

**Aus dem Universitätsklinikum Münster**  
**Klinik und Poliklinik für Neurologie**  
**Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. Bernd Ringelstein**

**Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung**

**INAUGURAL – DISSERTATION**  
**zur**  
**Erlangung des doctor medicinae**  
**der Medizinischen Fakultät**  
**der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster**

**vorgelegt von Schuhmacher, Christine**  
**geboren in Mannheim**

**2012**

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Wilhelm Schmitz

1. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Peter Young

2. Berichterstatter: Univ.-Prof. Dr. Gerhard Kurlemann

Tag der mündlichen Prüfung: 17.09.2012

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Klinik und Poliklinik für Neurologie  
Univ.-Prof. Dr. med. Dr. h.c. E. Bernd Ringelstein  
Referent: Univ.-Prof. Dr. Peter Young  
Koreferent: Univ.-Prof. Dr. Gerhard Kurlemann

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung**

**Christine Schuhmacher**

In bislang zwei Studien wurde bei Charcot-Marie-Tooth-Typ 1A (CMT 1A) Patienten eine erhöhte Prävalenz eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms beschrieben. Unser Ziel war es, verschiedene genetische Subtypen der CMT in eine breiter angelegte Fallkontrollstudie mit einzu beziehen und ein größeres Patientenkollektiv zu untersuchen. Es wurden 37 Patienten mit genetisch gesicherter CMT 1A, CMT 1B, CMT X in eine Fallkontrollstudie eingeschlossen. Der Functional Disability Score (FDS) diente zur Einschätzung des klinischen Schweregrads der hereditären Neuropathie. Alle Studienteilnehmer beantworteten die Epworth Sleepiness Scale (ESS), den Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) und die Fatigue Severity Scale (FSS). Die Patienten wurden einer nächtlichen kardiorespiratorischen Polysomnographie unterzogen. Der mittlere Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) ergab bei den CMT-Patienten im Mittel einen Wert von 10,8 (14,6) und lag dabei signifikant über dem Mittelwert der Kontrollgruppe 1,2 (1,9). Unter den CMT-Patienten hatten zwölf von 37 Patienten (32,4 %) einen AHI >10, in der Kontrollgruppe kein Patient ( $p<0,001$ ). Bei der Gruppe der CMT-Patienten korrelierten der BMI ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), das Alter ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ) und der FDS-Score ( $r=0,34$ ,  $p<0,05$ ) signifikant mit dem AHI. Die vorliegenden Ergebnisse sprechen dafür, dass eine CMT 1 einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entstehung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (OSAS) darstellt.

**Tag der mündlichen Prüfung: 17.09.2012**

## ERKLÄRUNG

Ich gebe hiermit die Erklärung ab, dass ich die Dissertation mit dem Titel:

**Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Patienten mit Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung**

in der Klinik und Poliklinik für Neurologie

unter der Anleitung von Univ.-Prof. Dr. Peter Young

1. selbständig angefertigt,
2. nur unter Benutzung der im Literaturverzeichnis angegebenen Arbeiten angefertigt und sonst kein anderes gedrucktes oder ungedrucktes Material verwendet,
3. keine unerlaubte fremde Hilfe in Anspruch genommen,
4. sie weder in der gegenwärtigen noch in einer anderen Fassung einer in- oder ausländischen Fakultät als Dissertation, Semesterarbeit, Prüfungsarbeit, oder zur Erlangung eines akademischen Grades, vorgelegt habe.

Basel, 18.01.2012

## DANKSAGUNG

Herrn Prof. Dr. E. B. Ringelstein danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für die freundliche Überlassung der Fragestellung.

Die vorliegende Arbeit wurde auf Anregung und unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. P. Young angefertigt. Ihm danke ich für die fachliche Betreuung und Unterstützung.

Mein ganz besonderer Dank gilt Herrn Dr. M. Boentert für die große Hilfe, Zeit, Geduld und für die hervorragende fachliche Betreuung.

Frau Okegwo bin ich dankbar für die große Hilfe bei der Auswertung der Daten und die fachliche Einarbeitung in die Polysomnographie.

Bei allen Mitarbeitern des Schlaflabors bedanke ich mich für die Einarbeitung in die Polysomnographie und die Hilfestellung.

Mein persönlicher Dank gilt meiner Mutter, die mich während meines Studiums und meiner gesamten Laufbahn in allem sehr unterstützt hat.

*Gewidmet meiner Mutter*

# INHALTSVERZEICHNIS

1.	Einleitung	9
1.1.	Hereditäre Neuropathien	9
1.1.1.	Historische Entwicklung	9
1.1.2.	Klassifikationen	10
1.1.3.	Klinische Manifestation	13
1.1.4.	CMT 1	14
1.1.4.1.	CMT 1A	15
1.1.4.2.	CMT 1B	16
1.1.5.	CMT X	16
1.1.6.	Anamnese	17
1.1.7.	Neurologischer Untersuchungsbefund	17
1.1.8.	Neurophysiologische Untersuchung	18
1.1.9.	Molekulargenetik	18
1.1.10.	Therapie	19
1.2.	Schlafstörungen	20
1.2.1.	Schlafbezogene Atmungsstörungen	20
1.2.1.1.	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)	22
1.2.1.1.1.	Epidemiologie	23
1.2.1.1.2.	Klinik	23
1.2.1.1.3.	Physiologische und pathophysiologische Grundlagen	24
1.2.1.1.4.	Risikofaktoren und deren Bedeutung beim OSAS	25
1.2.1.1.5.	Folgen	25
1.2.1.1.6.	Diagnostik	26
1.2.1.1.7.	Therapie	27
1.2.1.2.	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS)	28
1.2.1.3.	<b>Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom bei neuromuskulärer Erkrankung</b>	29
1.3.	Schlafbezogene Atmungsstörungen bei CMT	31
2.	Herleitung der Fragestellung	32
3.	Patienten und Methoden	33
3.1.	Untersuchungskollektiv	33
3.2.	Anamnese	34
3.3.	Neurologische Untersuchung	35
3.4.	Functional Disability Score (FDS)	35
3.5.	Standardisierte Fragebögen	35
3.5.1.	Epworth Sleepiness Scale (ESS)	35
3.5.2.	Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)	36
3.5.3.	Fatigue Severity Scale (FSS)	36
3.6.	Polysomnographie	36
3.7.	Auswertung der Polysomnographie	38
3.8.	Statistische Methoden	40
4.	Ergebnisse	41
4.1.	Verteilung der genetischen CMT-Subtypen	41

4.2.	Geschlechterverteilung	41
4.3.	Durchschnittsalter	42
4.4.	Body-Mass-Index (BMI)	42
4.5.	Functional Disability Score (FDS)	43
4.6.	Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	44
4.7.	Oxygen Distress Index (ODI)	46
4.8.	Arousal-Index (AI)	47
4.9.	Minimale Sauerstoffsättigung (SpO <sub>2</sub> <sup>min</sup> )	48
4.10.	Schnarchindex	49
4.11.	Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS))	51
4.12.	Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)	52
4.13.	Fatigue Severity Scale (FSS)	53
4.14.	Korrelation zwischen dem AHI und anderen statistischen Parametern	54
4.15.	Regressionsanalyse möglicher Risikofaktoren für ein OSAS	59
5.	Diskussion	60
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS		67
REFERENZEN		1
STANDARDISIERTE FRAGEBÖGEN		9
DIE FATIGUE SEVERITY SCALE		15
TABELLENVERZEICHNIS		16
ABBILDUNGSVERZEICHNIS		17

# 1. Einleitung

## 1.1. Hereditäre Neuropathien

Hereditäre Neuropathien bilden eine klinisch und genetisch heterogene Gruppe von Erkrankungen des peripheren Nervensystems. Sie betreffen das motorische sowie das sensible periphere Nervensystem meist symmetrisch, unter zum Teil deutlicher Mitbeteiligung des autonomen Nervensystems (Neuendörfer und Rautenstrauss, 2003). Mit einer Prävalenz von 1: 2500 gehören sie zu den häufigsten neurologischen Erberkrankungen und spielen im klinischen Alltag der Neurologie eine bedeutende Rolle (Kuhlenbäumer et al., 2002).

### 1.1.1. Historische Entwicklung

1886 beschrieben Jean Martin Charcot (1825-1893) und sein Schüler Pierre Marie (1853-1940) in Paris erstmals eine Erkrankung, die später ihre Namen tragen sollte (Charcot und Marie, 1886). Im Februar 1886 folgte die erste Publikation : „*Sur une forme particulière d’atrophie musculaire progressive, souvent familiale, débutant par les pieds et les jambes et atteignant plus tard les mains*“. Unabhängig davon veröffentlichte Henry Tooth (1856-1926) in London eine Schrift über eine von ihm als „peroneale Muskelatrophie“ bezeichnete Erkrankung, „*The Peroneal Type of Progressive Muscular Atrophy*“ (Tooth, 1886).

Aufgrund vieler verschiedener Schilderungen im Laufe der Geschichte und dem sehr heterogenen Krankheitsbild wurde eine Klassifikation unumgänglich.

### 1.1.2. Klassifikationen

Grundsätzlich werden hereditäre Neuropathien in **syndromale** und **nicht-syndromale** Formen unterteilt.

Zu den nicht-syndromalen Neuropathien gehören die Hereditäre motorische und sensible Neuropathie (**HMSN**), auch Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung (**CMT**) genannt, die Hereditäre sensible und autonome Neuropathie (**HSAN**) und die Hereditäre motorische Neuropathie (**HMN**). Zwei weitere klinisch verwandte Gruppen wurden als Hereditäre Neuropathie mit Neigung zu Druckläsionen (**HNPP**) und als Hereditäre neuralgische (Schulter-) Amyotrophie (**HNA**) dargestellt (Dyck und Lambert, 1968).

Zu den syndromalen Hereditären Neuropathien zählen unter anderem der Morbus Fabry (**MF**), die familiäre Amyloid-Polyneuropathie (**FAP**), die peroxisomalen Defektsyndrome wie Morbus Refsum, die Adreno-Myelo-Neuropathie (**AMN**) und die Polyneuropathien bei Hypolipoproteinämien sowie die Abetalipoproteinämie (**ABLP**) und die familiäre Hypoproteinämie (**FHLP**) (Neundörfer und Rautenstrauss, 2003).

Die **HMSN** wurden von Dyck und Lambert weiter differenziert (Dyck und Lambert, 1968):

Typ	Synonyme	Manifestationsalter	Symptomatik
HMSN I	Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung Typ 1 (CMT1) Hypertrophische Form der peronealen Muskelatrophie	10-30 Jahre	Demyelinisierende Polyneuropathie, langsam progrediente distale Paresen
HMSN II	CMT 2 Neuronale Form der peronealen Muskelatrophie	20-40 Jahre	Axonale Neuropathie, klinisch weitgehend wie HMSN Typ I
HMSN III	Dejerine-Sottas-Syndrom	< 15 Jahre	Demyelinisierende Neuropathie, progrediente Paresen, deutliche Sensibilitätsstörungen, auch trophische Störungen
HMSN IV	M. Refsum	5-40 Jahre	Polyneuropathie mit Ataxie, Störung im Aufbau der verzweigtkettigen Fettsäuren, Phythansäure im Serum erhöht

HMSN V	Hereditäre spastische Paraplegie	> 15 Jahre	Axonale Polyneuropathie, atrophische Paresen mit Spastik wechselseitigen Schweregrades
HMSN VI	HMSN mit Optikusatrophie	Variabel	Meist axonale Neuropathie, atrophische Paresen mit Optikusatrophie
HMSN VII	HMSN mit Retinitis pigmentosa	unklar	Neuropathie mit Retinitis pigmentosa, seltener Ataxie und sensoneuronaler Hörstörung

**Tabelle 1:** Klinische Einteilung der HMSN/CMT (Dyck und Lambert et al., 1968)

Die HMSN sind unter den hereditären Neuropathien die häufigste Form. Sie führen distal-symmetrisch zu Muskelschwäche und -atrophie sowie zu Empfindungsstörungen, vor allem in den Füßen, Unterschenkeln, Händen und Unterarmen. Ursächlich sind Mutationen, die einen Defekt in der Proteinzusammensetzung der Nerven bewirken. Entweder betrifft die Auswirkung der Mutation die Myelinscheide oder das Axon selbst. Eine Demyelinisierung durch Zerstörung oder Funktionsverlust der Schwann'sche Zellen veranlasst eine Verlangsamung der Nervenleitgeschwindigkeit und letztendlich eine gestörte Impulsweiterleitung und kann sekundär eine Degeneration der Axone hervorrufen (Krajewski et al., 2000). Die Zerstörung der Myelinscheide kann durch elektrophysiologische Untersuchungen objektiviert werden. Wenn das Axon beschädigt ist, ist dies anhand eines reduzierten Aktionspotentials elektroneurographisch erfassbar. Häufig liegt aber nicht nur eine Myelinopathie oder Axonopathie, sondern eine Kombination dieser beiden vor, da Schwann'sche Zellen und Nervenzellen in engstem Kontakt zueinander stehen. Oft besteht die Ursache der Störungen auch in einem genetischen Defekt, der die Kommunikation zwischen diesen Zellen beeinträchtigt (Berger et al., 2002).

Schon 1980 unterteilten Harding und Thomas die HMSN nach elektrophysiologischen Eigenschaften. Bei der HMSN I handelt es sich um den primär demyelinisierenden Typ mit einer verzögerten Nervenleitgeschwindigkeit (NLG), wobei der Grenzwert für den motorischen An-

teil des N. medianus <38 m/s beträgt. Die NLG der HMSN II liegt >38 m/s und entspricht einem primär axonalen Typ (Harding und Thomas, 1980). Bei der HMSN II steht neurographisch die Reduktion des Muskel-Summenaktionspotentials im Vordergrund. Vor allem bei fortgeschrittener Erkrankung kann diese elektrophysiologische Differenzierung erschwert oder gar unmöglich sein.

Seit Anfang der achtziger Jahre wurden nach und nach neue Gen-Loci entdeckt, welche eine Klassifikation der HMSN nach molekulargenetischen Gesichtspunkten erforderlich machte. Im Zuge dieser Entwicklung hat sich die Bezeichnung CMT in der Nomenklatur durchgesetzt und soll im Folgenden als Synonym für die HMSN durchgehend Verwendung finden. Vance et al. und Raeymaekers et al. unterteilten die CMT 1 weiter in **CMT 1A**, die an einen Genlocus auf Chromosom 17 gekoppelt ist, und **CMT 1B**, mit Kopplung an den Duffy-Blutgruppenlocus auf Chromosom 1 (Vance et al., 1989; Raeymaekers et al., 1989).

Zum heutigen Zeitpunkt sind über 40 Genorte und Gen-Loci bekannt. Die Mutationsdatenbank der Universität Antwerpen (<http://www.molgen.ua.ac.be>) und die Internetseite des Zentrums für neuromuskuläre Erkrankungen der Universität Washington (<http://neuromuscular.wustl.edu>) aktualisieren ihre neuesten Ergebnisse ständig.

Bezeichnung	Gen	Genlocus	Reflexe (PSR, ASR)	NLG
<b>Dominant, demyelinisierend</b>				
<b>CMT 1A</b>	PMP-22	17p11	Keine vorhanden	15-20 m/s
<b>CMT 1B</b>	P0	1q22	Keine vorhanden	< 20 m/s
<b>CMT 1C</b>	LITAF	16p13	reduziert	16-25 m/s
<b>CMT 1D</b>	EGR2	10q21	Keine vorhanden	26-42 m/s
<b>CMT 1F</b>	NF68	8p21	reduziert	Axonaler Verlust
<b>CMT X (S-D)</b>	GJB1 (Cx32)	Xq13.1	ASR nicht vorhanden	25-40 m/s
<b>HNPP</b>	PMP22	17p11	Normal	Engpässe
<b>Dejerine-Sottas-Syndrom (HMSN 3)</b>	PMP22 8q23 EGR2	17p11 8q23 10q21	Keine vorhanden	< 10 m/s

<b>CMT, mittlere mNLG</b>	10q24 1p34 P0 CMT-X	10q24 1p34 1q22 Xq13		25-50 m/s
<b>CMT DIB</b> <b>DI-CMT</b> (dominant intermediate CMT), mittlere mNLG	DNM2 10q24 1p34 P <sub>0</sub> CMT-X	19p12 10q24 1p34 1q22 Xq13	Distal reduziert	25-50 m/s
<b>Dominant, axonal</b>				
<b>CMT 2A</b>	MFN2	1p36	ASR nicht vorhanden	> 38 m/s
<b>CMT 2B</b>	RAB7	3q13	ASR nicht vorhanden	Axonaler Verlust
<b>CMT 2C</b>	TRPV4	12q23-q24	Keine vorhanden	> 50 m/s
<b>CMT 2D</b>	GARS	7p15	reduziert	Axonaler Verlust
<b>CMT 2E</b>	NF-68	8p21	reduziert	Axonaler Verlust
<b>CMT 2F, distale HMN</b>	HSPB1	7q11-q21	reduziert	Axonaler Verlust
<b>CMT 2G</b>		12q12	reduziert	42-58 m/s
<b>CMT 2K</b>	GDAP1	8q13	reduziert	Axonaler Verlust
<b>CMT 2L</b>	HSPB8	12q24	reduziert	Distale Schwäche
<b>CMT 2M</b>	DNM2	19p12	reduziert	Axonaler Verlust
<b>CMT 2N</b>	AARS	16q22	reduziert	Axonaler Verlust
<b>HMSN-P</b>		3q13	Keine vorhanden	Axonaler Verlust
<b>HMSN + Ataxie</b>	IFRD1	7q22	Keine vorhanden	Axonaler Verlust
<b>CMT 2 P<sub>0</sub></b>	P <sub>0</sub>	1q22	reduziert	< 38 m/s bis Normal

**Tabelle 2:** Dominante CMT 1, CMT 2 und CMT X  
(<http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html>)

### 1.1.3. Klinische Manifestation

Hereditäre Neuropathien sind in der Regel langsam progredient und haben unterschiedliche Manifestationsalter. Die meisten CMT-Patienten werden in den ersten beiden Jahrzehnten ihres Lebens klinisch symptomatisch, wobei das mittlere Erkrankungsalter der CMT-1-Patienten bei 14,7 Jahren, bei der CMT 2 bei 26 Jahren liegt (Bouche et al., 1983). Patienten mit CMT 1 und 2 zeigen charakteristische distal-symmetrische Muskelatrophien und -paresen der Fuß- und der Peronäusmuskulatur (Abb. 2 und 3). Dadurch resultiert der häufige, sogenannte „Steppergang“. Bei selektivem Befall der Unterschenkel mit Atrophie der Muskulatur wird das typische Bild

der „Vogelbeine“ erkennbar. Wenn zusätzlich die Oberschenkelmuskulatur betroffen ist, wird dies als „Storchenbeine“ beschrieben (Bertorini et al., 2004). Weitere Auffälligkeiten sind Fußdeformitäten wie Hohlfüße und Krallenzehen (Dyck et al., 1984). Beim Fortschreiten der Erkrankung kann es durch die Affektion des Nervus ulnaris zur Krallenhandbildung und einer Atrophie des Thenarmuskels mit folgenden feinmotorische Schwierigkeiten beim Greifen oder dem Umgang mit kleinen Gegenständen kommen.

Häufig sind strumpf- oder handschuhförmige Sensibilitätsverluste an den Extremitäten mit Einschränkung von Berührung, Vibration und Propriozeption möglich. Die Sensibilitätsstörungen sind aber im Vergleich zu den motorischen Störungen geringer ausgeprägt und nur vereinzelt klinisch relevant (Ingall und McLeod, 1991). Bei den meisten Patienten erlöschen im Verlauf die Reflexe, meist von distal aufsteigend, beginnend mit dem Achillessehnenreflex (ASR) und Patellasehnenreflex (PSR), später auch des Bicepssehnenreflexes (BSR) und weiterer Reflexe. Bei 20 % der Betroffenen führt die Erkrankung zu deutlichen Behinderungen (Harding und Thomas, 1980) und ein kleiner Teil der Patienten wird sogar rollstuhlpflichtig. In seltenen, schweren Fällen kann die Zwerchfellmuskulatur mit betroffen sein, sodass es zu Einschränkungen der Atemfunktion kommt (Carter, 1995). Bei den meisten Patienten ist der Verlauf der Erkrankung jedoch relativ gutartig, sodass sie ein ganz normales Leben führen, lange arbeitsfähig bleiben und Kinder haben können (Kuhlenbäumer et al., 2002).

#### **1.1.4. CMT 1**

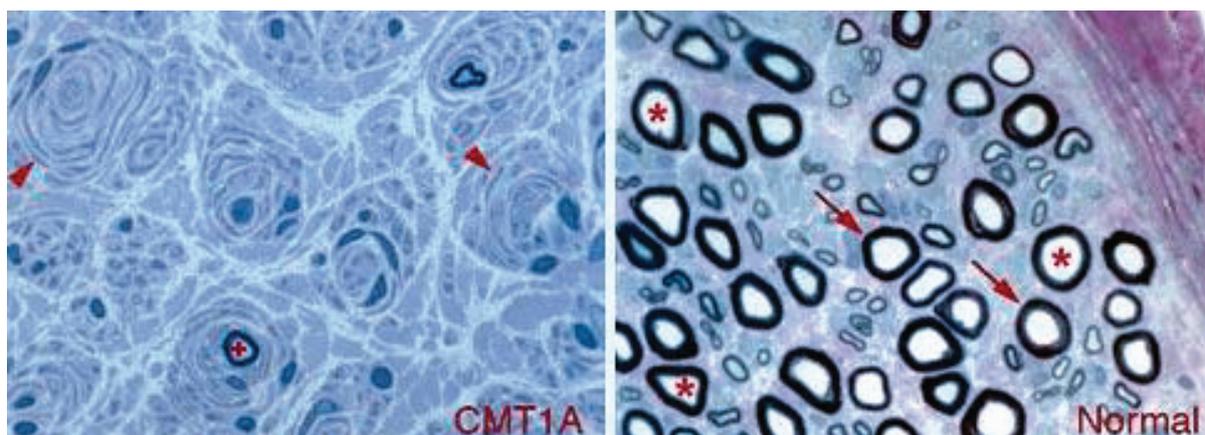
Mehr als zwei Drittel der CMT-Patienten gehören zur Untergruppe der CMT 1. Die zum heutigen Zeitpunkt bekannten Mutationen, die eine CMT 1 verursachen, liegen im PMP22-, MPZ-, NEFL-, ERG2-, GJB1- (Cx32), LITAF-, MFN2-, NEFL-, PRX-, SOX10-, EGR2-Gen

(IPNMDB). Die demyelinisierende Neuropathie manifestiert sich meist in der zweiten Lebensdekade.

#### 1.1.4.1. CMT 1A

Die CMT 1A ist mit einer Prävalenz von 1-4/10.000 mit Abstand die häufigste Form (Kuhlenbäumer et al., 2002). Fast immer wird die CMT 1A durch eine Mutation auf Chromosom 17p11.2 verursacht. Das mit der CMT 1A assoziierte Gen kodiert für das periphere Myelinprotein 22 (PMP22). Bei 98 % der Patienten mit CMT 1A findet sich eine 1,5 Mb Tandem**duplikation** im PMP22-Gen. Die daraus resultierende Dysfunktion der Schwann'schen Zellen wird wahrscheinlich über einen Gendosiseffekt vermittelt. Bei 2 % der CMT-1A-Patienten lässt sich eine **Mutation** des **PMP22-Gens** nachweisen (Lupski et al., 1991; Raeymaekers et al., 1991; Huxley et al., 1996).

Das histologische Bild der CMT 1A ist durch sogenannte Zwiebelschalenformationen, „onion bulbs“ gekennzeichnet, die durch konzentrische Proliferationen der Schwann'sche Zellen um de- und remyelinisierte Axone entstehen (Thomas et al., 1996).



**Abb. 1:** Histopathologischer Vergleich zwischen einem gesunden Nerv und dem Nerv eines CMT-Patienten. Die Pfeile zeigen normal myelinisierte Fasern, Sterne weisen auf Axone im Querschnitt hin. Offene Pfeilköpfe kennzeichnen Zwiebelring-Formationen, bestehend aus Schwann'sche Zellen, die demyelinisierte, kranke Axone konzentrisch umschließen. Ein "+" deutet auf ein teilweise remyelinisiertes Axon (<http://www.lifescience.uzh.ch/focus7/charcot-de.asp>).

#### 1.1.4.2. CMT 1B

Die CMT 1B entsteht durch eine Mutation des Myelin-Protein-Zero-Gens (MPZ) (Hayasaka, 1993). Das Myelinprotein Null (P0) wirkt als Adäsionsmolekül, das für die Vernetzung des Myelins wichtig ist (d'Urso et al., 1990). Die klinische Ausprägung der CMT 1B, die in allen Altersklassen auftreten kann, ist in der Regel schwerwiegender als die der CMT 1A.

#### 1.1.5. CMT X

CMT X ist die zweithäufigste Form der CMT nach der CMT 1A.

1985 wurde zum ersten Mal beschrieben, dass sich die Mutation bei der CMT X auf dem langen Arm des X-Chromosoms befindet (Gal et al., 1985; Fischbeck et al., 1986). Der Defekt liegt hier auf Chromosom Xq13,1 (Bergoffen et al., 1993).

Ein wichtiges Merkmal von X-chromosomal vererbten Krankheiten ist, dass in dieser Vererbungsreihe keine Übertragung vom Vater auf den Sohn stattfinden kann. Alle Töchter von betroffenen Vätern tragen das Gen und vererben es an die Hälfte ihrer Nachkommen weiter. Die CMT X wird durch eine Mutation im Gap-junction-beta-1-Gen (GJB1) verursacht. Dieses Gen kodiert für das Connexin 32 (Cx32)-Protein. Connexine sind molekulare Bestandteile der „gap-junctions“, die den Austausch kleiner Moleküle durch inter- oder intrazelluläre Kanäle ermöglichen (Bennett et al., 1991; Bergoffen et al., 1993).

Das klinische Beschwerdebild der CMT X-Patienten ist oft schwerwiegender als bei CMT 1A, wobei Frauen oft mildere Symptome aufzeigen. Die Nervenleitgeschwindigkeit liegt bei ihnen zwischen 25 und 50 m/s. Bei Männern beträgt sie zwischen 25 und 40 m/s (Birouk et al., 1998). Die Nervenleitgeschwindigkeit kann innerhalb einer Familie oder sogar bei einem Patienten an unterschiedlichen Nerven sehr variabel sein (Gutierrez et al., 2000).

### 1.1.6. Anamnese

Für die Diagnosestellung einer hereditären Neuropathie ist neben einer genauen klinischen und elektrophysiologischen Diagnostik eine detaillierte Anamnese mit ausführlicher Familienanamnese und Stammbaumerstellung wichtig.

### 1.1.7. Neurologischer Untersuchungsbefund

Bei der neurologischen Untersuchung ist die Beurteilung einer Reflexabschwächung oder eines -ausfalls, insbesondere des Achillessehnenreflexes, wichtig. Weiter sollte eine motorische Störung anhand der Muskelkraft und Muskelatrophie beurteilt werden. Durch eine Atrophie der kleinen Fußmuskeln kommen bei fast allen Patienten Fußdeformitäten wie Krallenzehen und Hohlfüße vor. Der oft erschwerte Stand auf den Zehenspitzen ist durch eine Atrophie des M. triceps surae, die Schwierigkeit, auf den Hacken zu stehen, durch eine Atrophie des M. tibialis anterior bedingt. Hinzu kommen Sensibilitätsverluste mit eingeschränktem Vibrations-, Berührungs- und Temperaturempfinden sowie eingeschränkter Propriozeption. Außerdem sollten die Hirnnerven und autonomen Nerven beurteilt werden (AWMF-Leitlinien).



**Abb. 2:** Fuß eines CMT 1A Patienten



**Abb. 3:** Hand eines CMT 1A Patienten

#### **Bildnachweis:**

**Abb. 2:** [http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Charcot-marie-tooth\\_foot.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Charcot-marie-tooth_foot.jpg)

**Abb. 3:** <http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html#egr2>

### **1.1.8. Neurophysiologische Untersuchung**

Die Neurophysiologische Untersuchung, bestehend aus einer Elektroneurographie (ENG) und gegebenenfalls einer Elektromyographie (EMG), dient der Ergänzung der klinischen Untersuchung, bestimmt den Verteilungstyp der Neuropathie (symmetrisch/asymmetrisch) und erlaubt eine Einteilung in den demyelinisierenden oder axonalen Prädominanttyp. Eine Abnahme der Nervengeschwindigkeit (NLG), ein Marker für eine Demyelinisierung, korreliert mit der Muskelschwäche. Ein axonaler Verlust zeigt sich in einer Amplitudenabnahme der motorischen Summenaktionspotentiale (CMAP) oder sensiblen Summenaktionspotentiale (SNAP) (Hoogendijk et al., 1994). Diese Einteilung ist zur Durchführung einer gezielten molekulargenetischen Diagnostik hilfreich. Außerdem können Anlageträger mit geringen klinischen Symptomen identifiziert werden.

### **1.1.9. Molekulargenetik**

Obwohl es zum jetzigen Zeitpunkt keine kausale Therapie der CMT gibt, ist eine genaue molekulargenetische Klärung wichtig, um die Diagnose zu sichern und dem Patienten weitere unnötige diagnostische Schritte zu ersparen sowie aussichtslose Therapieversuche zu vermeiden. Es können außerdem Aussagen zur Prognose gemacht werden und eine entsprechende genetische Beratung angeboten werden.

Für den Großteil der hereditären Neuropathien stehen mittlerweile molekulargenetische Tests zur Verfügung.

Die molekulargenetische Diagnostik richtet sich nach dem Erbgang und dem elektrophysiologischen Befund.

	<b>Demyelinisierend</b>	<b>Intermediär</b>	<b>Axonal</b>
Autosomal-dominant	PMP22dup MPZ, PMP22mut NEFL, EGR2, SIMPLE	SPMP22del MPZ, DNM2 NEFL, YARS	MFN2 MPZNEFLGARS, HSPB1, HSPB8
Autosomal-rezessiv	SH3TC 2 GDAP1, PRX, FGD 4, FIG4	GDAP1	GDAP1LMNA A/C
X-chromosomal	Connexin-32 (GJB1)	Cx32	Cx32
Sporadisch	PMP22dup GJB1, MPZ PMP22mut, NEFL	PMP22del MPZ, GJB1 NEFL, DNM2	MFN2 MPZ, Cx32 NEFL

**Tabelle 3:** Genetische Untersuchung bei Verdacht auf CMT (AWMF-Leitlinien)

### 1.1.10. Therapie

Bisher ist keine kausale Therapie der CMT bekannt. In Tiermodellen hat die Therapie mit Ascorbinsäure (Vitamin C) eine Verbesserung der Erkrankung bewirkt (Passage et al., 2004). Erste Studien mit hoch dosiertem Vitamin C bei CMT-1A-Patienten, vor allem bei Kindern, werden durchgeführt, zeigten bisher jedoch keine signifikante Verbesserung (Burns et al., 2009). Deshalb stehen weiterhin präventive und symptomatische Therapiemaßnahmen im Vordergrund (Physiotherapie, Ergotherapie, Hilfsmittelversorgung, medikamentöse Therapie sensibler Reizerscheinungen).

## 1.2. Schlafstörungen

Schlafstörungen werden seit 2005 nach der internationalen Klassifikation für Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders = ICSD-2) durch die American Academy of Sleep Medicine (AASM) wie folgt eingeteilt:

Insomnien
<i>Schlafbezogene Atmungsstörungen</i>
Hypersomnien zentralen Ursprungs, nicht bedingt durch Störungen der zirkadianen Rhythmik, schlafbezogene Atmungsstörungen oder andere Gründe für einen gestörten Nachtschlaf
Störungen der zirkadianen Rhythmik
Parasomnien
Schlafbezogene Bewegungsstörungen
Einzelne Symptome, Normvarianten und ungelöste Fragestellungen
Andere Schlafstörungen

**Tabelle 4:** Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-2 (American Academy of Sleep Medicine, 2005)

### 1.2.1. Schlafbezogene Atmungsstörungen

Schlafbezogene Atmungsstörungen (SBAS) können über den Umweg rezidivierender Desaturationen, nächtlicher Hyperkapnie und respiratorischer Weckreaktionen (arousals) nicht nur zu einer erheblichen Beeinträchtigung der Schlafqualität und der Tagesbefindlichkeit, sondern können auch zu schwerwiegenden Folgeerkrankungen führen.

Einteilung der schlafbezogenen Atmungsstörungen (ICSD-2) nach der American Academy of Sleep Medicine, 2005:

<b>Zentrale Schlafapnoe-Syndrome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• primär zentrale Schlafapnoe</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zentrale Schlafapnoe bei Höhengaufenthalt</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zentrale Schlafapnoe bei internistischen / neurologischen Erkrankungen (außer Cheyne-Stokes-Atmung)</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• zentrale Schlafapnoe bei Drogen- oder Medikamentengebrauch</li> </ul>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• primäre Schlafapnoe in der frühen Kindheit</li> </ul>

<b>Obstruktive Schlafapnoe-Syndrome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• obstruktive Schlafapnoe, Erwachsene</li> <li>• obstruktive Schlafapnoe, Pädiatrie</li> </ul>
<b>Schlafbezogene Hypoventilation und hypoxämische Syndrome</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• schlafbezogene nicht-obstruktive alveoläre Hypoventilation, idiopathisch</li> <li>• kongenitales zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom</li> </ul>
<b>Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie bei internistischen / neurologischen Erkrankungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie bei Gefäß- oder Lungenparenchymerkrankungen</li> <li>• Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie bei obstruktiver Atemwegserkrankung</li> <li>• Schlafbezogene Hypoventilation / Hypoxämie bei neuromuskulären Erkrankungen oder Thoraxerkrankungen</li> </ul>
<b>Andere schlafbezogene Atmungsstörungen</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schlafapnoe / schlafbezogene Atmungsstörung, unklassifiziert</li> </ul>

**Tabelle 5:** Einteilung der schlafbezogenen Atemstörungen (Duchna 2006)

Zu den wichtigsten Vertretern der schlafbezogenen Atmungsstörungen gehören das **obstruktive Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)**, das **zentrale Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS)** sowie das **schlafbezogene Hypoventilations-Syndrom**.

Nach den Kriterien der American Academy of Sleep Medicine (AASM) ist eine **Apnoe** als Amplitudenreduktion der nasalen und oralen Luftstromkurve um **mindestens 90 %** und für eine Dauer von **mehr als zehn Sekunden** definiert.

Eine **Hypopnoe** wird als eine um **mindestens 50 %-ige** Amplitudenreduktion von **mehr als zehn Sekunden** bezeichnet, die entweder mit einer Desaturation um mindestens 4 % oder mit

einem nach EEG-Kriterien definierten arousal verbunden ist (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999).

Der **Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)**, der die Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlafzeit angibt, stellt in Verbindung mit den klinischen Symptomen ein Maß für das Vorliegen und den Schweregrad eines Schlafapnoe-Syndroms dar.

Von einem Syndrom ist demnach dann bei den folgenden Erkrankungen die Rede, wenn eine klinische Symptomatik vorliegt.

Ein AHI  $<5/h$  wird als normal angesehen; der Bereich von 5-10/h stellt eine Grauzone dar.

Ein **AHI  $>10/h$**  ist als **pathologisch** definiert.

Weitere statistische Kennzahlen der schlafbezogenen Atmungsstörung sind der Entsättigungsindex (Oxygen Desaturation Index, **ODI**) und der respiratorische Arousalindex (**AI**).

Durch den arteriellen Sauerstoffsättigungsabfall und die veränderte Schlafstruktur kommt es zu einer Reihe von Symptomen und Risikofaktoren, die im Folgenden näher beschrieben werden.

#### 1.2.1.1. Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS)

Das OSAS ist die häufigste Form unter den SBAS. Der mit der Sauerstoffentsättigung verbundene hypoxische Stress stellt eine starke Belastung für den Gesamtorganismus dar. Die Patienten berichten über Tagesschläfrigkeit, Schwindel, Kopfschmerzen und Konzentrationsstörungen, welche die Lebensqualität der Patienten enorm beeinträchtigen (Borak et al., 1996).

#### 1.2.1.1.1. Epidemiologie

Die Prävalenz des OSAS in der Gesamtbevölkerung liegt bei etwa 1 bis 2 % der Frauen und 3 bis 4 % der Männer (Lavie, 1998; Bearpark et al., 1993; Ohayon et al., 1997) und nimmt mit dem Alter an Häufigkeit stark zu (Bresnitz et al., 1994; Young et al., 2003). Ein OSAS ist unter den männlichen Patienten bis zu dreimal häufiger als unter den weiblichen Patienten (Bixler et al., 2001). 60 bis 90 % der Patienten sind übergewichtig (Anstead et al., 1999), und bei Gesunden ist eine Zunahme des Körpergewichts um 10 % mit einem sechsfach höheren Risiko für die Entwicklung eines OSAS verbunden (Svatikova et al., 2005). Die steigende Prävalenz von Adipositas in den westlichen Gesellschaften macht somit auch das OSAS zu einem wachsenden sozioökonomischen Problem (James et al., 2001; Bray et al., 2006).

#### 1.2.1.1.2. Klinik

Leitsymptom des OSAS ist meist lautes **Schnarchen** mit **Apnoe- und Hypopnoephasen** und anschließendem lauten Einatmen, dem sogenannten „**choking**“. Ein zusätzliches Kriterium ist die starke **Tagesschläfrigkeit** trotz ausreichender Schlafdauer (Becker et al., 2004). Ein Vorstellungsgrund in einem Schlaflabor können neben der Tagesschläfrigkeit auch Sekunden-Schlaf-Attacken während des Tages und ein imperativer Schlafdrang in monotonen Situationen sein. Hierdurch besteht die Gefahr einer Unfallverursachung am Arbeitsplatz oder im Straßenverkehr durch „Sekunden-Schlaf-Attacken“ (Cassel et al., 1991; Man G. C. et al., 1996; Ulfberg et al., 1998). Aber auch Symptome wie **Kopfschmerzen** beim Erwachen, Schwindel vor allem nach dem Aufstehen, **Mundtrockenheit**, vermehrter Speichelfluss oder nächtliches Schwitzen können auftreten. Einige Patienten verspüren einen gehäuften Harndrang während des Schlafs, was zu **Nykturie**, selten sogar zur Enuresis führen kann (Ehlenz K. et al., 1991). Das OSAS kann sekundär zu **Konzentrationsstörungen** bis hin zu Gedächtnisstörungen führen. Weitere psychologische Probleme wie **Depressionen**, Angstzustände und Reizbarkeit oder erektile Dys-

funktion können den Alltag von OSAS-Patienten erschweren (Guilleminault et al., 1979; Kaparianos et al., 2006). Zu **gastroösophagealen Refluxsymptomen** kommt es vor allem, wenn vor dem Zubettgehen schwer und viel gegessen wurde (Kaparianos et al., 2006). Oft berichten die Patienten selbst, dass Alkohol oder eine Gewichtszunahme zu einer Verschlimmerung der Symptome führen.

#### 1.2.1.1.3. Physiologische und pathophysiologische Grundlagen

Für das Verständnis der Pathophysiologie des OSAS sind sowohl die Anatomie der Atemwege als auch die zentrale Steuerung der Atmung und ihre komplexe Interaktion entscheidend.

Der physiologische Nachtschlaf besteht gewöhnlich aus vier bis sechs Schlafzyklen, die sich wiederum aus **REM**-(rapid-eye-movement) und **non-REM**-Phasen zusammensetzen. Der REM-Schlaf ist durch einen generalisierten Verlust des Muskeltonus, mit Ausnahme der äußeren Augenmuskulatur und des Diaphragmas gekennzeichnet (Cowchock et al., 1985).

Im Wachen werden vor der Einatmung das Diaphragma und die oropharyngeale Muskulatur tonisiert, während des Schlafs vermindert sich diese präinspiratorische Aktivierung.

Begünstigend für das Auftreten von Obstruktionen der oberen Atemwege wirken **enge anatomische Verhältnisse** im Oro- und Hypopharynx durch einen großen Halsumfang bei **Adipositas**, Makroglossie, vergrößerte Gaumenmandeln oder auch das Schlafen in Rückenlage (Stradling, 1995).

Mit dem Übergang vom Wachzustand zum Schlaf verändern sich die Druckverhältnisse im Pharynx, und der Tonus der pharyngealen Muskulatur nimmt ab. Diese physiologischen Veränderungen begünstigen damit den inspiratorischen Kollaps der oberen Atemwege im Schlaf.

Von OSAS-Patienten kann die Tonusabnahme der Muskulatur jedoch nur unzureichend kompensiert und eine ausreichende pulmonale Ventilation nicht mehr gewährleistet werden (Woodson, 1998). Folgen sind ein Abfall der Sauerstoffsättigung des Blutes und bei ausreichend lan-

ger Apnoedauer eine Hyperkapnie, die als starker respiratorischer Reiz an den Chemorezeptoren in der Medulla oblongata wirkt. Im Elektroenzephalogramm (EEG) ist eine Aufwachreaktion sichtbar, und die pharyngeale Muskulatur wird vermehrt tonisch aktiviert. Es kommt erneut zur Reventilation der Lunge und die Sauerstoffsättigung steigt (Saunders et al., 1994). Bei einem schweren OSAS wiederholt sich dieser Vorgang vierzigmal oder häufiger pro Stunde.

#### 1.2.1.1.4. Risikofaktoren und deren Bedeutung beim OSAS

Risikofaktor	Bedeutung	Möglicher Mechanismus
Männliches Geschlecht	++	Anatomie, Kontrolle der Ventilation
Alter	++	Anatomie, Beeinträchtigung der neuralen Reflexe
Übergewicht	+++	Anatomie, Stabilität der Lüftungskontrolle
Menopause	+	Unbekannt, möglicherweise Anatomie
Schwarze Rasse	+	Unbekannt, möglicherweise Anatomie
Alkohol	++	Tonusverlust der oberen Atemwege
Rauchen	+	Atemwegsentzündung, Ödem oder beides

**Tabelle 6:** Risikofaktoren und deren Bedeutung beim OSAS (Malhotra et al., 2002)

#### 1.2.1.1.5. Folgen

Als Folge eines unbehandelten OSAS treten meistens weitere chronische Schäden auf.

Das OSAS ist ein unabhängiger Risikofaktor für die Entstehung einer **Atherosklerose** (Tani-verdi et al., 2006; Dziewas et al., 2007) und für das Auftreten von **Schlaganfällen** (Yaggi et al., 2005; Munoz et al., 2006). In mehreren Studien wurde zudem gezeigt, dass das OSAS einen unabhängigen **kardiovaskulären Risikofaktor** darstellt und zur Erhöhung der Morbidität und Mortalität führt (He et al., 1988; Partinen et al., 1988; Ohayon et al., 2000). Hung et al. schilderten die Schlafapnoe mit einem AHI > 5,3 als eigenständigen Risikofaktor für das Auftreten eines **Myokardinfarktes** bei Männern zwischen 37 und 65 Jahren (Hung et al., 1990). Die Therapie des schweren OSAS mit nCPAP führte laut einer großen Studie mit einer zehnjährigen

Verlaufsbeobachtung zu einer signifikanten Reduktion der kardiovaskulären und der zerebrovaskulären Ereignisse (Marin et al., 2005).

Nach Botros et al. erkrankten Patienten mit einem AHI >7 mehr als doppelt so häufig an einem **Typ-2-Diabetes mellitus** als Patienten mit leichterem OSAS (AHI <7) (Botros et al., 2009). Dieses Risiko bestand unabhängig vom Übergewicht, Alter oder Geschlecht der Patienten. Guilleminault beobachtete 1979 einen Zusammenhang zwischen **Depression** und OSAS (Guilleminault et al., 1979). Lüdemann et al. beschrieben 2001 in einer Fallkontrollstudie eine erhöhte Prävalenz einer peripheren **Neuropathie** bei OSAS-Patienten. Der axonale Schaden korrelierte in der Studie mit der Dauer des arteriellen Sauerstoffabfalls (Lüdemann et al., 2001, Dziewas et al., 2007).

#### 1.2.1.1.6. Diagnostik

Diagnostischer Goldstandard ist neben der ausführlichen Anamnese die **Polysomnographie**. Im Einzelfall sind zusätzlich weitere internistische, neurologische, pädiatrische, Hals-Nasen-Ohrenärztliche, Mund-Kiefer-Gesichts-chirurgische sowie neuropsychologische und neurophysiologische Untersuchungen sind in Erwägung zu ziehen.

#### Diagnosekriterien eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms (ICSD-2):

Gefordert sind: 1. + 2. + 3. oder 3. + 4.
1. Anamnese (mindestens eines der folgenden Kriterien):
<ul style="list-style-type: none"> <li>• ungewollte Einschlafepisodes während Wachheit, Tagesschläfrigkeit, nicht erholsamer Schlaf oder Insomnie</li> <li>• nächtliches Erwachen mit Atemstillstand, Erstickungsanfälle, nach Luft schnappen</li> <li>• durch Bettpartner beobachtetes lautes Schnarchen oder Atemstillstände im Schlaf</li> </ul>
2. Polysomnographie: > 5 respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen)
Oder
3. Polysomnographie: > 15 respiratorische Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen)
4. Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung, eine internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenten-/ Drogengebrauch

**Tabelle 7:** Diagnosekriterien des obstruktives Schlafapnoe-Syndroms (ICSD-2)

#### 1.2.1.1.7. Therapie

Aus den Leitlinien der Arbeitsgemeinschaft der Wissenschaftlichen Medizinischen Fachgesellschaften (AWMF-Leitlinien) gehen die im weiteren Verlauf beschriebenen Therapieempfehlungen für die Behandlung des OSAS hervor. Sie basieren auf den wissenschaftlichen Auswertungen des Oxford Centre for Evidence-based Medicine (OCEBM), einer Weiterentwicklung der EBM-Kriterien. Grad A der Therapieempfehlung wird durch Studien mit der höchsten Evidenz und D durch Studien mit der niedrigsten Evidenz belegt. Dieses System erleichtert eine schnelle Beurteilung der verschiedenen therapeutischen Verfahren.

Im Vordergrund stehen zunächst die **Verbesserung der Schlafhygiene** (EBM-Empfehlungsgrad C), der Verzicht auf Nikotin, abendlichen Alkoholgenuss oder die Einnahme von Benzodiazepinen und das Meiden der Rückenlage im Schlaf (Oksenberg A. et al., 1997) (EBM-Empfehlungsgrad B). Eine weitere wichtige Maßnahme ist die **Gewichtsreduktion** bei übergewichtigen Patienten. Bereits 10 % Gewichtsverlust können den AHI um bis zu 26 % senken, führt jedoch meist nicht zur vollständigen Remission des OSAS (Pepperd et al., 2000) (EBM-Empfehlungsgrad B). Eine spezifische medikamentöse Therapie wird nicht empfohlen (EBM-Empfehlungsgrad A). Bei einem leichtgradigen OSAS werden nach dem EBM-Empfehlungsgrad bei fehlenden kardiovaskulären Risikofaktoren und entsprechender Anatomie eine Unterkieferprotrusionsschiene und operative Verfahren wie z. B. die UVPPP-Operation (Uvulo-Palato-Pharyngeale Plastik) befürwortet.

Da diese Maßnahmen meistens alleine nicht ausreichen, ist die Therapie der Wahl die kontinuierliche Druckunterstützung mittels **CPAP-Therapie** (Continuous Positive Airway Pressure). Der Druck verhindert das Zusammenfallen der Atemwege und unterbindet damit Apnoen und Hypopnoen sowie auch gleichzeitig das Schnarchen. Die CPAP-Therapie ist der Goldstandard bei mittel- bis schwergradigen OSAS (EBM-Empfehlungsgrad A).

Die Compliance der CPAP-Therapie sollte regelmäßig kontrolliert werden, um eventuell andere Therapieoptionen in Erwägung zu ziehen. **Ziele** der Therapie sind eine **Verbesserung** der respiratorisch bedingten **Durchschlafstörung**, die **Reduktion der Tagesschläfrigkeit** und die Zunahme der Leistungsfähigkeit am Tage (Sullivan und Grunstein, 1994).

In der Regel wird bei den Patienten im Schlaflabor die nasale CPAP-Therapie (**nCPAP**) eingeleitet, die meist lebenslang angewendet werden muss (Orth et al., 2006). In kontrollierten Studien wurden eine Verbesserung der Symptome und der Lebensqualität sowie eine deutliche Senkung des arteriellen Blutdrucks auch bei Tage gezeigt (Becker et al., 2003). Damit werden kardiovaskuläre und zerebrovaskuläre Ereignisse signifikant reduziert (Marin et al., 2005).

#### 1.2.1.2. Zentrales Schlafapnoe-Syndrom (ZSAS)

Das rein zentrale Schlafapnoe-Syndrom ist selten. Es entsteht durch ZNS Schäden, die eine unzureichende Steuerung der Atemmuskulatur bewirken. Im Gegensatz zur obstruktiven Schlafapnoe ist bei der zentralen Schlafapnoe keine Atemanstrengung mit Aktivität der Thorax- und Abdomenexkursionen nachweisbar und es kommt dadurch zu einem Sistieren des Luftstroms trotz durchgehender Atemwege.

Das ZSAS ist durch nächtliche zentrale Apnoen über zehn Sekunden Dauer mit einem Apnoe-Index (AI)  $> 5$  zentraler Apnoen pro Stunde Schlaf definiert. Außer der durch die Schlaffragmentierung bedingten Tagesschläfrigkeit ist beim ZSAS wenig über Epidemiologie und den Verlauf sowie die Auswirkungen bekannt (Bradley et al., 1986; Guilleminault, 1996; Xie et al., 1994; 1995).

### Diagnosekriterien für das primäre zentrale Schlafapnoe-Syndrom (ICSD-2):

Anamnese (mindestens eines der folgenden Kriterien):
<ul style="list-style-type: none"><li>• exzessive Tagesschläfrigkeit</li><li>• nächtliche Weckreaktionen/ Erwachen oder</li><li>• Beschwerden einer Insomnie, nächtliches Erwachen mit Atemnot</li></ul>
Polysomnographie: > 5 zentrale Apnoen/h
Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung, eine internistische oder neurologische Erkrankung, Medikamenten-/ Drogengebrauch

**Tabelle 8:** Primäres zentrales Schlafapnoe-Syndrom

### Diagnosekriterien für das zentrale Schlafapnoe-Syndrom mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster (ICSD-2):

Polysomnographie: > 10 zentrale Apnoen/h mit Crescendo-Decrescendo-Muster der Atmung, assoziiert mit gehäuften Weckreaktionen und gestörter Schlafstruktur
fakultativ: exzessive Tagesschläfrigkeit, insomnische Beschwerden, nächtliches Erwachen mit Atemnot
Assoziation mit schwerer internistischer/ neurologischer Erkrankung (Herzinsuffizienz, Niereninsuffizienz, Apoplex)
Erkrankung nicht besser beschrieben durch andere Schlafstörung oder Medikamenten-/ Drogengebrauch

**Tabelle 9:** Zentrales Schlafapnoe-Syndrom mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster

#### 1.2.1.3. Schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom bei neuromuskulärer Erkrankung

Hypoventilation- und Hypoxämiesyndrome sind durch lang anhaltende Minderbelüftung der Lunge ohne nachweisbare Apnoen gekennzeichnet. Das bedeutet, die Patienten atmen zu flach beziehungsweise zu schwach. Durch die alveoläre Hypoventilation kommt es konsekutiv zur Hypoxämie und Hyperkapnie, die als Risikofaktoren für die beim OSAS beschriebenen Erkrankungen gelten. Das Hypoventilations-Syndrom entsteht entweder durch einen pathologisch reduzierten zentralen Atemantrieb oder aus einer zunehmenden Insuffizienz der Atemmuskulatur. Zunächst zeigt sich die Atemstörung im REM-Schlaf und kann je nach Pathologie auch tagsüber auftreten (AMWF online).

Im Gegensatz zum ZSAS sind hier aber keine Apnoen in der Polysomnographie zu erkennen.

Neuromuskuläre Erkrankungen, die gehäuft mit einem schlafbezogenen Hypoventilations-Syndrom auftreten, sind unter anderem Erkrankungen wie Multiple Sklerose, Multisystematrophie, ein ideopathisches Parkinson-Syndrom, autonome Neuropathien, Amyotrophe Lateralsklerose, neuromuskuläre Erkrankungen, Schlaganfälle, aber auch die CMT (AWMF online).

Die Diagnosestellung und Symptome gleichen denen des OSAS (unter anderem Hypersomnie, Insomnie, Erschöpfbarkeit, Kopfschmerzen). Die Therapieoptionen entsprechen denen des OSAS, wobei neben der Behandlung der Grunderkrankung eine nCPAP-Therapie im Vordergrund steht (AWMF online).

### **1.3. Schlafbezogene Atmungsstörungen bei CMT**

Bereits 1987 fanden Chan et al. einen ersten Hinweis der Assoziation einer CMT mit einer Dysfunktion des Diaphragmas. Das Ergebnis der Studie mit zwei CMT 1 Patienten zeigte eine subklinische funktionelle Einschränkung des Diaphragmas und führte zur Hypothese, dass die Mitbeteiligung des Nervus phrenicus möglicherweise mit zum Symptomspektrum der CMT gehört (Chan et al., 1987).

Akiba et al. entdeckten 1996 bei zwei von fünf Patienten mit CMT 1 eine Einschränkung der Lungenfunktion und eine alveoläre Hypoventilation am Tag. Bei beiden Patienten offenbarte eine nächtliche Polysomnographie ein zentrales Schlafapnoe-Syndrom. Eine Kapnometrie erfolgte in dieser Studie nicht (Akiba et al., 1996).

Darquennes et al. beschrieben 2006 eine 35-jährige Frau mit CMT, die aufgrund einer Muskelschwäche des Diaphragmas und einer wahrscheinlich gleichzeitig bestehenden Diaphragmalähmung an einer sehr schweren restriktiven Lungenfunktionsstörung litt. Es bestand außerdem ein schweres Hypnopiesyndrom im REM-Schlaf, welches erfolgreich mit einem nasalen intermittierenden positiven Druck behandelt werden konnte (Darquennes et al., 2006).

Dem Zusammenhang zwischen CMT und einem OSAS gingen erstmals Dematteis et al. 2001 systematisch nach. In einer Familie mit insgesamt 14 untersuchten Personen ergab sich bei allen elf von einer CMT 1A betroffenen Mitgliedern ein AHI >15/h, während die Polysomnographie bei den Personen ohne Neuropathie einen unauffälligen Befund erbrachte. Dabei wurde eine Korrelation zwischen dem AHI und Schweregrad der Neuropathie (FDS), dem Alter und dem Body-Mass-Index (BMI) festgestellt. Das männliche Geschlecht war für eine schwerere Form des OSAS prädestinierend. Der AHI korreliert negativ mit der CMAB-Amplitude.

Bei keinem der Patienten fanden sich Hinweise auf eine Zwerchfellparese. Daher stellten die Autoren die Hypothese auf, dass eine Neuropathie im Pharynx zu einem gehäuftem Auftreten eines Schlafapnoe-Syndroms bei CMT-Patienten führt (Dematteis et al., 2001).

Dziewas et al. veröffentlichten 2008 eine Fallkontrollstudie, in der zwölf nicht verwandte Patienten mit CMT 1 untersucht wurden. Bei elf von ihnen wurde eine CMT 1A genetisch gesichert und bei einem Patienten eine Punktmutation im MPZ-Gen nachgewiesen (CMT 1B). Alle Patienten und Kontrollpersonen wurden mittels Polysomnographie untersucht. Die Autoren identifizierten bei den Patienten mit CMT 1 einen mittleren AHI von 10,5, der signifikant höher als in der Kontrollgruppe (1,5) war. Fünf von zwölf Patienten hatten einen AHI >10/h. Im Vergleich dazu war es bei der Kontrollgruppe nur ein Patient aus 24. Bei diesen fünf CMT-Patienten waren die Apnoen in vier von fünf Fällen vom obstruktiven Typ. Es bestand eine signifikante Korrelation zwischen FDS und AHI. Ein Trend zu einer Korrelation des AHI mit BMI und Alter zeigte sich in den Untersuchungen. Eine verstärkte Tagesschläfrigkeit trat bei den CMT-Patienten nur in geringem Umfang auf und korrelierte dabei nicht signifikant mit dem AHI (Dziewas et al., 2008).

## **2. Herleitung der Fragestellung**

Bei Charcot-Marie-Tooth Typ 1 (CMT 1A)-Patienten wurde bislang in zwei kleineren Fallkontrollstudien eine erhöhte Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms beschrieben. Ziel unserer Studie war es, diese Beobachtung an einer größeren Kohorte zu verifizieren und dabei verschiedene genetische Subtypen der CMT (CMT 1A, 1B und CMT 1X) einzuschließen.

### 3. Patienten und Methoden

#### 3.1. Untersuchungskollektiv

An der Studie nahmen 37 Patienten zwischen 23 und 76 Jahren mit einer molekular-genetisch gesicherten CMT 1A, CMT 1B oder CMT X teil. Die Studienteilnahme erfolgte nach Einwilligung aller CMT-Patienten, die zuvor über die HMSN-Spezialsprechstunde der Klinik und Poliklinik für Neurologie rekrutiert und zu den Untersuchungen eingeladen worden waren.

Zwischen Oktober 2007 und Juni 2008 wurden alle CMT-Patienten mit einem portablen Gerät der Firma Somnomedics (Randersacker, Deutschland) polysomnographisch untersucht. Die Patienten wurden dazu aufgefordert, am Abend vor der Polysomnographie auf den Genuss von Alkohol, Koffein und auf jegliche Schlafmedikation zu verzichten. Bei allen wurden zusätzlich eine genaue Schlafanamnese und eine neurologische Untersuchung sowie elektrophysiologische Untersuchungen durchgeführt.

Unter den genetischen Subgruppen befanden sich **27** Patienten mit einer **CMT 1A**, **6** mit einer **CMT 1B** und **4** Patienten mit einer **CMT X**.

Unter den CMT 1A Patienten waren zwei männliche Geschwister sowie eine Mutter mit ihrer Tochter.

Eine nach Geschlecht, Alter und BMI zusammengestellte Kontrollpopulation wurde aus dem stationären Schlaflabor der Sektion Schlafmedizin in der Klinik und Poliklinik für Neurologie des Universitätsklinikums Münster (UKM) rekrutiert (n=37).

In dieser Gruppe befanden sich Patienten mit den folgenden schlafmedizinischen Diagnosen:

- psychophysische Insomnie (n=18)
- idiopathische ZNS-Hypersomnie (n=5)
- REM-Schlaf-assoziierte Verhaltensstörung (n=10)
- Tagesschläfrigkeit ungeklärter Ätiologie (Fatigue) (n=2)
- nächtliche Frontallappen-Epilepsie (n=2)

Bei allen Kontrollpatienten gab es weder anamnestische noch klinische Hinweise auf das Vorliegen einer peripheren Neuropathie.

### 3.2. Anamnese

Die Anamnese beinhaltete folgende Fragen:

Wann gehen Sie zu Bett und wann stehen Sie wieder auf?
Wie lange beträgt die Bettliegezeit und wie lange der tatsächliche Schlaf?
Wie beurteilen Sie Ihren Nachtschlaf: erholsam, nicht erholsam, Einschlafstörungen, Durchschlafstörungen, Grübelneigung, Früherwachen, Alpträume, Schmerzen, Nykturie, Nachtschweiß, Zungenbisse?
Haben Sie oder Ihr Partner während des Schlafes folgende Dinge beobachtet: Schnarchen, Atemaussetzer, Zyanose, Schlafwandeln, Beinbewegungen, Anfälle?
Wie ist Ihr Befinden am Tage: müde, erschöpft, reizbar, Schlafattacken, Monotonieintoleranz, Einschlafen am Steuer, morgendlicher Kopfschmerz oder Mundtrockenheit, Besserung durch einen Mittagsschlaf?
Liegen andere neurologische Erkrankungen wie Parkinson, Demenz, Multiple Sklerose, Epilepsie vor?
Liegen internistische Erkrankungen wie arterielle Hypertonie, ein Diabetes mellitus, Asthma bronchiale, eine koronare Herzerkrankung, Arrhythmien vor?
Liegen psychiatrische Erkrankungen vor?
Nehmen Sie regelmäßig Medikamente und speziell Schlafmedikamente ein?
Wie häufig trinken Sie Alkohol?
Rauchen Sie?
Familienanamnese

**Tabelle 10:** Strukturierte Anamneseeerhebung

### 3.3. Neurologische Untersuchung

Bei allen Patienten wurde vor Durchführung der Polysomnographie eine umfassende neurologische und allgemeinmedizinische Untersuchung durchgeführt. Die Erhebung des neurologischen Befundes bei den CMT-Patienten fokussierte insbesondere auf eine Beurteilung von Gangbild, Trophik, Tonus, Muskeleigenreflexen, Kraft, Feinmotorik und Sensibilität.

### 3.4. Functional Disability Score (FDS)

Um einen objektivierbaren Wert der neurologischen Beeinträchtigung und dem Grad der Behinderung zu ermitteln, wurde die Functional Disability Scale (FDS) verwendet (Dematteis et al., 2001).

Patient hat keine Symptome (0)
Patient hat diskrete Zeichen (1)
Patient hat offensichtliche Zeichen ohne Behinderung (2)
Patient hat offensichtliche Zeichen mit leichter Behinderung (3)
Patient hat schwere Behinderung (4)
Patient ist auf einen Rollstuhl angewiesen (5)

**Tabelle 11:** Functional Disability Score (Dematteis et al., 2001)

### 3.5. Standardisierte Fragebögen

#### 3.5.1. Epworth Sleepiness Scale (ESS)

Die Epworth Sleepiness Scale wurde 1991 von Murray Johns entwickelt (Johns, 1991) (siehe Anhang). Die ESS wurde erstellt, um die Einschlafneigung in verschiedensten alltäglichen Situationen zu evaluieren. Der Test ist leicht durchführbar, standardisiert und auch in der deutschsprachigen Fassung validiert. Die ESS erfragt retrospektiv die Wahrscheinlichkeit, in acht verschiedenen Alltagssituationen einzuschlafen. Näheres zur Auswertung folgt im Ergebnisteil.

### **3.5.2. Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)**

Der Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) wurde 1988 von Buysse et al. ausgearbeitet (Buysse et al., 1988) (siehe Anhang). Er erfasst für den Zeitraum von vier Wochen retrospektiv Schlaf störende Ereignisse, die Schlafqualität, die Schlafzeiten des Patienten, die Einschlaf latenz und die Schlafdauer. Auch die Einnahme von Schlafmedikation und die Tagesbefindlichkeit werden erfragt. Der PSQI ermittelt einfach und effektiv die subjektive Schlafqualität. Durch seinen Bezug auf einen umschriebenen Zeitrahmen ist er für wiederholte Messungen gut geeignet.

Der Cut-off-Wert von „5“ ermöglicht eine Einteilung in „gute“ und „schlechte“ Schläfer, wobei ein Wert über „5“ „schlechter Schläfer“ bedeutet (Buysse et al., 1988). Die deutschsprachige Fassung des PSQI ist wie die Epworth-Schläfrigkeits-Skala hinreichend validiert (Zeitlhofer et al., 2000).

### **3.5.3. Fatigue Severity Scale (FSS)**

Die Fatigue Severity Scale wurde angefertigt, um das Ausmaß der subjektiv empfundenen Tageserschöpfung (Fatigue) zu beurteilen (Krupp et al., 1988; Freal et al., 1984). Validiert wurde die deutsche Fassung der FSS durch Reske et al. 2006. Die neun Angaben über „die Aussage trifft nicht zu“ bis „die Aussage trifft in vollem Umfang zu“ werden auf einer Skala bewertet und objektivieren in der Summe der Punktzahl und im Mittelwert der 7-stufigen Skala die Beschwerden der Patienten.

## **3.6. Polysomnographie**

Die kardiorespiratorische Polysomnographie beinhaltet eine gleichzeitige, kontinuierliche Aufzeichnung der folgenden Parameter während der Nacht:

Elektroenzephalogramm ( <b>EEG</b> ) (O1, O2, Referenz, C3 rechts, C4 links, Mastoid rechts, Mastoid links)
Elektrookulogramm ( <b>EOG</b> ) für die Augenbewegungen
Elektromyogramm ( <b>EMG</b> ) für die Muskelkontraktionen des Masseters und die Kontraktionen am rechten und linken M. tibialis anterior
Elektrokardiogramm ( <b>EKG</b> )
<b>Atemexkursionen</b> (thorakal und abdominal)
<b>Atemfluss</b> (oro-nasal)
Mikrofon für <b>Schnarchgeräusche</b>
<b>Sauerstoffsättigung</b> mittels einer Leuchtdiode am Finger

**Tabelle 12:** Parameter der polysomnographischen Ableitung

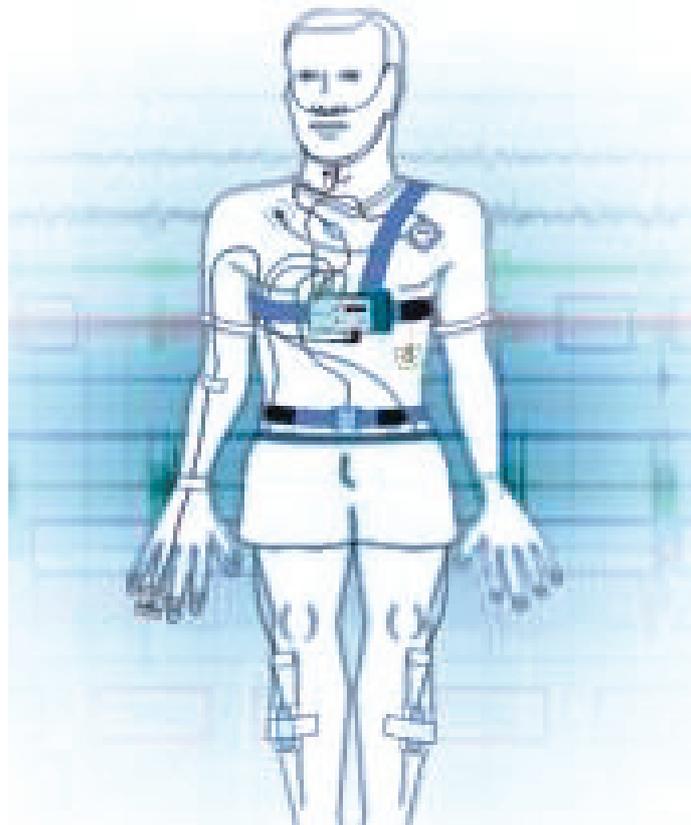
Die Registrierung erfolgte nach dem Standard der Deutschen Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (**DGSM**) ([www.dgsm.de](http://www.dgsm.de)).



**Abb. 4:** Patient mit Polysomnographiegerät

(<http://www.somnomedics.de/produkte/basic-screening-1-8-kanale/respiration-cpap.html>)

Alle Parameter der Polysomnographie wurden zwischen 22.30 Uhr und 7.00 Uhr aufgezeichnet.



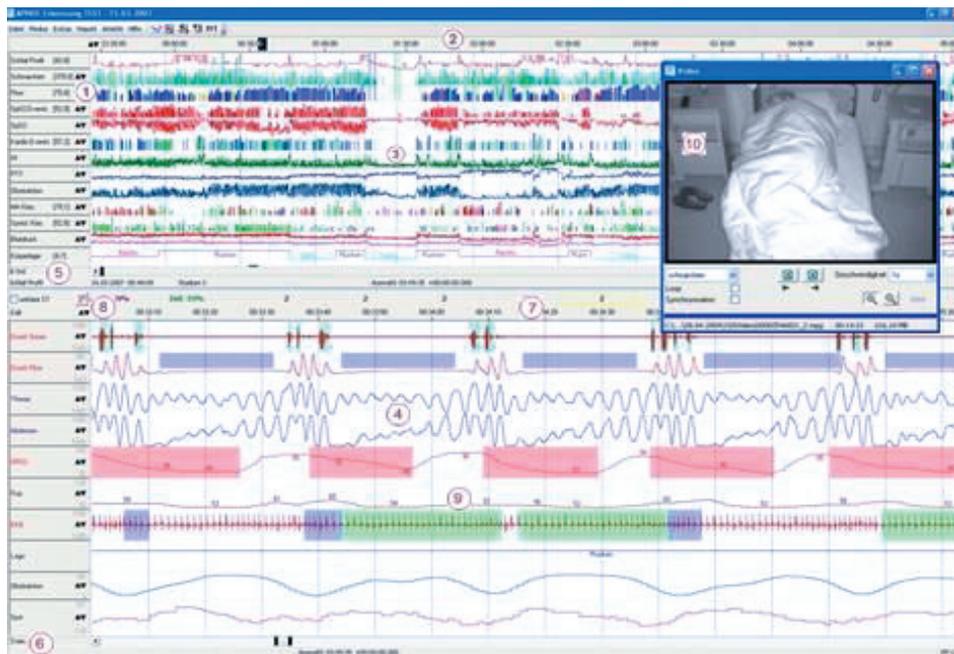
**Abb. 5:** Elektroden für die Polysomnographie

(<http://www.somnomedics.de/produkte/kardio-respiratorisches-screening-8-18-kanale.html>)

### **3.7. Auswertung der Polysomnographie**

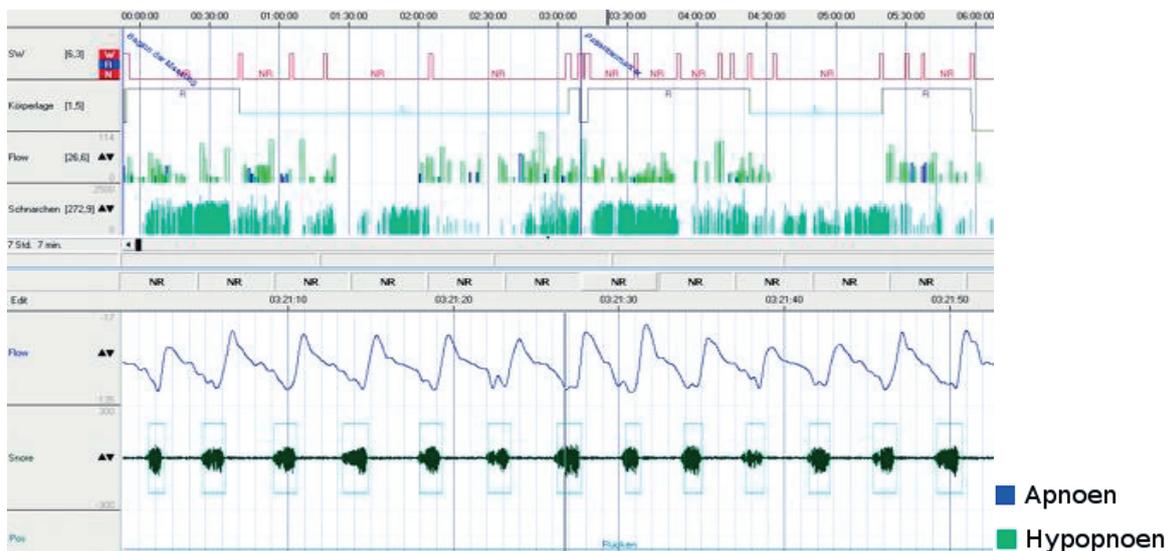
Alle Polysomnographien wurden, unabhängig vom verwendeten Ableitsystem SomnoScreen® oder Brainlab®, im Schlaflabor der Klinik und Poliklinik für Neurologie des UKM manuell validiert. Dies gilt insbesondere für die Festlegung der Schlafstadien und die Registrierung respiratorischer Ereignisse.

## Hypnogramm eines gesunden Patienten



**Abb. 6:** Hypnogramm eines gesunden Patienten: (1) Index pro Stunde, (2) Zeitleiste, (3) Analysen, (4) Rohdaten, (5) Zeitbasis: Analysen, (6) Zeitbasis: Rohdaten, (7) Schlafstadien, (8) Schlafprofil anzeigen/ vergleichen, (9) Ereignisse, (10) Video-Darstellung

(<http://www.somnomedics.de/produkte/kardio-respiratorisches-screening-8-18-kanale.html>)



**Abb. 7:** Polysomnogramm mit Apnoen und Hypopnoen

(<http://www.somnomedics.de/typo3temp/pics/43590399f1.jpg>)

### **3.8. Statistische Methoden**

Die gesammelten Daten der Polysomnographie, der neurologischen Untersuchung und der standardisierten Fragebögen wurden mit SPSS® für Windows Version 19.0 ausgewertet.

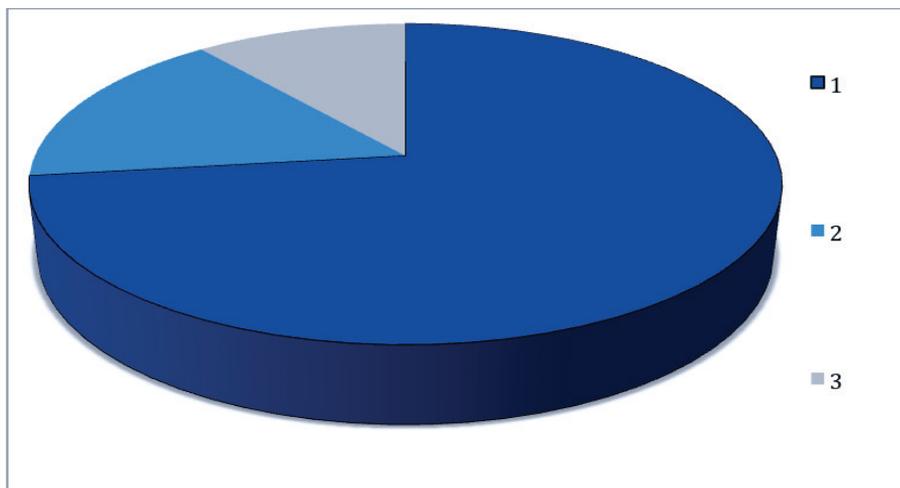
Um die Ergebnisse der CMT-Gruppe mit der Kontrollgruppe zu vergleichen, wurden die Mittelwerte mit Standardabweichungen (SD) und die Standardfehler (SE) der Mittelwerte errechnet, durch einen gepaarten t-Test miteinander verglichen und auf signifikante Unterschiede untersucht. Der Student-t-Test wurde zur Analyse der Subgruppen bei parametrischen Daten angewendet. Für den Gruppenvergleich bezüglich kategorialer Variablen wurde der  $\chi^2$  test oder der two-tailed Fisher's exact test eingesetzt. Die Subgruppenanalyse erfolgte mittels einer einfaktoriellen ANOVA mit Bonferroni-Korrektur. Die Korrelationsanalyse wurde unter Verwendung des Korrelationskoeffizienten nach Spearman durchgeführt. Grundsätzlich wurden p-Werte unterhalb von 0,05 als statistisch signifikant gewertet. Mittels linearer Regressionsanalyse wurde ermittelt, welcher der Faktoren Alter, BMI und FDS-Score eine unabhängige Korrelation zum AHI aufwies.

## 4. Ergebnisse

Die Polysomnographie wurde bei allen 74 Patienten erfolgreich durchgeführt, und die Ergebnisse gingen mit den Informationen der klinisch-neurologischen Untersuchungen sowie den Resultaten der Fragebögen in die Statistik mit ein. Die CMT-Patienten wurden der Kontrollgruppe nach den Kriterien Alter, Geschlecht und BMI gegenübergestellt. Die Patienten der Kontrollgruppe hatten bis auf Schlafstörungen keine neurologischen Erkrankungen.

### 4.1. Verteilung der genetischen CMT-Subtypen

Von den 37 untersuchten CMT-Patienten hatten 73 % (n=27) eine CMT 1A, 16,2 % (n=6) eine CMT 1B und 10,8 % (n=4) eine CMT X. Die Diagnose war in allen Fällen molekulargenetisch gesichert.



**Abb. 8:** Anteil der CMT-Subtypen (1: CMT 1A, 2: CMT 1B, 3: CMT X)

### 4.2. Geschlechterverteilung

Die Gruppe der CMT-Patienten und die der zugeordneten Kontrollen bestand zu 62,2 % aus Frauen (n= 23) und zu 37,8 % aus Männern (n= 14).

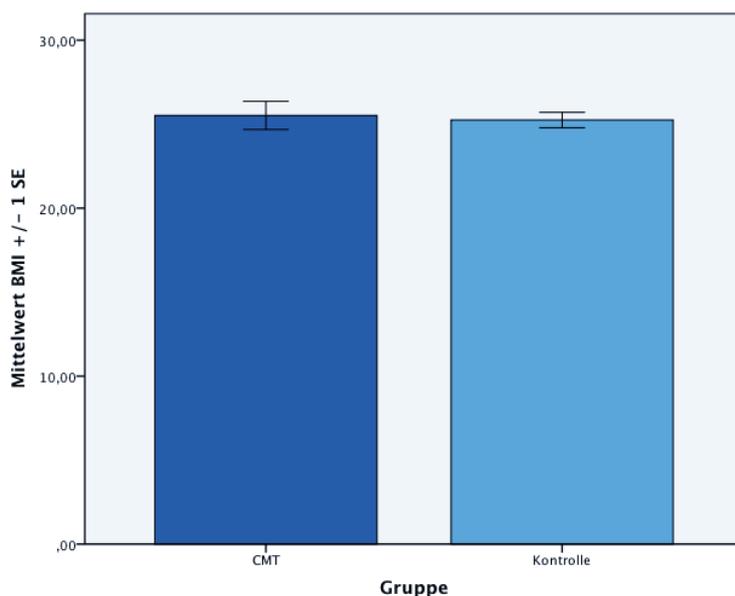
### 4.3. Durchschnittsalter

Das Durchschnittsalter der CMT-Patienten lag bei 49,4 (SD= 13,0) Jahren. Der Altersdurchschnitt der Kontrollpatienten lag bei 48,5 Jahren (SD= 13,0).

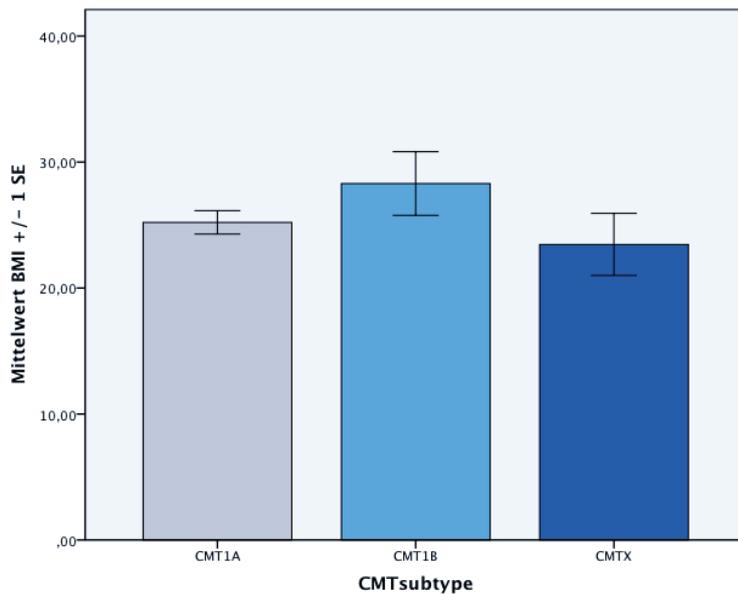
### 4.4. Body-Mass-Index (BMI)

Der BMI errechnet sich aus dem Quotienten des Körpergewichts einer Person in Kilogramm und dem Quadrat der Körpergröße in Metern (Gewicht/Größe<sup>2</sup> [kg/m<sup>2</sup>]). Als Normwert für Männer gilt ein BMI zwischen 20 und 25, für Frauen zwischen 18 und 24.

Der Mittelwert des BMI der CMT-Patienten lag bei 25,5 (SD= 5,1; SE= 0,8). Innerhalb der Kontrollgruppe ergab sich ein durchschnittlicher BMI von 25,2 (SD= 2,8; SE= 0,5), (p= 0,05). Bei den CMT-1A-Patienten betrug der Mittelwert des BMI 25,2 (SD= 4,8; SE= 0,9), bei den CMT-1B-Patienten 28,3 (SD= 6,2; SE= 2,5) und bei der CMT-X-Gruppe 23,5 (SD= 4,9; SE= 2,5). Die Gruppenunterschiede innerhalb der CMT-Population waren nicht signifikant (p=0.29).



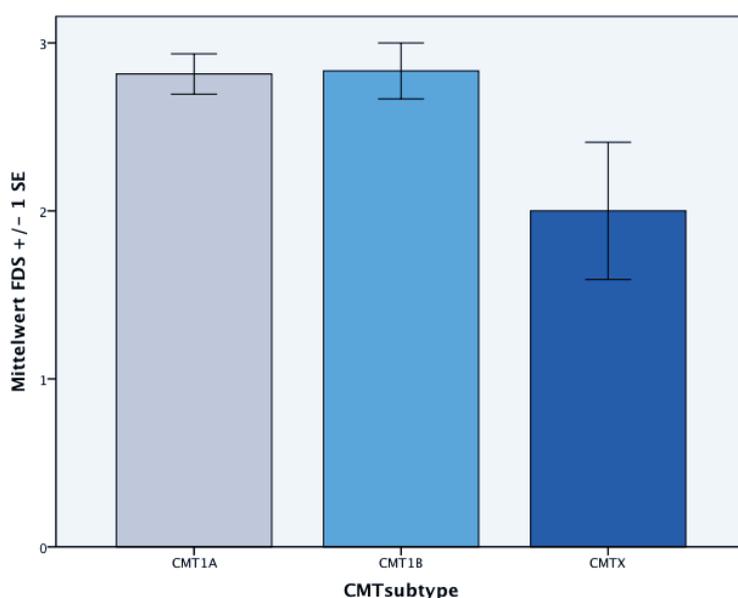
**Abb. 9:** Durchschnittlicher BMI innerhalb der CMT-Patientengruppe und der Kontrollgruppe



**Abb. 10:** Durchschnittlicher BMI innerhalb der Gruppe der verschiedenen CMT-Subtypen

#### 4.5. Functional Disability Score (FDS)

Der Mittelwert des FDS wurde nur bei der CMT-Patientengruppe erhoben und lag bei diesen bei 2,7 (SD= 0,7; SE= 0,1; n=37). Unter den CMT-1A-Patienten betrug er im Mittel 2,8 (SD= 0,6; SE= 0,1), bei den CMT-1B-Patienten 2,8 (SD= 0,4; SE= 0,2) und bei den CMT-X-Patienten 2,0 (SD= 0,8; SE= 0,4), ( $p=0.56$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant).



**Abb. 11:** Durchschnittlicher FDS innerhalb der Gruppe der verschiedenen CMT-Subtypen

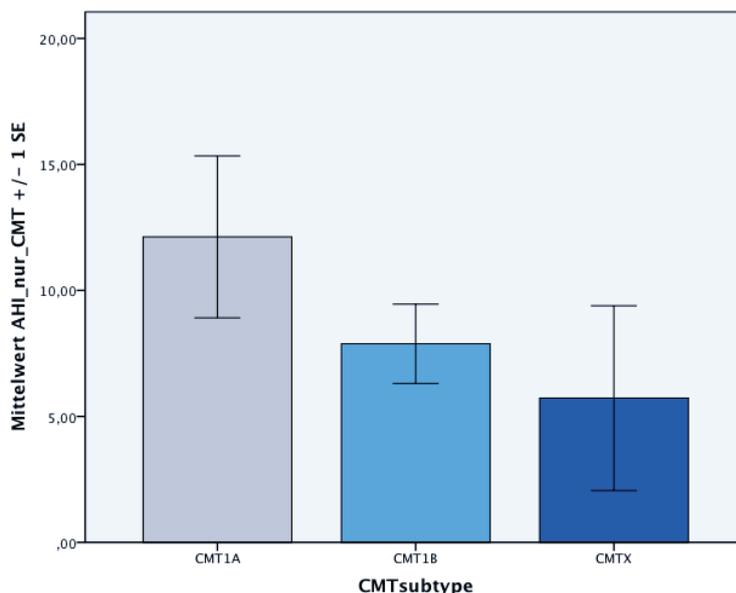
#### 4.6. Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)

Anhand der Anzahl der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf, dividiert durch die gesamte Schlafdauer, wird der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) berechnet.

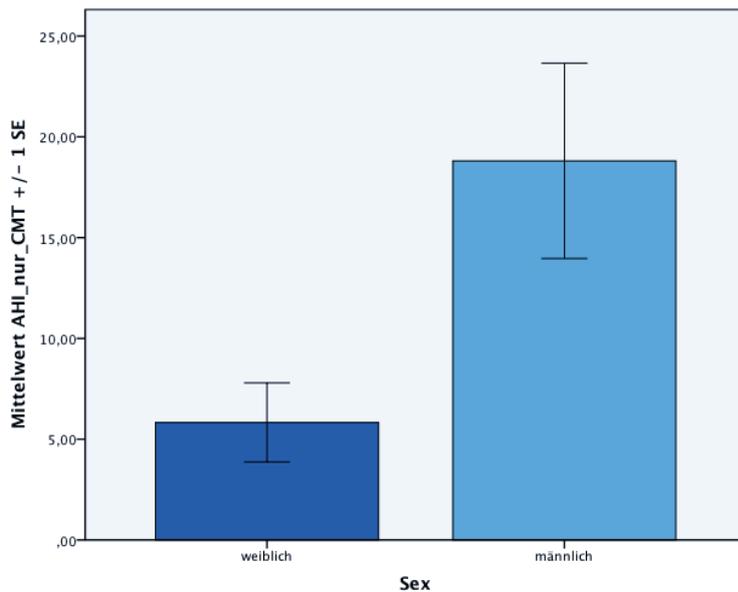
Ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom wird bei einem Apnoe-Hypopnoe-Index  $>10/h$  und Vorliegen einer entsprechenden Tagessymptomatik diagnostiziert.

Der mittlere AHI in der CMT-Gruppe betrug  $10,7/h$  (SD=14,6; SE= 2,4). In der Kontrollgruppe ergab sich ein durchschnittlicher AHI von  $1,2/h$  (SD= 1,9), ( $p<0,001$ ). Unter den CMT-Subtypen lag der AHI bei den CMT-1A-Patienten bei  $12,1/h$  (SD= 16,7; SE= 3,2), bei den CMT-1B-Patienten bei  $7,9/h$  (SD= 3,9; SE= 1,6), und bei den CMT-X-Patienten bei  $5,7/h$  (SD= 7,3; SE= 3,7), ( $p=0,64$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant).

Unter den 37 CMT-Patienten hatten zwölf Personen einen AHI von  $>10/h$  (32,4 %), von den Kontrollpatienten keiner ( $p<0,001$ ).



**Abb. 12:** Mittelwerte des AHI innerhalb der Gruppe der verschiedenen CMT-Subtypen



**Abb. 13:** Mittelwerte des AHI bei den beiden Geschlechtern

Unter den männlichen CMT-Patienten betrug der durchschnittliche AHI-Wert 18,8/h (SD= 18,9; SE= 4,9) dazu im Vergleich 5,8/h (SD= 9,7; SE= 2,0) bei den Frauen ( $p < 0,05$ ). Dementsprechend umfasste die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms bei Männern 61,5 % (AHI >10), bei Frauen hingegen nur 16,7 % ( $p < 0,01$ ).

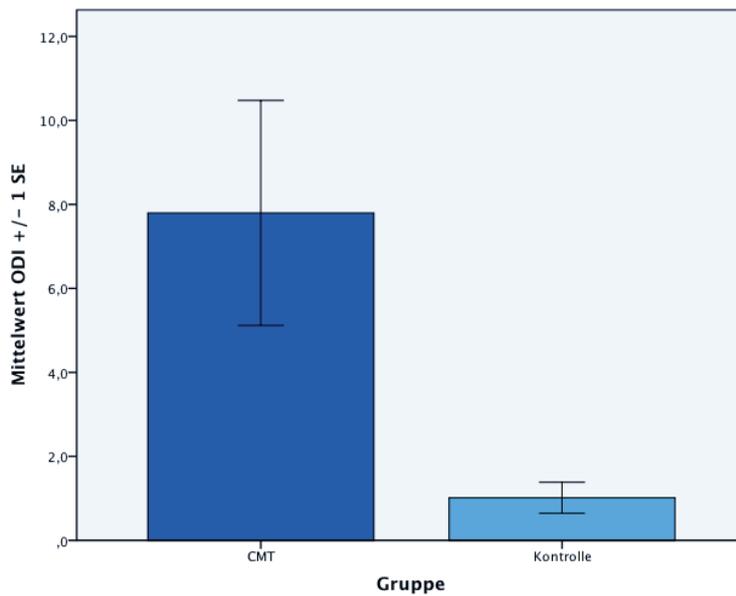
In der Polysomnographie der CMT-Patienten zeigten sich Apnoen vom obstruktiven, vom zentralen und vom gemischten Typ. Bei 13 Patienten waren rein obstruktive Apnoen zu sehen und bei 24 ließen sich in der polysomnographischen Auswertung sowohl obstruktive als auch zentrale Apnoen erkennen. Von 12 CMT-Patienten mit einem AHI >10 hatten 11 Personen >50 % gemischte und zentrale Apnoen und 4 Patienten wiesen >50 % zentrale Apnoen auf.

	Alle CMT-Patienten (n=37)	CMT-Patienten, AHI >10 (n= 12)
<b>Index obstruktiver Apnoen</b>	1,2 (2,7)	2,9 (6,2)
<b>Index zentraler Apnoen</b>	1,2 (2,7)	3,2 (4,2)
<b>Index gemischter Apnoen</b>	2,2 (6,9)	6,4 (11,3)
<b>Apnoe-Index</b>	4,6 (11,4)	12,5 (17,9)
<b>Hypopnoe-Index</b>	6,2 (6,5)	13,4 (6,8)

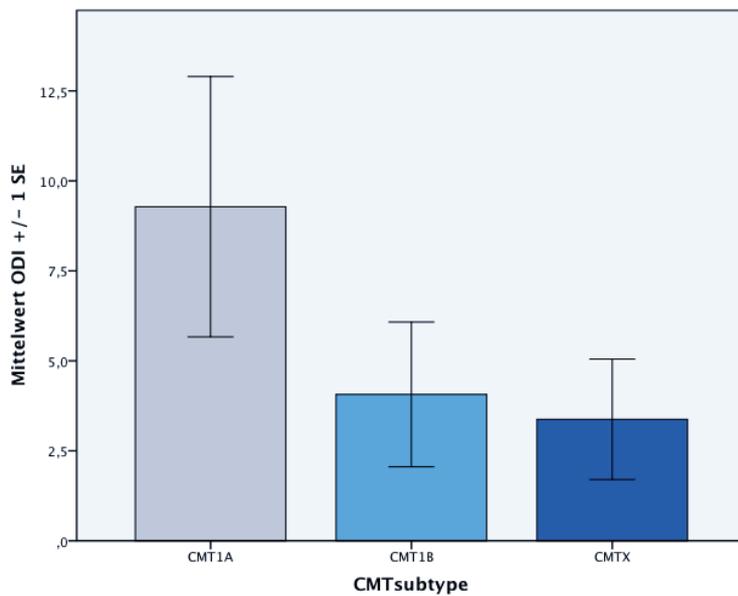
**Tabelle 13:** Apnoe- und Hypopnoe-Indizes aller CMT-Patienten und der CMT-Patienten mit einem AHI >10

#### 4.7. Oxygen Distress Index (ODI)

Der ODI beschreibt die Anzahl der mittleren Sauerstoffsättigungen um mindestens 4 % pro Stunde Schlaf. Bei den CMT-Patienten umfasste er im Mittel 7,8 (SD= 16,3; SE= 2,7), bei der Kontrollgruppe 1,0 (SD= 2,2; SE= 0,4) ( $p < 0,01$ ). Unter den CMT-Patienten lag der ODI bei den CMT-1A-Patienten bei 9,3 (SD= 18,8; SE= 3,6), bei den CMT-1B-Patienten bei 4,1 (SD= 4,9; SE= 2,0) und bei den CMT-X-Patienten bei 3,4 (SD= 3,4; SE= 1,7), ( $p = 0,67$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant).



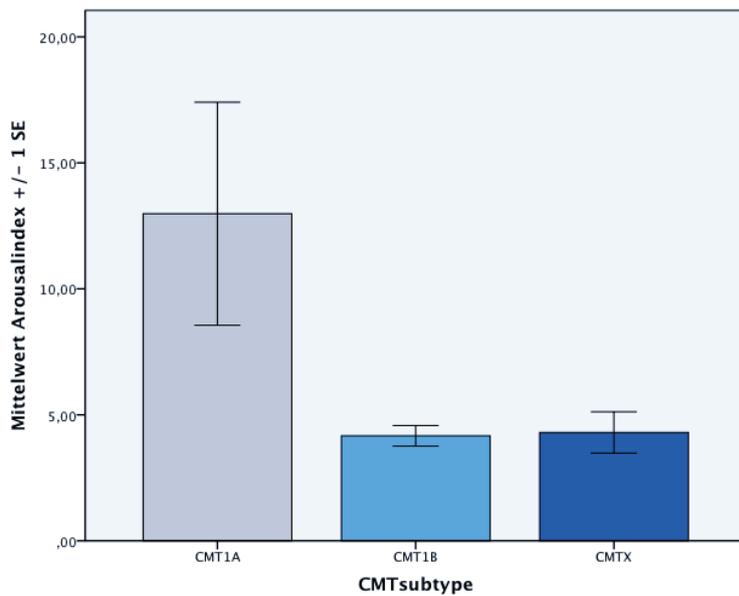
**Abb. 14:** Mittlerer ODI innerhalb der CMT- und der Kontrollgruppe



**Abb. 15:** Mittlerer ODI innerhalb der Gruppe der verschiedenen CMT- Subtypen

#### 4.8. Arousal-Index (AI)

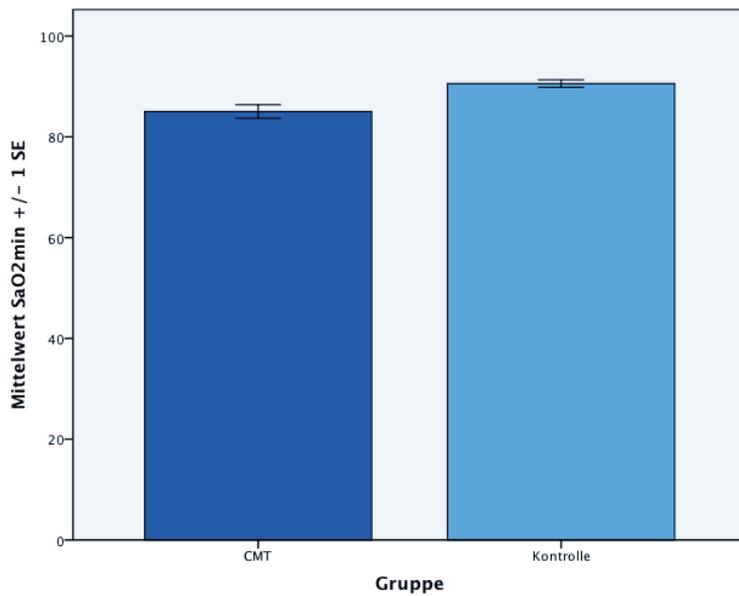
Der Arousal-Index gibt die Anzahl an Weckreaktionen in der Polysomnographie an, die eine Dauer von 3-15s pro Stunde Schlaf haben. Der AI wurde in der CMT-Gruppe ermittelt und korrelierte bei diesen Personen mit dem AHI. Bei den CMT-Patienten ergab er im Mittel 10,6/h Schlaf (SD= 19,9; SE= 3,3). Bei den CMT-1A-Patienten lag der AI bei 13,0/h Schlaf (SD= 23,0; SE= 4,4) bei den CMT-1B-Patienten bei 4,1/h Schlaf (SD= 1,0; SE= 0,4) und bei den CMT-X-Patienten bei 4,3/h Schlaf (SD= 1,6; SE= 0,8) ( $p=0,51$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant). Der AI der Kontrollgruppe wurde nicht ermittelt.



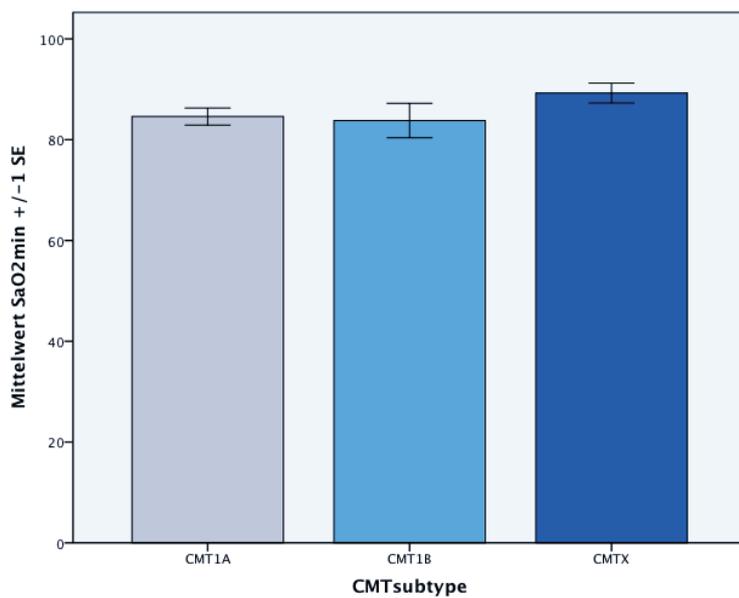
**Abb. 16:** Durchschnittlicher AI innerhalb der Gruppe der verschiedenen CMT-Subtypen

#### 4.9. Minimale Sauerstoffsättigung ( $SpO_2^{\min}$ )

Die minimale Sauerstoffsättigung  $SpO_2^{\min}$  (angegeben in Prozent) betrug bei den CMT-Patienten 85,0 (SD= 7,9; SE= 1,4) und war damit signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe, in der die mittlere  $SpO_2$  bei 90,6 (SD= 4,5; SE= 0,8) lag ( $p < 0,001$ ). Bei der CMT-1A-Gruppe umfasste sie 84,6 % (SD= 8,4; SE= 1,7) bei den CMT-1B-Patienten 83,8 % (SD= 7,7; SE= 3,4) und bei den CMT-X-Patienten 89,3 % (SD= 3,9; SE= 2,0), ( $p = 0,53$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant).



**Abb. 17:** Durchschnittliche SpO<sub>2</sub><sup>min</sup> bei den CMT-Patienten und der Kontrollgruppe

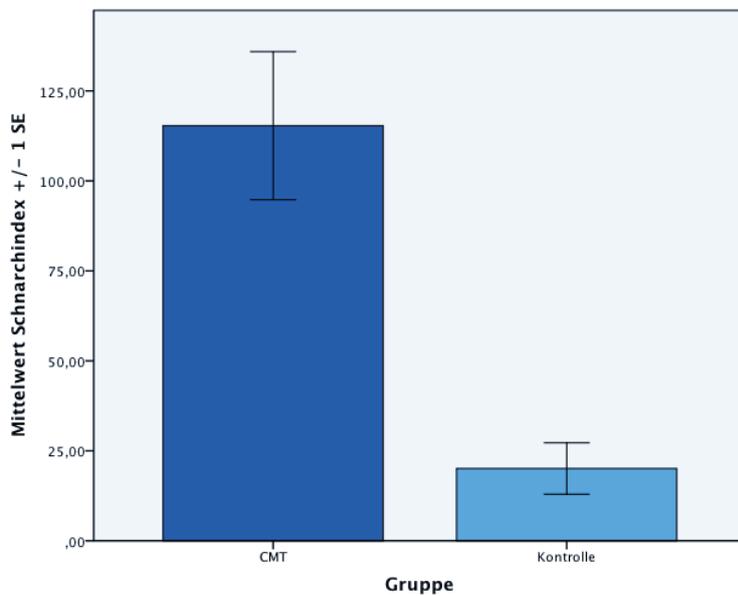


**Abb. 18:** Mittelwert SpO<sub>2</sub><sup>min</sup> innerhalb der Gruppe der verschiedenen CMT- Subtypen

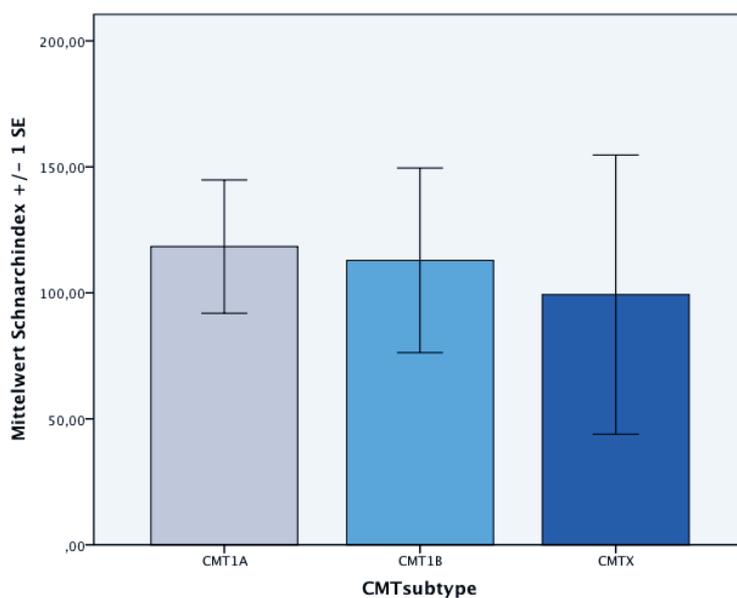
#### 4.10. Schnarchindex

Der Schnarchindex gibt die Anzahl an Episoden pro Stunde Schlaf an, in denen der Patient schnarcht; das detektierende Mikrofon registriert dabei Einzelgeräusche. Bei den CMT-1-

Patienten betrug er im Mittel 115,3 (SD= 123,4; SE= 20,6). Konkret lag er bei den CMT-1A-Patienten bei 118,4 (SD= 134,9; SE= 26,5), bei den CMT-1B-Patienten bei 112,9 (SD= 89,7; SE= 36,6) und bei den CMT-X-Patienten bei 99,3 (SD= 110,9; SE= 55,4), ( $p=0,96$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant). Bei der Kontrollgruppe war er signifikant niedriger, bei einem Mittelwert von 20,1 (SD= 37,7; SE= 7,1), ( $p<0.001$ ).



**Abb. 19:** Mittelwert des Schnarchindex innerhalb der CMT- und der Kontrollgruppe

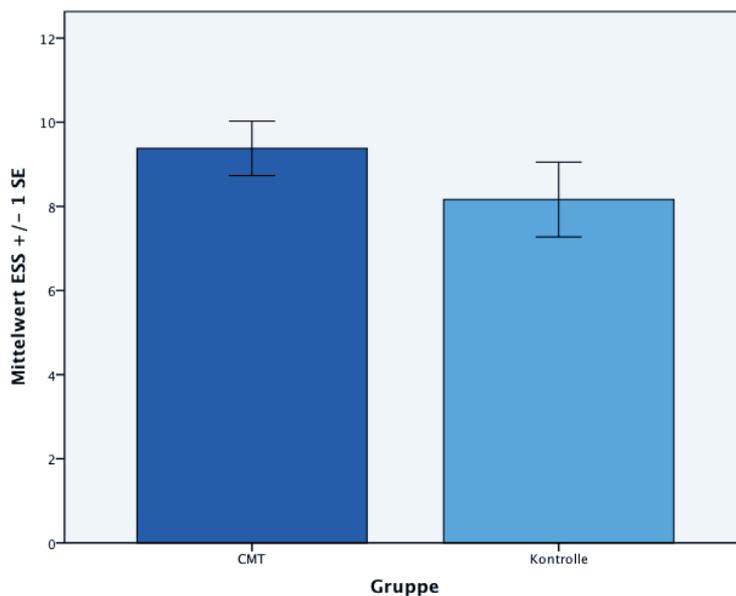


**Abb. 20:** Mittelwert des Schnarchindex innerhalb der Gruppen der verschiedenen CMT- Subtypen

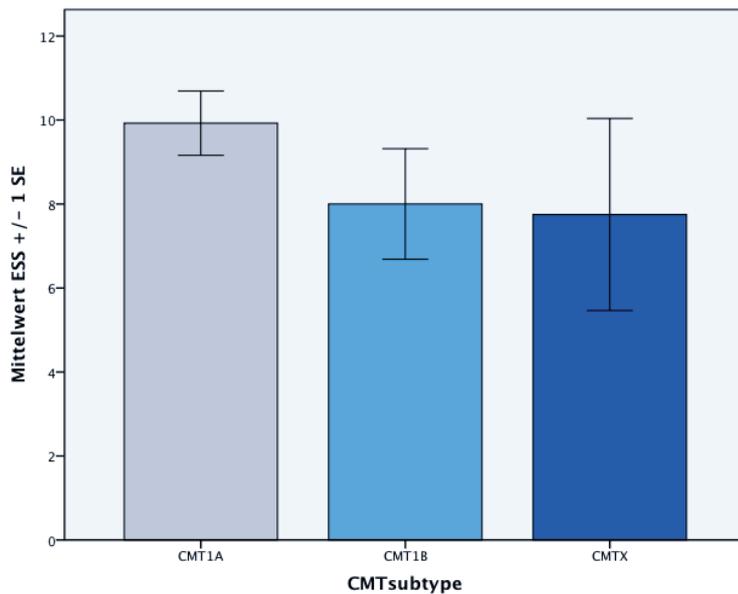
#### 4.11. Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale (ESS))

Ein ESS-Wert von  $>10$  wird als pathologisch betrachtet. Die subjektive Einschätzung erfolgt durch den Patienten auf einer Skala von 0= "würde niemals einnicken" bis 3= "hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken" (siehe Originalfragebogen im Anhang). Zur Auswertung wird ein Summen-Score aus acht Items gebildet, welche im Rückblick auf die vorangegangenen vier Wochen die Einschlafneigung in bestimmten monotonen Alltagssituationen abbilden sollen (0-24 Punkte) (Johns, 1991).

Die CMT-Patienten erreichten einen durchschnittlichen Wert von 9,4 (SD= 3,9; SE= 0,7) im Vergleich zur Kontrollgruppe, die einen Wert von 8,2 (SD= 5,4; SE= 0,9) hatte ( $p=0,58$ ). 17 CMT-Patienten (49,9 %) und 15 Patienten aus der Kontrollgruppe (40,5 %) kamen auf einen ESS-Wert von  $>10$ . Die Ergebnisse waren hierbei nicht signifikant unterschiedlich. Unter den CMT-Patienten betrug er bei den CMT-1A-Patienten 9,9 (SD= 4,0; SE= 0,8) bei den CMT-1B-Patienten 8,0 (SD= 3,2; SE= 1,3) und bei den CMT-X Patienten 7,8 (SD= 4,6; SE= 2,3), ( $p=0,39$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant).



**Abb. 21:** Mittelwert des ESS innerhalb der CMT- und Kontrollgruppe



**Abb. 22:** Mittelwert des ESS innerhalb der Gruppen der CMT- Subtypen

#### 4.12. Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Insgesamt werden 18 Items zur quantitativen Auswertung ermittelt, die sieben Komponenten zugeordnet werden und jeweils einen Wertebereich von 0-3 annehmen können. Der Gesamt-Score variiert zwischen 0 und 21, wobei ein höherer Wert einer schlechteren Schlafqualität entspricht (siehe Originalfragebogen im Anhang).

Komponente 1: Subjektive Schlafqualität (1 Item)
Komponente 2: Schlaflatenz (2 Items)
Komponente 3: Schlafdauer (1 Item)
Komponente 4: Schlafeffizienz (3 Items)
Komponente 5: Schlafstörungen (9 Items)
Komponente 6: Schlafmittelkonsum (1 Item)
Komponente 7: Tagesschläfrigkeit (2 Items)

**Tabelle 14:** Komponenten Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

Der aus dem PSQI resultierende Punktwert kann Werte zwischen 0 und 21 annehmen, wobei ein höherer Wert einer schlechteren Schlafqualität entspricht. Als „Cut-off-Wert“ wird in der

Literatur ein Wert von mehr als fünf Punkten angegeben. Dann gelten die Patienten als „schlechte Schläfer“ (Buysse et al., 1988).

Unter den CMT-Patienten ergab sich ein Mittelwert von 9,1 (SD= 4,7; SE= 0,8) unter den CMT-1A-Patienten lag er im Mittel bei 9,3 (SD= 4,4; SE= 0,8) bei den CMT-1B-Patienten bei 6,2 (SD= 2,4; SE= 1,0) und bei CMT-1X-Patienten bei 12,5 (SD= 7,2; SE= 3,6), ( $p=0,1$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant). Der PSQI der Kontrollgruppe wurde nicht erhoben.

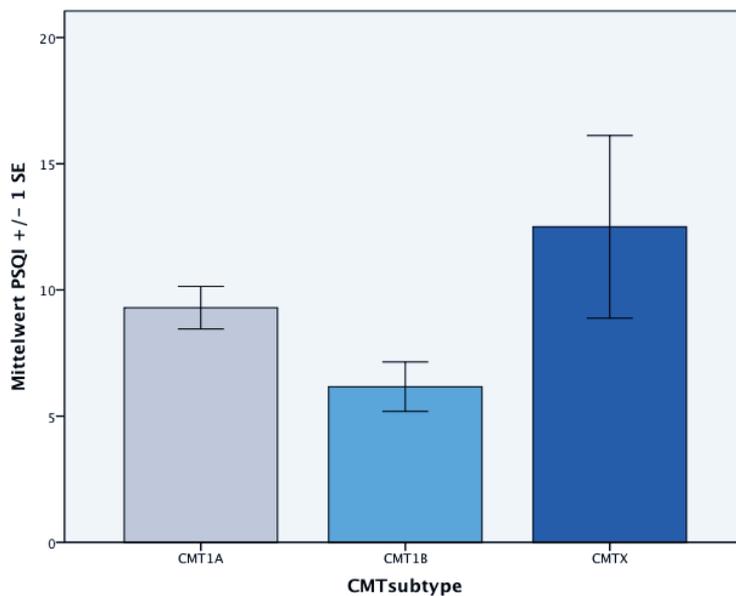
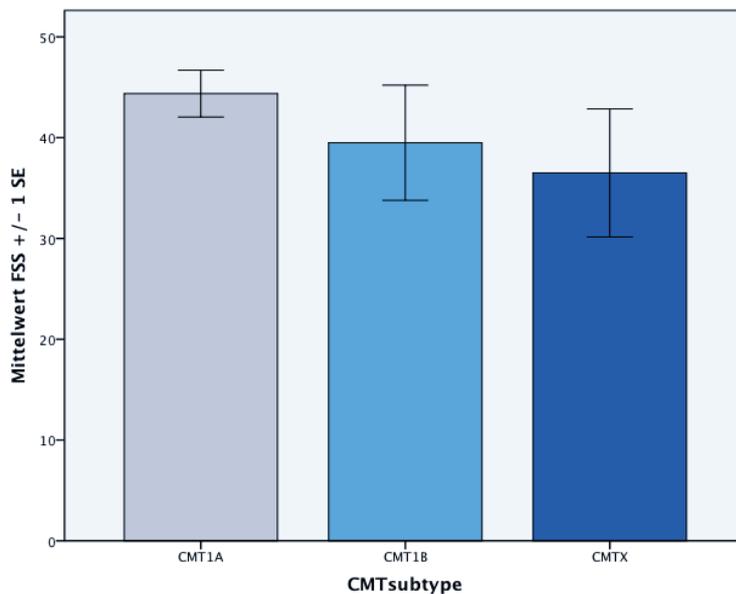


Abb. 23: Mittelwert des PSQI innerhalb der Gruppen der CMT-Subtypen

#### 4.13. Fatigue Severity Scale (FSS)

Der Fragebogen besteht aus neun Fragen, die von den Patienten auf einer Skala von 1 bis 7 beantwortet werden können. „1“ bedeutet dabei volle Übereinstimmung und „7“ eine absolute Verneinung (siehe Originalfragebogen im Anhang). Die errechnete Summe objektiviert in der Summe der Punktzahl und im Mittelwert der 7-stufigen Skala die Beschwerden der Patienten.

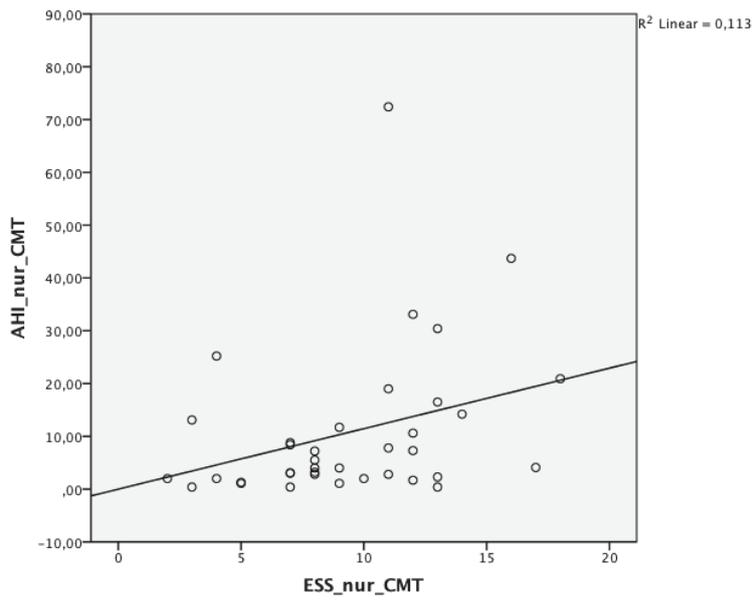
Der FSS wurde nur bei der Gruppe der CMT-Patienten erhoben und lag im Mittel bei diesen bei 42,7 (SD= 12,4; SE= 2,0). Bei den CMT-1A-Patienten war ein mittlerer FSS-Wert von 44,4 (SD= 12,1; SE= 2,3) zu erheben, bei den CMT-1B-Patienten ein Wert von 39,5 (SD= 14,0; SE= 5,7) und bei den CMT-X-Patienten ein Wert von 36,5 (SD= 12,7; SE= 6,4), ( $p=0,4$ , Gruppenunterschiede waren nicht signifikant).



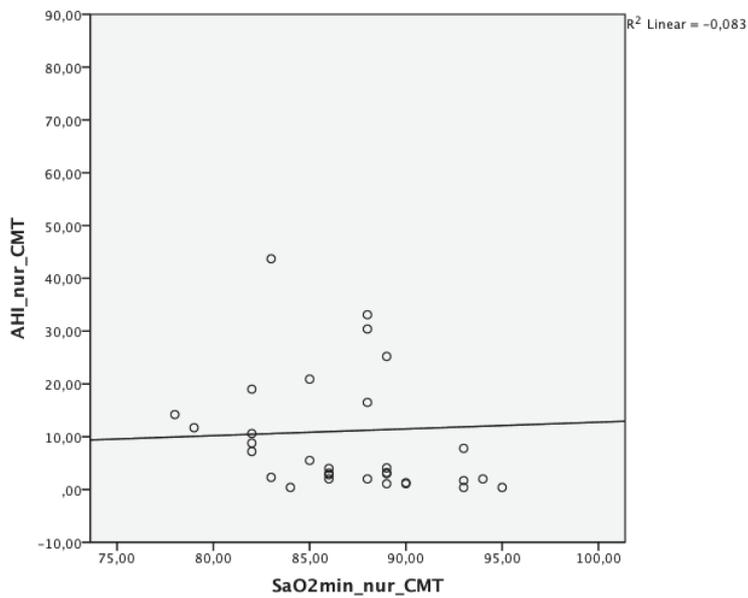
**Abb. 24:** Mittelwert des FSS innerhalb der Gruppen der verschiedenen CMT-Subtypen

#### 4.14. Korrelation zwischen dem AHI und anderen statistischen Parametern

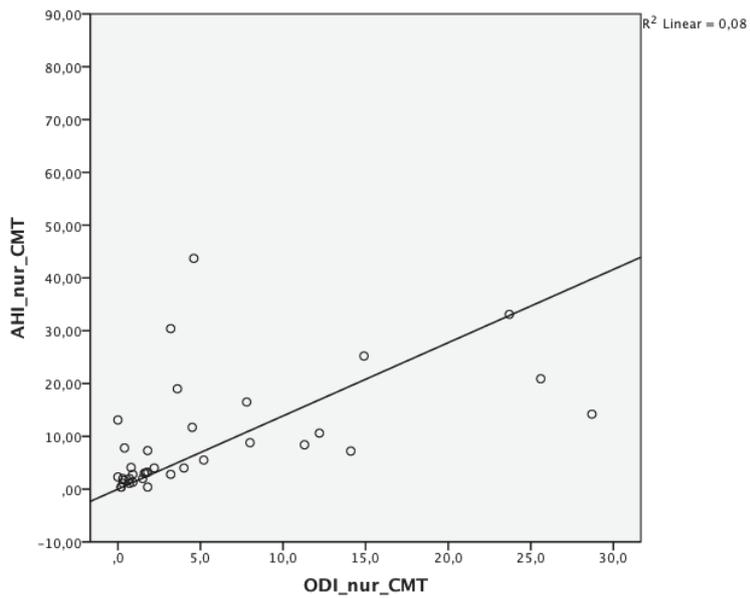
In der Gruppe der CMT-1-Patienten korrelierte der **AHI** signifikant mit der minimalen Sauerstoffsättigung **SpO<sub>2</sub>** ( $r=-0,5$ ,  $p=0,004$ ), dem **ODI** ( $r=0,73$ ,  $p=0,00$ ), dem **Schnarchindex** ( $r=0,5$ ,  $p=0,003$ ) und dem **Arousal-Index** ( $r=0,5$ ,  $p=0,002$ ).



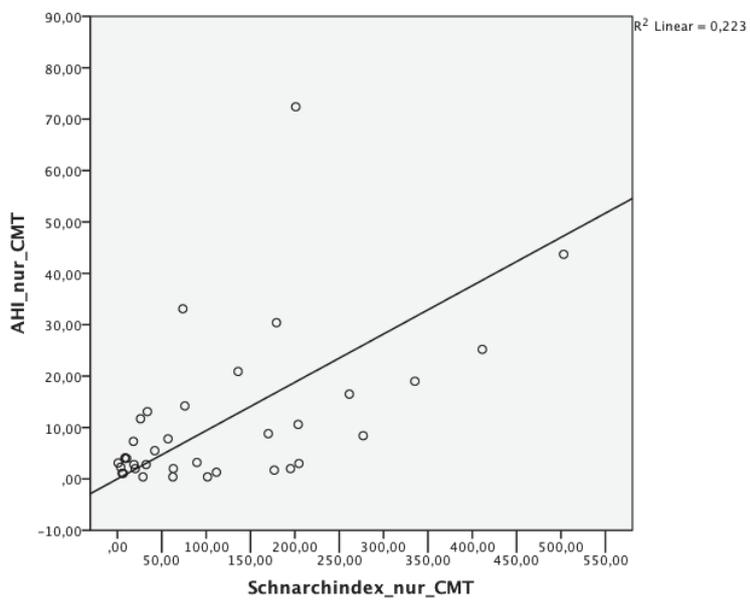
**Abb. 25:** Korrelation des ESS und des AHI



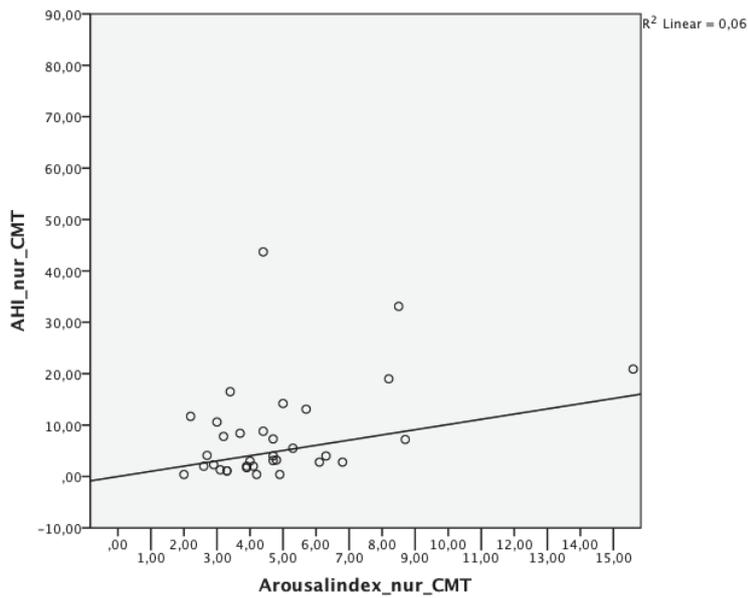
**Abb. 26:** Korrelation der SaO<sub>2</sub> und des AHI



**Abb. 27:** Korrelation des ODI und des AHI

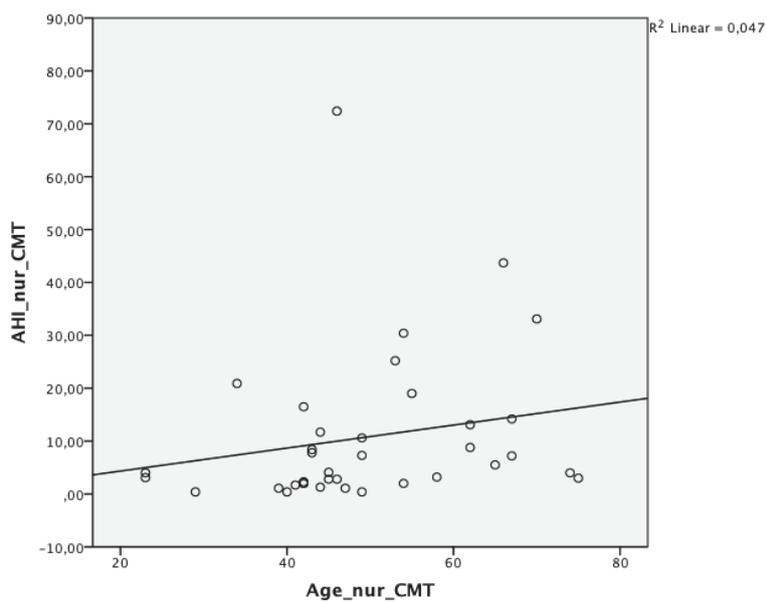


**Abb. 28:** Korrelation des Schnarchindex und des AHI

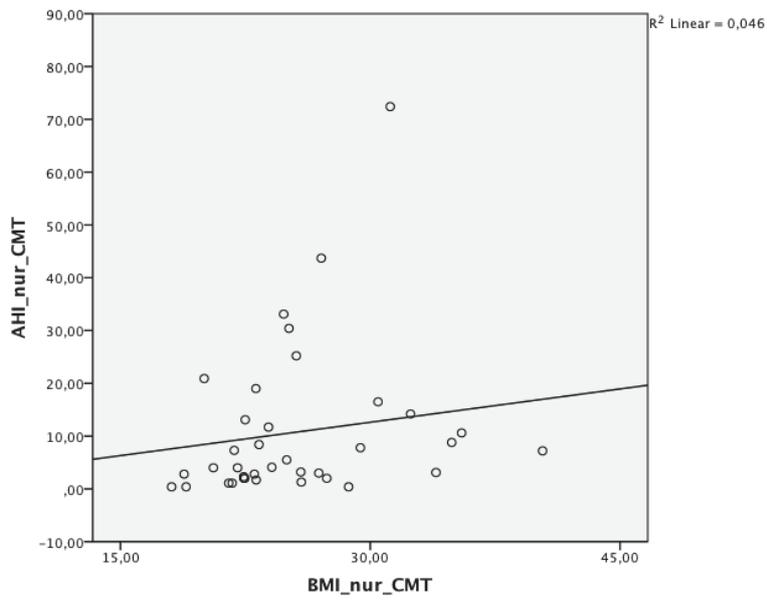


**Abb. 29:** Korrelation des Arousal-Index und des AHI

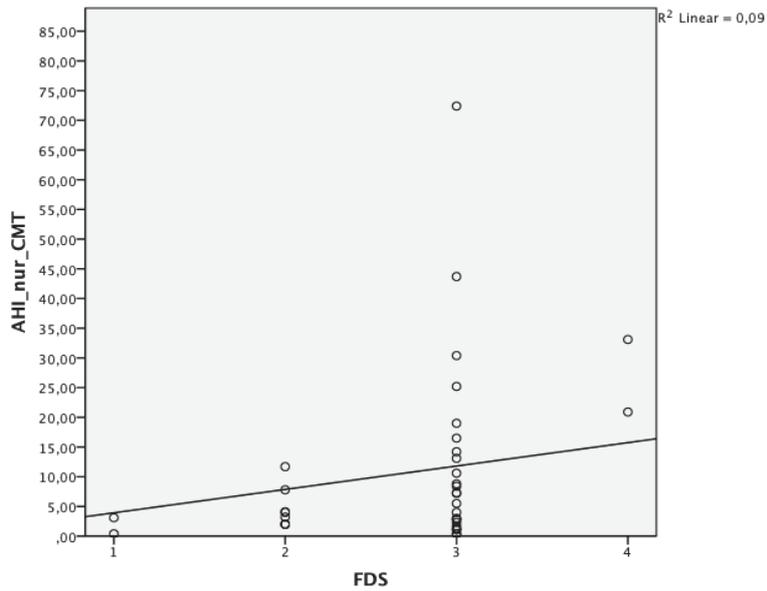
Unter den CMT-Patienten korrelierte der **AHI** zudem signifikant mit dem **Alter** ( $r=0,41$ ,  $p<0,05$ ), dem **BMI** ( $r=0,39$ ,  $p<0,05$ ), dem **FDS** ( $r=0,35$ ,  $p<0,05$ ) und dem **männlichen Geschlecht**.



**Abb. 30:** Korrelation zwischen dem Alter und dem AHI



**Abb. 31:** Korrelation zwischen dem BMI und dem AHI



**Abb. 32:** Korrelation zwischen dem FDS und dem AHI

#### 4.15. Regressionsanalyse möglicher Risikofaktoren für ein OSAS

In der Regressionsanalyse zeigte sich, dass Alter, BMI, Geschlecht und FDS in der untersuchten Gruppe von CMT-Patienten keine signifikanten unabhängigen Risikofaktoren für einen erhöhten AHI darstellten. Jedoch hatte unter diesen der FDS-Wert offenbar noch die stärkste Tendenz zu einem unabhängigen Risikofaktor.

Variable	Modell 1, AHI, Adj. R <sup>2</sup> =0,27, p=0,04	
	$\beta$	p-Wert
Abschnitt	-31,4	0,05
Alter	0,05	0,76
Geschlecht	0,32	0,06
BMI	0,12	0,49
FDS	0,29	0,09

**Tabelle 15:** Regressionsanalyse bzgl. des AHI mit Alter, BMI, Geschlecht und FDS als Variablen in der Gruppe der CMT-Patienten ( $\beta$  = Regressionskoeffizient)

## 5. Diskussion

Innerhalb der letzten zwei Jahrzehnte seit der Entdeckung der ersten Mutation, die für die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung verantwortlich ist, bleibt diese in Bezug auf Diagnostik, Therapie und in der molekularbiologischen Forschung eine Herausforderung. Bisher gibt es keine kausale Therapie der Erkrankung. Die Patienten sind je nach Mutation und Grad der Behinderung auf symptomatische Therapie mittels Physiotherapie, Orthesen, orthopädischen Maßnahmen, psychologische Hilfeleistung und Schmerzmedikation angewiesen.

In vorangegangenen Studien wurde schon gezeigt, dass die Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung vom Typ 1 mit einer höheren Prävalenz eines Schlafapnoe-Syndroms einhergeht (Dematteis et al., 2001; Dziejwas et al., 2008). Mit Hilfe unserer Untersuchungen konnten wir Daten erheben, die dies bestätigen. Patienten mit CMT 1 sind häufiger von einem Schlafapnoe-Syndrom betroffen als die für diese Studie ausgewählte Kontrollgruppe. Letztere umfasste schlafgestörte Patienten ohne neurologische Grunderkrankung und ohne Verdacht auf eine schlafbezogene Atmungsstörung. Die Schlafapnoen zeigten in den Untersuchungen Muster vom obstruktiven oder vom gemischten Typ.

Die Prävalenz des obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms bei Patienten mit CMT 1 beläuft sich in unserer Studie auf 32,4 % und ist damit erheblich höher als in der Normalbevölkerung (2 % bei Frauen und 4 % bei Männern (Young et al., 1993)).

Unsere Resultate zeigen zusätzlich, dass ein Schlafapnoe-Syndrom bei den verschiedenen genetischen Subgruppen der CMT-Patienten unterschiedlich häufig vorkommt. Die Gruppenunterschiede stellten sich jedoch als nicht statistisch signifikant heraus. Bei CMT-1A-Patienten sowie bei CMT-1B- und -X-Patienten mit Punktmutationen im MPZ- oder GJB1-Gen ist, unter Vor-

behalt der kleinen Gruppengrößen in unserer Untersuchung, von einer höheren Prävalenz schlafbezogener Atmungsstörungen auszugehen.

Unsere Ergebnisse unterstützen die Studie von Dematteis et al., die eine Gruppe von zwölf Patienten polysomnographisch auf schlafbezogene Atmungsstörungen untersuchten nicht nur, vielmehr baut sie die Untersuchung durch eine höhere Patientenzahl aus. Zudem wurden in unsere Untersuchungen nicht nur CMT-1A-Patienten mit einbezogen, sondern auch andere genetische Subtypen der CMT 1 berücksichtigt.

Dematteis et al. ermittelten bei 42 % der CMT-Patienten ein Schlafapnoe-Syndrom mit einem AHI >10. In der aktuellen Studie diagnostizierten wir ein Schlafapnoe-Syndrom bei 32,4 % der CMT-Patienten.

Der Unterschied der Prozentzahl kann durch die höhere Anzahl der männlichen Teilnehmer bei Dematteis et al. erklärt werden. In dieser Untersuchung lag der Anteil der männlichen Probanden bei 58 %, wohingegen er in unserer Studie lediglich 37,8 % betrug.

Männliches Geschlecht stellt einen unabhängigen Risikofaktor für ein Schlafapnoe-Syndrom dar. Es kommt bei Männern bis zu dreimal häufiger vor als beim weiblichen Geschlecht (Bixler et al., 2001). Progesteron fördert die Myelinformation in den peripheren Nerven, und stellt daher möglicherweise einen zusätzlichen Schutz beim weiblichen Geschlecht dar. (Koenig et al., 1995).

Unsere Ergebnisse zeigten bei der Gruppe der CMT-Patienten eine statistisch signifikante Korrelation jeweils zwischen dem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI) und dem Arousal-Index sowie dem Epworth Sleepiness Scale Summen-Score (ESS), dem Oxygen-Distress-Index (ODI), dem Schnarchindex, der minimalen Sauerstoffsättigung (SpO<sub>2</sub>) und der Tagesschläfrigkeit. Zwischen den einzelnen CMT-Subgruppen fanden sich keine signifikanten Unterschiede hinsicht-

lich des ESS, dem ODI, dem Arousal-Index, der minimalen SpO<sub>2</sub>, dem Schnarchindex und dem AHI.

Im Gegensatz zur vorangegangenen Studie von Dematteis et al. fanden wir in unserer Überprüfung zusätzlich eine signifikante Korrelation zwischen dem AHI, dem Alter und dem BMI.

In beiden Untersuchungen – in unserer wie der von Dematteis et al. – korrelierte der Functional Disability Score (FDS), der den Grad der neurologischen Beeinträchtigung quantifiziert, signifikant mit dem AHI und damit mit der Ausprägung des Schlafapnoe-Syndroms

Wir stellen anhand der Resultate unserer Studie die Hypothese auf, dass der Schweregrad der CMT, anhand des FDS gemessen, einen unabhängigen Risikofaktor für ein obstruktives Schlafapnoe-Syndrom darstellt. Die periphere Neuropathie ist damit neben den bekannten Risikofaktoren (männliches Geschlecht, höheres Lebensalter, Adipositas) ein weiterer. Durch einen derzeit nicht weiter quantifizierbaren Summationseffekt ist die Wahrscheinlichkeit, an einem OSAS zu erkranken, für die betroffenen Patienten zusätzlich erhöht.

Sowohl das Alter der Patienten als auch zunehmendes Gewicht verändern die anatomischen Verhältnisse und führen zu pathophysiologischen Veränderungen, die während des Schlafes zu einer Obstruktion im Pharynxbereich führen (Horner et al., 1989; Carrera et al., 2004; Malhotra et al., 2006). Zu diesen Veränderungen gehören eine Zunahme des subkutanen Fettgewebes und eine Erschlaffung der Muskulatur, die zu einer Tonusabnahme der ringförmigen Muskulatur der oberen Atemwege während des Schlafes führen. Dadurch ist der obere Teil des Pharynx nicht mehr in der Lage, dem beim Einatmen entstehenden Unterdruck ausreichend Widerstand entgegenzusetzen. Es kommt zum Kollaps mit einer daraus resultierenden Obstruktion der Atemwege.

Pathophysiologisch kommt es bei CMT-Patienten durch die genetische Mutation mit der Krankheitsprogression zu einer Demyelinisierung und einer axonalen Schädigung.

Eine Mitbeteiligung des Nervus phrenicus wurde mehrfach beschrieben (Chan et al., 1987, Hardie et al., 1990, Carter et al., 1992), wohingegen eine Mitbeteiligung der Nerven im Pharynx und Larynx bisher weniger häufig beschrieben wurden.

Es wurde die Hypothese aufgestellt, dass bei CMT-Patienten mit OSAS eine klinisch relevante Neuropathie nicht nur der langen Extremitätennerven, sondern auch des N. glossopharyngeus vorliegt, die zu einem reduzierten Tonus der Pharynxmuskulatur führt. Im Zusammenspiel mit den oben beschriebenen Veränderungen begünstigt dies den Verschluss der oberen Atemwege bei der Inspiration und wirkt sich prädisponierend für ein Schlafapnoe-Syndrom aus (Dematteis et al., 2001; Dziewas et al., 2008).

Es ist daher sehr wichtig, die betroffenen Patienten zu identifizieren, um nicht nur kardiopulmonale Folgeerkrankungen zu verhindern, sondern auch deshalb, da ein OSAS bei CMT Patienten zu einer Verschlechterung der peripheren Neuropathie an sich führen kann. Die Funktion und Leitgeschwindigkeit der Nerven und deren Myelinscheiden ist sauerstoffabhängig und durch die Hypoxämie, die durch ein OSAS entsteht, kann es zu einer zusätzlichen axonalen Schädigung kommen (Lüdemann et al., 2001). Dziewas et al. zeigten, dass eine Therapie des OSAS mit nCPAP bei den CMT Patienten zumindest teilweise nach 6 Monaten zu einer Verbesserung der Untersuchungsergebnisse führte (Dziewas et al. 2007).

Zwei unserer Patienten berichteten über wiederkehrende Schluckstörungen, die eventuell auf eine Neuropathie im Bereich des Nervus glossopharyngeus oder Nervus hypoglossus deuten

könnten. Bei der neurologischen Untersuchung zeigte jedoch keiner unserer Patienten eine Veränderung im Bereich der Hirnnerven.

In zukünftigen Studien sollten quantitative Untersuchungen der Hirnnerven mit besonderem Blick auf den Pharynxbereich durchgeführt werden. Außerdem sollte eine Messung der Thermästhesie im Pharynx erfolgen. Wenn diese pathologisch verändert ist, weist dies auf eine Schädigung der C-Fasern und damit indirekt auf eine Schädigung der motorischen Fasern hin. Zudem sollten auf eine Störung der Sensibilität untersucht werden, um pathologische Veränderungen nicht zu übersehen. Eine weitere Untersuchung, die in Betracht gezogen werden könnte, ist eine Elektromyographie des M. genioglossus (Sauerland et al., 1976; Larsson et al., 1992; Dematteis et al., 2005).

Sowohl bei den von einem OSAS betroffenen CMT-Patienten in der vorliegenden Studie als auch in der Analyse von Dematteis et al. fanden sich nicht nur obstruktive, sondern auch zentrale und gemischte Apnoen. Dematteis et al. entdeckten unter elf Familienmitgliedern zwei mit vorherrschend zentralen Apnoen (Dematteis et al., 2001). Die Pathogenese zentraler Apnoen bei CMT-Patienten ist jedoch noch unklar. Möglich wäre eine Schwäche des Diaphragmas durch eine bilaterale Neuropathie des N. phrenicus bedingt. Dies bestätigte sich jedoch nur bei äußerst schwer betroffenen Patienten (Chan et al., 1987; Osanai et al., 1992). Es bleibt hierbei unklar, ob eine herabgesetzte Sensitivität der Chemorezeptoren, wie es zum Beispiel bei der diabetischen Neuropathie der Fall ist, eine Rolle bei der Entstehung eines zentralen Schlafapnoe-Syndroms bei CMT-Patienten spielt (Bottini et al., 2003).

Anhand unserer Daten ist zu erkennen, dass Patienten mit CMT 1A von einem OSAS sowie von Symptomen der Tagesschläfrigkeit möglicherweise schwerwiegender betroffen sind als Patienten mit CMT 1B oder CMT 1X.

Aufgrund der geringen Anzahl an Patienten mit CMT 1B und CMT 1X in unserer Studie kann diese Aussage jedoch nicht durch signifikante Gruppenunterschiede gestützt werden. Zukünftige Untersuchungen sollten daher eine gleiche Verteilung an CMT 1A, CMT 1B und CMT X zugrunde legen sowie nach Möglichkeit auch Patienten mit genetisch gesicherter CMT 2 mit einbeziehen. Ein vorherrschend axonaler Verlust, wie es bei CMT-2-Patienten der Fall ist, führt eventuell zu anderen Pathologien im Bereich der oberen Luftwege und beim Atemantrieb, als es bei der demyelinierenden Neuropathie der Fall ist. In unsere Untersuchung haben wir von vornherein die insgesamt sehr seltene und genetisch fast nie zu diagnostizierende CMT-2-Patientengruppe nicht eingeschlossen.

Schlafbezogene Atmungsstörungen sind bei CMT-Patienten mit einer hohen Prävalenz anzutreffen, insbesondere wenn zur CMT andere bekannte Risikofaktoren wie höheres Alter, männliches Geschlecht oder Adipositas hinzukommen.

Unsere Untersuchung liefert Hinweise dafür, dass das Vorliegen einer CMT einen zusätzlichen Risikofaktor für die Entwicklung eines obstruktiven Schlafapnoe-Syndroms darstellt. CMT-Patienten sollten daher durch den behandelnden Neurologen aktiv nach Symptomen schlafbezogener Atmungsstörungen gefragt werden. Wenn diese Patienten Tagesschläfrigkeit oder eine verminderte Schlafqualität beklagen, sollte eine Untersuchung mittels Polysomnographie durchgeführt werden, um ein Schlafapnoe-Syndrom auszuschließen und damit kardiovaskuläre Folgeerkrankungen und eine Verschlechterung der Neuropathie aufzuhalten. Bei klinischen Hinweisen auf eine muskuläre Ateminsuffizienz, bei Affektion auch proximaler Muskelgruppen und bei Vorliegen einer Thoraxdeformität, wie z. B. einer Skoliose, sollte die Polysomnogra-

phie durch eine transkutane Kapnometrie ergänzt werden, um ein schlafbezogenes Hypoventilations-Syndrom zu diagnostizieren oder ausschließen zu können.

Damit ist unsere Studie von klinischer Relevanz. Sie untermauert bisherige Hinweise auf die Notwendigkeit zusätzlicher Diagnostik bei Patienten mit Charcot-Marie-Tooth-Erkrankung.

## ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
ABLP	Abetalipoproteinämie
AMN	Adreno-Myelo-Neuropathie
AI	Apnoe-Index
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
ASR	Achillessehnenreflex
BMI	Body-Mass-Index
BSR	Bizepssehnenreflex
COPD	Chronisch-obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CMT	Morbus Charcot-Marie-Tooth
Cx32	Connexin 32
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung
EEG	Elektroenzephalogramm
EGR2 Gen	Early-Growth-Response-Element-2-Gene
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyelogramm
ENG	Elektroneurographie
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FHLP	Familiäre Hypoproteinämien
FSS	Fatigue Severity Scale
GJB1	Gap-junction-beta-eins-Gen
HMSN	Hereditäre motorische und sensorische Neuro pathie

HMN	Hereditäre motorische Neuropathie
HNA	Hereditäre neuralgische Amyotrophie
HNPP	Hereditäre neuralgische Amyotrophie
HSAN	Hereditäre sensible und autonome Neuropathie
Hz	Hertz
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
Mb	Megabase
MF	Morbus Fabry
MPZ	Myelin Protein Zero
MSAP=CMAP	motorische Summenpotentiale
nCPAP	nasal Continuous Positive Airway Pressure
NLG	Nervenleitgeschwindigkeit
OCEBM	Oxford Centre for Evidence-based Medicine
ODI	Oxygen desaturation index
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
OSAS	Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom
PMP22	Peripheres Myelinprotein 22
PSQI	Pittsburgh Sleep Quality Index
PSR	Patellasehnenreflex
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
N1	Schlafstadium NREM 1
N2	Schlafstadium NREM 2
N3	Schlafstadium NREM 3

SaO <sub>2</sub>	Arterielle Sauerstoffsättigung
SBAS	Schlafbezogene Atemstörungen
SNAP	Sensory Nerve Action Potential
UKM	Universitätsklinikum Münster
UPPP	Uvulopalatopharyngoplastik
ZNS	Zentrales Nervensystem
ZSAS	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

## REFERENZEN

(1999). "Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force." Sleep **22**(5): 667-689.

Akiba, Y., T. Kimura, et al. (1996). "[Respiratory disorders in type-1 hereditary motor and sensory neuropathy]." Nihon Kyobu Shikkan Gakkai Zasshi **34**(8): 850-855.

Anstead, M. and B. Phillips (1999). "The spectrum of sleep-disordered breathing." Respir Care Clin N Am **5**(3): 363-377, viii.

Baloh, R. H., R. E. Schmidt, et al. (2007). "Altered axonal mitochondrial transport in the pathogenesis of Charcot-Marie-Tooth disease from mitofusin 2 mutations." J Neurosci **27**(2): 422-430.

Bearpark, H., L. Elliott, et al. (1993). "Occurrence and correlates of sleep disordered breathing in the Australian town of Busselton: a preliminary analysis." Sleep **16**(8 Suppl): S3-5.

Becker, H. F., G. Mayer, et al. (2004). "[Sleep disorders and sleep-related breathing disorders]." Internist (Berl) **45**(1): 57-81; quiz 82-53.

Bennett, M. V., L. C. Barrio, et al. (1991). "Gap junctions: new tools, new answers, new questions." Neuron **6**(3): 305-320.

Berger, P., P. Young, et al. (2002). "Molecular cell biology of Charcot-Marie-Tooth disease." Neurogenetics **4**(1): 1-15.

Bergoffen, J., S. S. Scherer, et al. (1993). "Connexin mutations in X-linked Charcot-Marie-Tooth disease." Science **262**(5142): 2039-2042.

Bergoffen, J., J. Trofatter, et al. (1993). "Linkage localization of X-linked Charcot-Marie-Tooth disease." Am J Hum Genet **52**(2): 312-318.

Bertorini, T., P. Narayanaswami, et al. (2004). "Charcot-Marie-Tooth disease (hereditary motor sensory neuropathies) and hereditary sensory and autonomic neuropathies." Neurologist **10**(6): 327-337.

Birouk, N., E. LeGuern, et al. (1998). "X-linked Charcot-Marie-Tooth disease with connexin 32 mutations: clinical and electrophysiologic study." Neurology **50**(4): 1074-1082.

Bixler, E. O., A. N. Vgontzas, et al. (2001). "Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender." Am J Respir Crit Care Med **163**(3 Pt 1): 608-613.

Borak, J., J. K. Cieslicki, et al. (1996). "Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea." J Sleep Res **5**(2): 123-127.

- Botros, N., J. Concato, et al. (2009). "Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes." Am J Med **122**(12): 1122-1127.
- Bottini, P., M. L. Dottorini, et al. (2003). "Sleep-disordered breathing in nonobese diabetic subjects with autonomic neuropathy." Eur Respir J **22**(4): 654-660.
- Bouche, P., R. Gherardi, et al. (1983). "Peroneal muscular atrophy. Part 1. Clinical and electrophysiological study." J Neurol Sci **61**(3): 389-399.
- Bradley, T. D., W. T. McNicholas, et al. (1986). "Clinical and physiologic heterogeneity of the central sleep apnea syndrome." Am Rev Respir Dis **134**(2): 217-221.
- Bray, G. A. and T. Bellanger (2006). "Epidemiology, trends, and morbidities of obesity and the metabolic syndrome." Endocrine **29**(1): 109-117.
- Bresnitz, E. A., R. Goldberg, et al. (1994). "Epidemiology of obstructive sleep apnea." Epidemiol Rev **16**(2): 210-227.
- Burns, J., R. A. Ouvrier, et al. (2009). "Ascorbic acid for Charcot-Marie-Tooth disease type 1A in children: a randomised, double-blind, placebo-controlled, safety and efficacy trial." Lancet Neurol **8**(6): 537-544.
- Buysse, D. J., C. F. Reynolds, 3rd, et al. (1989). "The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research." Psychiatry Res **28**(2): 193-213.
- Carrera, M., F. Barbe, et al. (2004). "Effects of obesity upon genioglossus structure and function in obstructive sleep apnoea." Eur Respir J **23**(3): 425-429.
- Carter, G. T. (1995). "Phrenic nerve involvement in Charcot-Marie-Tooth." Muscle Nerve **18**(10): 1215-1216.
- Cassel, W., T. Ploch, et al. (1991). "[Risk of accidents in patients with nocturnal respiration disorders]." Pneumologie **45 Suppl 1**: 271-275.
- Chalder, T., G. Berelowitz, et al. (1993). "Development of a fatigue scale." J Psychosom Res **37**(2): 147-153.
- Chan, C. K., V. Mohsenin, et al. (1987). "Diaphragmatic dysfunction in siblings with hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease)." Chest **91**(4): 567-570.
- Charcot, J. a. M. P. (1886). "Sue une forme particulière d'atrophie musculaire progressive souvent familial debutant par les pieds et les jamber et atteignant plus tard les mains " Rev Méd, Paris **6**: 97.
- Clark, C. M., J. A. Fleming, et al. (1992). "Sleep disturbance, depression, and lesion site in patients with multiple sclerosis." Arch Neurol **49**(6): 641-643.
- Cowchock, F. S., S. W. Duckett, et al. (1985). "X-linked motor-sensory neuropathy type-II with deafness and mental retardation: a new disorder." Am J Med Genet **20**(2): 307-315.

- D'Urso, D., P. J. Brophy, et al. (1990). "Protein zero of peripheral nerve myelin: biosynthesis, membrane insertion, and evidence for homotypic interaction." Neuron **4**(3): 449-460.
- D'Urso, D., P. Ehrhardt, et al. (1999). "Peripheral myelin protein 22 and protein zero: a novel association in peripheral nervous system myelin." J Neurosci **19**(9): 3396-3403.
- Darquennes, K., P. De Jonghe, et al. (2006). "Intermittent positive airway pressure by nasal mask as a treatment for respiratory insufficiency in a patient with Charcot-Marie-Tooth disease." Acta Clin Belg **61**(4): 176-181.
- Deetjen, P., Speckmann, E. J., Hescheler, J. (2005). Physiologie, Urban und Fischer Verlag.
- Dematteis, M., P. Levy, et al. (2005). "A simple procedure for measuring pharyngeal sensitivity: a contribution to the diagnosis of sleep apnoea." Thorax **60**(5): 418-426.
- Dematteis, M., J. L. Pepin, et al. (2001). "Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study." Lancet **357**(9252): 267-272.
- Duchna, H. W. (2006). "[Sleep-related breathing disorders--a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]." Pneumologie **60**(9): 568-575.
- Dyck, P. J., J. Karnes, et al. (1984). "Spatial pattern of nerve fiber abnormality indicative of pathologic mechanism." Am J Pathol **117**(2): 225-238.
- Dyck, P. J. and E. H. Lambert (1968). "Lower motor and primary sensory neuron diseases with peroneal muscular atrophy. I. Neurologic, genetic, and electrophysiologic findings in hereditary polyneuropathies." Arch Neurol **18**(6): 603-618.
- Dyck, P. J., W. J. Litchy, et al. (1994). "Hereditary motor and sensory neuropathy with diaphragm and vocal cord paresis." Ann Neurol **35**(5): 608-615.
- Dziewas, R., M. Ritter, et al. (2007). "Atherosclerosis and obstructive sleep apnea in patients with ischemic stroke." Cerebrovasc Dis **24**(1): 122-126.
- Dziewas, R., M. Schilling, et al. (2007). "Treatment for obstructive sleep apnoea: effect on peripheral nerve function." J Neurol Neurosurg Psychiatry **78**(3): 295-297.
- Dziewas, R., N. Waldmann, et al. (2008). "Increased prevalence of obstructive sleep apnoea in patients with Charcot-Marie-Tooth disease: a case control study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(7): 829-831.
- Ehlenz, K., J. H. Peter, et al. (1991). "Disturbances in volume regulating hormone system--a key to the pathogenesis of hypertension in obstructive sleep apnea syndrome?" Pneumologie **45 Suppl 1**: 239-245.
- Ferini-Strambi, L., M. Filippi, et al. (1994). "Nocturnal sleep study in multiple sclerosis: correlations with clinical and brain magnetic resonance imaging findings." J Neurol Sci **125**(2): 194-197.

- Fischbeck, K. H., N. ar-Rushdi, et al. (1986). "X-linked neuropathy: gene localization with DNA probes." Ann Neurol **20**(4): 527-532.
- Freal, J. E., G. H. Kraft, et al. (1984). "Symptomatic fatigue in multiple sclerosis." Arch Phys Med Rehabil **65**(3): 135-138.
- Gal, A., J. Mucke, et al. (1985). "X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease: suggestion of linkage with a cloned DNA sequence from the proximal Xq." Hum Genet **70**(1): 38-42.
- Gilchrist, D., C. K. Chan, et al. (1989). "Phrenic involvement in Charcot-Marie-Tooth disease. A pathologic documentation." Chest **96**(5): 1197-1199.
- Guilleminault, C. (1979). "The sleep apnea syndrome." Med Times **107**(6): 59-63, 67.
- Guilleminault, C. and A. Robinson (1996). "Central sleep apnea." Neurol Clin **14**(3): 611-628.
- Gutierrez, A., J. D. England, et al. (2000). "Unusual electrophysiological findings in X-linked dominant Charcot-Marie-Tooth disease." Muscle Nerve **23**(2): 182-188.
- H., T. (1886). The peroneal type of progressive muscular atrophy. London, Lewis.
- Hardie, R., A. E. Harding, et al. (1990). "Diaphragmatic weakness in hereditary motor and sensory neuropathy." J Neurol Neurosurg Psychiatry **53**(4): 348-350.
- Harding, A. E. and P. K. Thomas (1980). "The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II." Brain **103**(2): 259-280.
- Hayasaka, K., M. Himoro, et al. (1993). "Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1B is associated with mutations of the myelin P0 gene." Nat Genet **5**(1): 31-34.
- He, J., M. H. Kryger, et al. (1988). "Mortality and apnea index in obstructive sleep apnea. Experience in 385 male patients." Chest **94**(1): 9-14.
- Hoogendijk, J. E., M. De Visser, et al. (1994). "Hereditary motor and sensory neuropathy type I: clinical and neurographical features of the 17p duplication subtype." Muscle Nerve **17**(1): 85-90.
- Hori, T., Y. Sugita, et al. (2001). "Proposed supplements and amendments to 'A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects', the Rechtschaffen & Kales (1968) standard." Psychiatry Clin Neurosci **55**(3): 305-310.
- Horner, R. L., R. H. Mohiaddin, et al. (1989). "Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls." Eur Respir J **2**(7): 613-622.
- Hossain, J. L., P. Ahmad, et al. (2005). "Subjective fatigue and subjective sleepiness: two independent consequences of sleep disorders?" J Sleep Res **14**(3): 245-253.
- Hung, J., E. G. Whitford, et al. (1990). "Association of sleep apnoea with myocardial infarction in men." Lancet **336**(8710): 261-264.

- Huxley, C., E. Passage, et al. (1996). "Construction of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease type 1A by pronuclear injection of human YAC DNA." Hum Mol Genet **5**(5): 563-569.
- Ingall, T. J. and J. G. McLeod (1991). "Autonomic function in hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease)." Muscle Nerve **14**(11): 1080-1083.
- Iriarte, J. and P. de Castro (1994). "[Proposal of a new scale for assessing fatigue in patients with multiple sclerosis]." Neurologia **9**(3): 96-100.
- Iriarte, J. and P. de Castro (1998). "Correlation between symptom fatigue and muscular fatigue in multiple sclerosis." Eur J Neurol **5**(6): 579-585.
- James, P. T., R. Leach, et al. (2001). "The worldwide obesity epidemic." Obes Res **9 Suppl 4**: 228S-233S.
- Johns, M. W. (1991). "A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale." Sleep **14**(6): 540-545.
- Krajewski, K. M., R. A. Lewis, et al. (2000). "Neurological dysfunction and axonal degeneration in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A." Brain **123** ( Pt 7): 1516-1527.
- Krupp, L. B., L. A. Alvarez, et al. (1988). "Fatigue in multiple sclerosis." Arch Neurol **45**(4): 435-437.
- Kuhlenbaumer, G., P. Young, et al. (2002). "Clinical features and molecular genetics of hereditary peripheral neuropathies." J Neurol **249**(12): 1629-1650.
- Larsson, H., B. Carlsson-Nordlander, et al. (1992). "Temperature thresholds in the oropharynx of patients with obstructive sleep apnea syndrome." Am Rev Respir Dis **146**(5 Pt 1): 1246-1249.
- Lavie, P. (1983). "Incidence of sleep apnea in a presumably healthy working population: a significant relationship with excessive daytime sleepiness." Sleep **6**(4): 312-318.
- Ludemann, P., R. Dziewas, et al. (2001). "Axonal polyneuropathy in obstructive sleep apnoea." J Neurol Neurosurg Psychiatry **70**(5): 685-687.
- Lupski, J. R., R. M. de Oca-Luna, et al. (1991). "DNA duplication associated with Charcot-Marie-Tooth disease type 1A." Cell **66**(2): 219-232.
- Malhotra, A., Y. Huang, et al. (2006). "Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse." Am J Med **119**(1): 72 e79-14.
- Malhotra, A. and D. P. White (2002). "Obstructive sleep apnoea." Lancet **360**(9328): 237-245.
- Marin, J. M., S. J. Carrizo, et al. (2005). "Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study." Lancet **365**(9464): 1046-1053.
- Matsunami, N., B. Smith, et al. (1992). "Peripheral myelin protein-22 gene maps in the duplication in chromosome 17p11.2 associated with Charcot-Marie-Tooth 1A." Nat Genet **1**(3): 176-179.

Munoz, R., J. Duran-Cantolla, et al. (2006). "Severe sleep apnea and risk of ischemic stroke in the elderly." Stroke **37**(9): 2317-2321.

N. A. Saunders, C. E. S. (1994). Sleep and Breathing, New York-Basel-Hongkong.

Neuendörfer, B., Rautenstrauss, B. W. (2003). Hereditäre Neuropathien. Neuromuskuläre Erkrankungen, Deutscher Ärzte-Verlag.

Ohayon, M. M., C. Guilleminault, et al. (1997). "Snoring and breathing pauses during sleep: telephone interview survey of a United Kingdom population sample." BMJ **314**(7084): 860-863.

Ohayon, M. M., C. Guilleminault, et al. (2000). "Is sleep-disordered breathing an independent risk factor for hypertension in the general population (13,057 subjects)?" J Psychosom Res **48**(6): 593-601.

Oksenberg, A., D. S. Silverberg, et al. (1997). "Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data." Chest **112**(3): 629-639.

Orth, M., S. Kotterba, et al. (2006). "[Long-term compliance of cpap-therapy--update, predictors and interventions]." Pneumologie **60**(8): 480-484.

Osanai, S., Y. Akiba, et al. (1992). "Charcot-Marie-Tooth disease with diaphragmatic weakness." Intern Med **31**(11): 1267-1270.

Passage, E., J. C. Norreel, et al. (2004). "Ascorbic acid treatment corrects the phenotype of a mouse model of Charcot-Marie-Tooth disease." Nat Med **10**(4): 396-401.

Peppard, P. E., T. Young, et al. (2000). "Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension." N Engl J Med **342**(19): 1378-1384.

Raeymaekers, P., V. Timmerman, et al. (1989). "Localization of the mutation in an extended family with Charcot-Marie-Tooth neuropathy (HMSN I)." Am J Hum Genet **45**(6): 953-958.

Raeymaekers, P., V. Timmerman, et al. (1991). "Duplication in chromosome 17p11.2 in Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a (CMT 1a). The HMSN Collaborative Research Group." Neuromuscul Disord **1**(2): 93-97.

Reske, D., R. Pukrop, et al. (2006). "[Measuring fatigue in patients with multiple sclerosis with standardized methods in German speaking areas]." Fortschr Neurol Psychiatr **74**(9): 497-502.

Sauerland, E. K. and R. M. Harper (1976). "The human tongue during sleep: electromyographic activity of the genioglossus muscle." Exp Neurol **51**(1): 160-170.

Shy, M. E. (2004). "Charcot-Marie-Tooth disease: an update." Curr Opin Neurol **17**(5): 579-585.

Shy, M. E. (2008). "Obstructive sleep apnoea and CMT1A: answers and more questions." J Neurol Neurosurg Psychiatry **79**(7): 743-744.

- Smets, E. M., B. Garssen, et al. (1995). "The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue." J Psychosom Res **39**(3): 315-325.
- Stradling, J. R. (1995). "Sleep-related breathing disorders. 1. Obstructive sleep apnoea: definitions, epidemiology, and natural history." Thorax **50**(6): 683-689.
- Sullivan, C. E., Grunstein, R. R. (1994). Continous positive airway pressure in sleep-disorder breathing. London, Toronto, Montreal, Sydney, Tokyo, W. B. Saunders Company.
- Svatikova, A., R. Wolk, et al. (2005). "Interactions between obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome." Curr Diab Rep **5**(1): 53-58.
- Tanriverdi, H., H. Evrengul, et al. (2006). "Aortic stiffness, flow-mediated dilatation and carotid intima-media thickness in obstructive sleep apnea: non-invasive indicators of atherosclerosis." Respiration **73**(6): 741-750.
- Thomas, P. K., R. H. King, et al. (1996). "The pathology of charcot-marie-tooth disease and related disorders." Neuropathol Appl Neurobiol **22**(4): 269-284.
- Timmerman, V., E. Nelis, et al. (1992). "The peripheral myelin protein gene PMP-22 is contained within the Charcot-Marie-Tooth disease type 1A duplication." Nat Genet **1**(3): 171-175.
- Ulfberg, J., S. Micic, et al. (1998). "Afternoon serum-melatonin in sleep disordered breathing." J Intern Med **244**(2): 163-168.
- Vance, J. M., G. A. Nicholson, et al. (1989). "Linkage of Charcot-Marie-Tooth neuropathy type 1a to chromosome 17." Exp Neurol **104**(2): 186-189.
- Woodson, B. T. (1998). "Surgical approaches to obstructive sleep apnea." Curr Opin Pulm Med **4**(6): 344-350.
- Xie, A., R. Rutherford, et al. (1995). "Hypocapnia and increased ventilatory responsiveness in patients with idiopathic central sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **152**(6 Pt 1): 1950-1955.
- Xie, A., J. B. Skatrud, et al. (2002). "Apnea-hypopnea threshold for CO<sub>2</sub> in patients with congestive heart failure." Am J Respir Crit Care Med **165**(9): 1245-1250.
- Xie, A., B. Wong, et al. (1994). "Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea." Am J Respir Crit Care Med **150**(2): 489-495.
- Yaggi, H. K., J. Concato, et al. (2005). "Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death." N Engl J Med **353**(19): 2034-2041.
- Young, T., M. Palta, et al. (1993). "The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults." N Engl J Med **328**(17): 1230-1235.
- Young, T., P. E. Peppard, et al. (2002). "Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective." Am J Respir Crit Care Med **165**(9): 1217-1239.

Zeitlhofer, J., A. Schmeiser-Rieder, et al. (2000). "Sleep and quality of life in the Austrian population." Acta Neurol Scand **102**(4): 249-257.

Quellen aus dem Internet:

<http://www.molgen.ua.ac.be/CMTMutations>

<http://neuromuscular.wustl.edu>

<http://www.lifescience.uzh.ch/focus7/charcot-de.asp>

<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/II/030-067.htm>

[http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Charcot-marie-tooth\\_foot.jpg](http://commons.wikimedia.org/wiki/File:Charcot-marie-tooth_foot.jpg)

<http://neuromuscular.wustl.edu/time/hmsn.html#egr2>

<http://www.leitlinien.net>

<http://www.uni-duesseldorf.de/AWMF/>

<http://www.somnomedics.de/produkte/basic-screening-1-8-kanaele/respiration-cpap.html>

<http://www.somnomedics.de/produkte/polysomnographie-18-33-kanaele.html>

<http://www.somnomedics.de/produkte/kardio-respiratorisches-screening-8-18-kanaele.html>

<http://www.somnomedics.de/typo3temp/pics/c4ae78e71d.jpg>

<http://www.somnomedics.de/typo3temp/pics/43590399f1.jpg>

## STANDARDISIERTE FRAGEBÖGEN

### DIE EPWORTH SLEEPINESS SCALE

Die folgende Frage bezieht sich auf Ihr normales Alltagsleben in der letzten Zeit:

**Für wie wahrscheinlich halten Sie es, daß Sie in einer der folgenden Situationen einnicken oder einschlafen würden, - sich also nicht nur müde fühlen?**

Auch wenn Sie in der letzten Zeit einige dieser Situationen nicht erlebt haben, versuchen Sie sich trotzdem vorzustellen, wie sich diese Situationen auf Sie ausgewirkt hätten.

Benutzen Sie bitte die folgende Skala, um für jede Situation eine möglichst genaue Einschätzung vorzunehmen und kreuzen Sie die entsprechende Zahl an:

- 0 = würde niemals einnicken**
- 1 = geringe Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 2 = mittlere Wahrscheinlichkeit einzunicken**
- 3 = hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken**

Situation	Wahrscheinlichkeit einzunicken
Im Sitzen lesend	① ② ③
Beim Fernsehen	① ② ③
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

## DER PITHBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihre üblichen Schlafgewohnheiten und zwar nur während der letzten vier Wochen. Ihre Antworten sollten möglichst genau sein und sich auf die Mehrzahl der Tage und Nächte während der letzten vier Wochen beziehen. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

1. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich abends zu Bett gegangen?

übliche Uhrzeit:

2. Wie lange hat es während der letzten vier Wochen gewöhnlich gedauert, bis Sie nachts eingeschlafen sind?

in Minuten:

3. Wann sind Sie während der letzten vier Wochen gewöhnlich morgens aufgestanden?

übliche Uhrzeit:

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?

(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden, die Sie im Bett verbracht haben, übereinstimmen.)

Effektive Schlafzeit (Stunden) pro Nacht:

Kreuzen Sie bitte für jede der folgenden Fragen die für Sie zutreffende Antwort an. Beantworten Sie bitte alle Fragen.

5. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen, ...

a) ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?

f) ... weil Ihnen zu kalt war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

g) ... weil Ihnen zu warm war?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

h) ... weil Sie schlecht geträumt hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

i) ... weil Sie Schmerzen hatten?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

j) ... aus anderen Gründen?

Bitte beschreiben:

Und wie oft während des letzten Monats konnten Sie aus diesem Grund schlecht schlafen?

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

**6. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?**

- Sehr gut
- Ziemlich gut
- Ziemlich schlecht
- Sehr schlecht

**7. Wie oft haben Sie während der letzten vier Wochen Schlafmittel eingenommen (vom Arzt verschriebene oder frei verkäufliche)?**

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

8. Wie oft hatten Sie während der letzten vier Wochen Schwierigkeiten wachzubleiben, etwa beim Autofahren, beim Essen oder bei gesellschaftlichen Anlässen?

9. Hatten Sie während der letzten vier Wochen Probleme, mit genügend Schwung die üblichen Alltagsaufgaben zu erledigen?

- Keine Probleme
- Kaum Probleme
- Etwas Probleme
- Große Probleme

10. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- Ja
- Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer
- Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett
- Nein, der Partner schläft im selben Bett

Falls Sie einen Mitbewohner / Partner haben, fragen Sie sie/ihn bitte, ob und wie oft er/sie bei Ihnen folgendes bemerkt hat.

a) Lautes Schnarchen

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

b) Lange Atempausen während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

c) Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

d) Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

- Während der letzten vier Wochen gar nicht
- Weniger als einmal pro Woche
- Einmal oder zweimal pro Woche
- Dreimal oder häufiger pro Woche

e) Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

Bitte beschreiben:

---

Machen Sie bitte noch folgende Angaben zu Ihrer Person:

Alter:

Körpergröße: .....

Gewicht:.....

Geschlecht:

Beruf:

- Schüler/Student(in)
- Arbeiter(in)

**DIE FATIGUE SEVERITY SCALE**

1. Meine Motivation und Antrieb sind geringer, wenn ich müde und erschöpft bin.
2. Körperliche Aktivität führt bei mir zu Erschöpfung und Ermüdung.
3. Ich bin leicht erschöpfbar oder ermüdbar.
4. Ermüdung und Erschöpfung verschlechtern meine körperlichen Funktionen.
5. Ermüdung führt bei mir häufig zu Problemen.
6. Ich bin häufig zu müde oder erschöpft, um mich länger körperlich zu betätigen.
7. Ich bin häufig zu müde oder erschöpft, um bestimmte Pflichten oder Verantwortung zu übernehmen.
8. Ermüdung und Erschöpfung gehören zu den drei für mich am stärksten belastenden Beschwerden.
9. Ermüdung und Erschöpfung beeinträchtigen meine Arbeit, Familie oder Freizeitaktivität.

## TABELLENVERZEICHNIS

**Tabelle 1:** Klinische Einteilung der HMSN (Dyck und Lambert et al., 1968)

**Tabelle 2:** CMT 1A, CMT 1B, CMT X

**Tabelle 3:** Genetische Untersuchung bei Verdacht auf CMT (AWMF-Leitlinien)

**Tabelle 4:** Einteilung der Schlafstörungen nach ICSD-2

**Tabelle 5:** Einteilung der schlafbezogenen Atemstörungen nach ICSD-2

**Tabelle 6:** Risikofaktoren und deren Bedeutung beim OSAS

**Tabelle 7:** Diagnosekriterien obstruktives Schlafapnoe-Syndrom ICSD-2

**Tabelle 8:** Primäres zentrales Schlafapnoe-Syndrom ICSD-2

**Tabelle 9:** Zentrales Schlafapnoe-Syndrom mit Cheyne-Stokes-Atmungsmuster

**Tabelle 10:** Anamnese

**Tabelle 11:** Functional Disability Score

**Tabelle 12:** Parameter der polysomnographischen Ableitung

**Tabelle 13:** Apnoe und Hypopnoe-Indizes aller CMT-Patienten und der CMT-Patienten mit einem AHI >10

**Tabelle 14:** Komponenten Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI)

**Tabelle 15:** Regressionsanalyse Alter, BMI, Geschlecht und FDS mit AHI als Variable ( $\beta$ , Regressionskoeffizient)

## ABBILDUNGSVERZEICHNIS

**Abb. 1:** Histopathologischer Vergleich zwischen einem gesunden Nerv und dem Nerv eines CMT-Patienten

**Abb. 2:** Fuß eines CMT-1A-Patienten

**Abb. 3:** Hand eines CMT-1A-Patienten

**Abb. 4:** Patient mit Polysomnographiegerät

**Abb. 5:** Elektroden für die Polysomnographie

**Abb. 6:** Hypnogramm eines gesunden Patienten

**Abb. 7:** Hypnogramm mit Apnoen und Hypopnoen

**Abb. 8:** Anteil CMT-Subtypen

**Abb. 9:** Mittelwert BMI CMT- und Kontrollgruppe

**Abb. 10:** Mittelwert BMI unter CMT-Subtypen

**Abb. 11:** Mittelwert FDS unter CMT-Sybtypen

**Abb. 12:** Mittelwerte AHI unter CMT-Subtypen

**Abb. 13:** Mittelwerte AHI Geschlechterverteilung

**Abb. 14:** Mittelwert ODI CMT- und Kontrollgruppe

**Abb. 15:** Mittelwert ODI unter CMT-Subtypen

**Abb. 16:** Mittelwert AHI unter CMT-Subtypen

**Abb. 17:** Mittelwert  $\text{SpO}_2^{\min}$  CMT- und Kontrollgruppe

**Abb. 18:** Mittelwert  $\text{SpO}_2^{\min}$  unter CMT-Subtypen

**Abb. 19:** Mittelwert Snoring Index CMT- und Kontrollgruppe

**Abb. 20:** Mittelwert Snoring Index unter CMT-Subtypen

**Abb. 21:** Mittelwert ESS CMT- und Kontrollgruppe

**Abb. 22:** Mittelwert ESS unter CMT-Subtypen

**Abb. 23:** Mittelwert PSQI unter CMT-Subtypen

**Abb. 25:** Mittelwert FSS unter CMT-Subtypen

**Abb. 26:** Korrelation ESS und AHI

**Abb. 27:** Korrelation SaO<sub>2</sub> und AHI

**Abb. 28:** Korrelation ODI und AHI

**Abb. 29:** Korrelation Schnarchindex und AHI

**Abb. 30:** Korrelation Arousal-Index und AHI

**Abb. 31:** Korrelation Alter und AHI

**Abb. 32:** Korrelation BMI und AHI

**Abb. 33:** Korrelation FDS und AHI



