

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young

**Erstellung und Validierung eines Fragebogens zum Screening  
schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen mit  
neuromuskulären Erkrankungen**

INAUGURAL - DISSERTATION  
zur  
Erlangung des doctor medicinae

der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

vorgelegt von Silwedel, Lisa  
aus Münster

2019

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät  
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster

Dekan: Univ.-Prof. Dr. med. Dr. rer. nat. Dr. h.c. Sven Meuth

1. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Boentert

2. Berichterstatter: Priv.-Doz. Dr. med. Lars Henning Schmidt

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2019

Aus dem Universitätsklinikum Münster  
Institut für Institut für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen  
Direktor: Univ.-Prof. Dr. med. Peter Young  
Referent: Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Boentert  
Koreferent: Priv.-Doz. Dr. med. Lars Henning Schmidt

## **ZUSAMMENFASSUNG**

### **Erstellung und Validierung eines Fragebogens zum Screening schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen mit neuromuskulären Erkrankungen**

**Silwedel, Lisa**

Patienten mit einer neuromuskulären Erkrankung (NME) haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer schlafbezogenen Atmungsstörung (SBAS), welche einer frühen Therapie bedarf. Eine qualifizierte und hinlänglich sensitive Diagnostik einer SBAS mittels Polysomnographie (PSG) und nächtlicher Kapnometrie ist jedoch aufwändig, kostspielig und häufig nicht kurzfristig durchführbar. Ziel dieser Studie war daher die Entwicklung eines Fragebogens, der zur schnellen und frühen Diagnostik einer SBAS bei Patienten mit NME beitragen kann. Hierfür wurde der „Münsteraner Fragebogen für Schlafbezogene Atmungsstörungen“ (MF-SBAS) in einer 6-Item- und einer 12-Item-Version (MF-SBAS-6 bzw. MF-SBAS-12, Gesamtscore 0-18 bzw. 36 Punkte) generiert und validiert.

An der Studie nahmen 105 Patienten teil: 43 Patienten mit gesicherter NME (davon 16 mit und 27 ohne SBAS), 30 Patienten mit der Erstdiagnose eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS) und 32 neuromuskulär gesunde Patienten. Alle Patienten wurden mittels Spiromanometrie, PSG oder Polygraphie (PG) untersucht, die NME-Patienten zusätzlich auch mit nächtlicher transkutaner Kapnometrie.

Beide Fragebögen konnten zuverlässig zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS differenzieren, es zeigte sich in der Validierung jedoch der MF-SBAS-6 dem MF-SBAS-12 überlegen. Hinsichtlich des Vorliegens einer SBAS wurde in der NME-Kohorte für den MF-SBAS-6 bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 6$  eine Sensitivität von 0,75, eine Spezifität von 0,89, ein positiver prädiktiver Wert (PPW) von 0,80 und ein negativer prädiktiver Wert (NPW) von 0,86 erreicht.

Der MF-SBAS-6 erbrachte demnach in dieser Studie vielversprechende Ergebnisse, welche zunächst in einer größeren Kohorte reproduziert werden sollten.

Tag der mündlichen Prüfung: 21.10.2019

## ERKLÄRUNG

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

**Erstellung und Validierung eines Fragebogens zum Screening  
schlafbezogener Atmungsstörungen bei Erwachsenen mit  
neuromuskulären Erkrankungen**

im Institut für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen

unter der Anleitung von Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Boentert

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.

*Lisa Silwedel*

Münster, 21.10.2019

1.	Einleitung .....	1
1.1.	Neuromuskuläre Erkrankungen .....	1
1.2.	Schlafstörungen .....	2
1.3.	SBAS bei NME .....	4
1.3.1.	Schlafbezogene Hypoventilation .....	5
1.3.2.	Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) .....	6
1.3.3.	Zentrale Schlafapnoe (ZSA) .....	7
1.3.4.	Klinik der SBAS .....	7
1.3.5.	Diagnostik von SBAS .....	9
1.3.5.1.	Fragebögen .....	10
1.3.5.2.	Spiromanometrie .....	11
1.3.5.3.	Diagnostik im Schlaflabor .....	12
1.3.6.	Therapie der SBAS bei NME .....	14
1.4.	Spezielle NME mit SBAS .....	16
1.4.1.	Amyotrophe Lateralsklerose (ALS) .....	16
1.4.2.	Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT) .....	17
1.4.3.	Morbus Pompe .....	18
1.4.4.	Kongenitale myasthene Syndrome .....	19
1.4.5.	Mitochondriopathien .....	19
1.4.6.	Muskeldystrophien .....	20
1.4.6.1.	Myotone Dystrophien Typ 1 und 2 .....	21
1.4.6.2.	Muskeldystrophie Duchenne .....	22
1.4.6.3.	Muskeldystrophie Becker .....	23
1.4.6.4.	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD) .....	23
1.4.6.5.	Gliedergürteldystrophien (Limb-girdle muscular dystrophies, LGMD) .....	24
2.	Herleitung der Fragestellung .....	24
3.	Patienten und Methoden .....	26
3.1.	Patientenkollektiv .....	26
3.2.	Ablauf der Studie .....	27
3.3.	Fragebögen .....	29
3.3.1.	Entwicklung des MF-SBAS-12 .....	29
3.3.1.1.	Itemgenerierung .....	29
3.3.1.2.	Fragebogenevaluation .....	30

3.3.2.	Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS).....	31
3.3.3.	Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI).....	32
3.3.4.	Fatigue-Schweregradskala (FSS).....	32
3.3.5.	Short Form - 36 - Gesundheitsfragebogen (SF-36) .....	32
3.3.6.	Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease Questionnaire (SiNQ-5) .....	33
3.4.	Statistische Methoden .....	34
4.	Ergebnisse.....	36
4.1.	Befunde der schlafmedizinischen Diagnostik .....	37
4.2.	Spiromanometrische Messungen .....	39
4.3.	MF-SBAS-12-Scores nach Untergruppen.....	41
4.4.	Reliabilitätstestung des MF-SBAS-12.....	42
4.5.	Einzelitemanalyse .....	44
4.6.	6-Item-Fragebogen (MF-SBAS-6) .....	46
4.6.1.	MF-SBAS-6-Scores nach Untergruppen.....	47
4.6.2.	Reliabilitätstestung des MF-SBAS-6.....	48
4.7.	Zusammenhang der MF-SBAS-12- und MF-SBAS-6-Scores mit Poly(somno)graphie, Kapnometrie und Spiromanometrie .....	48
4.8.	Ermittlung von Cut-off-Werten und statistischen Gütekriterien des MF- SBAS-12- und MF-SBAS-6.....	50
4.8.1.	Ergebnisse für den MF-SBAS-12 .....	51
4.8.2.	Ergebnisse für den MF-SBAS-6 .....	55
4.9.	Zusammenhang der MF-SBAS-Gesamtscores mit den Ergebnissen der übrigen verwendeten Fragebögen .....	60
4.10.	dSiNQ-5.....	62
4.10.1.	Scores des dSiNQ-5 nach Untergruppen .....	63
4.10.2.	Reliabilitätstestung des dSiNQ-5.....	63
4.10.3.	Cut-off-Werte und statistische Gütekriterien des dSiNQ-5.....	64
5.	Diskussion .....	65
6.	Literaturverzeichnis.....	73
7.	Danksagung .....	83
8.	Lebenslauf.....	84
	Abkürzungsverzeichnis .....	I
	Tabellenverzeichnis .....	IV

Abbildungsverzeichnis .....	V
Fragebögen .....	VI
Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) .....	VI
Fatigue-Schweregradskala (FSS).....	VII
Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI).....	VIII
Short Form - 36 - Gesundheitsfragebogen (SF-36) .....	X
Deutsche Übersetzung des SiNQ-5 (dSiNQ-5).....	XV
MF-SBAS-12 .....	XVI
MF-SBAS-6 .....	XVII

## **1. Einleitung**

Die vorliegende Arbeit widmet sich der Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) bei Erwachsenen mit neuromuskulären Erkrankungen (NME).

### **1.1. Neuromuskuläre Erkrankungen**

NME sind Krankheitsbilder, welche die motorische Einheit betreffen. Diese ist definiert als die funktionelle Einheit einer motorischen Ganglienzelle, die im Hirnstamm oder im Vorderhorn des Rückenmarks liegt, dem zugehörigen Axon mit seinen Verzweigungen und der davon innervierten, sehr variablen Anzahl quergestreifter Muskelfasern (106).

Es gibt eine Vielzahl verschiedener NME, die jeden Abschnitt der motorischen Einheit betreffen können und, jede für sich genommen, allesamt zu den seltenen Erkrankungen nach der EU-Definition gehören. Betrachtet man aber alle NME gemeinsam, ist ihre Prävalenz in der Bevölkerung mindestens so hoch wie die des Morbus Parkinson (100-300/100.000) und doppelt so hoch wie die der Multiplen Sklerose (80/100.000) (34).

NME lassen sich in 3 Gruppen unterteilen: Die neurogenen NME, zu denen zum Beispiel die metabolischen, toxischen und inflammatorischen erworbenen Polyneuropathien, die Amyotrophe Lateralsklerose (ALS), die hereditären motorischen und sensiblen Neuropathien (HMSN) und die Spinale Muskelatrophie (SMA) gehören, gehen mit einer Funktionsstörung des neuronalen Teils der motorischen Einheit einher. Die myogenen NME hingegen betreffen primär die Muskelfasern. In diese Gruppe gehören unter anderem metabolische Myopathien (z. B. der Morbus Pompe), Gliedergürteldystrophien, Dystrophinopathien, myotone Dystrophien sowie die inflammatorischen, metabolisch-toxischen, mitochondrialen, myofibrillären und kongenitalen Myopathien. Als dritte Gruppe werden Störungen der motorischen Endplatte zusammengefasst; hierzu zählen die Myasthenia gravis und die kongenitalen myasthenen Syndrome.

## **1.2. Schlafstörungen**

Die American Academy of Sleep Medicine (AASM) unterteilt in der 2014 veröffentlichten Internationalen Klassifikation der Schlafstörungen (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-3) die Schlafstörungen in sechs Hauptgruppen (103):

1. Insomnien
2. SBAS
3. Hypersomnien zentralnervösen Ursprungs
4. Zirkadiane Rhythmusstörungen
5. Parasomnien
6. Schlafbezogene Bewegungsstörungen

Die SBAS werden wiederum in vier Haupt- und diverse Untergruppen eingeteilt. Eine Übersicht hierzu zeigt Tabelle 1(103).

Hauptgruppe	Untergruppe
Obstruktive Schlafapnoe	Obstruktive Schlafapnoe beim Erwachsenen
	Obstruktive Schlafapnoe beim Kind
Zentrale Schlafapnoe-Syndrome	Zentrale Schlafapnoe mit Cheyne-Stokes Atmung
	Zentrale Schlafapnoe aus organischer Ursache ohne Cheyne-Stokes Atmung
	Zentrale Schlafapnoe bei periodischer Atmung in großer Höhe
	Zentrale Schlafapnoe bei Medikamenten oder Substanzen
	Primäre zentrale Schlafapnoe
	Primäre zentrale Schlafapnoe beim Kind
	Primäre zentrale Schlafapnoe beim Frühgeborenen
	Zentrale Schlafapnoe als Therapiefolge
Schlafbezogene Hypoventilationen	Obesitas Hypoventilationssyndrom
	Angeborenes zentrales alveoläres Hypoventilationssyndrom
	Spät einsetzende zentrale Hypoventilation mit hypothalamischer Dysfunktion
	Idiopathische zentrale alveoläre Hypoventilation
	Schlafbezogene Hypoventilation bei Medikamenten oder Substanzen
	Schlafbezogene Hypoventilation bei organischen Erkrankungen
Schlafbezogene Hypoxämie	Schlafbezogene Hypoxie
Isolierte Symptome und Normvarianten	Schnarchen
	Katathrenie

**Tabelle 1:** Unterteilung der SBAS nach ICSD-3 (103)

In der ICSD-2 von 2005 waren die beiden Kategorien schlafbezogene Hypoventilation und schlafbezogene Hypoxämie noch in einer Gruppe zusammengefasst worden (1). Nach der aktuellen Fassung ist die Diagnose einer schlafbezogenen Hypoventilation jedoch an einen Anstieg des Kohlendioxidpartialdrucks ( $p\text{CO}_2$ ) im arteriellen Blut gebunden; die genauen Grenzwerte sind in der Literatur allerdings nicht einheitlich festgelegt und derzeit Gegenstand der wissenschaftlichen Diskussion (85). Während ein arterieller  $p\text{CO}_2$ -Wert ( $p_a\text{CO}_2$ )  $\geq 45$  mmHg am Tage und/oder ein Anstieg des  $p_a\text{CO}_2$  bzw. des transkutan gemessenen  $\text{CO}_2$ -Partialdrucks ( $p_{tc}\text{CO}_2$ ) von  $\geq 10$  mmHg im Vergleich zum Wachzustand ( $\Delta p_{tc}\text{CO}_2$ ) als Definitionskriterium der Tageshyperkapnie allgemein akzeptiert ist (12, 41, 124), liegt der Cut-off für den  $\text{CO}_2$ -Partialdruck in der Nacht bei  $\geq 50$  mmHg (41, 124) oder  $> 55$  mmHg (12). Dagegen sollte man ohne  $\text{CO}_2$ -Messung oder ohne signifikanten Anstieg in der Kapnometrie von einer schlafbezogenen Hypoxämie sprechen, wenn die Sauerstoffsättigung im arteriellen Blut über mehr als 5 Minuten auf  $\leq 88\%$  sinkt (103).

Laut AASM ist ferner eine Apnoe als mindestens 90-prozentiger Abfall der Amplitude des oronasalen Luftflusses für  $\geq 10$  Sekunden definiert. Fällt die Amplitude der Luftstromkurve für  $\geq 10$  Sekunden um mindestens 30 % bei gleichzeitigem Abfall der peripheren Sauerstoffsättigung ( $S_p\text{O}_2$ ) um mindestens 3 % oder bei zeitgleichem Arousal, so spricht man von einer Hypopnoe (52).

### **1.3. SBAS bei NME**

Sowohl neurogene als auch myogene NME können das Zwerchfell, die pharyngeale Muskulatur und die Atemhilfsmuskulatur schwächen und so selbst bei gesundem Lungenparenchym zu einer akuten oder chronischen Störung der Atmungsfunktion führen. Als Beispiele für eine akute hyperkapnische respiratorische Insuffizienz aufgrund einer NME seien das schwere Guillain-Barré-Syndrom und die myasthene Krise genannt. Die chronische Schwäche der an der Atmung beteiligten Muskeln führt zu einer Hypoventilation, welche sich in der Regel zuerst als schlafbezogene Hypoventilation (ICD-10 G47.32)

manifestiert, im Verlauf der Erkrankung aber auch zur chronischen hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz (ICD-10 J96.11) fortschreiten kann. Eine krankheitsbedingte Parese bzw. muskuläre Hypotonie der Schlund- und Rachenmuskulatur kann unabhängig von der Hypoventilation mit dem Risiko eines obstruktiven Schlafapnoesyndroms (OSAS, ICD-10 G47.31) verbunden sein.

### **1.3.1. Schlafbezogene Hypoventilation**

Die Schwächung der Atemmuskulatur im Rahmen der NME bedingt eine Hypoventilation mit pulmonaler Minderbelüftung, aus welcher primär eine Hyperkapnie und in fortgeschrittenen Stadien oder bei langer Dauer einer Hypoventilation auch eine Hypoxämie resultieren. Nachweisbare Apnoen treten hierdurch nicht auf (41).

Das Zwerchfell ist der wichtigste Atemmuskel und spielt im Schlaf eine besonders große Rolle, da die Atemhilfsmuskulatur (u.a. Musculus pectoralis major, Musculus pectoralis minor, Musculi scaleni, Musculi sternocleidomastoidei) aus mechanischen Gründen im Liegen nicht effektiv eingesetzt werden kann. Zudem führt ein physiologischer Tonusverlust der gesamten Skelettmuskulatur im Traumschlaf (REM-Schlaf, REM = rapid eye movement) zu einer noch geringeren Atemkraft, da die Atemhilfs- und Interkostalmuskulatur weitgehend inaktiviert sind und das Zwerchfell im Vergleich zum Wachzustand noch einen weitaus größeren Anteil der Atemarbeit verrichten muss. Aus diesem Grund kommt es im REM-Schlaf physiologischerweise zu einem leichten Anstieg des  $p_a\text{CO}_2$ , der 4-6 mmHg betragen kann (10). Besteht allerdings eine neurogene oder myogene Schwäche des Zwerchfells, kommt es zunächst im REM-Schlaf zu einer Hypoventilation und durch die verminderte Abatmung von  $\text{CO}_2$  zur Hyperkapnie. Eine Tachypnoe kann die Hyperkapnie zwar anfangs teilweise kompensieren, bringt aber eine noch schnellere Erschöpfung des Zwerchfells mit sich. Wenn sich die nächtliche Hyperkapnie auch auf andere Schlafstadien ausweitet, bewirkt sie eine nächtliche respiratorische Azidose, welche

metabolisch durch eine Retention von Bikarbonat kompensiert werden und sich in einem erhöhten Basenüberschuss in der morgendlichen Blutgasanalyse (BGA) niederschlagen kann (41).

### **1.3.2. Obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS)**

Beim OSAS kommt es im Schlaf zu einem Kollaps der oberen Atemwege. Da in diesem Bereich keine knöchernen Strukturen zur Offenhaltung des Pharynx beitragen, ist die Muskulatur von essentieller Bedeutung für die Durchgängigkeit des Rachenraums. Während der Muskeltonus tagsüber in aller Regel ausreichend hoch ist, kommt es vor allem im REM-Schlaf zu einem Tonusverlust mit konsekutivem Kollaps der Pharynxmuskulatur. Ein habituell geringer Rachendurchmesser, eine Retrognathie sowie eine Hypertrophie von Zunge oder Tonsillen begünstigen diesen Vorgang (41).

Durch den zeitweisen Verschluss des Rachenraums resultiert ein obstruktiver Atemstillstand (Apnoe) mit daraus folgender Hypoxie und gegebenenfalls zeitlich verzögerter Hyperkapnie, welche beide einen starken Weckreiz darstellen. Typischerweise berichten die Bettpartner der betroffenen Patienten von lautem Schnarchen und Atempausen während des Schlafes, teilweise gefolgt von einem lauten Einatmen, dem sogenannten „choking“. Bei einem partiellen Verschluss der Atemwege spricht man von einer Hypopnoe, welche die gleichen Effekte wie eine komplette Apnoe haben kann. Ein behandlungsbedürftiges obstruktives Schlafapnoesyndrom (OSAS) besteht ab einem Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI, Summe der Apnoen und Hypopnoen pro Stunde Schlaf bzw. Ableitungszeit)  $\geq 5/h$ , wenn gleichzeitig Symptome bestehen. Bei fehlender Symptomatik gilt erst ein AHI  $> 15/h$  für jeweils mindestens 10 Sekunden als pathologisch (41).

Es leiden schätzungsweise 3 bis 7 % der erwachsenen Männer und 2 bis 5 % der Frauen an einem OSAS (103). Die Prävalenz des OSAS ist zwischen 1997 und 2017 um circa 14 bis 55 % angestiegen (41).

Typische Risikofaktoren für ein OSAS sind ein höheres Alter, männliches Geschlecht, Übergewicht und eine Tonsillenhyperplasie sowie oropharyngeale

Anomalien (27, 113). Bei Patienten mit NME tritt eine Obstruktion der oberen Atemwege allerdings auch unabhängig davon gehäuft auf (18, 35, 70), was auf den herabgesetzten Muskeltonus und die dadurch erhöhte Kollapsneigung des oberen Atemwegs zurückzuführen ist.

Ohne die Einleitung einer geeigneten Therapie, meist in Form einer nichtinvasiven nächtlichen kontinuierlichen Druckunterstützung („continuous positive airway pressure“, CPAP), begünstigt ein OSAS diverse Herz-Kreislaufkrankungen. Typische Komorbiditäten sind eine arterielle Hypertonie, Schlaganfälle, eine koronare Herzkrankheit, eine Herzinsuffizienz, kardiale Arrhythmien und die Atherosklerose (41, 88).

### **1.3.3. Zentrale Schlafapnoe (ZSA)**

Die ZSA wird durch eine gestörte zentrale Steuerung des Atemantriebs oder durch eine Störung der Erregungsübertragung auf die Atemmuskulatur verursacht. Charakteristischerweise kommt es zu Apnoen aufgrund fehlender Atemanstrengung, sodass sich weder Atemexkursionen noch ein kollabierter oberer Atemweg feststellen lassen. Es gibt in der Literatur keinen allgemeinen Konsens über die noch als physiologisch anzusehende Anzahl zentraler Apnoen in der Nacht, da sie auch bei gesunden Menschen im Übergang vom Schlaf- in den Wachzustand auftreten können (41). Ein rein auf den Schlaf bezogener Index zentraler Apnoen oberhalb von 5/h kann jedoch als pathologisch angesehen werden.

### **1.3.4. Klinik der SBAS**

Die Symptome schlafbezogener Atmungsstörungen sind nicht krankheitsspezifisch und unterscheiden sich bei den verschiedenen Formen der SBAS kaum. Da eine Hyperkapnie ein starker Weckreiz ist, kommt es gehäuft zu kompletten Weckreaktionen oder zu sogenannten Arousals, die durch eine abrupte Frequenzänderung im Elektroenzephalogramm (EEG) für 3 bis 14 Sekunden oder im REM-Schlaf durch eine Tonussteigerung der Kinn-

Muskulatur für mindestens eine Sekunde definiert sind (12). Dadurch kann es zu einem erniedrigten Anteil der REM- und Tiefschlafphasen kommen, welche normalerweise jeweils ungefähr 20-25 % der Schlafzeit ausmachen, und es kann eine Hyperfragmentierung der Schlafarchitektur resultieren (119). Diese Veränderungen können eine zunehmende Unerholsamkeit des Nachtschlafs, ein vermehrtes Schlafbedürfnis und eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit bedingen. Liegt der nächtlichen Hypoventilation eine Schwäche der Atemmuskulatur zugrunde, können bei entsprechender Ausprägung des Problems gleichzeitig auch Symptome wie Belastungs- oder Ruhedyspnoe sowie eine Orthopnoe vorliegen.

Auch die durch schlafbezogene Apnoen oder Hypopnoen verursachte Hypoxämie stellt einen Weckreiz dar, durch den die Schlafarchitektur und die Erholsamkeit des Schlafes empfindlich gestört werden können. Das OSAS, dessen Symptomatik in der Literatur wesentlich umfangreicher beschrieben ist als die der Hypoventilation, ist zudem bekanntermaßen mit nächtlichem Schnarchen, einer vermehrten Mundtrockenheit in der Nacht oder am Morgen, imperativer Einschlafneigung in monotonen Situationen, Konzentrations- und Aufmerksamkeitsstörungen, erhöhter Fehler- und Unfallwahrscheinlichkeit, Depressivität sowie Potenz- und Libidostörungen assoziiert (41, 99, 105).

In Tabelle 2 sind übersichtsartig mögliche Symptome einer SBAS aufgeführt, wobei man generell zwischen Schlaf-assoziierten und Tag-assoziierten Symptomen unterscheiden kann.

Schlaf-assoziierte Symptome	Tag-assoziierte Symptome
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nicht erholsamer Schlaf (17, 99)</li> <li>• Durchschlafstörungen (17, 41, 99, 111)</li> <li>• Erwachen mit Luftnot (41, 99, 124)</li> <li>• Morgendliche Kopfschmerzen (41, 99, 124)</li> <li>• Lebhaftige Träume, Alpträume (99, 124)</li> <li>• Vom Bettpartner beobachtete Atempausen im Schlaf (99)</li> <li>• Tachypnoe im Schlaf (17, 124)</li> <li>• Beinödeme (41, 124)</li> <li>• Nykturie (99)</li> <li>• Nächtliche Unruhe (99)</li> <li>• Gastroösophagealer Reflux (99)</li> <li>• Diaphoresis (99)</li> <li>• Hypersalivation (99)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Tagesschläfrigkeit / Hypersomnolenz (17, 41, 99, 124)</li> <li>• Tageserschöpfung/Fatigue (17)</li> <li>• Dyspnoe im Liegen (111)</li> <li>• Paradoxe Atmung in Rückenlage (31)</li> <li>• Belastungsdyspnoe (41, 124)</li> <li>• Ruhedyspnoe (15)</li> <li>• Dyspnoe beim Sprechen (15, 31)</li> <li>• Orthopnoe (15)</li> <li>• Geringere körperliche Leistungsfähigkeit (15, 41, 124)</li> <li>• Abgeschwächter Hustenstoß (19, 124)</li> <li>• Trockener Mund (99)</li> <li>• Kognitive Defizite und Stimmungsveränderungen (99, 124)</li> <li>• Impotenz und sinkende Libido (99)</li> </ul>

**Tabelle 2:** Schlaf- und tagesbezogene Symptome einer SBAS

### 1.3.5. Diagnostik von SBAS

Die Diagnostik einer SBAS bei Patienten mit NME erweist sich oft als schwierig und langwierig, denn die Symptome sind unspezifisch und werden nicht selten als Ausdruck einer vom Schlaf unabhängigen Grunderkrankung verkannt.

In der Anamnese sollten insbesondere die oben genannten Symptome erfragt werden. Zeichen eines paretischen Zwerchfells kann auch eine fehlende Thoraxexkursion bei der Inspiration oder sogar eine paradoxe inspiratorische Einziehung der Bauchmuskulatur sein (100).

Im Folgenden werden die wichtigsten Methoden aufgeführt, die in der Diagnostik von SBAS eine Rolle spielen.

#### **1.3.5.1. Fragebögen**

Zwei Hauptsymptome von SBAS sind Hypersomnolenz und Fatigue. Hypersomnolenz zeichnet sich durch eine gesteigerte Tagesschläfrigkeit und eine erhöhte Einschlafneigung am Tage aus. Eine Fatigue äußert sich unabhängig vom Schlafbedürfnis durch geistige und/oder körperliche Erschöpfung, Abgeschlagenheit, Leistungsminderung und/oder verminderte körperliche Belastbarkeit. Zur Erfassung einer Hypersomnolenz oder Fatigue werden etablierte Fragebögen genutzt, gebräuchlich sind in diesem Zusammenhang vor allem die Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) (55) und die Fatigue Schweregradskala (FSS) (59). Beide werden teilweise auch zur Diagnostik einer SBAS eingesetzt, wobei allerdings bedacht werden muss, dass die FSS hauptsächlich für Patienten mit Multipler Sklerose validiert wurde und es an großen Studien mangelt, die auch andere Erkrankungen einbeziehen (117). Auch die ESS berücksichtigt nur einen Aspekt der Symptomatik einer SBAS. Zudem erfragt dieses Tool nur die subjektive Einschätzung der Wahrscheinlichkeit, dass man in einer monotonen Alltagssituation einschlafen könnte („sleep propensity“), und nicht, ob es tatsächlich zum ungewollten Einschlafen gekommen ist. Schließlich ist generell für die meisten Krankheitsbilder nicht gut untersucht, ob und inwieweit sich Schläfrigkeit und Fatigue semiologisch überlappen, sodass es schwierig ist, die beiden Konstrukte angemessen zu operationalisieren und mittels anamnestischer Methoden (Interview, Fragebogen) zuverlässig unterscheidbar zu machen (130).

Steier et al. veröffentlichten im Jahr 2011 den „Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease Questionnaire“ (SiNQ-5), einen englischsprachigen Fragebogen, der speziell zur Detektion einer SBAS bei Patienten mit NME entwickelt wurde (111) und auf den im Folgenden noch ausführlicher

eingegangen werden wird. Einen vergleichbaren deutschsprachigen Fragebogen gibt es aktuell noch nicht.

#### **1.3.5.2. Spiromanometrie**

Bei Patienten mit NME ist zu berücksichtigen, dass die körperliche und klinische Untersuchung eine sehr hohe Belastung darstellen kann. Deshalb sollte gegebenenfalls erst nach einer angemessenen Ruhepause mit den Messungen begonnen werden. Zunächst wird im Liegen mittels eines Handspirometers die Vitalkapazität (VC) gemessen, die als die Volumendifferenz zwischen maximaler In- und Expiration definiert ist. Anschließend wird die Untersuchung im Sitzen fortgeführt, um einen effektiveren Einsatz der Atemhilfsmuskulatur zu ermöglichen.

Der Hustenspitzenstoß (Peak cough flow, PCF) wird mit einem Peak-Flow-Meter bestimmt (8). Dabei wird der maximale Luftstrom während des Hustens gemessen, welcher gut mit der Fähigkeit, die Atemwege von Sekret zu befreien, korreliert. Normalerweise sollte der PCF bei Erwachsenen mindestens 360 l/min betragen (39). Eine Hustenschwäche besteht bei Werten zwischen 160 und 270 l/min, bei Werten unter 160 l/min kann kein effektiver Hustenstoß mehr getätigt werden (57).

Der Normwert der VC wird für jeden Patienten individuell nach Geschlecht, Alter und Körpergröße berechnet (74). Von einer manifesten Zwerchfellparese kann ausgegangen werden, wenn die gemessene VC weniger als 80 % des individuellen Sollwertes beträgt oder im Liegen mindestens 20 % kleiner ist als im Sitzen. Beträgt die erreichte VC weniger als 40 %, ist eine nächtliche Hyperkapnie wahrscheinlich, bei Werten unter 25 % kann von einer Tageshyperkapnie ausgegangen werden (96).

Mittels eines portablen Manometers können der maximale inspiratorische und expiratorische Druck (MIP/MEP) bestimmt werden. Die Formeln zur Berechnung der unteren nicht pathologischen Grenzwerte (lower limit of normal, LLN) sind in Tabelle 3 zusammengefasst:

	Frauen	Männer
MEP	$95 - (0,57 \times \text{Alter})$	$117 - (0,83 \times \text{Alter})$
MIP	$62 - (0,5 \times \text{Alter})$	$62 - (0,15 \times \text{Alter})$

**Tabelle 3:** Berechnung der LLN für MIP bzw. MEP (37).

Um eine fehlerhafte Messung durch das Entweichen von Luft durch die Nase zu verhindern, sollte bei allen spiromanometrischen Messungen eine Nasenklammer verwendet werden. Eine weitere Fehlerquelle kann eine Mundschlussparese sein, welche eine Messung der MIP, MEP und VC unmöglich machen kann. In diesem Falle kann der maximale Inspirationsdruck durch die Nase (sniff nasal inspiratory pressure, SNIP) bestimmt werden, der ein akzeptables Surrogat für den MIP darstellt (56).

Ein Nachteil all dieser Messungen ist, dass sie stark von der Mitarbeit und Motivation des Patienten abhängen. Ein niedriger Wert muss dementsprechend nicht zwingend eine Atemmuskelschwäche aufzeigen. Aus diesem Grund kann die Spiromanometrie eine Untersuchung im Schlaflabor nicht ersetzen, um den Verdacht auf eine relevante Zwerchfellschwäche mit der Folge einer nächtlichen Hypoventilation zu bestätigen oder zu widerlegen.

### 1.3.5.3. Diagnostik im Schlaflabor

Eine weiterführende Diagnostik im Schlaflabor sollte erfolgen, wenn Symptome einer SBAS bestehen oder VC bzw. MIP pathologisch erniedrigt sind (124).

Die kardiorespiratorische Polysomnografie (PSG) ist der Goldstandard zur frühzeitigen und sensitiven Detektion einer SBAS. In der S3 Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörung“ werden folgende Bestandteile einer PSG empfohlen (41):

- EEG
- Elektrokulogramm (EOG)

- Oberflächenelektromyogramm (EMG)
- Elektrokardiogramm (EKG)
- Nasale und orale Atemflussmessung
- Aufzeichnung von Schnarchgeräuschen
- Messung thorakaler und abdomineller Atemexkursionen
- Pulsoxymetrie
- Körperlage
- Videometrie

Nur durch eine PSG mit gleichzeitiger Kapnometrie ( $p_a\text{CO}_2$  oder  $p_{tc}\text{CO}_2$ ) lässt sich ein Anstieg des  $p\text{CO}_2$  in den REM-Schlaf-Phasen als frühestes Anzeichen einer schlafbezogenen Hypoventilation erkennen. Da eine PSG allerdings aufwändig und nicht ubiquitär verfügbar ist, kann auch eine Polygrafie (PG) in Betracht kommen. Nach der S3-Leitlinie sollte dabei mindestens eine Aufzeichnung von Atemfluss, Atembewegungen, Herzfrequenz und Körperlage sowie eine Pulsoxymetrie erfolgen. Die PG sollte nur bei einer hohen Prätestwahrscheinlichkeit eingesetzt werden und sollte eine PSG nach Möglichkeit nicht ersetzen (41). Eine nächtliche Kapnometrie ist auch bei diesem Verfahren unbedingt zu empfehlen, da eine alleinige Pulsoxymetrie nicht sensitiv genug ist, um eine Hypoventilation zu detektieren (85).

Die nächtliche kapilläre BGA ist mit Blick auf die Notwendigkeit, die Patienten zu wecken, und die Latenz bis zur adäquaten Hyperämie des Ohrläppchens nicht zu empfehlen. Daher sollte der transkutanen Kapnometrie der Vorzug gegeben werden. Die Methode wurde umfangreich validiert; der  $p_{tc}\text{CO}_2$  stellt ein zuverlässiges Surrogat des  $p_a\text{CO}_2$  dar (112).

Als weiterer unabhängiger Prädiktor für eine nächtliche Hypoventilation wurde ein Basenüberschuss  $> 4$  mmol/l in der morgendlichen kapillären BGA vorgeschlagen (50). Die Sensitivität dieses Parameters ist jedoch stark limitiert, unter anderem, da die nächtliche Hyperkapnie häufig von zu kurzer Dauer ist, um die erst relativ spät einsetzende renale Bikarbonatretention mit konsekutiv entstehendem Basenüberschuss anzustoßen (16).

Mithilfe der PSG/PG lassen sich auch ein OSAS sowie zentrale und gemischte Apnoen und eine mögliche Cheyne-Stokes-Atmung diagnostizieren.

Als wichtige diagnostische Hilfsmittel bestimmt man im Schlaflabor den AHI, sowie den Entsättigungsindex (Oxygen Desaturation Index, ODI), der die Anzahl der Sauerstoffentsättigungen pro Schlafstunde angibt, wobei eine Entsättigung als ein mindestens 3-prozentiger Abfall der Sauerstoffsättigung von der Baseline definiert ist (52). Der Respiratory Disturbance Index (RDI) ist ein rein polysomnographischer Parameter und als die Summe aller respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlaf definiert. Er berücksichtigt deshalb nicht nur Apnoen und Hypopnoen, sondern auch Arousals durch eine erhöhte Atemanstrengung über  $\geq 10$  Sekunden (RERAs, Respiratory-Effort Related Arousals). Nach der AASM ist die Berücksichtigung der RERAs allerdings optional, weil sie relativ selten vorkommen (52). Aus diesem Grund werden die Begriffe AHI und RDI häufig synonym verwendet (97). Der ebenfalls nur in der PSG bestimmbare Arousal Index (AI) gibt die Anzahl aller Aufwachreaktionen pro Stunde an und der respiratorische Arousal Index gibt Informationen über die Weckreaktionen aufgrund einer SBAS.

### **1.3.6. Therapie der SBAS bei NME**

Eine frühzeitige Diagnostik einer SBAS und die zeitnahe Einleitung einer adäquaten Therapie sind essentiell zur Verbesserung der Schlaf- und Lebensqualität von Patienten mit SBAS im Allgemeinen und mit komorbider NME im Besonderen. Bei fatalen NME wie der ALS oder der Muskeldystrophie vom Typ Duchenne stellt die mechanische Beatmung eine wesentliche Maßnahme zur Lebenszeitverlängerung dar.

Wurde noch Anfang des letzten Jahrhunderts die sogenannte eiserne Lunge als Negativdruckbeatmung zur Therapie einer chronisch-hyperkapnischen respiratorischen Insuffizienz (CRI) eingesetzt, so greift man heutzutage auf eine Positivdruckbeatmung zurück. Die gängigste Methode ist dabei die nichtinvasive Beatmung (NIV), die mittels einer Nasen-, Mund-Nasen- oder in

Einzelfällen einer Ganzgesichtsmaske erfolgt und nach Möglichkeit einer invasiven Ventilation über ein Tracheostoma vorgezogen werden sollte. Durch eine NIV kann bei einigen NME das Überleben deutlich verlängert werden (20, 71, 77, 108, 118). Eine Indikation für eine NIV besteht, wenn Symptome der Hypoventilation bestehen und mindestens einer der folgenden Punkte zutrifft (41, 124):

- Chronische Tageshyperkapnie ( $p_a\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg)
- Nächtliche Hyperkapnie ( $p_a\text{CO}_2 \geq 50$  mmHg)
- $\Delta p_{tc}\text{CO}_2 \geq 10$  mmHg
- Rasche Abnahme der VC

Erneut sei erwähnt, dass zum Teil auch erst ein  $p_a\text{CO}_2$  von  $> 55$  mmHg für die Definition einer nächtlichen Hyperkapnie verwendet wird (12).

Die meisten Patienten können elektiv auf eine intermittierende häusliche Beatmung eingestellt werden, wobei sich dann meist eine nächtliche Beatmung mit einer Spontanatmung am Tag abwechselt (107).

Mehrere Studien konnten die positiven Effekte einer NIV bei Patienten mit einer NME zeigen:

- Verbesserung der Blutgase (47, 115, 118, 129)
- Verbessertes zentraler Atemantrieb bei Hyperkapnie (4, 80)
- Erhöhte pulmonale Compliance (63)
- Besserung der Schlafqualität (25, 123, 129)
- Steigerung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität (20, 25, 47, 77, 107, 118, 123)
- Verminderte Symptome der Hypoventilation (107, 129, 132)
- Verbesserung einer Depression (25)
- Verminderung der Hospitalisationsraten (116, 125)
- Verlängertes Überleben (20, 25, 53, 77, 107, 108, 115, 125)

Mit Blick auf den bisher einzigen publizierten Fragebogen zu Symptomen einer SBAS bei Patienten mit NME konnte gezeigt werden, dass der SiNQ-5 nicht mehr zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS unterscheiden konnte, nachdem eine NIV eingeleitet worden war (132).

#### **1.4. Spezielle NME mit SBAS**

Es gibt eine Vielzahl von NME, die sekundär zu SBAS führen können. Im Folgenden werden diejenigen Krankheitsbilder kurz vorgestellt, die für die Patientenkohorte in dieser Studie von Relevanz sind.

##### **1.4.1. Amyotrophe Lateralsklerose (ALS)**

Die ALS ist mit einer Inzidenz von ca. 2,16 pro 100.000 Einwohnern pro Jahr die häufigste der motorischen Systemkrankheiten und verläuft zumeist unaufhaltsam progredient mit letalem Ausgang innerhalb von 3 bis 5 Jahren (67). Die Krankheit entsteht zumeist sporadisch und ist nur in ca. 5 bis 10% genetisch bedingt. Insgesamt ist die Pathogenese jedoch noch weitgehend ungeklärt (122, 131).

Charakteristisch ist das gemeinsame Auftreten von Spastizität und gesteigerten Reflexen durch den Befall des ersten Motoneurons, sowie von Muskelatrophien und Faszikulationen durch den Befall des zweiten Motoneurons.

Eine Atemmuskelschwäche, sowie bulbäre Symptome mit Sprach- und Schluckstörungen treten meist erst im späteren Verlauf auf, bei circa einem Drittel der Betroffenen jedoch schon zu Krankheitsbeginn. Bei circa 5 % der Patienten stellt eine Schwäche der Atemmuskulatur sogar das erste Symptom dar (122).

Eine kausale Therapie der ALS ist bisher nicht etabliert. Der Glutamatantagonist Riluzol kann einen geringen Überlebensvorteil von 2 bis 3 Monaten bringen (9, 75), ansonsten werden die Patienten symptomatisch behandelt. Eine nichtinvasive Ventilation verbessert die Lebensqualität und

verlängert das Überleben (20, 77, 118). Eine randomisierte kontrollierte Studie beschreibt eine Lebensverlängerung von im Mittel 205 Tagen durch NIV bei Patienten ohne relevante bulbäre Symptomatik. Patienten mit relevanter bulbärer Beteiligung erzielten zwar keinen Überlebensvorteil durch eine NIV, jedoch konnte auch in dieser Untergruppe die Lebensqualität verbessert werden (20).

#### **1.4.2. Charcot-Marie-Tooth Erkrankung (CMT)**

Die CMT, auch Hereditäre motorische und sensible Neuropathie (HMSN) genannt, ist mit einer Prävalenz von 1:2500 eine der häufigsten vererbten NME. Die CMT umfasst eine Vielzahl monogenetisch vererbter Neuropathien, welche sowohl die motorischen als auch die sensorischen peripheren Nerven betreffen. Es werden nach Harding und Thomas (45) zwei Formen unterschieden: Mehr als zwei Drittel der Patienten leiden an einer Form, die vor allem durch eine reduzierte Nervenleitgeschwindigkeit ( $< 38$  m/s in den oberen Extremitäten) und eine Demyelinisierung gekennzeichnet ist (CMT1). Die CMT2 tritt seltener auf und ist durch eine primär axonale Schädigung mit Nervenleitgeschwindigkeiten von  $> 38$  m/s charakterisiert (18, 45, 60, 101).

Hauptsymptome der CMT sind distal betonte symmetrische Muskelschwäche und -atrophie, sensible Einschränkungen, Fußdeformitäten und Gehstörungen in Form eines sogenannten „Steppergangs“ (78).

Die Lebenserwartung ist meistens nicht verkürzt, bei besonders schwer betroffenen Patienten kann die Erkrankung allerdings zu einer Lungenbeteiligung und zu Schlafstörungen führen (3, 29, 33, 44, 62, 86). Bei einer Dysfunktion des N. phrenicus kann es in diesen seltenen Fällen durch eine Zwerchfellschwäche zu einer restriktiven Ventilationsstörung mit Hyperkapnie kommen. Auch obstruktive Schlafapnoen werden beschrieben, welche möglicherweise durch eine pharyngeale Neuropathie verursacht werden (18, 35). Das Restless Legs Syndrom (RLS) und Periodische Beinbewegungen im Schlaf (PLMS) kommen gehäuft vor (18, 40).

Die Therapie der Wahl ist bei gleichzeitigem Bestehen von Schlafapnoe und schlafbezogener Hypoventilation eine nächtliche NIV, im häufigeren Fall eines isolierten OSAS eine nächtliche CPAP-Therapie (3).

### **1.4.3. Morbus Pompe**

Der autosomal rezessiv vererbte Morbus Pompe wird auch Glykogenose Typ II oder Saure-Maltase-Mangel genannt und hat eine Prävalenz von etwa 1:40.000 (6). Der Enzymdefekt führt zu einer Akkumulation von Glykogen in den Lysosomen diverser Gewebe und Organe, vor allem in der Skelett- und Atemmuskulatur. Die Erkrankung kann in jedem Alter auftreten, Ausmaß und Progredienz der Symptome sind sehr variabel (69, 95). Die Wahrscheinlichkeit einer Rollstuhlpflichtigkeit und der Notwendigkeit einer NIV korreliert mit der Dauer der Erkrankung, jedoch nicht mit dem Alter der Patienten (43). Anhand des Alters bei Erstmanifestation hingegen lassen sich mehrere Formen des Morbus Pompe mit unterschiedlicher Prognose differenzieren. Die infantile Form verläuft normalerweise in den ersten zwei Lebensjahren letal, die meisten Patienten versterben an einer hypertrophen Kardiomyopathie. Die juvenile Form ist durch einen milderen Verlauf gekennzeichnet, es entwickeln jedoch nahezu alle Patienten eine Beteiligung der Atemmuskulatur, vor allem des Zwerchfells (49, 71).

Ähnlich wie bei der ALS, jedoch im Unterschied zu den meisten anderen NME, kann beim Morbus Pompe die Atemmuskulatur schon betroffen sein, bevor es zu Mobilitätseinschränkungen kommt, zum Teil stellt ihre Mitbeteiligung auch hier das erste Symptom dar (49, 69, 71, 124). Ca. 10 % der Patienten sind von einer solch frühen Atemmuskelschwäche betroffen (124). SBAS treten in Form von OSAS oder Hypoventilationen auf und können sowohl schleichend als auch akut in Erscheinung treten (70).

Trotz der seit 2006 bestehenden Möglichkeit der regelmäßigen Enzymersatztherapie (73) ist weiterhin eine große Gruppe der Patienten von einer muskulären Atemschwäche betroffen. Um die Lebensqualität zu

verbessern und lebensbedrohliche Komplikationen zu verhindern, ist eine frühe Therapie dieser Atemschwäche notwendig (19).

Eine nächtliche NIV führt bei betroffenen Patienten zu einem verbesserten Gasaustausch und zu einer Verbesserung der Symptome (71).

#### **1.4.4. Kongenitale myasthene Syndrome**

Kongenitale myasthene Syndrome (CMS) sind eine heterogene Gruppe angeborener Erkrankungen der neuromuskulären Übertragung. Es sind Mutationen in mindestens 20 verschiedenen Genen bekannt, die ihre Pathologie präsynaptisch, synaptisch oder postsynaptisch an der neuromuskulären Endplatte entfalten (36). Die Vererbung kann je nach Subtyp autosomal-rezessiv oder autosomal-dominant erfolgen (2).

CMS betrifft ähnliche Muskelgruppen wie die erworbene Myasthenie, zum Beispiel die Augenmuskulatur mit den typischen Symptomen einer Ptosis und einer Okulomotorikstörung. Außerdem sind oft die Extremitäten, der Körperstamm, die bulbäre Muskulatur und die Atemmuskulatur betroffen, es kann zu einer Dyspnoe, zu Apnoen und zu einem Stridor kommen. Die Symptome treten typischerweise schon unmittelbar postnatal oder im Kindesalter auf, können aber auch erst im fortgeschrittenen Alter manifest werden. Sie verschlechtern sich im Tagesverlauf oder bei repetitiver Muskelbetätigung (2, 87).

Bei einer nächtlichen Hypoventilation kann eine NIV die Lungenfunktion und die Blutgase verbessern (51).

#### **1.4.5. Mitochondriopathien**

Unter dem Sammelbegriff der Mitochondriopathien werden diverse Syndrome zusammengefasst, die durch eine genetisch determinierte Funktionsstörung der mitochondrialen Atmungskette gekennzeichnet sind. Sie haben zusammen eine Prävalenz von mindestens 1:5000 in der Bevölkerung (42).

Mitochondriopathien können sowohl durch Mutationen in der nukleären DNA als auch in der mitochondrialen DNA (mtDNA) verursacht werden. Mutationen in nukleären Genen werden autosomal-rezessiv, autosomal-dominant oder X-chromosomal vererbt (65), während Mutationen in der mtDNA dagegen ausschließlich maternal vererbt werden (64).

Es können alle Gewebe betroffen sein, am häufigsten jedoch solche, die einen hohen Sauerstoff- und Energiebedarf haben. Deshalb sind oft die Skelettmuskeln, die peripheren Nerven, das zentrale Nervensystem, endokrine Organe, die Augen, die Ohren, das Herz, die Arterien, der Gastrointestinaltrakt, die Nieren, das Knochenmark und die Haut betroffen (38).

Im Rahmen der Erkrankungen kommt es vermehrt zum OSAS, zur nächtlichen Hypoxämie und zur schlafbezogenen Hypoventilation. Die Wahrscheinlichkeit dafür steigt mit dem Ausmaß der Muskelschwäche und mit dem Body Mass Index (BMI) (76).

#### **1.4.6. Muskeldystrophien**

Die Gruppe der Muskeldystrophien umfasst diverse hereditäre degenerative Muskelerkrankungen, die sich genetisch, klinisch und biochemisch voneinander unterscheiden. Gemeinsam sind ihnen Genmutationen, aus denen veränderte oder fehlende muskuläre Proteine resultieren. Muskeldystrophien sind durch eine progrediente Muskelatrophie und Muskelschwäche gekennzeichnet, die die Muskeln der Extremitäten, des Körperstamms und teilweise auch des Gesichts betreffen. Bei manchen Formen sind auch die Herzmuskulatur, die bulbäre Muskulatur und die Atemmuskulatur betroffen. Seltener sind auch andere Gewebe, zum Beispiel das Gehirn, die Augen, das Innenohr oder die Haut beteiligt. Bioptisch werden dystrophe Umbauprozesse in den betroffenen Muskeln sichtbar. Die verschiedenen Muskeldystrophien unterscheiden sich bezüglich des Erkrankungsalters, der Erkrankungsschwere, der betroffenen Muskelgruppen, des Verlaufs und der Prognose (72).

#### 1.4.6.1. Myotone Dystrophien Typ 1 und 2

Myotone Dystrophien (DM) sind autosomal dominant vererbte Mikrosatelliten-Repeat-Expansions-Erkrankungen. Sie sind mit einer Prävalenz von circa 1:10.000 die häufigste Form der Muskeldystrophien bei Erwachsenen (84).

Bei der DM Typ 1 kommt es zu einer CTG-Repeat-Expansion im DM-Proteinkinase-Gen, bei der DM Typ 2 zu einer Expansion des CCTG-Repeats im Zink-Finger-Protein-9-Gen (28). Die Erkrankungen sind genetisch verschieden, haben jedoch einen ähnlichen Pathomechanismus. Bei beiden Formen verursacht ein mutiertes Gen die Akkumulation von abnormaler RNA in den Nucleolen, welche das Splicing anderer Gene beeinflusst (90). Auch phänotypisch gibt es einige Gemeinsamkeiten, so äußern sich beide Erkrankungen mit Muskelschwäche, Myotonie, frühem Katarakt, Diabetes mellitus, kognitiven Defiziten und oft auch einer kardialen Beteiligung (66, 102). Die Ausprägung des klinischen Erscheinungsbildes ist jedoch sehr unterschiedlich (102).

Während die DM1 auch kongenital auftreten kann und eher die distalen Muskeln betrifft, verläuft die DM2 meist milder, betrifft eher die proximalen Muskelgruppen und es gibt keine kongenitale Form (66).

Bei der DM1 sind 70-80 % der Patienten von exzessiver Tagesschläfrigkeit betroffen, ebenfalls sehr regelhaft treten zentrale und obstruktive Schlafapnoen, RLS, PLMS und REM-Schlaf-Verhaltensstörungen auf (32, 61). Die Atemstörungen gehören mit 51-76 % zu den häufigsten Todesursachen bei DM1-Patienten. Die Lebenserwartung ist deshalb auf ca. 50-60 Jahre verkürzt. Das Risiko einer Beteiligung der Atemmuskulatur steigt mit der Erkrankungsdauer, ist bei frühem Symptombeginn erhöht und korreliert mit dem Ausmaß der CTG-Expansion (102).

Bei der DM2 sind die oben genannten Symptome zwar seltener und meist weniger ausgeprägt, es wurden aber auch hier SBAS, exzessive Tagesschläfrigkeit, mangelnde Schlafqualität, niedrige Schlafeffizienz und PLMS beschrieben (13, 30, 66, 104).

#### 1.4.6.2. Muskeldystrophie Duchenne

Die X-chromosomal vererbte Muskeldystrophie Duchenne betrifft circa einen von 3.500-5.000 neugeborenen Jungen und ist damit die häufigste vererbte Muskelerkrankung im Kindesalter (68).

Der Erkrankung liegt eine Mutation im DMD-Gen (DMD = duchenne muscular dystrophy) auf Chromosom Xp21 zugrunde, das für das Protein Dystrophin codiert. Der Verlust dieses Proteins führt zu einer Instabilität der Muskelfibrillen und damit zu einer verzögerten motorischen Entwicklung durch eine fortschreitende Muskelschwäche, einer Hypertrophie der Wadenmuskulatur und Gelenkkontrakturen. Außerdem werden gehäuft eine verzögerte Sprachentwicklung und kognitive Defizite beobachtet. Schließlich kommt es in der Adoleszenz zum Verlust der Mobilität und zur Skoliose. Die Patienten versterben oft aufgrund von kardiorespiratorischen Komplikationen schon vor der dritten bis vierten Lebensdekade (68, 109). Auch die Atemmuskulatur ist regelhaft betroffen, sodass die VC ihren Höhepunkt in einem Alter zwischen 9 und 16 Jahren erreicht und dann pro Jahr um circa 5 bis 10 % fällt, bis eine Beatmung erforderlich wird (7).

Eine frühe und konsequente nichtinvasive Beatmungstherapie kann die progrediente Verschlechterung der VC, des MIP und des MEP zwar nicht aufhalten, führt aber zu einer signifikanten Verlangsamung des Progresses (21).

Nach einer Studie von Ishikawa et al. kann das Überleben durch eine nichtinvasive Beatmung um 21,5 Jahre verlängert werden, sodass die Patienten ein mittleres Überlebensalter von 39,6 Jahren statt von 18,1 Jahren erreichen. Die invasive Beatmung über ein Tracheostoma steigert das Überleben auf 28,9 Jahre (53). Auch eine Studie von Simonds et al. zeigte ein verbessertes Überleben durch eine NIV (108).

### **1.4.6.3. Muskeldystrophie Becker**

Die Muskeldystrophie Becker ist eine mildere Variante der Muskeldystrophie Duchenne und hat mit circa 1:18.450 neugeborenen Jungen eine geringere Prävalenz (127). Hier führt die Mutation im Dystrophin-Gen nicht zu einem kompletten Verlust des Proteins, sondern zu einem verkürzten, aber restfunktionsfähigen Protein oder zu einer Verminderung der exprimierten Menge (48). Die Erkrankung beginnt in der Regel später als beim Typ Duchenne und die Symptome schreiten langsamer voran (109, 127). Dennoch kann es auch bei dieser Muskeldystrophie zu einer Beteiligung der Atemmuskulatur kommen (14, 110, 127). Die Patienten versterben meist in der 5. oder 6. Lebensdekade an einer Kardiomyopathie (48, 127).

### **1.4.6.4. Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie (FSHD)**

Die FSHD ist eine autosomal dominant vererbte Erkrankung und ist mit einer Prävalenz von 1:20.000 nach den Dystrophinopathien und der myotonen Dystrophie die dritthäufigste Form der Dystrophien (114).

Die Erkrankung kann zu einer Schwäche der Gesichtsmuskulatur, der Schulter- und Oberarmmuskulatur, sowie der Muskulatur des Körperstammes und der unteren Extremitäten führen. Die Erkrankungsschwere ist individuell sehr verschieden, sodass manche Patienten asymptomatisch bleiben, andere jedoch im Krankheitsverlauf auf einen Rollstuhl angewiesen sind (114). Zu einer symptomatischen respiratorischen Schwäche kommt es in etwa einem Prozent der Fälle, wobei das Risiko besonders bei schwerer Muskelbeteiligung, Rollstuhlpflichtigkeit und bei einer Kyphoskoliose erhöht ist (126). Aus diesem Grund sollten die Patienten, vor allem bei entsprechenden Symptomen, auf eine nächtliche Hypoventilation hin untersucht werden, um gegebenenfalls eine NIV einleiten zu können (46).

#### **1.4.6.5. Gliedergürteldystrophien (Limb-girdle muscular dystrophies, LGMD)**

LGMD ist ein Sammelbegriff für viele unterschiedliche Erkrankungen, die zuerst die Muskeln am Schulter- und Beckengürtel betreffen. Es können zudem auch andere Muskeln, einschließlich der Herz- und Atemmuskulatur betroffen sein. Es gibt sowohl sehr milde und langsame Verläufe mit fast normaler Lebensqualität und Lebenserwartung als auch plötzlich einsetzende und schnell progrediente Formen (82). Die schwersten Formen beginnen schon in der Kindheit und führen zu einer starken körperlichen Schwäche und zu einer verkürzten Lebenserwartung. Es sind über 50 verschiedene Genloci bekannt, deren Mutation eine LGMD verursachen kann (89). Die dominanten Formen machen weniger als zehn Prozent der Fälle aus, treten meistens erst im Erwachsenenalter auf und verlaufen oft milder als die rezessiven Formen (83). Die rezessiven Erkrankungen sind deutlich häufiger vertreten und haben eine Prävalenz von ca. 1:15.000 (81).

Während bei den meisten Formen der LGMD, wie zum Beispiel bei der Sarkoglykanopathie (LGMD2C-F) oder bei der Calpainopathie (LGMD2A), eine respiratorische Insuffizienz erst sehr spät und nur bei sehr starker skelettaler Muskelschwäche auftritt (91, 92), kommt es bei der LGMD2I, der häufigsten rezessiven Form der LGMD in Europa, regelmäßig viel früher und bereits vor einer Rollstuhlpflichtigkeit zu einer Zwerchfellparese mit konsekutiver respiratorischer Beeinträchtigung und häufiger Notwendigkeit einer NIV (93, 94).

## **2. Herleitung der Fragestellung**

Wie oben bereits aufgeführt, ist eine SBAS ein häufiges und gravierendes Problem diverser NME. Ein frühes Erkennen einer SBAS ermöglicht die rechtzeitige Einleitung einer adäquaten Therapie kann so nicht nur die Schlaf- und Lebensqualität, sondern auch die Überlebenszeit der Patienten verbessern (20, 71, 77, 108, 118).

Da die PSG (gegebenenfalls PG) in Verbindung mit einer transkutanen Kapnometrie als methodischer Goldstandard zur Detektion von SBAS aufwändig, teuer und spezialisierten Zentren vorbehalten ist, erscheint die Etablierung eines einfachen und ubiquitär verfügbaren Screening-Verfahrens bei Erwachsenen mit NME sinnvoll. Besonders geeignet sind Fragebögen, so werden z.B. die ESS (55) und der Berlin Questionnaire (79) erfolgreich bei Patienten mit Verdacht auf ein OSAS eingesetzt.

Bislang haben nur Steier et al. mit dem SiNQ-5 einen entsprechenden Fragebogen speziell für Erwachsene mit NME entwickelt. Dieser englischsprachige Fragebogen erzielte in der Validierung zwar zufriedenstellende Ergebnisse (111), erscheint aber oft nur bedingt einsetzbar. Zum einen wurde bislang keine deutsche Übersetzung validiert, zum anderen differenziert der Fragebogen nicht klar zwischen schlafbezogenen und tagesbezogenen Symptomen. Zudem werden klinisch potentiell als bedeutsam zu erachtende Beschwerden wie „morgendliche Kopfschmerzen“ und „Tagesschläfrigkeit“ nicht oder nicht hinreichend berücksichtigt. Darüber hinaus definierten Steier et al. eine SBAS ausschließlich über einen AHI > 5/h und ließen den nächtlichen  $pCO_2$  als wichtigsten Indikator einer Hypoventilation unberücksichtigt. Des Weiteren ist häufig, wenn sich die Frage nach einer SBAS ergibt, die Grunderkrankung bereits so weit fortgeschritten, dass einige der Items des SiNQ-5-Fragebogens nicht mehr anwendbar sind. So ist es vielen Patienten dann nicht mehr möglich, ein Bad zu nehmen oder sich die Schuhe zu binden. Schließlich waren in der von Steier et al. herangezogenen Population von NME-Patienten nahezu alle Personen an einem Parsonage-Turner-Syndrom erkrankt, d. h. wiesen zwar eine neurogen bedingte Zwerchfellparese, darüber hinaus aber mit hoher Wahrscheinlichkeit keine weitere und insbesondere keine progrediente neurologische Symptomatik auf.

Ziel dieser Arbeit war die Entwicklung eines deutschsprachigen Screening-Fragebogens für Patienten mit unterschiedlichen NME, mit dessen Hilfe

Patienten mit einer potentiell behandlungsbedürftigen SBAS identifiziert werden können, sodass zielgerichtet eine weiterführende schlafmedizinische Diagnostik in die Wege geleitet werden kann. Damit könnten Patienten mit einer beginnenden Zwerchfellschwäche gezielt eine PSG/PG und Kapnometrie erhalten und es könnte im Bedarfsfall schneller eine Therapie eingeleitet werden.

Folgende Anforderungen wurden an den Fragebogen gestellt:

1. Erfassung bekannter und als klinisch bedeutsam erachteter Symptome einer möglichen SBAS bzw. einer relevanten Atemmuskelschwäche
2. Validität bzgl. der Messmethoden zur Erfassung sowohl eines OSAS als auch der schlafbezogenen Hypoventilation
3. Reproduzierbarkeit der Ergebnisse bei Patienten mit stabilem Krankheitsverlauf
4. Zuverlässige Unterscheidung zwischen Personen mit und ohne SBAS in der Gruppe der Patienten mit NME
5. Leichte Verständlichkeit und geringer Bearbeitungsaufwand

Die Entwicklung des Münsteraner Fragebogens für SBAS, im Folgenden MF-SBAS genannt, wird in Kapitel 3 ausführlich dargestellt. Darüber hinaus wurde auch der SiNQ-5 ins Deutsche übersetzt (dSiNQ-5), an dem Patientenkollektiv dieser Studie validiert und mit dem MF-SBAS verglichen.

### **3. Patienten und Methoden**

#### **3.1. Patientenkollektiv**

In die Studie eingeschlossen wurden 43 Patienten im Alter von 19 bis 78 Jahren mit gesicherter NME, welche sich mit der Frage nach einer SBAS im Rahmen ihrer Grunderkrankung im stationären Schlaflabor des Instituts für Schlafmedizin und Neuromuskuläre Erkrankungen des Universitätsklinikums

Münster vorstellten. Ausschlusskriterien für die Teilnahme an der Studie waren eine bereits eingeleitete NIV, eine manifeste Tageshyperkapnie ( $p\text{CO}_2 \geq 45$  mmHg), schwere Begleiterkrankungen, insbesondere schwere Lungen- oder Thoraxwunderkrankungen, regelmäßige Schlafmitteleinnahme und ein Alter  $< 18$  Jahre.

Zwei Kontrollgruppen wurden den neuromuskulär erkrankten Patienten gegenüber gestellt. Die erste Kontrollgruppe bestand aus 30 Patienten im Alter von 29 bis 76 Jahren mit der Erstdiagnose OSAS, definiert über einen AHI  $> 15$  pro Stunde Gesamtschlaf- bzw. Ableitungszeit, ohne sonstige Atemstörung oder NME. Diese Gruppe wurde aus dem stationären Schlaflabor des Universitätsklinikums Münster sowie aus dem Schlaflabor des Krankenhauses Bethanien in Solingen rekrutiert.

Die dritte Gruppe bildeten 32 Patienten im Alter von 18 bis 76 Jahren mit nicht atmungsabhängigen Schlafstörungen ohne anamnestische oder klinische Hinweise auf eine neurogene und/oder myogene Erkrankung.

Alle Patienten wurden im Zeitraum zwischen Januar 2016 und September 2017 rekrutiert und wurden darauf hingewiesen, dass sie vor der Diagnostiknacht auf Schlafmedikation, Alkohol, Koffein oder ähnliche Substanzen verzichten sollten.

### **3.2. Ablauf der Studie**

Die Patienten erhielten neben einem erklärenden Schreiben über die Freiwilligkeit und das Ziel der Studie die auszufüllende Einverständniserklärung und stimmten der Studie schriftlich zu. Für die Studie lag ein positives Votum der Ethik-Kommission der Ärztekammer Westfalen-Lippe und der Medizinischen Fakultät der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster vor (Aktenzeichen 2014-535-f-S).

Nach Erhebung einer ausführlichen Schlafanamnese wurde jeweils eine Kopie der folgenden standardisierten und validierten Fragebögen ausgehändigt:

- ESS (Anhang S. VI)
- FSS (Anhang S. VII)
- Pittsburgh Schlafqualitätsindex (PSQI) (Anhang S. VIII)
- Short Form - 36 - Gesundheitsfragebogen (SF-36) (Anhang S. X)

Des Weiteren erhielt jeder Patient eine Kopie des dSiNQ-5 (Anhang S. XV) und des neu entwickelten MF-SBAS (Anhang S. XVI).

Nach den in der Einleitung aufgeführten Empfehlungen wurde für jeden Patienten spiromanometrisch mit Hilfe des Vitalograph 3000® die VC im Liegen und Sitzen, mittels eines elektronischen Handmanometers (MicroRPM®) MIP und MEP (bzw. SNIP) sowie der PCF bestimmt. Alle Messungen wurden dreimal wiederholt und das beste Ergebnis gewertet.

Anschließend wurden die Patienten mittels kardiorespiratorischer PSG (Nihon Kohden, Rosbach, Deutschland) oder PG (Weinmann, Hamburg, Deutschland) untersucht. PSG und PG wurden nach den technischen Vorgaben der AASM durchgeführt und manuell validiert (11). Einzelheiten hierzu wurden bereits in der Einleitung dargestellt. Mit Blick auf die Interpretation der respiratorischen Indices wurde ein AHI von entweder  $\geq 5/h$  oder  $> 15/h$  als klinisch bedeutsam beziehungsweise pathologisch definiert (12, 41, 103). Bei den mittels PSG untersuchten Patienten wurde der Anteil des Tiefschlafes (N3) sowie des REM-Schlafes an der Gesamtschlafzeit erfasst und der AI ermittelt. Die kontinuierliche CO<sub>2</sub>-Messung während der Nacht erfolgte bei den Patienten der Gruppe 1 (NME) mittels transkutaner Kapnometrie (Sentec, Therwil, Schweiz).

Anhand der Ergebnisse von PSG bzw. PG und transkutaner Kapnometrie wurden Sensitivität, Spezifität sowie positiver und negativer prädiktiver Wert der verschiedenen Fragebögen mit Blick auf die Diagnose einer SBAS bei Patienten mit NME beurteilt.

### **3.3. Fragebögen**

#### **3.3.1. Entwicklung des MF-SBAS-12**

##### **3.3.1.1. Itemgenerierung**

Die Erstellung des MF-SBAS-12 begann mit der Zusammentragung häufiger Symptome der nächtlichen Atmungsschwäche bei Patienten mit NME. Zunächst erfolgte eine umfassende Literaturrecherche bezüglich relevanter Symptome schlafbezogener Atmungsstörungen bei Patienten mit NME (15, 17, 19, 31, 41, 99, 111, 124). Im Sinne eines modifizierten und erweiterten Delphi-Verfahrens wurde eine Liste von als besonders relevant erachteten Symptomen erstellt und sowohl von medizinischen Experten und Atmungstherapeuten als auch von Patienten mit NME gewichtet. So wurden auch 2 Selbsthilfegruppen eingebunden, deren Mitglieder überwiegend an ALS beziehungsweise myotoner Dystrophie Typ 1 erkrankt sind. Die Patienten, die vielfach selbst von einer Atmungsschwäche betroffen sind, wurden gebeten, den Fragebogen-Entwurf nach folgenden Kriterien zu bewerten:

- Verständlichkeit und Eindeutigkeit
- Vollständigkeit
- Validität
- Gestaltung und Layout

Außerdem enthielt das Antwortformular noch Platz für weitere Vorschläge, Anmerkungen oder Kritik.

Nach einer ersten Überarbeitung wurde die neue Version in einer dritten Selbsthilfegruppe für ALS und andere NME vorgestellt und mit den Teilnehmern ebenfalls unter den oben genannten Aspekten diskutiert. Die hierbei mehrheitlich priorisierten Symptome wurden gemäß der Unterkategorien „Tag-assoziierte Symptome“ und „Nacht-assoziierte Symptome“ operationalisiert und in allgemeinverständliche Fragebogenitems umgewandelt. Anschließend

erfolgte die Definition der Antwortskala als mehrstufige Likert-Skala mit jeweils 4 Antwortmöglichkeiten pro Item zur Verringerung der zentralen Tendenz. Schließlich wurde der Fragebogen an einer Gruppe von 10 Patienten hinsichtlich der Aspekte Verständlichkeit und Retest-Reliabilität pilotiert.

Die endgültige Version des MF-SBAS-12 besteht aus 12 Items:

1. Wachen Sie nachts ohne erkennbare Ursache auf?
2. Wachen Sie nachts mit Luftnot auf?
3. Können Sie sich beim Erwachen häufiger an lebhaftere Träume erinnern als früher?
4. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner Atempausen im Schlaf beobachtet?
5. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner eine flache oder rasche Atmung im Schlaf beobachtet?
6. Haben Sie morgens Kopfschmerzen und/oder fühlen sich benommen?
7. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie sich flach hinlegen?
8. Schlafen Sie tagsüber ungewollt ein?
9. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich körperlich belasten?
10. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie ruhig auf einem Stuhl sitzen?
11. Müssen Sie beim Sprechen häufig zwischendurch Luft holen?
12. Hat die Kraft Ihrer Hustenstöße nachgelassen, sodass Sie Verschleimungen schlecht lösen können?

**Tabelle 4:** MF-SBAS-12

### 3.3.1.2. Fragebogenevaluation

Die ersten 6 Items des MF-SBAS-12 erfragen typische Nacht-assoziierte Symptome einer SBAS: Durchschlafstörungen, nächtliche Dyspnoe, lebhaftere Erinnerungen an Träume durch Weckreaktionen aus dem REM-Schlaf, Atempausen im Schlaf, nächtliche Tachypnoe und morgendliche Kopfschmerzen als Folge einer nächtlichen Hyperkapnie/Hypoxämie. Die Items

7 bis 12 beziehen sich auf die Tag-assoziierten Symptome Orthopnoe, gesteigerte Tagesschläfrigkeit, Belastungsdyspnoe, Ruhedyspnoe, Sprechdyspnoe und eine Hustenschwäche.

Die Patienten in dieser Studie wurden in einem kurzen Einleitungstext darauf hingewiesen, dass sich die Fragen auf das normale Alltagsleben in den letzten 3 Monaten beziehen. Dieser Zeitraum wurde bewusst gewählt, da er lang genug ist, um kürzere Schwankungen bezüglich des Ausmaßes der Symptome nicht zu sehr ins Gewicht fallen zu lassen und andererseits kurz genug ist, um für die meisten Patienten erinnerlich zu sein. Die Patienten konnten die am besten zutreffende Antwortmöglichkeit auf einer Skala von 0 bis 3 ankreuzen, wobei die Antwortmöglichkeiten wie folgt definiert waren:

0 = Nie oder selten (weniger als zweimal im Monat)

1 = Manchmal (zwei- oder dreimal im Monat)

2 = Oft (ein- bis zweimal pro Woche)

3 = Sehr oft (mehr als zweimal pro Woche)

Der im MF-SBAS-12 erhobene Gesamtscore konnte damit Werte zwischen 0 und 36 annehmen. Teilte man die Punkte in schlafbezogene und tagesbezogene Scores ein, so konnten für jeden Unterscore minimal 0 und maximal 18 Punkte erreicht werden. Das Layout und das Format der Antwortmöglichkeiten wurde an die ESS angelehnt, die sich bereits vielfach in der Klinik bewähren konnte.

### **3.3.2. Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)**

Die ESS ist ein Mittel zur Erfassung einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit. Die Patienten schätzen die Wahrscheinlichkeit ein, mit der sie in 8 monotonen Alltagssituationen einnicken oder einschlafen könnten. Für jedes Item wird ein Wert von 0 (würde niemals einnicken) bis 3 (hohe Wahrscheinlichkeit einzunicken) angekreuzt, sodass ein Summenscore von 0 bis maximal 24

Punkten erreicht werden kann. Ab einem Score von mindestens 11 Punkten wird von einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit ausgegangen (55).

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

Der PSQI erfasst die Schlafqualität der letzten 4 Wochen, indem er einen Gesamtscore und 7 Komponentenscores ermittelt. Er berücksichtigt die Komponenten Schlaflatenz, Schlafdauer, Schlafeffizienz, Schlafstörungen, Schlafmittelkonsum, Tagesschläfrigkeit und die subjektive Schlafqualität, welche jeweils einen Wert zwischen 0 und 3 erreichen können. Der Gesamtscore kann Werte zwischen 0 und 21 annehmen. Ab einem Cut-off-Wert  $\geq 5$  spricht man von „schlechten“ Schläfern (26).

### **3.3.4. Fatigue-Schweregradskala (FSS)**

Die FSS misst das Ausmaß einer subjektiv empfundenen Fatigue (Tageserschöpfung). Die Skala besteht aus 9 Items, die sich auf das psychische und physische Ausmaß der Erschöpfung und deren Auswirkungen auf das Alltagsleben beziehen, und die vom Patienten jeweils mit 1 (trifft nicht zu) bis 7 (trifft zu) bewertet werden (59). Dieser Fragebogen wurde 2006 von Reske et al. ins Deutsche übersetzt und validiert (98). Verschiedene Autoren sprechen ab einem mittleren Score von mindestens 4 von einer klinisch relevanten Fatigue (5, 58, 98). Auch in dieser Arbeit wurde ein Score von 4 als Cut-off-Wert verwendet.

### **3.3.5. Short Form - 36 - Gesundheitsfragebogen (SF-36)**

Der SF-36-Fragebogen wurde in seiner ursprünglichen, langen Form 1992 im Rahmen der MOS (Medical Outcomes Study) erstellt (121).

Der Fragebogen wurde überarbeitet und gekürzt, besteht heute aus 36 Frageelementen und wird international zur Messung der gesundheitsbezogenen Lebensqualität eingesetzt (24, 120).

Der Befragungsbogen besteht aus acht Fragenkomplexen zum subjektiven Gesundheitserleben bezüglich der körperlichen Funktionsfähigkeit, der körperlichen Rollenfunktion, körperlicher Schmerzen, der allgemeinen Gesundheitswahrnehmung, der Vitalität, der sozialen Funktionsfähigkeit, der emotionalen Rollenfunktionsfähigkeit und des psychischen Wohlbefindens. Die Komplexe enthalten unterschiedlich viele Fragen sowie verschiedene Fragetypen und Antwortmöglichkeiten. Es kann sowohl eine „Körperliche Komponentenskala (KKS)“ als auch eine „Psychische Komponentenskala (PKS)“ gebildet und ein Skalenwert zwischen 0 und 100 berechnet werden, wobei die subjektiv erlebte Lebensqualität mit der Höhe des erreichten Wertes korreliert. Dabei wurde in dieser Studie ein Wert zwischen 40 und 60 als normal angesehen, ein Wert von < 40 spricht für eine pathologisch verminderte Lebensqualität und ein Wert von > 60 bedeutet eine subjektiv überdurchschnittlich gute Lebensqualität im jeweiligen Bereich.

### 3.3.6. Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease Questionnaire (SiNQ-5)

Steier et al. veröffentlichten 2011 einen englischsprachigen Fragebogen, der speziell für Patienten mit NME erstellt wurde. Der SiNQ-5 besteht aus fünf Fragen, die sich auf eine Zwerchfellschwäche beziehen, und kann Werte zwischen 0 und 10 erreichen (Abbildung 1).

Dear Patient,  
 The following questions may help us to decide whether you may have disordered breathing during sleep related to muscle weakness. Please circle the most appropriate answer to each question.  
 Thank you for your cooperation.

Do you feel breathless, if			
you lie down? (e.g. on your bed)	Yes (2)	Sometimes (1)	No (0)
you bend forward? (e.g. to tie your shoelaces)	Yes (2)	Sometimes (1)	No (0)
you swim in water or lay in a bath?	Yes (2)	Sometimes (1)	No (0)
Have you changed your position when in bed?	Yes (2)	No (0)	
Have you noticed a change in your sleep (waking more, getting up, poor quality sleep)?	Yes (2)	No (0)	

Numbers in parentheses represent scores.

**Abbildung 1: SiNQ-5 (111)**

An der Studie beteiligten sich 125 Patienten: 32 Patienten mit Zwerchfellschwäche (davon 22 Patienten mit Parsonage-Turner-Syndrom), 35 Patienten mit normaler Atemmuskulatur und 58 Patienten mit OSAS. Ein OSAS wurde als RDI > 5/h definiert, andere SBAS wurden in dieser Studie nicht berücksichtigt. Eine Zwerchfellschwäche wurde durch Messung des MEP, SNIP und des twitch transdiaphragmatic pressure nach seitengeleiteter Magnetstimulation des N. phrenicus festgestellt. Patienten, die von einer Zwerchfellschwäche betroffen waren, erzielten im Mittel einen Wert von  $6,8 \pm 2,3$  Punkten. Dies war signifikant höher als bei OSAS-Patienten ( $2,5 \pm 2,3$ ) und neuromuskulär gesunden Patienten ( $1,0 \pm 2,0$ ). Bei einem Cut-off-Wert von mindestens 5 Punkten erkannte der SiNQ-5 SBAS bei NME mit einer Sensitivität von 86,2 %, einer Spezifität von 88,5 %, einem positiven prädiktiven Wert (PPW) von 69,4 % und einem negativen prädiktiven Wert (NPW) von 95,5 % (111).

Im vorliegenden Dissertationsprojekt wurde neben dem neu entwickelten MF-SBAS auch der dSiNQ-5 als deutsche Übersetzung des SiNQ-5 eingesetzt.

### **3.4. Statistische Methoden**

Die statistische Datenanalyse wurde in dieser Studie mittels IBM SPSS® 25.0 durchgeführt. Sämtliche kontinuierlichen Variablen wurden mit Hilfe des Shapiro-Wilk-Tests einzeln auf Normalverteilung getestet, welche in dieser Studie für keine Variable vorlag. Für die deskriptive Statistik wurden für nicht-parametrischen Daten Median und Interquartilsbereich (IQR, 25. - 75. Perzentile) angegeben. Für Gruppenvergleiche wurden der Mann-Whitney-U-Test für 2 Stichproben und der Kruskal-Wallis Test für > 2 Stichproben eingesetzt. Kategoriale Variablen wurden mittels des Chi-Quadrat-Tests ( $\chi^2$ -Test) verglichen. Für Korrelationsanalysen wurde jeweils der Korrelationskoeffizient nach Spearman angegeben. Die Korrelationsstärke wurde entsprechend der folgenden Kategorien eingeteilt: schwach ( $r = 0,20$ -

0,39), moderat ( $r = 0,40-0,59$ ), stark ( $r = 0,60-0,79$ ), sehr stark ( $r = 0,80-1,0$ ) (22). Das Signifikanzniveau wurde auf 0,05 festgelegt.

Die Reliabilitätstestung des erstellten Fragebogens wurde mittels der Methode der internen Konsistenz durchgeführt, dies sowohl auf Basis der Einzelitems als auch für den gesamten Fragebogen. Als Maß dafür wurde Cronbachs Alpha (gesamter Fragebogen) berechnet.

Für die Testung der Retest-Reliabilität wurden zwei Versionen (eine 12-Item-Version und eine 6-Item-Version) des MF-SBAS und der SiNQ-5 von zehn Patienten aus der Kontrollgruppe nach vier Wochen erneut ausgefüllt und der Korrelationskoeffizient nach Spearman berechnet. Sowohl für Cronbachs Alpha als auch für die Retest-Reliabilität gelten Werte ab 0,7 als akzeptabel und Werte ab 0,8 als gut (23). Zur statistischen Abschätzung der Fähigkeit einzelner Items, in der Untergruppe der NME-Patienten zwischen Patienten mit und ohne SBAS zu unterscheiden, wurde auf Einzelitembasis der Mann-Whitney-U-Test angewandt.

Zur Identifikation geeigneter Cut-off-Werte für den MF-SBAS mit 12 (MF-SBAS-12) bzw. 6 Items (MF-SBAS-6) wurde eine ROC-Analyse (ROC = Receiver Operating Characteristics) durchgeführt. Auf Basis der einzelnen Koordinatenpunkte der ROC-Kurve konnten Sensitivität und Spezifität für verschiedene Cut-off-Werte des Gesamtscores errechnet werden. Für die Auswahl des am besten geeigneten Cut-off-Scores wurde der maximale Youden-Index (Sensitivität + Spezifität – 1) herangezogen (128).

Die Berechnung von PPW und NPW der verschiedenen Scores der zwei vorgestellten Versionen des MF-SBAS und des dSiNQ-5 erfolgte mittels Kreuztabellen.

Für die binäre logistische Regressionsanalyse hinsichtlich der Prädiktion einer SBAS durch die MF-SBAS-Summenwerte wurden die Variablen Alter, Geschlecht, BMI und Vitalkapazität im Modell berücksichtigt.

#### 4. Ergebnisse

In die Studie wurden insgesamt 105 Teilnehmer eingeschlossen, von denen alle die verwendeten Fragebögen beantworteten. Das Spektrum der Einzeldiagnosen ist Tabelle 5 zu entnehmen:

Gruppe	Diagnosekategorie	Diagnose	n
1	NME (n = 43)	ALS	17
		Morbus Pompe	6
		Myotone Dystrophie Typ 1	5
		Myotone Dystrophie Typ 2	3
		HMSN	5
		Muskeldystrophie Duchenne	2
		Muskeldystrophie Becker	2
		Dok7-CMS	1
		FSHD	1
		Mitochondriale Myopathie	1
2	OSAS (n = 30)	OSAS	30
3	Kontrollgruppe (n = 32)	Gesteigerte Tagesschläfrigkeit	14
		Narkolepsie	9
		Insomnie	3
		Parasomnie	4
		RLS	1
		PLMS	1

**Tabelle 5:** Spektrum der Einzeldiagnosen.

Im Folgenden werden Patienten, die an einer NME und an einer SBAS leiden, als **NME/SBAS<sup>+</sup>**-Patienten bezeichnet und Patienten mit NME ohne SBAS als **NME/SBAS<sup>-</sup>**-Patienten. Eine SBAS wurde definiert als ein OSAS (AHI > 15/h) und/oder eine nächtliche Hypoventilation (maximaler nächtlicher  $p_{tc}CO_2 \geq 50$  mmHg und/oder  $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$  mmHg). Gruppenunterschiede bezüglich Alter,

Geschlechtsverteilung und BMI sind in Tabelle 6 aufgeführt. Die OSAS-Gruppe wies im Median den höchsten BMI und das höchste Alter auf und hatte im Vergleich zu den anderen Gruppen absolut und relativ betrachtet mit rund 76 % den größten männlichen Anteil. Auch in der NME-Gruppe dominierte das männliche Geschlecht mit annähernd 65 %. Die Patienten in der Kontrollgruppe waren im Median jünger als die OSAS- und NME-Patienten.

	Kontrollgruppe (n = 32)	OSAS-Gruppe (n = 30)	NME/SBAS <sup>-</sup> (n = 27)	NME/SBAS <sup>+</sup> (n = 16)
Weiblich	17	7	11	4
Männlich	15	23	16	12
Alter	39,0 (20,0)	56,0 (13,0)	49,0 (19,0)	53,5 (32,0)
BMI	24,9 (6,0)	32,3 (8,0)	24,0 (7,0)	24,5 (7,0)

**Tabelle 6:** Geschlechts- und Altersverteilung sowie BMI nach Diagnosekategorien. Für die Variablen Alter und BMI sind jeweils der Median sowie die IQR in Klammern angegeben. Alter in Jahren, BMI in kg/m<sup>2</sup>.

#### 4.1. Befunde der schlafmedizinischen Diagnostik

In der Gruppe der 43 Patienten mit NME fand sich bei 16 Patienten eine SBAS, darunter ein isoliertes OSAS bei einem Patienten, eine isolierte nächtliche Hypoventilation bei 8 Patienten und eine Kombination aus beiden SBAS-Formen bei 7 Personen.

AHI und ODI waren im Median bei Patienten mit OSAS signifikant höher als in den anderen drei Gruppen. In der Gruppe der neuromuskulär erkrankten Patienten zeigten sich bei Vorliegen einer SBAS im Vergleich zu NME-Patienten ohne SBAS signifikant erhöhte Werte für AHI, ODI und Kapnometrie (maximales nächtliches p<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub> und Δp<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub>, Tabelle 7). In der NME/SBAS<sup>+</sup>-Gruppe betrug die Schwankungsbreite für den AHI 3,4 – 56/h, für die Entsättigungsdauer (Zeit unter 90% S<sub>p</sub>O<sub>2</sub>) 0,5 – 295,5 Minuten, für den ODI 1,7 – 50,5/h, für den maximalen p<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub>-Wert 43,8 – 63,2 mmHg und für Δp<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub> 2,0 – 22,1 mmHg.

	Kontroll- gruppe (n = 32)	OSAS (n = 30)	NME/SBAS <sup>-</sup> (n = 27)	NME/SBAS <sup>+</sup> (n = 16)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
AHI	0,6 (1,6)	24,5 (20,0)	2,1 (5,6)	12,7 (12,8)	< 0,001	< 0,001
ODI	0,4 (1,2)	20,2 (11,2)	1,6 (4,0)	12,7 (11,1)	< 0,001	< 0,001
$\Delta p_{tc}CO_2$	-	-	5,6 (3,6)	8,6 (8,7)	-	0,001
$p_{tc}CO_2$ max.	-	-	45,9 (3,6)	54,4 (9,0)	-	< 0,001

**Tabelle 7** Respiratorische Parameter bei 105 Patienten mit diagnostischer PSG (n = 93) oder PG (n = 12). Angegeben sind jeweils Median und IQR. AHI und ODI in n/h,  $\Delta p_{tc}CO_2$  und  $p_{tc}CO_2$  in mmHg. a: Kruskal-Wallis-Test (Spalten 2 – 5), b: Mann-Whitney-U-Test (Spalten 4 und 5).

Aus den PSG-basierten Daten, die für 93 Studienteilnehmer vorlagen, war ersichtlich, dass NME/SBAS<sup>+</sup>-Patienten und Patienten mit OSAS im Vergleich zur Kontrollgruppe und zur NME/SBAS<sup>-</sup>-Gruppe einen signifikant verminderten Anteil von REM-Schlaf an der Gesamtschlafzeit und einen signifikant erhöhten AI aufwiesen. Innerhalb der Gruppe der Patienten mit NME zeigte sich ein signifikant erhöhter AI bei Personen mit SBAS, jedoch kein signifikanter Unterschied bezüglich des REM-Schlaf-Anteils. Bezüglich des N3-Anteils an der Gesamtschlafzeit ergab sich weder in der Gesamtkohorte noch in der NME-Gruppe ein signifikanter Unterschied zwischen Patienten mit und ohne SBAS (Tabelle 8).

	Kontroll- gruppe (n = 32)	OSAS (n = 30)	NME/SBAS <sup>-</sup> (n = 21)	NME/SBAS <sup>+</sup> (n = 10)	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
Anteil REM	19,1 (7,8)	13,4 (9,5)	15,4 (11,0)	11,6 (14,1)	0,001	0,20, n. s.
Anteil N3	24,6 (8,8)	20,4 (10,3)	23,7 (15,5)	23,2 (10,6)	0,069, n. s.	0,70, n. s.
AI	11,6 (9,4)	21,3 (12,0)	10,8 (7,5)	19,7 (17,4)	< 0,001	< 0,001

**Tabelle 8:** Gruppenvergleich bezüglich objektiver Parameter der Schlafqualität (93 Patienten mit diagnostischer PSG). Angegeben sind jeweils Median und IQR in Klammern. Anteil REM und N3 jeweils in % der Gesamtschlafzeit, Arousal-Index in n/h. a: Kruskal-Wallis-Test für die Spalten 2 bis 5; b: Mann-Whitney-U-Test für die Spalten 4 und 5; n. s. = nicht signifikant.

#### 4.2. Spiromanometrische Messungen

Kein Patient in der Kontrollgruppe oder in der OSAS-Gruppe wies eine pathologische Reduktion von VC, MIP, MEP oder PCF auf.

Patienten mit einer NME erzielten in der Spiromanometrie erwartungsgemäß signifikant niedrigere Werte als Patienten aus der Kontroll- oder der OSAS-Gruppe. Innerhalb der Gruppe der NME-Patienten zeigte sich, dass eine SBAS mit signifikant niedrigeren Werten für VC, MIP und MEP assoziiert war (Tabelle 9).

	Kontrolle	OSAS	NME/SBAS <sup>-</sup>	NME/SBAS <sup>+</sup>	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
VC	103,5 (20,3) n = 30	104,0 (18,7) n = 29	84,0 (33,0) n = 27	49,9 (18,3) n = 15	< 0,001	0,01
MIP	185,5 (86,0) n = 30	166,4 (95,3) n = 28	145,0 (82,0) n = 27	53,3 (91,4) n = 13	< 0,001	0,02
MEP	154,0 (91,5) n = 30	188,0 (51,8) n = 20	132,0 (86,5) n = 27	84,5 (68,3) n = 14	< 0,001	0,01
PCF	490,0 (177,5) n = 29	535,2 (210,0) n = 29	360,0 (150,0) n = 27	220,0 (275,0) n = 15	< 0,001	0,07 n. s.

**Tabelle 9:** Ergebnisse der spiromanometrischen Messungen in den verschiedenen Diagnosegruppen. (Spalten 2 bis 5, Kruskal-Wallis-Test, p<sup>a</sup>). Gruppenvergleich zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS (Spalten 4 und 5, Mann-Whitney-U-Test, p<sup>b</sup>). Angegeben sind jeweils Median und IQR (in Klammern). VC, MIP und MEP in % vom berechneten Soll, PCF in l/min. Messung im Sitzen; n. s. = nicht signifikant.

Die Differenz zwischen der im Sitzen und im Liegen gemessenen VC (positional drop) war bei Patienten mit NME signifikant größer als in den übrigen Subgruppen (Median in der Kontrollgruppe = 0,14 l, in der OSAS-Gruppe = 0,38 l und in der Gruppe der NME = 0,42 l; p = 0,01, Kruskal-Wallis-Test).

In der Gruppe der neuromuskulär erkrankten Patienten waren alle spiromanometrischen Messparameter signifikant negativ mit dem maximalen nächtlichen p<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub>-Wert korreliert (VC: r = -0,47, p = 0,001; MIP: r = -0,59, p < 0,001; MEP: r = -0,57, p < 0,001; PCF: r = -0,29, p = 0,03). Auch gab es eine signifikante negative Korrelation für Δp<sub>tc</sub>CO<sub>2</sub> bezüglich der VC (r = -0,47, p = 0,001), des MEP (r = -0,32, p = 0,02) und des PCF (r = -0,43, p = 0,002). Die Werte für den MIP zeigten in dieser Hinsicht keine signifikante Korrelation (r = -0,2, p = 0,16).

### 4.3. MF-SBAS-12-Scores nach Untergruppen

In der Gruppe aller Studienteilnehmer zeigte der MF-SBAS-12-Gesamtscore (maximal 36 Punkte) eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 0,95, Standardfehler = 0,24, Median 7,0, IQR 8,5). Ein ähnliches Verteilungsmuster ergab sich auch im Hinblick auf die Gruppe der NME-Patienten allein (Schiefe = 0,95, Standardfehler = 0,36, Median 6,0, IQR 11,0).

Der MF-SBAS-12-Gesamtscore war bei Patienten mit NME und SBAS im Median signifikant höher als in der Kontrollgruppe und bei Patienten mit NME ohne SBAS. Auch Personen mit OSAS wiesen im Gesamtscore signifikant höhere Summenwerte auf als Studienteilnehmer ohne SBAS, im Nacht-bezogenen Unterscore erreichten sie sogar die höchsten Werte aller 4 Untergruppen. Hinsichtlich des Unterscores für Tagsymptome erreichten NME/SBAS<sup>+</sup>-Patienten nicht nur im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und zur NME/SBAS<sup>-</sup>-Gruppe, sondern auch im direkten Vergleich zu den OSAS-Patienten signifikant höhere Scores ( $p = 0,004$ ). Betrachtet man nur die Gruppe der NME-Patienten, so erreichten die Patienten mit SBAS signifikant höhere Werte in allen 3 Scores des MF-SBAS-12 als Patienten ohne SBAS (Tabelle 10).

	Kontrolle	OSAS	NME/ SBAS <sup>-</sup>	NME/ SBAS <sup>+</sup>	p <sup>a</sup>	p <sup>b</sup>
MF-SBAS-12- Gesamtscore (max. 36)	6,5 (4,5)	10 (9,3)	4 (6,0)	12,5 (6,3)	< 0,001	0,006
Unterscore Tagsymptome (max. 18)	2 (2,0)	3 (5,3)	3 (4,0)	7 (6,8)	0,001	0,002
Unterscore Nachtsymptome (max. 18)	5 (3,8)	5,5 (4,0)	1 (2,0)	3,5 (3,8)	< 0,001	0,003

**Tabelle 10:** Ergebnisse des MF-SBAS-12. Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen (Spalten 2 bis 5, Kruskal-Wallis-Test, p<sup>a</sup>). Gruppenvergleich zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS (Spalten 4 und 5, Mann-Whitney-U-Test, p<sup>b</sup>). Angegeben sind jeweils Median und IQR (in Klammern).

#### 4.4. Reliabilitätstestung des MF-SBAS-12

Für den MF-SBAS-12-Gesamtscore ergab sich für die Retest-Reliabilität ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,91 ( $p < 0,001$ , gut). Für den Unterscore „Tagsymptome“ war  $r = 0,74$  ( $p = 0,007$ , akzeptabel) und für den Unterscore „Nachtsymptome“ betrug  $r = 0,85$  ( $p = 0,001$ , gut).

Cronbachs Alpha, als Maß für die durchschnittliche Korrelation aller Items und somit für die interne Konsistenz des Fragebogens, betrug in der Gesamtkohorte ( $n = 105$ ) 0,74 (akzeptabel) und, bezogen nur auf die Gruppe der NME-Patienten ( $n = 43$ ), 0,87 (gut). Entsprechend der Einteilung der Items in Tag- und Nachtsymptome wurde Cronbachs Alpha in der NME-Gruppe für beide Subskalen getrennt berechnet und betrug bezüglich der Nachtsymptome 0,78 (akzeptabel) und bezüglich der Tagsymptome 0,80 (gut).

Tabelle 11 zeigt die detaillierten Itemstatistiken für jedes der 12 Items des MF-SBAS-12 bezogen auf die Gesamtkohorte. Eine korrigierte Item-Skala-

Korrelation ab 0,3 gilt als akzeptabel, sodass die Items 3, 4 und 8 diese Bedingung nicht erfüllen konnten.

Fragebogen-Item	Korrigierte Item-Skala-Korrelation	Cronbachs Alpha, wenn Item weggelassen
1. Wachen Sie nachts ohne erkennbare Ursache auf?	0,326	0,731
2. Wachen Sie nachts mit Luftnot auf?	0,524	0,707
3. Können Sie sich beim Erwachen häufiger an lebhaftere Träume erinnern als früher?	0,209	0,742
4. Hat Ihr Bettpartner bei Ihnen schon einmal Atempausen im Schlaf beobachtet?	0,249	0,739
5. Hat Ihr Bettpartner bei Ihnen schon einmal eine flache oder rasche Atmung im Schlaf beobachtet?	0,401	0,719
6. Haben Sie morgens Kopfschmerzen und/oder fühlen sich benommen?	0,307	0,730
7. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie sich flach hinlegen?	0,495	0,705
8. Schlafen Sie tagsüber ungewollt ein?	0,295	0,733
9. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich körperlich belasten?	0,609	0,688
10. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie ruhig auf einem Stuhl sitzen?	0,307	0,733
11. Müssen Sie beim Sprechen häufig zwischendurch Luft holen?	0,456	0,713

12. Hat die Kraft Ihrer Hustenstöße nachgelassen, sodass Sie Verschleimungen nicht mehr lösen können?	0,418	0,716
---	-------	-------

**Tabelle 11:** Item-Statistiken für jedes Item des MF-SBAS-12 (n = 105). Schattiert sind Items mit einer korrigierten Item-Skala-Korrelation < 0,3.

Bezüglich Item 4 (Hat Ihr Bettpartner bei Ihnen schon einmal Atempausen im Schlaf beobachtet?) ist dieser Mangel an Trennschärfe vermutlich darauf zurückzuführen, dass nächtliche Atempausen vor allem für OSAS-Patienten typisch sind und nicht in erster Linie für NME/SBAS<sup>+</sup>-Patienten. Da dieses Item aber gut zwischen NME/SBAS<sup>+</sup> und NME/SBAS<sup>-</sup> unterscheiden konnte (siehe Tabelle 12) und auch Cronbachs Alpha durch das Herausnehmen dieses Items nicht verbessert werden würde, wurde das Item trotz einer korrigierten Item-Skala-Korrelation von 0,249 ausnahmsweise akzeptiert.

#### 4.5. Einzelitemanalyse

In Tabelle 12 wurden für NME-Patienten mit und ohne SBAS für jedes der 12 Items und für die 3 Scores des MF-SBAS-12 die erreichten Scores miteinander verglichen und die Signifikanz der Unterschiede mittels Mann-Whitney-U-Test bestimmt. Der Anschaulichkeit halber wurden jeweils auch die arithmetischen Mittelwerte aufgeführt, obwohl die Daten nicht normalverteilt waren. Aus dem nicht-parametrischen Mittelwertvergleich wurde ersichtlich, dass die Items 2, 3, 6, 8, 10 und 11 nicht signifikant zwischen NME-SBAS<sup>+</sup> und NME-SBAS<sup>-</sup> unterscheiden konnten.

Fragebogen-Item	NME- SBAS <sup>+</sup>	NME- SBAS <sup>-</sup>	p
1. Wachen Sie nachts ohne erkennbare Ursache auf?	1,4/1,0	0,6/0,0	0,04
2. Wachen Sie nachts mit Luftnot auf?	0,8/0,0	0,3/0,0	0,13
3. Können Sie sich beim Erwachen häufiger an lebhaftere Träume erinnern als früher?	0,7/0,0	0,3/0,0	0,09
4. Hat Ihr Bettpartner bei Ihnen schon einmal Atempausen im Schlaf beobachtet?	0,4/0,0	0,1/0,0	0,04
5. Hat Ihr Bettpartner bei Ihnen schon einmal eine flache oder rasche Atmung im Schlaf beobachtet?	0,6/0,0	0,2/0,0	0,04
6. Haben Sie morgens Kopfschmerzen und/oder fühlen sich benommen?	0,6/0,0	0,5/0,0	0,86
7. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie sich flach hinlegen?	1,6/2,0	0,4/0,0	0,002
8. Schlafen Sie tagsüber ungewollt ein?	1,1/0,0	0,6/0,0	0,25
9. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich körperlich belasten?	1,6/2,0	0,7/0,5	0,007
10. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie ruhig auf einem Stuhl sitzen?	0,4/0,0	0,3/0,0	0,95
11. Müssen Sie beim Sprechen häufig zwischendurch Luft holen?	1,3/1,0	0,6/0,0	0,07
12. Hat die Kraft Ihrer Hustenstöße nachgelassen, sodass Sie Verschleimungen schlecht lösen können?	1,4/1,0	0,7/0,0	0,03
Unterscore Nachtsymptome	4,4/3,5	2,1/1,0	0,005
Unterscore Tagsymptome	7,3/7,0	3,3/2,5	0,002
Gesamtscore	11,8/12,5	5,4/4,0	0,002

**Tabelle 12:** 12 Einzelitems im Gruppenvergleich bei NME-Patienten mit und ohne SBAS. Spalten 2 und 3: Arithmetisches Mittel (nur zur Veranschaulichung der Unterschiedstendenz)/Median; Spalte 4: Signifikanzniveau im Mann-Whitney-U-Test.

Schattiert sind diejenigen Items, die formal nicht adäquat zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS unterscheiden konnten.

#### 4.6. 6-Item-Fragebogen (MF-SBAS-6)

Aus den 6 Items, die entsprechend der dargestellten Auswertung signifikant zwischen NME-SBAS<sup>+</sup>- und NME-SBAS<sup>-</sup>-Patienten unterscheiden konnten, wurde eine verkürzte Version des MF-SBAS-12 erstellt, der MF-SBAS-6 (Anhang S. XVII), der folgende Items enthält:

1. Wachen Sie nachts ohne erkennbare Ursache auf?
2. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner Atempausen im Schlaf beobachtet?
3. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner eine flache oder rasche Atmung im Schlaf beobachtet?
4. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie sich flach hinlegen?
5. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich körperlich belasten?
6. Hat die Kraft Ihrer Hustenstöße nachgelassen, sodass Sie Verschleimungen schlecht lösen können?

**Tabelle 13:** MF-SBAS-6

Die Items 1 bis 3 des MF-SBAS-6 erfragen die Nacht-assoziierten Symptome Durchschlafstörungen, Atempausen im Schlaf und nächtliche Tachypnoe. Die Items 4 bis 6 beziehen sich auf die Tag-assoziierten Symptome Orthopnoe, Belastungsdyspnoe und Hustenschwäche.

Analog zum MF-SBAS-12 zeigte auch der MF-SBAS-6-Gesamtscore (maximal 18 Punkte) eine rechtsschiefe Verteilung sowohl in der Gesamtkohorte (Schiefe = 0,88, Standardfehler = 0,24, Median 4,0; IQR 5,0) als auch im Hinblick auf die Gruppe der NME-Patienten allein (Schiefe = 0,86, Standardfehler = 0,36, Median 3,0; IQR 7,0).

#### 4.6.1. MF-SBAS-6-Scores nach Untergruppen

Ähnlich wie der MF-SBAS-12-Gesamtscore nahm auch der MF-SBAS-6-Gesamtscore bei Patienten mit NME und SBAS im Median signifikant höhere Werte an als in der Kontrollgruppe und bei NME-Patienten ohne SBAS. Auch Personen mit OSAS wiesen im Gesamtscore signifikant höhere Summenwerte auf als Studienteilnehmer ohne SBAS. Im Nachtscore erreichte die OSAS-Gruppe sogar die höchsten Werte. Hinsichtlich des Unterscores für Tagsymptome erreichten NME/SBAS<sup>+</sup>-Patienten nicht nur im Vergleich zur gesunden Kontrollgruppe und zur NME/SBAS<sup>-</sup>-Gruppe, sondern auch im direkten Vergleich zu den OSAS-Patienten signifikant höhere Werte ( $p = 0,002$ ). Der Vergleich der 3 Scores des MF-SBAS-6 in der Gruppe der NME-Patienten allein zeigte, dass die Ergebnisse hoch signifikant zwischen NME-SBAS<sup>+</sup> und NME-SBAS<sup>-</sup> unterscheiden konnten (Tabelle 14).

	Kontrolle	OSAS	NME/ SBAS <sup>-</sup>	NME/ SBAS <sup>+</sup>	$p^a$	$p^b$
MF-SBAS-6 Gesamtscore (max. 18)	3 (4,0)	5 (7,3)	2 (4,0)	8 (4,5)	< 0,001	0,001
Unterscore Tagsymptome (max. 9)	0 (1,0)	2 (4,0)	1 (3,0)	5,5 (3,5)	< 0,001	< 0,001
Unterscore Nachtsymptome (max. 9)	3 (2,0)	4 (2,5)	0 (1,0)	2 (2,0)	< 0,001	< 0,001

**Tabelle 14:** Ergebnisse des MF-SBAS-6. Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen (Spalten 2 bis 5, Kruskal-Wallis-Test,  $p^a$ ). Gruppenvergleich zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS (Spalten 4 und 5, Mann-Whitney-U-Test,  $p^b$ ). Angegeben sind jeweils Median und IQR (in Klammern).

#### 4.6.2. Reliabilitätstestung des MF-SBAS-6

Auch für den MF-SBAS-6 wurde die Retest-Reliabilität ermittelt, in dem der Fragebogen von 10 Patienten aus der Kontrollgruppe nach 4 Wochen erneut ausgefüllt wurde. Es ergab sich für den Gesamtscore ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,89 ( $p = 0,001$ ), sodass hier von einer guten Retest-Reliabilität gesprochen werden kann. Für den Unterscore „Tagsymptome“ war  $r = 0,99$  ( $p < 0,001$ , gut) und für den Unterscore „Nachtsymptome“ galt  $r = 0,74$  ( $p = 0,01$ , akzeptabel).

Cronbachs Alpha betrug in der Gesamtkohorte ( $n = 105$ ) 0,65 und in der Gruppe der NME-Patienten ( $n = 43$ ) 0,80 (gut). Entsprechend der Einteilung der Items in Tag- und Nachtsymptome wurde Cronbachs Alpha in der NME-Gruppe für beide Dimensionen getrennt berechnet und betrug für die Nachtsymptome 0,60 und für die Tagsymptome 0,75 (akzeptabel).

#### 4.7. Zusammenhang der MF-SBAS-12- und MF-SBAS-6-Scores mit Poly(somno)graphie, Kapnometrie und Spiromanometrie

Sowohl für den MF-SBAS-12 als auch in stärkerem Ausmaß für den MF-SBAS-6 waren der Gesamtscore und beide Unterscores signifikant mit dem AHI korreliert:

	MF-SBAS-12	MF-SBAS-6
Gesamtscore	$r = 0,48, p < 0,001$	$r = 0,60, p < 0,001$
Tagscore	$r = 0,38, p < 0,001$	$r = 0,46, p < 0,001$
Nachtscore	$r = 0,40, p < 0,001$	$r = 0,48, p < 0,001$

**Tabelle 15:** Korrelationen der verschiedenen Fragebogen-Scores mit dem AHI

Ebenso gab es eine signifikante Korrelation aller Scores mit der Höhe des  $\Delta p_{tc}CO_2$  ( $n = 45$ ). Auch hier korrelierten die Scores des MF-SBAS-6 stärker mit dem  $\Delta p_{tc}CO_2$  als die Scores des MF-SBAS-12:

	MF-SBAS-12	MF-SBAS-6
Gesamtscore	$r = 0,35, p = 0,009$	$r = 0,41, p = 0,003$
Tagscore	$r = 0,37, p = 0,006$	$r = 0,46, p = 0,001$
Nachtscore	$r = 0,23, p = 0,03$	$r = 0,30, p = 0,02$

**Tabelle 16:** Korrelationen der verschiedenen Fragebogen-Scores mit dem  $\Delta p_{tc}CO_2$ .

Der Unterscore der Tagsymptome des MF-SBAS-12 korrelierte außerdem signifikant mit dem maximalen nächtlichen  $p_{tc}CO_2$  ( $r = 0,30, p = 0,02, n = 45$ ), sowie invers mit allen spiromanometrischen Messungen:

- VC im Sitzen:  $r = -0,24, p = 0,01, n = 99$
- VC im Liegen:  $r = -0,39, p < 0,001, n = 83$
- MIP:  $r = -0,26, p = 0,005, n = 99$
- MEP:  $r = -0,22, p = 0,02, n = 92$
- PCF:  $r = -0,23, p = 0,01, n = 100$

Für den MF-SBAS-6 fand sich zudem eine signifikante Korrelation aller 3 Scores mit dem maximalen nächtlichen  $p_{tc}CO_2$  ( $n = 45$ ):

- Gesamtscore:  $r = 0,31, p = 0,02$
- Nachtscore:  $r = 0,26, p = 0,045$
- Tagscore:  $r = 0,38, p = 0,005$

Darüber hinaus war auch beim MF-SBAS-6 der Tag-bezogene Unterscore signifikant invers mit allen spiromanometrischen Messungen korreliert:

- VC im Sitzen:  $r = -0,30, p = 0,01, n = 99$
- VC im Liegen:  $r = -0,42, p < 0,001, n = 83$
- MIP:  $r = -0,32, p = 0,001, n = 99$
- MEP:  $r = -0,27, p = 0,005, n = 92$
- PCF:  $r = -0,31, p = 0,001, n = 100$

Die Stärke des statistischen Zusammenhangs zwischen den 3 MF-SBAS-12-Scores und dem AHI war bei Patienten mit NME deutlich größer und signifikanter als in der Gruppe der OSAS-Patienten:

	OSAS-Patienten	NME-Patienten
Gesamtscore	$r = 0,45, p = 0,006$	$r = 0,66, p < 0,001$
Tagscore	$r = 0,42, p = 0,01$	$r = 0,67, p < 0,001$
Nachtscore	$r = 0,32, p = 0,04$	$r = 0,58, p < 0,001$

**Tabelle 17:** Vergleich von Stärke und Signifikanz der Korrelationen der 3 MF-SBAS-12-Unterscores mit dem AHI zwischen der NME- und der OSAS-Gruppe.

Ganz ähnliche Ergebnisse ließen sich auch für den MF-SBAS-6 ermitteln:

	OSAS-Patienten	NME-Patienten
Gesamtscore	$r = 0,47, p = 0,005$	$r = 0,67, p < 0,001$
Tagscore	$r = 0,32, p = 0,045$	$r = 0,67, p < 0,001$
Nachtscore	$r = 0,43, p = 0,009$	$r = 0,62, p < 0,001$

**Tabelle 18:** Vergleich von Stärke und Signifikanz der Korrelationen der 3 MF-SBAS-6-Unterscores mit dem AHI zwischen der NME- und der OSAS-Gruppe.

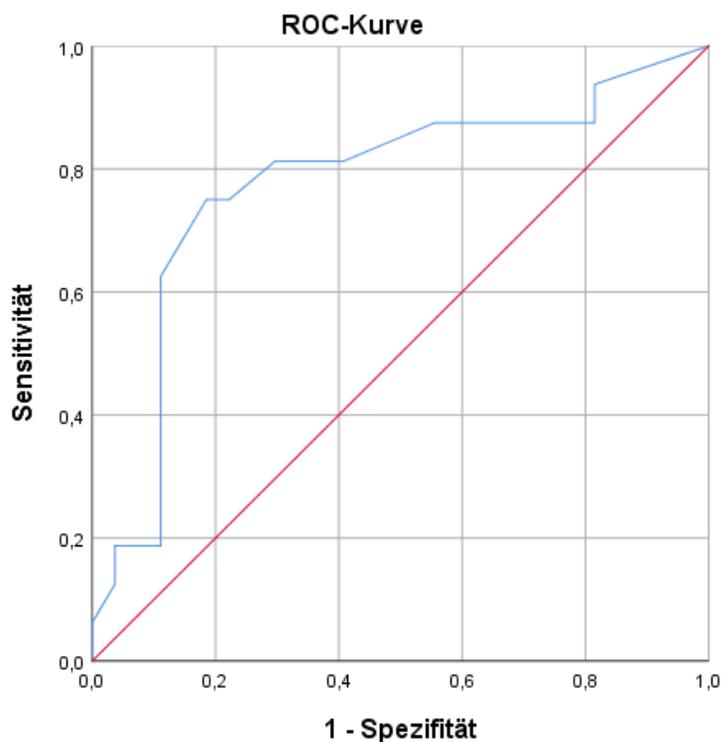
#### 4.8. Ermittlung von Cut-off-Werten und statistischen Gütekriterien des MF-SBAS-12- und MF-SBAS-6

Für beide Versionen des Fragebogens wurde bezogen auf die NME-Kohorte ( $n = 43$ ) eine ROC-Kurve berechnet. Dabei wurde die Richtig-positiv-Rate (Sensitivität, Y-Achse) gegen die Falsch-positiv-Rate ( $1 -$  Spezifität, X-Achse) für verschiedene Cut-off-Werte aufgetragen. Je größer die Fläche unter der Kurve ( $AUC =$  area under the curve) ist, desto besser kann der Fragebogen zwischen  $NME/SBAS^+$  und  $NME/SBAS^-$  differenzieren. Für die AUC gelten Werte ab 0,7 als akzeptabel, ab 0,8 als gut und ab 0,9 als ausgezeichnet (54). Zur Ermittlung des besten Cut-off-Wertes wurde mit Hilfe der ROC-Kurve jeweils für jeden möglichen Wert Sensitivität, Spezifität und Youden-Index

(Spezifität + Sensitivität – 1) ermittelt und in einer Tabelle gegeneinander aufgetragen.

#### 4.8.1. Ergebnisse für den MF-SBAS-12

Abbildung 2 zeigt die ROC-Kurve für den MF-SBAS-12. Es ergab sich eine AUC von 0,78 (Standardfehler (standard error, SE) 0,08,  $p = 0,003$ ), was einem akzeptablen Ergebnis entspricht.



**Abbildung 2:** ROC-Kurve für den MF-SBAS-12.

Tabelle 19 zeigt die Ergebnisse von Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des MF-SBAS-12. Der Youden-Index erreichte seinen maximalen Wert (0,57) bei einem Cut-off-Wert  $\geq 10$ .

Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
≥ 0	1	0	0
≥ 1	0,94	0,19	0,12
≥ 2	0,88	0,19	0,06
≥ 3	0,88	0,33	0,21
≥ 4	0,88	0,44	0,32
≥ 5	0,81	0,59	0,41
≥ 6	0,81	0,67	0,48
≥ 7	0,81	0,70	0,52
≥ 9	0,75	0,78	0,53
≥ 10	0,75	0,82	0,57
≥ 11	0,63	0,89	0,51
≥ 13	0,50	0,89	0,39
≥ 14	0,38	0,89	0,26
≥ 15	0,25	0,89	0,14
≥ 16	0,19	0,89	0,08
≥ 18	0,19	0,96	0,15
≥ 22	0,13	0,96	0,09
≥ 26	0,06	1	0,06
≥ 27	0	1	0

**Tabelle 19:** Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des MF-SBAS-12 in der Gruppe der NME-Patienten (n = 43). Die Zeile mit dem höchsten Youden-Index ist schattiert.

Für den auf diese Weise ermittelten Cut-off-Wert wurde eine Kreuztabelle erstellt (Tabelle 20), mit deren Hilfe auch der PPW und der NPW bestimmt werden konnten. Der Chi-Quadrat-Test nach Pearson führte zu folgendem Ergebnis:  $\chi^2(1) = 13,407$ ,  $p < 0,001$ .

Gesamtscore	NME/SBAS <sup>+</sup>	NME/SBAS <sup>-</sup>	Gesamt
≥ 10	12	5	17
< 10	4	22	26
Gesamt	16	27	43

**Tabelle 20:** Kreuztabelle für den MF-SBAS-12 für den Cut-off-Wert  $\geq 10$

Zusammenfassend ergaben sich folgende statistische Gütekriterien für den MF-SBAS-12 mit dem Cut-off-Wert  $\geq 10$ :

- Sensitivität: 0,75
- Spezifität: 0,82
- PPW: 0,71
- NPW: 0,85
- Youden-Index: 0,57

Da auch der tagbezogene Unterscore für sich genommen in den Korrelationsanalysen recht überzeugend war, wurden die oben genannten Berechnungen für diesen Score isoliert durchgeführt. Dabei ergaben sich bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 6$  die folgenden Ergebnisse:

- Sensitivität: 0,75
- Spezifität: 0,78
- PPW: 0,67
- NPW: 0,84
- Youden-Index: 0,53

In der Subgruppe der NME-Patienten wurde für den MF-SBAS-12 eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer SBAS definiert. Als unabhängige Variablen bzw. mögliche Prädiktoren einer SBAS wurden der MF-SBAS-12-Gesamtscore, die im Sitzen gemessene VC, das Alter, das Geschlecht und der BMI in das Modell integriert. Als signifikante unabhängige Prädiktoren einer

SBAS erwiesen sich die im Sitzen gemessene VC und der MF-SBAS-12-Gesamtscore (Tabelle 21).

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz
Alter	-0,05	0,04	0,16
Geschlecht	-0,67	0,91	0,46
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,07	0,10	0,48
VC sitzend (%)	-0,05	0,02	0,01
MF-SBAS-12-Gesamtscore	0,22	0,10	0,02
Konstante	1,92	2,88	0,51

**Tabelle 21:** Logistische Regressionsanalyse zum MF-SBAS-12. Schattiert sind die signifikanten unabhängigen Prädiktoren einer SBAS.

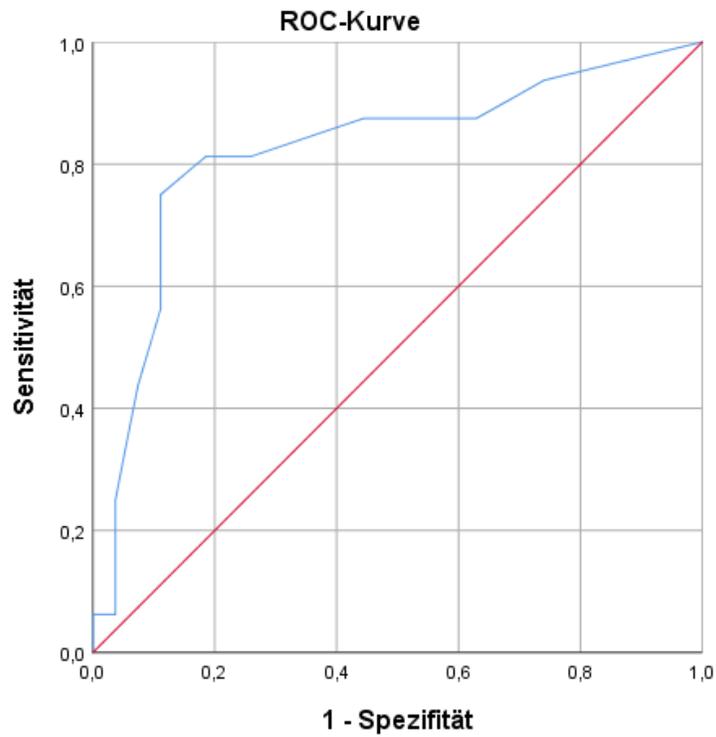
Wie bereits in der Einleitung erläutert, ist die Definition einer SBAS nicht einheitlich festgelegt. Aus diesem Grund wurden die oben genannten Berechnungen auch für andere Definitionen einer SBAS durchgeführt. Für alle der folgenden Definitionen erreichte der Youden-Index bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 10$  den höchsten Wert. Eine Übersicht über die verschiedenen Definitionen und Ergebnisse zeigt Tabelle 22.

Definition SBAS	Sensitivität/ Spezifität	PPW/ NPW	Youden- Index	ROC-Kurve
AHI > 15/h	0,75/	0,71/	0,57	AUC: 0,78
u/o $p_{tc}CO_2$ max. $\geq$ 50 mmHg	0,82	0,85		SE: 0,08
u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq$ 10 mmHg				p = 0,003
AHI $\geq$ 5/h	0,67/	0,94/	0,61	AUC: 0,82
u/o $p_{tc}CO_2$ max. $\geq$ 50 mmHg	0,95	0,69		SE: 0,06
u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq$ 10 mmHg				p < 0,001
AHI $\geq$ 5/h	0,70/	0,94/	0,65	AUC: 0,85
u/o $p_{tc}CO_2$ max. > 55 mmHg	0,95	0,73		SE: 0,06
u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq$ 10 mmHg				p < 0,001
AHI > 15/h	0,77/	0,59/	0,54	AUC: 0,79
u/o $p_{tc}CO_2$ max. > 55 mmHg	0,77	0,88		SE: 0,08
u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq$ 10 mmHg				p = 0,003
$p_{tc}CO_2$ max. $\geq$ 50 mmHg	0,79/	0,65/	0,58	AUC: 0,75
u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq$ 10 mmHg	0,79	0,88		SE: 0,09
				p = 0,01
$p_{tc}CO_2$ max. > 55 mmHg	0,73/	0,47/	0,45	AUC: 0,72
u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq$ 10 mmHg	0,72	0,88		SE: 0,09
				p = 0,03

**Tabelle 22:** Genauigkeit (accuracy) des MF-SBAS-12 (Gesamtscore) mit Blick auf das Vorliegen einer SBAS für unterschiedliche Definitionen einer SBAS (Unterscheidung zwischen OSAS und nächtlicher Hyperkapnie) in der NME-Gruppe (n = 43). Die Parameter sind für einen Cut-off-Wert  $\geq 10$  berechnet. u/o = und/oder.

#### 4.8.2. Ergebnisse für den MF-SBAS-6

Die ROC-Kurve für den MF-SBAS-6 wird in Abbildung 3 gezeigt. Die Flächenanteilsgröße betrug 0,82 (Standardfehler 0,07, p < 0,001) und kann damit als gut gewertet werden.



**Abbildung 3:** ROC-Kurve für den MF-SBAS-6.

Es wurde ein Cut-off-Wert von  $\geq 6$  festgelegt, da hier der Youden-Index mit 0,64 seinen maximalen Wert erreichte (Tabelle 23).

Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
≥ 0	1	0	0
≥ 1	0,94	0,26	0,20
≥ 1	0,88	0,37	0,25
≥ 3	0,88	0,56	0,43
≥ 4	0,81	0,74	0,55
≥ 5	0,81	0,82	0,63
≥ 6	0,75	0,89	0,64
≥ 7	0,69	0,89	0,58
≥ 8	0,56	0,89	0,45
≥ 9	0,44	0,92	0,36
≥ 10	0,25	0,96	0,21
≥ 11	0,13	0,96	0,09
≥ 13	0,06	0,96	0,03
≥ 15	0,06	1	0,06
≥ 17	0	1	0

**Tabelle 23:** Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des MF-SBAS-6 in der Gruppe der NME-Patienten (n = 43). Die Zeile mit dem höchsten Youden-Index ist schattiert.

Auch für den MF-SBAS-6 wurde für diesen ermittelten Cut-off-Wert eine Kreuztabelle erstellt (Tabelle 24) und hieraus der PPW und der NPW berechnet. Der  $\chi^2$ -Test nach Pearson erbrachte ein Ergebnis von  $\chi^2(1) = 18,053$ ,  $p < 0,001$ .

MF-SBAS-6-Score	NME/SBAS <sup>+</sup>	NME/SBAS <sup>-</sup>	Gesamt
≥ 6	12	3	15
< 6	4	24	28
Gesamt	16	27	43

**Tabelle 24:** Kreuztabelle für den MF-SBAS-6 bei einem Cut-off-Wert ≥ 6.

Zusammenfassend ergaben sich folgende statistische Gütekriterien für den MF-SBAS-6 mit dem Cut-off-Wert  $\geq 6$ :

- Sensitivität: 0,75
- Spezifität: 0,89
- PPW: 0,80
- NPW: 0,86
- Youden-Index: 0,64

Es ließ sich feststellen, dass der MF-SBAS-6, verglichen mit dem 12-Item-Fragebogen, eine ähnlich gute Sensitivität aufwies, dem MF-SBAS-12 jedoch in allen anderen Punkten überlegen war.

Auch für den MF-SBAS-6 wurden die gleichen Berechnungen für den Tagscore isoliert durchgeführt. Dabei ergaben sich bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 5$  die gleichen Ergebnisse für Sensitivität, Spezifität, PPW, NPW und Youden-Index wie für den MF-SBAS-6 mit dem Cut-off-Wert  $\geq 6$ . Die AUC war mit 0,819 jedoch minimal kleiner als die des MF-SBAS-6-Gesamtscores (0,822), sodass auch hier der Gesamtscore dem Tagscore vorgezogen werden sollte.

In der Subgruppe der NME-Patienten wurde auch für den MF-SBAS-6 eine binäre logistische Regressionsanalyse durchgeführt. Als abhängige Variable wurde das Vorliegen oder Nicht-Vorliegen einer SBAS definiert. Als mögliche Prädiktoren einer SBAS wurden der MF-SBAS-6-Gesamtscore und erneut die im Sitzen gemessene VC, das Alter, das Geschlecht und der BMI in das Modell integriert. Als signifikante unabhängige Prädiktoren einer SBAS erwiesen sich der MF-SBAS-6-Gesamtscore und die im Sitzen gemessene VC (Tabelle 25).

	Regressions- koeffizient	Standard- fehler	Signifikanz
Alter	-0,07	0,04	0,10
Geschlecht	-0,53	0,96	0,58
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	0,06	0,11	0,57
VC sitzend (%)	-0,05	0,02	0,02
MF-SBAS-6-Gesamtscore	0,50	0,21	0,02
Konstante	2,16	3,02	0,47

**Tabelle 25:** Logistische Regressionsanalyse zum MF-SBAS-6. Schattiert sind die signifikanten unabhängigen Prädiktoren einer SBAS.

Kombinierte man die beiden signifikanten unabhängigen Prädiktoren einer SBAS (VC < 80 % und MF-SBAS-6-Gesamtscore  $\geq$  6) und betrachtete nur das gemeinsame Vorliegen beider Parameter als positives Screening-Ergebnis, so ergaben sich folgende Ergebnisse:

- Sensitivität: 0,69
- Spezifität: 1,00
- PPW: 1,00
- NPW: 0,84
- Youden-Index: 0,69

Auch für den MF-SBAS-6 wurden die statistischen Gütekriterien für verschiedene Definitionen einer SBAS berechnet und die Ergebnisse in Tabelle 26 zusammengefasst:

Definition SBAS	Cut-off	Sensitivität/ Spezifität	PPW/ NPW	Youden- Index	ROC-Kurve
AHI > 15/h u/o $p_{tc}CO_2$ max. $\geq 50$ u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$	$\geq 6$	0,75/ 0,89	0,80/ 0,86	0,64	AUC: 0,82 SE: 0,07 $p < 0,001$
AHI $\geq 5/h$ u/o $p_{tc}CO_2$ max. $\geq 50$ u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$	$\geq 5$	0,71/ 0,95	0,94/ 0,72	0,66	AUC: 0,83 SE: 0,06 $p < 0,001$
AHI $\geq 5/h$ u/o $p_{tc}CO_2$ max. > 55 u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$	$\geq 5$	0,74/ 0,95	0,94/ 0,76	0,69	AUC: 0,86 SE: 0,06 $p < 0,001$
AHI > 15/h u/o $p_{tc}CO_2$ max. > 55 u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$	$\geq 5$	0,85/ 0,77	0,61/ 0,92	0,61	AUC: 0,81 SE: 0,08 $p = 0,001$
$p_{tc}CO_2$ max. $\geq 50$ u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$	$\geq 6$	0,79/ 0,86	0,73/ 0,89	0,65	AUC: 0,79 SE: 0,08 $p = 0,002$
$p_{tc}CO_2$ max. > 55 u/o $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$	$\geq 5$	0,82/ 0,72	0,50/ 0,92	0,54	AUC: 0,75 SE: 0,09 $p = 0,02$

**Tabelle 26:** Genauigkeit (accuracy) des MF-SBAS-6 mit Blick auf das Vorliegen einer SBAS für unterschiedliche Definitionen einer SBAS (Unterscheidung zwischen OSAS und nächtlicher Hyperkapnie) in der NME-Gruppe (n = 43). Die Berechnungen erfolgten jeweils für den Cut-off-Wert, für den sich der beste Youden-Index ergab.  $\Delta p_{tc}CO_2$  und  $p_{tc}CO_2$  in mmHg. u/o = und/oder.

#### 4.9. Zusammenhang der MF-SBAS-Gesamtscores mit den Ergebnissen der übrigen verwendeten Fragebögen

Tabelle 27 und Tabelle 28 zeigen die ermittelten Korrelationen und Signifikanzen für beide Fragebogen-Versionen getrennt und differenzieren auch zwischen der Gesamtkohorte und der NME-Kohorte.

Sowohl in der Gesamtkohorte als auch in der Untergruppe der NME-Patienten war für beide Fragebogen-Versionen des MF-SBAS der Gesamtscore signifikant mit den Summenwerten der ESS, der FSS, des dSiNQ-5 und des PSQI korreliert und zeigte eine signifikante inverse Korrelation mit der KKS und der PKS des SF-36-Fragebogens: In der Untergruppe der neuromuskulär Erkrankten waren die entsprechenden Korrelationen stärker ausgeprägt als in der Gesamtkohorte. Es zeigte sich, dass die Korrelationen für den MF-SBAS-12 stärker waren als für den MF-SBAS-6. Die höchsten Korrelationskoeffizienten zeigten sich jeweils zwischen dem MF-SBAS-Gesamtscore und dem dSiNQ-5-Score.

	Gesamtkohorte	NME-Kohorte
ESS	$r = 0,40; p < 0,001$	$r = 0,50; p < 0,001$
FSS	$r = 0,50; p < 0,001$	$r = 0,62; p < 0,001$
dSiNQ-5	$r = 0,62; p < 0,001$	$r = 0,84; p < 0,001$
PSQI	$r = 0,49; p < 0,001$	$r = 0,64; p < 0,001$
SF-36 KKS	$r = -0,29; p = 0,001$	$r = -0,36; p = 0,01$
SF-36 PKS	$r = -0,48; p < 0,001$	$r = -0,60; p < 0,001$

**Tabelle 27:** Korrelation der Ergebnisse des MF-SBAS-12 mit den Ergebnissen der bereits validierten Fragebögen sowie des dSiNQ-5.

	Gesamtkohorte	NME-Kohorte
ESS	$r = 0,20; p = 0,02$	$r = 0,42; p = 0,003$
FSS	$r = 0,33; p < 0,001$	$r = 0,57; p < 0,001$
dSiNQ-5	$r = 0,58; p < 0,001$	$r = 0,80; p < 0,001$
PSQI	$r = 0,41; p < 0,001$	$r = 0,61; p < 0,001$
SF-36 KKS	$r = -0,25; p = 0,01$	$r = -0,35; p = 0,01$
SF-36 PKS	$r = -0,37; p < 0,001$	$r = -0,50; p < 0,001$

**Tabelle 28:** Korrelation der Ergebnisse des MF-SBAS-6 mit den Ergebnissen der bereits validierten Fragebögen sowie des dSiNQ-5.

Tabelle 29 zeigt, getrennt nach Patienten-Untergruppen, die Mediane der erzielten Ergebnisse für die ESS, die FSS, den dSiNQ-5, den PSQI und die beiden Komponentenskalen des SF-36. Von allen genannten Fragebögen konnte lediglich der dSiNQ-5 signifikant zwischen NME/SBAS<sup>-</sup> und NME/SBAS<sup>+</sup> unterscheiden ( $p = 0,01$ ). Bei der Gegenüberstellung aller 4 Patientengruppen stellt man fest, dass die Kontrollgruppe signifikant mehr Punkte auf der ESS erreichte als die anderen Gruppen. Darüber hinaus erzielten Patienten mit NME im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant niedrigere Werte in der körperlichen Komponentenskala des SF-36, nicht aber in der psychischen Komponentenskala.

	Kontrolle	OSAS	NME/SBAS <sup>-</sup>	NME/SBAS <sup>+</sup>	$p^a$	$p^b$
ESS	12 (8)	8,5 (8)	6 (8)	7 (6,5)	< 0,001	0,41, n.s.
FSS	5,22 (1,91)	4,33 (3,55)	4,56 (3,41)	5,28 (3,60)	0,45, n.s.	0,17, n.s.
dSiNQ-5	2 (3)	3 (4)	1 (2)	5 (5)	0,01	0,01
PSQI	8,5 (4)	7 (5)	7 (4)	8 (7,75)	0,46, n.s.	0,59, n.s.
SF-36 KKS	46,72 (11,41)	44,66 (18,84)	30,66 (20,60)	30,92 (16,24)	< 0,001	0,84, n.s.
SF-36 PKS	47,04 (16,12)	45,72 (18,81)	51,91 (16,57)	47,68 (18,15)	0,42, n.s.	0,63, n.s.

**Tabelle 29:** Gruppenvergleich bezüglich der Ergebnisse der verwendeten Fragebögen. Angegeben sind jeweils Median und IQR (in Klammern). a, Kruskal-Wallis-Test für die Spalten 2 bis 5, b, Mann-Whitney-U-Test für die Spalten 4 und 5.

#### 4.10. dSiNQ-5

In der Gruppe aller Studienteilnehmer zeigte der dSiNQ-5-Score (maximal 10 Punkte) eine rechtsschiefe Verteilung (Schiefe = 0,98, Standardfehler = 0,24,

Median 2,0; IQR 4,0). Ein ähnliches Verteilungsmuster ergab sich auch im Hinblick auf die Gruppe der NME-Patienten allein (Schiefe = 0,84, Standardfehler = 0,36, Median 2,0; IQR 5,0).

#### 4.10.1. Scores des dSiNQ-5 nach Untergruppen

Der erreichte Score des dSiNQ-5 war bei Patienten mit NME und SBAS im Median nicht nur verglichen mit der Kontrollgruppe und der NME/SBAS<sup>-</sup>-Gruppe signifikant höher, sondern auch im Vergleich zu den OSAS-Patienten ( $p = 0,04$ ):

Patientengruppe	dSiNQ-5-Score (max. 10)
Kontrolle	2 (3)
OSAS	3 (4)
NME/SBAS <sup>-</sup>	1 (2)
NME/SBAS <sup>+</sup>	5 (5)
$p^a$	0,009
$p^b$	0,01

**Tabelle 30:** Ergebnisse des dSiNQ-5. Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen (Zeilen 2 bis 5, Kruskal-Wallis-Test,  $p^a$ ). Gruppenvergleich zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS (Zeilen 4 und 5, Mann-Whitney-U-Test,  $p^b$ ). Angegeben sind jeweils Median und IQR (in Klammern).

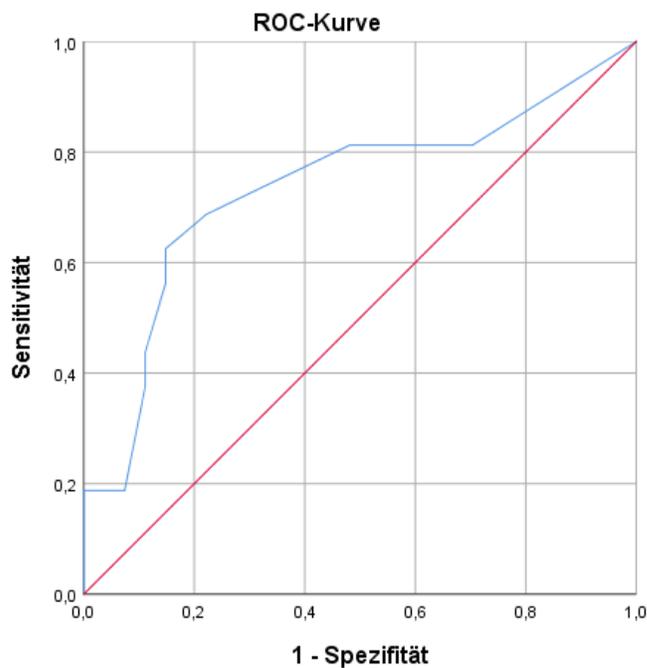
#### 4.10.2. Reliabilitätstestung des dSiNQ-5

Wie auch die beiden Versionen des MF-SBAS wurde auch der dSiNQ-5 von denselben 10 Patienten aus der Kontrollgruppe nach 4 Wochen erneut ausgefüllt, um die Retest-Reliabilität zu ermitteln.

Es ergab sich ein Korrelationskoeffizient nach Spearman von 0,95 ( $p < 0,001$ ), sodass hier eine gute Retest-Reliabilität gegeben ist.

#### 4.10.3. Cut-off-Werte und statistische Gütekriterien des dSiNQ-5

Abbildung 4 zeigt die ROC-Kurve für den dSiNQ-5. Die AUC betrug 0,74 (Standardfehler 0,09,  $p = 0,01$ ). Dieser Wert kann als akzeptabel gelten, ist aber geringer als die entsprechenden Werte beider Versionen des MF-SBAS.



**Abbildung 4:** ROC-Kurve für den dSiNQ-5.

Die Ergebnisse für die Sensitivität, die Spezifität und den Youden-Index für jeden möglichen Cut-off-Wert des dSiNQ-5 sind in Tabelle 31 aufgeführt. Der Youden-Index erreichte seinen maximalen Wert (0,48) für einen Wert  $\geq 4$ , sodass in dieser Kohorte ein Cut-off-Wert von 4 geeigneter erscheint als der von Steier et al. (111) vorgeschlagene Wert von  $\geq 5$ , bei dem der Youden-Index zumindest in dieser Studie nur einen Wert von 0,41 erreichte. Aus der Kreuztabelle ließ sich für den Cut-off-Wert  $\geq 4$  ein PPW von 0,71 und ein NPW von 0,79 ermitteln. Für den Cut-off-Wert  $\geq 5$  ergab sich ein PPW von 0,69 und ein NPW von 0,77.

Es lässt sich also feststellen, dass der dSiNQ-5 sowohl bei einem Cut-off-Wert von  $\geq 5$  als auch von  $\geq 4$  schlechter zwischen NME/SBAS<sup>+</sup> und NME/SBAS<sup>-</sup> differenzierte als der MF-SBAS-12, welcher wiederum – wie weiter oben dargestellt – diese Unterscheidung weniger gut vornehmen konnte als der MF-SBAS-6.

Cut-off-Wert	Sensitivität	Spezifität	Youden-Index
$\geq 0$	1	0	0
$\geq 1$	0,81	0,30	0,11
$\geq 2$	0,81	0,52	0,33
$\geq 3$	0,69	0,78	0,47
$\geq 4$	0,63	0,85	0,48
$\geq 5$	0,56	0,85	0,41
$\geq 6$	0,44	0,89	0,33
$\geq 7$	0,38	0,89	0,26
$\geq 8$	0,19	0,93	0,11
$\geq 9$	0,19	1	0,19
$\geq 10$	0,06	1	0,06

**Tabelle 31:** Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des dSiNQ-5 in der Gruppe der NME-Patienten (n = 43).

## 5. Diskussion

Mit dieser Studie können wir erstmals einen deutschsprachigen Fragebogen in zwei Versionen, sowie eine deutsche Übersetzung eines bereits validierten englischsprachigen Fragebogens vorlegen, welche als valide Screening-Instrumente für Patienten mit NME und vermuteter SBAS dienen könnten. Ein solches Instrument kann perspektivisch in der Lage sein, die schlafmedizinische Anamnese vor allem im niedergelassenen Bereich sinnvoll zu ergänzen, wenn Verfahren zur Messung der Atemmuskulatur sowie weiterführende schlafmedizinische Untersuchungen nicht eingesetzt werden können oder nicht unmittelbar zur Verfügung stehen.

Im Idealfall können hierdurch sowohl unnötige Untersuchungen verhindert, als auch Risikopatienten identifiziert werden, bei denen eine erforderliche weiterführende Diagnostik (Spirometrie, PSG/PG, Kapnometrie) forciert und therapeutische Maßnahmen rasch und gezielt eingeleitet werden können.

Im klinischen Alltag werden bezüglich der Frage nach einer SBAS bei Erwachsenen mit NME bereits verschiedene validierte Fragebögen eingesetzt, von denen bislang jedoch keiner speziell für diese Patientengruppe konzipiert wurde und die allesamt nur einzelne klinische Aspekte einer möglichen SBAS abfragen. Am häufigsten werden in diesem Zusammenhang die ESS, die FSS, der PSQI und der SF-36 eingesetzt. Keiner dieser Fragebögen konnte in dieser Studie in der NME-Gruppe signifikant zwischen Patienten mit und ohne SBAS unterscheiden. Dies unterstreicht die Notwendigkeit eines speziell für dieses Patientenkollektiv entwickelten Fragebogens, um eine mögliche SBAS detektieren beziehungsweise präzisieren zu können.

Der von Steier et al. 2011 vorgeschlagene englischsprachige Fragebogen SiNQ-5 wurde ohne Berücksichtigung der nächtlichen Hyperkapnie, welche als wichtigster Indikator einer Hypoventilation dient, validiert und erfasst bezüglich der möglichen schlafbezogenen Atmungsstörungen nur ein OSAS ( $RDI > 5$ ), welche in dieser Studie bei 29 von 32 Patienten mit NME vorlag (111). Darüber hinaus enthält er Items (z. B. die Frage nach Dyspnoe im Wasser), die für motorisch schwer beeinträchtigte NME-Patienten keine Alltagsrelevanz haben. Von den Autoren selbst wird postuliert, dass sich dieser Fragebogen vorwiegend für Patienten mit isolierter Zwerchfellparese eignet: Die Studienpopulation bestand überwiegend aus Patienten mit Zwerchfellparese infolge eines Parsonage-Turner-Syndroms, die ansonsten mobil waren.

Der hier vorgestellte MF-SBAS umfasst hingegen ausschließlich Items, die im Regelfall auch von immobileren Patienten zu beantworten sind, das heißt auch von Patienten mit ALS, Morbus Pompe oder Dystrophinopathien. Die Items des MF-SBAS beziehen sich auf Symptome einer neuromuskulären

Atmungsschwäche am Tag sowie auf Beschwerden, die infolge einer Atmungsstörung in der Nacht resultieren können.

In beiden Versionen des MF-SBAS erzielten NME-Patienten mit SBAS signifikant höhere Punktzahlen im Gesamtscore sowie im nachtbezogenen und tagbezogenen Unterscore als NME-Patienten ohne SBAS, sodass dieser Fragebogen gut zur Differenzierung geeignet erschien.

Zur Überprüfung der Retest-Reliabilität füllten 10 Patienten aus der Kontrollgruppe den jeweiligen Fragebogen nach 4 Wochen erneut aus. Die Kontrollgruppe wurde ausgewählt, da hier am ehesten von stabilen respiratorischen Parametern ausgegangen werden konnte. Gerade in der Gruppe der NME-Patienten könnte sich die Atemfunktion nach 4 Wochen bereits verschlechtert haben oder eine zwischenzeitlich eingeleitete NIV könnte das Ergebnis verfälschen. Bei Patienten aus der Kontrollgruppe ist mit solchen Veränderungen nicht zu rechnen. Die Retest-Reliabilität und die interne Konsistenz des MF-SBAS-12 waren zufriedenstellend. Es zeigte sich jedoch, dass nur 6 der 12 Items signifikant zwischen NME-Patienten mit und ohne SBAS unterscheiden konnten, sodass aus diesen Items ein verkürzter Fragebogen, der MF-SBAS-6, erstellt wurde. In der Validierung wurden alle 3 Fragebögen (der MF-SBAS-12, der MF-SBAS-6 und die deutsche Version des SiNQ-5, der dSiNQ-5) miteinander verglichen.

Sowohl für den MF-SBAS-12 als auch in stärkerem Ausmaß für den MF-SBAS-6 waren der Gesamtscore und beide Unterscores signifikant mit dem AHI und mit der Höhe des nächtlichen Anstieges des  $p_{tc}CO_2$  von der Baseline korreliert. Während sich für den MF-SBAS-6 eine signifikante Korrelation aller 3 Scores mit dem maximalen nächtlichen  $p_{tc}CO_2$  fand, traf dies für den MF-SBAS-12 nur für den tagesbezogenen Unterscore zu. Für beide Versionen des MF-SBAS, jedoch auch hier in stärkerem Ausmaß für den MF-SBAS-6, fand sich für den tagesbezogenen Unterscore eine signifikante inverse Korrelation mit allen spiromanometrischen Parametern (VC im Liegen und Sitzen, MIP, MEP und

PCF). Es lässt sich zusammenfassend feststellen, dass der MF-SBAS-6 dem MF-SBAS-12 nicht nur durch bessere statistische Itemeigenschaften, sondern im Resultat auch aufgrund einer umfassenderen und stärkeren Korrelation der erreichten Scores mit den Ergebnissen der Poly(somno)graphie, Spiromanometrie und Kapnometrie überlegen ist.

Auch bezüglich Sensitivität, Spezifität, Youden-Index, PPW und NPW konnte der MF-SBAS-6 mit einem Cut-off-Wert von  $\geq 6$  bessere Ergebnisse erzielen als der MF-SBAS-12 (Cut-off-Wert  $\geq 10$ ), welcher hingegen noch immer bessere Ergebnisse erzielte als der dSiNQ-5. Letzterer erbrachte mit dem von Steier et al. vorgeschlagenen Cut-off-Wert  $\geq 5$  sogar noch schlechtere Ergebnisse als mit dem in der Kohorte dieser Studie am geeignetsten erscheinenden Cut-off-Wert von  $\geq 4$ .

Für beide Versionen des MF-SBAS wurden die statistischen Gütekriterien auch für den tagesbezogenen Unterscore getrennt berechnet, da dieser bezüglich der Korrelationen mit der Spiromanometrie und Kapnometrie besonders gut abgeschnitten hatte. Es ergab sich hieraus jedoch kein Vorteil hinsichtlich der Gütekriterien für die Detektion einer SBAS bei Patienten mit NME, sodass der MF-SBAS-6 als der am besten geeignetste Fragebogen gelten kann (Sensitivität = 0,75, Spezifität = 0,89, PPW = 0,80, NPW = 0,86, Youden-Index = 0,64). Diese Gütekriterien wurden auch für andere mögliche Definitionen einer SBAS berechnet und ergaben für beide Fragebogenversionen durchgehend zufriedenstellende Ergebnisse (AUC in jeder ermittelten ROC-Kurve  $> 0,70$ ). Das beste Ergebnis erreichte der MF-SBAS-6, wenn man eine SBAS als  $AHI \geq 5/h$  und/oder nächtliche Hypoventilation ( $p_{tc}CO_2 \text{ max.} > 55$  und/oder  $\Delta p_{tc}CO_2 \geq 10$ ) definierte. Hier erreichte der Youden-Index bei einem Cut-off-Wert  $\geq 5$  einen Wert von 0,69 (Sensitivität 0,74, Spezifität 0,95, PPW 0,94, NPW 0,76). Auffällig war, dass der beste ermittelte Cut-off-Wert für die verschiedenen Definitionen einer SBAS nicht konstant war, sodass zum Teil ein Wert  $\geq 5$ , zum Teil ein Wert  $\geq 6$  geeigneter erschien (vgl. Tabelle 26). Dies ist vermutlich dem relativ kleinen Patientenkollektiv in dieser Studie geschuldet, da deshalb der Cut-off-Wert, aber auch die Sensitivität, die Spezifität sowie der

PPW und der NPW bereits durch kleinere Variationen im Kreuzverhalten der Patienten beeinflusst wurden.

In größeren Studien sollten deshalb die Ergebnisse dieser Studie untermauert und der am besten geeignete Cut-off-Wert ermittelt werden.

Ebenso gilt es zu untersuchen, ob zum Screening von SBAS der Fragebogenscore nicht alleine, sondern in Kombination mit der VC betrachtet werden sollte. In der hier vorliegenden Studie ergaben sich durch die Kombination eines MF-SBAS-6-Gesamtscores von  $\geq 6$  und einer VC  $< 80\%$  des individuellen Solls eine hervorragende Spezifität von 1,0 und auch der Youden-Index konnte auf diese Weise auf 0,69 gesteigert werden. Der klinische Nutzen ist jedoch durch eine Sensitivität von nur 0,69 begrenzt. Eine geringere Sensitivität bedeutet einen höheren Anteil Patienten, bei denen es durch ein falsch-negatives Screening-Ergebnis zur verzögerten Therapieeinleitung kommt. Da eine frühe Therapieeinleitung jedoch das oberste Ziel bei Patienten mit NME und SBAS ist, sollte unbedingt eine möglichst hohe Sensitivität angestrebt werden.

Verglichen mit dem im Rahmen der Erstbeschreibung ermittelten Youden-Index des SiNQ-5 von 0,75 (Sensitivität 86,2 %, Spezifität 88,5 %, PPW 69,4 %, NPW 95,5 %), erscheint der MF-SBAS-6 mit einem Youden-Index von maximal 0,69 (je nach Definition einer SBAS) auf den ersten Blick weniger geeignet zur Differenzierung zwischen neuromuskulär erkrankten Patienten mit und ohne SBAS. Dass der dSiNQ-5 im direkten Vergleich jedoch deutlich schlechter abschnitt als beide Versionen des MF-SBAS, gibt einen starken Hinweis darauf, dass der dSiNQ-5 als Screening-Instrument nicht für ein breiteres Spektrum von NME geeignet ist, sondern nur, wie oben beschrieben, für eine isolierte Zwerchfellparese.

Die Tatsache, dass Patienten mit NME und SBAS in dieser Studie nicht signifikant mehr Punkte in der ESS, der FSS, dem PSQI und dem SF-36 erzielten, zeigt, dass diese Patienten nicht signifikant häufiger unter vermehrter Tagesschläfrigkeit, Fatigue, einer verminderten Schlafqualität oder einer

eingeschränkten Lebensqualität litten als NME-Patienten ohne SBAS (vgl. Tabelle 29). Wie in der Einleitung beschrieben, wurde jedoch in diversen Studien belegt, dass es bei einer SBAS zur nächtlichen Hyperkapnie und Hypoxämie und dadurch gehäuft zu Weckreaktionen kommt, welche einen reduzierten Anteil von REM- und Tiefschlafphasen bedingen (119). Diese Hyperfragmentierung der Schlafarchitektur führt dann wiederum zu einem nicht erholsamen Schlaf und in der Konsequenz zu einer gesteigerten Tagesschläfrigkeit, Fatigue und zu einer verminderten Lebensqualität (17, 41, 99, 124). Diese Diskonkordanz lässt sich am ehesten dadurch begründen, dass in dieser Studie gezielt Patienten in den Anfangsstadien einer Atemmuskelschwäche ausgewählt wurden. Zu diesem frühen Zeitpunkt wirkt sich eine Zwerchfellschwäche offenbar noch nicht in dem Maße auf die Schlaf- und Lebensqualität aus, dass dies von den entsprechenden Fragebögen erfasst werden könnte. Wie bereits in der Einleitung beschrieben, sollte eine Therapie in Form einer NIV jedoch ohnehin bestenfalls bereits in diesen frühen Stadien beginnen, sodass sich an der Aussagekraft dieser Studie nichts ändert.

Es fiel auf, dass die Kontrollgruppe signifikant mehr Punkte auf der ESS erreichte als die anderen Patientengruppen. Dies ist offensichtlich darauf zurückzuführen, dass in der Kontrollgruppe (n = 32) 14 Patienten mit der Diagnose „gesteigerte Tagesschläfrigkeit“ und 9 Patienten mit der Diagnose „Narkolepsie“ vertreten waren (Tabelle 5), welche erwartungsgemäß besonders viele Punkte in der ESS erreichten. Darüber hinaus erzielten Patienten mit NME im Vergleich zu den anderen beiden Gruppen signifikant niedrigere Werte in der körperlichen Komponentenskala des SF-36, nicht aber in der psychischen Komponentenskala. Diese Tatsache beruht wahrscheinlich darauf, dass die NME-Patienten meistens unter schwereren Erkrankungen litten als die übrigen Patienten und teilweise rollstuhlpflichtig waren. Das psychische Wohlbefinden war dadurch aber offenbar nicht eingeschränkt.

Auch Patienten mit OSAS erzielten signifikant mehr Punkte als Patienten ohne SBAS, sodass der MF-SBAS-Gesamtscore in dieser Studie nicht zwischen NME-Patienten mit SBAS und OSAS-Patienten unterscheiden konnte.

Die Patienten dieser Studie wurden aus dem klinischen Alltag des Schlaflabors rekrutiert und geben ein realistisches Abbild des alltäglichen Patientenkollektivs wieder. Diese Auswahl führte jedoch zu Unterschieden in den einzelnen Subgruppen, zum Beispiel bezüglich Gruppengröße, Geschlechterverteilung, BMI und Alter. So wiesen beispielsweise, den typischen Risikofaktoren für ein OSAS entsprechend, die OSAS-Patienten einen höheren BMI und ein höheres Alter auf als die anderen Patientengruppen und waren zum Großteil männlichen Geschlechts. Darüber hinaus war die Gruppe der Patienten mit NME und SBAS, die für diese Studie von primärem Interesse war, die kleinste Gruppe (n = 16). Idealerweise sollten in einer Studie die Patienten-Subgruppen bezüglich dieser Faktoren übereinstimmen.

Die Tatsache, dass in der OSAS-Gruppe der AHI und der ODI im Median signifikant höher war als in den anderen Gruppen, spiegelt im Wesentlichen den Umstand wider, dass für die Rekrutierung der OSAS-Patienten ein AHI von > 15/h zugrunde gelegt wurde, während in der NME/SBAS<sup>+</sup>-Kohorte auch Patienten mit isolierter Hypoventilation ohne erhöhten AHI vertreten waren.

Eine mögliche Einschränkung der Aussagekraft des MF-SBAS-6 (aber in gleichem Maße auch für den MF-SBAS-12 und des SiNQ-5) ist, dass andere Erkrankungen wie zum Beispiel eine Herzinsuffizienz oder eine chronisch-obstruktive Lungenerkrankung (COPD) zu einem falsch-positiven Ergebnis führen könnten. Aus diesem Grund ist eine ausführliche Anamnese und bei Vorliegen einer Herz- oder Lungenerkrankung eine besonders sorgfältige Interpretation der Ergebnisse des Fragebogens erforderlich. Überdies sind weitere Studien sinnvoll, um die Anwendbarkeit des MF-SBAS-6 auch bei Kindern zu testen und um einen möglichen Einfluss einer Progression der NME oder einer NIV auf das Ergebnis des Fragebogens zu untersuchen. In einer neueren Studie von Steier et al. wurde gezeigt, dass der SiNQ-5 nach Einleitung einer NIV nicht in der Lage war, zwischen NME-Patienten mit und ohne OSAS zu differenzieren (132). Sollte dies beim MF-SBAS-6 anders sein, könnte der Fragebogen möglicherweise auch zur Verlaufsbeobachtung bei

Patienten mit NME und bereits diagnostizierter und therapierter SBAS eingesetzt werden.

Zusammenfassend stellt sich der MF-SBAS-6 in dieser Studie als gut geeigneter Fragebogen zum Screening SBAS bei Erwachsenen mit NME dar. Bis sich der MF-SBAS-6 in größeren Studien bewähren konnte, sollte er jedoch vorerst nicht zur alleinigen Entscheidungsgrundlage hinsichtlich einer weiterführenden schlafmedizinischen Diagnostik dienen, sondern nur als Ergänzung zur ausführlichen schlafmedizinischen Anamnese und zur Messung der Atemmuskulaturkraft mit spirometrischen Testverfahren eingesetzt werden. Eine weiterführende schlafmedizinische Diagnostik mittels Poly(somno)graphie und vor allem transkutaner Kapnometrie sollte zwingend erfolgen, wenn der Verdacht auf eine SBAS klinisch hinlänglich begründet erscheint und/oder eine rasch verlaufende, ggf. fatale NME vorliegt, bei der wie im Fall der ALS der frühzeitigen Diagnosestellung und Therapieeinleitung einer NIV große prognostische Bedeutung zukommt.

## 6. Literaturverzeichnis

1. **American Academy of Sleep Medicine.** *International classification of sleep disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual.* Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.
2. **Abicht A, Muller JS and Lochmuller H.** Congenital myasthenic syndromes. In: *GeneReviews®*, edited by Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Stephens K and Amemiya A. Seattle: University of Washington, 1993.
3. **Aboussouan LS, Lewis RA and Shy ME.** Disorders of pulmonary function, sleep, and the upper airway in Charcot-Marie-Tooth disease. *Lung* 185: 1-7, 2007.
4. **Annane D, Quera-Salva MA, Lofaso F, Vercken JB, Lesieur O, Fromageot C, Clair B, Gajdos P and Raphael JC.** Mechanisms underlying effects of nocturnal ventilation on daytime blood gases in neuromuscular diseases. *The European respiratory journal* 13: 157-162, 1999.
5. **Armutlu K, Korkmaz NC, Keser I, Sumbuloglu V, Akbiyik DI, Guney Z and Karabudak R.** The validity and reliability of the Fatigue Severity Scale in Turkish multiple sclerosis patients. *International journal of rehabilitation research* 30: 81-85, 2007.
6. **Ausems MG, Verbiest J, Hermans MP, Kroos MA, Beemer FA, Wokke JH, Sandkuijl LA, Reuser AJ and van der Ploeg AT.** Frequency of glycogen storage disease type II in The Netherlands: implications for diagnosis and genetic counselling. *European journal of human genetics*: 713-716, 1999.
7. **Bach J, Alba A, Pilkington LA and Lee M.** Long-term rehabilitation in advanced stage of childhood onset, rapidly progressive muscular dystrophy. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 62: 328-331, 1981.
8. **Badr C, Elkins MR and Ellis ER.** The effect of body position on maximal expiratory pressure and flow. *The Australian journal of physiotherapy* 48: 95-102, 2002.
9. **Bensimon G, Lacomblez L and Meininger V.** A controlled trial of riluzole in amyotrophic lateral sclerosis. ALS/Riluzole Study Group. *The New England journal of medicine* 330: 585-591, 1994.
10. **Berger KI, Rapoport DM, Ayappa I and Goldring RM.** Pathophysiology of hypoventilation during sleep. *Sleep medicine clinics* 9: 289-300, 2014.
11. **Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV.** The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version 2.2. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
12. **Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL and Tangredi MM.** Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 8: 597-619, 2012.

13. **Bhat S, Sander HW, Grewal RP and Chokroverty S.** Sleep disordered breathing and other sleep dysfunction in myotonic dystrophy type 2. *Sleep medicine* 13: 1207-1208, 2012.
14. **Birnkrant DJ, Ashwath ML, Noritz GH, Merrill MC, Shah TA, Crowe CA and Bahler RC.** Cardiac and pulmonary function variability in Duchenne/Becker muscular dystrophy: an initial report. *Journal of child neurology* 25: 1110-1115, 2010.
15. **Boentert M, Drager B, Glatz C and Young P.** Sleep-disordered breathing and effects of noninvasive ventilation in patients with late-onset Pompe Disease. *Journal of clinical sleep medicine: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 2016.
16. **Boentert M, Glatz C, Helmle C, Okegwo A and Young P.** Prevalence of sleep apnoea and capnographic detection of nocturnal hypoventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 89: 418-424, 2018.
17. **Boentert M, Karabul N, Wenninger S, Stubbe-Drager B, Mengel E, Schoser B and Young P.** Sleep-related symptoms and sleep-disordered breathing in adult Pompe disease. *European journal of neurology* 22: 369-376, e327, 2015.
18. **Boentert M, Knop K, Schuhmacher C, Gess B, Okegwo A and Young P.** Sleep disorders in Charcot-Marie-Tooth disease type 1. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 85: 319-325, 2014.
19. **Boentert M, Prigent H, Várdi K, Jones H, Mellies U, Simonds A, Wenninger S, Cortés E and Confalonieri M.** Practical recommendations for diagnosis and management of respiratory muscle weakness in late-onset Pompe Disease. *International journal of molecular sciences* 17: 1735, 2016.
20. **Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, Bullock RE, Shaw PJ and Gibson GJ.** Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *The Lancet Neurology* 5: 140-147, 2006.
21. **Brasil Santos D, Vaugier I, Boussaid G, Orlikowski D, Prigent H and Lofaso F.** Impact of noninvasive ventilation on lung volumes and maximum respiratory pressures in Duchenne Muscular Dystrophy. *Respiratory care* 61: 1530-1535, 2016.
22. **Brosius F.** *SPSS 14: Fundierte Einführung in SPSS und die Statistik; alle statistischen Verfahren mit praxisnahen Beispielen.* Bonn: Mitp-Verlag, 2006.
23. **Bühner M.** *Einführung in die Test- und Fragebogenkonstruktion.* München: Pearson Studium, 2011.
24. **Bullinger M.** German translation and psychometric testing of the SF-36 Health Survey: preliminary results from the IQOLA project. International quality of life Assessment. *Social science & medicine (1982)* 41: 1359-1366, 1995.
25. **Butz M, Wollinsky KH, Wiedemuth-Catrinescu U, Sperfeld A, Winter S, Mehrkens HH, Ludolph AC and Schreiber H.** Longitudinal effects of noninvasive positive-pressure ventilation in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 82: 597-604, 2003.

26. **Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR and Kupfer DJ.** The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research* 28: 193-213, 1989.
27. **Chahal CA and Somers VK.** Risk factors. Sleep apnoea, atrial fibrillation, and heart failure - quo vadis? *Nature reviews Cardiology* 12: 263-264, 2015.
28. **Chakraborty S, Vatta M, Bachinski LL, Krahe R, Dlouhy S and Bai S.** Molecular diagnosis of myotonic dystrophy. *Current protocols in human genetics* 91: 9.29.1-9.29.19, 2016.
29. **Chan CK, Mohsenin V, Loke J, Virgulto J, Sipski ML and Ferranti R.** Diaphragmatic dysfunction in siblings with hereditary motor and sensory neuropathy (Charcot-Marie-Tooth disease). *Chest* 91: 567-570, 1987.
30. **Chokroverty S, Bhat S, Rosen D and Farheen A.** REM behavior disorder in myotonic dystrophy type 2. *Neurology* 78: 2004, 2012.
31. **Cohen CA, Zagelbaum G, Gross D, Roussos C and Macklem PT.** Clinical manifestations of inspiratory muscle fatigue. *The American journal of medicine* 73: 308-316, 1982.
32. **Dauvilliers YA and Laberge L.** Myotonic dystrophy type 1, daytime sleepiness and REM sleep dysregulation. *Sleep medicine reviews* 16: 539-545, 2012.
33. **de Carvalho Alcantara M, Nogueira-Barbosa MH, Fernandes RM, da Silva GA, Lourenco CM, Sander HH and Marques Junior W.** Respiratory dysfunction in Charcot-Marie-Tooth disease type 1A. *Journal of neurology* 262: 1164-1171, 2015.
34. **Deenen JC, Horlings CG, Verschuuren JJ, Verbeek AL and van Engelen BG.** The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the Literature. *Journal of neuromuscular diseases* 2: 73-85, 2015.
35. **Dematteis M, Pepin JL, Jeanmart M, Deschaux C, Labarre-Vila A and Levy P.** Charcot-Marie-Tooth disease and sleep apnoea syndrome: a family study. *Lancet (London, England)* 357: 267-272, 2001.
36. **Engel AG, Shen XM, Selcen D and Sine SM.** Congenital myasthenic syndromes: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *The Lancet Neurology* 14: 420-434, 2015.
37. **Evans JA and Whitelaw WA.** The assessment of maximal respiratory mouth pressures in adults. *Respiratory care* 54: 1348-1359, 2009.
38. **Finsterer J, Jarius C and Eichberger H.** Phenotype variability in 130 adult patients with respiratory chain disorders. *Journal of inherited metabolic disease* 24: 560-576, 2001.
39. **Gauld LM.** Airway clearance in neuromuscular weakness. *Developmental Medicine & Child Neurology* 51: 350-355, 2009.
40. **Gemignani F, Marbini A, Di Giovanni G, Salih S and Terzano MG.** Charcot-Marie-Tooth disease type 2 with restless legs syndrome. *Neurology* 52: 1064-1066, 1999.
41. **Gerlach M and Sanner B.** Guidelines in practice: the new S3 guideline "Sleeping disorders - sleep-related abnormal breathing". *Pneumologie* 71: 508-513, 2017.

42. **Gorman GS, Schaefer AM, Ng Y, Gomez N, Blakely EL, Alston CL, Feeney C, Horvath R, Yu-Wai-Man P, Chinnery PF, Taylor RW, Turnbull DM and McFarland R.** Prevalence of nuclear and mitochondrial DNA mutations related to adult mitochondrial disease. *Annals of Neurology* 77: 753-759, 2015.
43. **Hagemans ML, Winkel LP, Hop WC, Reuser AJ, Van Doorn PA and Van der Ploeg AT.** Disease severity in children and adults with Pompe disease related to age and disease duration. *Neurology* 64: 2139-2141, 2005.
44. **Hardie R, Harding AE, Hirsch N, Gelder C, Macrae AD and Thomas PK.** Diaphragmatic weakness in hereditary motor and sensory neuropathy. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 53: 348-350, 1990.
45. **Harding AE and Thomas PK.** The clinical features of hereditary motor and sensory neuropathy types I and II. *Brain: a journal of neurology* 103: 259-280, 1980.
46. **Hazenbergh A, van Alfen N, Voet NB, Kerstjens HA and Wijkstra PJ.** Facioscapulohumeral muscular dystrophy and respiratory failure; what about the diaphragm? *Respiratory medicine case reports* 14: 37-39, 2015.
47. **Hein H, Schucher B and Magnussen H.** Intermittent assisted ventilation in neuromuscular diseases: course and quality of life. *Pneumologie* 53(2): 89-90, 1999.
48. **Ho R, Nguyen ML and Mather P.** Cardiomyopathy in becker muscular dystrophy: Overview. *World journal of cardiology* 8: 356-361, 2016.
49. **Howard RS, Wiles CM, Hirsch NP and Spencer GT.** Respiratory involvement in primary muscle disorders: assessment and management. *The Quarterly journal of medicine* 86: 175-189, 1993.
50. **Hukins CA and Hillman DR.** Daytime predictors of sleep hypoventilation in Duchenne muscular dystrophy. *American journal of respiratory and critical care medicine* 161: 166-170, 2000.
51. **Iannaccone ST, Mills JK, Harris KM, Herman JH, Schochet P and Luckett P.** Congenital myasthenic syndrome with sleep hypoventilation. *Muscle & nerve* 23: 1129-1132, 2000.
52. **Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL and Quan S.** *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications.* Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
53. **Ishikawa Y, Miura T, Ishikawa Y, Aoyagi T, Ogata H, Hamada S and Minami R.** Duchenne muscular dystrophy: survival by cardio-respiratory interventions. *Neuromuscular disorders: NMD* 21: 47-51, 2011.
54. **Janssen J and Laatz W.** *Statistische Datenanalyse mit SPSS für Windows: Eine anwendungsorientierte Einführung in das Basissystem und das Modul Exakte Tests.* Berlin, Heidelberg: Springer-Verlag, 2007, p. 817.
55. **Johns MW.** A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 14: 540-545, 1991.
56. **Kaminska M, Noel F and Petrof BJ.** Optimal method for assessment of respiratory muscle strength in neuromuscular disorders using sniff nasal inspiratory pressure (SNIP). *PLoS one* 12: e0177723, 2017.

57. **Kang SW and Bach JR.** Maximum insufflation capacity: vital capacity and cough flows in neuromuscular disease. *American journal of physical medicine & rehabilitation* 79: 222-227, 2000.
58. **Kaynak H, Altintas A, Kaynak D, Uyanik O, Saip S, Agaoglu J, Onder G and Siva A.** Fatigue and sleep disturbance in multiple sclerosis. *European journal of neurology* 13: 1333-1339, 2006.
59. **Krupp LB, LaRocca NG, Muir-Nash J and Steinberg AD.** The fatigue severity scale. Application to patients with multiple sclerosis and systemic lupus erythematosus. *Archives of neurology* 46: 1121-1123, 1989.
60. **Kuhlenbaumer G, Young P, Hunermund G, Ringelstein B and Stogbauer F.** Clinical features and molecular genetics of hereditary peripheral neuropathies. *Journal of neurology* 249: 1629-1650, 2002.
61. **Laberge L, Begin P, Dauvilliers Y, Beaudry M, Laforte M, Jean S and Mathieu J.** A polysomnographic study of daytime sleepiness in myotonic dystrophy type 1. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 80: 642-646, 2009.
62. **Laroche CM, Carroll N, Moxham J, Stanley NN, Evans RJ and Green M.** Diaphragm weakness in Charcot-Marie-Tooth disease. *Thorax* 43: 478-479, 1988.
63. **Lechtzin N, Shade D, Clawson L and Wiener CM.** Supramaximal inflation improves lung compliance in subjects with amyotrophic lateral sclerosis. *Chest* 129: 1322-1329, 2006.
64. **Leonard JV and Schapira AH.** Mitochondrial respiratory chain disorders I: mitochondrial DNA defects. *Lancet (London, England)* 355: 299-304, 2000.
65. **Leonard JV and Schapira AH.** Mitochondrial respiratory chain disorders II: neurodegenerative disorders and nuclear gene defects. *Lancet (London, England)* 355: 389-394, 2000.
66. **Leonardis L, Blagus R and Dolenc Groselj L.** Sleep and breathing disorders in myotonic dystrophy type 2. *Acta neurologica Scandinavica* 132: 42-48, 2015.
67. **Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, Chio A, Mitchell D, Swingler RJ, Millul A, Benn E and Beghi E.** Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 81: 385-390, 2010.
68. **Mah JK.** Current and emerging treatment strategies for Duchenne muscular dystrophy. *Neuropsychiatric disease and treatment* 12: 1795-1807, 2016.
69. **Mellies U and Lofaso F.** Pompe disease: a neuromuscular disease with respiratory muscle involvement. *Respiratory medicine* 103: 477-484, 2009.
70. **Mellies U, Ragette R, Schwake C, Baethmann M, Voit T and Teschler H.** Sleep-disordered breathing and respiratory failure in acid maltase deficiency. *Neurology* 57: 1290-1295, 2001.
71. **Mellies U, Stehling F, Dohna-Schwake C, Ragette R, Teschler H and Voit T.** Respiratory failure in Pompe disease: treatment with noninvasive ventilation. *Neurology* 64: 1465-1467, 2005.
72. **Mercuri E and Muntoni F.** Muscular dystrophies. *Lancet (London, England)* 381: 845-860, 2013.

73. **Merk T, Wibmer T, Schumann C and Kruger S.** Glycogen storage disease type II (Pompe disease)--influence of enzyme replacement therapy in adults. *European journal of neurology* 16: 274-277, 2009.
74. **Miller MR, Crapo R, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Enright P, van der Grinten CP, Gustafsson P, Jensen R, Johnson DC, MacIntyre N, McKay R, Navajas D, Pedersen OF, Pellegrino R, Viegi G and Wanger J.** General considerations for lung function testing. *The European respiratory journal* 26: 153-161, 2005.
75. **Miller RG, Mitchell JD and Moore DH.** Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2002, Issue 2. Art. No.: CD001447. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001447>(zuletzt abgerufen am 03.10.2019).
76. **Mosquera RA, Koenig MK, Adejumo RB, Chevallier J, Hashmi SS, Mitchell SE, Pacheco SE and Jon C.** Sleep disordered breathing in children with mitochondrial disease. *Pulmonary medicine*, vol. 2014, article ID 467576, 2014. <https://doi.org/10.1155/2014/467576> (zuletzt abgerufen am 29.09.2019).
77. **Mustfa N, Walsh E, Bryant V, Lyall RA, Addington-Hall J, Goldstein LH, Donaldson N, Polkey MI, Moxham J and Leigh PN.** The effect of noninvasive ventilation on ALS patients and their caregivers. *Neurology* 66: 1211-1217, 2006.
78. **Nave KA, Sereda MW and Ehrenreich H.** Mechanisms of disease: inherited demyelinating neuropathies - from basic to clinical research. *Nature clinical practice Neurology* 3: 453-464, 2007.
79. **Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K and Strohl KP.** Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 131: 485-491, 1999.
80. **Nickol AH, Hart N, Hopkinson NS, Moxham J, Simonds A and Polkey MI.** Mechanisms of improvement of respiratory failure in patients with restrictive thoracic disease treated with non-invasive ventilation. *Thorax* 60: 754-760, 2005.
81. **Nigro V.** Molecular bases of autosomal recessive limb-girdle muscular dystrophies. *Acta myologica* 22: 35-42, 2003.
82. **Nigro V, Aurino S and Piluso G.** Limb girdle muscular dystrophies: update on genetic diagnosis and therapeutic approaches. *Current opinion in neurology* 24: 429-436, 2011.
83. **Nigro V and Savarese M.** Genetic basis of limb-girdle muscular dystrophies: the 2014 update. *Acta myologica* 33: 1-12, 2014.
84. **Norwood FLM, Harling C, Chinnery PF, Eagle M, Bushby K and Straub V.** Prevalence of genetic muscle disease in Northern England: in-depth analysis of a muscle clinic population. *Brain: a journal of neurology* 132: 3175-3186, 2009.
85. **Ogna A, Quera Salva MA, Prigent H, Mroue G, Vaugier I, Annane D, Lofaso F and Orlikowski D.** Nocturnal hypoventilation in neuromuscular disease: prevalence according to different definitions issued from the literature. *Sleep & breathing* 20: 575-581, 2016.

86. **Osanai S, Akiba Y, Nakano H, Matsumoto H, Yahara O and Onodera S.** Charcot-Marie-Tooth disease with diaphragmatic weakness. *Internal medicine (Tokyo, Japan)* 31: 1267-1270, 1992.
87. **Palace J.** DOK7 congenital myasthenic syndrome. *Annals of the New York Academy of Sciences* 1275: 49-53, 2012.
88. **Parish JM and Somers VK.** Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clinic proceedings* 79: 1036-1046, 2004.
89. **Pegoraro E and Hoffman EP.** Limb-girdle muscular dystrophy overview. In: *GeneReviews®*, edited by Pagon RA, Adam MP, Ardinger HH, Wallace SE, Amemiya A, Bean LJH, Bird TD, Ledbetter N, Mefford HC, Smith RJH and Stephens K. Seattle: University of Washington, 1993.
90. **Philips AV, Timchenko LT and Cooper TA.** Disruption of splicing regulated by a CUG-binding protein in myotonic dystrophy. *Science (New York, NY)* 280: 737-741, 1998.
91. **Politano L, Nigro V, Passamano L, Petretta V, Comi LI, Papparella S, Nigro G, Rambaldi PF, Raia P, Pini A, Mora M, Giugliano MA, Esposito MG and Nigro G.** Evaluation of cardiac and respiratory involvement in sarcoglycanopathies. *Neuromuscular disorders: NMD* 11: 178-185, 2001.
92. **Pollitt C, Anderson LV, Pogue R, Davison K, Pyle A and Bushby KM.** The phenotype of calpainopathy: diagnosis based on a multidisciplinary approach. *Neuromuscular disorders: NMD* 11: 287-296, 2001.
93. **Poppe M, Bourke J, Eagle M, Frosk P, Wrogemann K, Greenberg C, Muntoni F, Voit T, Straub V, Hilton-Jones D, Shirodaria C and Bushby K.** Cardiac and respiratory failure in limb-girdle muscular dystrophy 2I. *Annals of Neurology* 56: 738-741, 2004.
94. **Poppe M, Cree L, Bourke J, Eagle M, Anderson LV, Birchall D, Brockington M, Buddles M, Busby M, Muntoni F, Wills A and Bushby K.** The phenotype of limb-girdle muscular dystrophy type 2I. *Neurology* 60: 1246-1251, 2003.
95. **Raben N, Plotz P and Byrne BJ.** Acid alpha-glucosidase deficiency (glycogenosis type II, Pompe disease). *Current molecular medicine* 2: 145-166, 2002.
96. **Ragette R, Mellies U, Schwake C, Voit T and Teschler H.** Patterns and predictors of sleep disordered breathing in primary myopathies. *Thorax* 57: 724-728, 2002.
97. **Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarthy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise MS and Quan SF.** The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3: 169-200, 2007.
98. **Reske D, Pukrop R, Scheinig K, F Haupt W and Petereit HF.** *Messbarkeit von Fatigue bei multipler Sklerose mithilfe standardisierter Methoden im deutschsprachigen Raum.* Stuttgart: Georg Thieme Verlag, 2006, p. 497-502.
99. **Riha RL.** Diagnostic approaches to respiratory sleep disorders. *Journal of thoracic disease* 7: 1373-1384, 2015.

100. **Rochester DF and Esau SA.** Assessment of ventilatory function in patients with neuromuscular disease. *Clinics in chest medicine* 15: 751-763, 1994.
101. **Rossor AM, Tomaselli PJ and Reilly MM.** Recent advances in the genetic neuropathies. *Current opinion in neurology* 29: 537-548, 2016.
102. **Sansone VA and Gagnon C.** 207th ENMC workshop on chronic respiratory insufficiency in myotonic dystrophies: management and implications for research, 27-29 June 2014, Naarden, The Netherlands. *Neuromuscular disorders: NMD* 25: 432-442, 2015.
103. **Sateia MJ.** International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest* 146: 1387-1394, 2014.
104. **Shepard P, Lam EM, St Louis EK and Dominik J.** Sleep disturbances in myotonic dystrophy type 2. *European neurology* 68: 377-380, 2012.
105. **Shoib S, Malik JA and Masoodi S.** Depression as a manifestation of obstructive sleep apnea. *Journal of neurosciences in rural practice* 8: 346-351, 2017.
106. **Sieb JP and Schrank B.** *Neuromuskuläre Erkrankungen.* Stuttgart: W. Kohlhammer, 2009.
107. **Simonds AK.** Home ventilation. *The European respiratory journal* 47: 38s-46s, 2003.
108. **Simonds AK, Muntoni F, Heather S and Fielding S.** Impact of nasal ventilation on survival in hypercapnic Duchenne muscular dystrophy. *Thorax* 53: 949-952, 1998.
109. **Smith MG, Royer J, Mann JR and McDermott S.** Using administrative data to ascertain true cases of muscular dystrophy: rare disease surveillance. *JMIR public health and surveillance* 3: e2, 2017.
110. **Spehrs-Ciaffi V, Fitting JW, Cotting J and Jeannet PY.** Respiratory surveillance of patients with Duchenne and Becker muscular dystrophy. *Journal of pediatric rehabilitation medicine* 2: 115-122, 2009.
111. **Steier J, Jolley CJ, Seymour J, Teschler H, Luo YM, Polkey MI and Moxham J.** Screening for sleep-disordered breathing in neuromuscular disease using a questionnaire for symptoms associated with diaphragm paralysis. *The European respiratory journal* 37: 400-405, 2011.
112. **Storre JH, Magnet FS, Dreher M and Windisch W.** Transcutaneous monitoring as a replacement for arterial PCO<sub>2</sub> monitoring during nocturnal non-invasive ventilation. *Respiratory medicine* 105: 143-150, 2011.
113. **Subramani Y, Singh M, Wong J, Kushida CA, Malhotra A and Chung F.** Understanding phenotypes of obstructive sleep apnea: applications in anesthesia, surgery, and perioperative medicine. *Anesthesia and analgesia* 124: 179-191, 2017.
114. **Tawil R.** Facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurotherapeutics: the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 5: 601-606, 2008.
115. **Toussaint M, Steens M, Wasteels G and Soudon P.** Diurnal ventilation via mouthpiece: survival in end-stage Duchenne patients. *The European respiratory journal* 28: 549-555, 2006.

116. **Tzeng AC and Bach JR.** Prevention of pulmonary morbidity for patients with neuromuscular disease. *Chest* 118: 1390-1396, 2000.
117. **Valko PO, Bassetti CL, Bloch KE, Held U and Baumann CR.** Validation of the Fatigue Severity Scale in a Swiss cohort. *Sleep* 31: 1601-1607, 2008.
118. **Vrijsen B, Buyse B, Belge C, Robberecht W, Van Damme P, Decramer M and Testelmans D.** Noninvasive ventilation improves sleep in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective polysomnographic study. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine* 11: 559-566, 2015.
119. **Walsleben JA, Kapur VK, Newman AB, Shahar E, Bootzin RR, Rosenberg CE, O'Connor G and Nieto FJ.** Sleep and reported daytime sleepiness in normal subjects: the Sleep Heart Health Study. *Sleep* 27: 293-298, 2004.
120. **Ware JE, Kosinski M, Gandek B, Aaronson NK, Apolone G, Bech P, Brazier J, Bullinger M, Kaasa S, Lepelge A, Prieto L and Sullivan M.** The factor structure of the SF-36 Health Survey in 10 countries: results from the IQOLA Project. International Quality of Life Assessment. *Journal of clinical epidemiology* 51: 1159-1165, 1998.
121. **Ware JE and Sherbourne CD.** The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Medical care* 30: 473-483, 1992.
122. **Wijsekera LC and Leigh PN.** Amyotrophic lateral sclerosis. *Orphanet Journal of Rare Diseases* 4: 3, 2009.
123. **Windisch W.** Impact of home mechanical ventilation on health-related quality of life. *The European respiratory journal* 32: 1328-1336, 2008.
124. **Windisch W, Brambring J, Budweiser S, Dellweg D, Geiseler J, Gerhard F, Kohnlein T, Mellies U, Schonhofer B, Schucher B, Siemon K, Waltersbacher S, Winterholler M and Sitter H.** Non-invasive and invasive mechanical ventilation for treatment of chronic respiratory failure. S2-Guidelines published by the German Medical Association of Pneumology and Ventilatory Support. *Pneumologie (Stuttgart, Germany)* 64: 207-240, 2010.
125. **Winterholler M, Claus D, Bockelbrink A, Borasio GD, Pongratz D, Schrank B, Toyka KV and Neundörfer B.** Empfehlungen der bayerischen Muskelzentren in der DGM zur Heimbeatmung bei neuromuskulären Erkrankungen Erwachsener. *Der Nervenarzt* 68: 351-357, 1997.
126. **Wohlgemuth M, van der Kooi EL, van Kesteren RG, van der Maarel SM and Padberg GW.** Ventilatory support in facioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 63: 176-178, 2004.
127. **Yilmaz A and Sechtem U.** Cardiac involvement in muscular dystrophy: advances in diagnosis and therapy. *Heart (British Cardiac Society)* 98: 420-429, 2012.
128. **Youden WJ.** Index for rating diagnostic tests. *Cancer* 3: 32-35, 1950.
129. **Young HK, Lowe A, Fitzgerald DA, Seton C, Waters KA, Kenny E, Hynan LS, Iannaccone ST, North KN and Ryan MM.** Outcome of noninvasive ventilation in children with neuromuscular disease. *Neurology* 68: 198-201, 2007.

130. **Young TB.** Epidemiology of daytime sleepiness: definitions, symptomatology, and prevalence. *The Journal of clinical psychiatry* 65 Suppl 16: 12-16, 2004.
131. **Zarei S, Carr K, Reiley L, Diaz K, Guerra O, Altamirano PF, Pagani W, Lodin D, Orozco G and Chinae A.** A comprehensive review of amyotrophic lateral sclerosis. *Surgical Neurology International* 6: 171, 2015.
132. **Zhang C, Ramsay M, Drakatos P and Steier J.** The clinical usefulness of a self-administered questionnaire for sleep-disordered breathing in patients with neuromuscular disease. *Journal of thoracic disease* 10: 153-159, 2018.

## **7. Danksagung**

Diese Dissertation wurde unter der Leitung von Herrn Prof. Dr. med. Peter Young und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Boentert durchgeführt. Beiden danke ich für die Bereitstellung des Arbeitsplatzes und für die Ermöglichung des Projekts.

Ganz besonders möchte ich mich bei meinem Betreuer Herrn Priv.-Doz. Dr. med. Matthias Boentert für die Überlassung des interessanten Themas und für die hervorragende fachliche Betreuung bedanken. Mit viel Motivation, Zeit und Geduld hat er mich kontinuierlich bei der Durchführung der Arbeit unterstützt.

Ich danke allen Mitarbeitern des Schlaflabors für die geduldigen Erklärungen, der Hilfe bei der Datensammlung und für die Einarbeitung in die Auswertung der Polysomnographie.

Bei allen Patienten, die sich zur Teilnahme an dieser Studie bereit erklärt haben, möchte ich mich für das Vertrauen und die Zeit bedanken. Ohne Sie wäre diese Studie nicht möglich gewesen.

Mein persönlicher Dank gilt meiner ganzen Familie, die stets an mich geglaubt hat und mir mit Rat und Tat zur Seite stand.

## 8. Lebenslauf

## Abkürzungsverzeichnis

$\Delta p_{tc}CO_2$	Höhe des nächtlichen Anstiegs des $p_{tc}CO_2$ von der Baseline im Wachzustand
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe-Hypopnoe-Index
AI	Arousal Index
ALS	Amyotrophe Lateralsklerose
AUC	Area under the curve
BGA	Blutgasanalyse
BMI	Body Mass Index
CCTG	Cytosin-Cytosin-Thymin-Guanin-Tetranukleotid
CMS	Kongenitales myasthenes Syndrom
CMT	Charcot-Marie-Tooth Erkrankung
CO <sub>2</sub>	Kohlenstoffdioxid
COPD	Chronic obstructive pulmonary disease, chronisch obstruktive Lungenerkrankung
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CRI	Chronisch respiratorische Insuffizienz
CTG	Cytosin-Thymin-Guanin-Triplett
DNA	Desoxyribonukleinsäure
dSiNQ-5	Deutsche Übersetzung des SiNQ-5
EEG	Elektroenzephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ERT	Enzym-Ersatz-Therapie
ESS	Epworth-Schläfrigkeitsskala
FSHD	Fazioskapulohumerale Muskeldystrophie
FSS	Fatigue Schweregradskala
HMSN	Hereditäre motorische und sensorische Neuropathie
ICSD	International Classification of Sleep Disorders

IQR	Interquartilsbereich
KKS	Körperliche Komponentenskala des SF-36
LGMD	Limb-Girdle Muscular Dystrophy, Gliedergürteldystrophie
LLN	Lower limit of normal
MEP	Maximal expiratory pressure
MF-SBAS	Münsteraner Fragebogen für SBAS
MIP	Maximal inspiratory pressure
mmHg	Millimeter Quecksilbersäule
MOS	Medical Outcomes Study
mtDNA	Mitochondriale DNA
N3	Schlafstadium non-REM 3/Tiefschlaf
NIV	Nicht-invasive Ventilation
NME	Neuromuskuläre Erkrankung
NME/SBAS <sup>+</sup>	Patienten mit NME und SBAS
NME/SBAS <sup>-</sup>	Patienten mit NME ohne SBAS
NPW	Negativer prädiktiver Wert
ODI	Oxygen Desaturation Index
OSAS	Obstruktives Schlafapnoesyndrom
p <sub>a</sub> CO <sub>2</sub>	Arterieller Kohlendioxidpartialdruck
PCF	Peak cough flow
pCO <sub>2</sub>	Kohlendioxidpartialdruck
PG	Polygrafie
PKS	Psychische Komponentenskala des SF-36
PLMS	Periodic Leg Movements in Sleep
PPW	Positiver prädiktiver Wert
PSG	Polysomnografie
PSQI	Pittsburgh Schlafqualitätsindex
p <sub>tc</sub> CO <sub>2</sub>	Transkutan gemessener pCO <sub>2</sub>
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory-Effort Related Arousals

RLS	Restless Legs Syndrom
RNA	Ribonukleinsäure
ROC	Receiver Operating Characteristics
SBAS	Schlafbezogene Atmungsstörung
SE	Standard Error, Standardfehler
SF-36	Short Form - 36 - Gesundheitsfragebogen
SiNQ-5	Sleep-Disordered Breathing in Neuromuscular Disease Questionnaire
SMA	Spinale Muskelatrophie
SNIP	Sniff nasal inspiratory pressure
S <sub>p</sub> O <sub>2</sub>	Sauerstoffpartialdruck
VC	Vitalkapazität
$\chi^2$	Chi-Quadrat
ZSAS	Zentrales Schlafapnoe-Syndrom

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Unterteilung der SBAS nach ICSD-3 .....	3
Tabelle 2: Schlaf- und tagesbezogene Symptome einer SBAS.....	9
Tabelle 3: Berechnung der LLN für MIP bzw. MEP .....	12
Tabelle 4: MF-SBAS-12 .....	30
Tabelle 5: Spektrum der Einzeldiagnosen.....	36
Tabelle 6: Geschlechts- und Altersverteilung sowie BMI nach Diagnosekategorien.....	37
Tabelle 7 Respiratorische Parameter bei 105 Patienten mit diagnostischer PSG oder PG.....	38
Tabelle 8: Gruppenvergleich bezüglich objektiver Parameter der Schlafqualität.....	39
Tabelle 9: Ergebnisse der spiromanometrischen Messungen in den verschiedenen Diagnosegruppen .....	40
Tabelle 10: Ergebnisse des MF-SBAS-12. Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen .....	42
Tabelle 11: Item-Statistiken für jedes Item des MF-SBAS-12 .....	44
Tabelle 12: 12 Einzelitems im Gruppenvergleich bei NME-Patienten mit und ohne SBAS .....	45
Tabelle 13: MF-SBAS-6 .....	46
Tabelle 14: Ergebnisse des MF-SBAS-6. Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen .....	47
Tabelle 15: Korrelationen der verschiedenen Fragebogen-Scores mit dem AHI .....	48
Tabelle 16: Korrelationen der verschiedenen Fragebogen-Scores mit dem $\Delta p_{tc}CO_2$ .....	49
Tabelle 17: Vergleich von Stärke und Signifikanz der Korrelationen der 3 MF-SBAS-12-Unterscores mit dem AHI zwischen der NME- und der OSAS-Gruppe. ....	50
Tabelle 18: Vergleich von Stärke und Signifikanz der Korrelationen der 3 MF-SBAS-6-Unterscores mit dem AHI zwischen der NME- und der OSAS-Gruppe. ....	50

Tabelle 19: Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des MF-SBAS-12 in der Gruppe der NME-Patienten.	52
Tabelle 20: Kreuztabelle für den MF-SBAS-12 für den Cut-off-Wert $\geq 10$ .	53
Tabelle 21: Logistische Regressionsanalyse zum MF-SBAS-12.....	54
Tabelle 22: Genauigkeit (accuracy) des MF-SBAS-12 (Gesamtscore) mit Blick auf das Vorliegen einer SBAS für unterschiedliche Definitionen einer SBAS .....	55
Tabelle 23: Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des MF-SBAS-6 in der Gruppe der NME-Patienten...	57
Tabelle 24: Kreuztabelle für den MF-SBAS-6 bei einem Cut-off-Wert $\geq 6$ .	57
Tabelle 25: Logistische Regressionsanalyse zum MF-SBAS-6.....	59
Tabelle 26: Genauigkeit (accuracy) des MF-SBAS-6 mit Blick auf das Vorliegen einer SBAS für unterschiedliche Definitionen einer SBAS.....	60
Tabelle 27: Korrelation der Ergebnisse des MF-SBAS-12 mit den Ergebnissen der bereits validierten Fragebögen sowie des dSiNQ-5.....	61
Tabelle 28: Korrelation der Ergebnisse des MF-SBAS-6 mit den Ergebnissen der bereits validierten Fragebögen sowie des dSiNQ-5.....	61
Tabelle 29: Gruppenvergleich bezüglich der Ergebnisse der verwendeten Fragebögen .....	62
Tabelle 30: Ergebnisse des dSiNQ-5. Gruppenvergleich zwischen den verschiedenen Diagnosegruppen .....	63
Tabelle 31: Sensitivität, Spezifität und Youden-Index für verschiedene Cut-off-Werte des dSiNQ-5 in der Gruppe der NME-Patienten. ....	65

### **Abbildungsverzeichnis**

Abbildung 1: SiNQ-5 (112) .....	33
Abbildung 2: ROC-Kurve für den MF-SBAS-12.....	51
Abbildung 3: ROC-Kurve für den MF-SBAS-6.....	56
Abbildung 4: ROC-Kurve für den dSiNQ-5. ....	64

Code: \_\_\_\_\_

## Fragebogen zur Tagesschläfrigkeit (Epworth Sleepiness Scale)

Datum: .....

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 ④
Beim Fernsehen	① ② ③ ④
Wenn Sie passiv (als Zuhörer) in der Öffentlichkeit sitzen (z.B. im Theater oder bei einem Vortrag)	① ② ③ ④
Als Beifahrer im Auto während einer einstündigen Fahrt ohne Pause	① ② ③ ④
Wenn Sie sich am Nachmittag hingelegt haben, um auszuruhen	① ② ③ ④
Wenn Sie sitzen und sich mit jemand unterhalten	① ② ③ ④
Wenn Sie nach dem Mittagessen (ohne Alkohol) ruhig dasitzen	① ② ③ ④
Wenn Sie als Fahrer eines Autos verkehrsbedingt einige Minuten halten müssen	① ② ③ ④
<i>Bitte nicht ausfüllen</i>	
Summe	

# Fragebogen Erschöpfung (Fatigue Severity Score)

---

1. Ich habe weniger Motivation, wenn ich erschöpft bin.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

2. Körperliche Betätigung führt zu mehr Erschöpfung.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

3. Ich bin schnell erschöpft.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

4. Die Erschöpfung beeinflusst meine körperliche Belastbarkeit.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

5. Die Erschöpfung verursacht Probleme für mich.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

6. Meine Erschöpfung behindert körperliche Betätigung.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

7. Die Erschöpfung behindert mich an der Ausführung bestimmter Aufgaben und Pflichten.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

8. Die Erschöpfung gehört zu den drei mich am meisten behindernden Beschwerden.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

9. Die Erschöpfung hat Einfluss auf meine Arbeit, meine Familie bzw. mein soziales Leben.

trifft nicht zu **1 2 3 4 5 6 7** trifft zu

---

Summe:

# Fragebogen Schlafqualität (Pittsburgh Schlafqualitäts-Index)

---

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

---

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

---

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

---

4. Wieviele Stunden haben Sie während der letzten vier Wochen pro Nacht tatsächlich geschlafen?  
(Das muß nicht mit der Anzahl der Stunden übereinstimmen, die Sie im Bett verbracht haben.)  
\_\_\_\_\_ Stunden

---

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

---

5. ... weil Sie nicht innerhalb von 30 Minuten einschlafen konnten?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

6. ... weil Sie mitten in der Nacht oder früh morgens aufgewacht sind?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

7. ... weil Sie aufstehen mußten, um zur Toilette zu gehen?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

8. ... weil Sie Beschwerden beim Atmen hatten?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

9. ... weil Sie husten mußten oder laut geschnarcht haben?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

10. ... weil Ihnen zu kalt war?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

11. ... weil Ihnen zu warm war?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

12. ... weil Sie schlecht geträumt hatten?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

13. ... weil Sie Schmerzen hatten?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

14. Wie oft haben Sie aus anderen Gründen während der letzten vier Wochen schlecht geschlafen?  
a  Während der letzten vier Wochen gar nicht      c  Einmal oder zweimal pro Woche  
b  Weniger als einmal pro Woche                      d  Dreimal oder häufiger pro Woche

---

15. Welche Gründe waren das?  
\_\_\_\_\_

---

16. Wie würden Sie insgesamt die Qualität Ihres Schlafes während der letzten vier Wochen beurteilen?  
a  Sehr gut                      b  Ziemlich gut                      c  Ziemlich schlecht                      d  Sehr schlecht

---

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

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

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

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

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

- a  Keine Probleme      b  Kaum Probleme      c  Etwas Probleme      d  Große Probleme
- 

20. Schlafen Sie allein in Ihrem Zimmer?

- a  Ja  
b  Ja, aber ein Partner/Mitbewohner schläft in einem anderen Zimmer  
c  Nein, der Partner schläft im selben Zimmer, aber nicht im selben Bett  
d  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.*

---

21. Lautes Schnarchen

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

22. Lange Atempausen während des Schlafes

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

23. Zucken oder ruckartige Bewegungen der Beine während des Schlafes

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

24. Nächtliche Phasen von Verwirrung oder Desorientierung während des Schlafes

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

25. Oder andere Formen von Unruhe während des Schlafes

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

## Short Form - 36 - Gesundheitsfragebogen (SF-36)

In diesem Fragebogen geht es um Ihre Beurteilung Ihres Gesundheitszustandes. Der Bogen ermöglicht es, im Zeitverlauf nachzuvollziehen, wie Sie sich fühlen und wie Sie im Alltag zurechtkommen.

Bitte beantworten Sie jede der folgenden Fragen, indem Sie bei den Antwortmöglichkeiten die Zahl ankreuzen, die am besten auf Sie zutrifft.

1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im Allgemeinen beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ausgezeichnet..... 1  
Sehr gut..... 2  
Gut..... 3  
Weniger gut..... 4  
Schlecht..... 5

2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Derzeit viel besser als vor einem Jahr..... 1  
Derzeit etwas besser als vor einem Jahr..... 2  
Etwa so wie vor einem Jahr..... 3  
Derzeit etwas schlechter als vor einem Jahr..... 4  
Derzeit viel schlechter als vor einem Jahr..... 5

3. Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie stark?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

TÄTIGKEITEN	Ja, stark eingeschränkt	Ja, etwas eingeschränkt	Nein, überhaupt nicht eingeschränkt
a. anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengenden Sport treiben	1	2	3
b. mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen	1	2	3
c. Einkaufstaschen heben oder tragen	1	2	3
d. mehrere Treppenabsätze steigen	1	2	3
e. einen Treppenabsatz steigen	1	2	3
f. sich beugen, knien, bücken	1	2	3
g. mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen	1	2	3
h. mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen	1	2	3
i. eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen	1	2	3
j. sich baden oder anziehen	1	2	3

4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nur bestimmte Dinge tun	1	2
d. Ich hatte Schwierigkeiten bei der Ausführung (z.B. ich mußte mich besonders anstrengen)	1	2

5. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund seelischer Probleme irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause (z.E weil Sie sich niedergeschlagen oder ängstlich fühlten) ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

SCHWIERIGKEITEN	JA	NEIN
a. Ich konnte nicht so lange wie üblich tätig sein	1	2
b. Ich habe weniger geschafft als ich wollte	1	2
c. Ich konnte nicht so sorgfältig wie üblich arbeiten	1	2

6. Wie sehr haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre normalen Kontakte zu Familienangehörigen, Freunden, Nachbarn oder zum Bekanntenkreis beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1  
 Etwas..... 2  
 Mäßig..... 3  
 Ziemlich..... 4  
 Sehr..... 5

7. Wie stark waren Ihre Schmerzen in den vergangenen 4 Wochen ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Ich hatte keine Schmerzen..... 1  
 Sehr leicht ..... 2  
 Leicht..... 3  
 Mäßig..... 4  
 Stark..... 5  
 Sehr stark..... 6

8. Inwieweit haben die Schmerzen Sie in den vergangenen 4 Wochen bei der Ausübung Ihrer Alltagstätigkeiten zu Hause und im Beruf behindert ?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Überhaupt nicht..... 1  
 Ein bißchen..... 2  
 Mäßig..... 3  
 Ziemlich..... 4  
 Sehr..... 5

9. In diesen Fragen geht es darum, wie Sie sich fühlen und wie es Ihnen in den vergangenen 4 Wochen gegangen ist. (Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile die Zahl an, die Ihrem Befinden am ehesten entspricht). Wie oft waren Sie in den vergangenen 4 Wochen...

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

BEFINDEN	Immer	Meistens	Ziemlich oft	Manch-Mal	Selten	Nie
a. ...voller Schwung	1	2	3	4	5	6
b. ...sehr nervös	1	2	3	4	5	6
c. ...so niedergeschlagen, daß Sie nichts aufheitem konnte ?	1	2	3	4	5	6
d. ...ruhig und gelassen	1	2	3	4	5	6
e. ...voller Energie?	1	2	3	4	5	6
f. ...entmutigt und traurig	1	2	3	4	5	6
g. ...erschöpft	1	2	3	4	5	6
h. ...glücklich	1	2	3	4	5	6
i. ...müde	1	2	3	4	5	6

9. Wie häufig haben Ihre körperliche Gesundheit oder seelischen Probleme in den vergangenen 4 Wochen Ihre Kontakte zu anderen Menschen (Besuche bei Freunden, Verwandten usw.) beeinträchtigt?

(Bitte kreuzen Sie nur eine Zahl an)

- Immer..... 1  
 Meistens..... 2  
 Manchmal..... 3  
 Selten..... 4  
 Nie..... 5

10. Inwieweit trifft jede der folgenden Aussagen auf Sie zu ?

(Bitte kreuzen Sie in jeder Zeile nur eine Zahl an)

AUSSAGEN	Trifft ganz zu	Trifft weitgehend zu	Weiß nicht	Trifft weitgehend nicht zu	Trifft überhaupt nicht zu
a. Ich scheine etwas leichter als andere krank zu werden	1	2	3	4	5
b. Ich bin genauso gesund wie alle anderen, die ich kenne	1	2	3	4	5
c. Ich erwarte, daß meine Gesundheit nachläßt	1	2	3	4	5
d. Ich erfreue mich ausgezeichneter Gesundheit	1	2	3	4	5

11. Wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben ?

sehr gut       gut       mittelmäßig       schlecht       sehr schlecht

Datum: \_\_\_\_\_

Code: \_\_\_\_\_

**Deutsche Übersetzung des Sleep-Disordered Breathing in  
Neuromuscular Disease Questionnaire (dSiNQ-5)**

Sehr geehrte Patientin, sehr geehrter Patient,

die folgenden Fragen können uns dabei helfen, festzustellen, ob Sie aufgrund einer Muskelschwäche eine gestörte Atmung im Schlaf haben. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die zutreffendste Antwortmöglichkeit an.

Vielen Dank für Ihre Mitarbeit.

**0 = Nein  
1 = Manchmal  
2 = Ja**

1. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich hinlegen? (z.B. in Ihr Bett)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
2. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich nach vorne beugen? (z.B. zum Schuhe binden)	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
3. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie schwimmen oder in einer Badewanne liegen?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2
4. Haben Sie Ihre Schlafposition verändert?	<input type="radio"/> 0		<input type="radio"/> 2
5. Haben Sie eine Veränderung Ihres Schlafverhaltens bemerkt (häufigeres Aufwachen, Aufstehen, schlechtere Schlafqualität)?	<input type="radio"/> 0		<input type="radio"/> 2

*Bitte nicht ausfüllen*

Summe:

Datum: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

### Münsteraner Fragebogen für Schlafbezogene Atmungsstörungen (MF-SBAS-12)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihr normales Alltagsleben in den letzten drei Monaten. Ihre Antworten können dabei helfen, zu beurteilen, ob bei Ihnen möglicherweise eine Schwäche der Atemmuskulatur vorliegt. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die am besten zutreffende Antwortmöglichkeit an.

- 0 = Nie oder selten (weniger als zweimal im Monat)  
1 = Manchmal (zwei- oder dreimal im Monat)  
2 = Oft (ein- bis zweimal pro Woche)  
3 = Sehr oft (mehr als zweimal pro Woche)

1. Wachen Sie nachts ohne erkennbare Ursache auf?	0	1	2	3
2. Wachen Sie nachts mit Luftnot auf?	0	1	2	3
3. Können Sie sich beim Erwachen häufiger an lebhaftere Träume erinnern als früher?	0	1	2	3
4. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner Atempausen im Schlaf beobachtet?	0	1	2	3
5. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner eine flache oder rasche Atmung im Schlaf beobachtet?	0	1	2	3
6. Haben Sie morgens Kopfschmerzen und/oder fühlen sich benommen?	0	1	2	3
7. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie sich flach hinlegen?	0	1	2	3
8. Schlafen Sie tagsüber ungewollt ein?	0	1	2	3
9. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich körperlich belasten?	0	1	2	3
10. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie ruhig auf einem Stuhl sitzen?	0	1	2	3
11. Müssen Sie beim Sprechen häufig zwischendurch Luft holen?	0	1	2	3
12. Hat die Kraft Ihrer Hustenstöße nachgelassen, sodass Sie Verschleimungen schlecht lösen können?	0	1	2	3

*Bitte nicht ausfüllen*

Summe:

Datum: \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_

### Münsteraner Fragebogen für Schlafbezogene Atmungsstörungen (MF-SBAS-6)

Die folgenden Fragen beziehen sich auf Ihr normales Alltagsleben in den letzten drei Monaten. Ihre Antworten können dabei helfen, zu beurteilen, ob bei Ihnen möglicherweise eine Schwäche der Atemmuskulatur vorliegt. Bitte kreuzen Sie zu jeder Frage die am besten zutreffende Antwortmöglichkeit an.

- 0 = Nie oder selten (weniger als zweimal im Monat)  
1 = Manchmal (zwei- oder dreimal im Monat)  
2 = Oft (ein- bis zweimal pro Woche)  
3 = Sehr oft (mehr als zweimal pro Woche)

1. Wachen Sie nachts ohne erkennbare Ursache auf?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
2. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner Atempausen im Schlaf beobachtet?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
3. Hat bei Ihnen schon einmal Ihr Bettpartner eine flache oder rasche Atmung im Schlaf beobachtet?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
4. Bekommen Sie schlecht Luft, wenn Sie sich flach hinlegen?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
5. Verspüren Sie Atemnot, wenn Sie sich körperlich belasten?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3
6. Hat die Kraft Ihrer Hustenstöße nachgelassen, sodass Sie Verschleimungen schlecht lösen können?	<input type="radio"/> 0	<input type="radio"/> 1	<input type="radio"/> 2	<input type="radio"/> 3

*Bitte nicht ausfüllen*

Summe: