie, 26% (8/31) eine Artikulationsstörung mit leiser, heiserer, bulbärer Stimmlage. 19% (6/31) zeigten einen Nystagmus, der in drei Fällen als Endstell-, einmal als Blickrichtungs- und einmal als kombinierter Endstell-/Blickrichtungsnystagmus imponierte und in einem Fall nicht näher beschrieben wurde. 52% (16/31) zeigten einen Strabismus, der in neun Fällen als Strabismus concomittans, in zwei Fällen als Strabismus divergens und in fünf Fällen nicht näher beschrieben wurde. 16% (5/31) zeigten eine opisthotone Körperhaltung und ebenfalls 16% (5/31) eine Muskelatrophie der kleinen Handmuskulatur. 84% (26/31) der Kinder hatten eine Chiari - assoziierte Symptomatik.

Abb. 21. Auftreten von Chiari-assoziierter Symptomatik



3.2.2 Tagessymptomatik

6% (2/31) der Patienten zeigten anamnestisch eine Tagessymptomatik mit erhöhter Tagesschläfrigkeit, Konzentrationsschwäche und Gereiztheit. In 26% der (8/31) Fälle wurde eine Tagessymptomatik verneint. Bei den übrigen Patienten konnte auf Grund des meist sehr jungen Alters keine Aussage zur Tagessymptomatik gemacht werden.

3.3 Therapieversuche

Therapieversuche erfolgten mit Methylxanthinen bei sieben, cPAP bei zwei, einer reinen O₂-Therapie bei drei, einer Adenotonsillektomie und einer Adenotomie bei einem, einer Kombinationstherapie mit Koffein oder Theophyllin kombiniert mit O₂ oder cPAP bei drei oder einer Chiari-Dekompressions-Operation bei vier Fällen, wobei nur in einem Fall eine polysomnographische Verlaufsdokumentation möglich war. Bei den anderen drei Patienten wurden vor der Dekompression keine polysomnographischen Untersuchungen durchgeführt. Postoperativ durchgeführte Polysomnographien zeigten bei all diesen Patienten pathologische RDI. Unter Therapie verbesserten sich der RDI und die Sauerstoffsättigungswerte in der Pulsoxymetrie bei 48% (15/31) der Fälle. Das Therapieziel einer Normalisierung von RDI und Sauerstoffwerten wurde bei drei Patienten erreicht.

Ohne Therapie zeigten 10% (3/31) der Kinder einen Rückgang der SBAS mit zunehmendem Alter, 3% (1/31) verschlechterten sich, bei 6% (2/31) der Kinder blieb der Befund unverändert. Bei 39% (12/31) der Kinder ließ sich keine Verlaufsdokumentation durchführen, da nur eine Polysomnographie vorlag.

Tab. 12: Vergleich von RDI und pulsoxymetrischer Daten vor und nach Adenotonsillektomie

n=1	RDI	Grund-sättigung	durchschn. niedrigste O2-Sättigung	Entsättigungs-index
vor Adenotonsillektomie	10/h	94%	84%	35/h
nach Adenotonsillektomie	5/h	93%	86%	31/h

Tab. 13: Vergleich von RDI und pulsoxymetrischer Daten vor und nach Theophyllin-Therapie

n=7	RDI	Grund-sättigung	durchschn. niedrigste O2-Sättigung	Entsättigungs-index
vor Theophyllin- Gabe	50/h	93%	82%	43/h
nach Theophyllin- Gabe	23/h	95%	85%	20/h

Tab. 14: Vergleich von RDI und pulsoxymetrischer Daten vor und nach Sauerstoff- Therapie

n=3	RDI	Grund-sättigung	durchschn. niedrigste O2-Sättigung	Entsättigungs-index
vor Sauerstoff- Gabe	43/h	93%	79%	53/h
nach Sauerstoff- Gabe	20/h	97%	83%	11/h

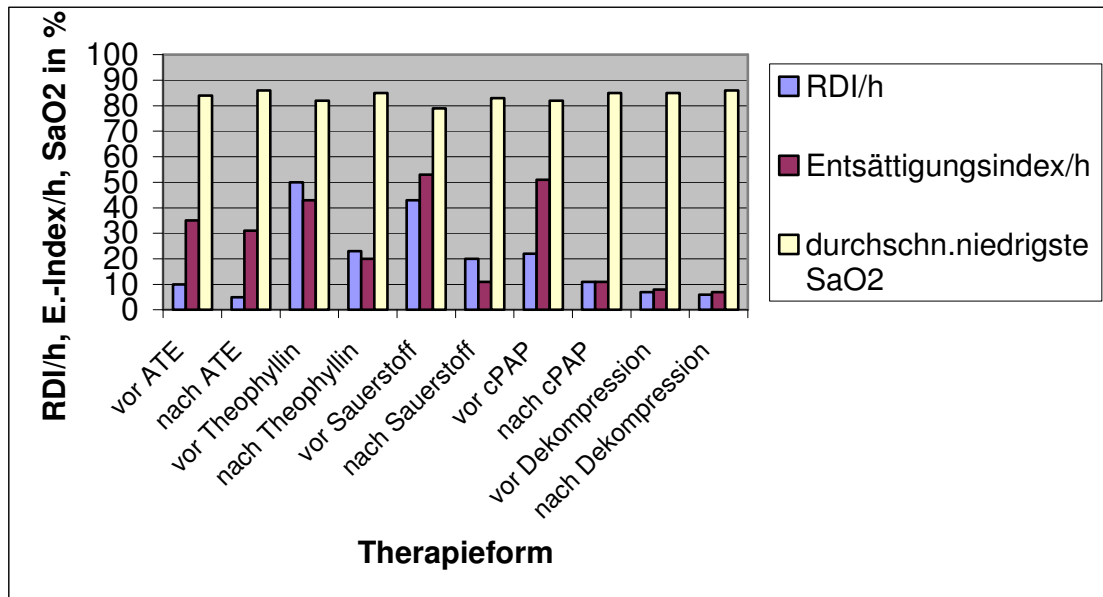
Tab. 15: Vergleich von RDI und pulsoxymetrischer Daten vor und nach cPAP- Therapie

n=2	RDI	Grund-sättigung	durchschn. niedrigste O2-Sättigung	Entsättigungs-index
vor cPAP- Therapie	22/h	91%	82%	51/h
nach cPAP- Therapie	11/h	94%	85%	11/h

Tab. 16: Vergleich von RDI und pulsoxymetrischer Daten vor und nach Dekompressios-OP

n=1	RDI	Grund-sättigung	durchschn. niedrigste O2-Sättigung	Entsättigungs-index
vor Dekompression	7/h	94%	85%	8/h
nach Dekompression	6/h	96%	86%	7/h

Abb. 22: Therapieerläufe im Vergleich



3.4 Korrelationen zwischen Messparametern und klinischen Befunden

3.4.1 Korrelation zwischen Lähmungsniveau und Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen

Abb. 23: Korrelation zwischen Lähmungsniveau und RDI/h

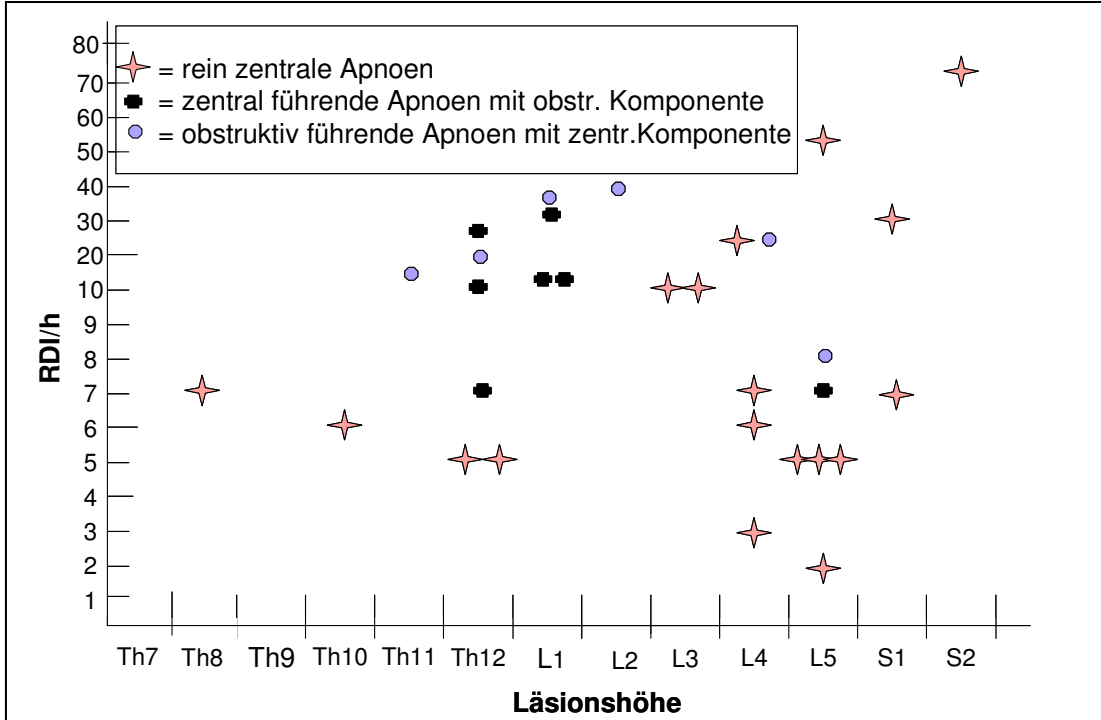
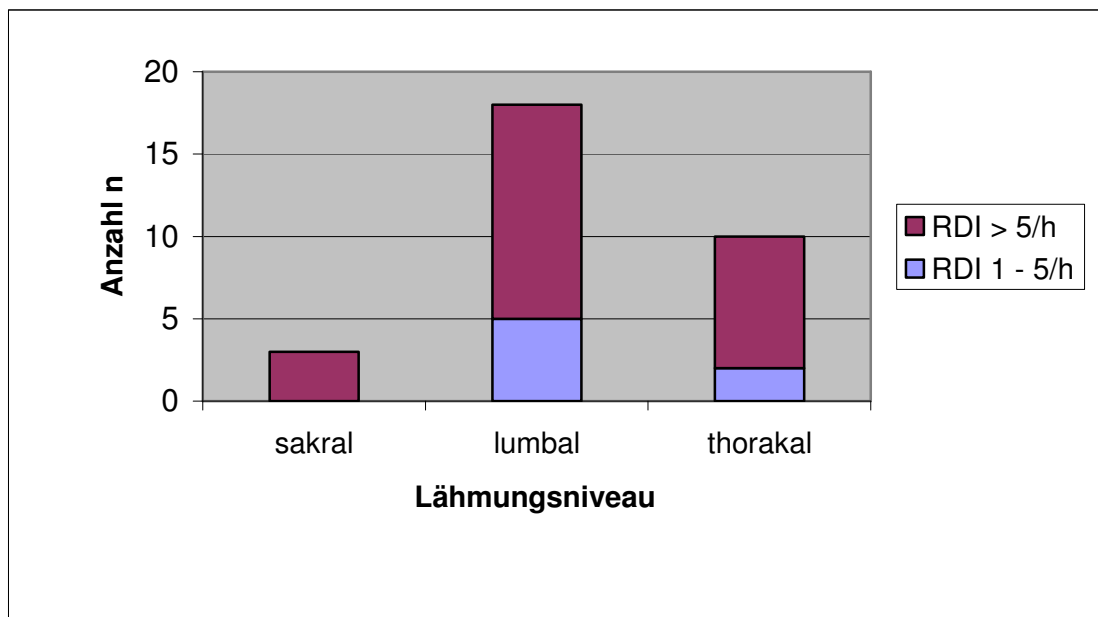


Abb. 24: Verteilung des Lähmungsniveaus



Bei den folgenden statistischen Berechnungen zur Korrelation zwischen Lähmungsniveau bzw. Sauerstoffsättigung und der Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen wurde der Spearman'sche Korrelationskoeffizient mit zugehörigem Signifikanzniveau als verteilungsunabhängiges Abhängigkeitsmaß ermittelt, wobei ein Wert $p < 0,05$ als signifikant gilt:

Bezüglich des Lähmungsniveaus und RDI ergab sich folgendes Ergebnis:

Korrelationskoeffizient: $r_s = 0,033$

Signifikanz: $p = 0,431$

Ein Zusammenhang zwischen der neurologischen Läsionshöhe und der Höhe des RDI konnte in unserem Patientengut nicht nachgewiesen werden, die Werte korrelierten nicht signifikant miteinander. Pathologische RDI-Werte wurden unabhängig von der Höhe der Schädigung gemessen.

3.4.2 Korrelation zwischen der Sauerstoff-Sättigung im Blut und der Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen

Bezüglich durchschnittlich niedrigster O_2 -Sättigung und RDI ergab sich folgendes Ergebnis:

Korrelationskoeffizient: $r_s = 0,066$

Signifikanz: $p = 0,363$

Bezüglich Entsättigungsindex und RDI ergab sich folgendes Ergebnis:

Korrelationskoeffizient: $r_s = 0,386$

Signifikanz: $p = 0,016$

Bezüglich OAI und Entsättigungsindex ergab sich folgendes Ergebnis:

Korrelationskoeffizient: $r_s = 0,529$

Signifikanz: $p = 0,001$

Bezüglich CAI und Entsättigungsindex ergab sich folgendes Ergebnis:

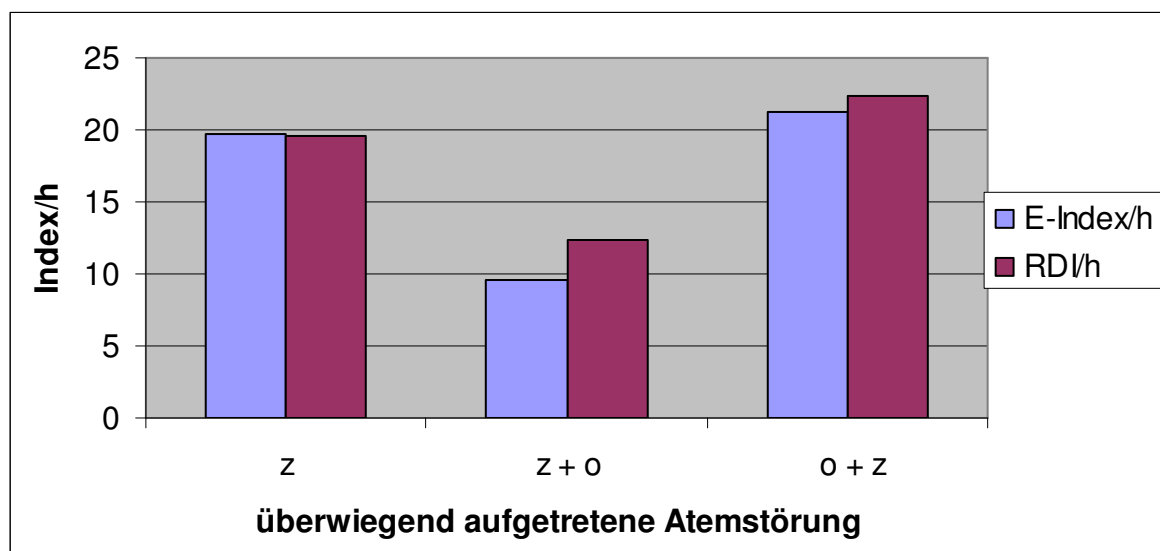
Korrelationskoeffizient: $r_s = 0,395$

Signifikanz: $p = 0,014$

Somit konnte gezeigt werden, dass die durchschnittlich niedrigste Sauerstoffsättigung nicht, der RDI, der OAI und der CAI aber signifikant mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ mit dem Entsättigungsindex korrelierten.

3.4.3 Korrelation zwischen der Art der vorherrschenden Atemstörung und der Schwere der schlafbezogenen Atemstörung

Abb. 25: Zusammenhang zwischen Entsättigungsindex und RDI bei den verschiedenen Arten von Atemstörungen



Um die Frage zu beantworten, ob die Höhe des RDI bzw. des Entsättigungsindex signifikant mit der Art der vorherrschenden Atemstörung korreliert, wurden die

nichtparametrischen Tests nach Kruskal-Wallis und Mann-Whitney durchgeführt, in denen jedoch kein Zusammenhang mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit $< 5\%$ ($p < 0,05$) ermittelt werden konnte.

3.4.4 Korrelation von Chiari-assoziierten Symptomen und schlafbezogenen Atemstörungen

Um Korrelationen zwischen den anamnestisch und klinisch ermittelten Chiari-assoziierten Symptomen und dem Auftreten bzw. der Schwere der SBAS aufzudecken, wurden zum einen die einzelnen Symptome nach dem exakten Test nach Fischer mittels Kreuztabelle und 4-Felder-Tafel und anschließend die Symptomkomplexe Hirnstammdysfunktions-Symptome und sonstige Chiari-assoziierte Symptome mit dem nichtparametrischen Test nach Mann-Whitney mit dem RDI in Beziehung gesetzt. Bei keinem der Tests zeigte sich eine Irrtumswahrscheinlichkeit kleiner als 5%, somit ließ sich aus den ermittelten Daten kein positiv prädiktiver Wert für die Vorhersagbarkeit von SBAS ermitteln.

So hatten beispielsweise Kinder mit Stridor einen RDI von 13/h und eine durchschnittlich niedrigste Sauerstoff-Sättigung im Blut von 86%, Kinder mit Dysphagie einen RDI von 18/h und eine durchschnittlich niedrigste Sauerstoff-Sättigung im Blut von 84% und Kinder mit einem thorakalen Lähmungsniveau einen RDI von 14/h und eine durchschnittlich niedrigste Sauerstoff-Sättigung im Blut von 86%. Diese Kriterien deuten laut Waters et al. auf eine SBAS hin (133). Alle hatten damit einen sicher pathologischen RDI und eine pathologische Sauerstoffsättigung und waren damit Patienten mit SBAS.

Fasst man jedoch die Kinder zusammen, die keine Chiari-Symptomatik im Sinne eines Stridors oder einer Dysphagie und kein thorakales Lähmungsniveau aufwiesen, so hatten sie einen RDI von 14/h und eine durchschnittlich niedrigste Sauerstoff-Sättigung von 86% und hatten damit fast die gleichen Werte wie die Kinder mit Chiari-Symptomatik.

Tab. 17: Vergleich von RDI und durchschnittl. niedrigster SaO₂ mit und ohne Chiari-assoziiertes Symptomatik

Patienten, n= 31	mit diesen Symptomen, n= 16	ohne diese Symptome, n= 15
RDI	14/h	15/h
durchschnittl. niedrigste SaO₂	84%	86%

3.4.5 Alterabhängige Entwicklung und Schwere der schlafbezogenen Atemstörungen

Nach Auswertung der Tabelle 18 kann man erkennen, dass Neugeborene bis 4 Wochen asymptomatisch waren. Eine Ausnahme bildete Patient 4, der bereits eine ausgeprägte Hirnstammsymptomatik mit Apnoen, Stridor, Chiari-Stimme und Dysphagie zeigte, als er im Alter von drei Wochen zum ersten Mal im Schlaflabor war. Es sollte sich später herausstellen, dass dieser Patient auch die am schwierigsten therapierbare schlafbezogene Atemstörung hatte. Im Säuglings- und Kleinkindalter traten dann häufiger Hirnstammsymptome auf, auch spinale, zerebelläre und opthalmologische Zeichen wurden vermehrt beobachtet. Bei den Schulkindern und jungen Erwachsenen traten schließlich letztere in Vordergrund, während die Hirnstammsymptomatik wieder etwas weniger häufig auftrat.

Tab. 18: Symptomverteilung nach Altersgruppen

Patient	Läsionshöhe	RDI/h	CAI	OAI	Stridor	Artikulation	Dysphagie	Opisthotonus	Muskelatrophie d. kl. Hm.	Strabismus	Nystagmus	Skoliose
Neugeb. (1.-4. Wo.)			Hirnstammdysfunktion					spinale, opht., cerebell. Zeichen				
1	L3	10	6	0	—	—	—	—	—	Ja	—	—
2	L2	38	5	23	—	—	—	—	—	—	—	—
3	L5	52	12	0	—	—	—	—	—	—	—	—
4	Th12	27	7	7	Ja	Ja	Ja	—	—	Ja	—	—
5	S1	30	9	0	—	—	—	—	—	—	—	—
Säuglinge und Kleinkinder bis 6 J.												
6	L3	10	4	0	Ja	—	Ja	—	—	—	—	Ja
7	Th12	10	4	1	Ja	Ja	—	Ja	—	—	—	Ja
8	L4	7	5	0	—	—	—	—	—	Ja	—	Ja
9	Th12	10	4	0	—	—	—	Ja	—	—	—	—
10	Th10	6	6	0	—	—	—	—	—	Ja	—	Ja
11	L1	9	5	2	—	—	Ja	—	—	—	—	—
12	S2	71	56	0	Ja	Ja	Ja	—	—	—	—	—
13	L4	6	5	0	—	—	—	—	Ja	Ja	—	—
14	L5	5	5	0	—	Ja	—	—	Ja	Ja	—	—
15	L4	24	6	10	—	—	—	—	—	Ja	Ja	—
16	L5	5	5	0	—	—	Ja	—	—	Ja	—	—
Schulkinder und junge Erwachsene												
17	Th8	7	4	0	—	Ja	—	—	Ja	—	Ja	Ja
18	L1	13	10	1	—	—	—	—	Ja	Ja	Ja	Ja
19	L5	8	2	5	—	—	—	—	—	—	—	—
20	L1	31	1	15	—	—	—	—	—	—	—	Ja
21	L5	5	3	0	—	—	—	—	—	—	—	Ja
22	L5	7	2	1	—	Ja	Ja	Ja	—	Ja	—	Ja
23	L4	3	1	0	—	—	—	—	—	Ja	—	Ja
24	Th12	5	2	0	Ja	Ja	—	—	—	Ja	—	Ja
25	S1	7	7	0	—	—	—	Ja	Ja	—	—	—
26	L1	13	3	1	—	—	Ja	—	—	—	—	Ja
27	Th11	15	3	3	—	Ja	—	—	Ja	Ja	Ja	Ja
28	Th12	18	1	2	—	—	—	—	—	—	—	Ja
29	L5	2	2	0	—	—	—	—	—	Ja	—	—
30	Th12	7	2	1	—	—	—	—	Ja	Ja	Ja	Ja
31	Th12	5	3	0	—	—	Ja	—	—	Ja	Ja	—

nach Iskandar et al.(58)

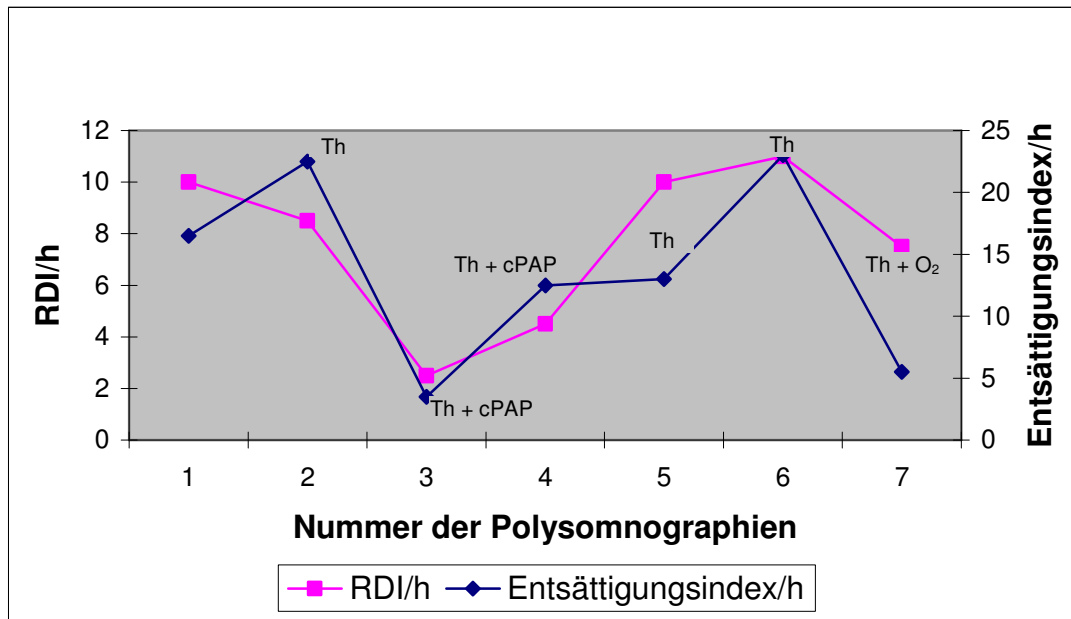
Tab. 19: Die altersbezogene Entwicklung von RDI und Chiari-assoziierten Symptomen

Patienten, n= 31	RDI	Hirnstamm- dysfunktions- Symptome	spinale cerebelläre, ophthamologische Zeichen
Neugeborene, n= 5	31,4/h	20%	40%
Säuglinge/ Kleinkinder, n= 11	14,8/h	55%	82%
Schulkinder/ junge Erwachsene, n= 15	9,6/h	40%	93%

Bezogen auf die Symptomatik unterscheiden sich die Altersgruppen statistisch gesehen, wie durchgeführte nichtparametrische Tests nach Kruskal-Wallis und Mann-Whitney zeigen. Dabei ist mit fortschreitendem Alter ein vermehrtes Auftreten von Chiari-assoziierten Symptomen bei einem leichten Rückgang des RDI zu verzeichnen. Der RDI und Chiari-Symptomatik korrelieren somit mit fortschreitendem Alter negativ miteinander, jedoch nicht signifikant, wie der durchgeführte Spearman-Rho-Test zeigte ($r_s = -0,120$, $p = 0,521$).

3.5 Beispielhafte Verläufe

Abb. 26: Therapieverlauf Patient 18



Patient 18, 18 Jahre, wurde nach von den Eltern beobachteten Atemstillständen im Schlaf ins Schlaflabor eingewiesen. Keine Tagesmüdigkeit. Bei der klinischen Untersuchung fielen bei lumbalem Lähmungsniveau ein Strabismus, ein Nystagmus und eine Atrophie der kleinen Handmuskulatur auf. In der ersten PSG zeigte sich eine zentrale Atemregulationsstörung mit obstruktiven Passagen.

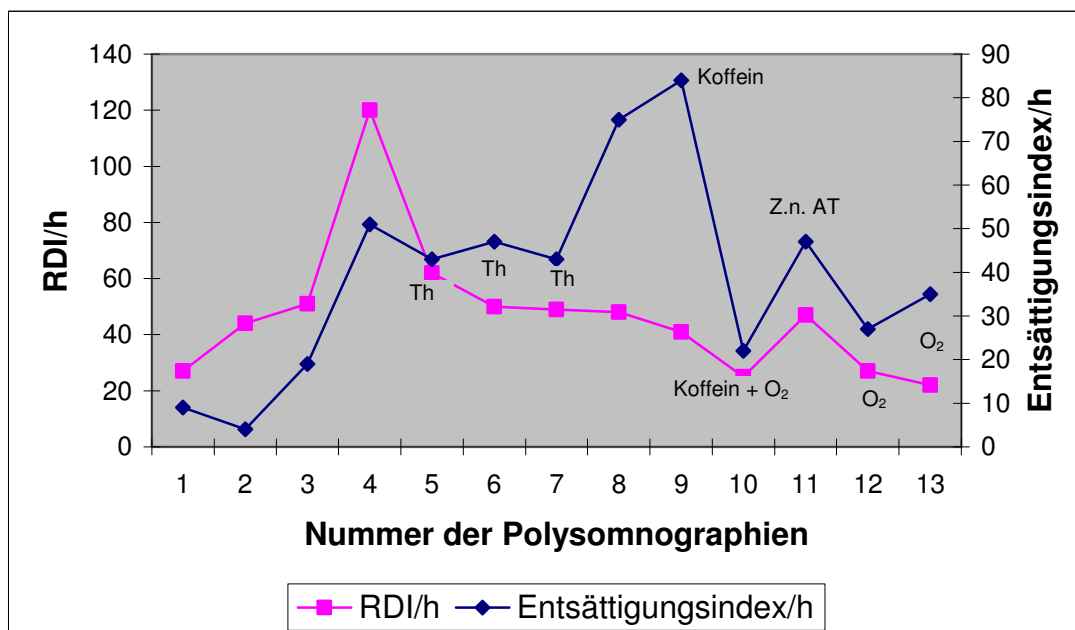
Bei der folgenden PSG wurde der Patient mit Theophyllin therapiert, worauf die zentralen Apnoen ab-, die obstruktiven Apnoen und der Entsättigungsindex jedoch zunahm. Auf Grund vieler Arousals bestand eine Störung der Schlafarchitektur.

Bei der nächsten PSG wurde der Patient zusätzlich zur Theophyllin-Therapie mit einer cPAP-Atemhilfe behandelt, was die Obstruktionen beseitigte, die Schlafarchitektur besserte und die zentralen Apnoen verminderte.

Da in der folgenden PSG die Atemhilfe nur wenige Stunden toleriert wurde, wurde das cPAP-Gerät in der Folgenacht weggelassen, was zu einem Anstieg der Obstruktionen und des Entsättigungsindex führte.

Ein Therapieversuch mit Theophyllin und O₂, was besser akzeptiert wurde, führte zu einer leichten Besserung des Befundes, die Schlaffragmentation blieb bestehen.

Abb. 27: Therapieverlauf Patient 4



Patient 4, 3 Wochen alt, mit thorakalem Lähmungsniveau, wurde wegen Apnoen, Stridor und Dysphagie ins Schlaflabor überwiesen. Bei der ersten Messung fiel ein hoher RDI und Entsättigungsindex auf, die Entsättigungen waren aber nicht sehr tief, so dass wegen der guten Oxygenierung auf eine Therapie verzichtet wurde.

Während der nächsten drei Messungen entwickelte sich innerhalb von sechs Monaten eine ausgeprägte zentrale Atmungsregulationsstörung mit obstruktiver Komponente. Unter Theophyllin nahmen die zentralen Apnoen deutlich ab.

In Kontrollnacht Acht wurde Theophyllin nicht gegeben, was einen sofortigen Anstieg der zentralen Apnoen und des Entsättigungs-Index' zur Folge hatte. Auch die Zahl obstruktiver Ereignisse nahm zu. In der Folgezeit wurde wegen medikamentös bedingter Einschlafschwierigkeiten auf Koffein umgestellt, was besser vertragen wurde.

Eine durchgeführte Adenotomie führte nicht zu einem Rückgang der Obstruktionen. Eine Sauerstofftherapie verbesserte die Oxygenierung, was der Auslassversuch in Kontrollnacht 11 zeigte. Nach der letzten Kontrolle wurde zur Gewährleistung einer suffizienten Beatmung eine cPAP- Maske vorgeschlagen, die vom Patienten nicht toleriert wurde.

4 Diskussion

4.1 Diskussion der Ergebnisse

4.1.1 Polysomnographie-Ergebnisse bei Chiari-II-Malformation

4.1.1.1 Häufigkeit, Schwere und Art der beobachteten schlafbezogenen Atemstörungen

Schlafbezogene Atemstörungen werden bei Patienten mit MMC und Chiari-Malformation Typ II häufig beobachtet und wurden bereits mehrfach in der Literatur beschrieben (17; 18; 31; 68; 86; 104; 131; 133;), zuletzt in einer kontrolliert prospektiven Studie von R. V. Botelho 2003 (17). In dem von uns untersuchten Patientengut zeigten alle 31 Kinder und Jugendliche eine solche Störung. Dabei ließen sich bei der Schwere der Atemstörung, gemessen am RDI/h, zwei Gruppen bilden. Zum einen 7 Patienten (23%) mit einem RDI von 1-5/h, deren PSG als abnorm einzustufen war, zum anderen 24 Patienten (77%), die mit einem RDI von über 5/h sicher im pathologischen Bereich lagen.

Die zulässigen Grenzwerte des RDI unterscheiden sich in der Literatur. Bei K. A. Waters und Mitarbeiter wurde ein RDI kleiner als 1/h als normal, ein RDI zwischen 1/h und 5/h als leicht pathologisch und ein RDI größer als 5/h als sicher pathologisch klassifiziert (133). Diese Werte bezogen sich auf von C. L. Marcus (73) und R. T. Brouillette (19) ermittelte Normwerte für Atemstörungen bei Kindern.

Bei C. Guilleminault und Mitarbeiter dagegen gilt ein RDI bis 5/h als normal, ein RDI von 5-10/h als abnorm und erst ein RDI von über 10 Apnoen/h als sicher pathologisch (51).

Bei der Einteilung in verschiedene Schweregrade ist auch das Ausmaß der Sauerstoff-Entsättigung zu berücksichtigen. So wurden in dieser Arbeit die Werte von K. A. Waters und Mitarbeiter unter Einbezug der signifikanten Entsättigungen als Grenzwerte herangezogen. Die Arbeit von K. A. Waters und Mitarbeiter, einer Querschnittsstudie aus dem Jahr 1998, stellt mit 83 untersuchten Kindern die größte Studie über schlafbezogene Atemstörungen bei Kindern mit Myelomeningozele dar. Darin wurden 37% als normal, 42% als abnorm und 20% als sicher pathologisch eingestuft. Dass unsere Werte so stark abweichen, liegt

erstens daran, dass es sich bei unserem Patientengut nur um Kinder mit Chiari-II-Malformation handelt, die durch die pathologisch veränderten Verhältnisse häufiger an Atemstörungen leiden als Kinder mit MMC ohne diese Fehlbildung, bei denen SBAS häufig erst spät als Erstmanifestation einer zerebralen Beteiligung auftreten (61; 97). Zweitens wurden in unsere Studie auch Kinder aufgenommen, die schon mit dem Verdacht auf SBAS ins Schlaflabor eingewiesen wurden.

35% der Kinder zeigten ausschließlich zentrale Apnoen, bei weiteren 23% traten zu den zentralen Apnoen obstruktive Apnoen hinzu. Zusammen hatten also 58% der Patienten eine zumindest zentral führende Atemstörung, wie schon in früheren Arbeiten beschrieben (17; 97; 133). Der CAI lag mit 8,5/h, der RDI mit 16,7/h und die durchschnittlich niedrigste O₂- Sättigung mit 83,1% im sicher pathologischen Bereich. Dass der CAI/h oftmals deutlich unter dem RDI/h lag, lässt sich durch das vermehrte Auftreten von obstruktiven Apnoen und Hypopnoen erklären. Dazu kommt, dass auch Kinder mit einem CAI < 5/h durch besonders lange Apnoen und tiefe Entsättigungen auffällig werden können. Aber auch bei allen Kindern, bei denen vor allem obstruktive Apnoen auftraten und bei allen Kinder, die einen abnormen RDI von 1-5/h hatten, zeigten sich zentrale Apnoen. Somit hatten alle Kinder zentrale Apnoen. Die Frage ist, ob die zentralen Apnoen Folge einer primären Fehlanlage von Hirnnervenkernen oder anderer Hirnstrukturen sind oder ob sie durch sekundäre Schädigung des Hirnstammes, z.B. durch komprimierende herniierte Kleinhirnantteile, entstehen.

Für eine primäre Dysgenese im Bereich des Hirnstammes spricht die Tatsache, dass sich die Ergebnisse nach Dekompression-Operation kaum von Spontanverläufen unterscheiden (11; 90), wie es auch bei drei von unseren vier dekomprimierten Patienten den Anschein hatte und in Kapitel 4.1.4 diskutiert wird. Außerdem konnten histologisch morphologische Veränderungen wie eine Hypoplasie kaudaler Hirnnervkerne und eine verzögerte Myelinisierung nachgewiesen werden (42).

Der Umstand, dass sich eine Hirnstammsymptomatik nach der Geburt erst nach Tagen entwickelt und in der Regel progredient ist, deutet auf eine mechanische Ursache hin (90; 95). Bei der Autopsie von verstorbenen Patienten mit Chiari-II-

Malformation fanden sich im Hirnstammbereich hämorrhagische und ischämische Nekrosen, die auf kompressionsbedingte Durchblutungsstörungen schließen lassen (89). Dabei kommt es zu einer Beeinträchtigung zentraler Atemregulationsmechanismen, wie der im ventralen Bereich der Medulla oblongata gelegenen Area S, wodurch auch das Auftreten periodischer Atmung zu erklären ist. Nach einer Dekompressionsoperation erholten sich nach W. O. Bell ältere Patienten fast vollständig von ihrer Hirnstammsymptomatik, während bei Kleinkindern dies nicht immer der Fall war (11).

Wahrscheinlich ist eine Kombination aus kaudaler Hirnstammkompression und angeborenen Fehlbildungen verantwortlich für das Auftreten zentraler Apnoen und Hypopnoen.

19% (6/31) unserer Patienten zeigten eine überwiegend obstruktive Atemstörung mit einem durchschnittlichen OAI von 10/h. Diese waren immer begleitet von zentralen Apnoen mit einem durchschnittlichen CAI von 3/h. Alle Kinder mit obstruktiven Apnoen hatten einen deutlich pathologischen RDI von im Durchschnitt 22,3/h. Bei 23% (7/31) der Kinder traten zu den führenden zentralen Apnoen obstruktive Apnoen hinzu. Hier lag der OAI bei 2,0/h, der RDI bei 12,3/h. Die große Diskrepanz zwischen OAI und RDI, der das entscheidende Maß für die Schwere der Atemstörung ist, lässt sich auch hier durch das vermehrte Auftreten von Hypopnoen erklären. Die obstruktiven Apnoen traten in nur zwei Fällen bei Neugeborenen auf, die beide ein hohes (thorakales) Lähmungsniveau hatten. Sie waren immer messbar, wenn ein deutlich erhöhter „body mass index“ (BMI) von über 30 kg/m² gemessen wurde. Eine überraschend hohe Prävalenz obstruktiver Apnoen bei Patienten mit MMC beschrieb auch K. A. Waters (133), nachdem die Prävalenz von obstruktiven Apnoen bei primär gesunden 4-5-jährigen bei 0,7% und bei 6 Monate bis 6 Jahre alten Kindern bei 2,9% lag (3; 43).

Die beobachteten obstruktiven Apnoen können, wie bei Kindern häufig, durch hyperplastische Rachen- und Gaumenmandeln hervorgerufen werden (70; 137). Lässt sich ein solcher Befund bei einem Kind mit CIIM erheben, so muss dies HNO-ärztlich abgeklärt und gegebenenfalls operativ korrigiert werden, um diese Kinder nicht zusätzlich zu gefährden.

Auch eine Adipositas kann zu obstruktiven Apnoen führen (24). So gehört im Rahmen der umfassenden Diagnostik auch eine Berücksichtigung des Körpergewichtes. Doch meist sind die strukturellen Veränderungen der Chiari-II-Malformation für die Entstehung obstruktiver Apnoen verantwortlich.

Durch die Kaudalverlagerung des Hirnstammes werden die Wurzeln kaudaler Hirnnerven von ihrem physiologischen horizontalen Verlauf in kranialer Richtung verlagert, es kommt zu Kompressions- und Traktionsphänomenen (95; 108; 120). Auf diese Weise lassen sich die obstruktiven Apnoen insbesondere bei Fehlen oropharyngealer Vegetationen oder sonstigen Atemwegsbehinderungen, bei Normalgewichtigen und bei hohem Lähmungsniveau erklären. Je früher der Schluss des Neuralrohres ausbleibt, desto größer die begleitenden ZNS Fehlbildungen und desto höher das Lähmungsniveau (126). Häufig kommt es dabei zu einer Schädigung des IX. (tonisierende Pharynxmuskulatur, obstruktive Apnoen, Dysphagie), X., und XII. Hirnnerven (Zungenfaszikulieren, -atrophie) (55). Die Beeinträchtigung der Nn. Vagi führt über eine Rekurrensparese zu einer beidseitigen Stimmbandparese. Folge ist eine Obstruktion der Atemwege durch einen unter Umständen lebensbedrohlichen, inspiratorischen Stridor (16; 55; 63; 120). Ein nach Hirnnervenschädigung sekundär veränderter Nucleus ambiguus wird für die auftretenden Hypopnoen mitverantwortlich gemacht (120).

Auch eine Schädigung des N. phrenicus durch Syringomyelie mit konsekutiver Zwerchfellparalyse wurde beschrieben (79).

Bei 87% der Kinder wurden Hypopnoen mit einem durchschnittlichen Index von 6/h nachgewiesen, diese hatten einen signifikanten Einfluss auf die Sauerstoffsättigung. Traten sie auf, so ließ sich dadurch die Differenz zwischen CAI und/oder OAI und dem RDI bzw. Entsättigungsindex erklären. 32% der Kinder fielen durch einen erhöhten Anteil periodischer Atmung von über 3% TST auf. Davon hatte nur eines einen nicht sicher pathologischen RDI, der mit 5/h jedoch grenzwertig war. Somit deutet das Vorkommen periodischer Atmung auf eine nicht abgeschlossene Ausreifung oder Schädigung des Atemzentrums mit komplexer zentraler Atmungsregulationsstörung hin.

In unserer Studie konnte somit die, schon in anderen Studien beschriebene, sehr hohe Prävalenz an schlafbezogenen Atemstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Chiari-II-Malformation bestätigt werden (61; 97; 104; 133).

4.1.1.2 Veränderungen der Sauerstoffsättigung

Der Entsättigungsindex als Maß für die Anzahl der signifikanten Sauerstoffentsättigungen von $\geq 4\%$ pro Stunde nach Apnoen und/oder Hypopnoen lag bei den Kindern und Jugendlichen mit Chiari-II-Malformation durchschnittlich bei 17,7/h. Dabei hatten die Patienten mit rein zentralen Apnoen mit 19,7/h einen etwas geringeren Wert als diejenigen, die häufiger obstruktive Apnoen hatten (21,3/h). Damit lagen die RDI und Entsättigungsindices eng zusammen (RDI bei zentralen Apnoen 19,6/h, bei obstruktiven 22,3/h), was darauf schließen lässt, dass es sowohl bei zentralen, als auch bei obstruktiven Apnoen/Hypopnoen zu signifikanten Entsättigungen kommt. Patienten mit vorwiegend zentralen Apnoen und obstruktiver Komponente hatten einen deutlich niedrigeren Entsättigungsindex und RDI von 9,6/h bzw. 12,3/h, was statistisch aber nicht signifikant war ($p= 0,077$) und sich durch die große Streuung der gemessenen Werte erklären lässt.

Nach K. P. Strohl und Mitarbeiter hängt die Tiefe der Entsättigungen weniger von der Art der Apnoen ab, als viel mehr von der Apnoe-Dauer und dem Lungenvolumen, das bei obstruktiven Apnoen meist geringer ist (124).

Betrachtet man die Sauerstoff-Grundsättigung, lag sie im Durchschnitt bei 94,7%. Dabei unterschieden sich die Werte bei überwiegend zentralen oder obstruktiven Apnoen kaum voneinander (94,5% bzw. 95%). Drei Patienten hatten bei der ersten Polysomnographie eine deutlich pathologische Grundsättigung von 92% und darunter, weitere vier Kinder wiesen bei Kontroll- und Verlaufspolysomnographien ebenfalls einen Wert von 92% auf. Damit war die O_2 - Grundsättigung signifikant vermindert (15). Fünf der sieben Patienten, bei denen die O_2 - Grundsättigung $\leq 92\%$ war, hatten tagsüber eine unauffällige SaO_2 und in der PSG einen sicher pathologischen RDI, so dass hier diese Werte durch die nächtliche Atemstörung und nicht durch andere Ventilationsstörungen verursacht wurden.

Die minimale Sauerstoffsättigung, gemessen mit der Pulsoxymetrie, erbrachte bei der Auswertung häufig sehr tiefe Werte von etwa 30%, die bei Fehlen klinischer Zeichen nur durch Artefakte entstanden sein konnten. Zudem ist das Pulsoxymeter in diesem Bereich nicht geeicht, was die Messungsgenauigkeit noch erhöht. Außerdem war es möglich, dass Kinder mit nur gelegentlichen Apnoen sehr tiefe Werte erreichten und damit den Durchschnitt senkten. Andere, die zwar keine minimalen Werte erreichten, hatten dagegen möglicherweise eine schwerere Atemstörung, weil sie häufiger und länger entsättigten. Aus diesen Gründen wurde die minimale Sauerstoffsättigung aus der Wertung genommen.

Eine größere Aussagekraft hat die durchschnittlich niedrigste Sauerstoffsättigung. Hier wird die maximale Entsättigung einer jeden Apnoe addiert und der Durchschnitt gebildet. So werden seltene, sehr tiefe Werte relativiert. Sie lag im Durchschnitt bei 85,1% (73%-97%). Zwei Kinder entsättigten trotz vorhandener Apnoen nicht, obwohl der RDI im pathologischen Bereich von über 5/h lag.

Die mechanische Beeinträchtigung der Afferenzen peripherer und zentraler Chemorezeptoren, u. a. des N. vagus und N. glossopharyngeus, führt bei Hypoxie und Hyperkapnie zu einer verminderten Gegenregulation in Form von Weckreaktionen und Arousals. So kommt es zu verlängerten Apnoen und tieferen Sauerstoffsättigungswerten (44; 125; 132). Arousals werden als die adäquate Antwort des Körpers auf respiratorische Gefahrensituationen, hervorgerufen durch Apnoen, angesehen (93). Die weite Verteilung der Chemorezeptoren auf rostrale, Mittelhirn- und Hirnstammstrukturen erklärt die unterschiedliche Ausprägung der Reaktion auf hypoxische bzw. hyperkapnische Zustände in Abhängigkeit vom Grad der Schädigung (44; 45; 140). So können bei geringerer Beeinträchtigung der Chemorezeptoren trotz eines pathologischen RDI Sauerstoff-Entsättigungen fehlen.

Somit konnte in diese Studie gezeigt werden, dass die auftretenden Atemstörungen bei Kindern und Jugendlichen mit Chiari Malformation Typ II zu pathologischen Sauerstoffentsättigungen im Blut führten.

4.1.1.3 Zusammenhang zwischen Entsättigungsindex und RDI

Der RDI und die Sauerstoff- Entsättigungen als Folge der Atemstörung gelten bei den polysomnographisch erfassbaren Daten als ein Maß für die Schwere der Atemstörung (71). Die Korrelation zwischen dem RDI und dem Entsättigungsindex konnte in dieser Studie belegt werden ($p = 0,016$). Daher bietet sich die Pulsoxymetrie in der Form des Heimmonitoring bei Verdacht auf eine vorliegende SBAS sowohl als Screeningmaßnahme, als auch als Therapiekontrolluntersuchung an. Nach den Untersuchungen von K. A. Waters hatte sie eine Sensitivität von 100% und eine Spezifität von 67%. Bei fraglicher Symptomatik sollte im Rahmen eines therapeutischen Stufenplanes primär eine nächtliche Pulsoxymetrie durchgeführt werden, um schwere SBAS auszuschließen, was auch von anderen Autoren gefordert wird (20; 34; 133). Der Nachteil liegt darin, dass hiermit leichte SBAS und die spezifische Art der SBAS nicht aufgedeckt werden können.

4.1.1.4 Schlafstadienabhängigkeit der beobachteten schlafbezogenen Atemstörungen

In unserer Studie wurde untersucht, in welchem Schlafstadium welcher Typ von Apnoen am häufigsten auftrat. Dabei wurde zwischen REM- und nonREM-Schlaf unterschieden. Hierbei zeigte sich eine deutliche Prävalenz für das Auftreten von schlafbezogenen Atemstörungen im REM Schlaf. 63% hatten hier einen deutlichen höheren RDI als im nonREM- Schlaf, bei 13% waren die respiratorischen Ereignisse gleichmäßig verteilt und bei nur 23% lag der RDI im nonREM-Schlaf höher. Dabei waren die verschiedenen Arten von Apnoen in ähnlicher Weise auf die Schlafstadien verteilt.

Im Schlaf finden auch bei Gesunden zahlreiche Veränderungen der Atemregulation statt und führen in den verschiedenen Schlafphasen zu speziellen Atemmustern. Periodische Atmung tritt z. B. in Ein- und Leichtschlafphasen auf und kann als Folge von Vigilanz- und Blutgasveränderungen gedeutet werden, bei Frühgeborenen ist die periodische Atmung ein Hinweis auf die Unreife des Atemzentrums. Passagere Hypo- und Hyperventilationen sowie zentrale Apnoen werden im REM-Schlaf beobachtet (67; 82; 100).

Bei Patienten mit strukturellen Veränderungen im Bereich des Hirnstamms und der kaudalen Hirnnerven können sich diese primär physiologischen Anomalien umso schwerwiegender auswirken. So erfolgt bei einem gedrosselten nächtlichen Stoffwechsel eine Abnahme der Ventilation (33), die Chemosensibilität auf hypoxische oder hyperkapnische Zustände bei Ventilationsstörungen nimmt ab, was zu einem erhöhten $p\text{CO}_2$ und einem reduzierten $p\text{O}_2$ führt. Im REM-Schlaf wird gar eine Entkopplung der basalen Chemosensitivität beschrieben (38). Fortschreitende Schlaftiefe verursacht eine zunehmend verminderte Innervation der tonisierenden Muskulatur der Atemwege und der Atemhilfsmuskulatur (94), die im REM-Stadium die tiefsten Werte zeigt (85) und damit eine Zunahme des Atemwegswiderstandes (82; 92; 100).

Tabelle 20: Schlafstadienabhängige Veränderung kardiorespiratorischer Parameter. Erläuterungen: ↑ = zunehmend, ↓ = abnehmend, ⇕ = gleich bleibend leicht variierend (82)

Schlafstadium	nonREM 1 und 2	nonREM 3 und 4	REM
Atemantrieb	⇕	↓	⇕
Chemosensibilität	↓	↓	⇕
Atemfrequenz und Atemzeitvolumen	⇕	↓	⇕
Skelettmuskeltonus	↓	↓↓	↓↓↓
sys. art. RR	⇕	↓	⇕

4.1.2 Folgen von schlafbezogenen Atemstörungen

Organische Schäden treten bei länger bestehenden obstruktiven Apnoen an unterschiedlichsten Orten auf. Die auf die Apnoen folgenden Desaturationen wirken sich gravierend auf die Hämodynamik des Herz-Kreislaufsystems aus. Sauerstoffentsättigungen im Blut unter 90% führen zu einer Gefäßkonstriktion im Lungenkreislauf, was dort den Widerstand erhöht und somit zu einer Rechtsherzbelastung führt und nachfolgend die Entwicklung eines Cor pulmonale begünstigt (57; 133). Auch der kausale Zusammenhang von Schlafapnoen und arterieller Hypertonie wurde beschrieben (75). Eine chronisch erniedrigte Sauerstoffsättigung mit einer Minderversorgung der Organe regt in der Niere und Leber die Erythropoetinproduktion an, was wiederum die Erythrozytenbildung im

Knochenmark stimuliert, Folge kann eine Polyzytämie sein (5). Es können Herzrhythmusstörungen, sowohl tachy- als auch bradykarder Natur auftreten (65; 142). In anderen Studien wurde von einem erhöhten Risiko zerebrovaskulärer Erkrankungen bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe berichtet (66; 91). Des Weiteren führen die durch die Apnoen hervorgerufenen Weckreaktionen, Arousals, zu einer Zerstörung der normalen Schlafarchitektur, der erholsame Charakter des Schlafes geht durch die Fragmentierung und den Verlust von Tiefschlafphasen verloren. Folgen davon sind morgendlicher Kopfschmerz, Tagesmüdigkeit, Konzentrationsschwäche und eine deutliche Leistungsminderung, dazu kommen Wachstums-, Verhaltens-, Potenz- und Lernstörungen (48). Bei Kindern kann sich das Schlafdefizit in Form von Hyperaktivität und Aggressivität äußern (137).

Die Folgen zentraler Apnoen sind ähnlich, jedoch oft nicht so ausgeprägt. So ließ sich feststellen, dass die hämodynamischen Veränderungen geringer ausfallen, aber auch sie führen zu Hypoxie, Hyperkapnie und Azidose, die bei fehlender Kompensation Zyanose, Polyglobulie und rechtsmyokardialer Insuffizienz verursachen (27; 56; 120), wobei dies allein nicht entsprechende Veränderungen des Blutdruckes im großen und kleinen Kreislauf erklärt. Es wird daher von einer multifaktoriellen Genese ausgegangen (80; 117; 126). Als häufiges Symptom bei Patienten mit rein zentraler Atemstörung werden Schlaflosigkeit und Depressionen genannt (135). Auch wird immer wieder ein Zusammenhang zwischen zentralen Apnoen und dem plötzlichen Kindstod diskutiert (6; 47; 107). Es liegen jedoch nach wie vor keine genauen Daten vor, wie viele zentrale Apnoen/h für klinische Symptome verantwortlich sind, auch wenn C. Guilleminault einen Wert von über 5/h vorschlägt (51). So werden die Auswirkungen zentraler Apnoen auf den Organismus weitgehend im Analogschluss zu den obstruktiven Apnoen gezogen, oft liegt eine Kombination von zentralen und obstruktiven Apnoen vor.

4.1.3 Beziehung zu anderen neurologischen Befunden und Lebensalter

4.1.3.1 Chiari- Symptomatik

Die Zahl auftretender Chiari-assoziiertes Symptome ist groß, wobei ein Zusammenhang zwischen ihrem Auftreten und der Schwere schlafbezogener Atemstörungen nicht sofort ersichtlich ist.

Folgende klinische und neurologische Zeichen deuten laut Literatur auf schlafbezogene Atemstörungen hin: Stridor und Phonationsstörungen durch Stimmbandlähmungen, Dysphagie durch Affektion kaudaler Hirnnerven, fremdanamnestische Atemstillstände und ein hohes Lähmungsniveau (133). Patient 4 zeigte dieses Symptom-Quartett, dessen SBAS kaum therapeutisch beeinflusst werden konnte (siehe Therapieverlauf Kap. 3.5).

Einzelnen betrachtet hatten die Kinder mit Stridor einen RDI von 25/h und eine durchschnittlich niedrigste SaO₂ von 86%, diejenigen mit Dysphagie einen RDI von 18/h und eine durchschnittlich niedrigste SaO₂ von 84% und Kinder mit einem thorakalen Lähmungsniveau einen RDI von 14/h und eine durchschnittlich niedrigste SaO₂ von 86%. Fremdanamnestisch ermittelte Atemstillstände traten bei 16% der Kinder auf. Alle hatten damit einen sicher pathologischen RDI und eine pathologische Sauerstoffsättigung und waren damit Patienten mit SBAS (5).

Fasst man die Kinder zusammen, die keine Chiari-Symptomatik mit Phonationsstörung, Stridor oder einer Dysphagie und kein thorakales Lähmungsniveau aufwiesen, so unterscheiden sie sich bei einem RDI von 14/h und einer durchschnittlich niedrigsten SaO₂ von 86% kaum. Auch unter Einbeziehung anderer Chiari-assoziiertes Symptome ließ sich in unserem Patientengut kein positiv prädiktiver Wert für das Vorliegen von SBAS aufgrund klinischer und anamnestischer Daten finden.

Die Vielzahl der klinischen Manifestationen, die unterschiedliche Ausprägung und die sich entwickelnde Dynamik lassen das klinische Bild sehr bunt erscheinen, wobei nur 20-40 % der Patienten Chiari-assoziierte Symptome entwickeln (76; 90).

Beim Säugling kann sich eine Bulbärsymptomatik auf Grund einer Kompression des Hirnstammes entwickeln oder es kommt bei Traktion der unteren Hirnnerven

zu einer beidseitigen Stimmbandlähmung mit einem lebensbedrohlichen inspiratorischen Stridor und zentralen und obstruktiven Apnoen, Zyanoseanfällen, Dysphagie und Aspiration (16; 54; 55; 63; 120). Dies trägt bei Verlust effektiven Hustens und expiratorischer Hilfsmuskulatur zum pulmonalen Defizit bei (86; 96).

Im Kleinkindalter kann es bei einem schwer therapierbaren Hydrozephalus oder einer sich entwickelnden Syringobulbie, ebenfalls zu Hirnnervenläsionen kommen (58; 121). Bei einer Affektion des N. vagus mit Stimmbandlähmung kommt es zu der so genannten „Chiari-Stimme“, die durch ihren leisen und heiseren Charakter imponiert und bei 23% (7/31) der Patienten nachzuweisen war, sowie zu einem in- oder expiratorischen Stridor, der zu einer kompletten Obstruktion der oberen Atemwege führen kann (obstruktive Apnoen) (141). 16% (5/31) der Kinder unseres Patientenguts zeigten einen Stridor. Des Weiteren ist die viszerale Sensibilität der Atmungsorgane durch die Schädigung von N. vagus und des N. glossopharyngeus beeinträchtigt. Auch höher gelegene Hirnnerven wie der N. facialis (Gesichtslähmung) oder N. abducens (Strabismus) können betroffen sein (55), was bei 6% (2/31) bzw. 52% (16/31) unserer Patienten der Fall war.

Im weiteren Verlauf treten Kleinhirnzeichen als ein- oder beidseitige Ataxien und Nystagmus auf, letzterer wurde bei 19% (6/31) beobachtet. Schmerzen treten hauptsächlich im Nacken- und Hinterkopfbereich mit opisthotoner Haltung auf, die auch 16% (5/31) unserer Patienten zeigten. In Abhängigkeit des Lähmungsniveaus durch die Myelomeningozele zeigen sich Paresen an den Extremitäten, außerdem kann sich wie bei 52% (16/31) unserer Patienten während des Heranwachsens eine Skoliose entwickeln, da die Wirbelsäule durch fehlende Innervation der Rücken-, Interkostal- und Bauchmuskulatur nicht mehr gleichmäßig stabilisiert wird.

Sensibilitätsstörungen treten meist im Bereich der Arme auf, Muskelatrophien zeigen sich eventuell an den kleinen Handmuskeln, Unterarmen und Schultern. Sie werden verursacht durch eine Stauung abführender Venen im Bereich des Foramen magnum bzw. unmittelbar darunter (60) und wurden bei 16% (5/31) unserer Patienten beobachtet.

Es ließ sich aber auch feststellen, dass Kinder mit Myelomeningozele, auch ohne klinischen Hinweis auf eine Atemstörung, eine eingeschränkte Funktion der

Atmung während der Nacht haben können (131). Damit ist der vielfach hohe RDI auch bei den 16% (5/31) klinisch nicht auffälligen Patienten begründet.

4.1.3.2 Tagessymptomatik

Nur 6% (2/31) unserer Patienten mit Chiari-II-Malformation zeigten eine vermehrte Tagessymptomatik, die mit Müdigkeit, Konzentrationsschwäche, Leistungsabfall und emotionaler Gereiztheit einherging. Diese Kinder hatten in einem Fall eine rein zentrale und im anderen eine zentral führende Atemstörung mit obstruktiven Anteilen. Bei 26% (8/31) der Kinder wurde eine Tagessymptomatik explizit verneint. Hier hatten 4/8 Kindern eine rein zentrale, zwei eine zentral führende und zwei eine obstruktiv führende Atemstörung. Bei den restlichen 21 Patienten war es meist auf Grund des sehr jungen Alters nicht möglich, eine Tagessymptomatik festzustellen.

Patienten mit rein zentraler Atemstörung klagen selten über Tagesmüdigkeit, da ihr Schlaf durch die selteneren Arousals weniger fragmentiert wird (52; 106). Durch ihren Charakter als „stille“ Apnoen werden die zentralen Apnoen oft erst spät oder gar nicht diagnostiziert (62). Mit einem vermehrten Anteil obstruktiver Apnoen und/oder Hypopnoen nimmt auch die Tagesmüdigkeit zu (135).

4.1.3.3 Höhe des Lähmungsniveaus als Hinweis auf schlafbezogene Atemstörungen

K. A. Waters und Mitarbeiter (133) zeigten in ihrer großen Querschnittsstudie einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Lähmungsniveaus und des Auftretens von SBAS. Hierbei korrelierten die sensible und motorische Schädigungshöhe besser als die anatomische Höhe der MMC mit dem RDI. Es zeigte sich, dass Patienten, die ein Lähmungsniveau oberhalb von L3 hatten, neunmal häufiger einen sicher pathologischen RDI $> 5/h$ hatten als Patienten mit einem tieferen Lähmungsniveau.

Ein Erklärungsansatz hierfür ist, dass höher gelegene neuronale Schädigungen früher in der Embryogenese auftreten und dadurch zu schwereren Schäden, auch im Hirnstammbereich, vor allem in zentralen Atmungsregulationszentren, wie der Area S, führen (125). Es gilt auch als gesichert, dass ein höheres Lähmungsniveau

durch pulmonale Funktionsstörungen zu SBAS führt. Des Weiteren führt eine ausgeprägte Skoliose, die häufiger bei thorakalem Lähmungsniveau auftritt, zu einem restriktiven pulmonalen Defizit und einem beeinträchtigten Gasaustausch. Ein geringeres Lungenvolumen und ein erniedrigter arterieller Sauerstoffpartialdruck führen zu den beobachteten abnorm schnellen und tiefen Sauerstoffentsättigungen bei verhältnismäßig kurzen Apnoen (26).

Dies konnte in unserer Studie nicht bestätigt werden. Es lässt sich zwar als Tendenz erkennen, dass die Patienten, die einen abnormen RDI von 1-5/h hatten, alle ein Lähmungsniveau unterhalb L2 hatten. Die sicher pathologischen RDI wurden unabhängig vom Lähmungsniveau erreicht. Erklärbar ist dies durch den hohen Prozentsatz symptomatischer Kinder, die in das Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg überwiesen wurden. So ist der Anteil der Kinder mit hohem Lähmungsniveau in unserer Studie überdurchschnittlich hoch. Kinder, die ein tiefes Lähmungsniveau aufwiesen, hatten oft einen sicher pathologischen RDI, was bei ihrer ausgeprägten Symptomatik nicht verwunderlich war.

4.1.3.4 Korrelation zwischen Alter und Auftreten erster Symptome

Bei Patienten mit Chiari-II-Malformation gibt es einen Zusammenhang zwischen dem Alter und dem Auftreten erster Symptome. Meist sind Neugeborene asymptomatisch, erst mehr als vier Wochen nach der Geburt entwickelt sich eine Hirnstammsymptomatik, wahrscheinlich durch den dynamischen Prozess der fortschreitenden Hirnstammkompression bedingt (120). Diese zeigt sich in Form von Stridor, zentralen und obstruktiven Apnoen, Dysphagie mit der Gefahr von Aspirationspneumonien und körperlicher Entwicklungsverzögerung (27; 56). Ältere Kinder und junge Erwachsene zeigen dann zusätzlich dazu Schmerzen im Nacken und Hinterkopfbereich sowie spinale, zerebelläre und ophtalmologische Symptome wie eine zunehmende Skoliose, Muskelatrophien, Nystagmus und Strabismus (58). Auch in unserem Patientengut ließ sich eine solche Einteilung durchführen, wobei die Unterschiede in den einzelnen Gruppen statistisch nachgewiesen werden konnten. Es ist aber auch zu bemerken, dass sich die Symptomgruppen und die einzelnen Altersgruppen nicht immer ganz klar trennen lassen und es durch die

verschiedenen Ausprägungen der Chiari-II-Malformationen insgesamt zu einem sehr bunten Symptombild kommt. Es kann somit nur eine Tendenz sichtbar werden.

4.2 Therapiemöglichkeiten von SBAS bei Chiari-II-Malformation

4.2.1 Operative Therapiemöglichkeiten

Die Beseitigung der Ursachen steht bei der Therapie von SBAS an erster Stelle. Sind etwa ein erhöhter Hirndruck infolge eines Hydrozephalus Grund für die Atemstörung, muss die Anlage eines ventrikulo-peritonealen oder –atrialen Shunts erfolgen.

Bei vier Kindern aus dem Patientengut wurde eine Dekompressions-Operation am kranio-zervikalen Übergang durchgeführt. Bei drei dieser Kinder wurde jedoch entweder prä- oder postoperativ keine Polysomnographie durchgeführt, so dass der Therapieerfolg in Bezug auf die SBAS nicht kontrolliert werden konnte. Von diesen drei Kindern wurde ein Kind im Säuglingsalter dekomprimiert. Hier fiel in der postoperativ durchgeführten PSG ein RDI von 10/h und klinisch eine noch immer bestehende ausgeprägte Chiari-Symptomatik auf. Zwei Patienten wurden im Kleinkind- bzw. Jugendalter dekomprimiert. Hier fielen bei postoperativ durchgeführten Polysomnographien ein noch immer pathologischer RDI und niedrige Sauerstoffwerte im Blut auf, die klinischen Untersuchungen erbrachten jedoch eine Besserung der Hirnstammsymptomatik. Bei der vierten Patientin lagen präoperativ lediglich ein nuchaler Schmerz und eine Muskelatrophie der kleinen Handmuskulatur vor, der RDI lag bei 7/h. Dieser verbesserte sich nur geringfügig auf 6/h, postoperativ blieb die Sauerstoffsättigung unverändert auf niedrigem Niveau. Die Schmerzsymptomatik war rückläufig.

Die Chancen, mit einer Dekompressions-Operation die Hirnstammsymptomatik und damit auch die SBAS zu therapieren, werden kontrovers diskutiert. Nach entsprechender Indikationsstellung wird vor allem im Kindes- und Jugendalter von vielen Autoren zur raschen Operation geraten, denn wenn die Symptome bereits ausgeprägt sind und/oder der Eingriff zu lange hinausgezögert wird, ist eine

Rückbildung meist nicht mehr zu erwarten (11; 56; 59; 90). Als Operationsindikationen gelten Dysphagie mit gastroösophagealem Reflux, Aspirationspneumonien, Stridor als Folge einer beidseitigen Rekurrensparese, zentrale Apnoen, Paresen der oberen Extremitäten und Opisthotonus, folglich Symptome, die mit einer Hirnstammkompression vereinbar sind (95; 127). Morphologisch gilt die Einengung der Liquorräume am kranio-spinalen Übergang im MRT als OP-Indikation. Auch im Säuglingsalter fordern manche eine konsequente Frühoperation (127), auch wenn dann Patienten operiert werden, die sich spontan erholt hätten (77) und der Operationserfolg durch die vorgeburtlichen ischämischen und/oder hypoxischen Hirnstammschädigungen fraglich ist (11). Bei klinisch und apparativ objektiv gesicherter neurologischer Verschlechterung sollte die OP-Indikation gestellt werden.

Die Dekompressionsoperation dient der Vermeidung lebensbedrohlicher Komplikationen durch lokale Kompressionsvorgänge, hat aber keinen Einfluss auf die Fehlbildungskomponente und verbessert kaum eine bestehende schlafbezogene Atemstörung (32; 95; 128), wie sich auch in unserem Patientengut zeigte, in dem alle dekomprimierten Kinder auffällige Polysomnographien hatten.

Für obstruktive Apnoen im Kindesalter ist oft eine Hypertrophie des lymphatischen Gewebes des Waldeyer'schen Rachenrings der Grund. Diesbezüglich sind Kinder mit Obstruktionen zu untersuchen. Es hat sich aber gezeigt, dass bei Kindern mit Chiari-II-Malformation eine durchgeführte Adenotonsillektomie oft nicht ausreichte und zusätzliche konservative Therapieoptionen nötig waren, obwohl zusätzliche Faktoren fehlten, welche die Obstruktionen hätten erklären können (62). Hierüber sind die Patienten aufzuklären. Eine unserer Patientinnen wurde einer Adenotonsillektomie unterzogen. Präoperativ zeigten sich kaum Obstruktionen, der RDI lag bei 10/h. Dieser verbesserte sich auf 5/h postoperativ. Allerdings nahm die Zahl obstruktiver Hypopnoen bei der Kontrollmessung zu, weshalb die Ursache der Obstruktionen bei der Chiari-II-Malformation zu suchen ist. Die pulsoxymetrischen Werte verbesserten sich nur geringfügig. Bei einem anderen Patienten wurde eine Adenotomie durchgeführt. Auch hier konnten die obstruktiven Apnoen nicht entscheidend verringert werden.

4.2.2 Konservative Therapiemöglichkeiten

Konservative Therapiemaßnahmen richten sich nach einem Stufenplan, der Form, Ausprägung und Gefährdungspotential der Atemstörung berücksichtigt. So werden leichte SBAS, die nicht oder nur begrenzt zu Veränderungen der Sauerstoffsättigung führen, durch Verlaufspolysomnographien in einem Abstand von 6-8 Monaten kontrolliert. Zeigt sich darin eine Verschlechterung und/oder tritt eine Verschlechterung der klinischen Symptomatik ein, wird ein Heimmonitoring mittels Pulsoxymetrie angeraten, denn wie bereits erwähnt, korrelieren Sättigungswerte im Blut und RDI als Maß der Schwere einer Atemstörung sehr gut miteinander.

4.2.2.1 Zentrale Apnoen/Hypopnoen

Zentrale Apnoen wurden bei unseren Patienten medikamentös mit Methylxanthinen (Theophyllin, Koffein) therapiert. Sie wirken vielfältig, u. a. bronchodilatatorisch und durch das Absenken der Reizschwelle zentraler Chemorezeptoren zentral atemstimulierend, wobei bei Patienten mit CIIM durch die Beeinträchtigung dieser Rezeptoren mit einer Abschwächung der Wirkung gerechnet werden muss. Jedoch verursachen Methylxanthine andererseits Einschlafstörungen, haben einen negativen Einfluss auf die Schlafqualität durch ausgeprägtere Schlafragmentierung und Deltadeprivation und eine anfallsfördernde Wirkung, besonders bei entsprechender Disposition (62; 98). Sieben unserer Patienten wurden mit Methylxanthinen behandelt. Bei allen konnte zwar der RDI gesenkt werden, die Sauerstoffsättigung verbesserte sich dadurch pulsoxymetrisch jedoch kaum, so dass in sechs Fällen zusätzlich Sauerstoff über eine Nasensonde appliziert werden musste. Damit erreichten vier Patienten trotz weiterhin pathologisch erhöhtem RDI eine ausreichende Sauerstoff - Grundsättigung, bei drei Patienten kam es zu einer Normalisierung der Werte.

Eine weitere Therapieoption bei einer zentralen Atemstörung ist eine apparative Atemhilfe. Hier stehen cPAP-(continuous Positive Airway Pressure) und biPAP-(bi-level Positive Airway Pressure) Geräte zur Verfügung. Der Vorteil der biPAP-Geräte besteht darin, dass der inspiratorische und expiratorische Druck getrennt

einstellbar ist und damit das für die Therapie nicht erforderliche expiratorische Druckniveau auf ein Minimum absenkbar wird, wodurch eine bessere Compliance erreicht wird. Eine O₂-Gabe über eine Nasensonde führte bei drei unserer Patienten zu einer deutlichen Besserung der Sauerstoffsättigung im Blut, ohne aber Einfluss auf die Atemstörung zu nehmen. Dabei wurden die CO₂-Werte im Schlaflabor mittels transkutaner CO₂-Messung und Blutgasanalysen überwacht, um eine Hyperkapnie frühzeitig zu erkennen und den Hypoxie-vermittelten Atemantrieb nicht zu gefährden (21; 72).

4.2.2.2 Obstruktive Apnoen/Hypopnoen

Apparativ kann Patienten mit obstruktiven Apnoen mit cPAP- oder biPAP-Geräten am wirkungsvollsten geholfen werden. Auch von einer Sauerstoff-Gabe über die Atemmaske profitiert der Patient (4; 14). In unserer Studie erhielten zwei Patientinnen mit vor allem obstruktiven Apnoen eine Therapie mit einer Atemmaske. Bei einer Patientin waren nach Dekompression der hinteren Schädelgrube und Theophyllin-Therapie fast nur noch obstruktive respiratorische Ereignisse aufgefallen. Durch die eingeleitete cPAP-Therapie konnten, unter Fortsetzung der Theophyllin-Therapie, die Obstruktionen beseitigt, der RDI auf 3/h gesenkt und normale Sättigungswerte erreicht werden. Diese Form der Therapie wurde von der Patientin jedoch nicht toleriert, woraufhin in der Kontrollnacht ohne cPAP die obstruktiven und zentralen Apnoen und Hypopnoen wieder zunahmen. Bei der zweiten Patientin konnte durch eine biPAP-Therapie zwar der RDI um fast die Hälfte reduziert werden, es blieben aber dennoch Obstruktionen fortbestehen und auch die Sauerstoffsättigung konnte nicht entschieden erhöht werden. Eine in der Folgenacht durchgeführte cPAP-Therapie wurde nicht toleriert und abgebrochen.

In beiden Fällen wird deutlich, wie wichtig es ist, die Akzeptanz einer maschinellen Atemhilfe durch entsprechende Auswahl und einer gewissen Gewöhnungsphase zu erhöhen, denn diese Therapieform, evtl. kombiniert mit Sauerstoff, zeigt die besten Ergebnisse bei der Behandlung sowohl obstruktiver als auch zentraler SBAS (81). Oft wird diese Form erst toleriert, wenn der Leidensdruck durch die

starke Tagesmüdigkeit so hoch ist, dass der Wert eines erholsamen Nachtschlafes erkannt wird.

18 Kinder wurden ohne Therapie entlassen und zu regelmäßigen Kontroll-Polysomnographien einbestellt. Bei sechs Kindern lagen bei Abschluss der Studie Verlaufs-Polysomnographien vor. Dabei zeigten drei im Laufe der Zeit einen Rückgang der SBAS, bei zwei Kindern blieb der Befund unverändert und bei einem Kind zeigte sich eine geringfügige Verschlechterung, die aber nicht therapiebedürftig war. Diese Beobachtungen bestätigen, dass es bei weniger stark ausgeprägter Symptomatik häufig zu Spontanverbesserungen kommt (77).

Zusammenfassend ist festzustellen, dass es eine Vielzahl von Therapiemöglichkeiten gibt, die individuell auf den betroffenen Patienten abgestimmt werden müssen, um die oft schwer therapierbaren SBAS zu behandeln. So werden die lebensbedrohlichen Komplikationen der Chiari-II-Malformation operativ, SBAS medikamentös und/oder maschinell mittels Atemhilfe, bei Bedarf mit O₂, behandelt, wobei der Therapieerfolg oft eingeschränkt ist und das Finden der richtigen Therapieoption oft Zeit braucht. Die Verlaufsbeispiele in Kapitel 3.5 zeigen dies deutlich. Dabei ist ein flexibles Behandlungskonzept anzustreben, um auch auf unvorhersehbare Entwicklungen reagieren zu können. Regelmäßige Polysomnographien sollten fester Bestandteil zur Therapiekontrolle sein.

Abb. 25: Kind mit apparativer Atemhilfe



4.3 Methodenkritik

Die von der Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) erarbeiteten Richtlinien, die zu erfüllen sind, um ein Schlaflabor zertifizieren zu lassen, wurden im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik Würzburg nicht in vollem Umfang erfüllt. Diese Richtlinien sind im Kapitel Patienten und Methoden näher erläutert.

So waren der Schlafraum und der Untersuchungsraum nicht räumlich voneinander getrennt, so dass vom Rechner ausgehende Geräusche oder das Blinken der Kontrolllampchen gegebenenfalls die normale Nachtruhe stören konnten, was aber angesichts der ohnehin ungewohnten Umgebung in der Untersuchungsnacht vernachlässigt werden kann.

Das Vorbereiten und Anbringen der Elektroden und Kabel bei den Patienten führten die eingelernten, diensthabenden Schwestern und Pfleger der Station und der Autor durch. Die Auswertung der Kurven war wegen Bewegungsunruhe, Veränderungen der Messinstrumente in der Nacht und der mangelnden Kooperationsbereitschaft vor allem sehr junger Patienten beeinträchtigt.

Die von der DGSM geforderte permanente nächtliche Video-Überwachung durch eine speziell ausgebildete MTA von einem Kontrollraum aus, konnte aus baulichen und personellen Gründen nicht bewerkstelligt werden. Die Kinder waren an den Alarmmonitor der Pulsoxymetrie angeschlossen, außerdem war bei den nächtlichen Routine-Kontrollgängen der Nachtschwester eine Überprüfung der Patienten möglich. Abgefallene Elektroden konnten dazu führen, dass Abschnitte der Polysomnographie unbrauchbar wurden. Das konnte in Ausnahmefällen bedeuten, dass die gesamte nächtliche Untersuchung nicht auswertbar war, was eine Wiederholung der Polysomnographie notwendig machen konnte. Dies war bei drei Schlaflaboruntersuchungen (< 3% der Polysomnographien) der Fall.

Da sich die Studiendauer über einen Zeitraum von fünf Jahren, von März 1998 bis Februar 2003 erstreckte, waren in dieser Zeit mehrere auswertende Ärzte für das Schlaflabor zuständig. Obwohl es mehrere Studien und Normwerttabellen für verschiedene Altersgruppen gibt und die Auswertung der Polysomnographien nach Richtlinien der DGSM weitgehend standardisiert wurde, ließen sich gewisse

Unregelmäßigkeiten bei der Auswertung der Ergebnisse und Bewertung der Befunde nicht vermeiden.

Anamnestische Daten ließen sich aufgrund altersbedingter mangelnder Kooperation bei Säuglingen und Kleinkindern nur fremdanamnestisch durch die Eltern erheben, was eine genaue Beobachtung des Kindes voraussetzte. Eine vermehrte Tagesmüdigkeit, bedingt durch mangelnde Schlafqualität aufgrund einer schlafbezogener Atemstörung, lässt sich in diesem Alter kaum belegen.

Bei den Patienten handelt es sich um Kinder überregionaler Herkunft, die auch aufgrund der therapeutischen Möglichkeiten auf dem Gebiet der Neurochirurgie in das Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik nach Würzburg kamen. Daraus ergeben sich zwei Fehlerquellen. Zum einen wurden aus anderen Kliniken nur Kinder ins Schlaflabor überwiesen, wenn durch die Symptomatik bereits ein Verdacht auf SBAS vorlag. Dadurch enthält diese Studie insgesamt einen höheren Anteil pathologischer Polysomnographien und repräsentiert nicht die Normalverteilung unter Kindern mit Chiari-II-Malformation. Außerdem waren die Chiari-assoziierten Symptome in den mitgebrachten Unterlagen und Krankenblättern unterschiedlich konsequent dokumentiert, so dass fehlende Daten nachträglich nach Anfrage in den jeweiligen Krankenhäusern ermittelt werden mussten.

4.4 Praktische Konsequenzen

Die Polysomnographie ist zum jetzigen Zeitpunkt zur Feststellung, Einteilung in Art und Schweregrade und zur Therapiekontrolle von schlafbezogenen Atemstörungen der Goldstandard. Insbesondere bei vorliegenden Risikofaktoren wie einem hohen Lähmungsniveau, Stridor, Dysphagie oder beobachteten Apnoen oder bei bereits vorliegenden kardiovaskulären Folgeerkrankungen oder vermehrter Tagessymptomatik sollte eine Untersuchung im Schlaflabor erfolgen. Die pathoanatomischen Veränderungen, die zu zentralen oder obstruktiven Atemstörungen führen, stellen per se ein erhöhtes Risiko für die Patienten dar, was sich zusätzlich durch hypertrophe Rachen- oder Gaumenmandeln, Adipositas oder eine sich entwickelnde Shuntinsuffizienz verstärken kann. Weiteres Gefahrenpotential bergen z. B. diagnostische oder therapeutische Sedierung und auch postoperativ muss mit prolongierten Apnoen gerechnet werden. So war Patient 18 am zweiten postoperativen Tag nach Pouchanlage mit Apnoen im Wachzustand zur Intubation auf die Intensivstation gebracht worden. Dies zeigt, wie wichtig eine Überwachung der Atmung, die üblicherweise mittels Pulsoxymetrie erfolgt, gegebenenfalls unter intensivmedizinischer Einsatzbereitschaft ist. Es hat sich aber auch gezeigt, dass klinisch unauffällige Patienten nächtliche Apnoen und Hypopnoen haben können und damit dem potentiellen Risiko, Folgeerkrankungen zu bekommen, ausgesetzt sind. Die Pulsoxymetrie eignet sich hier sehr gut als Screening-Methode, hat aber den Nachteil, weder leichte Formen noch die Art von SBAS aufzudecken. Somit ist bei jedem Kind mit MMC und Chiari-II-Malformation eine Polysomnographie zu empfehlen (61). Auch bei initial unauffälligen Polysomnographien sollten bei Patienten mit Myelomeningozele und Chiari-II-Malformation regelmäßige Kontrolluntersuchungen durchgeführt werden (44; 61; 133;). Dabei wäre es sinnvoll, diese Patientendaten prospektiv zu sammeln, um weitere Erkenntnisse über Auswirkungen, vor allem von zentralen Apnoen, sowie über Verläufe und Therapieoptionen zu gewinnen.

5 Zusammenfassung

Im Schlaflabor der Universitäts-Kinderklinik in Würzburg wurden von März 1998 bis Februar 2003 31 Kinder mit Myelomeningozele und einer im MRT nachgewiesenen Chiari-II-Malformation untersucht. Dabei wurden insgesamt 114 Polysomnographien durchgeführt, deren Ergebnisse als Erstbefund bzw. Therapiekontrolle retrospektiv ausgewertet wurden.

Ziel der Studie war es, Häufigkeit, Art und Schwere, gemessen am Respiratory Distress Index (RDI) von schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) bei Kindern und Jugendlichen mit MMC und Chiari-II-Malformation zu bestimmen. Hier zeigte sich, dass diese Patienten sehr häufig vor allem REM-Schlaf-assoziierte zentrale (81%), aber auch weit überdurchschnittlich oft obstruktive Atemstörungen hatten (19%), die bei 7 (23%) Patienten mit einem RDI zwischen 1/h und 5/h als abnorm und bei 24 (77%) mit einem RDI > 5/h als sicher pathologisch zu klassifizieren waren.

Des Weiteren sollte ein prädiktiver Wert für die Vorhersagbarkeit von SBAS durch die Korrelation von polysomnographischen, klinischen und diagnostischen Parametern zu SBAS gefunden werden. Es konnte gezeigt werden, dass das Ausmaß der pulsoxymetrisch gemessenen Sauerstoff-Entsättigungen mit der Schwere der SBAS korrelierte und damit pulsoxymetrische Untersuchungen als Suchtest für SBAS angewendet werden können. Das Vorkommen Chiari-assoziiierter Symptome wie Stridor, Dysphagie und Apnoen sowie ein hohes Lähmungsniveau deuten zwar auf SBAS hin, da aber auch Kinder ohne diese Symptome hoch pathologische RDI-Werte erreichten, lassen sich so schlafbezogene Atemstörungen klinisch nicht vorhersagen.

Es werden verschiedene Therapieformen zur Behandlung von SBAS vorgestellt und ihre Ergebnisse verglichen. So verbesserten die durchgeführten Dekompressions-Operationen zwar die Hirnstammsymptomatik, auf die SBAS hatten sie aber keinen Einfluss. Es konnte bestätigt werden, dass hypertrophe Rachen- und/oder Gaumenmandeln meist nicht der Grund für die obstruktive Symptomatik sind und eine obstruktive Atemstörung bei MMC-Patienten mit Chiari-II-Malformation am besten mit cPAP oder biPAP, gegebenenfalls zusätzlich mit O₂

via Nasensonde behandelt wird. Zentrale Apnoen sprechen gut auf Methylxanthine an, ohne jedoch die Oxygenierung des Blutes zu beeinflussen, eine nasale O₂-Insufflation hingegen erhöht die Sauerstoffsättigung im Blut, hat aber keinen Einfluss auf den RDI. Auch muss auf eine CO₂-Retention und den Ausfall des Hypoxie-gesteuerten Atemantriebs geachtet werden. Am besten wirksam war eine Kombinationstherapie aus Methylxanthinen und O₂ oder ebenfalls eine Atemhilfe mittels cPAP oder biPAP.

Zusammengefasst konnten wir bestätigen, dass es sich bei Patienten mit MMC und Chiari-II-Malformation um eine sehr anfällige Gruppe für schlafbezogene Atemstörungen handelt und 35% der Patienten eine rein zentrale Atemstörung hatten, die als „stille“ Atemstörung weder durch Schnarchgeräusche noch durch vermehrte Tagesmüdigkeit auffällig wird. Sowohl die zentralen als auch die obstruktiven Apnoen können das betroffene Kind gefährden und zu gravierenden Folgeschäden führen

Es ließen sich weder in der Literatur noch in unserem Patientengut aus symptomatischen oder diagnostischen Daten sichere prädiktive Faktoren für das Vorliegen oder gar die Schwere von SBAS finden. Alle Daten unterstreichen den diagnostischen Stellenwert der Polysomnographie, um die Art, die Schwere und damit das Gefährdungspotential der Patienten abzuschätzen, einen geeigneten Therapieplan zu erstellen und den Therapieerfolg zu dokumentieren. Somit ist die Polysomnographie bei jedem Kind mit MMC und Chiari-II-Malformation zu empfehlen.

6 Abkürzungen und Definitionen

- ALTE/ALE:** **A**pparently **L**ife **T**hreatening **E**vent, "akut lebensbedrohliches Ereignis". Ein vom Beobachter als sehr bedrohlich empfundenen respiratorisches Ereignis beim Säugling, ohne erkennbare Ursache, das durch Atemstillstand und Zyanose imponiert und nur durch eine massive Stimulation oder oral-orale bzw. oral-nasale Atemspende durchbrochen werden kann.
- Apnoe:** Sistieren des Atemstroms, Atemstillstand
- Apnoe, gemischt:** Sistieren des Atemstroms durch Mund und Nase bei zunächst fehlender (zentrale Komponente), später einsetzender Atemanstrengung (obstruktive Komponente),
- Apnoe, obstruktiv:** Sistieren des Atemstroms durch Mund und Nase bei bestehender/verstärkter Atemanstrengung (Effort), jede obstruktive Apnoe, unabhängig der Länge ist pathologisch, ebenso wie ein Index von $\geq 1/h$
- Apnoe, zentral:** Sistieren des Atemstromes durch Mund und Nase bei ausbleibender Atemanstrengung, jede zentrale Apnoe über 20 Sekunden (bei Säuglingen und Kleinkindern 10 Sekunden) wird gewertet, sowie kürzere zentrale Apnoen, die zu Entsättigungen führen. Ein Index von $> 5/h$ ist pathologisch.
- Arousal:** „Weckreaktion“, mit Frequenzbeschleunigung im EEG einhergehende Erhöhung des Vigilanzniveaus im Schlaf durch äußere Einflüsse oder als Reaktion des Körpers auf Hypoxie/Hyperkapnie
- BERA:** **B**rainstem **E**lectric **R**esponse **A**udiometrie

biPAP:	b ileveled P ositiv A irway P ressure, apparative Atemhilfe, bei der der in- und expiratorische Beatmungsdruck unterschiedlich eingestellt werden kann und dadurch die Atemwege offen gehalten werden
CAI:	C entraler A pnoe I ndex, Anzahl zentraler Apnoen/h Schlaf
Chiari-Stimme:	Artikulationsstörung mit leiser, heiserer Stimme
cPAP:	c ontinuous P ositive A irway P ressure, apparative Atemhilfe, bei der die Atemwege durch einen kontinuierlichen Beatmungsdruck offen gehalten werden, „pneumatische Schienung“
CIIM:	Chiari-II-Malformation, Chiari-Malformation Typ II, Arnold-Chiari-Syndrom: panzerebrale mesenchymale und ossäre Hemmungsfehlbildung mit Herniation von Kleinhirnanteilen und Medulla oblongata durch das Foramen magnum in den Zervikal-Kanal. Führt zu Hirnstammsymptomatik, Parese kaudaler Hirnnerven, Kleinhirnzeichen. Immer mit MMC und fast immer mit einem Hydrocephalus vergesellschaftet
Desaturation:	Sauerstoffsättigungsabfall im Blut $\geq 4\%$ oder $< 90\%$
EEG:	Elektroenzephalographie, mittels Elektroden abgeleitete Registrierung bioelektrischer Potentialschwankungen des Gehirns und Aufzeichnung als Kurvenbild
EMG:	Elektromyographie, Erfassung und Darstellung von elektronisch verstärkten Aktionspotentialen der Muskeln durch Ableitung von der Haut oder mittels Nadelelektroden vom Muskel selbst
EOG:	Elektrookulographie, elektrische Aufzeichnung der Augenbewegungen durch Erfassung der Spannungsänderungen, die das Auge als Dipol bei Bewegungen verursacht.
Effort:	muskuläre Atemanstrengung, thorakal und/oder abdominell

Epoche:	Polysomnographie-Ausschnitt von 30 Sekunden Dauer
Hypopnoe:	Abnahme des oronasalen Flows um mindestens 50% mit konsekutiver Entsättigung $\geq 4\%$ oder pathologisch erniedrigter Atemfrequenz
Kinking:	bajonettförmiges Abwinkeln der kaudal verlagerten Medulla oblongata im Bereich des kranio-zervikalen Übergangs bei Chiari-II-Malformation
MMC:	Myelomeningozele
nonREM-Schlaf:	Schlafstadien ohne schnelle Augenbewegungen, Schlafstadien 1-4
OAI:	Obstruktiver-Apnoe-Index , Anzahl obstruktiver Apnoen/h Schlaf
OSAS:	Obstruktives Schlaf-Apnoe-Syndrom
P_aCO_2 :	Kohlendioxid-Partialdruck, als mittlerer alveolärer P_aCO_2 40 mmHg
P_aO_2 :	Sauerstoff-Partialdruck, als mittlerer alveolärer P_aO_2 100 mmHg
Periodische Atmung:	drei oder mehr zentrale Atempausen, die länger als 3 Sekunden sind, innerhalb von 20 Sekunden,
PSG:	Polysomnographie , Untersuchung des Schlafes unter Einbeziehung zerebraler, respiratorischer und kardialer Parameter
RAS:	Retikuläres Aktivierendes System , in der Formatio reticularis gelegene Neuronengruppe, die mit dem Atemzentrum in der ventrolateralen Medulla oblongata verbunden ist und die Atmung im Wachzustand steuert
RDI:	Respiratory Distress Index , Summe aller zentralen und/oder obstruktiven Apnoen und/oder Hypopnoen pro Stunde Schlaf, ein RDI von $> 5/h$ wird als pathologisch angesehen

REM-Schlaf:	Rapid Eye Movement , Schlafstadium, das durch schnelle Augenbewegungen, im EEG durch sägezahnförmige schnelle Theta-Wellen und ausgeprägte muskuläre Hypotonie gekennzeichnet ist
SBAS:	Schlafbezogene Atemstörung(en) , Sammelbegriff für alle Arten von nächtlichen Atemstörungen
SIDS:	Sudden Infant Death Syndrome , unerwarteter, plötzlicher Tod (scheinbar) gesunder Säuglinge und Kleinkinder, häufig während des Schlafes, Ätiologie unbekannt
SOREM:	SleepOnsetREM , REM-Schlaf, der innerhalb von 20 Minuten nach dem Einschlafen auftritt, bei Säuglingen bis zu einem Alter von 3 Monaten physiologisch
Slow-wave sleep:	Schlafstadien 3+4, Tiefschlaf
Syringobulbie:	Höhlenbildung der grauen Substanz im Hirnstamm
Syringomyelie:	Höhlenbildung der grauen Substanz im Rückenmark
Tectal beaking:	spitz zulaufende Ausziehung des Tectum
Tethered cord:	Primäre Fehlanlage oder durch Verwachsung entstandene Fixation des Rückenmarkes mit der harten Hirnhaut, was zu kaudalen Traktionsphänomenen und verschiedenen neurologischen Symptomen führen kann.
TST:	Total Sleep Time : Gesamtschlafzeit während der Untersuchungsnacht

7 Literaturverzeichnis

1. **Acebo, C., R. P. Millman, et al.** (1996). "Sleep, breathing, and cephalometrics in older children and young adults. Part I -- Normative values." *Chest* 109(3): 664-72.
2. **Aicardi, J.** (1998). *Spinal dysraphism. Diseases of the nervous system in childhood.* J. Aicardi. London, MacKeith Press. 2: 76-85.
3. **Ali, N. J., D. J. Pitson, et al.** (1993). "Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds." *Arch Dis Child* 68(3): 360-6.
4. **Aljadeff, G., D. Gozal, et al.** (1996). "Effects of overnight supplemental oxygen in obstructive sleep apnea in children." *Am J Respir Crit Care Med* 153(1): 51-5.
5. **AmericanThoracicSociety** (1989). "Indications and standards for cardiopulmonary sleep studies." *Am Rev Respir Dis* 139(2): 559-68.
6. **Ariagno, R. L., C. Guilleminault, et al.** (1983). "'Near-miss' for sudden infant death syndrome infants: a clinical problem." *Pediatrics* 71(5): 726-30.
7. **Arnold, J.** (1894). "Myelocyste, Transposition von Gewebskeimen und Sympodie." *Zieglers Beitr Pathol Anat* 16: 1-28.
8. **Aserinsky, E. and N. Kleitman** (1953). "Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep." *Science* 118(3062): 273-4.
9. **Bajanowski, T., Poets, C.** (2004). "Der plötzliche Säuglingstod." *Dtsch Ärztebl* Heft 47: 2695-2699.

10. **Barnet, A. B., I. P. Weiss, et al.** (1993). "Evoked potentials in infant brainstem syndrome associated with Arnold-Chiari malformation." *Dev Med Child Neurol* 35(1): 42-8.
11. **Bell, W. O., E. B. Charney, et al.** (1987). "Symptomatic Arnold-Chiari malformation: review of experience with 22 cases." *J Neurosurg* 66(6): 812-6.
12. **Bentele, K.** (1985). "Sudden infant death." *Dtsch Med Wochenschr* 110(25): 1013-4.
13. **Berger, H.** (1930). "Über das Elektroenkephalogramm des Menschen." *J Psychol Neurol* 40: 160-179.
14. **Block, A. J.** (1982). "Dangerous sleep: oxygen therapy for nocturnal hypoxemia." *N Engl J Med* 306(3): 166-7.
15. **Block, A. J., P. G. Boysen, et al.** (1979). "Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance." *N Engl J Med* 300(10): 513-7.
16. **Bluestone, C. D., A. N. Delorme, et al.** (1972). "Airway obstruction due to vocal cord paralysis in infants with hydrocephalus and meningomyelocele." *Ann Otol Rhinol Laryngol* 81(6): 778-83.
17. **Botelho, R. V., L. R. Bittencourt, et al.** (2003). "A prospective controlled study of sleep respiratory events in patients with craniovertebral junction malformation." *J Neurosurg* 99(6): 1004-9.
18. **Brandes, A. C.** (2000). *Schlafbezogene Atemstörungen bei Patienten mit Arnold-Chiari-Syndrom*. Regensburg, S. Roderer Verlag.

19. **Brouillette, R. T.** (1992). Assessing cardiopulmonary function during sleep in infants and children. *Respiratory control disorders in infants and children*. R. C. Beckerman, Brouillette, R. T., Hunt, C. E. Baltimore, Williams & Wilkens: 125-141.
20. **Brouillette, R. T., A. Morielli, et al.** (2000). "Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea." *Pediatrics* 105(2): 405-12.
21. **Brouillette, R. T. and K. Waters** (1996). "Oxygen therapy for pediatric obstructive sleep apnea syndrome: how safe? How effective?" *Am J Respir Crit Care Med* 153(1): 1-2.
22. **Brouillette, R. T., Weese- Mayer, D. E., Hunt, C. E.** (1988). "Disorders of breathing during sleep in the pediatric population." *Seminar Respir Med* 9: 594.
23. **Brouillette, R. T., D. E. Weese-Mayer, et al.** (1990). "Breathing control disorders in infants and children." *Hosp Pract (Off Ed)* 25(8): 82-5, 88, 93-6 passim.
24. **Browman, C. P., M. G. Sampson, et al.** (1984). "Obstructive sleep apnea and body weight." *Chest* 85(3): 435-8.
25. **Carskadon, M. A., Rechtschaffen, A.** (1989). Monitoring and staging human sleep. *Principles and practice of sleep medicine*. M. H. Kryger, Roth, T., Dement, W.C. Philadelphia, W. B. Saunders Company: 665-683.
26. **Cartens, C. P., K.** (1991). "Effects of scoliosis surgery on pulmonary function in patients with myelomeningosele." *J Pediatr Orthop* 11: 459-464.

27. **Charney, E. B., L. B. Rorke, et al.** (1987). "Management of Chiari II complications in infants with myelomeningocele." *J Pediatr* 111(3): 364-71.

28. **Chiari, H.** (1891). "Über Veränderungen des Kleinhirns infolge Hydrocephalie des Großhirns." *Dtsch Med Wochenschr* 17: 1172-1175.

29. **Chiari, H.** (1896). "Über Veränderungen des Kleinhirns, des Pons und der Medulla oblongata infolge von congenitaler Hydrocephalie des Grosshirns." *Denkschr Akad Wiss* 63: 71-115.

30. **Cleland, J.** (1883). "Contribution to the study of spina bifida, encephalocele and anencephalus." *J Anat Physiol* 17: 257-291.

31. **Cochrane, D. D., R. Adderley, et al.** (1990). "Apnea in patients with myelomeningocele." *Pediatr Neurosurg* 16(4-5): 232-9.

32. **Collmann, H., Krauß, J., Sörensen, N.** (1998). Operative Behandlung der Chiari-II-Malformation. Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung. v. M. A. Michael T., Strehl A. E. Berlin, de Gruyter: 67-73.

33. **Colrain, I. M., J. Trinder, et al.** (1987). "Ventilation during sleep onset." *J Appl Physiol* 63(5): 2067-74.

34. **Cooper, B. G., D. Veale, et al.** (1991). "Value of nocturnal oxygen saturation as a screening test for sleep apnoea." *Thorax* 46(8): 586-8.

35. **Dement, W. and N. Kleitman** (1957). "Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl* 9(4): 673-90.

- 36. Dement, W. and N. Kleitman** (1957). "The relation of eye movements during sleep to dream activity: an objective method for the study of dreaming." *J Exp Psychol* 53(5): 339-46.
- 37. Douglas, N. J.** (1994). Control of ventilation during sleep. Principles and practice of sleep medicine. R. T. Kryger MH, Dement WC. Philadelphia, WB Saunders: 212-223.
- 38. Douglas, N. J., D. P. White, et al.** (1982). "Hypercapnic ventilatory response in sleeping adults." *Am Rev Respir Dis* 126(5): 758-62.
- 39. Edmonds, L. D. and L. M. James** (1990). "Temporal trends in the prevalence of congenital malformations at birth based on the birth defects monitoring program, United States, 1979-1987." *MMWR CDC Surveill Summ* 39(4): 19-23.
- 40. Ermert, J.** (1974). "Study group for the rehabilitation of disabled children." *Monatsschr. Kinderheilkd.* 122(7): 627-8.
- 41. Gastaut, H., C. A. Tassinari, et al.** (1965). "[Polygraphic study of diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) episodal manifestations of Pickwick syndrome]." *Rev Neurol (Paris)* 112(6): 568-79.
- 42. Gilbert, J. N., K. L. Jones, et al.** (1986). "Central nervous system anomalies associated with meningomyelocele, hydrocephalus, and the Arnold-Chiari malformation: reappraisal of theories regarding the pathogenesis of posterior neural tube closure defects." *Neurosurgery* 18(5): 559-64.
- 43. Gislason, T. and B. Benediktsdottir** (1995). "Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old. An epidemiologic study of lower limit of prevalence." *Chest* 107(4): 963-6.

- 44. Gozal, D., R. Arens, et al.** (1995). "Peripheral chemoreceptor function in children with myelomeningocele and Arnold-Chiari malformation type 2." *Chest* 108(2): 425-31.
- 45. Gozal, D., G. M. Hathout, et al.** (1994). "Localization of putative neural respiratory regions in the human by functional magnetic resonance imaging." *J Appl Physiol* 76(5): 2076-83.
- 46. Griebel, M. L., Oakes, W. J., Worley, G.** (1991). *The Chiari- Malformation associated with Myelomeningocele. Comprehensive management of spina bifida.* H. Rekate, L. Boca Raton, CRC Press: 67-92.
- 47. Guilleminault, C.** (1978). "Sudden infant death;near-miss events and sleep research. Some recommendations to improve comparability among investigators." *Sleep*(1): 423-433.
- 48. Guilleminault, C.** (1989). Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnoe. *Principles an practice of sleep medicine.* R. T. Kryger MH, Dement WC. Philadelphia, W. B. Saunders: 552-558.
- 49. Guilleminault, C., F. L. Eldridge, et al.** (1976). "Sleep apnea in eight children." *Pediatrics* 58(1): 23-30.
- 50. Guilleminault, C., J. McQuitty, et al.** (1982). "Congenital central alveolar hypoventilation syndrome in six infants." *Pediatrics* 70(5): 684-94.
- 51. Guilleminault, C., A. Tilkian, et al.** (1976). "The sleep apnea syndromes." *Annu Rev Med* 27: 465-84.
- 52. Guilleminault, C., van den Hoed, J., Mitler, M.** (1978). Clinical overview of the sleep apnea syndromes. *Sleep apnea syndromes.* C. Guilleminault, Dement, W.C. New York, Alan R Liss: 1-11.

- 53. Gundry, C. R. and K. B. Heithoff** (1994). "Imaging evaluation of patients with spinal deformity." *Orthop Clin North Am* 25(2): 247-64.
- 54. Handwerker, G., Krauß, J.** (2000). "Obstruktives Schlafapnoesyndrom infolge zentraler Ursache bei Chiari-Malformation." *Klinische Pädiatrie* 5(212): S39.
- 55. Holinger, P. C., L. D. Holinger, et al.** (1978). "Respiratory obstruction and apnea in infants with bilateral abductor vocal cord paralysis, meningomyelocele, hydrocephalus, and Arnold-Chiari malformation." *J Pediatr* 92(3): 368-73.
- 56. Holschneider, A. M., J. A. Bliesener, et al.** (1990). "[Brain stem dysfunction in Arnold-Chiari II syndrome]." *Z Kinderchir* 45(2): 67-71.
- 57. Hunt, C. E. and R. T. Brouillette** (1982). "Abnormalities of breathing control and airway maintenance in infants and children as a cause of cor pulmonale." *Pediatr Cardiol* 3(3): 249-56.
- 58. Iskandar, B. J., Oakes, W.J.** (1999). *Chiari Malformations. Principles and practice of pediatric neurosurgery.* A. L. Albright. New York, Thieme: 165-187.
- 59. Jacobi, G.** (1993). "Störungen der kaudalen Hirnnerven." *Sozialpädiatrie* 15 (12): 739-742.
- 60. Jacobi, G., Preisler, B., Kieslich, M.** (1998). *Klinik. Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung.* v. M. A. Michael T., Strehl A. E., Berlin, New York: de Gruyter-Verlag: 49-53.
- 61. Kenzian, H., Kerbl, R.** (2004). "Chiari-Malformation und Schlafapnoe- eine unterschätzte Gefahr?" *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 3(3): 108-111.

- 62. Kirk, V. G., A. Morielli, et al.** (2000). "Treatment of sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele." *Pediatr Pulmonol* 30(6): 445-52.
- 63. Kirsch, W. M., B. R. Duncan, et al.** (1968). "Laryngeal palsy in association with myelomeningocele, hydrocephalus, and the arnold-chiari malformation." *J Neurosurg* 28(3): 207-14.
- 64. Koehler, J., Schwarz, M., Boor, R., Holker, C., Hopf, HC., Voth, D., Urban, PP., Ermert, A.** (2000). "Assessment of brainstem funktion in Chiari-II-Malformaion utilizing brainstem auditory evoked potentials (BAEP), blink reflex and masseter reflex." *Brain Dev* 22(7): 417-420.
- 65. Koehler, P. J.** (1991). "Chiari's description of cerebellar ectopy (1891). With a summary of Cleland's and Arnold's contributions and some early observations on neural-tube defects." *J Neurosurg* 75(5): 823-6.
- 66. Koskenvuo, M., J. Kaprio, et al.** (1987). "Snoring as a risk factor for ischaemic heart disease and stroke in men." *Br Med J (Clin Res Ed)* 294(6563): 16-9.
- 67. Krieger, J.** (1989). *Breathing during sleep in normal subjects. Principles and practice of sleep medicine.* M. H. Kryger, Roth, T., Dement, W.C. Philadelphia, W. B. Saunders: 257-268.
- 68. Lam, B. and C. F. Ryan** (2000). "Arnold-Chiari malformation presenting as sleep apnea syndrome." *Sleep Med* 1(2): 139-144.
- 69. Lamm, C.** (1994). "Sleep-disordered breathing in children." *Mt Sinai J Med* 61(2): 131-8.

- 70. Lind, M. G. and B. P. Lundell** (1982). "Tonsillar hyperplasia in children. A cause of obstructive sleep apneas, CO2 retention, and retarded growth." *Arch Otolaryngol* 108(10): 650-4.
- 71. Loughlin, G. M., Brouillette, R. T., Brooks, L. J., Carroll, J. L., Chipps, B. E., England, S. J., et al.** (1996). "American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children." *Am J Respir Crit Care Med* 153(2): 866-78.
- 72. Marcus, C. L., J. L. Carroll, et al.** (1995). "Supplemental oxygen during sleep in children with sleep-disordered breathing." *Am J Respir Crit Care Med* 152(4 Pt 1): 1297-301.
- 73. Marcus, C. L., K. J. Omlin, et al.** (1992). "Normal polysomnographic values for children and adolescents." *Am Rev Respir Dis* 146(5 Pt 1): 1235-9.
- 74. Mayer-Brix, J., F. Schwarzenberger-Kesper, et al.** (1991). "[Snoring and sleep-related respiratory disorders in children--clinical aspects, differential diagnoses and indications for adenotonsillectomy]." *Arch Otorhinolaryngol Suppl* 1: 79-114.
- 75. Mayer, J.** (1993). *Arterielle Hypertonie und SBAS. Schlaf-Atmung-Kreislauf*. P. T. Peter JH, Cassel W, von Wichert P, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg: 323-338.
- 76. McLone, D. G.** (1983). "Results of treatment of children born with a myelomeningocele." *Clin Neurosurg* 30: 407-12.
- 77. McLone, D. G.** (1996). *Myelomeningocele. Neurological surgery*. J. R. Youmans, W. B. Saunders Company; Philadelphia, 4th edition: 843-860.

- 78. McLone, D. G. and P. A. Knepper** (1989). "The cause of Chiari II malformation: a unified theory." *Pediatr Neurosci* 15(1): 1-12.
- 79. Montserrat, J. M., C. Picado, et al.** (1988). "Arnold-Chiari malformation and paralysis of the diaphragm." *Respiration* 53(2): 128-31.
- 80. Motta, J., C. Guilleminault, et al.** (1978). "Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-inducing apnea." *Ann Intern Med* 89(4): 454-8.
- 81. Müller-Pawlowski H, B. A.** (1998). Therapie schlafbezogener Atemstörungen bei Chiari-II-Malformation. Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung. v. M. A. Michael T., Strehl A. E. Berlin, de Gruyter: 74-79.
- 82. Müller-Pawlowski, H., Brandes, A. C.** (1998). Polysomnographie. Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung. T. Michael, von Moers, A., Strehl, A. E. Berlin, de Gruyter: 60-67.
- 83. Neuhäuser, G.** (1992). Lehrbuch der Neurologie. K. Kunze, Thieme Verlag, Stuttgart: 587- 588.
- 84. Niewerth, H. J., Wiater, A.** (2000). "Polysomnographische Untersuchungen für Säuglinge und Kinder- Anleitung zur Laborarbeit." *Somnologie* 4: 43-52.
- 85. Orem, J. M.** (1984). Central neural interactions between sleep and breathing. Sleep and breathing. N. A. Saunders, Sullivan, C. E. New York, Dekker: 91-136.
- 86. Oren, J., D. H. Kelly, et al.** (1986). "Respiratory complications in patients with myelodysplasia and Arnold-Chiari malformation." *Am J Dis Child* 140(3): 221-4.

- 87. Padget, D. H.** (1972). "Development of so-called dysraphism; with embryologic evidence of clinical Arnold-Chiari and Dandy-Walker malformations." *Johns Hopkins Med J* 130(3): 127-65.
- 88. Padget, D. H. and R. Lindenberg** (1972). "Inverse cerebellum morphogenetically related to Dandy-Walker and Arnold-Chiari syndromes: bizarre malformed brain with occipital encephalocele." *Johns Hopkins Med J* 131(3): 228-46.
- 89. Papasozomenos, S. and U. Roessmann** (1981). "Respiratory distress and Arnold-Chiari malformation." *Neurology* 31(1): 97-100.
- 90. Park, T. S., H. J. Hoffman, et al.** (1983). "Experience with surgical decompression of the Arnold-Chiari malformation in young infants with myelomeningocele." *Neurosurgery* 13(2): 147-52.
- 91. Partinen, M. and H. Palomaki** (1985). "Snoring and cerebral infarction." *Lancet* 2(8468): 1325-6.
- 92. Phillipson, E. A.** (1978). "Control of breathing during sleep." *Am Rev Respir Dis* 118(5): 909-39.
- 93. Phillipson, E. A. and C. E. Sullivan** (1978). "Arousal: the forgotten response to respiratory stimuli." *Am Rev Respir Dis* 118(5): 807-9.
- 94. Piper, A.** (1994). *Sleep breathing in neuromuscular disease. Sleep and breathing.* N. A. Saunders, Sullivan, C. E. New York, Marcel Dekker: 671-686.
- 95. Pollack, I. F., D. Pang, et al.** (1992). "Outcome following hindbrain decompression of symptomatic Chiari malformations in children previously

treated with myelomeningocele closure and shunts." J Neurosurg 77(6): 881-8.

96. **Pollack, I. F., D. Pang, et al.** (1992). "Neurogenic dysphagia resulting from Chiari malformations." Neurosurgery 30(5): 709-19.
97. **Rabec, C., G. Laurent, et al.** (1998). "Central sleep apnoea in Arnold-Chiari malformation: evidence of pathophysiological heterogeneity." Eur Respir J 12(6): 1482-5.
98. **Raetzo, M. A., A. F. Junod, et al.** (1987). "Effect of aminophylline and relief from hypoxia on central sleep apnoea due to medullary damage." Bull Eur Physiopathol Respir 23(2): 171-5.
99. **Rasche, K., H. P. Hoffarth, et al.** (1991). "[Respiratory and cardiovascular physiology of sleep as the basis for understanding sleep-related disorders of respiration]." Med Klin (Munich) 86(1): 42-5.
100. **Raschke, F.** (1993). Schlaf und Atmung. Schlaf-Atmung-Kreislauf. J. H. Peter, Penzel, T., Cassel, W., von Wichert P., Berlin, Heidelberg Springer- Verlag: 59-69.
101. **Raynor, R. B.** (1986). "The Arnold-Chiari malformation." Spine 11(4): 343-4.
102. **Rechtschaffen, A., Kales, A.** (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Anonymous. Los Angeles, 204th NIH publication.
103. **Reigel, D. H., Rotenstein, D.** (1994) Spina bifida. Pediatric Neurosurgery. W. R. Cheek, W. B. Saunders Company; Philadelphia, 3th edition: 51-76.

- 104. Reybet-Degas, O.** (2001). "Pathologies de la carnière cervicale et apnées du sommeil." *Rev Neurol (Paris)* 157: 156-160.
- 105. Richter, D. W.** (1995). *Rythmogenese und Atmungsregulation. Physiologie des Menschen.* R. F. Schmidt, Thews, G. Berlin, Springer-Verlag. 26: 592-603.
- 106. Roehrs, T., Conway, W., Wittig, R. et al.** (1985). "Sleep complaints in patients with sleep-related respiratory disturbances." *Am Rev Respir Dis* 132: 520-523.
- 107. Rosen, C. L., J. D. Frost, Jr., et al.** (1983). "Infant apnea: polygraphic studies and follow-up monitoring." *Pediatrics* 71(5): 731-6.
- 108. Ruge, J. R., J. Masciopinto, et al.** (1992). "Anatomical progression of the Chiari II malformation." *Childs Nerv Syst* 8(2): 86-91.
- 109. Schaefer, D., O. Bianchi, et al.** (1996). "[Sleep and breathing disorders in patients with brain stem lesions]." *Wien Med Wochenschr* 146(13-14): 296-8.
- 110. Schäfer, T.** (1993). *Schlaf bei Kindern. Schlafmedizin.* K. Meier-Ewert, Rüter, E., Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena: 63-65.
- 111. Scheid, P.** (1994). *Atmungsregulation. Lehrbuch der Physiologie.* R. Klinke, Silbernagel, S., Thieme Verlag Stuttgart: 254-258.
- 112. Schlaefke, M. E., Hukuhara, T. jr., See, W. R.** (1981). Loss of central chemosensitivity, experimental studies on a clinical problem. *Respiration.* I. Hutas, Debreczeni, L. A., Pergamon press: 609-616.

- 113. Schlaefke, M. E., J. F. Kille, et al.** (1979). "Elimination of central chemosensitivity by coagulation of a bilateral area on the ventral medullary surface in awake cats." *Pflugers Arch* 378(3): 231-41.
- 114. Schläfke, M., Schäfer, T** (1999). *Schlafbezogene Atemstörungen in Klinik und Praxis*. Berlin, Blackwell Wissenschaftsverlag: 53.
- 115. Schläfke, M. E., Schäfer, T.** (1997). "Ontogenese von Schlaf und Atmung- Angriffspunkt pathophysiologische Vorgänge?" *Somnologie* 1: 10-20.
- 116. Schlüter, B.** (2004). "Schlafstörungen bei neuropädiatrischen Patienten, Klassifikation von Schlafstörungen." *Neuropädiatrie in Klinik und Praxis* 3(3): 140-154.
- 117. Schroeder, J. S., Motta, J., Guilleminault, C.** (1978). Hemodynamic studies in sleep apnea. *Sleep apnea syndromes*. C. Guilleminault, Dement, W.C. Liss, New York: 177-196.
- 118. Schwalbe, E., Gredig, M.** (1907). "Über Entwicklungsstörungen des Kleinhirns, Hirnstamms und Halsmark bei Spina bifida." *Beitr Path Anat* 40: 132-140.
- 119. Seller, H.** (1994). *Neurovegetative Regulationen*. Lehrbuch der Pysiologie. R. Klinke, Silbernagel, S., Thieme Verlag Stuttgart: 720/721.
- 120. Sieben, R. L., M. B. Hamida, et al.** (1971). "Multiple cranial nerve deficits associated with the Arnold-Chiari malformation." *Neurology* 21(7): 673-81.
- 121. Simakajornboon, N., Beckerman, R.** (2001). *Sleep Disorders and Craniofacial Syndromes. Sleep Disturbance in Children and Adolescents with Disorders of development: its Significance and Management*. G. Stores, Wiggs, L., Mac Keith Press Oxford, England: 68.

- 122. Spangenberg, B., Schäfer, Ch., Schläfke, M. E.** (1993). Das Schlaflabor in der Pädiatrie. Schlafmedizin. K. Meier-Ewert, Rütger, E., Gustav Fischer Verlag Stuttgart, Jena: 25f.
- 123. Strassburg, H.** (1989). "Macrocephaly is not always due to hydrocephalus." *J Child Neurol* 4 suppl: 32-40.
- 124. Strohl, K. P. and M. D. Altose** (1984). "Oxygen saturation during breath-holding and during apneas in sleep." *Chest* 85(2): 181-6.
- 125. Swaminathan, S., J. Y. Paton, et al.** (1989). "Abnormal control of ventilation in adolescents with myelodysplasia." *J Pediatr* 115(6): 898-903.
- 126. Tilkian, A. G., C. Guilleminault, et al.** (1976). "Hemodynamics in sleep-induced apnea. Studies during wakefulness and sleep." *Ann Intern Med* 85(6): 714-9.
- 127. Vandertop, W. P., A. Asai, et al.** (1992). "Surgical decompression for symptomatic Chiari II malformation in neonates with myelomeningocele." *J Neurosurg* 77(4): 541-4.
- 128. Venes, J. L., K. L. Black, et al.** (1986). "Preoperative evaluation and surgical management of the Arnold-Chiari II malformation." *J Neurosurg* 64(3): 363-70.
- 129. von Moers, A., Jacobi, G., Michael, T.** (1998). Diagnostik. Spina bifida. Interdisziplinäre Diagnostik, Therapie und Beratung. T. Michael, von Moers, A., Strehl, A. E., Berlin, New York: de Gruyter-Verlag: 54-56.
- 130. Voss, U.** (2001). Über Wachen und Schlafen. V. U., Peter Lang Europäischer Verlag der Wissenschaften, Frankfurt am Main: 11-37.

131. **Ward, S. L., R. A. Jacobs, et al.** (1986). "Abnormal ventilatory patterns during sleep in infants with myelomeningocele." *J Pediatr* 109(4): 631-4.
132. **Ward, S. L., B. G. Nickerson, et al.** (1986). "Absent hypoxic and hypercapneic arousal responses in children with myelomeningocele and apnea." *Pediatrics* 78(1): 44-50.
133. **Waters, K. A., P. Forbes, et al.** (1998). "Sleep-disordered breathing in children with myelomeningocele." *J Pediatr* 132(4): 672-81.
134. **Wenzel, D.** (1987). "Evoked potentials in infantile spasms." *Brain Dev* 9(4): 365-368.
135. **White, D. P.** (1989). Central sleep apnea. Principles and practice of sleep medicine. R. T. Kryger MH, Dement WC. Philadelphia, WB Saunders: 513-524.
136. **Wiater, A., Niewerth, H. J.** (2000). "Polysomnographic standards for infants and children." *Somnologie* 4: 39-42.
137. **Wiater, A., Paditz, E., Schlüter, B., Scholle, S., Niewerth, H. J., Schäfer, T., Erler, T., Schachinger, H.** (2002). "Obstruktives Schlafapnoesyndrom im Kindesalter." *Dtsch. Ärztebl.* 49: 2801-2804.
138. **Wolpert, S. M., M. Anderson, et al.** (1987). "Chiari II malformation: MR imaging evaluation." *AJR Am J Roentgenol* 149(5): 1033-42.
139. **Wolpert, S. M., R. M. Scott, et al.** (1988). "The clinical significance of hindbrain herniation and deformity as shown on MR images of patients with Chiari II malformation." *AJNR Am J Neuroradiol* 9(6): 1075-8.

- 140. Worley, G., Oaks, W. J., Spock, A.** (1985). "The CO₂-response test in children with spina bifida (abstract)." *Am Acad Cerebral Palsy Dev Med*: 1240A.
- 141. Yamada, H., Y. Tanaka, et al.** (1985). "Laryngeal stridor associated with the Chiari II malformation." *Childs Nerv Syst* 1(6): 312-8.
- 142. Zindler, G., Köhler, U., Fett, I. H. J., Lübbecke, A., Wolff, H., Cassel, W.** (1993). *Tachykardie Herzrhythmusstörungen im Schlaf. Schlaf- Atmung- Kreislauf.* P. T. Peter JH, Cassel W, von Wichert P, Springer- Verlag, Berlin, Heidelberg: 358-373.

Danksagung

Ich danke Herrn Professor Straßburg für die Überlassung des Themas, die Betreuung der Arbeit, die mir entgegengebrachte Geduld und die Ratschläge bei der Durchführung.

Mein Dank gilt auch Herrn Dr. Schropp und Frau Dr. Müller-Stöver für die Einarbeitung im Schlaflabor, Auswertung der Polysomnographien, die Betreuung bei speziellen Fragen und das Korrekturlesen der Arbeit.

Vielen Dank auch den Schwestern und Pflegern der Station Fanconi für die Unterstützung bei der Durchführung der Polysomnographien und den Schwerstern der Poliklinik und der Mitarbeiter des Archives für die freundliche Einsicht in die Akten.

Danken möchte ich auch Herrn Dr. Leising für die statistische Betreuung der Arbeit.

Ich danke Sonja Ehlers für aufmunternde Worte, Verbesserungsvorschläge und das Korrekturlesen meine Arbeit.

Und zum guten Schluss möchte ich meinen Eltern danken, ohne deren Hilfe das ganze Studium und somit auch diese Arbeit in dieser Form gar nicht möglich gewesen wären.

LEBENS LAUF

02.09.1977	Geburt als zweites Kind von Dieter und Angelika Wenzel, geb. Friedrich, in Köln
1984-1988	Besuch der Volksschule Bubenreuth
1988-1997	Besuch des Marie-Therese-Gymnasiums in Erlangen
27.06.1997	Abitur
Nov. 1997- März 1998	Ausbildung und Tätigkeit als Skilehrer der Ecole de Ski française in Wengen/Schweiz
Mai 1998	Beginn des Humanmedizin-Studiums an der Julius-Maximilians-Universität Würzburg
April 2000	Ärztliche Vorprüfung
April 2001	Erstes Medizinisches Staatsexamen
September 2003	Zweites Medizinisches Staatsexamen
November 2004	Drittes Medizinisches Staatsexamen