

Aus der
Universitätsklinik für Kinder- und Jugendmedizin Tübingen
Kinderheilkunde IV
Neonatologie, neonatologische Intensivmedizin

**Evaluierung der Effektivität einer Therapie mit nasalen
Steroiden bei kindlichen schlafbezogenen
Atmungsstörungen unter Berücksichtigung der
Therapieadhärenz - Retrospektive Aufarbeitung der
eigenen Patientendaten über 10 Jahre und
Telefoninterviews**

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

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

**vorgelegt von
Sailer, Martin Michael
2026**

Dekanin: Professorin Dr. S. Y. Brucker
1. Berichterstatter: Professorin Dr. M. Quante
2. Berichterstatter: Professor Dr. S. Becker

Tag der Disputation: 18.05.2026

Inhaltsverzeichnis

I.	Abkürzungsverzeichnis	V
II.	Abbildungsverzeichnis	VII
III.	Tabellenverzeichnis	VIII
IV.	Formelverzeichnis	IX
1	Einleitung	1
1.1	Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindesalter	1
1.1.1	Pathophysiologie	1
1.1.2	Risikofaktoren	3
1.2	Folgen schlafbezogener Atmungsstörungen	3
1.3	Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen	4
1.4	Therapieoptionen schlafbezogener Atmungsstörungen	6
1.4.1	Adenotonsillotomie	6
1.4.2	Nächtliche atemunterstützende Therapie	7
1.4.3	Myofunktionelle Therapieansätze	7
1.4.4	Kieferorthopädische Therapieansätze	9
1.4.5	Medikamentöse Therapieansätze	9
1.5	Fragestellung	14
2	Studienaufbau und Methodik	15
2.1	Studienpopulation	15
2.2	Untersuchte Items	16
2.3	Schlaflaboruntersuchung	17
2.4	Telefonfragebogen	18
2.5	Statistische Analyse	21
3	Ergebnisse	23
3.1	Studienflussdiagramm	23
3.2	Beschreibung der Studienpopulation	25
3.3	Wirksamkeit intranasaler Kortikosteroide bei der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms	28

3.4	Vergleich von „Patienten mit Therapieansprechen“ und „Patienten ohne Therapieansprechen“ nach der OSA-Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden.....	29
3.5	Veränderungen in der Polysomnographie bei der Patientengruppe „Non-Adhärenz“.....	30
3.6	Gründe für „Non-Adhärenz“ einer OSA-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden.....	31
3.7	Elternerfahrungsbericht der „Keine Nachverfolgung“ Gruppe nach Gabe intranasaler Kortikosteroide.....	33
3.8	Gründe für eine Teilbehandlung mit intranasalen Kortikosteroiden in der „Keine Nachverfolgung“ Gruppe (Telefonprotokoll).....	33
3.9	Risikofaktoren für eine „Therapie- Non-Adhärenz“	34
4	Diskussion	36
4.1	Therapie-Adhärenz bei Kindern mit schlafbezogenen Atemstörungen unter medikamentöser Therapie	36
4.2	Die Wirksamkeit intranasaler Kortikosteroide innerhalb des Patientenkollektives.	38
4.3	Die Angst vor Kortikosteroiden „ <i>Corticosteroid Phobia</i> “	43
5	Zusammenfassung	46
6	Anmerkung zu veröffentlichten Teilaspekten.....	48
7	Danksagung.....	49
8	Literaturverzeichnis.....	50
9	Erklärung zum Eigenanteil.....	56
10	Anhang.....	57

I. Abkürzungsverzeichnis

AASM = American Academy of Sleep Medicine

AHI = Apnea-Hypopnea-Index

AR = allergischen Rhinitis

AT = Adenotomie

BMI = Body Mass Index

BMI_{SDS} = Body Mass Index-Standard Deviation Scores

Bzw. = Beziehungsweise

Ca. = Circa

CAHI = Central Apnea-Hypopnea-Index

CHAT = Childhood Adenotonsillectomy-Trial

CPAP = Continuous positive airway pressure

CRP = C-reaktives Protein

CRSwNP = Chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen

EEG = Elektroenzephalogramm

EKG = Elektrokardiogramm

EMG = Elektromyographie

EOG = Elektrookulografie

H⁺ = Protonen

HHA = Hypothalamo-Hypophysäre-Achse

HNO = Hals-Nasen-Ohren

IFN- γ = Interferon-Gamma

IL = Interleukin

KI = Konfidenz Intervall

mmHg = Millimeter-Quecksilbersäule

NaS = Intranasalen Steroiden

NF- κ B = Nuclear Factor kappa B
OAHl = Obstructive Apnea-Hypopnea-Index
OP = Operation
OR = Odds Ratio
OSA = Obstruktive Schlafapnoe
PG = Polygrafie
PSG = Polysomnografie
Ref. = Referenz
SBAS = Schlafbezogene Atmungsstörungen
SD = Standardabweichung
TE = Tonsillektomie
Tgl. = täglich
TNF- α = Tumornekrosefaktor-alpha
TT = Tonsillotomie
z.B. = Zum Beispiel
ZSA = zentrale Schlafapnoe

II. Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: - Wirkmechanismus von Kortison	12
Abbildung 2 - Flussdiagramm des Telefonfragebogens	20
Abbildung 3 - Flussdiagramm der Studienpopulation	24
Abbildung 4 - Gründe für eine " Non-Adhärenz "	32

III. Tabellenverzeichnis

Tabelle 1 - Erfasste und errechnete Items	16
Tabelle 2 - Untersuchte Items der Polygraphie bzw. Polysomnografie	18
Tabelle 3 - Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation	26
Tabelle 4 - Veränderungen in der PG/PSG und klinischen Befunde bei Patienten mit abgeschlossener Therapie mittels intranasaler Kortikosteroide (N=70) *	29
Tabelle 5 - Vergleich von „Respondern“ und „Nicht-Respondern“ nach der Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (N=46) *	30
Tabelle 6 - Veränderungen in der PG/PSG bei Patienten ohne abgeschlossene Therapie mittels intranasalen Kortikosteroiden „Non-Adhärenz“ (N=53) *	31
Tabelle 7 - Erfahrungsbericht der Patienteneitern, welche bei ihrem Kind eine Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden durchgeführt hatten, jedoch nicht zur zweiten Schlaflaboruntersuchung erschienen waren (N=27)	33
Tabelle 8 - Erfahrungsbericht der Patienteneitern, welche eine Teilbehandlung mit intranasalen Kortikosteroiden verabreicht hatten und deren Kinder keine zweite PG/PSG erhalten hatten (N=13)	34
Tabelle 9 - Mögliche Risikofaktoren für eine „Therapie-Non-Adhärenz“	35

IV. Formelverzeichnis

Formel 1 - Berechnen des OAHl	6
-------------------------------------	---

1 Einleitung

In den letzten Jahrzehnten entwickelte sich das Krankheitsverstehen und die Wahrnehmung schlafbezogener Atmungsstörungen (SBAS) im Kindesalter rasant [1, 2]. Für Minderjährige (0-18 Jahre) scheint die Prävalenz über die Jahre hinweg relativ konstant zu sein und liegt bei 1 bis zu 5 % mit einer besonderen Häufung zwischen dem zweiten und dem achten Lebensjahr [3-9]. Abgegrenzt hierzu tritt Schnarchen bei 15,8-34,5,1 % der Kinder gelegentlich und bei 4,9-12,1 % regelmäßig auf [7, 10-13].

1.1 Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindesalter

Gemäß der „International Classification of Sleep Disorders“ (ICSD-3) werden SBAS in folgende Gruppen unterteilt [14].

1. obstruktive Schlafapnoe (OSA)
2. zentrale Schlafapnoe (ZSA)
3. schlafbezogene Hypoxämie
4. schlafbezogene Hypoventilation

Anzumerken ist außerdem, dass es zu einer Überlappung der verschiedenen Gruppen kommen kann.

1.1.1 Pathophysiologie

Obstruktive Schlafapnoe:

Die OSA beschreibt gemäß dem Wortlaut „Obstruktion“ eine Verengung der oberen Atemwege. Hierbei steigt der Atemwegswiderstand und damit verbunden die Atemarbeit. Das wiederum führt zu einer Verringerung des Atemflusses und somit zu obstruktiven Hypopnoen. Wenn der Atemwegswiderstand weiter zunimmt, bzw. die Atemwege kollabieren, erlischt der Atemfluss und es kommt zur obstruktiven

Apnoe [5, 15, 16]. Die Verengung kann einerseits durch anatomische Faktoren (z.B. vergrößerte Tonsillen), andererseits durch einen Abfall des Muskeltonus (z.B. von dem weichen Gaumen sowie der Zungenmuskulatur) bedingt bzw. begünstigt sein [15, 16].

Zentrale Schlafapnoe:

Die Zentrale Schlafapnoe (ZSA) lässt sich mit drei Merkmalen klassifizieren: Das erste Merkmal ist eine Fehlregulation der Atmung. Durch eine initiale Verringerung der Ventilation steigt der Partialdruck von Kohlenstoffdioxid im Blut an. Kohlenstoffdioxid kann die Bluthirnschranke passieren und dann nach einer Reaktion mit Wasser in Form von Protonen (H^+) die zentralen Chemorezeptoren und somit die Atmung stimulieren [17-19]. Aufgrund des begünstigenden Diffusionskoeffizienten von Kohlenstoffdioxid wird dieses durch die nun gesteigerte Ventilation in einem Übermaß abgegeben und es kommt zu einer Hypokapnie. Infolge des nun fehlenden Kohlenstoffdioxids fehlt der Stimulus der zentralen Chemorezeptoren, was zur Hypopnoe, bis hin zu Apnoe führen kann. So kommt es nach einiger Zeit wieder zu einem Anstieg des Kohlenstoffdioxids und der Zirkel beginnt von vorn. Man spricht von einem sogenannten „loop-gain“ [20, 21].

Als zweites Merkmal ist die Verringerung des Muskeltonus der dilatorischen pharyngealen Muskulatur zu nennen. Dies geschieht in Folge des verringerten Atemantriebs durch die zentralen Chemorezeptoren. Durch diese Verengung der Atemwege und der damit einhergehenden Atemwegswiderstandserhöhung kommt es zu einem verringertem Atemfluss. Kompensatorisch wird hier die Ventilation erneut gesteigert, so dass dies erneut in einer zentralen Apnoe und einem „loop-gain“ resultiert [20, 21].

Das dritte Merkmal ist die Schlaf-Wach-Instabilität. Diese wird durch verschiedene Faktoren verursacht wie beispielsweise eine OSA oder periodische Beinbewegungen. Dadurch wird deutlich, dass es einen Zusammenhang zwischen der OSA und der ZSA besteht [20].

1.1.2 Risikofaktoren

Risikofaktoren für eine OSA stellen Einflüsse dar, welche direkt oder indirekt den Atemwegswiderstand erhöhen. Ein klassisches Beispiel im Kindesalter ist vergrößertes lymphatisches Gewebe in Form einer Gaumenmandel- oder Rachenmandelhyperplasie [5, 22-25]. Hierbei handelt es sich um Gewebe, welches zum lymphatischen System, also zum Immunsystem gehört und stark abhängig von Inflammation ist. Durch ihre Lage in den Atemwegen, stellen sie eine mögliche Passagestörung der Atemluft dar. Weitere Risikofaktoren sind z.B. ein erniedrigter Muskeltonus wie beispielsweise im Rahmen neuromuskulärer Erkrankungen [26, 27]. Des Weiteren spielen auch anatomische Gegebenheiten eine große Rolle wie z.B. eine Nasenseptumdeviation, eine Makroglossie, vergrößerte untere Nasenmuscheln oder eine kraniofaziale Dysmorphie in Form einer maxillären oder mandibulären Retrognathie [8, 27, 28]. Ein Risikofaktor, welcher bereits im Kindesalter, aber insbesondere beim Erwachsenen eine große Rolle spielt, ist eine Adipositas [5, 10, 12, 29]. Durch eine gesteigerte Lipidablagerung im Weichteilgewebe des Atemtraktes führt dies einerseits zu einer Verengung, sowie meist auch zu einem erleichterten Kollaps der oberen Atemwege. Außerdem gelten folgende Punkte zudem als Risikofaktoren: eine seit mehr als 3 Monate bestehende Rhonchopathie [30], männliches Geschlecht [13, 31-33], Frühgeburtlichkeit [33], rauchende Eltern [7, 34, 35], niedriger sozioökonomischer Status [32, 36, 37], allergische Rhinitis, Ethnizität (Schwarze) [29, 33], kraniofaziale Fehlbildungen [24, 25] und genetische Syndrome wie z.B. das Down-Syndrom, das Prader-Willi-Syndrom oder das Beckwith-Wiedemann-Syndrom.

1.2 Folgen schlafbezogener Atmungsstörungen

Die Folgen von SBAS sind vielfältig. So werden vermehrt Verhaltensauffälligkeiten, schlechte Schulleistungen, Konzentrationsprobleme, eine Tageschläfrigkeit, Kopfschmerzen und Gedeihstörungen beobachtet [2, 38-40]. Gerade die kognitiven Folgen können bei Kindern sehr ausgeprägt sein. Zudem kann die psychische

Gesundheit betroffen sein, sodass die Kinder an Stimmungsschwankungen, Angst, Reizbarkeit, Aggressionen bis hin zu einer Depression leiden können [41, 42]. Des Weiteren haben Kinder mit einer SBAS ein erhöhtes Risiko an Herz-Kreislaufkrankungen, wie Blutdruckdysregulationen, pulmonaler Hypertonie bis hin zu einer Herzinsuffizienz zu erkranken [43]. Eine Erhöhung verschiedenster laborchemische Parameter, welche mit Inflammation, Endothelaktivierung und Gefäßverletzung assoziiert sind, wurden bei Kindern mit SBAS gefunden [8]. Eine erhöhte sympathische Aktivität wurde ebenfalls im Zusammenhang mit SBAS beschrieben [43].

1.3 Diagnostik schlafbezogener Atmungsstörungen

Wenn ein Kind oder seine Eltern äußern, dass es schnarcht, oder andere Symptome aufweist, welche für eine SBAS sprechen könnten, gilt es weitere diagnostische Schritte einzuleiten [15]. Neben einer ausführlichen (Fremd-)Anamnese, sowie der körperlichen Untersuchung und die Einschätzung der Adenoide bzw. Tonsillen durch einen Hals-Nasen-Ohren-(HNO-)Arzt, gehört hier die Polysomnografie (PSG) zum Goldstandard [15]. Bei dieser wird im Rahmen eines stationären Aufenthalts von 1-2 Nächten der Schlaf bzw. folgende Parameter im Schlaf untersucht: Messung des Atemflusses, Oxymetrie, bestimmen der Herzfrequenz (EKG), Registrieren der Körperlage, Messen der Atembewegung des Thorax sowie des Abdomens, Elektrookulographie (EOG), Elektroenzephalogramm (EEG), Elektromyographie (EMG), sowie eine Videodokumentation des Schlafenden mit Bild und Ton.

Sowohl mit der PSG als auch mit der Polygrafie (PG) können Apnoen und Hypopnoen erkannt werden. Die eben genannten Parameter sind wie folgt definiert [44]:

Apnoe: Abfall des oronasalen Luftstroms um mehr als 90 %, ausgehend von der detektierten Grundlinie vor der Apnoe.

Obstruktive Apnoe: Eine Apnoe, welche über mindestens zwei Atemzüge anhält und bei welcher die Atembewegung erhalten ist.

Zentrale Apnoe: Eine Apnoe ohne vorhandene Atembewegung, welche mindestens 20 Sekunden oder zwei Atemzüge andauert. Diese ist im zweiten Fall assoziiert mit einem Arousal oder einem Abfall der Sauerstoffsättigung um ≥ 3 %, sowie bei Kindern unterhalb eines Jahres entweder mit einem Abfall der Herzfrequenz unter 50 Schläge pro Minute für mindestens 5 Sekunden oder unter 60 Schläge pro Minute für 15 Sekunden.

Gemischte Apnoe: Eine Apnoe, welche über mindestens zwei Atemzüge anhält, mit Atembewegungen, die teils vorhanden und teils nicht vorhanden sind.

Hypopnoe: Ist ein Ereignis, welches über mindestens zwei Atemzüge anhält und bei welchem der nasale Luftfluss um mindestens ≥ 30 % absinkt, assoziiert mit einem Arousal oder einem Abfall der Sauerstoffsättigung um ≥ 3 %.

Hypoventilation: Ist ein Ereignis, welches mit einem Anstieg des arteriellen Partialdrucks von Kohlenstoffdioxid von >50 Millimeter-Quecksilbersäule (mmHg) in mehr als 25 % der gesamten Schlafdauer charakterisiert ist.

Aus den eben genannten Ereignissen lassen sich dann folgende wichtige diagnostische Parameter berechnen: „Obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index“ (OAHl), der „Zentrale Apnoe-Hypopnoe-Index“ (CAHI) und der „Apnoe-Hypopnoe-Index“ (AHI).

Der OAHl spielt bei Kindern eine wichtige Rolle bei der Diagnosestellung einer OSA. Ein Wert ≥ 1 zusammen mit mindestens einem der vier klinischen Symptome (Schnarchen, erschwertes/obstruiertes Atmen, Hyperaktivität oder Tagesmüdigkeit) wird als auffällig gewertet. Der OAHl wird wie folgt berechnet: Man addiert die obstruktiven Apnoen, obstruktiven Hypopnoen, sowie die gemischten Apnoen und dividiert das Ergebnis durch die Schlafdauer in Minuten. Diesen Quotienten multipliziert man mit 60, um somit den OAHl zu errechnen.

Formel 1 - Berechnen des OAHI

$$\frac{\text{OAHI}}{\text{Stunde}} = \frac{\text{obstruktive Apnoe} + \text{obstruktive Hypopnoe} + \text{gemischte Apnoe}}{\text{Schlafdauer [Minuten]}} * 60$$

1.4 Therapieoptionen schlafbezogener Atmungsstörungen

Die Therapie der SBAS basiert auf verschiedenen Ansätzen. Diese reichen von konservativen Maßnahmen, über apparative bis hin zu den operativen Möglichkeiten. Welche Therapieoption gewählt wird, ist abhängig von der Ursache und der Ausprägung der SBAS. Hier spielen anatomische Gegebenheiten, Therapie-Adhärenz, Komorbiditäten sowie der Wunsch der Patienten-Familie eine entscheidende Rolle.

1.4.1 Adenotonsillotomie

Ein bereits lang bekannter Therapieansatz ist eine Verkleinerung oder Entfernung der Adenoide oder Gaumentonsillen. Dieser Eingriff findet in Vollnarkose statt und wird in der Regel durch einen HNO-Arzt durchgeführt. Wie bereits unter 1.1.1 erklärt, spielt die Obstruktion und die mechanische Verlegung der Atemwege eine zentrale Rolle in der Pathophysiologie der SBAS. Bei Patienten mit einer ausgeprägten Hyperplasie des lymphatischen Gewebes kann eine solche Intervention den OAHI senken bzw. normalisieren [45].

Ein klarer Vorteil dieses Therapieansatzes bietet die einmalige, zügige und ggf. kausale Therapie der kindlichen SBAS. Eine aktuelle Metaanalyse aus 9 Studien fasste zusammen, dass mittels Adenotomie/Tonsillotomie/Tonsillektomie (AT/TT/TE) der AHI deutlich gesenkt werden kann [46]. Als Nachteile sind die allgemeinen Risiken einer Narkose, mögliche Schluck- und Sprachstörungen, sowie das Nachblutungsrisiko zu nennen. Letztes kann bei zu spätem Bemerkten zum Tod durch Verbluten oder Aspiration führen. Das Nachblutungsrisiko und der postoperative Schmerz sind bei Kindern wie Erwachsenen bei einer totalen

Entfernung der Gaumentonsillen größer als bei einer Verkleinerung [47, 48]. Das Risiko eines Rezidivs der klinischen Symptome der SBAS betrug in einer Metaanalyse mit 32 Studien für Kinder, welche einer TT unterzogen wurden, lediglich 4,51% und für Kinder welche eine TE erhalten hatten 2,55% [48].

1.4.2 Nächtliche atemunterstützende Therapie

Bei der nächtlichen atemunterstützenden Therapie gibt es zwei Möglichkeiten. Zum einen gibt es die „continuous positive airway pressure“ (CPAP) -Therapie. Zum anderen besteht als Alternative hierfür eine sogenannte High-Flow-Therapie.

Bei beiden Verfahren werden die Atemwege mittels eines positiv gehaltenen Drucks aufrechtgehalten und verhindern den Kollaps dieser. Klarer Vorteil ist die in vielen Studien bewiesene Wirksamkeit bei SBAS und der Reduktion des AHI [49]. Eine mangelnde Therapietreue bei der CPAP-Therapie mindert den hervorragenden Therapieerfolg maßgeblich [50]. Die unzufriedenstellende Therapietreue kommt einerseits durch den mangelnden Tragekomfort der Maske in der Nacht zustande, andererseits durch das eingeschränkte Verständnis bei Kindern und Jugendlichen bezüglich des Grundes für die Notwendigkeit der Therapie. Hinzu kommt ein Austrocknen der Schleimhäute (oft trotz Luftbefeuchtung durch die Maschine) und ggf. eine Scham oder ein sozialer Druck durch Freunde (z. B. bei externen Übernachtungen), die die Therapietreue weiter erschweren kann. Anzumerken ist außerdem, dass diese Therapie die SBAS nicht heilt und dann hilft, wenn sie genutzt wird, jedoch negative Folgen wie eine endotheliale Dysfunktion [51] oder Bluthochdruck lindern kann [52].

1.4.3 Myofunktionelle Therapieansätze

Myofunktionelles Training ist eine Form von Logopädie, bei welcher der Patient durch orofaziale Übungen die Muskulatur stärkt und so einen Kollaps der Atemwege vorbeugen kann [53-55]. Wichtige Muskelgruppen hierbei sind die Muskulatur des

Schlunds, die suprahyoidale Muskulatur und die Koordination bzw. Kräftigung der Zunge [53, 54]. Angeleitet werden die Patienten von geschulten Logopäden*innen. Ein klarer Vorteil ist, dass lediglich „Übungen“ benötigt werden und neben einer geschulten Person keine anderen Voraussetzungen notwendig sind. Der Nachteil liegt am stark variablen Therapieerfolg, welcher je nach Therapietreue und Intensität des Trainings stark variieren kann [53]. Eine Studie zeigte eine signifikante Verbesserung des AHI bei Kindern im Alter von $6,01 \pm 1,55$ Jahren nach Anwendung von myofunktionellem Training im Anschluss an eine Adenotonsillektomie von $4,87 \pm 3,0$ pro Stunde zu $1,84 \pm 3,2$ pro Stunde ($p=0,004$; bei $N = 14$) [56]. Eine weitere Studie untersuchte die Anwendung von myofunktionellem Training im Anschluss an eine Adenotonsillektomie und Gaumenerweiterung (N -Gesamt = 24; Alter = $5,5 \pm 1,2$ Jahre). Nach initialer Operation lag der AHI bei den Kindern bei $0,4 \pm 0,3$ pro Stunde. Kinder welche im Anschluss an die Operation das Training absolvierten ($N = 11$), waren ca. 4 Jahre nach Therapie immer noch bei einem AHI von $0,5 \pm 0,4$ pro Stunde. Alle anderen Kinder litten nach 2-4 Jahren erneut an einer OSA (AHI $5,3 \pm 1,5$ pro Stunde) [57]. Eine Metaanalyse, welche auch die genannten Studien einschloss, kam zu dem Ergebnis, dass die myofunktionelle Therapie den AHI bei Kindern insgesamt um knapp 2/3 (62%) senken kann [58]. Eine weitere Studie zeigte eine Verbesserung in Bezug auf die Tagesmüdigkeit, der erlebten Apnoen durch den Patienten selbst, sowie eine Reduktion des Schnarchens, jedoch keine signifikante Reduktion im AHI [59]. Ein passives myofunktionelles Training in Form einer Stimulationsplatte führte nach einem Jahr Anwendung bei Kindern ebenfalls zu einer Verbesserung des AHI (von 3.75 ± 2.48 zu 2.16 ± 1.80) [60].

1.4.4 Kieferorthopädische Therapieansätze

Bei dem kieferorthopädischen Therapieansatz wird mittels oraler Applikationen, wie zum Beispiel einer maxillaren Expansions-Spange oder der Tübinger Spornplatte gearbeitet.

Bei den maxillaren Expansions-Spangen handelt es sich um einen konservativen Therapieansatz mit dessen Hilfe der Oberkiefer geweitet wird und somit der Widerstand im Bereich der oberen Atemwege, sowie auch die Zungenhaltung verbessert wird [61]. Ein weiterer Ansatz ist die Tübinger Spornplatte (auch Tuebingen Palatal Plate [TPP] genannt), welche in erster Linie ihren Einsatz bei Kindern mit Robin-Sequenz findet und individuell angefertigt werden muss [62]. Kinder mit Robin-Sequenz leiden unter einer Retrognathie, Mikrognathie, Glossoptose und ggf. einer Gaumenspalte. Die Platte ist so aufgebaut, dass sie die Zunge nach ventral verlagert, indem sie einen Sporn besitzt, welcher bis zur Epiglottis reicht. Der nötige Zug nach ventral wird über zwei an der Stirn befestigten Drähten erreicht. Somit werden die oberen Atemwege offengehalten [63].

1.4.5 Medikamentöse Therapieansätze

Der therapeutische Ansatz der medikamentösen OSA-Therapie begründet sich in einer antiinflammatorischen Medikation mit dem Ziel, die Schwellung der Schleimhaut, sowie des lymphatischen Gewebes der Atemwege zu verringern und somit eine bessere Luftpassage zu schaffen [64, 65]. Dies kann einerseits durch Medikamente geschehen, welche an sich anti-inflammatorisch wirken, oder über die Blockade von pro-inflammatorischen Mediatoren bzw. Rezeptoren. Es besteht hier die Möglichkeit der oralen Applikation mittels Tablette oder die topische Verabreichung von Medikamenten mittels Nasensprays [66].

1.4.5.1 Antiinflammatorische Medikamente (topische, nasale Kortikosteroide und Leukotrienrezeptorantagonisten)

Topische, nasale Kortikosteroide:

Bei den topischen, nasalen Kortikosteroiden handelt es sich z. B. um die Wirkstoffe Budenosid oder Fluticason. Diese werden mittels Nasensprays 1-2-mal täglich (tgl.) je Nasenloch verabreicht [67].

Leukotrienrezeptorantagonist:

Bei den Leukotrienrezeptorantagonisten handelt es sich um eine orale Form der Medikation. Das Medikament (z. B. Montelukast) wird 1-mal tgl. eingenommen. Je nach Alter unterscheidet sich die Dosis. Im Alter von 2-5 Jahren sind es 4 mg, mit 6-14 Jahren sind es 5 mg und ab 15 Jahren sind es 10 mg [67].

1.4.5.2 Wirkmechanismus

Bei Kortison handelt es sich um ein Hormon, welches natürlicherweise auch im menschlichen Körper, genauer gesagt in der Nebennierenrinde synthetisiert wird. Dieses Hormon kann sowohl über den sogenannten Glukokortikoid-Rezeptor, als auch über den Mineralokortikoid-Rezeptor wirken. Je nach pharmakologischem Präparat, überwiegt die Wirkung auf den einen, oder den anderen Rezeptor, was sich wiederum in der unterschiedlichen Wirkweise des Medikaments widerspiegelt. Die Wirkung am Mineralokortikoid-Rezeptor beeinflusst die Regulation des Elektrolyt- und Wasserhaushalts [68]. Über die Wirkung am Glukokortikoid-Rezeptor wird die Regulation der Inflammation, die Regulation des Metabolismus von Kohlenhydraten, Lipiden und Proteinen, sowie auch des Knochenstoffwechsels reguliert.

Des Weiteren lässt sich die glukokortikoide Wirkweise in zwei Phasen bzw. Arten einteilen. Eine schnell einsetzende (direkte), welche nicht auf translationaler Ebene stattfindet, sowie eine Wirkweise auf translationaler (indirekter) Ebene, welche erst nach einigen Stunden nach dem Kontakt der Zelle mit dem Hormon eintritt. Die

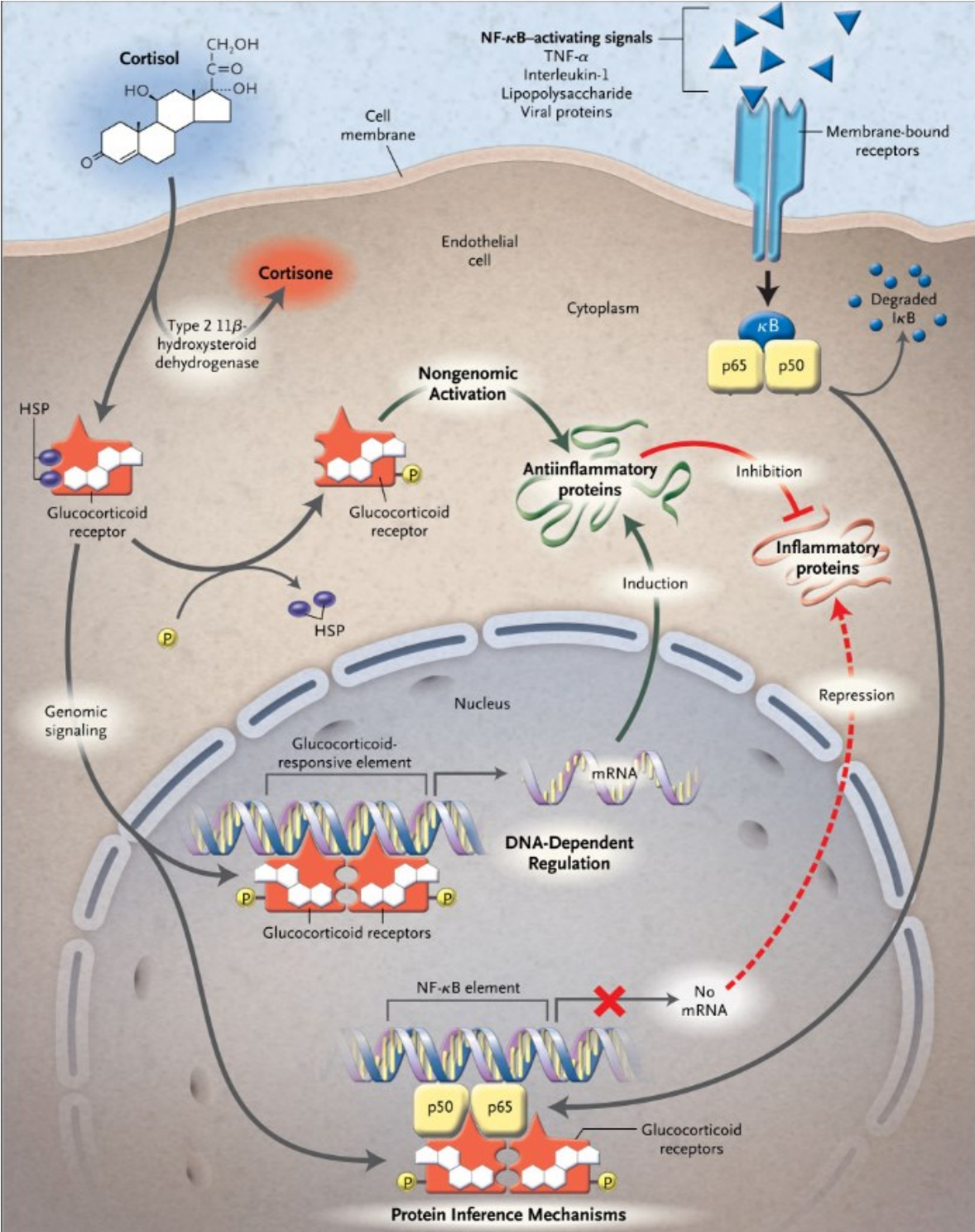
direkte Wirkung bezieht sich unter anderem auf eine Hemmung der Plättchen-Aggregation, der Zell-Adhäsion und einigen intrazellulären Phosphotyrosinkinasen [69, 70]. Ebenso wird eine Erhöhung des Annexin 1 bewirkt, welches wichtig für eine schnelle Regeneration der Zellmembran ist [69, 70]. Sie ist wahrscheinlich auf eine Interaktion des Hormons mit der Zellmembran(-Rezeptoren) zurückzuführen [71-73]. Die indirekte Wirkweise lässt sich in zwei Mechanismen unterteilen: Beim ersten Mechanismus bindet das Hormon zunächst an den zytosolischen Glukokortikoid-Rezeptor, hierdurch dissoziieren Heat-Shock Proteine von diesem ab und der Glukokortikoid-Rezeptor-Kortison-Komplex bildet mit einem seines Gleichen ein Homodimer. Dieses wiederum wandert in den Zellkern, um dort als Transkriptionsfaktor (z.B. aktivieren der RNA-Polymerase II) zu wirken [74, 75].

Beim zweiten Mechanismus, der indirekten Wirkweise, bindet der Glukokortikoid-Rezeptor-Kortison-Komplex andere Transkriptionsfaktoren wie z.B. NF- κ B. Sind diese gebunden, können sie nicht mehr in den Zellkern eindringen und ihre pro-inflammatorische Wirkung, durch Transkription von proinflammatorischen Zytokinen, entfalten [76, 77].

Bei Leukotrienen handelt es sich um ein pro-inflammatorischen Zytokin. Leukotriene begünstigen eine Typ-2-Reaktion der Inflammation der Atemwege im Sinne eine Rekrutierung von Eosinophilen. Des Weiteren verursachen Leukotriene eine Bronchokonstriktion der glatten Muskulatur in den Atemwegen, sowie auch eine vermehrte Schleimbildung dieser. Sie bewirken eine erhöhte Gefäßpermeabilität, sowie eine Entspannung der glatten Gefäßmuskulatur (Vasodilatation) [78-81]. Besonders letzteres bedingt ein Anschwellen der Schleimhaut in der Nase und den oberen Atemwegen [82]. Studien zeigten eine erhöhte Expression von Leukotrien-Rezeptoren in dem lymphatischen Gewebe der oberen Atemwege bei Kindern mit SBAS [83] Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten binden an Cysteinyl-Leukotrien-1-Rezeptoren und verhindern die oben genannten Wirkungen. Besonders durch die verringerte Eosinophilen-Anzahl, sowie der Abfall an IL-5 und IL-13, wird der (Typ 2) Inflammation entgegengewirkt [84].

Abbildung 1: - Wirkmechanismus von Kortison

Quelle: Rhen T, Cidlowski JA, *N Engl J Med.* 2005



1.4.5.3 Klinischer Stellenwert in der Therapie schlafbezogener Atmungsstörungen

Bei Patienten, bei welchen ein leichte bis moderate OSA vorliegt, können statt eines operativen Eingriffs im Sinne einer AT/TT/TE die unter 1.4.5.1 aufgezählten Medikamente zum Einsatz kommen [85]. In einer Metaanalyse wurden insgesamt 668 Kinder im Alter von 2 bis 5 Jahren eingeschlossen. Dabei erhielten 166 Kinder lediglich Montelukast und erfuhren eine 55 %-ige Besserung des AHI von 6,2 pro Stunde auf 2,8 pro Stunde. Die weiteren 502 Kinder erhielten Montelukast und intranasale Steroide (NaS), hier erfuhren 70 % eine Besserung des AHI von 4,7 pro Stunde auf 1,4 pro Stunde [86]. Der Gebrauch von NaS für sechs Wochen (einmal täglich) führte in einer anderen Studie auch zu einer Verbesserung der Lebensqualität neben der Besserung der PSG-Befundes [87, 88], in Kombination mit Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten konnte in der oben genannten Metaanalyse sogar eine Verbesserung der OSA-Symptomatik um 70 % gezeigt werden [86]. Studien berichteten aber auch, dass nicht alle Patienten von der Therapie mittels Leukotrien-Rezeptor-Antagonisten profitierten. So konnte eine kleine Studie an 26 Kindern mit einem mittleren Alter von $7,5 \pm 2,9$ Jahren zeigen, dass mit einem Cysteinyl-Leukotrien-E4 Spiegel im Urin von $\geq 1,457$ pg/mg Kreatinin mit einer Sensitivität von 100 % und einer Spezifität von 88,2 % das Ansprechen von Leukotrien-Rezeptorantagonisten bei Kindern mit OSA vorausgesagt werden kann [89]. Komorbiditäten wie z.B. ein allergisches Asthma erhöhte den Cysteinyl-Leukotrien-E4 Spiegel im Urin, konnten aber nicht als sicherer Prädiktor für ein gutes Ansprechen auf Leukotrien-Rezeptor Antagonisten identifiziert werden [89]. Besonders anzumerken ist, dass Kinder älter als 7 Jahre, sowie diejenigen mit Übergewicht oder Adipositas weniger von einer anti-inflammatorischen Therapie profitieren [85].

1.5 Fragestellung

An unserer Klinik werden NaS bei Patienten mit einer milden OSA als 6-wöchige Gabe mit anschließender klinischer oder schlafmedizinischer Re-Evaluation der Symptomatik eingesetzt.

Bisherige Studien zur anti-inflammatorischen OSA-Therapie haben in der Regel Kinder mit Komorbiditäten wie z.B. dem Down-Syndrom oder kraniofazialen Anomalien ausgeschlossen, obwohl diese Patienten besonders häufig eine OSA haben. Auch wurde noch nicht systematisch evaluiert, aus welchen Gründen Familien eine empfohlene Therapie mit NaS nicht durchführen oder abbrechen. Bekannt ist z.B. aus Studien zur Anwendung topischer Steroide bei der atopischen Dermatitis, dass Eltern häufig eine Steroidphobie haben, die zu einer mangelhaften Therapieadhärenz führt [90].

Im Rahmen einer retrospektiven Aufarbeitung der eigenen Patientendaten sollte zum einen der Nutzen einer Therapie mit NaS bei Kindern mit SBAS unter Berücksichtigung vorhandener Komorbiditäten, des Geschlechts, des Alters und des BMI_{SDS} (Body Mass Index-Standard Deviation Scores) evaluiert werden. Außerdem sollten Risikofaktoren für eine mangelhafte Therapieadhärenz der oben genannten Therapie erarbeitet werden. Ergänzend hierzu führten wir Telefoninterviews durch, um herauszufinden, weshalb Eltern die Therapieempfehlung nicht angenommen haben oder mit ihren Kindern nicht zur Folge-Schlaflaboruntersuchung erschienen sind. Im Rahmen des Telefoninterviews sollten dann die Fragen geklärt werden:

1. Wurden die intranasalen Steroide wie empfohlen verabreicht?
2. Wenn ja, ist es anschließend zu einer Besserung der Symptomatik gekommen?
3. Wenn die Therapie nicht erfolgt ist, was waren die Gründe dafür?
4. Wenn nur teilweise eine Therapie erfolgt ist, was waren die Gründe für den Abbruch?

2 Studienaufbau und Methodik

Bei dem Projekt: „Evaluierung der Effektivität einer Therapie mit nasalen Steroiden bei kindlichen schlafbezogenen Atmungsstörungen unter Berücksichtigung der Therapieadhärenz - Retrospektive Aufarbeitung der eigenen Patientendaten der letzten 10 Jahre und Telefoninterviews“, genehmigt unter der Projekt-Nummer [527/2018BO2], durch die Ethik-Kommission der Medizinischen Fakultät der Eberhard-Karls-Universität handelt es sich um eine retrospektive Studie sowie ergänzende Telefoninterviews.

2.1 Studienpopulation

Die Studienpopulation setzte sich aus Patienten zusammen, welche im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2017 im Rahmen einer Schlaflaboruntersuchung (PG oder PSG) eine OSA diagnostiziert bekommen hatten und welche zu diesem Zeitpunkt jünger als 18 Jahre alt waren, sowie einen Therapieversuch mit NaS (Fluticason) von 6 Wochen empfohlen bekommen hatten. Das initiale Screening wurde durch die Patientenverwaltungssoftware Neodat mittels der Suchbegriffe „Flutide“ „Fluticason“ sowie „Nasale Steroide“ durchgeführt. Im Anschluss wurden dann die Arztbriefe, Einträge in Neodat, sowie eingescannte Unterlagen im Zentralarchiv gescreent. Von den initial 260 gescreenten Patienten mussten diejenigen (N=15) ausgeschlossen werden, bei welchen weder aus der Dokumentation noch im Versuch diese telefonisch zu erreichen ersichtlich wurde, ob die Therapie mit NaS verabreicht oder nicht verabreicht worden war. Letztlich wurde eine Gesamt-Studienpopulation von 245 Patienten in die Studie eingeschlossen. Diese Kohorte wurde in mehrere Untergruppen für die Analysen unterteilt. In die Analyse der Patienten, welche die Therapie mit NaS erhalten hatten, flossen nur Patienten ein, welche im Zeitraum zwischen der ersten und der zweiten Schlaflaboruntersuchung keine HNO-Operation (AT/TE/TT) erhalten hatten. Eine weitere Gruppe bildeten Patienten, welche eine Kontroll-Schlaflaboruntersuchung erhalten hatten, aber der Empfehlung der Therapie mit NaS nicht gefolgt waren

(Non-Adhärenz). Patienten, welche initial eine PG/PSG, jedoch keine Kontroll-Untersuchung erhalten hatten, wurden ebenfalls analysiert (Keine Nachverfolgung). Die Patientenfamilien aus der Non-Adhärenz-Gruppe sowie die aus der Keine Nachverfolgung -Gruppe wurden dann mittels Anschreiben über die Möglichkeit der Teilnahme am zweiten Teil der Studie im Rahmen eines Telefoninterviews informiert. Die Telefoninterviews wurden nach schriftlicher Zusendung der Einverständniserklärung oder nach mündlichem Einverständnis mithilfe des Telefonprotokolls durch den Doktoranden bis zu max. 3 Jahre nach der schlafmedizinischen Untersuchung durchgeführt. Abbildung 3 unter Punkt 3.1 stellt die Studienpopulation grafisch dar.

2.2 Untersuchte Items

Im Rahmen der Studie wurden die Befunde der PG/PSG, die klinischen Befunde, sowie weitere Patientenstammdaten aus der Patientenverwaltungssoftware Neodat, SAP sowie des Zentral-Archives erhoben. In der folgenden Tabelle sind die erfassten bzw. errechneten Items aufgelistet. Die Dokumentation erfolgte mithilfe von Microsoft Excel.

Tabelle 1 - Erfasste und errechnete Items

Patientenstammdaten	
	Geburtsdatum
	Alter bei erster PG/PSG
	Zeitpunkt der zweiten PG/PSG
	Zeitraum zwischen erster und zweiter PG/PSG
	Geschlecht
	Gewicht in kg
	Körperlänge in cm

	Komorbiditäten (wie z.B. Trisomie 21, Prader-Willi-Syndrom, Pierre-Robin-Sequenz, etc.)
	Komorbiditäten-Score [91]
	BMI in kg/m ²
	BMI _{SDS}
PG bzw. PSG	
	OAHl in Ereignissen pro Stunde
	Minimale Sauerstoffsättigung in %
	Sauerstoff-Desaturationsindex ≥ 3 %, Ereignisse pro Stunde
	Sauerstoff-Desaturationsindex <90 %, Ereignisse pro Stunde
Therapie & Sonstiges	
	Anwendung nasale Steroide (wie empfohlen/partiell/nicht erfolgt)
	Adenotomie und/oder Tonsillektomie/Tonsillotomie
	CPAP-Versorgung
	Kieferorthopädische Behandlung
	Logopädie/Myofunktionelles Training

(Abkürzungen: PG= Polygrafie; PSG=Polysomnografie; BMI=Body Mass Index; BMI_{SDS}=Body Mass Index-Standard Deviation Scores; OAHl: obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index; CPAP=Continuous Positive Airway Pressure)

2.3 Schlaflaboruntersuchung

Die Auswertung der PGs/PSGs war gemäß der zu dem Zeitpunkt aktuellen American Academy of Sleep Medicine (AASM) Empfehlungen durch das zum medizinische Fachpersonal des Kinderschlaflabors Tübingen erfolgt.

Folgende Parameter wurden während der Schlaflaboruntersuchung erfasst:

Tabelle 2 - Untersuchte Items der Polygraphie bzw. Polysomnografie

Untersuchte Items der PG bzw. PSG	
	Atemfluss
	Transkutane CO ₂ -Messung
	Pulsoxymetrie
	Videoaufzeichnung, Schnarchsensoren
	Messung der Atembewegung des Thorax sowie des Abdomens
	Elektrokardiogramm
PSG	Elektrookulografie (zwei Ableitungen)
	Elektroenzephalogramm (vier Ableitungen)
	Elektromyographie (mit drei Ableitungen)

(Abkürzungen: PG= Polygrafie; PSG=Polysomnografie)

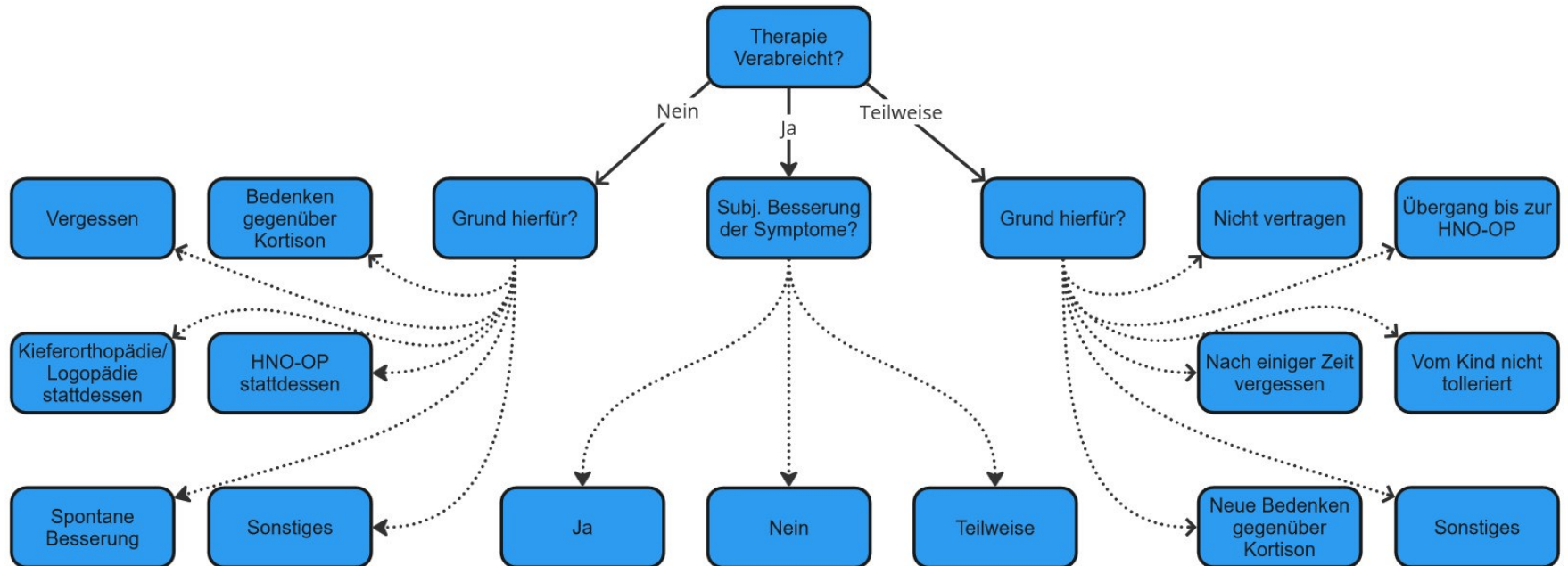
Die verwendeten EEG-Headbox-Systeme von Embla® waren Embla® N7000 und Embla® S4500. Zur Analyse der Schlafuntersuchung wurde die Software von Embla®RemLogic (Version 3.2.2276 und Version 3.4.1.2371) benutzt. Für die Erhebung der sich aus der Schlaflaboruntersuchung ergebenden Parameter wurde auf die Patientenverwaltungssoftware Neodat sowie die händische Dokumentation zurückgegriffen, welche im Zentralarchiv in eingescannter Form vorlag.

2.4 Telefonfragebogen

Ergänzend zu der retrospektiven Analyse führten wir eine telefonische Befragung bei den Eltern der betroffenen Kinder, gemäß des von uns erstellten Telefonprotokolls mit spezifischen Fragen durch. Ziel dieses Telefoninterviews war

es, systematisch zu erheben, welche Gründe bestanden hatten, der Therapieempfehlung der NaS nicht oder nur teilweise zu befolgen. Nach initialer Vorstellung, sowie Information der Patientenelementern über die Studie, Beantwortung etwaiger Fragen und Einholung des Einverständnisses erfolgte das Interview. Zunächst wurde erfragt, ob dem Patienten die NaS-Therapie verabreicht worden war. Es bestand die Möglichkeit zur Antwort mit „Ja, nein oder teilweise“. Falls die initiale Frage mit einem „ja“ beantwortet wurde, fragten wir im Anschluss, ob es zu einer klinischen Besserung der OSA gekommen war. Falls der Patient der Therapieempfehlung nicht gefolgt war, also auf die initiale Frage mit einem „nein“ geantwortet worden war, wurde genauer erörtert, warum nicht. Mögliche Kategorien waren: Vergessen der Verabreichung, Bedenken gegenüber Kortison, HNO-Operation (OP) stattdessen, kieferorthopädische Therapie/Logopädie stattdessen, Spontanbesserung, Sonstiges. Falls beim Patienten die Therapieempfehlung nur teilweise befolgt worden war, wurde genauer erörtert, weshalb nur teilweise. Mögliche Kategorien waren hier: Nicht Vertragen der Therapie (Was ist aufgetreten?), Übergangstherapie bis zur HNO-OP, nach gewisser Zeit vergessen, Verabreichung des Nasensprays wurde vom Kind nicht toleriert, plötzliche Bedenken gegenüber Kortison, Sonstiges. Das vollständige Telefonprotokoll befindet sich im Anhang.

Abbildung 2 - Flussdiagramm des Telefonfragebogens



2.5 Statistische Analyse

Die Studiendaten, welche mithilfe von Microsoft Office Excel (Version 2009) in einer Datenbank erfasst wurden, wurden anschließend mittels der Statistik-Software SPSS (Statistik Programm von IBM, Version 25.0) ausgewertet.

Bei allen Berechnungen (z.B.: t-Test, Wilcoxon-Test) wurde das 95 % Konfidenzintervalls ermittelt. Das Signifikanzniveau lag bei $p < 0,05$. Es wurde stets der 2-seitige Signifikanzwert aufgeführt.

Die Prüfung auf Normalverteilung erfolgte zunächst durch Abschätzen mittels grafischer Darstellung der Datenverteilung in einem Histogramm. Im Anschluss wurde durch Betrachten der Schiefe, ein Merkmal der Symmetrie (zeigt eine Normalverteilung in einem Intervall zwischen -1 bis +1), sowie durch die Kurtosis, ein Wert, der die Wölbung der Kurve angibt (zeigt eine Normalverteilung bei einem Intervall zwischen -0,5 bis +1), als auch durch den Kolmogorov-Smirnov-Test und den Shapiro-Wilk-Test überprüft, ob eine Normalverteilung vorlag. Die zwei zuletzt genannten Tests, untersuchen mithilfe der Nullhypothese, ob die Daten normalverteilt sind. Dies gilt, wenn in der Berechnung die Signifikanz über 0,05 liegt und somit die Nullhypothese angenommen werden kann.

Als erstes erfolgte eine deskriptive Statistik der Studienpopulation. Je nachdem, ob nominal oder ordinale Variablen vorlagen, wurden absolute Häufigkeiten, relative Häufigkeiten, die arithmetischen Mittelwerte sowie die SD von folgenden Items berechnet: Weibliches Geschlecht, mittleres Alter in Jahren, Gewicht in Kilogramm, Körpergröße in Metern im Quadrat, BMI in Kilogramm pro Meter im Quadrat, BMI_{SDS}, OAHl in Ereignissen pro Stunde, minimale Sauerstoffsättigung in %, Sauerstoff-Desaturationsindex ≥ 3 % in Ereignissen pro Stunde, Sauerstoff-Desaturationsindex < 90 % in Ereignissen pro Stunde, myofunktionelles Training (ja/nein), kieferorthopädische Behandlung (ja/nein) und Komorbiditäten (ja/nein). Letztere wurden zusätzlich unterteilt in: Keine Komorbiditäten, neuromuskuläre Störung, Mittelgesichtsfehlbildung und Unterkieferhypoplasie, komplexe Anomalien, Andere.

Anschließend verglichen wir die Schlaflaboruntersuchungen vor und nach der Gabe von NaS in der Patientengruppe, welche das NaS wie empfohlen erhalten hatte. Für die Parameter OAHl in Ereignissen pro Stunde, minimale Sauerstoffsättigung in %, Sauerstoff-Desaturationsindex ≥ 3 % in Ereignissen pro Stunde und Sauerstoff-Desaturationsindex < 90 % in Ereignissen pro Stunde lag keine Normalverteilung vor. Daher führten wir zum Vergleich vor und nach NaS-Therapie einen Wilcoxon-Test durch. Ebenso berechneten wir in absoluter und relativer Häufigkeit, bei wie vielen Patienten sich die PG/PSG nach Behandlung normalisiert hatte (definiert als OAHl < 1 Ereignisse pro Stunde), sowie die verstrichene Zeit in Tagen zwischen den schlafmedizinischen Untersuchungen.

Hierauf folgte der Vergleich der Patienten, welche unter der Therapie mit NaS eine normalisierte PG/PSG gezeigt hatten (definiert mit als OAHl < 1 Ereignisse pro Stunde) und den Patienten, welche nicht auf die Therapie angesprochen hatten (definiert als OAHl > 5 Ereignisse pro Stunde). Dafür wurden folgende Parameter betrachtet: mittleres Alter in Jahren, BMI_{SDS} Geschlecht, Komorbiditäten, myofunktionelles Training und kieferorthopädische Behandlung. Nach Ausschluss einer Normalverteilung, verglichen wir auch hier die beiden Gruppen mit Hilfe eines Wilcoxon-Tests.

Als nächstes folgte der Vorher-Nachher-Vergleich der PGs/PSGs bei Patienten, welche die Therapie mit NaS nicht genommen und eine schlafmedizinische Kontrolluntersuchung erhalten hatten. Da auch hier keine Normalverteilung vorlag, führten wir wiederum einen Wilcoxon-Test durch.

Anschließend erfolgte eine deskriptive Analyse der ermittelten Gründe, warum eine Therapie mit NaS nicht erfolgt war. Folgende Parameter wurden betrachtet: Vergessen der Verabreichung, Bedenken gegenüber Kortison, Nicht Vertragen der Therapie, Kieferorthopädische Therapie/Logopädie stattdessen, Spontanbesserung, HNO-OP stattdessen, Sonstiges.

Zuletzt wurden mögliche Risikofaktoren für eine mangelnde Therapietreue untersucht. Betrachtet wurden hier das Geschlecht, die Altersgruppe (≥ 10 Jahre vs. < 10 Jahre), der BMI_{SDS} (< 1.88 vs. ≥ 1.88) und mögliche Komorbiditäten (Nein vs. Ja). Angewandt wurde der Chi-Quadrat Test.

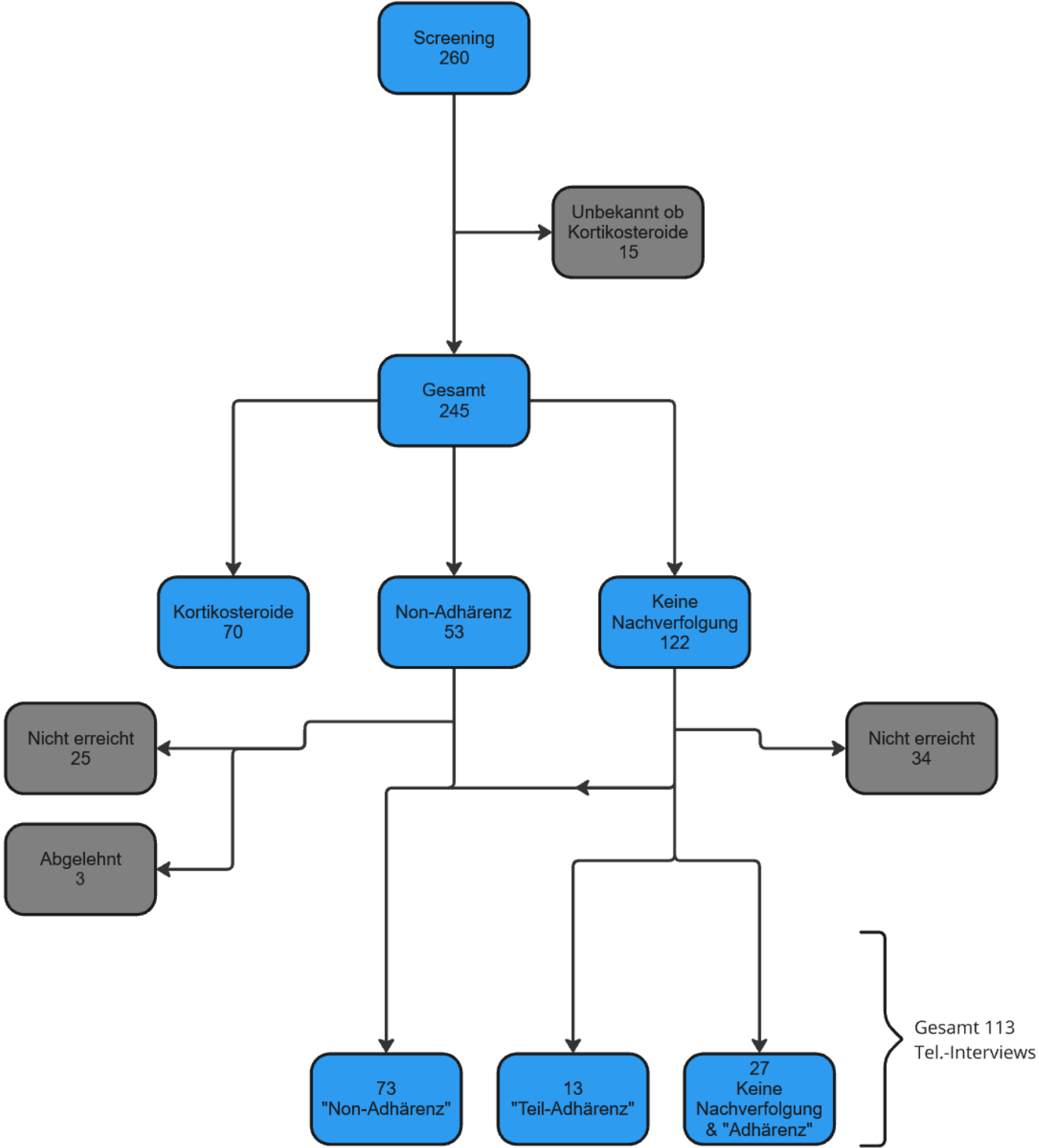
3 Ergebnisse

3.1 Studienflussdiagramm

Die Abbildung 3 zeigt das Studienflussdiagramm zur grafischen Darstellung des Zustandekommens der unter Punkt 2.1 beschriebenen Studienpopulation.

Bei 63 Familien (36 %) war es nicht möglich, das Interview durchzuführen. Drei (2 %) der Eltern lehnten die Teilnahme an der Telefonbefragung ab, 59 (34 %) waren weder telefonisch noch postalisch erreichbar. Letztendlich wurde für 113 (65 %) Telefoninterviews zugestimmt, die erfolgreich durchgeführt wurden. Hiervon berichteten 73 (65 %) Patientenfamilien, dass das Medikament nicht verabreicht wurde. 13 (12 %) gaben eine nur partielle Verabreichung an und 27 (24 %) berichteten, dass sie das Medikament wie empfohlen angewandt hatten.

Abbildung 3 - Flussdiagramm der Studienpopulation



3.2 Beschreibung der Studienpopulation

In Tabelle 3 sind die deskriptiven Charakteristika der Studienpopulation aufgeführt. In die Studienanalyse wurden 245 Patienten eingeschlossen, davon waren 97 (39,6 %) Mädchen und 148 (60,4 %) Jungen. Ihr mittleres Alter lag bei $6,6 \pm 4,4$ Jahren. Der durchschnittliche BMI war bei $17,5 \pm 4,7 \text{ kg/m}^2$ mit einem BMI_{SDS} von $-0,09 \pm 1,62$. Etwa die Hälfte der Patienten (125 [51,8 %]) wies Komorbiditäten auf. Hierunter hatten 5 neuromuskuläre Erkrankungen, 26 Mittelgesichts- und mandibuläre Hypoplasien, 10 mit weiteren Komorbiditäten, welche nicht unter die oben genannten Kategorien fielen, sowie 86 mit komplexen Anomalien. 70 (28,6 %) Patienten erhielten die empfohlen intranasalen Kortikosteroide. 53 (21,6 %) Patienten erhielten diese nicht oder nur teilweise und 122 (49,8 %) Patienten erschienen nicht zur Folge-PG/PSG. Von den 123 Patienten, bei denen eine Folge-PG/PSG durchgeführt worden war, erhielten 15 eine kieferorthopädische Therapie und 60 eine myofunktionelle Therapie.

Tabelle 3 - Deskriptive Charakteristika der Studienpopulation

	Gesamt (N=245)	Kortikosteroide erfolgt (N=70)	Non-oder Teil- Adhärenz (N=53)	Keine Nachverfolgung (N=122)
Weiblich, N (%)	97 (39,6 %)	28 (40,0 %)	22 (21,2 %)	47 (38,5 %)
Mittleres Alter in Jahren	6 [3-10]	6 [3-9]	4 [2-10]	6 [3-10]
Gewicht in kg	22 [13-34]	22 [11,5-30,2]	21,7 [13-33]	23 [14-37]
Körpergröße in cm	116,5 [94-137,9]	115 [85-131,5]	110,5 [90-131,3]	122 [100-160]
BMI in kg/m ²	16,1 [14,6-19]	16,2 [14,8-18,2]	16,1 [14,8-18,7]	16,5 [14,5-19,6]
BMI _{SDS} **	-0,09 ± 1,62	-0,14 ± 1,6	0,01 ± 1,7	-0,10 ± 1,6
OAHl in Ereignissen pro Stunde	2,8 [1,1-5,5]	3,3 [2-5,7]	4,7 [1,8-8,9]	1,8 [0,5-3,6]
Minimale O ₂ Sättigung in %	89 [84-93]	88 [81-93]	84 [78-90]	91 [87,8-93]
Sauerstoff-Desaturationsindex ≥ 3 %, Ereignisse pro Stunde	4,9 [2,3-9,5]	5,5 [3,5-12,3]	8,6 [3,9-14,4]	3 [1,1-6,5]
Sauerstoff-Desaturationsindex <90 %, Ereignisse pro Stunde	0,1 [0-0,9]	0,3 [0-1,7]	0,5 [0-3,3]	0 [0-0,2]
Komorbiditäten, N (%)	127 (51,8 %)	48 (68,6 %)	37 (69,8 %)	42 (34,4 %)
Keine, N (%)	118 (48,2 %)	22 (31,4 %)	16 (30,2 %)	80 (65,6 %)
Neuromuskuläre Erkrankungen, N (%)	5 (3,9 %)	0 (0 %)	4 (10,8 %)	1 (2,4 %)

Mittelgesichts- und Mandibuläre-Hypoplasie, N (%)	26 (20,5 %)	10 (20,8 %)	7 (18,9 %)	9 (21,4 %)
Komplexe Anomalien, N (%)	86 (67,7 %)	31 (64,6 %)	23 (62,2 %)	32 (76,2 %)
Andere, N (%)	10 (7,9 %)	7 (14,6 %)	3 (8,1 %)	0 (0 %)
Kieferorthopädische Therapie, N=15 (%)***	15 (100 %)	7 (46,7 %)	8 (53,3 %)	-
Myofunktionelle Therapie, N=60 (%)***	60 (100 %)	36 (60,0 %)	24 (40,0 %)	-

*Wenn nicht anders beschrieben, sind die Daten mit Median, 25. und 75. Quartil angegeben.

Abkürzungen: OAHl=obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI=body-mass index; BMl_{SDs}=Body Mass Index-Standard Deviation Scores

**Daten angeben mit Mittelwert ± Standardabweichung (SD)

***Eingeschlossen sind hier nur Patienten, mit einer Folge-PG/PSG (PG=Polygraphie, PSG=Polysomnografie), die Prozente beziehen sich auf das N in der Zeile.

3.3 Wirksamkeit intranasaler Kortikosteroide bei der Behandlung des obstruktiven Schlafapnoesyndroms

Die Wirksamkeit der Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden wurde bei insgesamt 70 Patienten statistisch analysiert, welche sowohl das Medikament erhalten hatten, als auch an einer Folge-PG/PSG-Untersuchung teilgenommen hatten. Die Ergebnisse dazu sind in Tabelle 4 dargestellt. Die Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung und der zweiten PSG lag im Median bei 139 [91-188] Tagen. Es zeigte sich ein signifikanter Unterschied zwischen dem mittlerem OAHl vor und nach der Behandlung mit nasalen Kortikosteroiden (3,3 [2-5,7] Ereignisse pro Stunde vs. 1,6 [0,3-5,3] Ereignisse pro Stunde; $p=0.01$). Die minimale O₂ Sättigung, der Sauerstoff-Desaturationsindex ≥ 3 %, und der Sauerstoff-Desaturationsindex <90 % zeigten zwar Verbesserungen, diese waren jedoch statistisch nicht signifikant. Bei 28 (40 %) Patienten konnte nach der Behandlung eine normwertige PSG festgestellt werden (definiert als OAHl < 1 Ereignisse pro Stunde).

Tabelle 4 - Veränderungen in der PG/PSG und klinischen Befunde bei Patienten mit abgeschlossener Therapie mittels intranasaler Kortikosteroide (N=70) *

	Vor der Behandlung	Nach der Behandlung	p-Wert
OAHl in Ereignissen pro Stunde	3,3 [2-5,7]	1,6 [0,3-5,3]	0,01
Minimale O ₂ Sättigung in %	88 [81-93]	88 [82-92]	0,08
Sauerstoff-Desaturationsindex ≥ 3 %, Ereignisse pro Stunde	5,5 [3,5-12,3]	5,8 [2,5-12,3]	0,07
Sauerstoff-Desaturationsindex <90 %, Ereignisse pro Stunde	0.3 [0-1,7]	0,1 [0-1,4]	0,12
Patienten mit normwertiger PG/PSG, N (%)	-	28 (40 %)	-
Zeit zwischen dem Beginn der Behandlung und der zweiten PG/PSG in Tagen	-	139 [91-188]	

*Wenn nicht anders beschrieben, sind die Daten mit Median, 25. und 75. Quartil angegeben
 Abkürzungen: OAHl=obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI_{SDS}=Body Mass Index-Standard Deviation Score; PSG=Polysomnografie; PG=Polygrafie

3.4 Vergleich von „Patienten mit Therapieansprechen“ und „Patienten ohne Therapieansprechen“ nach der OSA-Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden

In dieser Analyse wurden Patienten verglichen, welche nach der Therapie mit nasalen Kortikosteroiden eine normalisierte PG/PSG (Patienten mit Therapieansprechen, definiert als OAHl < 1 Ereignis pro Stunde) aufwiesen oder nicht auf das Medikament angesprochen hatten (Patienten ohne Therapieansprechen, definiert als OAHl > 5 Ereignisse pro Stunde). Im Vergleich in

Bezug auf das Geschlecht, das Alter, mögliche Komorbiditäten und eine kiefer- oder logopädische Therapie ergaben sich keine Unterschiede zwischen den Gruppen. Jedoch zeigte sich, dass Patienten ohne Therapieansprechen tendenziell einen höheren BMI_{SDS} hatten, dieses Ergebnis war knapp nicht signifikant. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 aufgeführt.

Tabelle 5 - Vergleich von „Patienten mit Therapieansprechen ” und „Patienten ohne Therapieansprechen“ nach der Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden (N=46) *

	OAHl < 1/h (N=28)	OAHl > 5/h (N=18)	p-Wert
Weiblich, N (%)	16 (57 %)	7 (39 %)	
Mittleres Alter in Jahren	5,5 [2-9,8]	4,5 [1-9,3]	0,66
BMI _{SDS} **	-0,8 ± 1,8	0,1 ± 1,1	0,06
Komorbiditäten, N (%)	17 (61 %)	13 (72 %)	0,42
Kieferorthopädische Therapie, N (%)	2 (7 %)	2 (11 %)	0,64
Myofunktionelle Therapie, N (%)	14 (50 %)	7 (39 %)	0,46

*Wenn nicht anders beschrieben, sind die Daten mit Median, 25. und 75. Quartil angegeben

**Daten angeben mit Mittelwert ± Standardabweichung (SD)

Abkürzungen: OAHl=obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index; BMI_{SDS}=Body Mass Index-Standard Deviation Score

3.5 Veränderungen in der Polysomnographie bei der Patientengruppe „Non-Adhärenz“

Für diese Analyse erfolgte ein Vergleich der klinischen Befunde zwischen der 1. und 2. Schlaflaboruntersuchung bei Patienten ohne eine abgeschlossene Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden (siehe Tabelle 6). Im Vergleich zur ersten PG/PSG

war der OAHl in Ereignissen pro Stunde etwas niedriger, jedoch statistisch nicht signifikant (4,7 [1,8-8,9] vs. 2,9 [0,8-5,8]; p=0,07). Bezüglich der minimalen O₂-Sättigung, dem Desaturationsindex $\geq 3\%$ und dem Desaturationsindex $<90\%$ ergaben sich keine Unterschiede. Bei 15 (28%) Patienten konnte in der zweiten Schlaflaboruntersuchung eine normwertige PG/PSG festgestellt werden (definiert als OAHl < 1 Ereignis pro Stunde).

Tabelle 6 - Veränderungen in der PG/PSG bei Patienten ohne abgeschlossene Therapie mittels intranasalen Kortikosteroiden „Non-Adhärenz“ (N=53) *

	1. PSG	2. PSG	p-Wert
OAHl in Ereignissen pro Stunde	4,7 [1,8-8,9]	2,9 [0,8-5,8]	0,07
Minimale O ₂ Sättigung in %	84 [78-90]	87 [81-91]	0,08
Sauerstoff-Desaturationsindex $\geq 3\%$, Ereignisse pro Stunde	8,6 [3,9-14,4]	5,4 [3,2-13,3]	0,07
Sauerstoff-Desaturationsindex $<90\%$, Ereignisse pro Stunde	0,5 [0-3,3]	0,4 [0-2,8]	0,49
Patienten mit normwertiger PG/PSG, N (%)	-	15 (28 %)	-
Zeit zwischen der ersten und zweiten PG/PSG in Tagen	-	225 [138-518]	

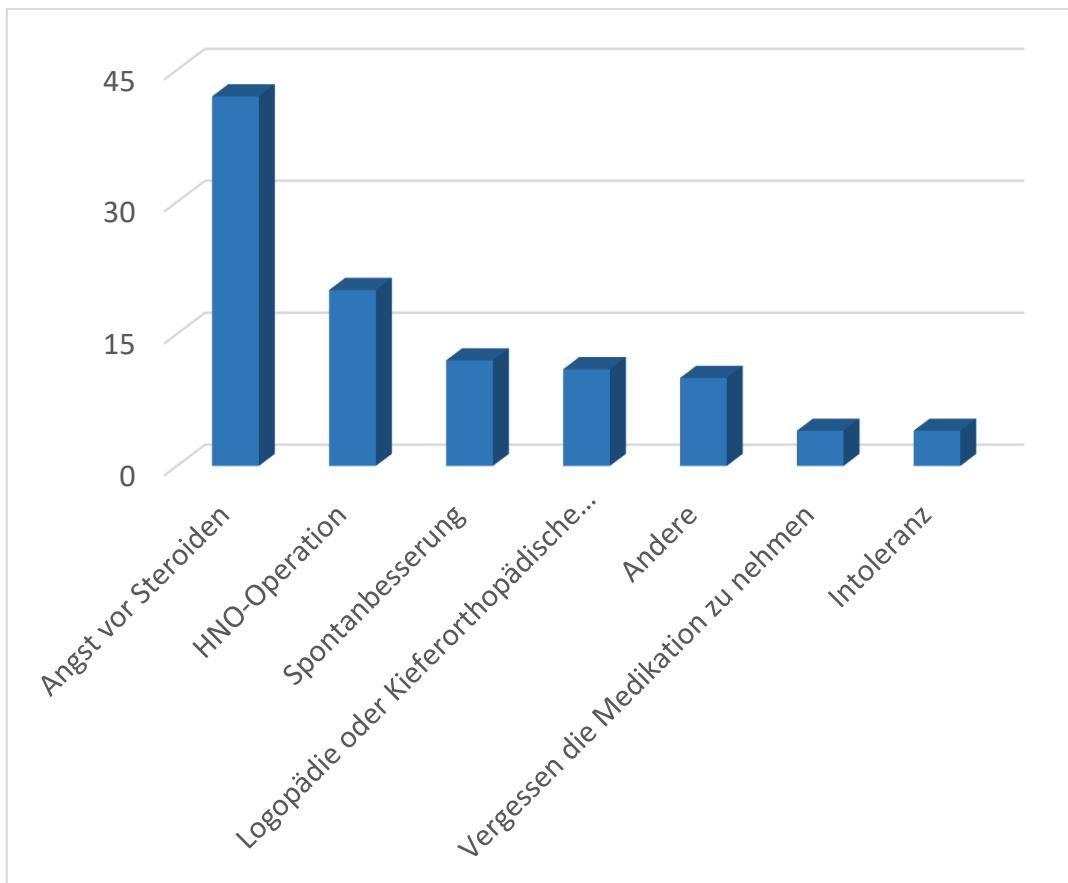
*Wenn nicht anders beschrieben, sind die Daten mit Median, 25. und 75. Quartil angegeben.
Abkürzungen: OAHl=obstruktiver Apnoe-Hypopnoe-Index; PSG=Polysomnografie; PG=Polygrafie

3.6 Gründe für „Non-Adhärenz“ einer OSA-Therapie mit intranasalen Kortikosteroiden

Die Analyse der Interviews ergab verschiedene Ursachen für die „Non-Adhärenz“ bei 73 Patienten (siehe Abbildung 4). Mehrere Antworten waren möglich. Führend

war mit 42 (58 %) die Angst vor Steroiden. In absteigender Reihenfolge waren folgende weitere Gründe genannt worden: HNO-Operation stattdessen (AT/TE/TT) bei 20 (27%), Spontanbesserung bei 12 (16 %), kieferorthopädische oder myofunktionelle Therapie stattdessen bei 11 (15 %), Andere mit 10 (14 %), Intoleranz bei 4 (5 %) und Vergessen die Medikation zu nehmen bei ebenfalls 4 (5 %).

Abbildung 4 - Gründe für eine " Non-Adhärenz "



3.7 Elternerfahrungsbericht der „Keine Nachverfolgung“ Gruppe nach Gabe intranasaler Kortikosteroide

Bei den Telefoninterviews, berichteten 27 Patienteltern, die nasalen Kortikosteroide verabreicht zu haben, jedoch nicht zur zweiten Schlaflaboruntersuchung gekommen zu sein. 21 (77,8 %) berichteten ein gutes Ansprechen und eine deutliche Besserung der obstruktiven Schlafapnoe, 2 (7,4 %) ein partielles Ansprechen und 4 (14,8 %) ein schlechtes Ansprechen (siehe Tabelle 7).

Tabelle 7 - Erfahrungsbericht der Patienteltern, welche bei ihrem Kind eine Behandlung mit intranasalen Kortikosteroiden durchgeführt hatten, jedoch nicht zur zweiten Schlaflaboruntersuchung erschienen waren (N=27)

	N=27, (%)
Bericht über gutes Ansprechen auf intranasale Kortikosteroide	21 (77,8 %)
Bericht über partielles Ansprechen auf intranasale Kortikosteroide	2 (7,4 %)
Bericht über schlechtes Ansprechen auf intranasale Kortikosteroide	4 (14,8 %)

3.8 Gründe für eine Teilbehandlung mit intranasalen Kortikosteroiden in der „Keine Nachverfolgung“ Gruppe (Telefonprotokoll)

Bei den Telefoninterviews berichteten 13 Patienteltern verschiedene Gründe für das vorzeitige Absetzen der Therapie mit nasalen Kortikosteroiden. Mehrere Antworten waren möglich. 6 (46,2%) der Patienten nahmen das nasale Kortikosteroid bis zur HNO-Operation (AT/TE/TT), 2 (15,4%) setzten das

Medikament aufgrund von Nebenwirkungen ab (einmal Nasenbluten des Kindes und einmal Unruhe des Kindes), bei 2 (15,4 %) Kindern wurde die Applikation des Nasensprays vom Kind nicht toleriert, 2 (15,4 %) der Patienten vergaßen es, das Spray nach einiger Zeit zu applizieren, 2 (15,4 %) Patienten bzw. dessen Eltern bekamen im Verlauf plötzlich Bedenken und Angst gegenüber Kortison. (siehe Tabelle 8).

Tabelle 8 - Erfahrungsbericht der Patientenelementern, welche eine Teilbehandlung mit intranasalen Kortikosteroiden verabreicht hatten und deren Kinder keine zweite PG/PSG erhalten hatten (N=13)

	N=13*, (%)
Therapie bis zur HNO-Operation (AT/TE/TT)	6 (46,2 %)
Abbruch bei Auftreten von Nebenwirkungen**	2 (15,4 %)
Intoleranz der Nasensprayapplikation	2 (15,4 %)
Nach einiger Zeit vergessen, das Medikament zu applizieren	2 (15,4 %)
Plötzliche Angst vor Kortison	2 (15,4 %)

*Es war möglich, mehrere Antworten zu geben

**Berichtet wurden Nasenbluten und Unruhe des Kindes

3.9 Risikofaktoren für eine „Therapie- Non-Adhärenz“

In dieser Analyse wurden mögliche Risikofaktoren für eine Non-Adhärenz ermittelt. Folgende Faktoren wurden betrachtet: Das Geschlecht, die Altersgruppen ≥ 10 Jahre und < 10 Jahre, der BMI_{SDS} und Komorbiditäten wie z.B. das Down-Syndrom. Hier ergaben sich keine Prädiktoren für eine mangelnde Therapietreue. Siehe Tabelle 9.

Tabelle 9 - Mögliche Risikofaktoren für eine „Therapie-Non-Adhärenz“

	Odds Ratio	95% KI
Geschlecht		
Männlich	0,94	0,45-1,94
Weiblich	Ref.	
Altersgruppe		
≥10 Jahre	1,21	0,53-2,77
<10 Jahre	Ref.	
BMI_{SDS}		
<1.88	1,22	0,43-3,48
≥1.88	Ref.	
Komorbidität		
Nein	1,06	0,49-2,30
Ja	Ref.	

Abkürzungen: BMI_{SDS}=Body Mass Index-Standard Deviation Score; KI=Konfidenzintervall;
Ref.=Referenz

4 Diskussion

Bei SBAS im Kindesalter handelt es sich zum Teil um komplexe Krankheitsbilder mit verschiedensten ursächlichen Faktoren, welche den Luftstrom der Atemluft verringern oder verhindern. Desto wichtiger ist es, aus verschiedenen Therapieoptionen für diese Kinder die beste Therapie zu finden. In dieser Studie wurde ein Patientenkollektiv von insgesamt 245 Patienten betrachtet, welches im Zeitraum vom 01.01.2013 bis 31.12.2017 im Rahmen einer PG/PSG eine obstruktive Schlafapnoe diagnostiziert bekommen hatte und bei welchen ein Therapieversuch mit NaS (in der Regel Fluticason) für 6 Wochen empfohlen worden war. Bei 70 (28,6 %) Patienten wurde die empfohlene Therapie mit NaS vollständig durchgeführt (Kortikosteroide) und keine AT/TE/TT bis zur Kontroll-PSG realisiert. Bei 53 (21,6 %) Patienten wurde der Therapieversuch nicht befolgt (Non-Adhärenz), aber eine Kontroll-PG/PSG durchgeführt und bei 122 (49,8 %) Patienten erfolgte keine Vorstellung zur Kontroll-PG/PSG (Keine Nachverfolgung). Ebenfalls wurden Komorbiditäten erfasst. Es wurden im Rahmen eines Telefoninterviews Gründe einer mangelnden Therapietreue analysiert. Hier konnten 113 komplette Telefoninterviews durchgeführt werden. Häufigster Grund für eine mangelhafte Therapietreue war die elterliche Angst gegenüber möglichen Nebenwirkungen vom Kortison.

4.1 Therapie-Adhärenz bei Kindern mit schlafbezogenen Atemstörungen unter medikamentöser Therapie

Antiinflammatorische Medikamente wie topische nasale Kortikosteroide (1-2-mal täglich) oder Leukotrienrezeptorantagonisten (1-mal täglich) in Form von Tabletten sind ein möglicher nicht-operativer Therapieansatz in der Therapie der OSA [92, 93]. Ziel dieses Ansatzes liegt in einem Abschwellen der Schleimhäute sowie des

lymphatischen Gewebes in den Atemwegen, um somit eine verbesserte Luftpassage zu schaffen. Klare Vorteile sind die breite Verfügbarkeit, die Vermeidung einer HNO-Operation und niedrige Kosten, zusammen mit geringen Nebenwirkungen. Mögliche bekannte Prädiktoren für ein gutes Ansprechen sind Begleiterkrankungen wie die allergische Rhinitis und das Asthma bronchiale [85]. Empfohlen wurde an unserer Klinik die Therapie mit intranasalem Steroid, um eine lokale Wirkung zu erzielen und potentielle systemische Risiken zu vermeiden. Eine große Herausforderung stellt jedoch die Therapietreue dar. Dies wird in unserer Studie deutlich. 73 (29,8%) Patienten unserer Studienpopulation hielten sich nicht an die Therapieempfehlung mit nasalen Kortikosteroiden. So zeigte sich in 5% der Fälle ein Vergessen der Einnahme oder eine Intoleranz des Kindes gegenüber der Medikation (ein Kind entwickelte leichtes Nasenbluten und eine trockene Nase) als Grund heraus. 16% beschrieben eine Spontanbesserung bei zunächst abwartendem Verhalten. 15% entschlossen sich anstatt des Medikaments, eine kieferorthopädische oder myofunktionelle Therapie durchzuführen und 27% zogen eine HNO-Operation (Adenotomie mit oder ohne Tonsillektomie/Tonsillotomie) vor. 14% gaben einen anderen Grund wie z.B. eine alternative Behandlung durch einen Osteopathen für das Nichtverabreichen des Medikaments an. Besonders beeindruckend war jedoch, dass 58% aufgrund der Angst der Eltern gegenüber Kortison das NaS nicht erhalten hatten. Studien zeigen, dass die mangelnde Therapietreue in Bezug auf die topische Anwendung von Kortikosteroiden z.B. in der Dermatologie bei Patienten mit einer sogenannten „*Corticosteroid Phobia*“ deutlich größer war, als bei einer Kontrollgruppe, welche keine Angst vor Kortikosteroiden aufwies. So beschreibt eine Studie an 436 Kindern mit $3,97 \pm 4,1$ Jahren eine „*Corticosteroid Phobia*“ vermittelte Non-Adhärenz von ebenfalls 57,7 % (90 von 156), welche sich mit unseren Ergebnissen deckt und im Vergleich zur deutlich geringeren Non-Adhärenz (bei Patienten ohne „*Corticosteroid Phobia*“) von 25% (63 von 252) steht [94]. Eine weitere Studie mit Kindern im Alter von $7,5 \pm 4,8$ Jahren, welche an einer atopischen Dermatitis litten, und deren Eltern eine topische Therapie mit Kortison empfohlen bekommen hatten, beschreibt eine partielle Non-

Adhärenz von 49,5% (42 von 85) und eine totale Non-Adhärenz von 14,1% (12 von 85) aufgrund der Angst vor Kortikosteroiden, welche im Kontrast zu einer partiellen Non-Adhärenz von 29,3% (12 von 41) und einer totalen Non-Adhärenz von 9,8% (4 von 41) bei Eltern ohne Angst vor Kortikosteroiden steht [95]. Mehr zu diesem Thema unter Abschnitt 4.3.

In unserer Studie lag die partielle Non-Adhärenz bei 5,3%. Ein Teil der Patienten (46,2%) erhielt die nasalen Kortikosteroide übergangsweise bis zu einer HNO-Operation (AT/TE/TT), wonach sich laut Eltern die Symptome deutlich besserten. Bei lediglich 2 Patienten wurde das Medikament aufgrund von Nebenwirkungen nach Ermessen der Eltern abgesetzt. Dies war zum einen eine einmalige Epistaxis und bei dem zweiten Kind eine subjektiv durch die Mutter beobachtete Unruhe des Kindes, wobei aus klinischer Sicht dies kritisch zu beurteilen ist, da eine einmalige Applikation von NaS bislang noch nicht als Ursache für eine Epistaxis sowie Unruhe als Nebenwirkung im Kindesalter beschrieben worden ist. Theoretisch kann bei trockenen und gereizten Schleimhautverhältnissen in der Nase, sowie ein unvorsichtiges Einführen des Sprühkopfes des Nasensprays durch die Eltern eine Schleimhautverletzung entstanden sein, was die Epistaxis erklären könnte. Weitere 2 (15,4%) Kinder tolerierten laut Eltern die Applikation des Nasensprays nicht, da das Aerosol unangenehm für das Kind gewesen sei. 2 (15,4%) Eltern bzw. Kinder vergaßen die Einnahme des Medikamentes und lediglich 1 (7,7%) Patient bzw. dessen Eltern bekam plötzlich Bedenken und Angst gegenüber Kortison, was zum Absetzen führte. Somit ergibt sich die partielle Non-Adhärenz in der vorliegenden Studie größtenteils Aufgrund der Übergangstherapie bis zur HNO-Operation.

4.2 Die Wirksamkeit intranasaler Kortikosteroide innerhalb des Patientenkollektives.

Bei den 70 Patienten, welche der Therapieempfehlung mittels nasaler Kortikosteroiden treu geblieben war und welche keine Operation in Bezug auf die schlafbezogenen Atmungsstörungen zwischen den Schlaflaboruntersuchungen erhalten hatten, zeigte sich eine signifikante Verbesserung des OAHl (3,3 [2-5,7] Ereignisse pro Stunde vs. 1,6 [0,3-5,3] Ereignisse pro Stunde; $p=0,01$). Die Frage nach der klinischen Relevanz dieser Verbesserung ist jedoch bei einer Verbesserung von ca. 1,7 Ereignissen pro Stunde im Median als kritisch zu betrachten. Anzumerken ist zudem, dass der Anteil der Patienten mit Komorbiditäten bei 68,6% lag. Alle anderen, in der PG/PSG gemessenen Parameter zeigten keine signifikanten Veränderungen, jedoch tendenzielle Verbesserungen. Die hohe Variabilität in der Zeit (139 [91-188]) und der hohe Anteil an Kindern mit Komorbiditäten, welche zum Teil auch eine OSA bedingen, erklärt möglicherweise den eher geringen klinischen Effekt. Lymphatisches Gewebe neigt dazu, sich zum Teil nach einer NaS-Therapie wieder nachzubilden. Vor dem Hintergrund, dass das Patientenkollektiv einen großen Anteil von Patienten mit schwerwiegenden Erkrankungen und Komorbiditäten aufwies, muss in Betracht gezogen werden, dass bei diesen Patienten vermutlich aufgrund weiterer gesundheitlicher Beeinträchtigungen die Priorisierung in der Behandlungsrelevanz nicht immer in der Behandlung der SBAS mündete. Letztendlich konnte bei 28 (40%) der Patienten eine normwertige PSG erreicht werden (definiert mit OAHl < 1 Ereignis pro Stunde). In einer doppelblinden, randomisierten und Placebo kontrollierten Studie, welche NaS in Form von Budesonid einmal täglich für 6 Wochen bei 48 Kindern im Alter von $8,4 \pm 0,3$ Jahren untersuchte, konnte eine durchschnittliche Verbesserung des AHI von 2,4/h erzielt werden (von $3,7 \pm 0,3$ auf $1,3 \pm 0,2$ Ereignissen pro Stunde). Also eine zusätzliche Verbesserung im Vergleich zu unserer Studie von 0,7 Apnoen pro Stunde. Anzumerken ist jedoch, dass lediglich Kinder eingeschlossen wurden, welche unter einer milden OSA litten und schwer kranke Kinder ausgeschlossen waren (mit unter anderem Kinder mit kraniofazialen Dysmorphien, genetischen oder neuromuskulären Syndromen, sowie Asthma) [93].

In einer weiteren randomisierten, doppelblinden und Placebo kontrollierten Studie wurden die Wirkung der NaS-Gabe in Form von Fluticason als Therapieansatz einmal täglich für Kinder im Alter von $8,2 \pm 2,2$ Jahren mit OSA nach 3 bzw. 12 Monaten untersucht (N-Gesamt = 134). Hier ergab die Analyse nach 3 Monaten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf den AHI. Nach 3 Monaten erfolgte eine erneute Randomisierung der Kinder, welche initial Fluticason erhalten hatten in eine Placebo-Gruppe und eine Gruppe, welche Fluticason für weitere 9 Monate erhielten. Erst in der PSG nach 12 Monaten zeigte sich eine signifikante Verbesserung des AHI von durchschnittlich 7,2 Ereignissen pro Stunde auf 3,7 Ereignissen pro Stunde ($p = 0,039$) in der Gruppe, welche Fluticason dauerhaft erhalten hatte. Ausschlusskriterien dieser Studie waren ebenfalls unter anderem kraniofaziale Dysmorphien, genetische und neuromuskuläre Syndrome und Asthma [96]. In dieser Studie war also im Vergleich zu unserer Studie kein Signifikanter Effekt nach 3 Monaten zu sehen, jedoch eine zusätzliche Verbesserung der durchschnittlichen Schlafapnoen pro Stunde um 1,9 bei einer Anwendung von über einem Jahr.

Vergleicht man die Ergebnisse unserer Studie, sowie der beiden eben genannten Studien mit der Wirkung von Leukotrienrezeptorantagonisten auf den AHI, so kommt eine Metaanalyse mit 668 Patienten im Alter zwischen zwei bis fünf Jahren auf einen ähnlichen Wert mit einer durchschnittlichen Verbesserung des AHI um 2,7 Ereignissen pro Stunde [86].

Anzumerken ist außerdem, dass in dieser Metaanalyse auch die Kombination aus intranasalen Kortikosteroiden und Leukotrienrezeptorantagonisten untersucht wurde. Hier lag die durchschnittliche Verbesserung bei 4.2 Ereignissen pro Stunde. Es wurden jedoch lediglich zwei Studien eingebunden. Die Ergebnisse sind jedoch erschwert zu Vergleichen, da die Applikationsdauer und Dosis der Medikamente je Studie in der Metaanalyse variierten [86].

Eine weitere Studie, welche die Wirkung von nasalen Kortikosteroiden, Leukotrienrezeptorantagonisten und deren Kombination in drei getrennten Gruppen

über 12 Wochen untersuchte, konnte eine signifikante Verbesserung des AHI in allen Gruppen feststellen, jedoch nicht zwischen den Gruppen. Signifikant war lediglich der Vergleich der Kombinationstherapien mit den jeweiligen Monotherapien in Bezug auf den in der Studie genannten „Gesamtwirkungsgrad“. In diesen flossen neben dem AHI noch folgende, in einem Fragebogen abgefragte Kategorien ein: „Schnarchen“, „Mundatmung“, „Schwitzen“, „beobachtete Apnoen“ und „unruhiger Schlaf“ [97].

Im genaueren Vergleich unserer Patienten, welche auf die Therapie mit nasalen Kortikosteroiden ansprachen, konnte jedoch kein Unterschied in Bezug auf Geschlecht, Alter, BMI_{SDS}, Komorbiditäten, kieferorthopädischer Therapie oder myofunktionellen Training festgestellt werden. Anzumerken ist jedoch, dass der BMI_{SDS} knapp nicht signifikant war ($p=0,06$). In der Literatur wurde bereits beschrieben, dass adipöse Kinder schlechter auf eine OSA-Therapie ansprechen. So konnte eine Studie an 752 Kindern mit einer milden OSA und welche eine Therapie mit NaS und oralem Montelukast erhalten hatten, eine Normalisierung der Parameter in der schlafmedizinischen Untersuchung von 62% gezeigt werden. Ein signifikant erhöhtes Risiko für das Nicht-Ansprechen auf die Therapie war ein erhöhter BMI_{SDS} ($\text{BMI}_{\text{SDS}} > 1.65$; OR: 6.3; 95% CI, 4.23-11.18; $P < .000001$) [85]. Eine Metaanalyse, welche bei adipösen Kindern mit einem BMI_{SDS} über der 95. Perzentile für das Ansprechen in der schlafmedizinischen Untersuchung auf eine Therapie durch eine Adenotonsillektomie untersucht hatte (Studien mit Kindern mit neurologischen oder kraniofazialen Störungen wurden ausgeschlossen), konnte bei 88% der 110 eingeschlossenen Kinder mit einem mittleren Alter von 8,4 Jahren ein Fortbestehen der OSA beobachten [98].

Bei der Betrachtung der klinischen Parameter der Patienten, deren Eltern der Empfehlung mit NaS nicht treu geblieben waren und die aber zur Folgeschlaflaboruntersuchung erschienen waren, ergaben sich statistisch gesehen keine Veränderungen in Bezug auf den OAHl, die minimale O₂-Sättigung, den Sauerstoff-Desaturationsindex $\geq 3\%$ und den Sauerstoff-Desaturationsindex $<90\%$.

Die Zeit zwischen den beiden Schlaflaboruntersuchungen lag jedoch im Median deutlich höher als bei den Therapietreuen (225 [138-518] Tagen vs. 139 [91-188] Tagen). Diese deutlich längere Zeit zwischen den Untersuchungen könnte vielerlei Gründe haben. Zum einen wird von den Eltern trotz Empfehlung nicht immer direkt ein Termin zur Folge-Schlaflaboruntersuchung vereinbart. Wenn die Eltern sich dann später ans Schlaflabor zur Terminabsprache wenden, kommen Wartezeiten von 3-6 Monaten für die Untersuchung hinzu. Zum anderen könnte es sein, dass Patientenfamilien, welche generell eine geringe Therapietreue aufweisen, auch in Bezug auf die Kontrolluntersuchungen unzuverlässiger sind. Es konnte bei der gerade genannten Gruppe eine Normalisierung des OAHl bei 15 (28%) der Patienten festgestellt werden. Eine mögliche Erklärung für die spontane Besserung wäre das Wachstum und eine damit einhergehende Vergrößerung des Luftpassageweges, in dem zum Teil doch sehr langen Zeitraum zwischen den Schlaflaboruntersuchungen. Ähnliches konnte auch die CHAT (Childhood Adenotonsillectomy-Trial) Studie zeigen. Die CHAT Studie untersuchte die Effektivität einer frühzeitigen Adenotonsillectomie im Vergleich zum „Watchful Waiting“ bei Kindern mit OSA. Es wurden 464 Kinder mit einem mittleren Alter von $6,5 \pm 1,4$ Jahren eingeschlossen. Nach der Kontroll-Polysomnografie 7 Monate nach Einschluss in die Studie, wurde ein Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktions-Score, der polysomnografische Befund, das Verhalten und die Lebensqualität der Kinder beurteilt. Kinder mit einer frühzeitigen Adenotonsillectomie hatten signifikant weniger Symptome, ein besseres Verhalten und eine deutlichere Verbesserung der Befunde in der Polysomnographie. Der Aufmerksamkeits- und Exekutivfunktions-Score ergab keinen signifikanten Unterschied zwischen den Studiengruppen. In der Studie normalisierte sich der schlafmedizinische Befund bei 46 % der Kinder, welche in der Gruppe „Watchful Waiting“ waren im Vergleich zur frühzeitigen Adenotonsillectomie Gruppe mit 79 % nach 7 Wochen [99]. Eine Normalisierung des Befundes bei 28% unseres Patientenkollektives wäre im Vergleich zur CHAT-Studie, in Anbetracht der Komorbiditäten unserer Patienten als realistisch anzusehen.

Bei der telefonischen Befragung der Patienteltern, welche mit ihren Kindern nicht zu einer zur Folge-PSG/PG erschienen waren, aber das Medikament verabreicht hatten, berichteten 21 (77,8%) über ein gutes klinisches Ansprechen der intranasalen Kortikosteroide. Durch die deutliche Besserung ist von Seiten der Familien auf einen erneuten Klinikbesuch mit verbundener PSG/PG abgesehen worden. Dies kann darauf hindeuten, dass die Effektivität der NaS deutlich besser war, als wir in unserer Auswertung erfassen konnten.

4.3 Die Angst vor Kortikosteroiden „Corticosteroid Phobia“

Die Angst gegenüber der Einnahme von Kortikosteroiden in der Bevölkerung liegt begründet in einer historisch breiten Anwendung und großzügigen Indikationsstellung bei zahlreichen Erkrankungen in allen Bereichen der modernen Medizin. Bei initialem Fokus auf den positiven Effekt der Kortikosteroide auf die jeweilige Erkrankung, wurde das Nebenwirkungsspektrum einer systemischen Therapie mit Kortikosteroiden erst im Verlauf genauer analysiert. So sind Nebenwirkungen wie Osteoporose, Osteonekrose, koronare Herzkrankheit, Bluthochdruck, Herzversagen, ischämische Herzkrankheit, Myopathie, Gewichtszunahme, Hyperglykämie, Dyslipidämie, Diabetes, Wachstumsprobleme, Nebennierenrindenatrophie, Cushing-Syndrom, Depressionen, Konzentrationsprobleme, Gefühlsschwankungen, Katarakt sowie das Glaukom inzwischen wohl bekannt und durch Mundpropaganda, das Internet und andere moderne Medien weit und teilweise übertrieben verbreitet [100-102]. Durch die Angst vor dieser Lebensqualität einschränkenden, teils lebensbedrohlichen Nebenwirkungen der systemischen (Kurz- und Langzeit-) Therapie mit Kortikosteroiden entwickelte sich eine generelle Angst auch gegenüber anderer Applikationsformen wie der topischen Anwendung. Auch bei Apothekern konnte nur

ein mäßiges Vertrauen in die Anwendung von topischen Steroiden, beispielsweise bei der atopischen Dermatitis von Kindern, festgestellt werden. Auf einer visuellen Analogskala (0-10) bezüglich des Misstrauens der Anwendung von topischen Steroiden wurde hier im Durchschnitt eine 4,46 angegeben [103]. Aus der Dermatologie ist bereits bekannt, dass bei richtigem Gebrauch die Anwendung von topischen Kortikosteroiden, in Form von Salben, sicher und nebenwirkungsarm sind [104], da bei richtigem Gebrauch die topische Anwendung auf der Haut zu deutlich weniger bis keinen Konzentrationen im Blut im Vergleich zu einer systemischen (oralen oder intravenösen) Therapie mit Kortikosteroiden führt. Eine systematische Aufarbeitung von 16 Studien zur Anwendung von topischen Kortikosteroiden bei atopischer Dermatitis zeigte eine „*Corticosteroid Phobia*“ bei 21% bis 83,7% der Patienten und ging mit einer mangelhaften Therapietreue einher [90].

Wie aus der Übersichtsarbeit hervorging, wurde der Begriff der „*Corticosteroid Phobia*“ bei topischer Anwendung bislang meist von Dermatologen beschrieben und bis dato noch nicht in der Schlafmedizin. Um eine bessere Therapietreue zu generieren, sollte die Patientenedukation durch den behandelnden Arzt und/oder durch das medizinische Fachpersonal intensiver durchgeführt werden. Große Patientenzahlen, Fachkräftemangel sowie Zeitmangel im Alltag sind sicherlich Risikofaktoren für eine unzureichende Patientenedukation durch das klinische Personal. Jedoch sollte in Anbetracht des Ziels einer guten Behandlung und guten Therapietreue aktiv Zeit in die Patientenedukation investiert werden. Zusätzlich könnten Flyer oder anderweitiges Infomaterial erstellt und den Patienten/Familien im Voraus zur Verfügung gestellt werden. Wenn diese in mehreren Sprachen zur Verfügung stehen würden, könnte das auch dem Problem der Sprachbarriere entgegenkommen, welches in einer zunehmenden internationalen Gesellschaft eine immer wichtigere Rolle spielt. Zudem könnte man mittels eines Screeningverfahrens in Form eines Fragebogens potentielle Eltern identifizieren, welche Kortikosteroiden kritisch gegenüberstehen, um gezielt das Thema anzusprechen. In der Dermatologie findet der Fragebogen „TOPICOP©“, welcher in Form von 12 Fragen

eine Möglichkeit zum identifizieren potentiellen Patienten mit „*Corticosteroid Phobia*“ bietet, Anwendung [105]. Leider ist dieser Test weder für andere Fachbereiche, noch für die deutsche Sprache validiert.

Nasale Kortikosteroide, wie sie auch in unserer Studie verwendet wurden, stellen eine Standardtherapie bei anderen weit verbreiteten Erkrankungen wie z.B. der allergischen Rhinitis (AR) oder der chronischen Rhinosinusitis mit nasalen Polypen (CRSwNP) dar [106, 107]. Verschiedene Studien untersuchten bereits die Sicherheit von nasalen Kortikosteroiden in Bezug auf ihre systemische Wirkung. Eine Möglichkeit ist die Auswirkung auf die Hypothalamo-Hypophysäre-Achse (HHA) zu betrachten. Hier konnten keine systemischen Auswirkungen von nasalen Kortikosteroiden auf die HHA festgestellt werden [108, 109].

5 Zusammenfassung

Ca. 3-4 % aller Kinder sind von einer OSA betroffen. Bei Kindern mit Vorerkrankungen wie z.B. dem Down-Syndrom oder kraniofazialen Anomalien liegt der Anteil sogar deutlich höher. Ein möglicher Therapieansatz bei einer leichten OSA stellen die topischen anti-inflammatorischen NaS dar. Jedoch gibt es bislang nur wenig Evidenz in Bezug auf die Effektivität von NaS bei Kindern mit Komorbiditäten. Auch wurde noch nicht systematisch untersucht, aus welchen Gründen Familien eine empfohlene Therapie mit intranasalen Steroiden nicht durchführen oder abbrechen. Ziel der Arbeit war es daher, den Nutzen einer Therapie mit NaS unter Berücksichtigung vorhandener Komorbiditäten, des Geschlechts, des Alters und des BMI_{SDS} evaluieren und Risikofaktoren für eine mangelhafte Therapie-Adhärenz zu identifizieren.

Es wurden insgesamt 245 Kinder in die Studie eingeschlossen, von denen 123 (50,2 %) im Schlaflabor ein zweites Mal untersucht worden waren. Das Alter im Median lag bei 6 [3-10] Jahren, 39,6% waren weiblich und 127 (51,8 %) wiesen Komorbiditäten (neuromuskuläre Störungen, Mittelgesichtsdefekte, komplexe Anomalien) auf. Bei 70 (28,6 %) der Kinder war eine NaS-Therapie erfolgt. Hier kam es zu einer signifikanten Verbesserung des OAHl im Median von 3,3 [2-5,7] Ereignisse pro Stunde vs. 1,6 [0,3-5,3] Ereignisse pro Stunde ($p=0,006$). Bei 28 (40 %) Patienten mit Therapieansprechen normalisierte sich der PSG-Befund. Patienten ohne Therapieansprechen, definiert als ein OAHl > 5 pro Stunde, hatten einen knapp nicht signifikant höheren BMI_{SDS} ($-0,8 \pm 1,8$ vs. $0,1 \pm 1,1$; $p=0,06$) und tendenziell etwas häufiger Komorbiditäten (74 % vs. 61 %, $p=0,25$). Bei den 53 nachuntersuchten Kindern mit nicht-erfolgter oder abgebrochener NaS-Therapie normalisierte sich nur bei 15 (28 %) Kindern der PSG-Befund. Als Gründe für eine nicht-erfolgte oder abgebrochene NaS-Therapie wurden im Telefoninterview (N=73) Angst vor der Behandlung mit Steroiden (58 %), eine HNO-Operation stattdessen (27 %), eine spontane Besserung (16 %), eine myofunktionelle Therapie stattdessen

(15 %) und andere Gründe (14 %) angegeben. Intoleranz und vergessene Einnahme wurden mit jeweils 5 % selten aufgeführt.

Zusammenfassend geben unsere retrospektiven Daten Hinweise, dass eine NaS-Therapie auch bei Kindern mit Komorbiditäten wirksam ist. Die Therapie-Empfehlung wird allerdings oft nicht umgesetzt. Häufigster Grund war hier die Angst vor Steroiden („*Corticosteroid Phobia*“). Anscheinend ist nicht allen Familien bekannt, dass sich topische und systemische Steroide hinsichtlich ihrer Risiken deutlich unterscheiden. Hier sind die betreuenden Ärzte gefordert, Familien gut über das Nebenwirkungs-Spektrum und die Anwendung von NaS im Vergleich zu systemischen Steroiden aufzuklären.

6 Anmerkung zu veröffentlichten Teilaspekten

Im Rahmen der Frühjahrestagung der AG Pädiatrie der DGSM 2022 wurden Teilaspekte dieser Arbeit von mir vorgestellt.

7 Danksagung

Besonders bedanke ich mich herzlich bei **Frau Prof. Dr. Mirja Quante** für die tolle Betreuung, Anleitung, die Geduld, sowie das Zeitnehmen im klinischen Alltag.

Ebenso bei **Herrn Prof. Dr. Christian F. Poets**, für den Input, sowie das Betreuen des Projektes.

Beiden gebührt mein Dank, dass ich die Ergebnisse dieser Arbeit auf der Frühjahrestagung der AG Pädiatrie der DGSM 2022 vorstellen durfte.

Ebenso bedanke ich mich bei dem **Sekretariat der Neonatologie**, welches mich stets im Organisatorischen unterstützte.

Außerdem möchte ich mich bei meiner **Familie** bedanken, welche mich seit meiner Kindheit fördert und unterstützt. Besonders dir **Mama** danke ich von ganzem Herzen für alles.

8 Literaturverzeichnis

1. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Pediatrics, 2002. **109**(4): p. 704-12.
2. Schechter, M.S., *Technical report: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Pediatrics, 2002. **109**(4): p. e69.
3. Li, A.M., et al., *Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study.* Thorax, 2010. **65**(11): p. 991-7.
4. Bixler, E.O., et al., *Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors.* Sleep, 2009. **32**(6): p. 731-6.
5. Marcus, C.L., et al., *Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* Pediatrics, 2012. **130**(3): p. 576-84.
6. Rosen, C.L., et al., *Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity.* J Pediatr, 2003. **142**(4): p. 383-9.
7. Brunetti, L., et al., *Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1,207 children of southern Italy.* Chest, 2001. **120**(6): p. 1930-5.
8. Gulotta, G., et al., *Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children: State of the Art.* Int J Environ Res Public Health, 2019. **16**(18).
9. Lumeng, J.C. and R.D. Chervin, *Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea.* Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 242-52.
10. Lu, L.R., J.K. Peat, and C.E. Sullivan, *Snoring in preschool children: prevalence and association with nocturnal cough and asthma.* Chest, 2003. **124**(2): p. 587-93.
11. Ali, N.J., D.J. Pitson, and J.R. Stradling, *Snoring, sleep disturbance, and behaviour in 4-5 year olds.* Arch Dis Child, 1993. **68**(3): p. 360-6.
12. Chng, S.Y., et al., *Snoring and atopic disease: a strong association.* Pediatr Pulmonol, 2004. **38**(3): p. 210-6.
13. Kaditis, A.G., et al., *Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children.* Pediatr Pulmonol, 2004. **37**(6): p. 499-509.
14. Foldvary-Schaefer, N.R. and T.E. Waters, *Sleep-Disordered Breathing.* Continuum (Minneapolis), 2017. **23**(4, Sleep Neurology): p. 1093-1116.
15. Urschitz, M., A. Bodman, and C. Poets, *Schlafbezogene Atmungsstörungen im Kindesalter.* Monatsschrift Kinderheilkunde, 2007. **155**: p. 608-615.
16. Katz, E.S. and C.M. D'Ambrosio, *Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea.* Proc Am Thorac Soc, 2008. **5**(2): p. 253-62.
17. Mitchell, R.A., et al., *Respiratory responses mediated through superficial chemosensitive areas on the medulla.* J Appl Physiol (1985), 1963. **18**(3): p. 523-533.
18. Dempsey, J.A., et al., *Role of central/peripheral chemoreceptors and their interdependence in the pathophysiology of sleep apnea.* Adv Exp Med Biol, 2012. **758**: p. 343-9.
19. Guyenet, P.G. and D.A. Bayliss, *Neural Control of Breathing and CO₂ Homeostasis.* Neuron, 2015. **87**(5): p. 946-61.
20. Eckert, D.J., et al., *Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment.* Chest, 2007. **131**(2): p. 595-607.
21. McLaren, A.T., S. Bin-Hasan, and I. Narang, *Diagnosis, management and pathophysiology of central sleep apnea in children.* Paediatr Respir Rev, 2019. **30**: p. 49-57.

22. Strauss, S.G., et al., *Ventilatory response to CO₂ in children with obstructive sleep apnea from adenotonsillar hypertrophy*. *Anesth Analg*, 1999. **89**(2): p. 328-32.
23. Greenfeld, M., et al., *Obstructive sleep apnea syndrome due to adenotonsillar hypertrophy in infants*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2003. **67**(10): p. 1055-60.
24. Shintani, T., K. Asakura, and A. Kataura, *Adenotonsillar hypertrophy and skeletal morphology of children with obstructive sleep apnea syndrome*. *Acta Otolaryngol Suppl*, 1996. **523**: p. 222-4.
25. Shintani, T., K. Asakura, and A. Kataura, *Evaluation of the role of adenotonsillar hypertrophy and facial morphology in children with obstructive sleep apnea*. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec*, 1997. **59**(5): p. 286-91.
26. Yang, Q., et al., *[Clinical features of sleep-disordered breathing in children with neuromuscular disease]*. *Zhongguo Dang Dai Er Ke Za Zhi*, 2021. **23**(2): p. 158-163.
27. Tan, H.L., D. Gozal, and L. Kheirandish-Gozal, *Obstructive sleep apnea in children: a critical update*. *Nat Sci Sleep*, 2013. **5**: p. 109-23.
28. Katz, E.S. and C.M. D'Ambrosio, *Pediatric Obstructive Sleep Apnea Syndrome*. *Clinics in Chest Medicine*, 2010. **31**(2): p. 221-234.
29. Redline, S., et al., *Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race, and respiratory problems*. *Am J Respir Crit Care Med*, 1999. **159**(5 Pt 1): p. 1527-32.
30. Xu, Z., et al., *Risk factors of obstructive sleep apnea syndrome in children*. *Journal of Otolaryngology - Head & Neck Surgery*, 2020. **49**(1): p. 11.
31. Castronovo, V., et al., *Prevalence of habitual snoring and sleep-disordered breathing in preschool-aged children in an Italian community*. *J Pediatr*, 2003. **142**(4): p. 377-82.
32. Corbo, G.M., et al., *Snoring in 9- to 15-year-old children: risk factors and clinical relevance*. *Pediatrics*, 2001. **108**(5): p. 1149-54.
33. Spilsbury, J.C., et al., *Remission and incidence of obstructive sleep apnea from middle childhood to late adolescence*. *Sleep*, 2015. **38**(1): p. 23-9.
34. Corbo, G.M., et al., *Snoring in children: association with respiratory symptoms and passive smoking*. *BMJ*, 1989. **299**(6714): p. 1491-4.
35. Owen, G.O., R.J. Canter, and A. Robinson, *Snoring, apnoea and ENT symptoms in the paediatric community*. *Clin Otolaryngol Allied Sci*, 1996. **21**(2): p. 130-4.
36. Urschitz, M.S., et al., *Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003. **168**(4): p. 464-8.
37. Montgomery-Downs, H.E., et al., *Snoring in preschoolers: associations with sleepiness, ethnicity, and learning*. *Clin Pediatr (Phila)*, 2003. **42**(8): p. 719-26.
38. Gozal, D., *Sleep-disordered breathing and school performance in children*. *Pediatrics*, 1998. **102**(3 Pt 1): p. 616-20.
39. Gozal, D. and D.W. Pope, Jr., *Snoring during early childhood and academic performance at ages thirteen to fourteen years*. *Pediatrics*, 2001. **107**(6): p. 1394-9.
40. Golan, N., et al., *Sleep disorders and daytime sleepiness in children with attention-deficit/hyperactive disorder*. *Sleep*, 2004. **27**(2): p. 261-6.
41. Smedje, H., J.E. Broman, and J. Hetta, *Associations between disturbed sleep and behavioural difficulties in 635 children aged six to eight years: a study based on parents' perceptions*. *Eur Child Adolesc Psychiatry*, 2001. **10**(1): p. 1-9.
42. Gozal, D., *Obstructive sleep apnea in children: implications for the developing central nervous system*. *Semin Pediatr Neurol*, 2008. **15**(2): p. 100-6.

43. Nisbet, L.C., et al., *Blood pressure regulation, autonomic control and sleep disordered breathing in children*. *Sleep Med Rev*, 2014. **18**(2): p. 179-89.
44. Berry, R.B., et al., *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine*. *J Clin Sleep Med*, 2012. **8**(5): p. 597-619.
45. Kim, M.J., et al., *Effect of Adenotonsillectomy on Attention in Korean Children With Sleep-Disordered Breathing*. *Clin Exp Otorhinolaryngol*, 2018. **11**(3): p. 199-204.
46. Galluzzi, F. and W. Garavello, *Impact of adenotonsillectomy in children with severe obstructive sleep apnea: A systematic review*. *Auris Nasus Larynx*, 2021. **48**(4): p. 549-554.
47. Wong Chung, J., P.P.G. van Benthem, and H.M. Blom, *Tonsillotomy versus tonsillectomy in adults suffering from tonsil-related afflictions: a systematic review*. *Acta Otolaryngol*, 2018. **138**(5): p. 492-501.
48. Zhang, L.Y., et al., *Tonsillectomy or tonsillotomy? A systematic review for paediatric sleep-disordered breathing*. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, 2017. **103**: p. 41-50.
49. Marcus, C.L., et al., *Adherence to and effectiveness of positive airway pressure therapy in children with obstructive sleep apnea*. *Pediatrics*, 2006. **117**(3): p. e442-51.
50. Tingting, X., Y. Danming, and C. Xin, *Non-surgical treatment of obstructive sleep apnea syndrome*. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 2018. **275**(2): p. 335-346.
51. Brożyna-Tkaczyk, K., W. Myśliński, and J. Mosiewicz, *The Assessment of Endothelial Dysfunction among OSA Patients after CPAP Treatment*. *Medicina (Kaunas)*, 2021. **57**(4).
52. Salman, L.A., R. Shulman, and J.B. Cohen, *Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management*. *Curr Cardiol Rep*, 2020. **22**(2): p. 6.
53. Koka, V., et al., *Orofacial Myofunctional Therapy in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Pathophysiological Perspective*. *Medicina (Kaunas)*, 2021. **57**(4).
54. de Felício, C.M., F.V. da Silva Dias, and L.V.V. Trawitzki, *Obstructive sleep apnea: focus on myofunctional therapy*. *Nat Sci Sleep*, 2018. **10**: p. 271-286.
55. Guimarães, K.C., et al., *Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome*. *Am J Respir Crit Care Med*, 2009. **179**(10): p. 962-6.
56. Villa, M.P., et al., *Oropharyngeal exercises to reduce symptoms of OSA after AT*. *Sleep Breath*, 2015. **19**(1): p. 281-9.
57. Guilleminault, C., et al., *Critical role of myofascial reeducation in pediatric sleep-disordered breathing*. *Sleep Med*, 2013. **14**(6): p. 518-25.
58. Camacho, M., et al., *Myofunctional Therapy to Treat Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Sleep*, 2015. **38**(5): p. 669-75.
59. Verma, R.K., et al., *Oropharyngeal exercises in the treatment of obstructive sleep apnoea: our experience*. *Sleep Breath*, 2016. **20**(4): p. 1193-1201.
60. Chuang, L.C., et al., *Changes in craniofacial and airway morphology as well as quality of life after passive myofunctional therapy in children with obstructive sleep apnea: a comparative cohort study*. *Sleep Breath*, 2019. **23**(4): p. 1359-1369.
61. Xie, B., L. Zhang, and Y. Lu, *The role of rapid maxillary expansion in pediatric obstructive sleep apnea: Efficacy, mechanism and multidisciplinary collaboration*. *Sleep Med Rev*, 2023. **67**: p. 101733.
62. Müller-Hagedorn, S., et al., *An innovative method for manufacturing the Tuebingen palatal plate for infants with Robin sequence*. *BMC Pediatr*, 2020. **20**(1): p. 103.

63. Effert, J., et al., *Prospective Evaluation of Children with Robin Sequence following Tübingen Palatal Plate Therapy*. J Clin Med, 2023. **12**(2).
64. Zhang, L., et al., *Intranasal corticosteroids for nasal airway obstruction in children with moderate to severe adenoidal hypertrophy*. Cochrane Database Syst Rev, 2008. **2008**(3): p. Cd006286.
65. Kuhle, S., et al., *Anti-inflammatory medications for obstructive sleep apnoea in children*. Cochrane Database Syst Rev, 2020. **1**(1): p. Cd007074.
66. Ciprandi, G., et al., *Intranasal flunisolide treatment in children with adenoidal hypertrophy*. Int J Immunopathol Pharmacol, 2007. **20**(4): p. 833-6.
67. Urschitz, M.S., et al., *[Medicinal treatment of breathing disorders in adenotonsillar hyperplasia]*. Hno, 2014. **62**(8): p. 582-5.
68. Terker, A.S. and D.H. Ellison, *Renal mineralocorticoid receptor and electrolyte homeostasis*. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol, 2015. **309**(9): p. R1068-70.
69. Annane, D., et al., *Corticosteroids for treating sepsis*. Cochrane Database Syst Rev, 2015. **2015**(12): p. Cd002243.
70. Löwenberg, M., et al., *Rapid immunosuppressive effects of glucocorticoids mediated through Lck and Fyn*. Blood, 2005. **106**(5): p. 1703-10.
71. Norman, A.W., M.T. Mizwicki, and D.P. Norman, *Steroid-hormone rapid actions, membrane receptors and a conformational ensemble model*. Nat Rev Drug Discov, 2004. **3**(1): p. 27-41.
72. Hafezi-Moghadam, A., et al., *Acute cardiovascular protective effects of corticosteroids are mediated by non-transcriptional activation of endothelial nitric oxide synthase*. Nat Med, 2002. **8**(5): p. 473-9.
73. Cato, A.C., A. Nestl, and S. Mink, *Rapid actions of steroid receptors in cellular signaling pathways*. Sci STKE, 2002. **2002**(138): p. re9.
74. Rhen, T. and J.A. Cidlowski, *Antiinflammatory action of glucocorticoids--new mechanisms for old drugs*. N Engl J Med, 2005. **353**(16): p. 1711-23.
75. Hebbar, P.B. and T.K. Archer, *Chromatin remodeling by nuclear receptors*. Chromosoma, 2003. **111**(8): p. 495-504.
76. McKay, L.I. and J.A. Cidlowski, *Molecular control of immune/inflammatory responses: interactions between nuclear factor-kappa B and steroid receptor-signaling pathways*. Endocr Rev, 1999. **20**(4): p. 435-59.
77. De Bosscher, K., W. Vanden Berghe, and G. Haegeman, *The interplay between the glucocorticoid receptor and nuclear factor-kappaB or activator protein-1: molecular mechanisms for gene repression*. Endocr Rev, 2003. **24**(4): p. 488-522.
78. Nathan, R.A., *Pharmacotherapy for allergic rhinitis: a critical review of leukotriene receptor antagonists compared with other treatments*. Ann Allergy Asthma Immunol, 2003. **90**(2): p. 182-90; quiz 190-1, 232.
79. De Corso, E., et al., *Antileukotrienes improve naso-ocular symptoms and biomarkers in patients with NARES and asthma*. Laryngoscope, 2019. **129**(3): p. 551-557.
80. Lipworth, B.J., *Leukotriene-receptor antagonists*. Lancet, 1999. **353**(9146): p. 57-62.
81. Seresirikachorn, K., et al., *Leukotriene receptor antagonist addition to intranasal steroid: systematic review and meta-analysis*. Rhinology, 2021. **59**(1): p. 2-9.
82. Maynard, M.L. and M.E. Ernst, *Leukotriene receptor antagonists in the treatment of allergic rhinitis*. Ann Pharmacother, 2001. **35**(10): p. 1274-7.

83. Shen, Y., et al., *Increased cysteinyl leukotriene concentration and receptor expression in tonsillar tissues of Chinese children with sleep-disordered breathing*. *Int Immunopharmacol*, 2012. **13**(4): p. 371-6.
84. Tojima, I., et al., *Evidence for the induction of Th2 inflammation by group 2 innate lymphoid cells in response to prostaglandin D(2) and cysteinyl leukotrienes in allergic rhinitis*. *Allergy*, 2019. **74**(12): p. 2417-2426.
85. Kheirandish-Gozal, L., et al., *Antiinflammatory therapy outcomes for mild OSA in children*. *Chest*, 2014. **146**(1): p. 88-95.
86. Liming, B.J., et al., *Montelukast and Nasal Corticosteroids to Treat Pediatric Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2019. **160**(4): p. 594-602.
87. Gudnadottir, G., E. Ellegård, and J. Hellgren, *Intranasal Budesonide and Quality of Life in Pediatric Sleep-Disordered Breathing: A Randomized Controlled Trial*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2018. **158**(4): p. 752-759.
88. Kheirandish, L., A.D. Goldbart, and D. Gozal, *Intranasal steroids and oral leukotriene modifier therapy in residual sleep-disordered breathing after tonsillectomy and adenoidectomy in children*. *Pediatrics*, 2006. **117**(1): p. e61-6.
89. Sunkonkit, K., et al., *Urinary cysteinyl leukotriene E4 level and therapeutic response to montelukast in children with mild obstructive sleep apnea*. *Asian Pac J Allergy Immunol*, 2017. **35**(4): p. 233-238.
90. Li, A.W., E.S. Yin, and R.J. Antaya, *Topical Corticosteroid Phobia in Atopic Dermatitis: A Systematic Review*. *JAMA Dermatol*, 2017. **153**(10): p. 1036-1042.
91. Kaditis, A.G., et al., *Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management*. *Eur Respir J*, 2016. **47**(1): p. 69-94.
92. Brouillette, R.T., et al., *Efficacy of fluticasone nasal spray for pediatric obstructive sleep apnea*. *J Pediatr*, 2001. **138**(6): p. 838-44.
93. Kheirandish-Gozal, L. and D. Gozal, *Intranasal budesonide treatment for children with mild obstructive sleep apnea syndrome*. *Pediatrics*, 2008. **122**(1): p. e149-55.
94. Kojima, R., et al., *Factors associated with steroid phobia in caregivers of children with atopic dermatitis*. *Pediatr Dermatol*, 2013. **30**(1): p. 29-35.
95. Lee, J.Y., et al., *Topical Corticosteroid Phobia among Parents of Children with Atopic Eczema in Korea*. *Ann Dermatol*, 2015. **27**(5): p. 499-506.
96. Tapia, I.E., et al., *A Trial of Intranasal Corticosteroids to Treat Childhood OSA Syndrome*. *Chest*, 2022. **162**(4): p. 899-919.
97. Yang, D.Z., et al., *Clinical effect of montelukast sodium combined with inhaled corticosteroids in the treatment of OSAS children*. *Medicine (Baltimore)*, 2017. **96**(19): p. e6628.
98. Costa, D.J. and R. Mitchell, *Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese children: a meta-analysis*. *Otolaryngol Head Neck Surg*, 2009. **140**(4): p. 455-60.
99. Marcus, C.L., et al., *A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea*. *N Engl J Med*, 2013. **368**(25): p. 2366-76.
100. Oray, M., et al., *Long-term side effects of glucocorticoids*. *Expert Opin Drug Saf*, 2016. **15**(4): p. 457-65.
101. Smith, S.D., et al., *Evaluation of the influence of family and friends, and the Internet on patient perceptions of long-term topical corticosteroid use*. *J Dermatolog Treat*, 2017. **28**(7): p. 642-646.

102. Nickles, M.A., et al., *Steroid phobia on social media platforms*. *Pediatr Dermatol*, 2023.
103. Raffin, D., et al., *Corticosteroid Phobia Among Pharmacists Regarding Atopic Dermatitis in Children: A National French Survey*. *Acta Derm Venereol*, 2016. **96**(2): p. 177-80.
104. Charman, C. and H. Williams, *The use of corticosteroids and corticosteroid phobia in atopic dermatitis*. *Clin Dermatol*, 2003. **21**(3): p. 193-200.
105. Stalder, J.F., et al., *Topical corticosteroid phobia in atopic dermatitis: International feasibility study of the TOPICOP score*. *Allergy*, 2017. **72**(11): p. 1713-1719.
106. Fokkens, W.J., et al., *Executive summary of EPOS 2020 including integrated care pathways*. *Rhinology*, 2020. **58**(2): p. 82-111.
107. Bousquet, J., et al., *Allergic rhinitis*. *Nat Rev Dis Primers*, 2020. **6**(1): p. 95.
108. Bruni, F.M., et al., *Intranasal corticosteroids and adrenal suppression*. *Neuroimmunomodulation*, 2009. **16**(5): p. 353-62.
109. Sastre, J. and R. Mosges, *Local and systemic safety of intranasal corticosteroids*. *J Investig Allergol Clin Immunol*, 2012. **22**(1): p. 1-12.

9 Erklärung zum Eigenanteil

Die wissenschaftliche Arbeit wurde in der Klinik für Kinder- und Jugendmedizin im Schlaflabor in der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen unter der Betreuung von Herrn Prof. Dr. med. Christian F. Poets und Frau Prof. Dr. med. Mirja Quante durchgeführt.

Die Konzeption der Studie erfolgte in Zusammenarbeit mit Herrn Prof. Dr. med. Christian F. Poets, ärztlicher Direktor der Abteilung Neonatologie des Universitätsklinikums Tübingen, und Frau Prof. Dr. med. Mirja Quante, Leiterin des Schlaflabors des Universitätsklinikums Tübingen.

Die retrospektive sowie prospektive Datenerhebung und die daran anschließende statistische Analyse wurden von mir eigenständig durchgeführt.

Ich versichere, die Arbeit selbständig verfasst zu haben und keine anderen, nicht zitierten Quellen oder Hilfsmittel verwendet zu haben.

Martin Michael Sailer

Tübingen, den 04.03.2026

10 Anhang

Es befinden sich folgende Dokumente in dieser Reihenfolge angehängt:

Telefonprotokoll

Telefonprotokoll

Datum: _____

Probanden-ID: _____

Hallo, mein Name ist Martin Sailer. Ich bin Doktorand im Schlaflabor am Universitätsklinikum Tübingen. Sind Sie die Eltern von _____? Im Rahmen eines Studienprojekts zur medikamentösen Therapie der obstruktiven Schlafapnoe möchte ich Ihnen gerne ein paar Fragen stellen. Wir möchten herausfinden, welche Patienten am meisten von einer Therapie mit einem Steroid-haltigem Nasenspray profitiert haben. Wir kontaktieren Sie, weil diese Therapie auch Ihrem Kind empfohlen wurde. Unser Interview nimmt ca. 2 Minuten in Anspruch. Sie haben das Recht, Fragen nicht zu beantworten oder das Interview abubrechen.

Bitte beachten Sie, dass die Dokumentation Ihrer Daten und deren Archivierung pseudonymisiert in einer geschützten elektronischen Datenbank erfolgt, zu der nur befugte Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einschließlich auf das Berufs- und Datengeheimnis verpflichteter Doktorandinnen und Doktoranden Zutritt haben. Die Verarbeitung und Nutzung der pseudonymisierten Daten erfolgt auf Erhebungsbögen und elektronischen Datenträgern im Regelfall für die Dauer von 10 Jahren. Die Forschungsergebnisse aus der Studie werden in anonymisierter Form in Fachzeitschriften oder in wissenschaftlichen Datenbanken veröffentlicht. Sie können jederzeit Auskunft über Ihre gespeicherten Daten verlangen und haben das Recht, fehlerhafte Daten berichtigen zu lassen. Sie können auch jederzeit verlangen, dass Ihre Daten gelöscht oder anonymisiert werden, so dass ein Bezug zu Ihrer Person nicht mehr hergestellt werden kann.

Die Studienleiterin (Frau Dr. med. Mirja Quante) ist für die Datenverarbeitung und die Einhaltung der gesetzlichen Datenschutzbestimmungen verantwortlich. Bei Beschwerden können Sie sich an den Datenschutzbeauftragten des Universitätsklinikums Tübingen oder den Landesdatenschutzbeauftragten des Landes Baden-Württemberg wenden. Haben Sie dazu noch Fragen?

Wenn nein, würde ich jetzt gerne mit dem Telefoninterview beginnen wollen.

Sie waren am _____ mit Ihrem Kind im Schlaflabor. Damals wurde eine Therapie mit einem Steroid-haltigem Nasenspray (z.B. Fluticason) über 6 Wochen empfohlen.

i. Haben sie die empfohlene Therapie Ihrem Kind verabreicht?

1.1) Ja	1.2) Nein	1.3) Teilweise
---------	-----------	----------------

ii. Wenn ja, kam es anschließend zu einer Besserung der obstruktiven Schlafapnoe (z.B. weniger Schnarchen, Abnahme der Tagesmüdigkeit)?

2.1) Ja	2.2) Nein	2.3) Teilweise
---------	-----------	----------------

iii. Wenn nein, warum hat Ihr Kind die empfohlene Therapie nicht erhalten?

3.1) Vergessen	3.2) Bedenken gegenüber Kortison	3.3) HNO-OP stattdessen
3.4) Kieferorthopädie/Logopädie stattdessen	3.5) Spontanbesserung	3.6) Sonstiges

iiii. Wenn teilweise, was war der Grund?

4.1) Nicht Vertragen (Was ist aufgetreten?)	4.2) Übergangstherapie bis zur HNO-OP	4.3) Nach gewisser Zeit vergessen
4.4) Verabreichung des Nasensprays wurde vom Kind nicht toleriert	4.5) Plötzliche Bedenken gegenüber Kortison	4.6) Sonstiges