

Aus der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock

Direktor: Prof. Dr. med. Michael Kölch

Machbarkeitsstudie zur Umsetzbarkeit eines komplexen  
Studiendesigns zu Schlafstörungen bei Fragile-X Syndrom

Inauguraldissertation  
zur Erlangung des akademischen Grades  
Doktor der Medizin  
der Universitätsmedizin Rostock

vorgelegt von  
van Treeck, Lucas, geb. am 07.06.1990 in Gummersbach  
aus Karlsruhe

Rostock, 2023

[https://doi.org/10.18453/rosdok\\_id00004438](https://doi.org/10.18453/rosdok_id00004438)



Dieses Werk ist lizenziert unter einer  
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

**Gutachter:**

PD Dr. Olaf Reis, Universitätsmedizin Rostock, Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter

Dr. med. Wiebke Herrmann, Universitätsmedizin Rostock, Klinik und Poliklinik für Neurologie, Zentrum für Nervenheilkunde

Prof. Dr. Alexander Prehn-Kristensen, Universitätsklinikum Kiel, Klinik für Kinder- und Jugendpsychiatrie und -psychotherapie, Zentrum für Integrative Psychiatrie

**Jahr der Einreichung:** 2022

**Jahr der Verteidigung:** 2023

## Inhalt

Abbildungsverzeichnis .....	III
Tabellenverzeichnis .....	IV
Abkürzungsverzeichnis .....	V
1 Einleitung .....	1
1.1 Stand der Forschung .....	1
1.2 Machbarkeitsstudien und ihre Stellung in der medizinischen Forschung .....	8
2 Methoden .....	17
2.1 Zielstellungen .....	17
2.2 Rekrutierung .....	19
2.3 Incentive Strategien – Motivationsfaktoren .....	19
2.4 Kontakt .....	20
2.5 Untersuchungsdesign und -setting Ambulanz/Klinik .....	21
2.6 Messinstrumente .....	22
2.6.1 Fragebogendiagnostik .....	22
2.6.2 Aktigraphie .....	25
2.6.3 Polysomnographie .....	27
2.6.4 Speichel-Hormonprofile .....	31
2.6.5 Datenanalyse .....	34
3 Ergebnisse .....	35
3.1 Rekrutierung und Datensätze .....	35
3.2 Incentive Strategien .....	37
3.3 Kontakt .....	38
3.4 Untersuchungssetting Ambulanz/ Klinik .....	39
3.5 Messinstrumente .....	39
3.5.1 Fragebogendiagnostik .....	40
3.5.2 Aktigraphie .....	45
3.5.3 Polysomnographie .....	49
3.5.4 Speichel-Hormonprofile .....	53
4 Diskussion .....	61
4.1 Teil 1: Untersuchte Verfahren und Ergebnisse .....	61
4.1.1 Rekrutierung, Incentivierung und Kontakt .....	61
4.1.2 Untersuchungssetting .....	66
4.1.3 Messinstrumente .....	69
4.2 Teil 2: Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Hauptstudie im Detail .....	86
4.2.1 Rekrutierung, Incentivierung und Kontakt .....	86

4.2.2	Setting.....	87
4.2.3	Messinstrumente.....	87
5	Empfehlungen für die Hauptstudie in der Übersicht .....	91
6	Zusammenfassung .....	94
7	Literaturverzeichnis.....	VII
8	Anhang .....	XXII
	Vor- und Nachteile einzelner Instrumente und Methoden mit Anpassungsvorschlägen.....	XXIII
	Beispielhafte Auswertung und Interpretation der Ergebnisse .....	XXVI
	Proband*innenstamblatt .....	XXX
	Bogen zur Schlafumgebung und –hygiene.....	XXXII
	Thesenliste.....	XXXIII
	Danksagung .....	XXXIV
	Selbstständigkeitserklärung.....	XXXV

## Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungsphase. ....	21
Abbildung 2: Prinzip der Cosinor-Analyse .....	27
Abbildung 3: PSG nach AASM. Frontale Ansicht.....	29
Abbildung 4: PSG nach AASM. Dorsale Ansicht.....	29
Abbildung 5: Der Somnoscreen Plus .....	29
Abbildung 6: Flussdiagramm zum Erhalt der Datensätze. ....	35
Abbildung 7: Vollständige Datensätze einzelner Methoden in Absolutzahlen. ....	36
Abbildung 8: Fehlerbalkendiagramm der aktigraphisch erhobenen Werte. ....	46
Abbildung 9: Einzelkurven aller Proband*innen außer FXS05 über 24 Stunden. ....	47
Abbildung 10: Aktigramm eines Probanden. ....	47
Abbildung 11: Aktigramm von FXS06 in Doppelplot-Darstellung .....	48
Abbildung 12: Anzahl der Tagesprofile mit x fehlenden Werten .....	53
Abbildung 13: Speichel-Melatonin-Kurven einzeln über 24 Stunden aufgetragen.....	54
Abbildung 14: Fehlerbalken-Grafik der Melatonin-Verläufe .....	55
Abbildung 15: Melatonininkonzentrationen nach Altersgruppen über den Tag aufgetragen .....	56
Abbildung 16: Melatonin-Konzentrationen um 12 Uhr mittags nach Alter aufgetragen.....	57
Abbildung 17: Speichelmelatonin-Kurven mit im Schlaftagebuch angegebenen Tagschlafphasen .....	58
Abbildung 18: Cortisol-Verlaufskurven. Aufgetragen als Fehlerbalken.....	59
Abbildung 19: Melatonin- und Cortisol-Tagesprofile FXS01 .....	60
Abbildung 20: Melatonin- und Cortisol-Tagesprofile FXS06 .....	60
Abbildung 21: Melatonin- und Cortisol-Tagesprofile FXS07 .....	60
Abbildung 22: Schlaftagebuch Abendprotokoll.....	XXVIII
Abbildung 23: Schlaftagebuch Morgenprotokoll .....	XXIX

## Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Studientypen der medizinischen Forschung .....	9
Tabelle 2: Zusammensetzung der PSG-Elektroden .....	29
Tabelle 3: PSG-Variablen .....	30
Tabelle 4: Zeitpunkte der Speichelproben-Abnahmen über 2 Tage .....	32
Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Studienpopulation getrennt nach Gruppen .....	37
Tabelle 6: Ausfüllquote des Schlafstagebuches .....	41
Tabelle 7: Schlafstagebuch. Schlafqualität .....	41
Tabelle 8: Variabilität einzelner Parameter in Minuten .....	42
Tabelle 9: Schlafstagebuch. Schlafquantität .....	43
Tabelle 10: SIKJ: Auffälligkeiten der Einzelskalen als abs. Häufigkeiten .....	44
Tabelle 11: Auszüge des D-MEQ .....	45
Tabelle 12: Gemittelte Parameter der Schlafanalyse aus Aktigraphie und Schlafstagebuch .....	48
Tabelle 13: Cosinor-Analyse, Mediane und mittlere absolute Abweichung. ....	49
Tabelle 14: Akzeptanz der einzelnen Sensoren .....	51
Tabelle 15: Mediane PSG-Werte mit Altersnormierung .....	52
Tabelle 16: Anzahl der für die Einzelbestimmung nicht ausreichenden Speichelproben .....	54
Tabelle 17: Vergleich mit Vorgängerstudien zu Schlaf bei FXS 1/2 .....	62
Tabelle 18: Vergleich von FXS-Schlafstudien 2/2 .....	69
Tabelle 19: Vergleich eigener Studienergebnisse mit den Arbeiten anderer Autor*innen .....	82
Tabelle 20: Vor- und Nachteile einzelner Instrumente mit Anpassungsvorschlägen .....	XXIII

# Abkürzungsverzeichnis

AASM *American Association of Sleep Medicine*  
AGG *Adenosin-Guanin-Guanin*  
AUC *Area under the curve*  
BJC *British Journal of Cancer*  
BJOG *British Journal of Obstetrics and Gynecology*  
BJS *British Journal of Surgery*  
BMJ *British Medical Journal*  
BQ *Berlin Questionnaire*  
CAR *Cortisol awakening response*  
CGG *Cytosin-Guanin-Guanin*  
DLMO *Dim Light Melatonin Onset*  
DS *diurnal slope*  
DSM *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*  
ECLIA *Elektrochemilumineszenz-Immunoassay*  
EEG *Elektroenzephalographie*  
EKG *Elektrokardiographie*  
EMG *Elektromyographie*  
EOG *Elektrookulographie*  
ESS *Epworth Schläfrigkeits Skala*  
FMR1 *Fragile X Mental Retardation 1-Gen*  
FMRP *Fragile X Mental Retardation-Protein*  
FNE *first night-effect*  
FXPOI *Fragiles X-assoziierte primäre Ovarialinsuffizienz*  
FXS *Fragile-X Syndrom*  
FXTAS *Fragile-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom*  
GSAQ *Global Sleep Assessment Questionnaire*  
HPA *Hypothalamic-pituitary-adrenal axis*  
ICD *International Classification of Diseases and Related Health Problems*  
ICSD *International Classification of Sleep Disorders*  
ILAB *Institut für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Uni Rostock*  
IS *Interdaily Stability*  
IV *Intradaily Variability*  
JAMA *Journal of American Medical Association*  
KJPP Rostock *Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock*  
LAT *left anterior tibialis*  
MAD *Mittlere absolute Abweichung vom Median*  
MESOR *Midline Estimating Statistic Of Rhythm, Mesor*  
mRNA *Messenger-RNA*  
MSPSQ *Modified Simonds & Parraga Sleep Questionnaire*  
NEJM *New England Journal of Medicine*  
NIHR *National Institute for Health Research*  
NREM *Non REM*  
OSAS *Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom*  
PLM *Periodic Limb Movement*  
PSG *Polysomnographie*  
PSQI *Pittsburgh Sleep Quality Index*  
RA *Relative Amplitude*  
RAT *right anterior tibialis*  
REM *Rapid Eye Movement*  
RIA *Radioimmunoassay*

RL *REM Latency*  
RNA *Ribonukleinsäure*  
SE *Schlafeffizienz*  
SL *Sleep Latency*  
SO *Sleep Onset*  
SPSQ *Simonds & Parraga Sleep Questionnaire*  
ST *Sleep Termination*  
TST *Total Sleep Time*  
UTR *untranslated region*  
Var. SL *Variabilität der Einschlafverzögerung (Variability of Sleep Latency)*  
Var. ST *Variabilität der Aufwachzeit (Variability of Sleep Termination)*  
Var. TST *Variabilität der Gesamtschlafzeit (Variability of Total Sleep Time)*  
WASO *Wake After Sleep Onset*



# 1 Einleitung

In diesem Kapitel werden zunächst die genetischen, neurohormonellen und verhaltenstypischen Besonderheiten des Fragile-X Syndrom (FXS) vorgestellt, welche zum tieferen Verständnis der Schlafproblematik und für die Definition der Forschungsfrage notwendig sind. Im zweiten Teil folgt die Erörterung der Rolle von Machbarkeitsstudien im Forschungskontext und im Hinblick auf die sich aus dem ersten Teil ergebende Fragestellung.

## 1.1 Stand der Forschung

### Das Fragile X-Syndrom

Das Fragile-X Syndrom (auch Marker X- oder Martin-Bell-Syndrom) ist eine seltene, weltweit vorkommende Trinukleotid-Repeat-Erkrankung und die häufigste erbliche Form der mentalen Retardierung (Tassone 2014). In der Gen- und Mutations-Datenbank „Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) 2022) ist sie unter #300624 aufgeführt. Zur Prävalenz finden sich unterschiedliche Angaben: Eine geläufige Schätzung beschreibt 1:5000 Fälle bei Männern und 1:4000-1:8000 bei Frauen (Salcedo-Arellano et al. 2020). Ursache des FXS ist eine Mutation im „Fragile X Mental Retardation 1- Gene“ (FMR1), die zu Entwicklungsverzögerungen, Intelligenzminderung, morphologischen und Verhaltensauffälligkeiten sowie psychischen Störungen führen kann. Beschrieben wurde das Syndrom zum ersten Mal 1943 von Bell und Martin, die innerhalb einer Familie bei mehreren männlichen Nachkommen gesunder Mütter eine geistige Behinderung festgestellt hatten. Sie schlossen auf einen x-chromosomalen Vererbungsmodus der Krankheit, welche fortan als „Martin-Bell-Syndrom“ bezeichnet wurde (Martin und Bell 1943). 1969 konnte Lubs in der Chromosomenanalyse betroffener Proband\*innen nachweisen, dass während der Metaphase von Lymphozyten lichtmikroskopisch eine brüchige Region am langen Arm des X-Chromosoms (Xq27.3) zu sehen war, die „FRAXA“ genannt wurde. Das entsprechende Chromosom erhielt von ihm den Namen „Marker X-Chromosom“, was zu dem Begriff „Marker X-Syndrom“ oder „Fragile-X Syndrom“ führte (Lubs 1969). In den folgenden Jahren forschten mehrere Arbeitsgruppen unabhängig voneinander an der Identifizierung des Chromosomenabschnittes und konnten 1991 das FMR1-Gen nachweisen (Mila et al. 2018; Oberlé et al. 1991; Verkerk et al. 1991; Yu et al. 1991). Dieses Gen codiert für das „Fragile X Mental Retardation Protein“ (FMRP), welches vor allem in neuronalen Zellen und Gonaden exprimiert wird und eine wichtige Rolle in der Gehirnentwicklung und der Funktion von Synapsen spielt (Maurin et al. 2014; Pieretti et al. 1991). Die Mutation dieses Gens bedingt eine Reihe assoziierter Störungen bis hin zum FXS, welches schließlich durch die verminderte oder vollständig ausbleibende Synthese des FMRP gekennzeichnet ist (Mila et al. 2018).

### Genetische Grundlagen

FMR1 enthält in der 5'-UTR (untranslated region) des ersten Exons eine repetitive polymorphe Nucleobasen-Sequenz der Reihenfolge Cytosin-Guanin-Guanin (CGG), die aufgrund ihrer Lage nicht transkribiert wird. Je nach Länge dieser Sequenz kann das Allel in vier verschiedene Varianten eingeteilt werden:

*Normalallel:* In der Normalbevölkerung kommt es zu max. 45 Wiederholungen des CGG-Trinukleotids; durchschnittlich sind es 29-31 (Hunter et al. 2019). Solche Allele zeigen bei der Zellteilung im Allgemeinen keine Zu- oder Abnahme der Wiederholungszahl, jedoch wurde vom erhöhten Risiko einer Instabilität berichtet, wenn innerhalb der CGG-Repeats keine zwischengeschalteten Adenosin-Guanin-Guanin (AGG)-Sequenzen vorzufinden waren (Hunter et al. 2019; Nolin et al. 2019).

*Grauzonen-/Intermediär- oder Borderline-Allel* (Hunter et al. 2019): Bei ca. 45-54 Wiederholungen spricht man von einem Grauzonen-Allel, welches stabil bis leicht instabil sein kann (auch hier abhängig von der Anzahl zwischengeschalteter AGG-Sequenzen), da es durch Expansion in ein Prämutationsallel (siehe unten) übergehen kann (Nolin et al. 2013).

*Prämutationsallel:* Von einer Prämutation spricht man ab ca. 55-200 Repeats, bei Hunter et al. (2019) werden auch Zahlen bis 230 angegeben. Es kommt zur Transkription von FMR1 und in manchen Fällen zur verminderten, in anderen zu einer gesteigerten Synthese von FMRP mit konsekutiv vermehrter regulatorischer Aktivität (Mila et al. 2018). Im Allgemeinen entwickelt sich bei Prämutationsträger\*innen kein FXS und es zeigen sich auch keine anderweitigen somatischen oder kognitiven Auffälligkeiten. Jedoch besteht ein erhöhtes Risiko für FMR1-assoziierte Erkrankungen wie die „Fragiles X-assoziierte primäre Ovarialinsuffizienz“ (FXPOI), das „Fragile-X-assoziiertes Tremor-Ataxie-Syndrom“ (FXTAS) oder emotionale Störungen (Mila et al. 2018). Die Nachkommen weiblicher Prämutationsträger sind zudem aufgrund der gesteigerten Instabilität des Allels einem erhöhten Risiko für die Entwicklung eines FXS ausgesetzt. Hierbei spielen unter anderem die Länge des Allels (Instabilität mit Länge der CGG-Sequenz zunehmend, insbesondere bei Zahlen über 60), die Anzahl der zwischengeschalteten AGG-Sequenzen sowie das Alter der Mutter eine Rolle (Nolin et al. 2013; Nolin et al. 2019; Yrigollen et al. 2014).

*Vollmutation:* Kommt es zur Expansion mit über 200 Wiederholungen, führt dies schließlich zur epigenetischen Methylierung von Cytosin-Nukleotiden innerhalb der CGG-Region sowie der als Promotor dienenden angrenzenden CpG-Insel und damit zur Inaktivierung des gesamten Gens. Ursache dieser Expansion ist eine dynamische Mutation, bei der im Laufe der (Zell-)Generationen die Wiederholungszahl der Trinukleotidsequenz zunimmt, was bereits 1991 beschrieben wurde (Oberlé et al. 1991; Verkerk et al. 1991; Yu et al. 1991). Die Expansion ist in über 99 % der Fälle für die Entstehung

des FXS verantwortlich. Jedoch kann es in seltenen Fällen auch zu anderen Mutationen des FMR1 wie Punktmutationen, Teil- oder kompletten Deletionen kommen (Sitzmann et al. 2018).

### Das Fragile X Mental Retardation Protein (FMRP)

FMRP ist ein Ribonukleinsäure (RNA)-bindendes Protein, welches in vielen verschiedenen Zellen exprimiert wird, sich aber vor allem in Neuronen und Spermatogonien findet. Meist ist es im Cytoplasma an den Polyribosomen-Komplexen des Endoplasmatischen Retikulums oder an freien Ribosomen innerhalb dendritischer Zellen lokalisiert (Oostra und Willemsen 2009). Seine Funktion besteht in der gezielten Translations-Inhibition spezifischer Messenger-RNA (mRNA) Stränge, wobei es an ca. 4 % aller mRNAs in Säugetiergehirnen und an ungefähr ein Drittel aller RNA-Stränge, die für die Synthese von prä- und postsynaptischen Proteinen codieren, bindet (Mila et al. 2018). Somit spielt es eine wichtige Rolle bei der neuronalen Entwicklung und Funktion sowie der synaptischen Plastizität (Darnell und Richter 2012). Das Fehlen von FMRP führt folglich zu Fehlern in der Neurogenese sowie zu Defiziten neuronaler Prozesse, was unter anderem durch die erhöhte Anzahl verformter dendritischer Dornen im ZNS und eine Dysregulation von Neurotransmitter-Spiegeln erkennbar ist (Maurin et al. 2014). Über die Rolle von FMRP im Rahmen der Sexualentwicklung und -funktion ist bisher noch wenig bekannt, jedoch führte der Mangel im Maus-Modell zu hypertrophierten Ovarien/Makroorchidie (Ascano et al. 2012; The Dutch-Belgian Fragile X Consortium 1994) und auch beim Menschen besteht das Risiko für FMR1-assoziierte Veränderungen der Gonaden (Mila et al. 2018); mehr dazu im Abschnitt „Klinik“.

### Ausprägung und Vererbung

Da im männlichen Chromosomensatz nur ein X-Chromosom vorhanden ist, kommt es bei Vollmutationsträgern auch in 100 % der Fälle zum FXS. Jedoch ist die phänotypische Ausprägung durchaus variabel. Dies ist unter anderem durch Prämutation/Vollmutation-Mosaik (einige Zellen enthalten Prämutations-, andere Vollmutationsallele) oder verschiedene Methylierungslevel der CGG-Sequenzen einzelner Allele bedingt. Dies erklärt sich durch damit einhergehend unterschiedliche FMRP-Konzentrationen in den Zellen (Hagerman et al. 2017). Vollmutationsträger mit nicht gänzlich unterdrückter FMRP-Produktion zeigen somit unter Umständen auch geringer ausgeprägte Symptome wie beispielsweise nur eine leichte Intelligenzminderung oder wenige bzw. gar keine äußerlichen Auffälligkeiten. Man spricht hier auch von „high-functioning males“ (Pretto et al. 2014). Aufgrund des Vorhandenseins zweier X-Chromosomen und der damit verbundenen zufallsbedingten X-Inaktivierung in der Embryogenese entwickeln hingegen nur 30-50 % der weiblichen Vollmutations-Träger ein FXS. Darüber hinaus ist auch hier das Erscheinungsbild aufgrund der oben genannten Prozesse sehr variabel (Mila et al. 2018; Pretto et al. 2014).

### Klinik

Mit einem tieferen Verständnis der genetischen Ursachen lässt sich das vielseitige klinische Erscheinungsbild des FXS besser nachvollziehen. Es finden sich eine Reihe assoziierter Symptome unterschiedlicher Ausprägung aus dem kognitiven, somatischen, behavioralen, psychiatrischen und neurologischen Bereich. Im Hinblick auf Verteilungsmuster und Schweregrad spielen neben dem Geschlecht und den bereits angesprochenen molekularen Variationen das Alter und Umweltfaktoren eine wesentliche Rolle (Dyer-Friedman et al. 2002; Hagerman et al. 2017; Kidd et al. 2014). Generell können männliche und weibliche Personen mit FXS die gleichen Symptome entwickeln, wobei für das weibliche Geschlecht jedoch besonders Angstsymptome, Vermeidungs- und Rückzugsverhalten sowie ein erhöhtes Aufkommen depressiver Symptome beschrieben werden (Bartholomay et al. 2019).

*Kognitive Funktionen:* In den meisten Fällen führt FXS zu einer variablen Intelligenzminderung – die Mehrheit aller männlichen Betroffenen weist eine moderate bis schwere mentale Retardierung mit IQ-Werten zwischen 40-45 auf (Sansone et al. 2014). Bei weiblichen Betroffenen zeigt die kognitive Leistungsfähigkeit eine noch breitere Verteilung: neben nur leichten bis mittelschweren Defiziten v.a. einzelner Teilleistungsbereiche (Bennetto et al. 2001), finden sich gelegentlich auch durchschnittliche und in Einzelfällen überdurchschnittliche IQ-Werte (Bartholomay et al. 2019). Auffälligkeiten lassen sich auch in der frühkindlichen Entwicklung feststellen, die altersspezifischen Meilensteine werden häufig nicht erreicht. Vor allem die Sprachentwicklungsverzögerung ist dabei für Betroffene und deren Familien belastend (Weber et al. 2019).

*Psychiatrische und Verhaltensauffälligkeiten:* FXS gilt als die häufigste monogenetische Ursache einer Autismus-Spektrum-Störung (ASD) und ist für 1-6 % aller Störungen aus diesem Bereich verantwortlich (Kaufmann et al. 2017). Es lässt sich wiederum bei ca. 50-70 % aller Menschen mit FXS das Vollbild einer Autismus Spektrum-Störung (ASD) diagnostizieren (Kidd et al. 2020). Darüber hinaus treten bei bis zu 90 % einzelne Symptome dieses Formenkreises (Mila et al. 2018) sowie andere psychiatrische und Verhaltensstörungen auf. Dazu gehören Impulskontrollstörungen, Hyperaktivität, ein Aufmerksamkeitsdefizit, gesteigerte Ablenkbarkeit, selbstverletzendes, eigen- oder fremdaggressives Verhalten, Stereotypien, Schüchternheit, verringerter Augenkontakt oder Ängstlichkeit, emotionale Störungen und depressive Symptome (Bartholomay et al. 2019; Eley et al. 2020; Tsiouris und Brown 2004), um nur einige zu nennen. Vor allem Angststörungen aller Art nehmen während oder nach der Pubertät deutlich zu und werden von Angehörigen als besonders belastend beschrieben (Weber et al. 2019).

*Körperliche Auffälligkeiten* entwickeln sich nicht in jedem Fall und werden häufig erst mit fortschreitendem Alter sichtbar (Hunter et al. 2019). Typische Symptome sind prominente Ohren und Stirn, ein lang gezogenes, schmales Gesicht, überstreckbare Gelenke und eine (meist erst postpubertär erkennbare) Makroorchidie (Hagerman et al. 2017; Mila et al. 2018).

*Assoziierte somatische Beschwerden* sind unter anderem: Hypotonie, Strabismus, gastroösophagealer Reflux, Skoliose, rezidivierende Otitis media oder Mitralklappenprolaps (Hunter et al. 2019).

*Schlaf, zirkadiane Rhythmik und Neurologie:* Schätzungen zum Auftreten von Schlafstörungen bei FXS variieren und sind neben unterschiedlichen Klassifikationssystemen (siehe unten) und methodischen Abweichungen unter anderem vom Alter, sozialen Status sowie eventuellen Begleitpathologien abhängig. Zur Schlafdiagnostik dienen im Allgemeinen drei Klassifikationssysteme, die untereinander teilweise große Unterschiede aufweisen: Die International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems (ICD) ab Januar 2022 in der 11. Version, welche nun zum ersten Mal die Schlafstörungen als eigenes Kapitel aufführt, das Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM, aktuell in der 5. Version) und die International Classification of Sleep Disorders (ICSD, aktuell in der 3. Fassung). Letztere unterteilt die Gruppe der Schlafstörungen in sieben Kategorien: Insomnien, schlafbezogene Atmungsstörungen, schlafbezogene Bewegungsstörungen, zentrale Störungen einer Hypersomnolenz, zirkadiane Schlaf-Wach-Rhythmus-Störungen, Parasomnien und andere Schlafstörungen (Sateia 2014).

Während laut einem 2016 im Deutschen Ärzteblatt erschienenen Artikel ca. 6-8 % der Allgemeinbevölkerung unter einer behandlungspflichtigen Schlafstörung leiden (Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt 2016) und generell für normal entwickelte, gesunde Kinder und Jugendliche eine Häufigkeit von 10-25 % für Schlafstörungen angenommen wird (Blank et al. 2015; Kidd et al. 2014), sind es bei psychisch erkrankten Menschen mit 30-60 % (Ohayon 2011) und Menschen mit Intelligenzminderung mit 13-86 % (Surtees et al. 2018) deutlich mehr. Dies gilt insbesondere dann, wenn ein genetisches Syndrom zugrunde liegt (Surtees et al. 2018). Zu Schlafstörungen bei FXS gibt es bisher nur wenige Arbeiten, die zudem meist auf dem Fremdurteil von Eltern oder Betreuungspersonen betroffener Kinder beruhen. Eine Studie von Kidd et al. (2014) enthält unter anderem Angaben zum Schlaf von 260 FXS-Betroffenen und nennt eine Prävalenz von 27 %. Kronk et al. (2010) führten in ihrer Arbeit eine Elternbefragung von 1295 an FXS erkrankten Kindern durch. Sie stellten fest, dass 32 % der Eltern Schlafprobleme bei ihren Kindern beobachteten; in 84 % der Fälle traten sogar mehr als zwei gleichzeitig auf. Überdies erhielten 40 % der Mädchen und 47 % der Jungen mindestens ein Medikament zur Verbesserung des Schlafes. Auch andere Studien berichten Häufigkeiten zwischen 31 und 77 % (Kronk et al. 2009; Richdale 2003). Bei der Art der Schlafstörungen handelt es sich meist um Probleme beim Einschlafen und vermehrtes nächtliches Erwachen. Aber auch atmungsbezogene Schlafstörungen werden berichtet. So findet sich z. B. eine Prävalenz von 7 % für ein Obstruktives Schlafapnoe-Syndrom (OSAS) bei Kidd et al. 2014. Schlaftagebuch-Daten aus einer Studie von Gould et al. (2000) zeigen eine erhöhte Variabilität der Gesamtschlafzeit (Total Sleep Time = TST) und der Beendigung des Nachtschlafes (Sleep Termination = ST), eine verlängerte Einschlafzeit (Sleep Latency = SL) sowie vermehrte nächtliche Wachzeiten (Wake After Sleep Onset = WASO) (Gould et al. 2000). Noch weniger Studien gibt es, die Schlaf und zirkadiane Rhythmik

bei FXS mithilfe objektiver Methoden wie der Polysomnographie (PSG) oder der Messung von Hormonspiegeln untersuchen. Davon befassen sich insgesamt nur vier PSG-Studien mit der Schlafmakroarchitektur (Carotenuto et al. 2019; Elia et al. 2000; Ferri et al. 1999; Miano et al. 2008). Bei den anderen handelt es sich um kleinere (Curran et al. 2017) oder größere Erhebungen zu Krampfleiden oder schlafbezogenen Atmungsstörungen (Musumeci et al. 1996; Tirosh und Borochowitz 1992). Die Fallzahlen sind meist gering und sowohl Methodik als auch Ergebnisse unterscheiden sich zum Teil deutlich, weshalb kaum allgemeingültige Aussagen getroffen werden können. 1992 wiesen Tirosh und Borochowitz bei vier von sieben Probanden ein OSAS nach und vermuteten daher für Menschen mit FXS ein generell erhöhtes Risiko für diese Störung. Musumeci et al. (1996) fanden bei ihren Studienteilnehmer\*innen keine obstruktiven Ereignisse und schrieben daher das Vorkommen schlafbezogener Atmungsstörungen einzig den eventuell begleitenden morphologischen Auffälligkeiten wie vergrößerten Rachenmandeln, muskulärer Hypotonie oder Septumdeviationen zu (Musumeci et al. 1996), was auch heutzutage noch so interpretiert wird (Shelton und Malow 2021). Ferri et al. (1999) konnten in einer Gruppe FXS-Proband\*innen eine verringerte TST, sowie vermehrte nächtliche Wachzeiten nachweisen. Ähnliche Ergebnisse finden sich bei den Probanden von Elia et al. (2000), die außerdem eine verlängerte SL sowie eine verlängerte Zeit bis zur ersten REM (Rapid Eye Movement)-Periode (REM Latency = RL) beschreiben. Carotenuto et al. (2019) reproduzierten diese Ergebnisse bis auf SL und RL. Hier konnten außerdem ein verringerter Anteil am Schlafstadium N2 des NREM (Non REM)-Schlafes sowie eine verringerte Schlafeffizienz (SE%), dafür aber ein erhöhter Anteil an WASO%, periodischen Beinbewegungen (Periodic Limb Movement = PLM) und eine gesteigerte Erweckbarkeit während der REM-Phase nachgewiesen werden. Überdies zeigten sich in ihrer Stichprobe alle respiratorischen Parameter auffällig. Damit stützten die Autor\*innen die These eines erhöhten Risikos für OSAS bei FXS (Carotenuto et al. 2019). Die Arbeitsgruppe um Miano et al. (2008) fand in ihrer Stichprobe keine signifikanten Unterschiede zwischen FXS und der Kontrollgruppe für TST und SL, dafür aber mehr N1- und weniger REM-Anteil. Überdies konnten sie vor allem deutliche Veränderungen der Schlaf-Mikrostruktur feststellen (Miano et al. 2008).

Zusätzlich zur Erfassung und Beschreibung von Schlafstörungen ist auch deren Ursache von Interesse. Man geht bei FXS von einer Beeinträchtigung des parvozellulären endokrinen Systems (Hypothalamus-Hypophysen-Achse) mit gestörten Feedback-Mechanismen in den verschiedenen Regelkreisen aus (Hardiman und Bratt 2016). Im gonadotropen und somatotropen Regelkreis führt dies zu typischen körperlichen Auffälligkeiten wie Makroorchidie (Hodenhypertrophie), Pubertas praecox und verfrühtem sowie vermehrtem Längenwachstum. Im kortikotropen Regelkreis, der über die pulsatile Sekretion von Glukokortikoiden aus der Nebennierenrinde die Homöostase übernimmt (van Cauter 1990) sowie durch Sekretionsspitzen Reaktionen auf äußere Reize möglich macht (Golden et al. 2011; Gunnar 1987), könnte dies zu abweichenden Cortisol-Spiegeln führen. Dauerhaft erhöhte Cortisol-Spiegel führen neben psychischen und Verhaltensauffälligkeiten wie vermehrter Ängstlichkeit, Aggressivität oder impulsivem Verhalten eventuell auch zu einem gestörten Schlaf-Wach-Rhythmus.

Wisbeck et al. (2000) konnten in ihrer Studie erhöhte Tages-Cortisolspiegel bei FXS finden, was Hessler et al. (2004) bestätigten und zudem einen deutlich ausgeprägten Zusammenhang zwischen hohen Cortisolspiegeln und Verhaltensauffälligkeiten nachwiesen.

Ebenso wird die Ausschüttung von Melatonin, das als Zeitgeber den Stoffwechsel-Rhythmus in allen Körperzellen mitbestimmt, von der HPA-Achse reguliert. Die Sekretion findet vor allem in der Zirbeldrüse (*Glandula pinealis*) statt, welche durch den Nucleus suprachiasmaticus des Hypothalamus sowie Fasern des Sympathischen Nervensystems angesteuert wird (Brzezinski 1997). Während die Ausschüttung am Tage durch Licht unterdrückt wird (Lowe et al. 2000), steigt sie nach Einbruch der Dunkelheit an und erreicht in den frühen Morgenstunden ihr Maximum (Hardiman und Bratt 2016). Neben der Regulation des Tag-Nacht-Rhythmus spielt Melatonin noch in vielen anderen Bereichen wie kognitiven und Lernprozessen eine Rolle (Won et al. 2017). Außerdem ist es in die Funktion und Entwicklung der Sexualorgane sowie die Regulation von Sexualhormonspiegeln involviert.

Die wenigen Studien, die sich mit der Melatonin-Ausschüttung bei FXS beschäftigen, weisen nur kleine Fallzahlen auf und zeigen kontroverse Ergebnisse (Gould et al. 2000; O'Hare et al. 1986).

Auf neurologischer Ebene ist eine weitere Besonderheit des FXS die erhöhte Prävalenz von epilepsietypischen Potenzialen sowie unspezifischen Auffälligkeiten in der Elektroenzephalographie (EEG), die durch eine Fehlfunktion des GABA-Systems sowie gesteigerte Aktivität von Glutamatrezeptoren Einfluss auf den Schlaf haben könnten (Carotenuto et al. 2019; Heulens et al. 2010; Musumeci et al. 1999; Wang et al. 2017).

### **Offene Fragen und Forschungsbedarf 1.1: Schlaf und zirkadiane Rhythmik bei FXS**

Die Forschung geht davon aus, dass mit zunehmender mentaler Retardierung auch die Beeinträchtigung des Schlafes wächst, was insbesondere für genetische Syndrome gilt (Esbensen und Schwichtenberg 2016). Für die Entität des FXS herrscht bisher aber weder Einigkeit über Häufigkeit, genaue Ursachen und Art der Schlafstörungen, noch über eventuelle Folgen. Die meisten der bisher durchgeführten Studien haben aufgrund der geringen Stichprobengröße, fehlender Kontrollarme oder der Verwendung für die entsprechende Gruppe nicht normierter Instrumente nur geringe statistische Aussagekraft und unterscheiden sich zum Teil sowohl in der Methodik als auch in der Wahl der Studienteilnehmer\*innen. Vermutlich kommen sie unter anderem auch deshalb zu größtenteils unterschiedlichen Ergebnissen.

Ziel dieser Arbeit war daher der Nachweis der Umsetzbarkeit eines mehrdimensionalen Studiensettings zur Erfassung von Schlafstörungen bei FXS im Zuge der Planung einer größeren Folgestudie.

Denn obwohl nachgewiesen ist, dass gestörter Schlaf bei Kindern zu erheblicher elterlicher und familiärer Belastung führen kann (Kronk et al. 2010; Meltzer und Mindell 2007; Weber et al. 2019) und der Einfluss auf Verhaltensauffälligkeiten, Aggressivität und kognitive Leistungsfähigkeit aufgezeigt wurde (unter anderem bei Adams et al. 2014), gibt es bezüglich der Einflussnahme von Schlaf auf die Entwicklung bei FXS noch viele Unklarheiten. Zudem gibt es bisher wenige therapeutische Optionen

bei FXS; sowohl für den pädagogisch-verhaltenstherapeutischen als auch den pharmakotherapeutischen Bereich (Weiskop et al. 2005; Wirojatan et al. 2009). Eine umfangreiche Untersuchung dieser sensiblen Kohorte könnte aus wissenschaftlicher und damit letztlich auch aus klientenzentrierter Sicht einen großen Erkenntnisgewinn bedeuten.

## **1.2 Machbarkeitsstudien und ihre Stellung in der medizinischen Forschung**

### Überblick zur Planung medizinischer Studien

Dieser Abschnitt soll einen Überblick über die Phasen und Grundsätze der Studienplanung geben, um den Stellenwert von Machbarkeitsstudien im Forschungskontext herauszuarbeiten.

Analog zu anderen wissenschaftlichen Disziplinen bedient sich auch die medizinische Forschung standardisierter Methoden der Erkenntnisgewinnung. Für die Beantwortung einer wissenschaftlichen Frage gelten dabei generell dieselben Prinzipien – unabhängig davon, um welchen Teilbereich es sich handelt. In einem 2009 erschienenen Artikel des Deutschen Ärzteblattes aus der Reihe zur „Bewertung wissenschaftlicher Publikationen“ beschreiben die Autor\*innen fünf Phasen („Planung, Durchführung, Dokumentation, Analyse, Publikation“), welche Bestandteil einer jeden medizinischen Studie sind bzw. sein sollten (Röhrig et al. 2009a). Hierbei ist zunächst der Planung große Bedeutung beizumessen, da diese bereits im Vorfeld die notwendigen Weichen stellt und somit über Erfolg und Misserfolg des Projektes entscheiden kann. Hauptziel der Planung ist die Erstellung des gesamten Studienaufbaus, welcher anschließend auf seine Machbarkeit überprüft werden sollte. Diesem Abschnitt widmet sich die vorliegende Arbeit.

### Das Studiendesign

Unter dem Begriff des Studiendesigns verstehen Röhrig et al. (2009a) nicht nur die Frage des Studientyps (siehe unten), sondern den umfassenden Entwurf des gesamten Forschungsvorhabens. Dabei stellen sie einige wichtige Aspekte heraus: Als erstes erfolgt die genaue Formulierung einer wissenschaftlichen Fragestellung, welche das Grundgerüst darstellt. Dies zieht weitere Fragen wie die der Studienpopulation und der richtigen Messmethoden zur Erfassung der zu prüfenden Merkmale nach sich. Weiterhin kann der/die Untersuchende schon jetzt festlegen, ob die Datenerhebung rein deskriptiv (z.B. Wiedergabe von Häufigkeiten eines bestimmten Merkmals), explorativ (Darstellung des Zusammenhangs zwischen mehreren Variablen) oder konfirmatorisch (schließende statistische Überprüfung einer Forschungshypothese) sein soll. Danach kann über den Studientyp entschieden werden. Grundlage ist die Einteilung medizinischer Forschung in Primär- und Sekundärforschung. Während sich die Primärforschung mit der Erhebung von Daten aus den Bereichen der epidemiologischen, der klinischen und der Grundlagenforschung beschäftigt, zielt die Sekundärforschung auf die Verarbeitung, Prüfung und Zusammenfassung bereits erhobener Daten ab.



Vereinfachend lassen sich nach Röhrig et al. (2009b) die in Tabelle 1 genannten Studientypen unterscheiden:

*Tabelle 1: Studientypen der medizinischen Forschung. Quelle: Röhrig et al. (2009b).*

<b>Primärforschung</b>	Grundlagenforschung/experimentelle Forschung	Theoretisch (Entwicklung von Untersuchungsmethoden)
		Angewandt (z.B. Versuche an Tieren, Zellen, Genen)
	Klinische Forschung	Interventionell (z.B. klinische Arzneimittelstudien, Therapiestudien)
		Beobachtungsstudien (z.B. Prognose- und Diagnosestudien als Kohorten-, Fall-, Kontroll- oder Querschnittsstudie)
	Epidemiologische Forschung	Interventionelle Studien
		Beobachtungsstudien (z.B. Kohortenstudie, Fall-Kontroll-Studie, Querschnittsstudie)
<b>Sekundärforschung</b>		Metaanalysen
		Reviews (einfach oder systematisch)

Zu guter Letzt erfolgt die Abschätzung der benötigten Fallzahl ( $= n$ ), um den zu untersuchenden Effekt nachweisen zu können. Je kleiner ein gemessener Unterschied oder je größer die Streuung innerhalb der Studienpopulation, desto größer die benötigte Fallzahl (Röhrig et al. 2009a).

#### Die Machbarkeitsstudie

Wenn das Studiendesign steht, sollte die Umsetzbarkeit überprüft werden. Insbesondere lassen sich Einzelaspekte wie z.B. die Verständlichkeit und Umsetzbarkeit (innovativer) Messmethoden, die Rekrutierungsrate oder die Compliance der Studienteilnehmer\*innen nur schwer vorhersagen. Hier setzt die Machbarkeitsstudie an, welche vor der Hauptstudie durchgeführt wird, um diese Fragen zu beantworten (Moore et al. 2011). Sie wird im Forschungskontext jedoch häufig unterschätzt (Davies 1983).

### Definition und Gründe einer Machbarkeitsstudie

Obwohl nahezu ubiquitär zu finden, sind weder Terminologie noch Aufbau und Inhalt einer Machbarkeits- oder Pilotstudie einheitlich definiert. Allein im medizinischen Kontext finden sich viele unterschiedliche Bezeichnungen wie bspw. Pilot-, Machbarkeits-, Vorreiter-, Vor- oder Projektstudie mit teilweise unterschiedlichen und sich widersprechenden Zielstellungen und Inhalten (Thabane et al. 2010). Innerhalb der wissenschaftlichen Literatur der letzten Jahre gab es daher einige Versuche zur Konsensbildung und Klärung. In ihrem Artikel „A tutorial on pilot studies“ geben Thabane et al. einen Überblick über gängige Begriffsdefinitionen wie z.B.: „Eine Versuchsstudie, die vor der Fertigstellung eines Forschungsdesigns durchgeführt wird, um in der Definition der Forschungsfrage zu assistieren, oder die Machbarkeit, die Reliabilität und die Validität des vorgeschlagenen Studiendesigns zu überprüfen“ (Thabane et al. 2010, S. 2). Oder: „Eine Studie in kleinem Maßstab durchgeführt, um den Plan und die Methode einer Forschungsstudie zu testen“ (Thabane et al. 2010, S. 2). Die Autor\*innen verwenden dabei die Bezeichnungen Pilot- und Machbarkeitsstudie synonym, während u.a. Arain et al. (2010) oder das UK National Institute for Health Research (NIHR) die Diversität zweier Studientypen mit unterschiedlichen Inhalten deklarieren. Dort heißt es zu Machbarkeitsstudien: „Machbarkeitsstudien sind Forschungsarbeiten, die vor einer Hauptstudie durchgeführt werden, um die Frage zu beantworten: "Kann diese Studie durchgeführt werden?". Sie dienen dazu, wichtige Parameter abzuschätzen, die für das Design der Hauptstudie benötigt werden.“ (Glossary | NIHR 2020b). Dagegen werden Pilotstudien hier folgendermaßen definiert: „Pilotstudien sind eine kleinere Version der Hauptstudie, mit der geprüft wird, ob die Komponenten der Hauptstudie alle zusammenwirken können. Sie konzentriert sich auf die Prozesse der Hauptstudie, z.B. um sicherzustellen, dass Rekrutierung, Randomisierung, Behandlung und Folgeuntersuchungen reibungslos ablaufen.“ (Glossary | NIHR 2020a). 2016 veröffentlichten Eldridge et al. auf Basis von Expertenbefragungen, Literatur-Reviews und Umfragen ein Rahmenkonzept zur Terminologie von Machbarkeitsstudien im Kontext randomisierter kontrollierter Studien (RCT). Sie sprachen sich darin gegen die klare gegenseitige Abgrenzung der beiden Begriffe Pilot- und Machbarkeitsstudie aus, stattdessen empfehlen sie die Betrachtung der Pilotstudie als eine von mehreren Möglichkeiten im Rahmen der Machbarkeitsanalyse. Jede Studie, die dazu dient, die Umsetzbarkeit der Hauptstudie im Allgemeinen und einzelner Aspekte im Speziellen zu überprüfen, dient allgemein der Machbarkeitsanalyse (ähnlich der Definition des NIHR). Die Pilotstudie stellen sie als eine Art Miniatur-Version der zukünftigen Hauptstudie vor, welche also in kleinem Rahmen und mit überschaubarem finanziellen sowie organisatorischen Aufwand jene Merkmale, um die es auch in der eigentlichen Studie gehen wird, überprüft. Ein Anpassen der Mess- und Interventionsmethoden ist dabei noch jederzeit möglich. Beispiele für Nicht-Pilot-Machbarkeitsstudien sind etwa Interviews zur Prüfung der Akzeptanz eines Interventions- oder Therapieverfahrens (Eldridge et al. 2016). Auch bei Whitehead et al. (2014) wird vom „Konzept der Machbarkeit“ im Vorfeld einer größeren Studie und der Pilotstudie als Teil dessen gesprochen. Der Nutzen von Machbarkeitsstudien im Rahmen großer, oft finanziell aufwendiger Studien ist mehrfach belegt (z.B. bei Brooks und Stratford 2009). Sie geben bereits in

einem frühen Stadium Auskunft über den zu erwartenden Erfolg eines Forschungsprojektes. Die Gründe für die vorläufige Durchführung solch einer Machbarkeitsanalyse sind daher vielfältig (vergleiche auch Eldridge et al. 2016; Lee et al. 2014; Moore et al. 2011). Hier seien beispielhaft die wichtigsten Gründe aus der Arbeit von van Teijlingen E.R. und Hundley V. (2001) genannt:

- Formulierung und Anpassung der Forschungsfrage und des Studiendesigns
- Entwicklung und Optimierung eines Studienprotokolls
- Abschätzen der Erfolgsrate im Rekrutierungsverfahren bei aktuellem Ansatz
- Überprüfen der Angemessenheit eines bestimmten Untersuchungsinstrumentes
- Aussagekraft zur Machbarkeit einer groß angelegten Studie
- Identifikation logistischer Schwierigkeiten
- Schätzen der Variabilität der Messergebnisse zur Bestimmung der Stichprobengröße
- Vorläufige Datensammlung
- Abschätzen der benötigten Ressourcen (finanziell, organisatorisch, personell usw.)
- Beurteilen der geplanten Datenanalyse
- Überzeugen potenzieller Finanzierungsstellen von
  - Professionalität des Forschungsteams
  - Finanzierungswürdigkeit und Umsetzbarkeit der Hauptstudie
- Erreichen möglicher Unterstützung durch andere Interessent\*innen

Ein weiterer Grund für die Durchführung einer Machbarkeitsstudie ist, Schätzungen zur benötigten Stichprobengröße für die Hauptstudie aufstellen zu können. Da jedoch viele Pilotstudien selbst nicht groß genug sind, um statistisch verlässliche Ergebnisse zu liefern, wird generell eher davon abgeraten (Arain et al. 2010). Dementsprechend bedient sich auch die vorliegende Arbeit ausschließlich deskriptiver statistischer Methoden. Mittlerweile wird von einigen Fördergesellschaften die Durchführung von Machbarkeitsstudien vorausgesetzt oder zumindest gewünscht, bevor eine finanzielle Unterstützung stattfinden kann. So z.B. beim National Institute for Health in den USA oder den Canadian Institutes of Health Research (Eldridge et al. 2016). Der allgemein wachsenden Bedeutung von Machbarkeitsstudien im Forschungskontext wurde unter anderem durch die Gründung eines Online-Portals für Pilot- und Machbarkeitsstudien Rechnung getragen, welches die biomedizinischen Datenbanken durch Veröffentlichung einschlägiger Studien erweitern und Antworten zu bestehenden Fragen geben soll. Die Website ist unter der Adresse <https://pilotfeasibilitystudies.biomedcentral.com/> erreichbar (Pilot and Feasibility Studies 2020).

Da das Wissen um das o.g. Portal zum Zeitpunkt der Durchführung dieser Studie noch weniger verbreitet war, ist sie bisher noch nicht dort gelistet.

### Zielparameter der Machbarkeit

Machbarkeitsstudien enthalten, wie jede andere Studie auch, spezifische Zielparameter, die vor der Durchführung formuliert werden. Üblicherweise weichen diese Ziele von denen der eigentlichen

Hauptstudie ab und dienen ausschließlich oder überwiegend dazu, Probleme zu identifizieren, welche im Hinblick auf Studienkonzept, Studiendesign, Stichprobengröße und -auswahl, Datenerhebung oder Datenanalyse der Hauptstudie auftauchen könnten. Dabei orientieren sie sich naturgemäß an den (oben genannten) Gründen für die Durchführung (Moore et al. 2011; Prescott und Soeken 1989). Da Durchführungsgründe und Zielparameter auch voneinander abweichen können, ist die eigenständige und spezifische Erhebung Letzterer jedoch zu empfehlen. Als Zielparameter finden sich in der Literatur unter anderem (Arain et al. 2010; Lancaster et al. 2004; Prescott und Soeken 1989):

### Überprüfung

- der Integrität des Studienprotokolls/Gesamtentwurfes für die Hauptstudie
- der Rekrutierungsstrategien (Bereitschaft der Kliniker\*innen, Teilnehmer\*innen zu rekrutieren, Erreichbarkeit, Anreiz, Ein- und Ausschlusskriterien)
- der Verständlichkeit von Einverständniserklärungen und anderen Datenerhebungs-Systemen/-formularen/Fragebögen, insbesondere bei Selbstauskünften und mehreren Interviewer\*innen (z.B. Fragen verständlich und klar definiert?)
- des Randomisierungs-Prozesses der Studienteilnehmer\*innen
- der Akzeptanz geplanter Interventionen/Messungen
- des Zeitbedarfes
- der Lagerung von Ausrüstung und Material
- der Schulung und Kompetenz des Forschungspersonals
- des Aufbaus der Messstation/ der Positionierung der Beobachtungsperson

### Schätzung

- der Stichprobengröße
- der notwendigen Zahl an Mitarbeiter\*innen, um eine durchgehende Erreichbarkeit während der Studie zu gewährleisten

### Definition optimaler, eventuell eigener, Ergebnismaße

Zusätzlich zur Festlegung der Ziele müssen passende Ergebnisvariablen gefunden werden. Dies geschieht häufig über Surrogat-Ergebnisse. Im „Beta Agonist Lung Injury trial“ (Perkins et al. 2006) definierten die Autoren beispielsweise die extravaskuläre Lungenflüssigkeit als Indikator für den Erfolg der medikamentösen Intervention (Arnold et al. 2009). Andere mögliche Variablen sind (Arnold et al. 2009; Thabane et al. 2010):

- Rekrutierungsraten/Einverständniserklärungen
- Follow up-Quoten
- Antwortquoten bei Fragebögen
- Adhärenz-/Compliance-Raten

- Abschlussraten/Komplettierungsraten einzelner Instrumente
- Ressourcen (Zeit/Material/Personal)
- Messergebnisse und deren Standardabweichung einzelner Instrumente (z.B. zur Schätzung der Stichprobengröße)
- Ergebnisse aus speziellen Fragebögen zur Zufriedenheit und Akzeptanz

Um die erhobenen Werte nutzen und eine Aussage über die Machbarkeit treffen zu können, sollten schon zu Beginn der Studie genaue Erfolgs- oder Machbarkeitskriterien sowie Schwellenwerte definiert werden. Arnold et al. (2009) zitieren z.B. eine Thromboseprophylaxe-Studie, in der unter anderem folgende Machbarkeitsziele definiert wurden:

- Erhalt des untersuchten Medikaments innerhalb von 12 Stunden nach der Randomisierung bei 98.5 % der Proband\*innen
- Verblindete Einnahme jeder Medikamentendosis bei 91,7 % der Proband\*innen
- Erhalt einer Kompressions-Sonographie bei mindestens 90 % der Proband\*innen

Auch das Team um Thabane et al. empfiehlt die Definition von Erfolgskriterien zur Bewertung der Machbarkeit. In der “PeriOperative Epidural Trial (POET) Pilot Study” (Choi et al. 2009; Thabane et al. 2010) finden sich für die Rekrutierung und Follow up-Raten unter anderem:

- Rekrutierung von einem/r Proband\*in pro Zentrum und Woche
- Mindestens 70 % aller in Frage kommenden Patient\*innen werden rekrutiert
- Ein komplettes Follow-up in mindestens 95 % aller zu Beginn rekrutierten Fälle

Die Angaben zur Machbarkeit erfolgen demnach oft in Form von Verhältnissen (Moore et al. 2011).

### Limitationen

Immer wieder werden auch solche Studien als Machbarkeitsstudien bezeichnet, welche nicht in größerem Maße durchgeführt werden können oder keine statistisch relevanten Ergebnisse liefern. Dabei hoffen die Autor\*innen möglicherweise auf eine wohlwollende Betrachtung, wenn ihre Studie als Pilotstudie und nicht einfach als (zu) kleine klinische Studie bezeichnet wird (Arain et al. 2010). Die Durchführung und Bezeichnung als Machbarkeitsstudie darf aber in keinem Fall als Rechtfertigung für fehlende Sorgfalt in der Studienplanung oder eine geringe Stichprobengröße missverstanden werden (Perry 2001). Moore et al. (2011) nennen in ihren Empfehlungen zur Planung von Pilotstudien einige Situationen, in denen die Begriffsverwendung Probleme bereiten kann:

Zum Beispiel werden wenig bis gar nicht finanzierte Forschungsprojekte als Pilot- oder Machbarkeitsstudie bezeichnet, um den mit geringer Förderung häufig einhergehenden Qualitätsverlust zu rechtfertigen. Bei begrenzten Mitteln besteht die Gefahr, den Fokus eher wirtschaftlich als wissenschaftlich zu setzen, darüber hinaus nimmt die Stichprobengröße meist mit sinkender Finanzierung ab. Ein weiterer Grund für die (retrospektive) Bezeichnung als Pilotstudie ist etwa die Rechtfertigung des Einsatzes schlechter ausgebildeten oder finanzierten Personals oder die schnellere Durchführung eines Projekts (Thabane et al. 2010). Oft weichen die Zielstellungen solcher Studien auch

deutlich von denen der Machbarkeitsidee ab. Statt Daten über die Umsetzbarkeit einzelner Aspekte einer möglicherweise folgenden Hauptstudie zu sammeln, werden ausschließlich Messergebnisse präsentiert und teilweise trotz geringer statistischer Aussagekraft sogar auf eine Grundgesamtheit übertragen (Perry 2001). Wie bereits erwähnt, sollte der Fokus einer Machbarkeitsstudie jedoch immer auf der Prüfung der Machbarkeit liegen und sich nicht mit statistischen Fragestellungen beschäftigen (Kraemer et al. 2006). Deshalb und auch aufgrund schlechter und vage formulierter Studiendesigns werden Pilotstudien häufig nicht publiziert (Thabane et al. 2010). Ein weiteres Indiz für eine fehlgeleitete Fragestellung bei Machbarkeitsstudien ist die geringe Zahl an anschließend tatsächlich durchgeführten größeren Studien. Mubashin Arain et al. gingen in ihrer Arbeit „What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy“ (2010) unter anderem dieser Frage auf den Grund. Sie untersuchten dafür 90 der zuvor in einer Studie von Lancaster et al. (2004) geprüften Pilotstudien und kamen zu dem Schluss, dass nur in acht von 90 Fällen weitergehende Studien folgten. In der Befragung von sieben großen medizinischen Fachmagazinen (British Medical Journal (BMJ), Lancet, New England Journal of Medicine (NEJM), Journal of American Medical Association (JAMA), British Journal of Cancer (BJC), British Journal of Surgery (BJS), British Journal of Obstetrics and Gynecology (BJOG)) erhielten sie die Antwort, dass Pilotstudien nur in den seltensten Fällen zu einer größeren Studie führen würden. Dies liege vor allem daran, dass bei Erhalt signifikanter Messergebnisse die Durchführung der geplanten Hauptstudie von den Forscher\*innen als nicht mehr notwendig erachtet werde, oder dass bei ungünstigen Ergebnissen eine Hauptstudie weniger nützlich erscheine.

### Zusammenfassung

Für den größtmöglichen Nutzen einer Machbarkeitsstudie sind also folgende Punkte zu beachten:

#### 1. Zielsetzung, Definition von Ergebnisvariablen, Festlegung von Erfolgskriterien:

Allen Zielen sollte die Überprüfung der Machbarkeit einer folgenden Hauptstudie gemein sein. Ist ein Ziel formuliert, muss dafür die entsprechende Messgröße bzw. Ergebnisvariable definiert und operationalisiert werden. Anschließend erfolgt die Festlegung von Erfolgskriterien, also des Schwellenwertes, ab dem die Untersuchung als erfolgreich gilt und übernommen werden kann. Nach Thabane et al. (2010) sind die möglichen Erkenntnisse der Pilotstudie dann:

- Hauptstudie nicht machbar
- Hauptstudie machbar, wenn Anpassungen vorgenommen werden
- Hauptstudie ohne Anpassungen machbar, aber Überwachung notwendig
- Hauptstudie ohne Anpassungen machbar

#### 2. Design:

Was das Design der Pilotstudie angeht, ist es laut Hinds und Gattuso (1991) empfehlenswert, sich am geplanten Design der Hauptstudie zu orientieren. Sowohl in Bezug auf Häufigkeit, Dauer oder Art der Messungen, als auch auf die statistische Auswertung der Messergebnisse oder die Wahl der

Studienpopulation (Thabane et al. 2010). Die Stichprobengröße sollte sich an den bereits formulierten Zielen orientieren und setzt die intellektuelle Auseinandersetzung mit dem Studienkonzept voraus. Eine gültige Überlegung für die Stichprobengröße ist z.B. das erwartete Präzisionsniveau eventueller statistischer Schätzungen (siehe Abschnitt „Statistik“): Größere Stichprobenzahlen ermöglichen in der Regel eine präzisere Schätzung und meist besteht ein nicht-lineares Verhältnis zwischen der Stichprobengröße und der Breite des Vertrauensintervalls; mit wachsender Stichprobengröße nimmt die Breite des Konfidenzintervalls ab. Da dies jedoch ab einem gewissen Punkt nur noch marginal geschieht, müssen die Vorteile genauerer Messwerte gegen die wachsenden Herausforderungen einer größeren Studie abgewogen werden (Moore et al. 2011).

### 3. Statistik:

Generell ist in Machbarkeitsstudien die Erhebung sowohl qualitativer, als auch quantitativer Daten möglich (wobei die qualitativen meist überwiegen (Moore et al. 2011; Thabane et al. 2010)). Bei der Datenauswertung wird empfohlen, sich nur auf deskriptive Statistik zu beschränken oder Punkt- bzw. Intervallschätzungen durchzuführen, da Ergebnisse weiterführender Statistik aufgrund der meist geringen Stichprobengrößen nicht auf eine Grundgesamtheit übertragbar sind (Lancaster et al. 2004; Moore et al. 2011).

## **Offene Fragen und Forschungsbedarf 1.2: Warum braucht es eine Machbarkeitsstudie für dieses Thema?**

Wie bereits unter 1.1 erwähnt, lässt die Datenlage zur Prävalenz und dem Charakter von Schlafstörungen sowie möglichen Verschiebungen des zirkadianen Rhythmus bei Menschen mit FXS bisher noch viele Fragen unbeantwortet. Die Erhebung verlässlicher Parameter im Rahmen einer großen Studie gestaltet sich jedoch aus verschiedenen Gründen besonders schwierig: Zum einen findet sich in Deutschland – wie auch weltweit nur eine geringe Prävalenz der Vollmutation. Aufgrund der variablen Symptomatik des Krankheitsbildes und der Tatsache, dass medizinische Hilfe häufig erst spät in Anspruch genommen wird (Bartholomay et al. 2019), ist weltweit von einer Underdiagnostik auszugehen. Allein diese Tatsache erschwert den Zugang zur Zielpopulation erheblich. Weiter können neben den Proband\*innen selbst auch die Eltern eine leichte bis schwere Intelligenzminderung aufweisen (Eley et al. 2020). Die generell verminderte Bereitschaft zur Teilnahme an wissenschaftlichen Studien von Menschen mit mentaler Retardierung (Nicholson et al. 2013) sowie die erschwerte Teilnahme aufgrund von z.B. Verständigungsproblemen (Becker et al. 2004) und weitere mit Untersuchungen assoziierte Probleme (Oliver-Africano et al. 2010) sind ausreichend beschrieben. Daher sind effektive Rekrutierungsstrategien, eine bedarfsgerechte Incentivierung und die sorgfältige ethische Abwägung der Studiendurchführung essenziell. Um auf eine ausreichend große Stichprobe zu kommen, ist daher vermutlich eine multizentrische, kosten- und personalintensive Studie notwendig (beispielsweise zu finden bei Berry-Kravis et al. 2016). Da die Mitarbeit und Compliance von Betroffenen aufgrund der Psychopathologie häufig vermindert ist (Muller et al. 2019), muss mit einem erhöhten Zeit- und

Personalaufwand gerechnet werden um die umfangreiche Schulung des Forschungsteams sowie die ständige Erreichbarkeit während der Untersuchungen sicherzustellen. Aufgrund der häufig gesteigerten Empfindlichkeit gegenüber äußerer Reize sowie der hohen Prävalenz von Angst- und Interaktionsstörungen bis hin zum Vollbild autistischer Störungen bei Menschen mit FXS (Bailey et al. 2008; Gabis et al. 2011; Weber et al. 2019) sind ein ruhiger Umgang sowie Vorhersehbarkeit und Beständigkeit im Kontakt besonders wichtig (Eley et al. 2020). Dies spricht für die Datenerhebung im häuslichen Umfeld, da bereits existierende Tagesrituale und feste Abläufe am wenigsten durcheinander geraten, was bei der häufig auftretenden autistischen Symptomatik (Tsiouris und Brown 2004) die höchste Erfolgsrate verspricht (Eley et al. 2020).

All die genannten erschwerten Bedingungen und Herausforderungen von der Rekrutierung über die bedarfsgerechte Aufklärung und Kommunikation bis zur Wahl und Durchführbarkeit der Methoden legten im Vorfeld die Durchführung einer Machbarkeitsanalyse des gesamten Settings nah. Besonderes Augenmerk lag auf:

- dem mehrdimensionalen Untersuchungsaufbau für den Erhalt sowohl subjektiver als auch objektiver Parameter zu Schlaf und zirkadianer Rhythmik sowie deren Wechselwirkungen mit dem sozialen Umfeld und der Möglichkeit des Vergleichs einzelner Instrumente
- der Wahl minimalinvasiver Untersuchungsmethoden
- dem Angebot der ambulanten Messung für geringe Störeinflüsse und erhöhte Compliance als Alternative zur stationären Untersuchung
- hoher logistischer Flexibilität
- schneller und effizienter Vorbereitung des Forschungsteams
- durchgängiger Ansprechbarkeit des Forschungspersonals während der einzelnen Untersuchungsphasen
- gutem Kontakt und Zusammenarbeit der beteiligten Institutionen



## 2 Methoden

Im Methodenteil der vorliegenden Arbeit werden zunächst die spezifischen Zielstellungen mit den entsprechenden Messvariablen und Erfolgskriterien vorgestellt, die sich aus der Forschungsfrage ergeben, um anschließend alle untersuchten Bereiche und Verfahren im Detail darzustellen.

### 2.1 Zielstellungen

Für unsere Machbarkeitsstudie wurden folgende Zielparameter definiert:

1. Prüfung der Rekrutierungs- und incentiviven Strategien

- Sind die Kontaktierungswege angemessen?
- Ist die Rekrutierung über Vermittlungspersonen möglich?
- Ist der festgesetzte monetäre Anreiz ausreichend oder sind Anpassungen nötig?
- Ist das Informationsmaterial für die Zielgruppe verständlich und ansprechend?

2. Kontakt vor Ort

- Welche Kommunikationsmittel werden genutzt, wie können diese im Hinblick auf individuelle Bedürfnisse angepasst werden?
- Werden Anweisungen durch das Forschungspersonal verstanden und umgesetzt?
- Wieviel Unterstützung muss angeboten werden um die Durchführung der Untersuchungen zu gewährleisten? Wird die Privatsphäre ausreichend berücksichtigt?

3. Untersuchungssetting

- Setting Klinik
  - Ist die logistische Erreichbarkeit gegeben?
  - Sind eventuelle Transportkosten durch Proband\*innen und Familien finanzierbar?
  - Bedeuten die (zusätzlichen) Termine erhöhten Stress für alle Beteiligten?
- Setting Home
  - Ist die Terminierung der Untersuchungstage flexibel durchführbar und kann ggf. angepasst werden?
  - Wieviel zusätzliche Zeit muss für die Anpassung an die häusliche Umgebung eingeplant werden?
  - Sind die Geräte durch eine Person transportabel und störungsfrei mobil verwendbar?
  - Führt die fehlende Möglichkeit der Observation bei verschiedenen Untersuchungen zu einer niedrigeren Erfolgsquote?
  - Gibt es Ressentiments gegenüber dem Empfangen fremder Menschen in den Privaträumen?

#### 4. Prüfung der für die Hauptstudie geplanten Messinstrumente

- Fragebogendiagnostik (inkl. Anamnese mit Fragen zu Schlafumgebung und –hygiene, Schlafstagebuch, SIKJ, MEQ), mobile PSG, Melatonin- & Cortisol-Speichelprofile, Aktigraphie

#### **Messvariablen und Erfolgskriterien**

Rekrutierung, Incentivierung, Kontakt, Gesamtmachbarkeit:

- Messvariablen: Datensätze, Stichprobengröße, Halte- und Abbruchquoten, Nutzen der Hilfsangebote, subjektive Einschätzung des Kontakts
- Erfolgskriterien: Wir bewerteten die Rekrutierung bei einer „enrolment rate“ von  $\geq 50\%$  als erfolgreich. Der Kontakt war für uns zufriedenstellend, wenn es keine mehrfach unbeantworteten Kontaktangebote oder Nicht-Erscheinen gab und keine Beschwerden geäußert wurden. Bei einer Abbruchquote von weniger als 30 % definierten wir die incentivierten Anreize als ausreichend und die Gesamtmachbarkeit als gegeben.

Untersuchungssetting:

- Messvariablen: Datensätze, Erfolgsquoten der ambulant eingesetzten Instrumente (PSG, Speichelproben-Abgabe, Aktigraphie, Fragebögen), Einzelmaße der Untersuchungen, Haltequoten, (pünktliches) Erscheinen, subjektive Einschätzung
- Erfolgskriterien: Wir bewerteten das ambulante Setting für unsere Studie als erfolgreich, wenn wir für die einzelnen Instrumente Abschlussquoten von  $\geq 80\%$  erreichten und die Ergebnisse überwiegend ( $\geq 50\%$ ) vollständig waren.

Messinstrumente:

- Messvariablen: Bearbeitungs- und Erfolgsquoten, Einzelmaße, Hilfsbedarf, korrekte Durchführung und Handhabung der Instrumente, subjektive Einschätzung
- Erfolgskriterien: Abschlussquoten von  $\geq 80\%$ , überwiegend ( $\geq 50\%$ ) vollständige Ergebnisse
  - PSG: Transport der Materialien, Aufbau, An- und Ablegen der Messelektroden durch einzelne\*n Forschungsmitarbeiter\*in möglich, überwiegend fehlerfreie Datenübertragung der Geräte, Tolerieren der einzelnen Elektroden & Sensoren durch die Proband\*innen
  - Speichelproben-Abgabe: Untersuchungsbedingungen (gedimmtes Licht, festgelegte Uhrzeiten, Absehen von Nahrungsaufnahme vor und bei Abgabe) in den meisten Fällen eingehalten, ausreichende Speichelmenge zur Bestimmung abgegeben, Proben im hauseigenen Eisfach gekühlt, Proben richtig befüllt, Bestimmung der Zielhormone möglich

- Fragebögen: Verstanden und selbstständig sowie (überwiegend) vollständig ausgefüllt
- Aktigraphie: Anweisungen befolgt (Uhr über den gesamten Zeitraum getragen oder Ablegen dokumentiert)

## 2.2 Rekrutierung

Unsere Studienpopulation setzte sich aus zwei Gruppen zusammen:

1. Rostock: stationär sowie ambulant behandelte und betreute Patient\*innen der Klinik für Psychiatrie, Neurologie, Psychosomatik und Psychotherapie im Kindes- und Jugendalter der Universitätsmedizin Rostock, Mecklenburg-Vorpommern (KJPP Rostock) sowie eine Angehörige
2. Amberg: Patient\*innen der Kinder- und Jugendklinik St. Marien Amberg (Bayern), welche am Heilpädagogischen Zentrum (HPZ) Amberg der Lebenshilfe Amberg-Sulzbach e.V. betreut werden

Alle Proband\*innen hatten bereits an der prospektiven Beobachtungsstudie „EXPLAIN“ von Prof. Dr. med. habil. F. Häbeler et al. (2013) teilgenommen, bei der von 2013-2016 75 Probanden mit FXS an 50 spezialisierten Standorten in ganz Deutschland beobachtet und untersucht worden waren. Zur Durchführung unserer Studie stellten wir einen gesonderten Antrag (Registriernummer A 2015-0083), der von der Ethikkommission der Universität Rostock befürwortet wurde. Das einzige Einschlusskriterium zur Studienteilnahme war der genetische Nachweis des FXS mit einer Vollmutation im FMR1-Gen. Aufgrund der niedrigen Prävalenz und des Studienfokus‘ auf Machbarkeit gab es keine Ausschluss-Kriterien. Die Proband\*innen wurden über die zuständigen Therapeuten ihrer Einrichtungen kontaktiert. Alle Teilnehmer\*innen nahmen freiwillig an der Studie teil und unterschrieben selbst die Einverständniserklärung. Zusätzlich erhielten wir die Zusage der Eltern oder der gesetzlichen Betreuer\*innen.

## 2.3 Incentive Strategien – Motivationsfaktoren

Als finanziellen Anreiz boten wir den Familien eine Aufwandsentschädigung von 50 Euro an. Sowohl die Betreuungspersonen als auch die Proband\*innen erhielten außerdem eine umfassende Aufklärung über Inhalte und Ziele der Studie und die verwendeten Messinstrumente. Darüber hinaus wurde in allen Studienphasen und während der Untersuchungen auf Transparenz geachtet und eine generelle Offenheit für jeglichen kommunikativen Austausch signalisiert. Um einen möglichst geringen zeitlichen sowie organisatorischen Aufwand für die Familien zu garantieren, boten wir flexible Untersuchungstermine und –abläufe, die Messungen im häuslichen Umfeld und zu jeder Zeit Unterstützung durch das Forschungspersonal an. Schon im Rahmen der Kontaktaufnahme teilten wir jeder Familie mit, dass wir uns nach Beendigung der Studie mit ihnen in Kontakt setzen, um die Studienergebnisse zu besprechen

und umfassend auszuwerten. Bereits im Vorfeld wurde in diese Richtung teilweise großes Interesse geäußert.

## **2.4 Kontakt**

Der Kontaktaufnahme durch den/die zuständige\*n Therapeut\*in und den Studienleiter folgte die persönliche Vorstellung vor Ort. In der Amberger Gruppe war die Kommunikation mit der leitenden Logopädin vorgeschaltet, welche als Vermittlerin zwischen Eltern und Forschungsteam fungierte. Mit ihrer Hilfe konnten die Gruppentreffen organisiert und koordiniert sowie erste Informationen zur Teilnahmebereitschaft eingeholt werden. Im Rahmen unseres Rekrutierungsprozesses stellten sich daher jeweils der Studienleiter sowie ein/e Forschungsmitarbeiter\*in persönlich den Kindern sowie ihren Eltern vor und präsentierten das Untersuchungsdesign sowie alle Messinstrumente der Machbarkeitsstudie. Sowohl die Betreuungspersonen als auch die Proband\*innen erhielten außerdem eine umfassende Aufklärung über die Ziele der Studie. Darüber hinaus wurde in allen Studienphasen und während der Untersuchungen auf Transparenz geachtet und eine generelle Offenheit für jeglichen kommunikativen Austausch signalisiert.

Nach der Präsentation war für Proband\*innen und Eltern Gelegenheit, sich sowohl ausführlich mit dem Forschungsteam auseinander zu setzen und Fragen zu stellen als auch die funktionslosen Vorzeigedummys der Messinstrumente auszuprobieren um mögliche Scheu abzubauen. Hierbei handelte es sich um baugleiche oder ähnliche Modelle der genutzten Messinstrumente, welche wir an die Familien aushändigten. Die genaue zeitliche Planung mit der Vereinbarung eines individuellen Starttermins für jede Familie erfolgte anschließend über Telefon, E-Mail und SMS-Kontakt. Bereits in dieser Zeit war das Forschungsteam jederzeit für Rückfragen erreichbar. Für den Beginn der Messungen wurde ein weiteres persönliches Gespräch bei den Familien zu Hause vereinbart. Dies sollte einem tieferen Kennenlernen der Proband\*innen sowie des häuslichen Umfeldes dienen und helfen, das Vertrauensverhältnis zu stärken. Die Gespräche fanden mit den Studienteilnehmer\*innen sowie ihren Eltern oder Betreuer\*innen statt. Hierbei händigten wir bereits einzelne Materialien mitsamt deren Gebrauchsanweisungen aus und wiederholten im Gespräch den Ablauf der folgenden Untersuchungstage. Im Anschluss wurde bei Bedarf schriftlich der Zeitplan und Hinweise zur Handhabung der einzelnen Messinstrumente an die Eltern geschickt.

Die weitere Kommunikation fand während der Untersuchungen vor Ort und per E-Mail und Telefon statt. Dabei konnten immer wieder Hilfe angeboten und Termine angepasst werden. Wurde ein Kommunikationsmedium schlecht angenommen, bestand die Möglichkeit, auf ein anderes auszuweichen. Neben der „Tele-Unterstützung“ konnte außerdem eine mögliche Präsenz vor Ort zu jeder Zeit durch die Nutzung eines Studienfahrzeugs sowie der nahegelegenen Unterbringung des Forschungspersonals garantiert werden. Jedwede Hilfestellung war so innerhalb von maximal 45 Minuten möglich. Bei allen Gesprächen und Interviews sowie der PSG im ambulanten Setting hatten

die Familienmitglieder der Studienteilnehmer\*innen (wenn von Proband\*in toleriert) die Möglichkeit, dabei zu sein.

Im Anschluss an die Untersuchungsphase wurden alle Materialien eingesammelt. Nach Auswertung der erhobenen Befunde wurden diese den Familien in Briefform zur weiteren Verwendung mitgeteilt und es fanden telefonische Auswertungsgespräche statt. Auch über das Ende der Studie hinaus wurde die Möglichkeit der Rücksprache angeboten.

## 2.5 Untersuchungsdesign und -setting Ambulanz/Klinik

Beim Untersuchungsdesign legten wir den Fokus auf eine geringe Invasivität der Messmethoden, den komplett mobilen Einsatz und eine hohe logistische Flexibilität unseres Materials sowie die Minimierung des zeitlichen, organisatorischen und finanziellen Aufwandes für die Proband\*innen und ihre Familien. Folgende Messinstrumente sollten für eine spätere Hauptstudie auf ihre Machbarkeit hin untersucht werden und innerhalb eines Zeitraums von max. sieben Tagen für alle Teilnehmer\*innen zum Einsatz kommen:

- Allgemeine Anamnese
- Datenerfassung zu Schlaf und zirkadianer Rhythmik
  - Proband\*innen-Stammbblatt mit Angaben zu Schlafumgebung und -hygiene
  - Fragebogendiagnostik (SIKJ, D-MEQ, Schlaftagebuch)
  - PSG in Haus, Wohnung/WG der Proband\*innen/ am Polysomnographischen Arbeitsplatz der KJPP
  - Speichel-Hormonprofile über 24 Stunden
    - Melatonin (inkl. Dim Light Melatonin Onset (DLMO)-Bestimmung)
    - Cortisol
  - Erfassung von Bewegung & Lichtkonsum durch Handgelenk-Sensoren (Aktigraphen)

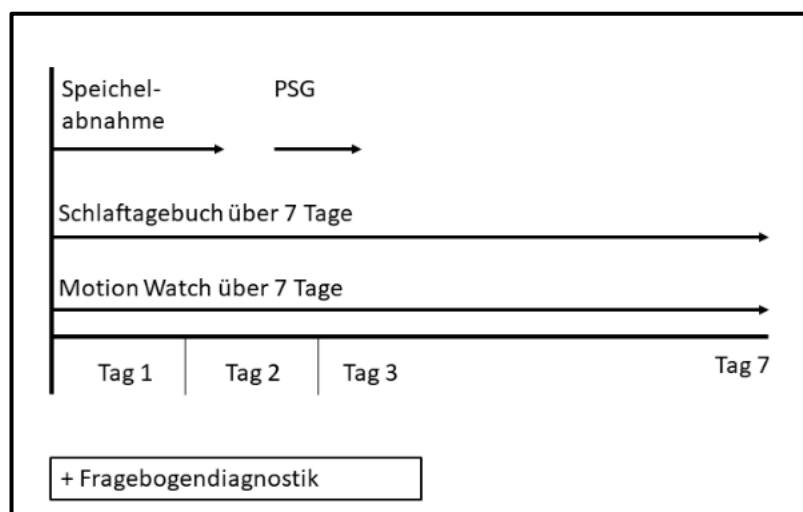


Abbildung 1: Zeitlicher Ablauf der Untersuchungsphase. PSG= Polysomnographie.

### Zeitlicher Ablauf:

Am ersten Tag der Untersuchungsphase händigten wir den Familien die Materialien für die Speichel-Entnahme und -aufbewahrung sowie die schlafbezogenen Fragebögen (SIKJ, D-MEQ) und das Schlafstagebuch aus (siehe Abbildung 1). Die Actiwatches, welche im Vorlauf für eine Messdauer von sieben Tagen programmiert worden waren, wurden den Proband\*innen angelegt.

Die Eltern/Betreuungspersonen erhielten eine mündliche bzw. in Teilen schriftliche Schulung über die Anwendung der Messinstrumente sowie Anweisungen zur Handhabung von Untersuchungsmaterialien (z.B. Kühlung der Speichelproben). An einem gemeinsam gewählten Tag innerhalb der folgenden Woche erfolgte die Speichelsammlung über 24 Stunden, an einem weiteren Tag wurde die PSG durchgeführt. Den Eltern/Betreuungspersonen blieb selbst überlassen, ob sie für die PSG zum Polysomnographischen Arbeitsplatz der KJPP Rostock kommen wollten oder ob die Untersuchung an ihrem Wohnort erfolgen sollte. Auch alle anderen Testverfahren waren so gewählt, dass sie problemlos von den Familien alleine bzw. mit Hilfe eines einzelnen Forschungsmitarbeiters im ambulanten Setting durchgeführt werden konnten.

Das Schlafstagebuch wurde als Fremdbeurteilungsbogen zweimal täglich über sieben Tage lang von den Eltern/Betreuungspersonen ausgefüllt.

## **2.6 Messinstrumente**

Es folgt die Darstellung aller subjektiven und objektiven Messverfahren zur Erfassung relevanter Details zu Schlaf und zirkadianer Rhythmik.

### **2.6.1 Fragebogendiagnostik**

#### Allgemeine Anamnese:

Bei der Erhebung der anamnestischen Daten orientierten wir uns an üblichen Vorgaben aus dem klinisch-psychiatrischen Bereich. Aufgrund der variablen Symptomatik bei FXS sowie anzunehmenden Wechselwirkungen mit anderen biopsychosozialen Einflussfaktoren, war eine möglichst umfassende Diagnostik wichtig. Erfragt wurden:

- Demografische Daten
- Vitalparameter (Größe, Gewicht)
- Familienanamnese
- Betreuungs- und Lebenssituation
- Ausbildungs- und Arbeitssituation
- Medizinisch relevante Begleiterkrankungen
- Aktuelle medikamentöse Therapien

### Schlafumgebung und Schlafhygiene:

Die Erfassung von Schlafumgebung und -hygiene erfolgte mithilfe unterschiedlicher Instrumente: Auf einem für die Studie entworfenen Stammdatenblatt wurden die Proband\*innen in Form von offenen und Katalogfragen gefragt, ob sie alleine, mit Geschwistern oder mit den Eltern zusammen in einem Zimmer schlafen und ob ein eigenes Bett vorhanden sei. Außerdem wurden möglicher Medienkonsum und Beleuchtung (Licht nachts an/aus) erfragt. Zusätzlich fand sich die Möglichkeit, individuell gestaltete Tages- und Nachtabläufe sowie Einschlafrituale (regelmäßig wiederkehrende Tätigkeiten mit gleichem Ablauf, Lieblings-Musik, -Bettwäsche, -Sitzplatz am Esstisch beim Abendessen o.ä.) anzugeben, deren Veränderung oder Ausbleiben in der Folge zu Unruhe und Stress führen könnten. Zu guter Letzt wurden eine mögliche Medikamenteneinnahme und Koffein-/Alkoholkonsum erfasst. Neben den von uns gestellten Fragen auf dem Stammdatenblatt finden sich auch im SI-KJ, dem D-MEQ sowie dem Schlaftagebuch Punkte zum Schlafverhalten, welche spez. Unterskalen zugeordnet sind (siehe unten).

Die einheitliche Erhebung der individuell gestalteten Schlafumgebung und -hygiene war insbesondere für die Fälle essenziell, in denen (auf Proband\*innen-Wunsch) bei der PSG auf die standardisierten Untersuchungsbedingungen des Polysomnographischen Arbeitsplatzes der KJPP verzichtet wurde um die Untersuchung zu Hause durchzuführen. Nur so konnten wechselseitig wirkende Einflussfaktoren auf Schlafstruktur und -qualität erfasst und die Ergebnisse objektiver Erhebungen auf ein breites Fundament gestellt werden, was als grundlegend für die anschließende Interpretation der erhobenen Daten sowie den Vergleich mit der Standardumgebung betrachtet werden kann. Außerdem diente sie neben der diagnostischen Einordnung der Symptomatik in bestehende psychiatrische und schlafmedizinische Klassifikationssysteme (siehe Kapitel 1.1) einem Überblick über die Organisationsstruktur, Belastung und Belastbarkeit des häuslichen Umfeldes.

### Schlafstagebuch:

Die Studienteilnehmer\*innen füllten mit Unterstützung ihrer Eltern bzw. Betreuer\*innen über sieben Tage abends vor dem Zu-Bett-Gehen und morgens nach dem Aufwachen ein Schlafstagebuch aus. Die Genauigkeit eines solchen Instrumentes bestätigten bereits Rogers et al. (1993) durch Validierung anhand von PSG-Daten und auch in vielen weiteren Studien wurden Schlafstagebücher zur Diagnostik von Schlafstörungen eingesetzt (vergleiche dazu auch Gould et al. 2000; Meguro et al. 1990). Unser Tagebuch erfasste mit 11 (Abendprotokoll) bzw. 16 Fragen (Morgenprotokoll) verschiedene Parameter zur Schlafqualität und -quantität. Unter anderem die Zu-Bett-Geh-Zeit, abendliche Einschlafrituale, die SL, WASO-Anzahl [n] und WASO-Dauer [min], Aufwachzeit, Aufstehzeit, TST, den nächtlichen Erholungseffekt auf einer 5-stufigen Likert-Skala (Likert-Skala - Wirtschaftslexikon 2017) mit 1 = sehr erholsam bis 5 = gar nicht erholsam sowie eine eventuelle Medikamenteneinnahme. Außerdem erfragten wir die Schlaftiefe des Nachtschlafs (1 = wie ein Stein bis 5 = sehr leicht) sowie eventuelle Tagschlafphasen. Zusätzlich zu den subjektiven Angaben errechneten wir die gesamte im Bett

verbrachte Zeit (Total in Bed Time TIB), TST, die Variabilitäten der Schlafdauer (Var. TST.), der SL (Var. SL) und der Aufwachzeit (Var. ST).

#### SI-KJ:

Das im Rahmen der „Kölner Kinderschlafstudie“ (Fricke-Oerkermann et al. 2007) entwickelte Schlafinventar für Kinder und Jugendliche (SI-KJ) ist eines von wenigen, im deutschsprachigen Raum zur Verfügung stehenden, standardisierten Screening-Verfahren im Bereich Schlafstörungen und besteht aus vier Teilen: jeweils einem Fragebogen für die Selbsteinschätzung (von Kindern und Jugendlichen auszufüllen), die Fremdeinschätzung (Fragebogen für die Eltern) sowie zwei strukturierten Interviews (adressiert ebenfalls einmal an die Kinder/Jugendlichen, einmal an die zugehörigen Betreuungspersonen). Der Elternfragebogen beinhaltet 33 Items, der für Kinder und Jugendliche 28. Beide enthalten die Hauptskala „Schlaf- und Tagesverhalten“ sowie die Unterskalen „vegetative Symptome“, „Tagesbefindlichkeit“ und „Ein- und Durchschlafprobleme“. Weiterhin werden einige Fragen zu Schlafumgebung, körperlichen Faktoren als auch Schlafhygiene gestellt und im Elternfragebogen zwei Items zu nächtlichen Ereignissen erhoben. Beide Fragebögen dienen der orientierenden Diagnostik und können durch die zugehörigen Interviews ergänzt werden, welche auf Basis von ICD 10/ICSD-Kriterien auf das Vorhandensein von insgesamt zehn verschiedenen Schlafstörungen prüfen: zentrales/obstruktives Schlafapnoe-Syndrom, Schlafwandeln, Pavor nocturnus, Narkolepsie, Restless-Legs-Syndrom, Alpträume, Störung des Schlaf-Wach-Rhythmus, Hypersomnie, Insomnie.

Zuverlässigkeit: für die Fragebögen wurde zusätzlich zur internen Konsistenz auch die kongenerische Konstruktreliabilität berechnet, um eine Ergebnis-Verzerrung durch ungleiche Fehlervarianz in der Faktorenladung zu berücksichtigen (Raykov 1997). Für die Gesamtskala „Schlaf- und Tagesverhalten“ sowie für die Subskala „Ein- und Durchschlafprobleme“ wird eine gute Reliabilität ( $\omega$ -Konstruktreliabilität  $> 0.7$ ) angegeben. Alle anderen Subskalen zeigen aufgrund geringerer Item-Zahlen eine Reliabilität im akzeptablen bis mittleren Bereich.

Testgültigkeit und Normierungen: die Fragebögen des SI-KJ wurden durch weitere Studien mit Inanspruchnahmepopulationen und unter anderem anhand einer Feldstichprobe Erstklässler ( $n = 1388$ ) und Viertklässler ( $n = 4832$ ) im Altersbereich von 5-11 Jahren (Elternfragebogen) sowie einer Feldstichprobe Viertklässler ( $n = 4675$ ) im Altersbereich von 8-11 Jahren (Fragebogen für Kinder und Jugendliche) validiert und normiert. Für diese Stichproben liegen Referenzbereiche und Cut off-Werte vor. Damit entspricht die Normierung nicht der Altersstruktur unserer Kohorte (siehe Kapitel 3.1). Aufgrund eines ursprünglich höher antizipierten Durchschnittsalters der Studienpopulation, jedoch auch besserer Verständlichkeit für die letztendlich Teilnehmenden entschieden wir uns trotzdem für die Verwendung dieses Testverfahrens (ausführliche Informationen hierzu in Kapitel 4.4.1).



### D-MEQ:

Zur Erfassung des individuellen Chronotyps konstruierten James A. Horne und Olov Östberg (1976) den Morningness-Eveningness-Questionnaire (MEQ), der seither international Verwendung findet. Mithilfe dieses aus 19 Items bestehenden Selbstbeurteilungsfragebogens lässt sich die zirkadiane Phasenlage fünf Ausprägungsformen zuordnen: „eindeutig ‚Morgentyp‘“, „eher ‚Morgen‘- als ‚Abendtyp‘“, „Neutraltyp“, „eher ‚Abend‘- als ‚Morgentyp“ und „eindeutig ‚Abendtyp““. Der Fragebogen wurde anhand der über mehrere Wochen aufgezeichneten Schlafzeiten von 48 Proband\*innen sowie der halbstündigen Messung der Mund-Temperatur validiert. Obwohl für den deutschsprachigen Raum mit dem Fragebogen für die subjektive circadiane Phasenlage (SCP) von Moog et al. (1981) ein validiertes Verfahren zur Bestimmung des Chronotyps existierte, fanden immer wieder ins Deutsche übersetzte Versionen des MEQ Verwendung, die jedoch häufig keiner unabhängigen Evaluation unterzogen wurden (Griefahn et al. 2001). Überdies unterscheidet sich der SCP vom MEQ laut Griefahn et al. zum Beispiel dadurch, dass er nur drei statt fünf Phasenlagen anbietet.

Die Forschungsgruppe entwickelte daher den D-MEQ, indem sie verschiedene Übersetzungen zusammentrug, überarbeitete und anhand des SCP, des Freiburger Persönlichkeitsinventars (FPI-R), dem Verlauf der Rektaltemperatur sowie regelmäßigen Messungen des Speichel-Melatonins bei ihren Studienteilnehmer\*innen validierten. Die Ergebnisse der Untersuchung zeigten eine hochsignifikante Korrelation zwischen D-MEQ und SCP ( $r = -0,908$ ,  $p < 0,0001$ ), welche sie von insgesamt 207 Frauen und 170 Männern zwischen 18 und 68 Jahren ausfüllen ließen sowie zwischen den Scores des D-MEQ und den Parametern der chronobiologischen Messungen (Nadir der Körperkerntemperatur ( $r = -0,345$ ,  $p < 0,014$ ), rhythmischer Kurvenverlauf des Melatoninspiegels ( $r = -0,606$ ,  $p < 0,0001$ )). Überdies war eine hochsignifikante Test-Retest-Reliabilität nachzuweisen:  $r = -0,965$ ,  $p < 0,0001$ . 43 Proband\*innen füllten beide Fragebögen im Abstand von 7-12 Wochen noch ein weiteres Mal aus.

Auch bei diesem Fragebogen weicht das Alter einiger Teilnehmer\*innen unserer Machbarkeitsstudie vom Spektrum der normierten Stichprobe ab. Hintergründe der Entscheidung für diesen Test folgen in Kapitel 4.4.1.

## **2.6.2 Aktigraphie**

Die Aktigraphie ist eine Methode zur ambulanten Erfassung von Bewegung und Lichtkonsum, realisiert durch Messgeräte mit integrierten Bewegungs- und Lichtsensoren (z.B. mit Piezo-Elementen als Akzeleratoren; Witting et al. 1990), welche standardmäßig am Handgelenk der nicht-dominanten Hand getragen werden (Smith et al. 2018b). Um die 1950er Jahre entwickelt und zunächst unter anderem zur Diagnostik psychomotorischer Symptome bei psychiatrischen Störungen verwendet (Kupfer et al. 1974; Martin und Hakim 2011; McPartland et al. 1976), wurde sie über Jahrzehnte optimiert und gewann zunehmend an diagnostischer Einsatzfähigkeit. Durch die Messung körperlicher Aktivität bietet sie die

Möglichkeit der zirkadianen Rhythmusanalyse sowie schlafbezogener Parameter (z.B. Ancoli-Israel et al. 2003). Ihr Nutzen bei der Aufzeichnung von Schlafparametern, der Evaluation von Schlafstörungen oder Verschiebungen des zirkadianen Rhythmus wurde mehrfach untersucht und belegt (Kripke et al. 1978; Mullaney et al. 1980; Sadeh et al. 1995; Smith et al. 2018b).

Für unsere Studie nutzten wir die MotionWatch 8 von CamNtech Ltd. (CamNtech Ltd., Cambridgeshire, United Kingdom) und die Actiwatch 2 von Phillips Respironics (Philips Respironics, Murrysville-Pennsylvania, USA): zwei nur wenige Gramm schwere Aktometer, die 24 Stunden lang und für mindestens sieben Tage ohne Unterbrechung von den Proband\*innen getragen wurden. Wichtig war das unbedeckte Tragen der Geräte am nicht-dominanten Handgelenk, da so 1. der Lichteinfall auf die Haut genau abgebildet werden konnte und 2. ein möglichst geringes Störgefühl verursacht wurde. Da die Geräte spritzwasserfest und stoßunempfindlich sind, mussten sie zum Duschen oder beim Spielen nicht abgenommen werden. Falls sie doch einmal abgelegt werden sollten, waren die Eltern/Betreuungspersonen aufgefordert, dies im beigelegten Logbuch zu vermerken. Um die Scheu vor den Messgeräten zu verringern, zeigten wir sie schon beim Aufklärungsgespräch wenige Wochen vor Messbeginn, ließen sie anprobieren und statteten jede Familie mit einem Dummy aus, den die Bezugspersonen tragen, zeigen und somit als Vorbild fungieren konnten. Nach Ende der Messperiode wurden die Uhren abgelegt und die Daten über USB auf einen Laptop übertragen. Ausgelesen wurden sie mithilfe der Softwares Actiware© v5.59 von Phillips Respironics und Motion Ware der Firma CamNtech Ltd.. Bewegung und Lichteinfall wurden für 60 minütige Zeitfenster erfasst, außerdem wurden nach Witting et al. (1990) die “Interdaily Stability (IS)” und die “Intradaily Variability (IV)” berechnet. Die IS kann Werte zwischen 0 und 1 annehmen und beschreibt, inwieweit sich die gemessenen Profile der einzelnen Tage einander annähern. Sie ist damit ein Maß für Konstanz und Stabilität des zirkadianen Rhythmus. Die IV beschreibt die Fragmentierung des einzelnen Rhythmus im Vergleich zu seiner Amplitude - je mehr Wechsel zwischen Aktivitäts- und Ruhephasen gemessen werden, desto höher ist der Wert. Sie dient außerdem als Detektor für Tagschlaf- und nächtliche Wachphasen (Dueck et al. 2020; Luik et al. 2013). Zur Bestimmung dieser Phasen wurde zunächst die Summe der gemessenen Aktivität berechnet:

$$\text{Aktivitätsmessung} = \text{Epoche} - 2 * \frac{1}{25} + \text{Epoche} - 1 * \frac{1}{5} + \text{Epoche} + \text{Epoche} + 1 * \frac{1}{5} + \text{Epoche} + 2 * \frac{1}{25}.$$

Eine Epoche bemaß 60 Sekunden und galt dann als Wachphase, wenn die in ihr gemessenen Aktivitätsausschläge sowie die der zwei vorangehenden und folgenden Epoche über 40 (arb.unit) betrug (Dueck et al. 2020).

Weiterhin wurde die zirkadiane Rhythmik mithilfe der ursprünglich 1979 von Nelson et al. entwickelten Cosinor-Analyse berechnet (siehe Abbildung 2). Bei diesem Verfahren wird anhand der Methode der Kleinsten Quadrate eine Cosinus-Kurve mit einer Periodenlänge von ca. 24 Stunden über die erhaltenen Daten zu Bewegung und Lichtkonsum aus der Aktigraphie gelegt (Ancoli-Israel et al. 2003). Man erhält die Werte „Akrophase“ = Zeitpunkt des höchst gemessenen Wertes, „Amplitude“ = Differenz zwischen dem höchsten und dem niedrigsten Wert und „MESOR“ (Midline-Estimating Statistic Of Rhythm)

= Maß der zentralen Tendenz, das bei rhythmischen Funktionen und nicht-äquidistanten Werten genauere Ergebnisse liefert als ein ausschließlich aus der Summe aller Messwerte gebildeter Mittelwert (Refinetti 2016). Überdies ließ sich die Periodenlänge und die Rhythmizität in % berechnen (Dueck et al. 2020). Letzterer beschreibt, wieviel Prozent der Messwert-Varianz durch die Cosinusfunktion erklärt wird (Haen 1994).

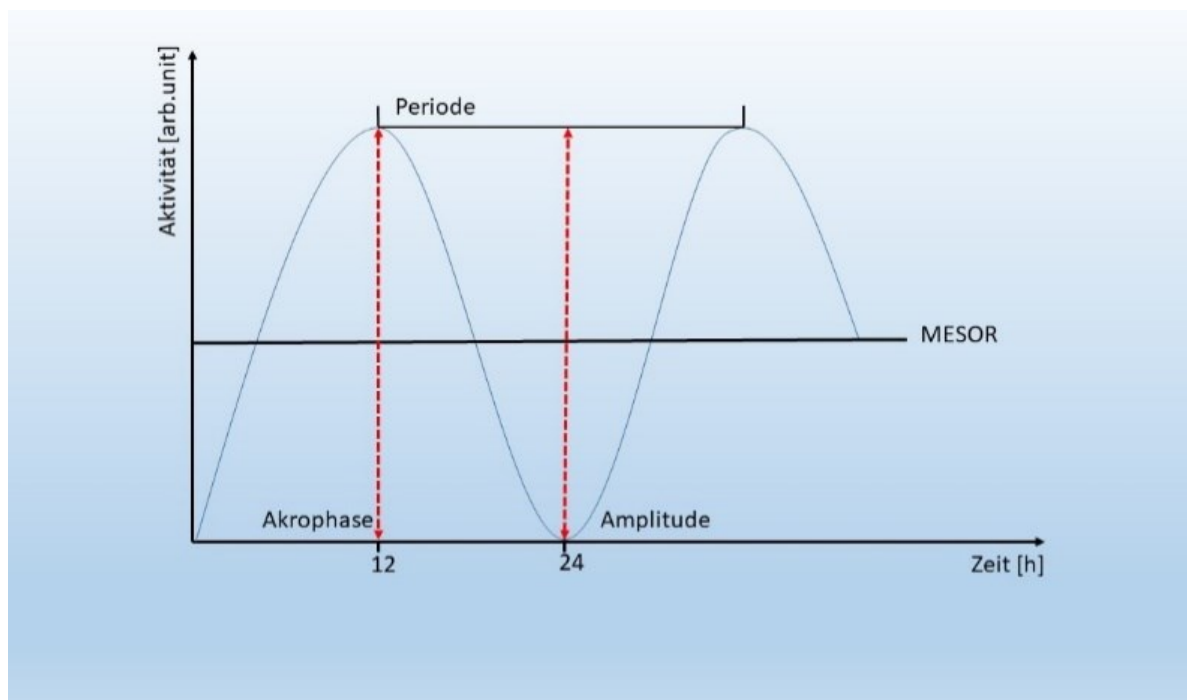


Abbildung 2: Prinzip der Cosinor-Analyse. Akrophase=Zeitpunkt des höchsten gemessenen Wertes; MESOR=Midline-Estimating Statistic Of Rhythm; Amplitude=Differenz zwischen dem niedrigstem und dem höchsten gemessenen Wert; Periode=Dauer zwischen den beiden höchsten gemessenen Werten. In Anlehnung an Ancoli-Israel et al. 2003.

### 2.6.3 Polysomnographie

Wurde die Untersuchung im ambulanten Setting durchgeführt, trafen wir für Vorbereitung und Aufbau der Untersuchungsstation sowie die Anlage der Elektroden ca. 2 Stunden vor der jeweils üblichen Zu-Bett-Geh-Zeit des/der einzelnen Studienteilnehmer\*in bei den Familien ein. Fand die Untersuchung in der Klinik statt, bestellten wir die Proband\*innen mit gleichem zeitlichen Vorlauf ein.

*Ambulante Messung:* Nach der Ankunft erfolgte ein Gespräch, meist in ungezwungener Atmosphäre am Wohnzimmer- oder Esstisch. Voraussetzung für den Erhalt möglichst umfangreicher und fehlerarmer Ergebnisse war, dass wir dem gesteigerten Stabilitätsbedürfnis der Proband\*innen dadurch Rechnung trugen, dass wir uns so weit in das gewohnte Umfeld integrierten wie möglich.

In der Zeitplanung berücksichtigten wir von vornherein, dass die abendlichen Rituale der Familien trotz unserer Anwesenheit möglichst störungsfrei ablaufen sollten, sodass ausreichend zeitlicher Puffer für Unterbrechungen mit einberechnet wurde. Schon beim ersten Treffen mit den Familien brachten wir einen funktionslosen Dummy der Headbox (die Schalt- und Bedieneinheit des Somnoscreen Plus) mit. Am Abend der Messung wurden die Messinstrumente erneut vorgestellt, gezeigt und herumgegeben.

Letzte Fragen und Probleme seitens der Familien wurden beantwortet und die jederzeit bestehende Möglichkeit des Untersuchungsabbruchs besprochen. Meist konnte ebenfalls auf Probleme vorheriger Untersuchungen (Aktigraphie, Speichelabgabe, Schlafstagebuch) eingegangen und zusammen die Daten zur Schlafumgebung und -hygiene erhoben werden.

Ungefähr eine Stunde vor der üblichen individuellen Zu-Bett-Geh-Zeit wurde mit der Anlage der Elektroden begonnen. Meist erfolgte dies vor dem Fernseher oder bei Nutzung anderer elektronischer Medien (Tablet) und in Gesellschaft der Kindseltern/Betreuungsperson, welche ihre Kinder beruhigen und unterstützen konnten. Für die Aufzeichnungen verwendeten wir den SOMNOscreen™ plus von SOMNOmedics (SOMNOmedics GmbH, Randersacker, Deutschland): ein tragbares, vollständig mobil einsetzbares PSG-System mit interner Datenspeicherung und gleichzeitiger Live-Datenübertragung per Bluetooth an den Überwachungscomputer. Die an vielen Polysomnographischen Arbeitsplätzen übliche Bewegungseinschränkung der Proband\*innen durch Datenübertragung von der Headbox zu einem Empfangsgerät über Kabelverbindung blieb dadurch aus. Die Elektroden wurden nach den Kriterien der American Association of Sleep Medicine (2007) (AASM) und den Vorgaben von SOMNOmedics angebracht. Aufgrund der Häufigkeit von EEG-Anomalien und Krampfleiden (siehe Kapitel 1.1) entschieden wir uns für ein 10 Kanal-EEG. Zur Detektion eventuell vorhandener obstruktiver Atemstörungen fügten wir der Untersuchung noch einen nasalen Druck-/Flow-Sensor sowie thorakale und abdominale Bewegungssensoren hinzu. Alle weiteren Sensoren sind in Tabelle 2 aufgelistet, siehe außerdem Abbildungen 3-5. Die Aufzeichnung und Speicherung der Untersuchungen erfolgte auf einem Samsung NP-M60-Notebook mit Windows Vista™ von Microsoft. Für die Videoaufnahme nutzten wir ein Kamera-Modell von SOMNOmedics. Folgende Variablen wurden erhoben und mit der DOMINO-Software von SOMNOmedics für Windows in der Version 2.6.0 ausgewertet (siehe Tabelle 3). Die Schlafstadienanalyse erfolgte durch erfahrene Schlafmediziner\*innen mit standardisierten 30sec-Fenstern nach AASM.

Tabelle 2: Zusammensetzung der PSG-Elektroden inklusive zusätzlicher Sensoren. EOG: Elektrookulographie, EMG: Elektromyographie, RAT: right anterior tibialis, LAT: left anterior tibialis.

Elektrodenbezeichnung	Beschreibung
EEG	F3/F4 (frontal links/rechts), C3/C4 (zentral links/rechts), O1/O2 (occipital links/rechts), A1/A2 (aurikulär = Procc. mastoidei, links/rechts), Vertex-Referenz Cz, Masse Fz
EOG	Supraorbital lateralwärts linkes Auge, infraorbital lateralwärts rechtes Auge
EMG	Submandibulär 2cm paramedian links/rechts + Referenz, (Periodic) Limb Movement ((P)LM)-Elektroden: im Bereich der Mm. tibiales anteriores rechtes/linkes Bein (RAT/LAT)
EKG	2.ICR vordere Axillarlinie rechts, 4. ICR vordere Axillarlinie links
Zusätzliche Analyse:	Thermistor: oraler/nasaler Atemfluss, Drucksensor + Nasenbrille: Atemfluss und Schnarchen, Effort Sensor: abdominelle/thorakale Atembewegungen, Finger-Oximeter: SpO2 und Pulsrate, Lichteinfall, Körperlage, Videoaufzeichnung

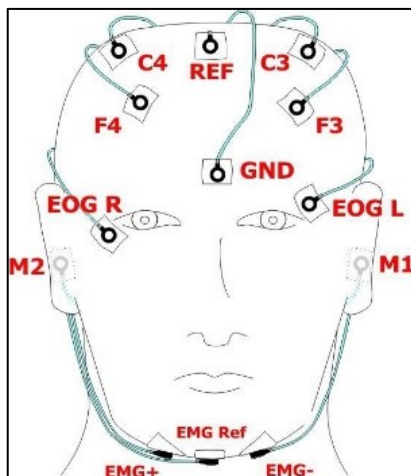


Abbildung 3: PSG nach AASM. Frontale Ansicht (SOMNOmedics).

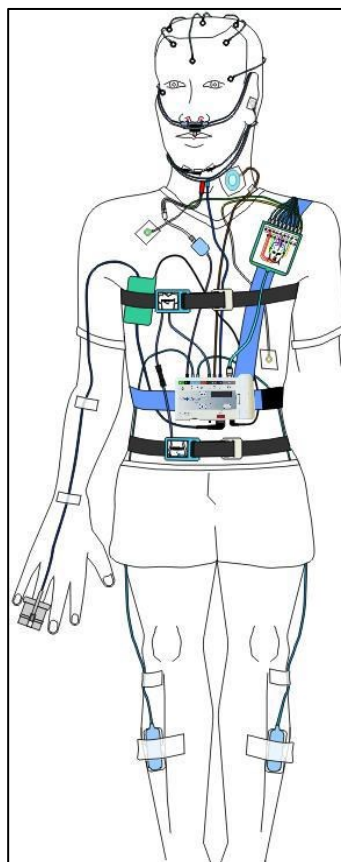


Abbildung 5: Der Somnoscreen Plus. Auf Bauchhöhe befindet sich die Headbox (SOMNOmedics).

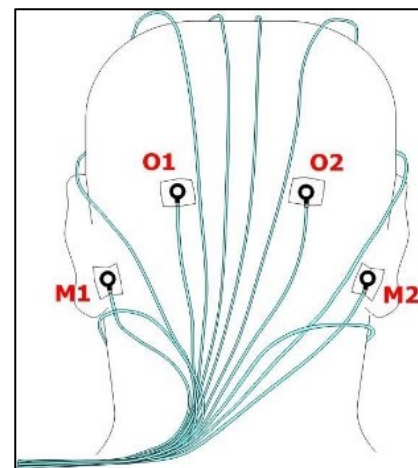


Abbildung 4: PSG nach AASM. Dorsale Ansicht (SOMNOmedics).

Tabelle 3: PSG-Variablen (SOMNOmedics). Index = Ereignis pro Stunde Schlaf.

Parameter	Erklärung
TIB (Time In Bed)	Zeit zwischen dem „Licht aus“- und dem „Licht an“-Marker
TST (Total Sleep Time)	Zeit zwischen dem „Licht aus“- und dem „Licht an“-Marker abzüglich der „Wach“-Phasen
SPT (Sleep Periode Time)	Zeit zwischen Einschlaf latenz Stadium 2 und dem Ende der letzten Schlaf-Epoche
SE (Sleep Efficiency) = [TST/TIB]	Schlafeffizienz
SL [min]	Sleep Latency: Dauer vom Zeitpunkt des Licht-Ausschaltens bis zur ersten Schlafphase
RL [min]	REM Latency: Zeit zwischen Beginn Schlafstadium 2 und dem Beginn der ersten REM-Epoche
WASO [%SPT]	Wake After Sleep Onset = Anteil Wachzeit nach dem ersten Einschlafen
REM [%TST]	REM-Anteil bezogen auf die TST
N1 [%TST]	N1-Anteil bezogen auf die TST
N2 [%TST]	N2-Anteil bezogen auf die TST
N3 [%TST]	N3-Anteil bezogen auf die TST
mHR [bpm]	Mittelwert aller Herzfrequenzen während der TST
LM Index	Beinbewegungen während der TIB, die nicht die PLM-Kriterien erfüllen
Arousal Index	Kortikale Arousals entsprechend AASM

Das Medienprogramm konnte (falls gewünscht) durch die Proband\*innen gewählt werden. Beim Befestigen der Elektroden wurde auf ein individuell angepasstes Tempo geachtet und jeder Schritt sowohl vorher angekündigt als auch anschließend in einfachen Worten erklärt. Im Anschluss hatten die Teilnehmer\*innen die Möglichkeit, sich im Rahmen der Abendtoilette ans Tragegefühl der Elektroden und Messcomputer zu gewöhnen und frei umher zu laufen. Im nächsten Schritt wurde der Messplatz aufgebaut; auch dabei konnten alle Anwesenden zuschauen, sich selbst durch die Kamera beobachten und die ungewohnte Situation „begreifen“. Wir installierten eine LAN-fähige Kamera auf einem Stativ im Proband\*innen-Schlafzimmer. Je nach räumlichen Gegebenheiten konnte die Position angepasst und der Fokus verändert werden. Wichtig war, nach Möglichkeit den gesamten Körper im Blickfeld zu behalten, um auch Beinbewegungen registrieren und aufzeichnen zu können. Gleichzeitig war es uns ein Anliegen, den Schlaf durch Störgrößen (z.B. die Funktions-/Aufnahmeanzeige am Kameragehäuse) so wenig wie möglich zu beeinflussen. Unsere Messstation bauten wir jeweils in dem Raum auf, der uns von den Familien zur Verfügung gestellt wurde. Meist handelte es sich um ein Wohnzimmer/Salon oder ein weiteres Schlafzimmer in unmittelbarer Nähe zum Schlafplatz des Kindes. Wenn die

Eltern/Betreuungspersonen über Nacht bei den Messungen anwesend sein wollten, ermöglichten wir dies. Die maximale automatische Messdauer betrug 10 Stunden, wurde aber individuell an die Schlafbedürfnisse der Proband\*innen angepasst.

*Messung in der Klinik:* Für die PSG in den Räumlichkeiten des Polysomnographischen Arbeitsplatzes nutzten wir die gleichen Geräte und Materialien zur Aufzeichnung. Unterschiede zum Vorgehen im häuslichen Umfeld bestanden durch die höhere Vergleichbarkeit mit der Normstichprobe von Scholle und Feldmann-Ulrich (2012) sowie die standardisierte Einrichtung des Schlaf- und Überwachungszimmers mit folglich erhöhter prozessualer Souveränität des Forschungspersonals. Aus Gründen der Vergleichbarkeit entscheiden wir uns ebenfalls gegen den Standard von zwei Messnächten und für die Durchführung nur einer einzigen PSG-Nacht.

An zusätzlichem Material benötigten wir:

- Kamera-Stativ mit 3-Wege-Kopf
- SOMNOmedics Nasenbrille SEN 116
- Raucotupf® Stieltupfer
- Weaver and Company: Nuprep Hautvorbereitungsgel
- SOMNOmedics BERA/AEP Elektroden
- SOMNOmedics Einmalelektroden mit Druckknopfanschluss
- Ambu® Neuroline 700 selbstklebende Elektroden
- NONIN 8008JFW Infant Sensor Wrap
- SOMNOmedics Gold Cup Elektroden
- Natus EC2 Elektroden Creme
- Medizintechnik Berger: Easy Cap mit Adaptern 10-20 Konfiguration

#### Alterskorrelation

Zum Vergleich der Werte der minderjährigen Proband\*innen mit gesunden Kindern und Jugendlichen dienten die Referenzwerte aus dem „Atlas der Schlafstadien und des Wachseins im Entwicklungsgang vom Säugling zum Jugendlichen“ von Scholle und Feldmann-Ulrich (2012).

### **2.6.4 Speichel-Hormonprofile**

#### Abnahme:

Zur Bestimmung von Melatonin und Cortisol im Tagesverlauf baten wir jede\*n Proband\*in, über einen Zeitraum von 24 Stunden insgesamt zehn Speichelpuben abzugeben. Der Abstand zwischen den Abgabe-Zeitpunkten betrug 4 Stunden, zusätzlich erfolgten aufgrund des zu erwartenden Dim Light Melatonin Onset (DLMO), der Tageszeit, in der die Melatonin-Konzentration entweder über 3-5 pg/ml

ansteigt oder die doppelte Konzentration des Basalwertes überschritten wird (Carskadon et al. 1997; Dueck et al. 2020; Keijzer et al. 2011; Nagtegaal et al. 1998) – meist ca. 2-3 Stunden vor der üblichen individuellen Zu-Bett-Geh-Zeit- (Pandi-Perumal et al. 2007) zwei weitere um 18:00 und 19:00 Uhr (siehe Tabelle 4). Die abendlichen und nächtlichen Speichelabgaben fanden bei gedimmtem Licht und im Bett statt, da sowohl Lagewechsel als auch Lichtintervention die Ausschüttung beeinflussen können (Benloucif et al. 2008; Deacon und Arendt 1994). Üblicherweise wird empfohlen, eine Beleuchtungsstärke von 30 Lux nicht zu überschreiten.

*Tabelle 4: Zeitpunkte der Speichelproben-Abnahmen über 2 Tage (insg. zehn Stück).*

Tag	1							2		
Uhrzeit	08:00	12:00	16:00	18:00	19:00	20:00	22:00	0:00	04:00	08:00
Proben-Nr.	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Da besonders die nächtliche Speichelabgabe aufgrund des physiologisch geringeren Speichelflusses schwierig ist, entschieden wir uns dafür, die Studienteilnehmer\*innen den Speichel in sterile Becher (Sarstedt, Nümbrecht, Deutschland) abzugeben und anschließend durch das Forschungspersonal oder Eltern/Betreuer\*innen in SaliCap-Tubes (IBL International GmbH, Hamburg, Deutschland) umfüllen zu lassen und nicht für das schwierige Spucken durch ein dünnes Röhrchen. Die Familien wurden von uns intensiv in Handhabung und Procedere eingewiesen und erhielten eine schriftliche Anleitung, zusätzlich wurde bei Bedarf mit ausgewählten Kindern vorher das Spucken geübt. 30 Minuten vor und während der Speichelabgabe waren Essen und Trinken sowie Kaugummikauen untersagt. Die korrekte Einhaltung der Messbedingungen konnte im Nachhinein durch die Auswertung der Motionwatch-Daten kontrolliert und die Ergebnisse somit validiert werden.

Nach Abgabe des Speichels wurde dieser im Tiefkühlfach gelagert und am Ende der Untersuchungen auf Trockeneis lagernd mit dem Studienfahrzeug zum Labor des Instituts für Klinische Chemie und Laboratoriumsmedizin der Uni Rostock transportiert, welches als Kooperationspartner die Untersuchung der Speichelproben übernahm. Bestimmt wurden Melatonin und Cortisol wenn die Speichelmenge ausreichend war, ansonsten konzentrierten wir uns auf Melatonin.

#### Bestimmung Melatonin:

Fraser et al. (1983) entwickelten zur Bestimmung des Plasma-Melatonins ein Radioimmunoassay (RIA)-Protokoll, welches seither oft weiterentwickelt und wiederverwendet wurde. Auch für das Speichel-Melatonin existieren zahlreiche radioimmunologische Methoden (unter anderem bei English et al. 1993; Voultsios et al. 1997). Das ILAB nutzte das „Melatonin Saliva Direct RIA, Cat. RIA-5503“ der Firma DRG Instruments GmbH (DRG Instruments GmbH, Marburg Germany 2015). 500 µL der Speichelprobe wurden 25 µl Enzymlösung hinzugefügt und anschließend für eine Stunde bei Raumtemperatur inkubiert. Weiter wurden 50 µl Testpuffer, 50 µl Anpassungspuffer, 25 µl <sup>125</sup>I



markiertes Melatonin und 25 µl Melatonin-Antiserum (Kaninchen) hinzugegeben, bevor die Lösung für 24 Stunden bei Raumtemperatur inkubiert wurde. Danach wurden 1000 µl Fällungsmittel (Ziege-anti-Kaninchen Serum in PEG Phosphat-Puffer) hinein pipettiert und alles bei 2-8 °C für 20 Minuten inkubiert, bevor die Proben für 20 Minuten bei 3000 g zentrifugiert wurden. Der Überstand wurde dekantiert, die Proben für bis zu 5 Minuten getrocknet und die Gamma-Strahlung anschließend für eine Minute mit einem LB2111 Multi Crystal Gamma Counter und der data station LBIS 501 Software von Berthold Technologies gemessen. Der Erkennungsgrenzwert für Melatonin betrug 1,4 pg/ml. Für jeden Messdurchlauf wurde eine eigene Kalibrierungskurve erstellt.

#### Bestimmung Cortisol:

Zur Beurteilung des HHN-Achsen-Funktionsniveaus sowie der Erfassung eines möglichen Einflusses der Cortisol-Ausschüttung auf die zirkadiane Rhythmik entschieden wir uns für ein Cortisol-Tagesprofil. Da die Konzentration des Hormons im Speichel stark mit der Plasmakonzentration korreliert (Clements 2013) und die Gewinnung des Materials durch ihre geringere Invasivität der Blutabnahme im ambulanten Setting überlegen ist, konzentrierten wir uns auf den Speichel. Auch die Konzentration von Cortisol wird durch bestimmte Materialien und Techniken der Speichelgewinnung beeinflusst (Lewis 2006), sodass die Methode des „unstimulierten“ Spuckens in einen Becher das geringste Fehlerrisiko versprach. Zur Messung der Cortisol-Spiegel wurde ein Elektrochemilumineszenz-Immunoassay (ECLIA) auf dem Cobas e411 der Firma Roche (Roche Diagnostics Deutschland GmbH, Mannheim, Deutschland, Cat. 06687733 190) verwendet. 10 µl der Speichelprobe wurden ein biotinylierter monoklonaler anti-Cortisol Antikörper vom Schaf und ein mit einem Ruthenium-Komplex versehenes Cortisol-Derivat hinzugefügt. Die Bindungsstellen des Antikörpers banden daraufhin teilweise das Cortisol der Speichelprobe und teilweise das Cortisol-Derivat. Anschließend wurden mit Streptavidin beschichtete Mikropartikel der Probe hinzugefügt, was zu einer Biotin-Streptavidin-Bindung und zur Fixierung des Komplexes an der Festphase der Probe führte. Nach Umfüllen der Probe in die Messzelle wurde eine magnetische Spannung angelegt, wodurch die Mikropartikel an der Elektrode fixiert wurden. Hiernach wurden die bindungsfreien Substanzen durch „ProCell/ProCell M“ entfernt und letztlich durch Anlegen einer Spannung die Chemilumineszenz ausgelöst und mit einem Photomultiplier erfasst. Die Ergebnisse wurden durch eine Zweipunktkalibrierung sowie eine gerätespezifische Kalibrierungskurve ermittelt (Roche Diagnostics GmbH 2018).

### 2.6.5 Datenanalyse

Im Rahmen der Arbeit wurden folgende Programme genutzt:

Erhebung und Speicherung der Daten (aufgelistet nach Messmethode):

- PSG: DOMINO-Software von SOMNOmedics,
- Aktigraphie: Actiware© v5.59 von Phillips Respironics und Motion Ware der Firma CamNtech Ltd.

Berechnung, Darstellung und textliche Auswertung der Ergebnisse:

- Microsoft Excel, Power Point, Word 2016 (Microsoft Corporation, Redmond, USA)
- SigmaPlot® 13.0 von Systat Software Inc. (Systat Software, Inc. San Jose, USA)
- IBM® SPSS Statistics (IBM Armonk, USA)

Details zur begrenzten Weiterverwendbarkeit statistisch erhobener Informationen aus Machbarkeitsstudien werden an anderer Stelle besprochen (siehe Kapitel 1.2) und diskutiert (Kapitel 4.1). Nähere Informationen zu spezifischen Berechnungen einzelner Verfahren sind in den jeweiligen Kapiteln dargestellt (z.B. Cosinor-Analyse im Kapitel 2.6.2, Diskussion im Kapitel 4.4.2). Um sich der Fragestellung der Machbarkeit des vorgestellten Studiensettings also angemessen zu nähern, waren Maße der zentralen Lage sowie die entsprechenden Streuungsparameter entscheidend. Die Berechnung von Einzelergebnissen aus den verschiedenen Untersuchungen erfolgte ausschließlich beispielhaft und zum Vergleich mit anderen Studien. Bei großen Streuungen der Einzelergebnisse bevorzugten wir die Verwendung des Medians als Maß der zentralen Lage sowie der mittleren absoluten Abweichung als entsprechenden Streuungsparameter. Ansonsten wurden (auch hier wieder zum besseren Vergleich mit anderen Studien aus der Schlafforschung) Mittelwert und Standardabweichung berechnet. Bei ausschließlich nominal skalierten Variablen blieb allein die Bestimmung des Modus als Maß der zentralen Tendenz. Um bei teilweise unvollständigen Datenreihen trotzdem anschauliche Ergebnisse darstellen zu können, wurden die Werte durch Imputation ersetzt und Interpolationskurven errechnet (siehe Kapitel 3.5.4). Fehlerwert-Definitionen, die zum Ausschluss bestimmter Ergebnisse führten, erfolgten nach Plausibilitätsprüfung in Absprache mit den kooperierenden auswertenden Stellen (ILAB Rostock, Neurophysiologisches Forschungslabor der KJPP).

### 3 Ergebnisse

Im folgenden Kapitel werden die Ergebnisse aus Rekrutierungs- und Untersuchungsphase vorgestellt. Durchführungsraten, Rücklaufquoten und qualitative Beschreibungen der Untersuchungen werden zur Veranschaulichung um beispielhafte mathematische Auswertungen ergänzt.

#### 3.1 Rekrutierung und Datensätze

Von insgesamt 17 kontaktierten Proband\*innen (acht in Rostock, neun in Amberg) waren 12 einverstanden, fünf entschieden sich aus Sorge vor eigener Überforderung oder der des Kindes, aufgrund des antizipierten Aufwandes oder Aversionen gegen invasive medizinische Maßnahmen dagegen. Ein Proband sagte nachträglich ab, als Grund wurde die Angst vor Überforderung aufgrund des geringen Probanden-Alters genannt. Zwei Personen schieden noch in der Vorbereitungsphase durch unbegründetes Nicht-Erscheinen aus und mieden danach den Kontakt, sodass bei insgesamt neun Proband\*innen die Messung möglich war (siehe Abbildung 6). Damit lässt sich eine Auslese von ca. 53 % (neun von 17) angeben. Im Nachhinein zog ein Proband die Zusage zur Weiterverwendung der Messdaten zurück, ebenfalls ohne Angabe von Gründen.

Keine der Untersuchungen wurde vorzeitig abgebrochen.

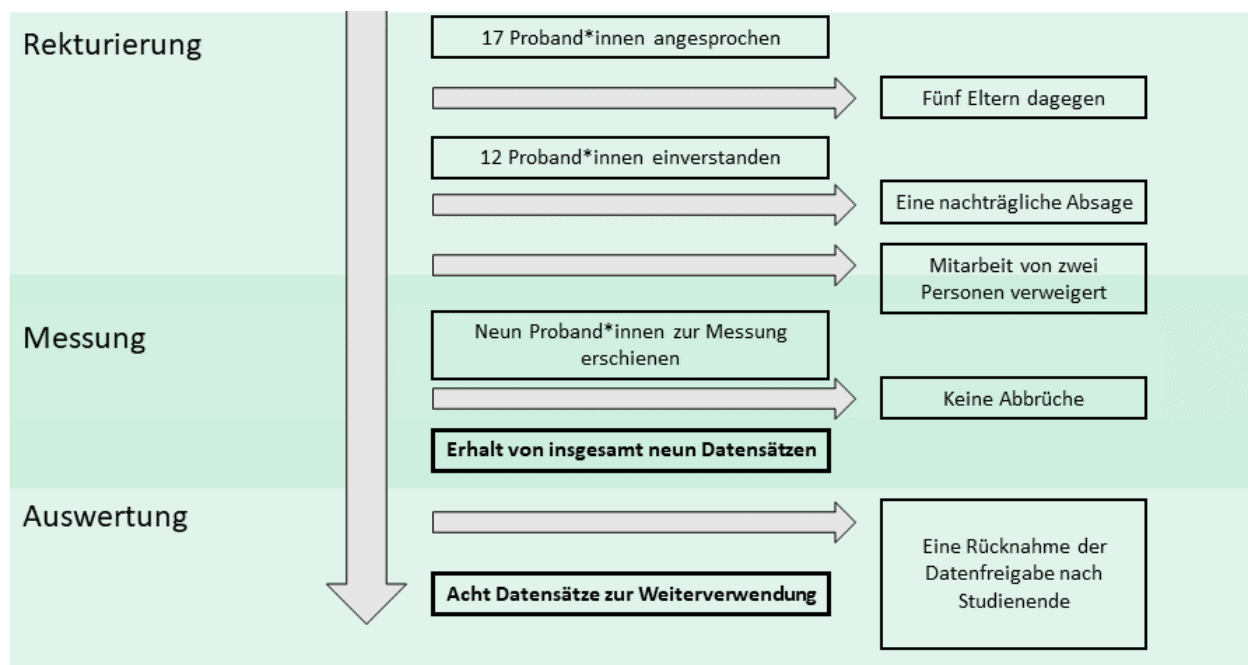


Abbildung 6: Flussdiagramm zum Erhalt der Datensätze.

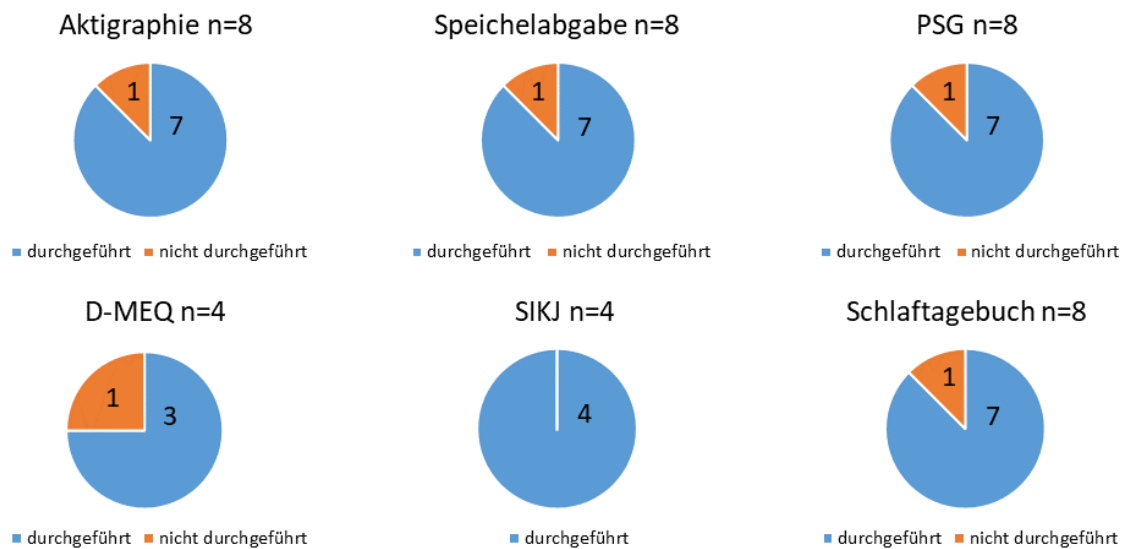


Abbildung 7: Vollständige Datensätze einzelner Methoden in Absolutzahlen. PSG: Polysomnographie, D-MEQ: Morningness-Eveningness-Questionnaire, SIKJ: Schlafinventar für Kinder und Jugendliche.

Abbildung 7 zeigt die Durchführungsraten einzelner Untersuchungsmethoden in der Übersicht. PSG, Aktigraphie, Speichelabgabe und das Schlaftagebuch konnten bei sieben von acht Proband\*innen ohne Abbrüche und/oder überwiegend vollständig durchgeführt bzw. ausgefüllt werden (88%). Für Details siehe jeweilige Kapitel. Da SIKJ und D-MEQ nur an vier Personen ausgehändigt wurden, können hier sowohl für die Bearbeitungs- als auch für die Abschlussquote 100% (SIKJ) bzw. 75% (D-MEQ) angesehen werden.

Tabelle 5 zeigt die Zusammensetzung der Studienpopulation im Hinblick auf Alter, Geschlecht und Wohnform in der Übersicht.

#### Alter und Geschlecht:

Der jüngste Proband war zum Zeitpunkt der Messungen fünf Jahre, die älteste Probandin 49 Jahre alt, der Durchschnittswert lag bei 17,38 Jahren (SD 12,74 Jahre). Von den insgesamt acht Proband\*innen waren sechs männlichen und zwei weiblichen Geschlechts.

#### Wohnform:

Sechs Studienteilnehmer\*innen lebten bei mindestens einem Elternteil, davon waren bei zwei Proband\*innen die Eltern geschieden oder getrennt, die Mütter lebten jedoch mit einem neuen Lebenspartner zusammen oder dieser ging ein und aus. Eine Probandin lebte allein, einer in einer Wohneinrichtung.

Tabelle 5: Deskriptive Statistik der Studienpopulation getrennt nach Gruppen. Mit Alter, Geschlecht und Wohnform.

Gruppe	Alter [Jahre]				Geschlecht		Wohnform			Anzahl [n]
	Min	Max	MW	SD	m	w	allein	Eltern	WG	
Rostock	5	49	19	15,84	3	2	1	3	1	5
Amberg	13	17	14,67	1,70	3	-	-	3	-	3
<b>Gesamt</b>	<b>5</b>	<b>49</b>	<b>17,38</b>	<b>12,74</b>	<b>6</b>	<b>2</b>	<b>1</b>	<b>6</b>	<b>1</b>	<b>8</b>

Beschäftigung/Schule:

Fünf Proband\*innen gingen regelmäßig zur Schule, ein Proband war noch nicht schulpflichtig, ein Proband war in einer Behinderten-Werkstatt tätig und eine Probandin ging einer geringfügigen Beschäftigung (Minijob) nach.

Beschäftigungsverhältnis der Eltern:

Bei sechs Proband\*innen waren beide Eltern berufstätig, bei einem/r Proband\*in bestand nur zur ebenfalls an der Studie teilnehmenden Mutter Kontakt, welche selbst einen Minijob ausübte (siehe oben). Die Eltern dieser Probandin wiederum waren bereits berentet.

Haltequote:

Von den neun Proband\*innen, die die Studie begonnen hatten, beendeten sie auch alle. Dies resultierte in einer Haltequote von 100%.

### 3.2 Incentive Strategien

Die von uns für eine vollständige Studienteilnahme angebotene Aufwandsentschädigung von 50 Euro wurde insgesamt nur von drei Eltern (1x Rostock, 2x Amberg) in Anspruch genommen, die anderen Familien verzichteten explizit. Die vorher angekündigte Auswertung der Studienergebnisse erfolgte bei Erhalt von Ergebnissen im Anschluss schriftlich (in drei Fällen). Zusätzlich wurden alle Familien telefonisch durch den Studienleiter kontaktiert und die auch nach Studienende weiterhin durchgehende Bereitschaft zur Rücksprache und Beratung betont.

Wir betrachten den Prozess der Incentivierung damit als erfolgreich.

### 3.3 Kontakt

Die Kommunikation zwischen dem Forschungspersonal und den Familien der Studienteilnehmer\*innen verlief durchweg positiv. Wir erhielten während aller Studienphasen (Planung, Durchführung, Ergebnisauswertung) immer wieder Unterstützung der Vermittlungspersonen (z.B. die leitende Logopädin des HPZ Amberg) welche den Informationsaustausch und die Terminabsprache ungeheuer erleichterten. In Rostock fand eine Präsentation des Studiendesigns in einer WG statt, ansonsten wurden dort alle Proband\*innen einzeln besucht.

Der Einladung zum Präsentationstermin in Amberg folgten vier von zehn Elternteilen sowie drei Kinder aus insgesamt drei von fünf Familien. Von diesen war aus zwei Familien jeweils ein in Scheidung lebendes Elternteil nicht anwesend. Die Mutter, die die Bereitschaft zur Studienteilnahme später aufgrund der befürchteten Überforderung zurückzog (s.o.) erschien ebenfalls nicht zum Treffen. Sowohl Eltern als auch Studienteilnehmer nutzten die Präsentation, um Fragen zu stellen sowie für die Auseinandersetzung mit den Untersuchungsmaterialien. Dem Forschungspersonal diente die Veranstaltung zur groben Ersteinschätzung der intrafamiliären Interaktion, des Organisationsgrades und der Forschungsbereitschaft. In einem sicheren Gesprächsrahmen konnten Bedenken der Anwesenden geteilt werden. Alle Eltern zeigten eine hohe Kooperationsbereitschaft und großes Interesse sowohl an der Unterstützung der Forschungsidee als auch an möglicherweise dadurch entstehenden Behandlungsmöglichkeiten.

Bei der Koordinierung der Untersuchungstermine verabedete ein Forschungsmitarbeiter feste Zeitpunkte, bis zu welchen eine Antwort erfolgen sollte und bot Erinnerungsnachrichten oder –anrufe an. In zwei Fällen musste ein alternativer Kommunikationsweg gewählt werden, da es zu Fehlangaben gekommen war oder über den ersten Weg zunächst keine Reaktion erfolgte. In allen Fällen war eine Terminabsprache innerhalb der nächsten Woche möglich, es gab eine nachträgliche Absage zur Studienteilnahme (siehe Kapitel 3.1).

Das zweite persönliche Treffen mit jeder Familie, diesmal zu Hause, wurde ebenso gut angenommen wie das erste. Alle Familien zeigten weiterhin großes studienbezogenes Interesse sowie darüber hinaus ausgesprochene Gastfreundlichkeit und Vertrauen zum Forschungspersonal. Die Proband\*innen, zunächst noch schüchtern und zurückhaltend, präsentierten ihre Kinderzimmer sowie persönliche Gegenstände und waren voller Vorfreude auf die kommenden Tage. Wenn Geschwister vorhanden waren, hatten diese an den Vorgesprächen ebenso Teil und wurden mit einbezogen.

Für jede Untersuchung, bei der das Forschungspersonal nicht anwesend war, boten wir in regelmäßigen Abständen von uns aus Unterstützung an. Diese wurde in zwei Fällen von den Familien in Anspruch genommen, um Probleme bei der Speichelproben-Abnahme zu berichten. In keinem Fall wurde über die ohnehin geplanten Kontakte hinaus Unterstützung vor Ort verlangt.

Bei der polysomnographischen Untersuchung blieb in vier von sieben Fällen mindestens ein/e Elternteil/Betreuungsperson beim Anlegen der Elektroden und/oder während der ganzen Zeit der Aufzeichnung anwesend. Auch während der Messung selbst war der Kontakt warmherzig und

vertrauensvoll (in zwei Fällen unterstützte die Familie sogar beim Entfernen der Elektroden und dem Abbauen der Messstation).

### **3.4 Untersuchungssetting Ambulanz/ Klinik**

Unser ambulantes Untersuchungssetting unterschied sich vom klinischen in Ort und Durchführung der PSG. Wenngleich in beiden Fällen mit denselben Instrumenten durchgeführt, bot die Untersuchung zu Hause den Einblick in natürliche Tages- und Nachtroutinen der Studienteilnehmer\*innen und ermöglichte somit neben den fragebogenbasierten Angaben zu Schlafumgebung und –hygiene auch wichtige Beobachtungen des sozialen Umfeldes. Von insgesamt sieben Proband\*innen entschieden sich fünf für die Durchführung zu Hause/in der WG, zwei PSG führten wir am polysomnographischen Arbeitsplatz der KJPP Rostock durch. In einem Fall gab die Mutter des Probanden als Grund für die Wahl des klinischen Settings die Hoffnung an, dass durch ihre eigene Abwesenheit das Kind besser würde schlafen können (was jedoch nicht bestätigt wurde). Im anderen Fall gab es keine Begründung.

#### Ambulante Messung:

Sowohl der Transport des Untersuchungsmaterials von der Klinik in die Wohnstätten als auch die Ortswechsel im Untersuchungsgebiet selbst waren problemlos durch eine Person zu bewältigen. Dies lässt sich auch über all jene Aspekte sagen, die in Zusammenhang mit der Durchführung der einzelnen Untersuchungen standen, als da wären: Datenerhebung in Form von Interviews und Fragebogen-Verfahren, Erklären und Anlegen der Actiwatches, Schulung in der Handhabung des Materials für die Speichelprobenabgabe, Abholen der Speichelproben und Transport ins ILAB, Auf- und Abbau der PSG-Mess-Station, Anlegen und Entfernen der PSG-Elektroden, Durchführung der PSG.

### **3.5 Messinstrumente**

In diesem Kapitel werden immer wieder die Parameter der Machbarkeit in Form von Erfolgsraten, Rücklaufquoten, Verständnisproblemen und Angaben zur Vollständigkeit durch die Darstellung einzelner Messergebnisse ergänzt, die einerseits die Möglichkeiten der Auswertung sowie Limitationen der von uns genutzten Instrumente darstellen und andererseits für die nachfolgende Diskussion zum Vergleich mit anderen Schlafstudien im Bereich FXS dienen sollen. Auf eine gesonderte Kennzeichnung der Messergebnisse als „beispielhaft“ wird fortan zur besseren Lesbarkeit verzichtet.

### 3.5.1 Fragebogendiagnostik

#### Schlafumgebung und -hygiene:

Angaben zu Schlafumgebung und -hygiene sammelten wir neben anderen Parametern auf dem dafür vorgesehenen Stammdatenblatt, über die Items der Fragebögen und über das Schlaftagebuch. Da die Angaben hier vom Forschungsmitarbeiter selbst eingetragen wurden, war die Qualität und Vollständigkeit derselben (Formulierung von Fragen, sorgfältiges Arbeiten, störungsarme Umgebung) unmittelbar auch vom Forschungsteam selbst abhängig und fand im Gegensatz zum Ausfüllen der Fragebögen und Schlaftagebücher unter kontrollierten Bedingungen statt. Das eigens entworfene Stammdatenblatt stellte sich im Verlauf der Untersuchungen aufgrund der Menge an zu erfassenden Daten als unübersichtlich heraus. Ein Änderungsvorschlag findet sich im Kapitel 8. Da das Schlaftagebuch und die Fragebögen eine hohe Rücklaufquote hatten (87,5 % Schlaftagebuch, 100 % SIKJ, 75 % D-MEQ), gelang die Erfassung von Parametern sowohl quantitativ (eine bestimmte Anzahl Betroffener zeigt ein ritualisiertes Einschlafverhalten) als auch qualitativ (dazu gehören z.B. taktile Reize, bestimmte Musik oder Schlafkleidung) zur Schlafumgebung und -hygiene insgesamt gut.

Alle Proband\*innen schliefen in ihrem eigenen Bett, einer davon teilte sich ein Hochbett mit seinem Bruder. Geregelte Tagesstrukturen inkl. fester Abläufe und Einschlafrituale wurden in vier Fällen beschrieben. Dazu gehörten die tägliche Fahrt mit dem Auto durch die Stadt, eine bestimmte, regelmäßig zu tragende Schlafkleidung (durchgängig lang oder durchgängig kurz, unabhängig von der Jahreszeit), ausgewählte Bettwäsche, Offenlassen der Türe, Schließen der Fenster und Jalousien auch im Sommer, ein bestimmtes Stofftier, abendliche Streicheleinheiten, eine bestimmte Fernsehsendung. Generell war Medienkonsum vor dem Schlafengehen in den meisten Fällen erlaubt, wurde aber reguliert. Keine\*r der Proband\*innen gab Koffeinkonsum an. In nur einem Fall (FXS01) wurde von gänzlich fehlender Schlafhygiene berichtet, dazu gehörte unter anderem unkontrollierter Medienkonsum im gesamten Nachtverlauf. Zwei Kinder (FXS01, FXS08) schliefen mit eigenem Fernseher im Zimmer.

#### Schlaftagebuch:

Das Schlaftagebuch wurde achtmal ausgeteilt und von sieben Personen ausgefüllt, davon in 57% vollständig oder mit nur einem ausstehenden Wert, in ca. 29% mit zwei-vier fehlenden Werten und in ca. 14% fehlten mehr als vier Angaben im gesamten Zeitraum von sieben Tagen (siehe Tabelle 6). Bei diesem Probanden wurde zur besseren Darstellung der Ergebnisse anschließend ein Durchschnitt aus den beiden vollständig ausgefüllten Tagen berechnet.



Tabelle 6: Ausfüllquote des Schlafstagebuches. Von sieben ausgefüllten Tagebüchern haben jeweils  $n = 2$  0 fehlende Werte,  $n = 2$  haben einen fehlenden Wert,  $n = 1$  hat 2 fehlende Werte,  $n = 0$  Tagebüchern fehlen 3 Angaben,  $n = 1$  Tagebuch hat 4 fehlende Werte und  $n = 1$  Tagebuch wies über 4 fehlende Werte auf.

Bearbeitete Tagebücher insg. [n]	7					
Davon Tagebücher mit fehlendem Eintrag [n]	2	2	1	0	1	1
Fehlende Einträge pro Tagebuch [n]	0	1	2	3	4	>4

Bei einem Schlafstagebuch wurde an sechs Tagen von den elf „Abendfragen“ nur eine beantwortet und an einem weiteren Tag noch eine zweite. Keine der „Morgenfragen“ wurde beantwortet (kein Grund angegeben). Es wurde daher als nicht ausgefüllt gewertet. Ein fehlender Wert war definiert als die ausbleibende Antwort auf eine einzelne Frage an einem beliebigen Morgen/Abend. Drei Proband\*innen versahen die Tagebücher mit Datum und Wochentag, vier trugen nur die Wochentage ein. Im Gegensatz zur überall vorhandenen Angabe der Anzahl nächtlicher Wachperioden wurde die ebenfalls erfragte Dauer nur in vier Tagebüchern zufriedenstellend beantwortet, davon in zwei Fällen von derselben Mutter. Die ursprüngliche Version des Tagebuches mit allen 27 Fragen auf einer DIN-A4-Seite passten wir für die zweite Gruppe zur besseren Lesbarkeit an, sodass sich nun alle „Morgenfragen“ für den gesamten Zeitraum auf Seite 1 und alle „Abendfragen“ auf Seite 2 befanden (siehe Anhang). Ansonsten wurden von den Eltern keine Probleme beim Ausfüllen des Schlafstagebuches beschrieben.

Bei der Berechnung der meisten Parameter entschieden wir uns aufgrund der kleinen Stichprobe, etwaiger Ausreißer und der a priori Annahme nicht-normal verteilter Ergebnisse für den Median als Lage- sowie die mittlere absolute Abweichung des Medians als Streuungsparameter. Zum Vergleich mit vorigen Studien berechneten wir bei Bedarf zusätzlich noch Mittelwert und Standardabweichung.

In Tabelle 7 sind die mediane Schlaftiefe auf einer Likert-Skala zwischen 1 und 4, der subjektive mediane Erholungseffekt (auf einer Skala zwischen 1 (= sehr) und 5 (= gar nicht)) sowie die abs. Anzahl von Tagschlafphasen im Zeitraum der Erfassung dargestellt.

Tabelle 7: Schlafstagebuch. Schlafqualität bezogene Parameter der einzelnen Proband\*innen über alle Nächte sowie aller Proband\*innen über alle Nächte. Tagschlafphasen  $x$  von sieben Tagen bzw.  $x$  von 2 Tagen (FXS04). Schlaftiefe: Likert-Skala 1 = wie ein Stein, 2 = fest, 3 = mittel, 4 = kaum, 5 = gar nicht.

FXS	01	02	03	04	06	07	08	Gesamt
Schlaftiefe (Median)	2	2	2	1	3	2	2	2
Erholungseffekt (Median)	1	1	1	1	3	1	1	1
Tage mit Tagschlafphase [n]	1	3	2	2	2	-	-	-

Tabelle 8 zeigt die mediane Variabilität der Angaben von Nacht zu Nacht für die Parameter SL, Einschlafzeit (Sleep Onset = SO), ST und TST in Minuten. Je größer die Variabilität, desto größer

die Unterschiede zwischen den einzelnen Tagen. SO wurde berechnet als Zu-Bett-Geh-Zeit plus berichtete Einschlaf latenz.

#### Differenz Schul-/Wochentage zu freien Tagen:

Generell war es aufgrund Personalwechsels im Forschungsteam mit der dazugehörigen Verzögerung der Studienfortführung nicht möglich, die Messzeiträume der Studienteilnehmer\*innen sowie der beiden Gruppen untereinander im Hinblick auf Jahreszeit, Schul- oder Ferientage, Wochen- und freie Tage genau gleich zu gestalten. Die damit verbundenen Veränderungen und Einschränkungen der Ergebnisvalidität sowie Anpassungsvorschläge unter der Prämisse der Machbarkeit werden in Kapitel 4 diskutiert.

*Tabelle 8: Variabilität einzelner Parameter in Minuten. Var.SL = Variabilität der Einschlaf latenz; Var.SO = Variabilität der Einschlafzeit; Var.ST = Variabilität der Aufwachzeit; Var.TST = Variabilität der Gesamtschlafzeit; MED = Median; MAD = Mittlere absolute Abweichung. Gesamt: Median aller Mediane; Gesamt-MAD gemittelt. Gesamt-SD berechnet sich aus den einzelnen Mittelwerten.*

Parameter	Stat. Maß	FXS							Gesamt
		01	02	03	04	06	07	08	
Var. SL [min]	MED	15,00	7,50	2,50	0,00	0,00	5,00	0,00	<b>2,50</b>
	MAD	10,83	18,33	2,50	0,00	0,83	1,67	0,00	<b>4,88</b>
	MW	15,83	21,67	2,5	0,00	0,83	5,0	0,00	<b>6,55</b>
	SD	13,20	26,01	2,74	0,00	2,04	3,16	0,00	<b>8,68</b>
Var. SO [min]	MED	42,50	20,00	30,00	90,00	15,00	17,00	15,00	<b>20,00</b>
	MAD	20,00	26,67	12,00	0,00	2,50	22,83	15,00	<b>16,57</b>
	MW	45,00	33,33	30,00	90,00	14,17	33,83	15,00	<b>37,33</b>
	SD	45,58	27,52	38,30	0,00	132,92	72,84	12,25	<b>25,66</b>
Var. ST [min]	MED	17,50	37,50	30,00	15,00	45,00	92,00	10,00	<b>30,00</b>
	MAD	30,83	22,50	26,67	0,00	68,50	58,67	5,00	<b>40,31</b>
	MW	37,50	32,50	36,67	15,00	91,50	108,00	15,00	<b>48,02</b>
	SD	45,58	27,52	38,30	0,00	132,92	72,84	12,25	<b>36,85</b>
Var. TST [min]	MED	73,50	42,50	30,00	100,00	16,00	112,50	20,00	<b>42,50</b>
	MAD	18,50	15,83	5,00	0,00	5,67	69,50	16,67	<b>20,38</b>
	MW	75,50	35,83	25,00	100,00	20,00	140,17	20,00	<b>59,50</b>
	SD	22,31	21,78	8,66	0,00	7,85	92,86	10,95	<b>47,04</b>

Bei FXS01 lagen beim Messzeitraum von insgesamt sieben Tagen zwei von fünf Wochentagen in den Ferien, bei FXS03 und FXS04 waren es null von fünf bzw. null von zwei, bei FXS06, FXS07 und FXS08 waren es fünf von fünf.

FXS02 ging noch nicht zur Schule. ST variierte bei FXS01 zwischen Schul- und freien Tagen um 140 Minuten, bei FXS03 um 100 Minuten und bei FXS04 um 10 Minuten.

Bei FXS06 bewegte sich die Aufwachzeit an Wochentagen zwischen 06:30-07:30 Uhr (innerhalb der Ferien) vs. 07:15 Uhr am Wochenende. Bei FXS07 lag sie zwischen 06:56-09:30 Uhr (innerhalb der Ferien) vs. 08:00-08:30 Uhr am Wochenende. Für FXS08 finden sich unter der Woche (in den Ferien) Zeiten zwischen 06:00-07:10 Uhr vs. 06:50-07:00 Uhr am Wochenende.

In Tabelle 9 sind TIB [min], TST [min], SL [min] sowie WASO [n] dargestellt. Berechnet wurden Mittelwert und/oder Median als Maß für die zentrale Lage für jede\*n Proband\*in über alle Nächte sowie für alle Proband\*innen über alle Nächte.

Die Dauer der nächtlichen Wachperioden war teilweise fehlend oder nicht auswertbar und wird daher hier nicht dargestellt. Die Erfassung des Tagschlafes zeigte, dass fünf Proband\*innen an mindestens einem Tag zwischendurch geschlafen hatten. Die Schlafdauer betrug dabei zwischen 10 und 120 Minuten.

Die Gesamt-Standardabweichungen in den Tabellen 8 und 9 beziehen sich jeweils auf das Gesamtmittel der Mittelwerte.

*Tabelle 9: Schlafstagebuch. Schlafquantität. TIB = gesamte, im Bett verbrachte Zeit in einer Nacht in Minuten; TST = Gesamtschlafdauer in Minuten; Einschlaf latenz = Dauer zwischen der Ins-Bett-Geh-Zeit und dem Einschlafen in Minuten; WASO (n) = Zahl der nächtlichen Aufwachperioden.*

FXS	TIB [min]		TST [min]		Einschlaf latenz [min]		WASO [n]		
	MW	SD	MW	SD	MW	SD	MED	MW	SD
01	626,43	72,38	589,43	55,39	20,00	15,28	1	1,14	1,07
02	675,00	43,11	632,86	35,92	15,00	20,21	0	0,43	0,53
03	615,00	16,43	592,50	19,94	10,00	4,08	1	0,86	1,07
04	650,00	56,57	640,00	70,71	0,00	0,00	3	3,0	0,00
06	511,86	116,21	494,57	109,57	5,71	1,89	0	0,29	0,49
07	612,00	105,28	582,86	100,39	9,29	3,45	0	0,57	0,98
08	535,00	30,69	522,50	30,00	7,50	0,00	0	0,00	0,00
<b>Gesamt</b>	<b>603,61</b>	<b>59,29</b>	<b>579,24</b>	<b>53,62</b>	<b>9,64</b>	<b>6,45</b>	<b>0</b>	<b>0,90</b>	<b>1,00</b>

#### SIKJ:

Der SI-KJ wurde an vier Proband\*innen ausgeteilt und von allen ausgefüllt (100%). Dabei gab es in keinem Fall fehlende Angaben. Von den vier ausgewerteten Bögen (jeweils vier Kinder- plus vier Elternfragebögen) zeigten 75% (drei Bögen) auffällige Werte in mindestens einer der Einzelskalen (siehe Tabelle 10). Dazu gehörten Schwierigkeiten beim Ein- und Durchschlafen (FXS01 Eltern & Kind), Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit (FXS01, FXS06 bei beiden Eltern und Kind), unregelmäßige Aufwachzeiten, schwere Erweckbarkeit und stark ausgeprägte Morgenmüdigkeit (FXS01 nur Kinderfragebogen, FXS07 nur Kinderfragebogen), Störungen durch zu helles Licht oder zu laute Umgebung (FXS08 Eltern und Kind), abendlichen TV-Konsum oder Computerspielen (FXS01

Eltern, FXS08 Eltern und Kind), sowie zu wenig (sportliche) Aktivität an der frischen Luft (FXS01). Es wurden keine Verständnisprobleme berichtet.

*Tabelle 10: SIKJ: Auffälligkeiten der Einzelskalen als abs. Häufigkeiten. SUH: Skala Schlafumgebung und -hygiene; „Nächtliche Ereignisse“ in Kinderfragebogen nicht abgebildet, „SUH: sportliche Aktivitäten“ in Elternfragebogen nicht abgebildet.*

Skala	Kinderfragebogen	Elternfragebogen
	Cut-off über- /unterschritten (n = abs.)	Cut-off über-/unterschritten (n = abs.)
<b><u>Schlafprobleme</u></b>		
Ein- und Durchschlafprobleme	1	1
Vegetative Symptome	0	0
Nächtliche Ereignisse	-	0
Tagesbefindlichkeit	2	2
Gesamtskala Schlaf- und Tagesverhalten	1	2
<b><u>Schlafhygiene, Schlafumgebung, körperliche Faktoren</u></b>		
Aufwachverhalten	2	0
Störung durch Licht und Lärm	1	0
TV/Computer vor dem Schlafen	1	2
Gesundheitsprobleme	0	0
Sportliche Aktivitäten	1	-

#### D-MEQ:

Der D-MEQ wurde vier Mal ausgeteilt und davon drei Mal beantwortet (= 75%). Die beispielhafte Auswertung in der Übersicht findet sich in Tabelle 11. Auch bei diesem Fragebogen wurden weder von Proband\*innen-Seite noch auf Nachfrage Verständnis- oder andere Probleme berichtet.

Insgesamt lässt sich ein Überwiegen der „definitiven“ bzw. „eher“ morgendlichen zirkadianen Phasenlage beobachten, mit maximalem Wohlbefinden zwischen 8:00 und 9:59 Uhr bzw. zwischen 10:00 und 16:59 Uhr, größerer geistiger und körperlicher Fitness am Morgen und Vormittag (8-10 Uhr bzw. 11-13 Uhr) sowie konstanten Zu-Bett-Geh-Zeiten (1 bis max. 2 Std. Differenz), selbst bei ausbleibender Notwendigkeit des frühen Aufstehens am nächsten Morgen. Bei der Einordnung der eigenen Phasenlage in „eindeutig ‚Morgentyp‘“, „eher ‚Morgen‘- als ‚Abendtyp‘“, „eher ‚Abend‘- als ‚Morgentyp‘“ und „eindeutig ‚Abendtyp‘“ wählten 66% der Proband\*innen „eindeutig ‚Morgentyp‘“ (FXS06, FXS08) und 33% „eher ‚Morgen‘- als ‚Abendtyp‘“ (FXS07). Bei der Frage nach der Abhängigkeit vom Wecker beim Aufstehen zu einer bestimmten Zeit gab FXS07 „sehr abhängig“ an,

während sich bei FXS06 und FXS08 die Antworten „überhaupt nicht“ sowie „etwas abhängig“ finden. Ein Item erfragt die selbst gewählte Uhrzeit für einen mental beanspruchenden Test in Zeiträumen von jeweils zwei Stunden („8-10 Uhr, 11-13 Uhr, 15-17 Uhr, 19-21 Uhr“). Auf diese Frage antworteten FXS06 und FXS08 mit „8-10 Uhr“, FXS07 mit „15-17 Uhr“.

*Tabelle 11: Auszüge des D-MEQ, Antworten in absoluten Häufigkeiten. Nicht gewählte Antwortmöglichkeiten zur besseren Übersicht nicht abgebildet.*

Item	Antwortmöglichkeit	Abs. Häufigkeit [n]
Max. körperliche Belastbarkeit	8-10 Uhr	2
	11-13 Uhr	1
Max. Wohlbefinden	8:00-09:59 Uhr	1
	10:00- 16:59 Uhr	2
Wachheit direkt nach Aufstehen	Ziemlich wach	3
Zu-Bett-Geh-Zeit wenn am nächsten Tag frei	Weniger als 1 Std. später	2
	1-2 Std. später	1

### 3.5.2 Aktigraphie

Die Methode der Aktigraphie stieß unter den Proband\*innen auf breite Zustimmung und wurde in insgesamt sieben Fällen gut toleriert (88% von acht bzw. neun Proband\*innen). Einzig Bedenken ob der langen Dauer der Untersuchung führte in einem Fall zur Verweigerung. Von den Teilnehmenden wurden keine Probleme berichtet. Einträge in den Aktigraphie-Logbüchern fanden sich nicht. Nach entsprechender Ankündigung und Vorbereitung durch Zeigen der Aktigraphen sowie durch die Verwendung der Dummys freuten sich alle Proband\*innen auf diesen Studienteil, präsentierten die Geräte stolz während der Untersuchungsphase und nach Ende der Aufzeichnung berichteten die Eltern der Studienteilnehmer\*innen, dass diese sie sogar gern noch länger getragen hätten. Bei der Datenauswertung fiel uns auf, dass das Aktigramm von FXS05 auch tagsüber multiple mehrstündige Perioden ohne Ausschläge zeigte. Da von Herstellerseite kein Cutoff-Wert für die Erfassung von Licht und Bewegung definiert wird, unter dem ein Signal als fehlerhaft herausgerechnet werden kann, unterzogen wir die Messung einer Plausibilitätsprüfung und entschieden uns in Rücksprache mit dem Neurophysiologischen Forschungslabor der KJPP Rostock für den Verzicht auf die Darstellung der Ergebnisse.

Abbildung 8 zeigt den Lichtkonsum (Lichteinfall auf die Aktometer), sowie die Bewegungsprofile aller Proband\*innen als Balkendiagramm der medianen Stundenwerte samt Streubereich. Abbildung 9 zeigt die Einzelkurven von Bewegung und Lichteinfall. Auf der gemeinsamen Bewegungskurve ist eine nahezu kontinuierliche Steigung in den frühen Morgenstunden (Beginn ca. 5-6 Uhr) bis zu einem ersten Maximum um 11:00 Uhr mit anschließend relativ unruhigem Plateau und einem zweiten Höhepunkt am frühen Abend (20 Uhr) mit anschließendem Abfall zu sehen.

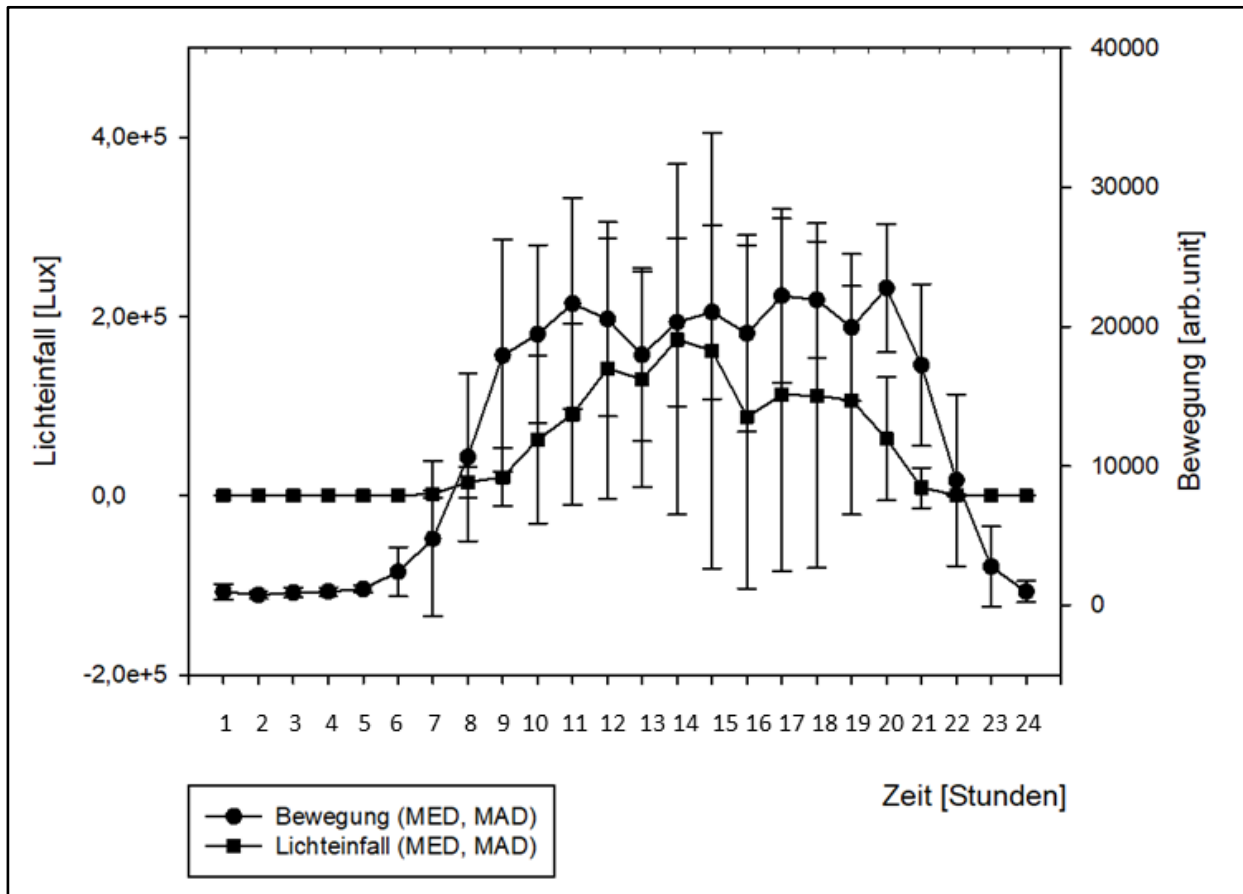


Abbildung 8: Fehlerbalkendiagramm der aktigraphisch erhobenen Werte Bewegung [arb.unit] und Licht [Lux]. MED= Median, MAD= Mittlere absolute Abweichung des Medians.

Die Lichtkurve zeigt einen flachen Anstieg mit Beginn zwischen 6:00 und 7:00 Uhr morgens und einem Maximum um ca. 14:00 Uhr, bevor die Werte zum Nachmittag hin abfallen, sich bis zum frühen Abend (19 Uhr) auf einem ähnlichen Niveau halten und in den Nachtstunden wieder unter 100 Lux abfallen.

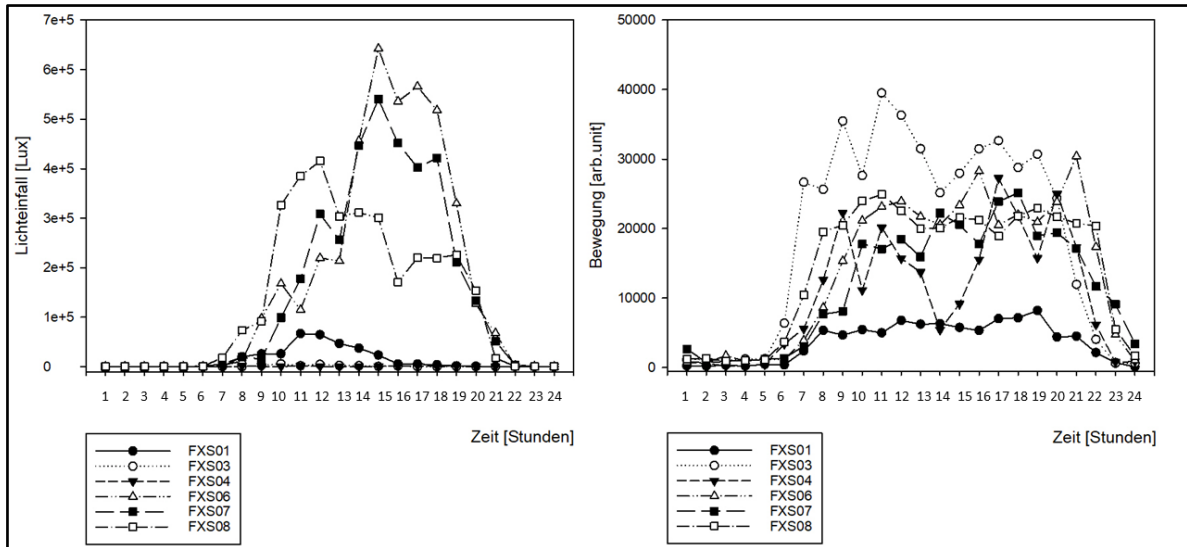


Abbildung 9: Einzelkurven aller Proband\*innen außer FXS05 über 24 Stunden. Links: Licht [Lux]. Rechts: Bewegung [arb.unit].

Abbildung 10 präsentiert das Aktigramm eines Probanden mit Bewegung und Lichtkonsum sowie die Zeitpunkte der Speichelprobenabgabe. Durch diese Methode konnte auch noch im Nachhinein die Einhaltung der korrekten Untersuchungsbedingungen überprüft werden (kein bzw. nur geringer Lagewechsel, gedimmtes Licht).



Abbildung 10: Aktigramm eines Probanden mit Markierung der Zeitpunkte für die Speichelprobenabgabe. Schwarze Kurve: Bewegung; gelbe Kurve: Licht. Blau: Nachtschlafphase. Quelle: Dueck et al. (2020).

Abbildung 11 zeigt das Aktigramm von FXS06 in Doppelplot-Darstellung über 6 Tage sowie eine Tagschlafphase am Nachmittag. Die Unterschiede zwischen Ruhe- und Aktivitätsphasen sowie Tag/Nacht sind deutlich sichtbar.

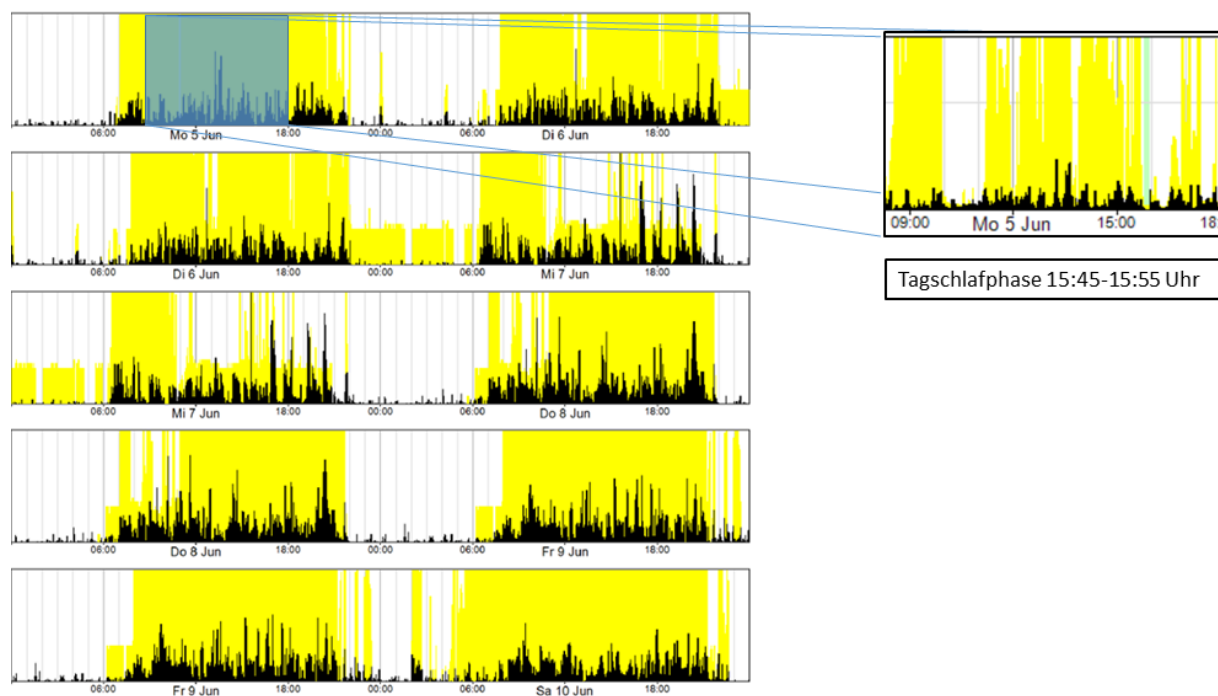


Abbildung 11: Aktigramm von FXS06 in Doppelplot-Darstellung. Rechts: vergrößerter Abschnitt mit Tagschlafphase, die auch im Schlaftagebuch angegeben wurde (grüner Balken).

Tabelle 12 listet die durchschnittlichen Parameter der aktigraphisch gewonnenen Schlafanalyse auf und stellt sie den Angaben der Schlaftagebücher gegenüber.

Für alle gemessenen (objektiven) Werte finden sich Abweichungen im ein- bis zweistelligen Bereich von ihrem jeweiligen (subjektiv-) berichteten Pendant.

Tabelle 12: Gemittelte Parameter der Schlafanalyse aus Aktigraphie und Schlaftagebuch. MW: Mittelwert; SD: Standard Deviation (Standardabweichung); TIB: Time In Bed; TST: Total Sleep Time; SL: Sleep Latency (Einschlaflatenz); SE: Sleep Efficiency (Schlafeffizienz). Aus Dueck et al. (2020), ergänzt durch eigene Daten.

Parameter	Schlaftagebuch		Aktigraphie		Differenz	
Stat. Maß	MW	SD	MW	SD	MW	SD
TST [min]	570,31	64,33	446,13	17,56	124,18	46,77
SL [min]	8,75	4,12	12,67	6,22	3,92	2,1
SE [%]	-	-	83,30	2,97	-	-

### Rhythmizitätsanalyse:

Alle Einzel-Cosinor-Analysen der Proband\*innen über 24 Stunden und sieben Tage waren signifikant mit einem p-Wert von  $\leq 0,001$ . Für einen Gruppen-Cosinor waren die Daten jedoch zu variabel und die Gruppe zu klein. Die medianen Rhythmus-Parameter sowie die IS und IV finden sich in Tabelle 13.



Tabelle 13: Cosinor-Analyse, Mediane und mittlere absolute Abweichung.

Rhythmusparameter	Lichteinfall		Bewegung	
	<u>MED</u>	<u>MAD</u>	<u>MED</u>	<u>MAD</u>
MESOR	74400,00	72963	13000,00	3560,00
% Rhythmizität	69,6200	13,66	82,5000	8,69
Akrophase	14:07 Uhr	79 Minuten	14:58 Uhr	37 Minuten
Amplitude	102550,00	107819,167	11300,00	3160,00
Interdaily Stability	0,35	0,08	0,59	0,07
Intradaily Variability	0,79	0,30	0,75	0,12

Die mediane IS zeigte mit 0,35 für Lichtkonsum und 0,59 für Bewegung deutliche Rhythmus-Schwankungen zwischen den einzelnen Tagen. Die IV von 0,79 (Licht) bzw. 0,75 (Bewegung) weist auf eine starke Fragmentierung des zirkadianen Rhythmus hin.

### 3.5.3 Polysomnographie

Wir konnten die PSG bei sieben von insgesamt acht Proband\*innen durchführen und erreichten damit eine Quote von 88 %. Die Untersuchung wurde von allen Teilnehmenden gut vertragen und es gab keine vorzeitigen Abbrüche (Abschlussrate 100 %). Die von uns veranschlagte Zeit von 1,5-2 Stunden für ein vorbereitendes Gespräch sowie den Aufbau der Messstation und das Anlegen der Elektroden reichte in allen Fällen aus und entspannte die Untersuchungssituation spürbar. Die Familien nutzten die Zeit, um Fragen zu stellen und Distanz abzubauen.

Headbox-Dummy: Der Dummy der PSG-Headbox (siehe Abbildung 3 im Methodenteil) wurde von Anfang an mit neugierigem Interesse angenommen.

Aufbau der Messstation: Wir konnten in allen Fällen einen zufriedenstellenden Kompromiss zwischen unseren Ansprüchen an die Räumlichkeiten (z.B. notwendige räumliche Nähe zwischen der Kamera im Schlafzimmer und dem Überwachungscomputer aufgrund begrenzter Kabellänge) und den Bedürfnissen der Familien erreichen. Die Anwesenheit der Proband\*innen beim Aufbau der Messstation half ihnen dabei, die Angst vor den unbekannten Gerätschaften zu reduzieren und sie konnten sich auf spielerische Art auf die Überwachungssituation einlassen, indem sie z.B. selbst ein Familienmitglied durch die Kamera beobachteten.

Aufzeichnung und Messdauer: Nur in einem Fall blieben die Eltern während der gesamten Messung anwesend, ansonsten unterstützten sie ausschließlich beim An- und Ablegen der Elektroden.

Die Übertragungsdauer betrug je nach individuellem Schlafbedürfnis der Proband\*innen zwischen sieben und zehn Stunden.

Setting: Es ließen sich weder für die Dauer des Anlegens noch für die Toleranz der einzelnen Elektroden oder die Ergebnisse der einzelnen Parameter eindeutige Unterschiede zwischen den Messungen zu Hause und denen im klinischen Setting feststellen.

Anlegen und Akzeptanz der Elektroden & Sensoren: Dauer ca. 1 Stunde. Beim Anlegen der Elektroden wurde in allen Fällen das Angebot zum Medienkonsum genutzt und die Proband\*innen teilweise durch Anwesenheit von Familienmitgliedern/Betreuungspersonen unterstützt. Dadurch konnte eine natürliche Atmosphäre erzeugt und Unsicherheiten begegnet werden. In einem Fall konnte die Motivation durch den Ausblick auf eine neue Musik-CD von den Eltern gesteigert werden, bei Bedarf wurde zwischendurch etwas zum Naschen angeboten. Der Verzicht auf die kabelgeführte Übertragung ermöglichte den Proband\*innen über den Untersuchungszeitraum hinweg große Bewegungsfreiheit. In drei von sieben Fällen wurde die Nasensonde bereits beim Anlegen nicht toleriert oder während der Untersuchung entfernt. Das Finger-Pulsoximeter wurde in einem Fall nicht akzeptiert, in einem weiteren wurde es während der Messung kurzzeitig vom Probanden entfernt und danach wieder angebracht. Sowohl Brust- als auch Bauchgurt wurden von allen Proband\*innen getragen. Da teilweise trotz hoher Außentemperaturen lange Schlafkleidung gewählt wurde, mussten wir die EKG- und EMG-Elektroden zur besseren Haftung und Minimierung von Schweißartefakten durch zusätzliche Pflasterstreifen befestigen. Das Entfernen der EEG-Elektroden nach der Untersuchung empfanden alle Proband\*innen als unangenehm und teilweise schmerzhaft, was durch Befeuchtung mit nassem Handtuch und Sprühflasche zwar etwas gemildert, jedoch nicht gänzlich verhindert werden konnte. Weitere Details zur Machbarkeit und Akzeptanz der Elektroden zeigt Tabelle 14.

Tabelle 14: Akzeptanz der einzelnen Sensoren. Gesamt-Machbarkeit in abs. Zahlen und in % der durchgeführten Untersuchungen. EEG = Elektroenzephalographie; EKG = Elektrokardiographie; EOG = Elektrookulographie; EMG = Elektromyographie; LAT = left anterior tibialis; RAT = right anterior tibialis.

Sensor/ Elektrode	Gesamt-Machbarkeit	Beschreibung
EEG, EKG, EOG, EMG- Kinn, Brust-/Bauchgurt	n = 7 erfolgreich (100 %)	n = 7 (100 %): gut toleriert, keine Probleme berichtet, über die Nacht durchgängige Haltbarkeit
EMG- LAT/RAT	n = 7 erfolgreich (100 %)	n = 3 (43 %): gut toleriert, keine Probleme beobachtet n = 4 (57 %): gut toleriert, Lagekontrolle/zusätzliche Befestigung mindestens einmal pro Nacht notwendig
Pulsoximeter	n = 6 erfolgreich (86 %)  n = 1 nicht erfolgreich (14 %)	n = 5 (83 %): gut toleriert, keine Probleme berichtet, durchgängige Haltbarkeit gegeben n = 1 (17 %): toleriert, während der Untersuchung kurzzeitig entfernt n = 1 (14 %): durch rotes Licht der Sonde irritiert, abgelegt
Nasensonde	n = 4 erfolgreich (57 %)  n = 3 nicht erfolgreich (33 %)	n = 3 (75 %): gut toleriert, keine Probleme n = 1 (25 %) Verrutschen beobachtet, Haltbarkeit dennoch gegeben  n = 1 (33 %): ausgeprägtes Störgefühl, Nasensonde abgelegt

#### Einordnung in die Diagnostik neurologischer und schlafmedizinischer Beschwerdebilder:

Wir konnten alle Proband\*innen, die eine PSG bekommen hatten, auf das Vorhandensein zentralnervöser Pathologien wie z.B. Epilepsien untersuchen. Es wurden weder epilepsietypische noch unspezifische EEG-Auffälligkeiten festgestellt. Durch die Verwendung von Brust- und Bauchgurten war bei 100 % der Untersuchungen die Erhebung respiratorischer Parameter wie thorakale und abdominelle Atemexkursion möglich. Diese erlauben einerseits Aussage über Umfang und Dauer einzelner respiratorischer Ereignisse (Apnoen, Hypopnoen) und können außerdem gegeneinander aufgerechnet als Apnoe/Hypopnoe-Index in die Diagnostik obstruktiver/zentraler Atemstörung mit einfließen. In 86 % der Fälle war die Untersuchung der nächtlichen peripheren Blut-Sauerstoffkonzentration (SpO<sub>2</sub>) durch das Pulsoximeter möglich, was ebenso in die Untersuchung atembbezogener Schlafstörungen mit einfließen kann. Über die Erfassung der Schlafstadien, kortikaler Weckreaktionen oder muskulärer Anspannung und Bewegung von Gliedmaßen mithilfe der EEG, EOG und EMG-Elektroden (in 100 % der Fälle akzeptiert) konnte die Diagnostik in allen Fällen um

verschiedene weitere Störungsbilder wie die Narkolepsie oder das Restless Legs-Syndrom ergänzt werden. Tabelle 15 gibt exemplarisch einen Überblick über gruppierte Untersuchungsergebnisse und deren Altersnormierung (sofern möglich) anhand des Schlafstadien-Atlas von Scholle und Feldmann-Ulrich (2012). Dies soll zur besseren Anschauung einer möglichen Verwendung der durch das untersuchte Studiendesign erhobenen Parameter dienen.

*Tabelle 15: Mediane PSG-Werte mit Altersnormierung aus dem Atlas der Schlafstadien von Scholle et al. TIB: Total In Bed Time; TST: Gesamtschlafzeit; SE: Schlaffeﬃzienz = TST/TIB [%]; SL: Schlaflatenz; RL: REM-Schlaf-Latenz; SPT: Schlafperiodendauer; N1/N2/N3/REM %: Anteil der einzelnen Schlafphasen an der TST; Arousal Index: Anzahl der EEG-Desynchronisationen pro Stunde TST; zeigt kortikalen Wachheitsgrad an; mHF: mittlere Herzfrequenz; LM Index: Beinbewegungen pro Stunde TST; MED: Median; MAD: mittl. absolute Abweichung; Unbek.: unbekannte Altersnorm. Parameter entweder nicht aufgeführt oder keine Vergleichsgruppe für vorliegendes Alter.*

Messwert	MED	MAD	MW	SD	Im Bereich der Altersnorm		
					Ja	Nein	Unbekannt
TIB [min]	528,17	62,55	550,57	99,94	-	-	7
TST [min]	452,29	67,70	420,39	96,61	4	2	1
SE [%]	87,80	11,77	78,00	18,29	4	2	1
SL [min]	20,80	18,74	28,17	27,35	6	-	1
RL [min]	188,50	52,93	182,71	72,94	5	1	1
WASO [%]	10,24	14,08	19,76	21,43	3	3	1
SPT [min]	472,30	62,87	370,02	282,62	-	-	7
N1 [%TST]	10,30	5,44	13,66	9,48	4	2	1
N2 [%TST]	46,20	2,49	45,60	3,22	6	-	1
N3 [%TST]	26,80	5,13	26,33	8,38	5	1	1
REM [%TST]	14,10	1,86	14,39	2,41	3	3	1
Arousal [n/h TST]	43,50	6,37	42,90	9,00	6	-	1
mHF [bpm]	74	10,43	72,71	13,16	4	2	1
LM [n/h TST]	9,2	2,47	9,61	3,98	5	1	1

Die Altersnormierung war bei sechs von sieben Proband\*innen für die meisten Parameter möglich, aufgrund des Alters von über 18 Jahren fehlte für eine Probandin (FXS05) bei allen Parametern die Vergleichsgrundlage. SL, N2 % und Arousal-Index zeigten sich bei sechs von sieben Proband\*innen in der Altersnorm. RL, N3 % und LM-Index waren bei fünf von sieben Teilnehmer\*innen altersnormwertig. TST, SE, N1 % sowie mHE entsprachen in vier von sieben Fällen dem Altersvergleich. Bei WASO % und REM % lag die eine Hälfte der Studienpopulation innerhalb des Altersnormbereichs, die andere Hälfte nicht. Für TIB und SPT sind im Schlafstadien-Atlas keine Vergleichs-Perzentilen aufgeführt.

### 3.5.4 Speichel-Hormonprofile

Die Untersuchungsmethode wurde generell von allen Proband\*innen gut angenommen. Zwei Mütter entschieden sich vorher explizit gegen das „Spucken-Üben“ ihres Kindes mit der Logopädin; nach eigenen Angaben, um ihr Kind vor Spott zu schützen. Nach der Untersuchung wurde von den Eltern/Betreuungspersonen betont, dass die Abgabe besonders durch die Nutzung des Bechers weniger problematisch gewesen sei als vorher angenommen. 88 % (sieben von acht Studienteilnehmer\*innen) nahmen an der Untersuchung teil, davon war in 100% der Fälle die Erstellung eines Melatonin-Tagesprofils möglich (teilweise durch Interpolation; siehe unten). In drei Fällen reichten die Speichelmengen zusätzlich für die Bestimmung eines Cortisol-Tagesprofils. Der jüngste Proband (zum Zeitpunkt der Messungen 5,5 Jahre alt) verweigerte die Speichelabgabe komplett. Einen Überblick über die Zahl der Proband\*innen, deren Hormonprofil  $n = x$  fehlende Werte enthielt, gibt die Abbildung zwölf.

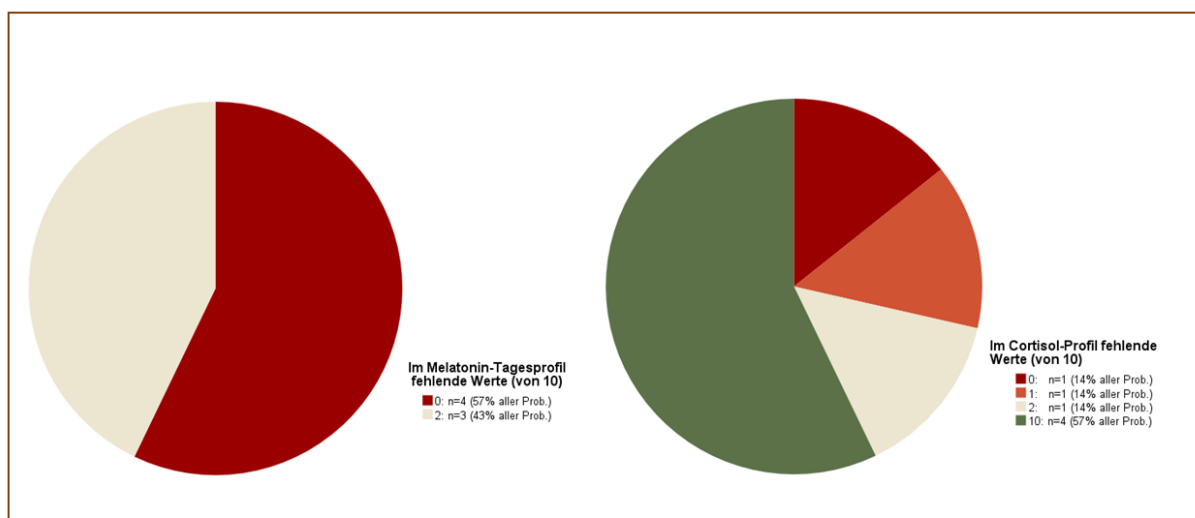


Abbildung 12: Anzahl der Tagesprofile mit  $x$  fehlenden Werten. Links: Melatonin, rechts: Cortisol.

Daraus geht hervor, dass von insgesamt 70 Speichelproben (7 x 10 Proben in 24 Stunden) 91 % für die Melatonin-Bestimmung und 39 % für die Cortisol-Bestimmung ausreichend waren. Tabelle 16 zeigt die Ursachen der ausbleibenden Analyse für beide Hormone. Es fiel auf, dass die Speichelmenge in den Nacht- und Morgenstunden (0 Uhr und 4 Uhr) in insgesamt drei Fällen zu gering für eine Bestimmung von Melatonin war, in den anderen Fällen (ebenfalls zwischen 0 Uhr und 8 Uhr am nächsten Morgen) wurde der Untersuchungszeitpunkt verschlafen oder die Abgabe erfolgte aufgrund anderer Ursachen nicht (z.B. Unwillen des Kindes). Für Cortisol war die zu geringe Speichelmenge in 40 Fällen die Ursache für die ausbleibende Bestimmung; in drei Fällen gab es andere Gründe.

Tabelle 16: Anzahl der für die Einzelbestimmung nicht ausreichenden Speichelproben und die zugrundeliegenden Ursachen nach Proband\*in und Hormon aufgetragen. M: Melatonin; C: Cortisol.

Proband*in (FXS)	01		03		04		05		06		07		08	
Hormon	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C	M	C
Fehlend gesamt	0	2	2	10	0	10	2	10	0	1	0	0	2	10
-verweigert/ vergessen	-	-	1	1	-	-	2	2	-	-	-	-	-	-
-erfolgt, Menge zu gering	-	2	1	9	-	10	-	8	-	1	-	-	2	10

### Melatonin:

Abbildung 13 zeigt die Melatonin-Profile der einzelnen Proband\*innen über 24 Stunden. Die fehlenden Messwerte wurden durch Imputation ersetzt. Da die Datenpunkte keinen linearen Zusammenhang aufweisen, konnte durch Interpolation nur annäherungsweise vorgegangen werden. Die Verlaufskurve von Proband FXS03 lässt sich am ehesten mit der Funktion  $y = 256371 * x^{-4,349}$  beschreiben, mit der ein gutes Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,67$  erreicht wurde. Für FXS05 verwendeten wir die Gleichung  $y = 0,2113 * x^{1,1314}$ , hier ergab sich aufgrund der starken Schwankungen der Werte ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,14$ . Für FXS08 erreichten wir mit der Gleichung  $y = 1,9701 * e^{0,0422x}$  eine Güte von  $R^2 = 0,09$ . Die Melatoninkonzentration von FXS07 um 18 Uhr (513 pg/ml) wurde in Rücksprache mit dem ILAB Rostock als Datenausreißer definiert (Wert  $\geq 3SD$  vom MW entfernt) und herausgerechnet. Die verwendete Gleichung für die Interpolation der übrigen Datenmenge für die Darstellung der Einzelprofile lautet  $y = 0,465 * x + 0,9363$  (Bestimmtheitsmaß  $R^2 = 0,54$ ). Auffällig sind die großen individuellen Unterschiede innerhalb der Hormon-Verlaufskurven, vor allem aber um 12 Uhr mittags und 16 Uhr am Nachmittag.

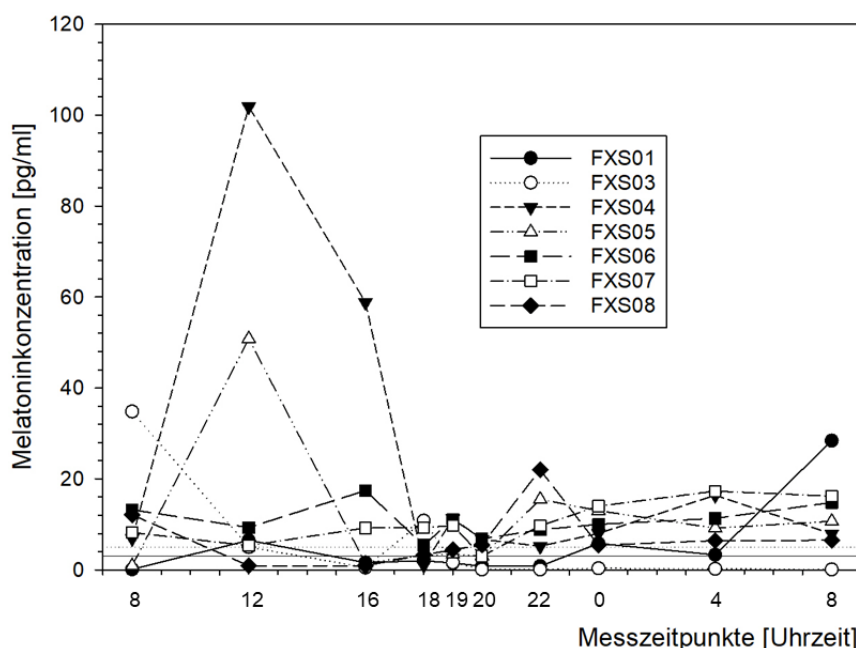


Abbildung 13: Speichel-Melatonin-Kurven einzeln über 24 Stunden aufgetragen.

Dim Light Melatonin Onset (DLMO):

Während sich der DLMO in der Normalbevölkerung zwei-drei Stunden vor der individuellen abendlichen Zu-Bett-Geh-Zeit und die maximale Melatonin-Konzentration in der zweiten Nachthälfte – üblicherweise zwischen 2 und 4 Uhr nachts – finden lassen (Grivas und Savvidou 2007; Mandrell et al. 2018), fanden wir bei unseren Untersuchungen ganz unterschiedliche Zeitpunkte sowohl für den Melatonin-Anstieg als auch für die Maximalkonzentrationen. Während FXS03 bereits um 8 Uhr morgens den Höchstwert erreicht, lassen sich die maximalen Konzentrationen von FXS04 und FXS05 um 12 Uhr mittags messen. Das Profil von FXS06 weist den Maximalwert um 16 Uhr am Nachmittag auf, von FXS07 um 4 Uhr früh und von FXS01 um acht Uhr am zweiten Morgen.

Abbildung 14 stellt die gemittelten bzw. medianen Hormonverlaufskurven aller Proband\*innen dar. Für diese Grafik wurde auf ein Ersetzen fehlender Werte verzichtet. Es zeigt sich eine große Streubreite der Messwerte vor allem gegen 12 Uhr mittags, 16 Uhr nachmittags und 4 Uhr am Morgen – in der Mittags- und Nachmittagszeit vor allem durch FXS04 und FXS05 bedingt (siehe auch Abbildung 15). Bereits am Morgen finden sich Konzentrationen über dem DLMO-Schwellenwert, welche bis zum Nachmittag langsam absinken, bevor sie am frühen Abend wieder ansteigen. Damit gleicht die Kurve zumindest im zweiten Teil dem in der Normalbevölkerung zu erwartenden Verlauf. Das mittlere Minimum findet sich um 18 Uhr mit einer Konzentration von 4,28 pg/ml (SD 3,52), das mittlere Maximum um 12 Uhr mit 25,67 pg/ml (SD 37,71). Das mediane Minimum hingegen ist um 16 Uhr mit 1,6 pg/ml (MAD 11,8), das mediane Maximum um 4 Uhr morgens (13,85 pg/ml (SD 12,08) zu finden.

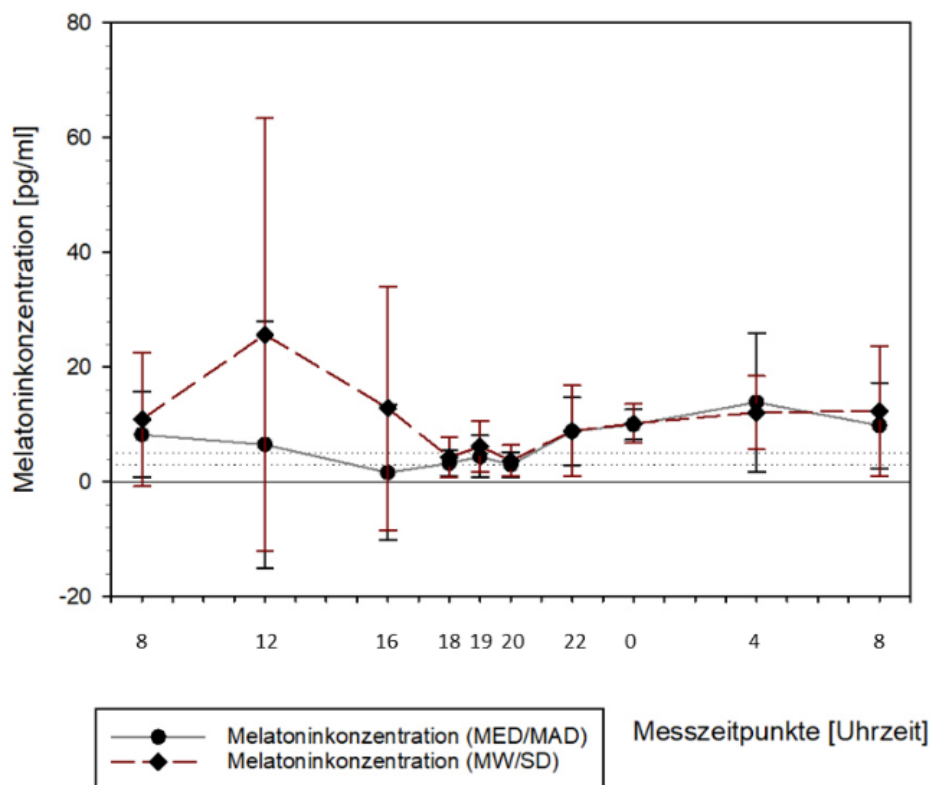


Abbildung 14:  
Fehlerbalken-Grafik der  
Melatonin-Verläufe. Als  
Median plus Mittlere  
Absolute Abweichung des  
Medians bzw. Mittelwert  
plus Standardabweichung  
aufgetragen und  
ausschließlich aus den  
tatsächlich bestimmten  
Konzentrationen errechnet.

Altersverlauf:

Abbildung 15 zeigt die medianen Melatonin-Konzentrationen verschiedener Altersgruppen. Eine Aufschlüsselung nach körperlich-geschlechtlichen Reifeentwicklungsstadien war im Studienprotokoll nicht vorgesehen, da wir ansonsten auch die primären/sekundären Geschlechtsmerkmale hätten untersuchen müssen, was wir zur Wahrung der Minimalinvasivität explizit ausschließen wollten. Beispielfhaft erfolgt hier die Einteilung daher näherungsweise in präpubertär (5-11 Jahre), pubertär (11-16 Jahre), adolescent (16-21 Jahre) und Erwachsene (> 21 Jahre). Die Melatonin-Konzentrationen von FXS03 (8 Jahre) sind um 8 Uhr morgens und um 18 Uhr abends höher als die aller anderen Vergleichspersonen. In der Altersgruppe der 11-16-Jährigen (FXS01, FXS06, FXS08) übersteigen die Konzentrationen um 8 Uhr, 18 Uhr, 20 Uhr und 8 Uhr am nächsten Morgen diejenigen der älteren Teilnehmer\*innen und um 12 Uhr, 16 Uhr, 19 Uhr, 22 Uhr, 0 Uhr, 4 Uhr und 8 Uhr am nächsten Morgen die der jüngeren. Die Teilnehmer\*innen zwischen 16 und 21 Jahren (FXS04, FXS07) wiesen um 8 Uhr, 12 Uhr, 16 Uhr, 19 Uhr, 20 Uhr, 4 Uhr und 8 Uhr am nächsten Morgen höhere Konzentrationen auf, als bei den älteren Teilnehmer\*innen zu finden waren. Und um 12 Uhr, 16 Uhr, 19 Uhr, 0 Uhr, 4 Uhr und 8 Uhr am nächsten Morgen wurden höhere Werte als bei den Jüngeren gemessen. Die einzige Teilnehmerin > 21 Jahre (FXS05) zeigte um 12 Uhr mittags höhere Konzentrationen als alle Altersgruppen außer die der 16-21-jährigen und um 22 Uhr sowie um 0 Uhr höhere Werte als alle anderen Altersgruppen. Um 4 Uhr am nächsten Morgen finden sich höhere Werte als bei allen Teilnehmer\*innen unter 16 Jahre und um 8 Uhr am nächsten Morgen übersteigen sie die Konzentrationen der 8-11-Jährigen.

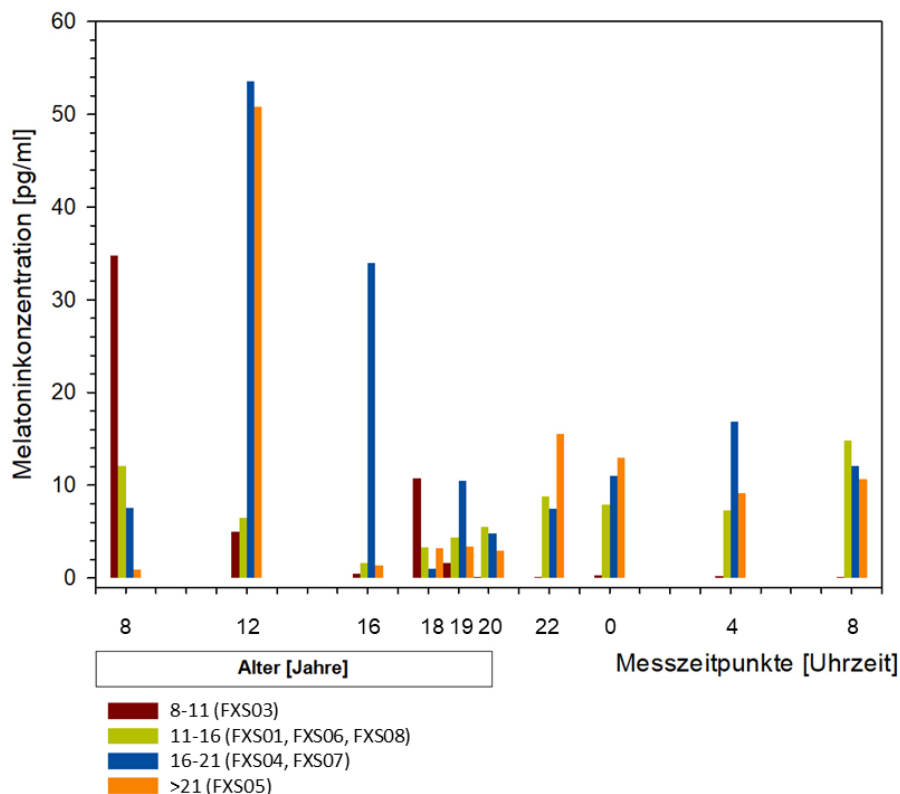


Abbildung 15: Melatoninkonzentrationen nach Altersgruppen über den Tag aufgetragen.



Um 12 Uhr mittags und 16 Uhr am Nachmittag lassen sich also vor allem bei den Proband\*innen mit einem Alter über 16 Jahre deutlich erhöhte Spiegel finden.

Abbildung 16 stellt nur die mittäglich gemessenen Melatonin-Werte im Verhältnis zum Alter der Proband\*innen dar und zeigt damit die bei uns deutlich sichtbaren Altersunterschiede: Bis zu einem Alter von 20 Jahren liegen die Werte bei maximal 10 pg/ml, darüber wurden einmal 51 pg/ml (49 Jahre) und 102 pg/ml (20 Jahre) gemessen.

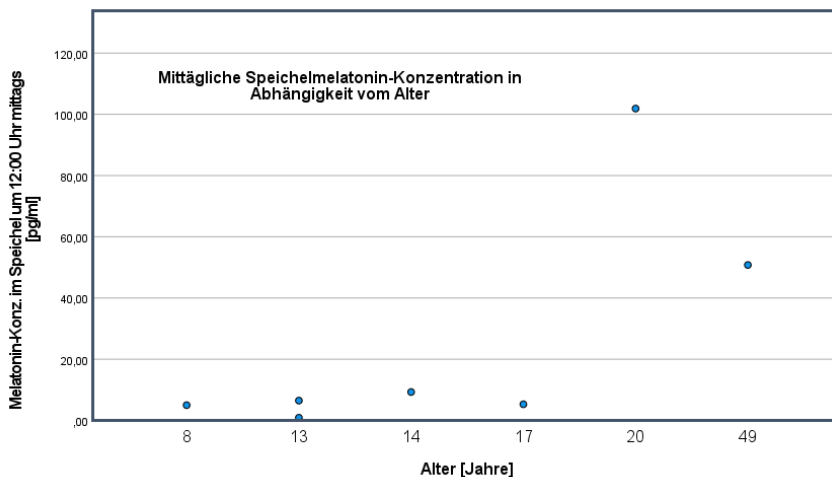


Abbildung 16: Melatonin-Konzentrationen um 12 Uhr mittags nach Alter aufgetragen.

Abbildung 17 gibt einen Überblick über die Melatonin-Kurven derjenigen Proband\*innen, die auch die Schlafstagebücher ausgefüllt hatten (FXS01, FXS03, FXS04, FXS06, FXS07, FXS08), im Verhältnis zu eventuellen Tagschlafphasen und abendlichen Einschlafzeiten. Dabei ist zu beachten, dass FXS01 nur an einem von sieben Tagen über Tagschlaf berichtete, FXS03 und FXS06 an zwei von sieben Tagen und FXS04 an allen Tagen.

Tagschlaf: FXS01 zeigt einen leichten Anstieg der Hormonkonzentration gegen 12 Uhr mittags und berichtet von einem Mittagsschlaf zwischen 10:30 Uhr und 11:30 Uhr zwei Tage nach Abgabe der Speichelproben. Bei FXS03 finden sich schon am Morgen deutlich erhöhte Melatonin-Werte, die im Tagesverlauf abnehmen, um am frühen Abend noch einmal steil anzusteigen und dann ohne weitere Steigung über den Rest der Nacht auf einem Niveau zu bleiben. An zwei von sieben Tagen werden Tagschlafphasen zwischen 12:00 Uhr und 14:00 Uhr angegeben. FXS04 und FXS06 zeigen deutliche Anstiege der Melatonin-Konzentration unmittelbar vor oder noch während der von ihnen berichteten Tagschlafzeiten (zwischen 12:00 Uhr und 17:20 Uhr bzw. zwischen 15:10 Uhr und 15:55 Uhr). FXS06 und FXS08 berichteten nicht über Tagschlafphasen.

Einschlafzeiten: Bei FXSFXS01 ist der abendliche Anstieg der Melatonin-Konzentration erst nach der angegebenen Einschlafzeit zu finden. Bei FXS03 findet sich die einzige Steigung am frühen Abend (lokales Maximum 18:00 Uhr), die angegebene Einschlafzeit ist ca. drei Stunden später. Die Verlaufskurve von FXS04 zeigt einen Anstieg von 1,0 pg/ml um 18:00 Uhr auf 11,3 pg/ml um 19:00

Uhr mit anschließendem leichtem Abfall und erneutem sanften Anstieg zum Morgen hin. Für die Einschlafzeit wurde 19:00 Uhr angegeben. Bei FXS06, 07 und 08 lassen sich deutliche Anstiege der Speichel-Melatoninkonzentration vor dem Zeitpunkt des Einschlafens erkennen (FXS06 22:20 Uhr, FXS07 22:05 Uhr, FXS08 zwischen 21:35 und 21:45 Uhr).

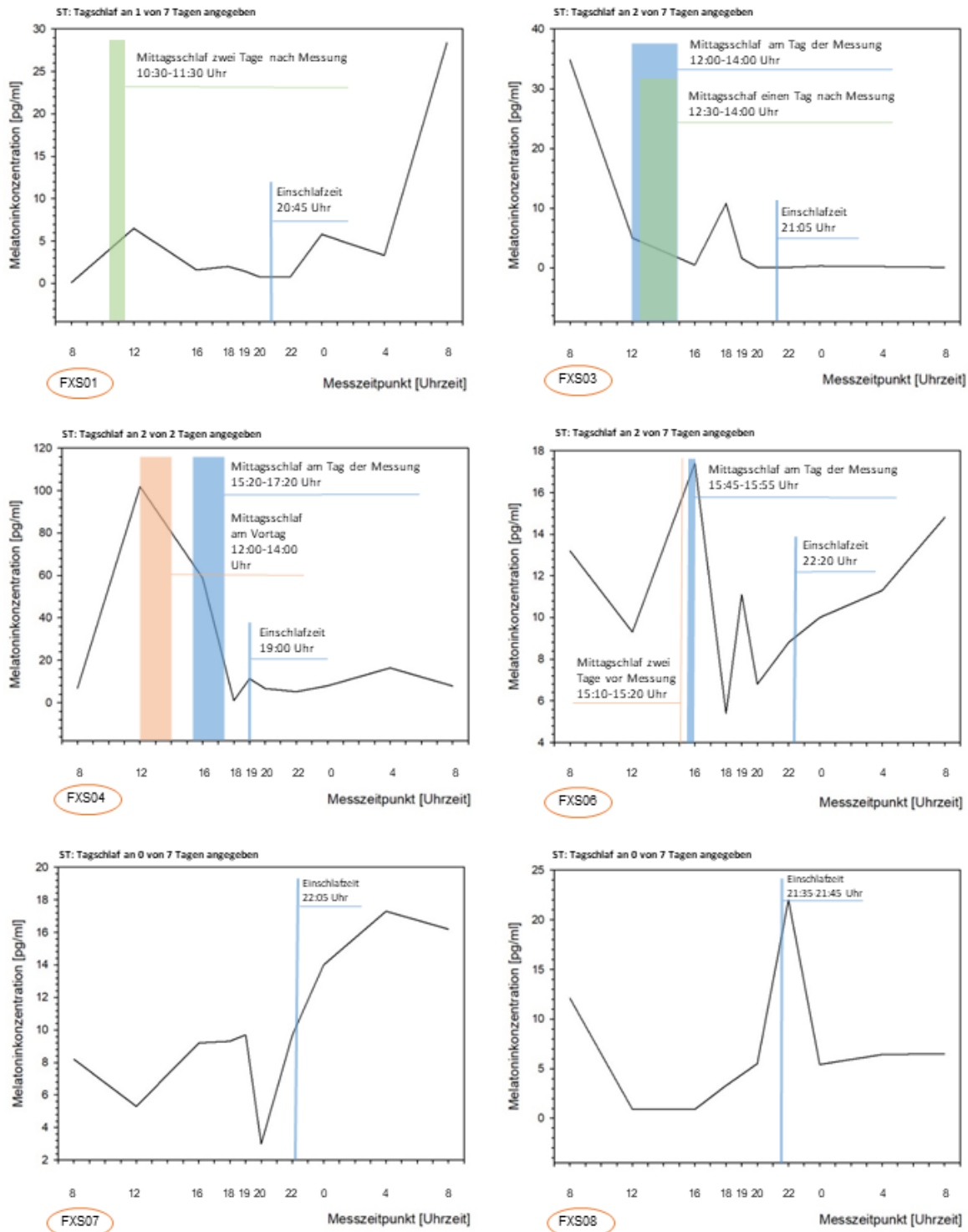


Abbildung 17: Speichermelatonin-Kurven mit im Schlafstagebuch angegebenen Tagschlafphasen und abendlichen Einschlafzeiten. Orange: Mittagsschlaf an einem Tag vor Speichelabgabe; blau: Mittagsschlaf am Tag der Speichelabgabe; grün: Mittagsschlaf an einem Tag nach Speichelabgabe.

Cortisol:

Zwei von drei Cortisol-Tagesprofilen (FXS01, FXS06) enthielten mindestens einen fehlenden Wert und wurden zur besseren Veranschaulichung der Einzelprofile durch Imputation von uns vervollständigt. Da sich analog zu Melatonin für die Hormonkonzentrationen an den einzelnen Messzeitpunkten ebenfalls keine linearen Zusammenhänge ergeben, wurde auch hier durch Interpolation nur annäherungsweise vorgegangen und zur Beschreibung der Verlaufskurve auf Polynome 2. Grades zurückgegriffen: Für FXS01 wurde durch die Gleichung  $y = 86,591x^2 - 318,27x + 296,69$  ein Bestimmtheitsmaß von  $R^2 = 0,95$  erreicht. Für FXS06 nutzten wir die Gleichung  $y = 35,041x^2 - 126,4x + 116,7$  und erreichten somit eine Güte von  $R^2 = 0,9156$ .

Abbildung 18 zeigt die Mediane der Cortisol-Konzentrationen inkl. der MAD als Fehlerbalkendiagramm. Hier verzichteten wir auf die Imputation fehlender Werte. Abbildungen 19, 20 und 21 zeigen die Einzelprofile der Cortisol-Konzentrationen derjenigen Proband\*innen, deren Speichelmengen für Cortisol und Melatonin reichten sowie den Melatoninverlauf. Für Cortisol lässt sich bei allen drei Proband\*innen ein annähernd parabelförmiger Kurvenverlauf beschreiben. Die höchsten Konzentrationen finden sich in den frühen Morgenstunden des ersten und zweiten Tages, jedoch mit großer Abweichung zwischen den Proband\*innen (FXS01 25,5 nmol/L, FXS06 11 nmol/L, FXS07 7,64 nmol/L am ersten Tag; FXS01 27,30 nmol/L, FXS06 12,90 nmol/L, FXS07 13,70 nmol/L am zweiten Tag). Über den Tag kommt es zum deutlichen Abfall der Werte mit zwischenzeitlichen lokalen Maxima. In den späten Nachtstunden kommt es dann bei allen zu einer erneuten, allmählichen Steigerung der Sekretion bis am frühen Morgen des nächsten Tages wieder die Höchstwerte erreicht werden. Auf eine erneute Beschreibung der Melatonin-Kurven wird an dieser Stelle verzichtet.

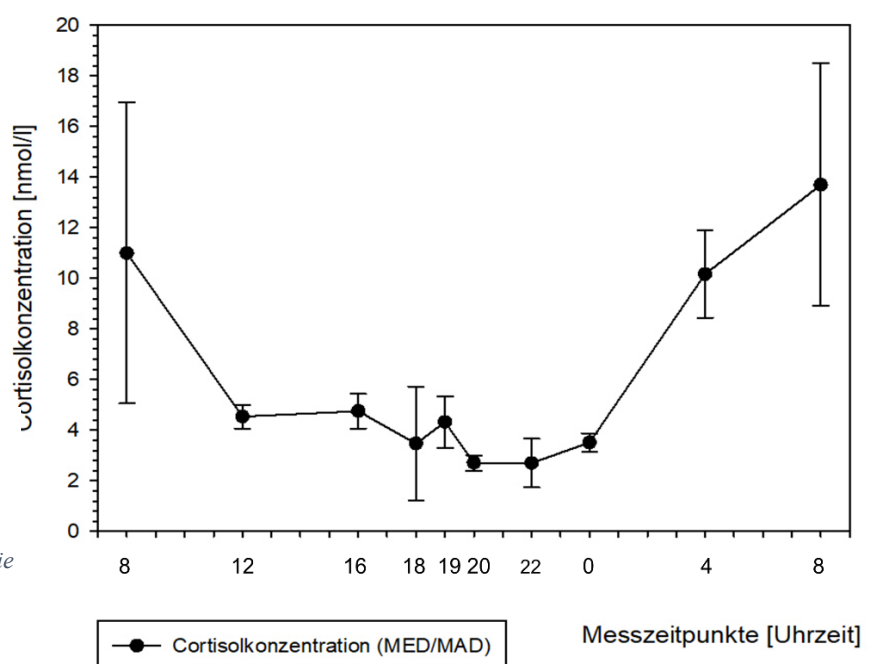


Abbildung 18: Cortisol-Verlaufskurven. Aufgetragen als Fehlerbalken aus Median aller Einzelprofile plus Mittlere Absolute Abweichung des Medians. Zur Errechnung wurden ausschließlich die gemessenen Konzentrationen verwendet.

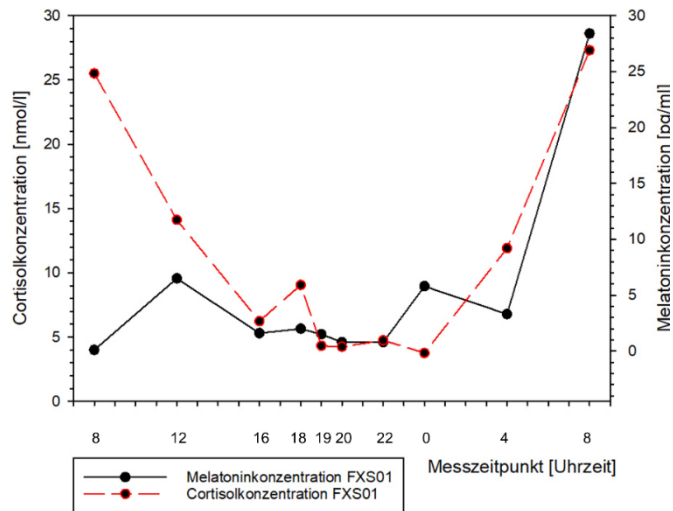


Abbildung 19: Melatonin- und Cortisol-Tagesprofile FXS01, fehlende Werte durch Imputation ergänzt.

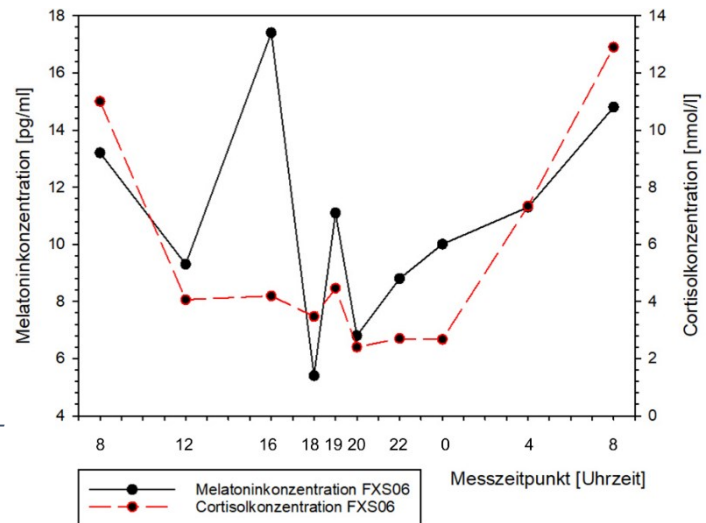


Abbildung 20: Melatonin- und Cortisol-Tagesprofile FXS06, fehlende Werte durch Imputation ergänzt.

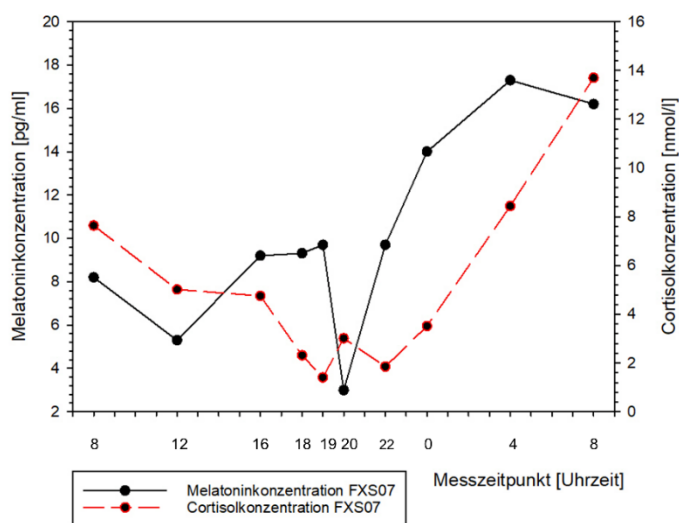


Abbildung 21: Melatonin- und Cortisol-Tagesprofile FXS07, fehlende Werte durch Imputation ergänzt.

Cosinor-Analyse: Eine Cosinor-Analyse der Hormonverläufe ließ sich aufgrund der geringen Datenmenge und der großen Variabilität der Profile nicht erstellen.

## 4 Diskussion

Im ersten Teil werden zunächst die Studienergebnisse diskutiert und mit Vorgängerstudien zu Schlaf und zirkadianer Rhythmik bei FXS verglichen. Im zweiten Teil werden Empfehlungen für die Hauptstudie im Detail erläutert.

### 4.1 Teil 1: Untersuchte Verfahren und Ergebnisse

#### 4.1.1 Rekrutierung, Incentivierung und Kontakt

Die „enrolment rate“ unserer Studie betrug ca. 53 %, da neun der ursprünglich 17 kontaktierten Personen in die Untersuchungsphase eintraten. Die Haltequote lag bei 100 % (8/8). Die Erfolgsquoten der einzelnen Instrumente waren mit 100 % (SIKJ), jeweils 87,5 % (Aktigraphie, Speichelabgaben, PSG, Schlafstagebuch) sowie 75 % (D-MEQ) verglichen mit anderen FXS-Schlafstudien recht hoch, es zeigen sich dort jedoch neben niedrigeren auch höhere Erfolgsraten. Leider finden sich häufig keine detaillierten Angaben zum Rekrutierungsprozess, sodass als Vergleichsgrundlage für die Bewertung des Erfolgs oft nur die Zahl der erhaltenen Datensätze aus den einzelnen Untersuchungen bleibt (siehe auch Tabelle 17). In der Literatur finden sich z.B. 9 Speichelprofile von 13 FXS-Proband\*innen (69%) bei Gould et al. (2000), 90 Datensätze von 126 Teilnehmenden (71 %) bei Kronk et al. (2009), 1075 Datensätze von 1250 Teilnehmenden (86 %) bei Kronk et al. (2010) oder 14 Datensätze von 14 Teilnehmenden (100 %) bei Miano et al. (2008). Dabei ist zu beachten, dass sich die Studien neben Größe, Zusammensetzung und Durchschnittsalter der Studienpopulation auch in der Wahl der Methodik sowie der Komplexität des gesamten Designs unterscheiden (reine Fragebogenerhebung/ Fragebögen plus Schlafstagebuch/ Durchführung einer PSG/ Messung von Hormonkonzentrationen usw.). Zum Teil wird dabei auf die direkte Untersuchung der von FXS betroffenen Personen gänzlich verzichtet und ausschließlich mit Fremdeinschätzung durch Eltern oder Betreuungspersonen gearbeitet, wie die Studie von Kronk et al. (2010) zeigt. Zum Teil werden durch stationäre Bedingungen und einen hohen Kontrollfaktor mögliche Fehlerquellen minimiert, wie man am Design von O'Hare et al. (1986) sehen kann. Die eventuell daraus entstehenden Nachteile werden weiter unten diskutiert (Kapitel Untersuchungssetting). Es lässt sich beobachten, dass die „Ausbeute“ der bisher zum Thema durchgeführten Studien, also die Erfolgs- und Durchführungsraten der einzelnen Untersuchungen, mit steigender Komplexität des Studiendesigns bzw. steigender Anzahl und Anspruch der Verfahren tendenziell eher abnimmt (z.B. hohe Erfolgsquote bei der reinen Telefonbefragung betroffener Eltern bei Kronk et al. (2010) oder bei der Untersuchung ausschließlich erwachsener Studienteilnehmer bei O'Hare et al. (1986) vs. Speichelabgabe von FXS-Kindern bei Gould et al. (2000)). Überdies könnten evtl. Fremdbeurteilung, der Einschluss erwachsener Proband\*innen und wenig invasive Methoden als Erfolgsprädiktoren betrachtet werden. Letzteres bestätigten bereits Cleaver et al. (2010) für die Arbeit

mit geistig beeinträchtigten Menschen. Eine eindeutige Regel lässt sich jedoch nicht erkennen (siehe Tabelle 17).

*Tabelle 17: Vergleich mit Vorgängerstudien zu Schlaf bei FXS 1/2. Darstellung von Art und Anzahl versch. Messmethoden und Erfolgsraten. Von links nach rechts: E l= Eltern; Er = Erwachsene Proband\*innen; Ki = Minderjährige Proband\*innen; PSG = Polysomnographie; MI = Melatoninverlaufsmessung; AW = Aktiwatch; SL = Schlaftagebuch; Q/I = Fragebogen/Interview; Erfolgsquoten werden als Anteil erfolgreich durchgeführter Methoden an der Anzahl an Untersuchungen gesamt berechnet (= kompl. Datensätze). ? = keine oder unzureichende Angaben. Bei Studiendesigns mit mehreren Kohorten beziehen sich die Angaben jeweils auf die FXS-Gruppe. Instrumente = nur solche zur Untersuchung von Schlaf u. zirk. Rhythmik wurden berücksichtigt.*

Studie	Prob.			Instru- mente ges. [n]	Instrumente einzeln					Rekr. [%]	Verhältnis kompl. Datensätze zu durchg. Untersuchungen
	E l	E r	K i		P S G	M I	A W	S L	Q/ I		[%]
Machbarkeitsstudie	√	√	√	5	√	√	√	√	√	Enrol- ment rate 53%	SIKJ 100%
											PSG, SL, AW, SA 87,5 %
											D-MEQ 75 %
Tirosh & Borochowitz (1992)		√	√	2	√				√	?	Alle 100 %
Gould et al. (2000)	√		√	2		√		√		?	SL 100 %
											MI 69 %
O'Hare et al. (1986)		√		1		√				?	Alle 100 %
Elia et al. (2000)			√	1	√					?	100 %
Kronk et al. (2009)	√			2				√	√	99%	71 %
Miano et al. (2008)		√	√	1	√					100%	100 %
Kronk et al. (2010)	√			1					√	?	86 %
Carotenuto et al. (2019)			√	1	√					?	100 %
Musumeci et al. (1996)			√	1	√					?	100 %
Ferri et al. (1999)			√	1 (+ HRV)	√					?	100 %

Ein mit unserer Studie vergleichbar komplexes Setting gab es bei FXS für die Untersuchung von Schlafstörungen bisher nicht. Es muss hinzugefügt werden, dass aufgrund der Fragestellung nach Schlaf und zirkadianer Rhythmik bzw. dem Erfolg zu diesem Zwecke eingesetzter Instrumente als Vergleichsgrundlage zwischen den Studien nur die Methoden berücksichtigt wurden, die sich mit der

Erhebung von entsprechenden Parametern beschäftigen. Das bedeutet, dass ein Instrument zur Schlaf-Datenerhebung aus einer Studie, welche noch weitere, hier nicht dargestellte Untersuchungen mit einschließt, ggf. aufgrund der hohen Komplexität des Designs eher niedrige Erfolgsquoten aufweist. Daher ist bei komplexen Studiensettings ein Rückschluss auf die Einzelmethode generell nur bedingt zulässig! Bspw. finden sich bei Elia et al. (2000) zusätzliche Bildgebungs- und Fragebogenverfahren und bei O'Hare et al. (1986) gehört die Beurteilung eines mgl. Hypergenitalismus zur Fragestellung dazu.

Wie bereits in der Einleitung beschrieben, ist die Rekrutierung von geistig beeinträchtigten Menschen mit einigen Schwierigkeiten und Herausforderungen verbunden (Becker et al. 2004; Nicholson et al. 2013; Oliver-Africano et al. 2010), weshalb wir weder bei der Rekrutierung noch bei den Durchführungs- und Abschlussraten der Untersuchungen mit Ergebnissen im Bereich der Normalbevölkerung rechneten. In der Vergangenheit identifizierten verschiedene Teams (z.B. um Cleaver et al. 2010; Eley et al. 2020; Lennox et al. 2005) eine Reihe prozess-, personal- und motivationsbezogener sowie individuell zum Tragen kommender Hindernisse, die im Rekrutierungsprozess zu berücksichtigen sind: Die Kontaktaufnahme sowie die weiteren Schritte der Rekrutierung über Vermittlungspersonen und Zentren (Pädagog\*innen, Betreuer\*innen o.ä.) ist in diesem Bereich nicht nur üblich (Nicholson et al. 2013), sondern wird teilweise auch vorausgesetzt (Becker et al. 2004), da beim Einholen der informierten Zusage der Zielpersonen ein Maximum an Selbstbestimmtheit und Neutralität gewahrt werden muss. Den Vermittlungspersonen kommt eine wichtige Aufgabe zu, da sie nicht nur den Forschungsbedarf sowie Informationsmaterialien in die eine Richtung weitertragen, sondern auch eine Filterfunktion einnehmen und auf der anderen Seite als erste Ansprechpartner\*innen für potenzielle Proband\*innen zur Verfügung stehen. Diesbezüglich ist die Schulung der entsprechenden Personen sowie ein regelmäßiger Austausch mit dem Forschungsteam ein ernst zu nehmendes Anliegen (Nicholson et al. 2013). Unsere Kontaktaufnahme erfolgte über die behandelnden Therapeut\*innen sowie über Vermittlungspersonen aus dem näheren Umfeld derselben. Formal hätten die Teilnehmer\*innen unserer Studie weitere betroffene Personen aus dem Bekannten- und Verwandtenkreis rekrutieren können, was einerseits ein Vorteil ist, da so größere Stichproben erzielt werden können. Bezüglich der Prüfung der Machbarkeit kann es jedoch zu einem Motivations-Bias führen, da sowohl Betroffene, die bereit sind, Andere zur Teilnahme aufzurufen, als auch Betroffene, die durch Bekannte zur Teilnahme angeregt werden, evtl. eine erhöhte Motivation aufweisen (u.a. bei Becker et al. 2004), was wiederum zu einer vergleichsweise höheren Erfolgsquote der einzelnen Verfahren führen und diese so „machbarer“ erscheinen lassen würde, als sie es für eine tatsächlich „neutrale“ Gruppe an FXS-Proband\*innen wären. Bezüglich der Ergebnisvalidität der einzelnen Methoden in einer Folgestudie wäre außerdem zu beachten, dass diese aufgrund von zu großen Ähnlichkeiten (Angebot wird an Peergroup weitergetragen) innerhalb der Studienpopulation verringert sein kann. Bei uns kam es nicht zur zusätzlichen Rekrutierung durch die Teilnehmer\*innen. Wir rekrutierten an zwei Standorten innerhalb Deutschlands, was mit einem erhöhten finanziellen, sowie

personalbezogenen und zeitlichen Ressourcenverbrauch einherging. Besonders die zeitliche Verzögerung ist in der Bewertung der einzelnen Messergebnisse (z.B. Lichteinfall, Hormonspiegel, unterschiedliche Tagesstruktur aufgrund von Ferien usw.) sowie bei der Planung einer Folgestudie (siehe Kapitel Schlussfolgerung und Ausblick) zu berücksichtigen. Die relativ niedrige Prävalenz des FXS sowie der nicht zu vernachlässigende Ausschuss in der Rekrutierungsphase können eine multizentrische, wenn nicht sogar multinationale Arbeit notwendig machen (Beispiele bei Berry-Kravis et al. 2016; Carotenuto et al. 2019; ). In diesem Fall sollte auf die Einhaltung und genaue Koordinierung des Studienprotokolls an allen Standorten geachtet werden. Die herausfordernde ethische Abwägung bezüglich der Möglichkeit einer informierten Zusage findet sich in jeder Studie mit potenziell vermindert einsichts- und geschäftsfähigen Personen wie Kindern oder Menschen mit Intelligenzminderung. Es muss garantiert sein, dass die Zielpersonen vollumfänglich und im Rahmen ihrer Verständnismöglichkeiten über die Bedeutung der Teilnahme in Kenntnis gesetzt werden, wenngleich natürlich die Diagnose allein keine Rückschlüsse zulässt (Becker et al. 2004). Im Bedarfsfall müssen auch die rechtlichen Betreuungspersonen (Vormunde) ihre Zusage erteilen.

Dazu passend werden Verständnisprobleme sowie persönliche Insuffizienzgefühle häufig auch als Gründe gegen die Entscheidung zur Studienteilnahme genannt. Für die umfängliche und bedarfsgerechte Aufklärung über unsere Studienvorhaben setzten wir daher auf Multidimensionalität und –medialität der Informationsmaterialien sowie eine niederschwellige, leicht zu verstehende Sprache und Redundanz, wie es z.B. auch von Swaine et al. (2011) empfohlen wird. Neben schriftlichen und Bild-Materialien konnten wir im Rahmen dreier persönlicher intensiver Treffen verbal und grafisch unsere Inhalte präsentieren, sowie unmittelbar auf individuelle Fragen und Verständigungsprobleme reagieren. Die Wichtigkeit eines persönlichen Treffens im Rahmen der Rekrutierung/Kontaktaufnahme betonten schon verschiedene Autor\*innen (Eley et al. 2020; Nicholson et al. 2013) in ihren Arbeiten.

Bereits dieses erste Treffen diente dem Beziehungs- und Vertrauensaufbau und kann als Grundlage für eine erfolgreiche spätere Zusammenarbeit betrachtet werden. In der Untersuchung von Barrieren bei der Arbeit mit intelligenzgeminderten Menschen hat es sich außerdem als wichtig erwiesen, sowohl in der Rekrutierung als auch in der Terminierung der Untersuchungen möglichst flexibel zu sein, um auf Unsicherheiten und evtl. plötzlich auftretende Überforderungsgefühle der Proband\*innen reagieren zu können (Lennox et al. 2005), weshalb wir unsere Kommunikationsmittel sowie die einzelnen Untersuchungen den individuellen Bedürfnissen der Proband\*innen anpassten. So konnte auch (zusammen mit der Wahl des ambulanten Studiensettings) explizit der Angst vor Überforderung durch Termin- und finanziellen Stress (Fahrkosten, aber auch das Reisen an sich, siehe auch Eley et al. 2020) begegnet werden. Abzuwägen bleibt, dass diese Lösung zwar eine erhöhte Bereitschaft zur Studienteilnahme erreichen kann, jedoch unter Umständen deutliche zeitliche Verzögerungen mit sich bringt und einen sowieso erhöhten finanziellen Aufwand noch einmal vergrößert.

Indem wir bei den persönlichen Treffen die Vertrauenspersonen der Proband\*innen bzw. das Forschungspersonal mit Dummys der Untersuchungsgeräte ausstatteten (PSG-Headbox, Actiwatch),



waren Gewöhnung und Lernen am Modell möglich. Das, wie auch der professionelle, aber freundliche Umgang des Forschungspersonals wurde ebenfalls in anderen Arbeiten als positiv berichtet (Eley et al. 2020; Nicholson et al. 2013) und auch von unseren Proband\*innen gut angenommen. Es gibt kontroverse Meinungen zu der Frage, ob die Verwendung beruflicher Titel oder einer äußerlichen Identifikation mit Gesundheitsberufen wie der Psychiatrie positive oder negative Einflüsse auf die Studienteilnahme hat (Nicholson et al. 2013). In unserer Arbeit überwog das Gefühl, den Familien Berührungsängste zu nehmen. Weiterhin könnten die relativ konstante Besetzung des Forschungsteams und die Betreuung der Familien durch einen festen Forschungsmitarbeiter für Sicherheit und die Möglichkeit des Beziehungsaufbaus gesorgt haben, was ebenfalls u.a. von der Arbeitsgruppe um Nicholson et al. (2013) empfohlen wurde.

#### Incentivierung:

Bei der Rekrutierung von Studienteilnehmer\*innen spielt neben Identifikation und Adressierung der Zielgruppe auch die Motivation zur Studienteilnahme eine große Rolle. Neben intrinsischen (inneren) Motiven sind dabei auch extrinsische (von außen Einfluss nehmende) Faktoren wichtig.

Zur Stärkung der extrinsischen Motivation können incentive Strategien eingesetzt werden, die im Idealfall möglichst passend auf die Bedürfnisse und Lebensumstände der Proband\*innen zugeschnitten werden. Diese sollen nicht nur der Bereitschaft zur Studienteilnahme, sondern auch dem Aufrechterhalten der Compliance dienen und somit Studienabbrüche verhindern oder reduzieren. Zu diesem Zweck wählten wir eine finanzielle Aufwandsentschädigung in Höhe von 50 Euro, die unseres Erachtens hoch genug war um den zeitlichen und psychischen Belastungen der Proband\*innen und ihrer Familien Rechnung zu tragen, sich jedoch unterhalb eines Niveaus befand, das die Familien aufgrund (potenzieller) finanzieller Not in eine Zwangs-Zustimmung genötigt hätte. Vergleichbare Beträge finden sich z.B. bei Swaine et al. (2011) mit 15\$ pro Interview oder Kronk et al. (2009) mit 30\$ insgesamt. Dass von den 9 Familien nach Studienschluss nur 3 das Angebot annahmen, bedeutet, dass man über Höhe oder Art des Anreizes für eine Folgestudie diskutieren kann. Neben der Aussicht auf eine finanzielle Entschädigung konnten wir sicher manche der Proband\*innen mit der detaillierten Aufklärung über die Studienziele und -inhalte sowie der Versicherung eines anschließenden Feedbacks erreichen. Das lässt sich daraus schließen, dass nach Studienende alle Eltern/Betreuungspersonen Interesse an den Studienergebnissen und möglicherweise daraus folgenden Therapieoptionen zeigten. Generell lässt sich sagen, dass die Motivationen zur Studienteilnahme durchaus verschieden sind, so wurde von Becker et al. (2004) unter anderem die Aussicht, im Rahmen eines Interviews Gehör zu finden, als Ansporn für die Zielpersonen beschrieben (siehe auch Abschnitt Fragebogendiagnostik). Wir waren in jeder Studienphase für die Familien erreichbar und gingen bei den Treffen sowie im persönlichen „Distanz-Kontakt“ auf die Sorgen und Bedenken, Fragen und Unsicherheiten sowohl der Familien, als auch der Vermittlungspersonen ein. Die zeitintensive Aufklärung, sowie die Flexibilität bei der Wahl der Kommunikationsmedien ermöglichten den nicht-abreißenden Kontakt zwischen dem

Forschungsteam und den Proband\*innen bzw. ihren Eltern/Betreuungspersonen, wodurch Probleme schon im Entstehen (z.B. Änderung der Schriftgröße im Schlaftagebuch zur besseren Lesbarkeit, früheres Erscheinen zum Anlegen der PSG-Elektroden) erkannt und behoben werden konnten. Der maximal engagierte Einsatz aller Forschungsmitarbeiter\*innen trug vermutlich zu den hohen Erfolgsquoten der einzelnen Untersuchungen bei, erforderte dabei aber ein Höchstmaß an Geduld, Feinfühligkeit sowie die Bereitschaft, sich in kürzester Zeit mit der Thematik vertraut zu machen und sich während der Untersuchungsphase „rund um die Uhr“ damit zu befassen, was für eine groß angelegte Studie nur mit mehr Personal umgesetzt werden könnte. Gleichzeitig galt, jederzeit zu beachten, auch bei wiederholten (schriftlichen oder telefonischen) Hilfsangeboten oder der Anpassung von Kommunikationsmedien immer die Privatsphäre der Proband\*innen und ihrer Familien zu wahren und ein Ausscheiden aus der Studie ohne die Befürchtung negativer Konsequenzen als Option offen zu halten und zu kommunizieren. Die durchweg aufgeschlossene Art von Studienteilnehmer\*innen und Eltern sowie die Haltequote von 100 % können rückblickend als Hinweis auf das Gelingen dieser schwierigen Aufgabe betrachtet werden.

#### **4.1.2 Untersuchungssetting**

Von allen Proband\*innen, die eine PSG bekamen, entschieden sich nur zwei für die Messung am polysomnographischen Arbeitsplatz der KJPP, der Rest zog die Untersuchung zu Hause vor. Sowohl im klinischen als auch im ambulanten Setting waren die PSG ohne Abbrüche durchführbar. Alle anderen Messinstrumente waren von uns ohnehin für den ambulanten Einsatz ausgewählt. Die Stimmung während der Untersuchungs- bzw. Gesprächstermine war zugewandt, Befragungen und Informationsaustausch fanden in ungezwungener und entspannter Atmosphäre statt. Fahrtwege, Transport der Materialien, sowie Auf- und Abbau der Untersuchungsstation waren durch einen einzelnen Forschungsmitarbeiter zu bewältigen, sofern zeitliche Flexibilität und eine generelle Anpassungsfähigkeit an Umgebungsfaktoren gegeben war.

Bezüglich der Präferenz der Untersuchungsumgebung von Menschen mit Intelligenzminderung betonten u.a. Becker et al. (2004) und Eley et al. (2020), dass nicht immer die Wahl auf das ambulante Umfeld falle, da bei Manchen die Angst vor möglichen negativen Assoziationsketten bestehe. So wurde auch bei uns von der Mutter eines Studienteilnehmers die Klinik mit der Begründung als Durchführungsort für die PSG gewählt, dass aufgrund ihrer Abwesenheit das Kind wahrscheinlich besser würde schlafen können. Dies könnte ein Hinweis auf eine in Bezug auf die Einschlafsituation angespannte Mutter-Kind-Interaktion sein, die dann zu Studienzwecken zu durchbrechen wäre bzw. auf die Sorge vor einer nachhaltig negativen Entwicklung durch die Untersuchungssituation. Andererseits lässt sich dies vielleicht durch den Unwillen erklären, selbst in die Untersuchung mit eingebunden zu sein, wie es bei der Durchführung in der Privatwohnung der Fall wäre. Oder es steckte möglicherweise der Wunsch dahinter, niemand Fremden in die Privaträume einzulassen. Vollständig ließen sich weder die Gründe für noch gegen die Durchführung der PSG zu Hause klären. Das hier beobachtete Verhältnis

von ca. 70 % ambulant zu ca. 30 % im Schlaflabor durchgeführten PSG hat für zukünftige Studien insoweit Aussagekraft, als dass wir zeigen konnten, dass die PSG im ambulanten Setting mindestens ebenso machbar ist wie die Untersuchungen am Polysomnographischen Arbeitsplatz. Durch die individuelle Wahl des (Teil-) Settings könnte nicht nur die Chance auf eine Studienteilnahme steigen, sondern sich auch das Risiko von Untersuchungs- und Studienabbrüchen verringern.

Sollte sich in einer größeren statistischen Untersuchung zur Präferenz des Untersuchungssettings ein ähnliches Verhältnis wie in dieser Studie offenbaren, hieße das für zukünftige Schlafstudien im Bereich FXS eventuell aber auch, dass bei ausreichend großer „n“ auf das Vorhalten eines polysomnographischen Arbeitsplatzes komplett verzichtet werden könnte, was eine massive Steigerung der örtlichen Flexibilität (z.B. Auslandseinsätze o.ä.) und damit größere Erreichbarkeit von Proband\*innen einerseits sowie deutlich geringere Kosten für Räumlichkeiten andererseits bedeuten würde. Damit wiederum hätte der mobile Einsatz an sich also einen positiven Einfluss auf die Erzeugung der erforderlichen großen Studienpopulation. Aber auch ohne eine derartige „statistisch wasserfeste“ Erhebung zur Wahl des Studiensettings wäre mit dem Ergebnis dieser Machbarkeitsstudie die zukünftige Fokussierung auf ambulante PSG durchaus zu rechtfertigen.

Neben dem Aspekt der Kostenersparnis bei Personal und Räumlichkeiten für die PSG, was ein deutlicher Vorteil für das Forschungsteam wäre, lassen sich beim ambulanten Setting auch für die Proband\*innen einige Vorzüge finden, welche ihrerseits wiederum zum Erfolg der Studie beitragen könnten. Dazu gehören, wie eingangs erwähnt, ein immens erniedrigter terminlicher und logistischer Aufwand, weniger Beeinflussung des regulären Tagesverlaufs (= weniger Irritationen) sowie ebenfalls geringere Kosten aufgrund ausbleibender Fahrtkosten.

Nachteile der ambulanten Messungen sind, dass durch verlängerte Wege, die Notwendigkeit eines eigenen Fahrzeugs sowie den Transport der Untersuchungsmaterialien ein erhöhter finanzieller und zeitlicher Aufwand für das Forschungsteam sowie die gesteigerte Umweltbelastung im Vergleich zur Durchführung in der Klinik entsteht (Proband\*innen könnten z.B. den öffentlichen Personennahverkehr nutzen, dessen Kosten sie in der Regel selbst übernehmen würden), was mit der Kostenersparnis durch Verzicht auf einen stationären polysomnographischen Arbeitsplatz verrechnet werden muss. Fällt die Wahl auf die rein ambulante Datenerhebung, müssen sich außerdem die Untersuchungsbedingungen den äußeren Umständen anpassen. Dies erfordert Kompromisse bzgl. der Effektivität ( $\frac{\text{Ergebnis}}{\text{Ziel}}$ ) (Effektivität, Effizienz - Online-Verwaltungslexikon 2014), da aus logistischen Gründen weniger Untersuchungsinstrumente und -materialien mitgenommen werden können als ein stationärer Arbeitsplatz bieten würde. Je nach Ausstattung entspricht das portable Material in Hinblick auf die Qualität auch nicht dem Niveau eines fest installierten Settings (in unserem Fall wurde für ambulante wie stationäre Untersuchungen das gleiche Material verwendet). Auf spontan auftauchende Schwierigkeiten und Fragen, die das Know-how des/der einzelnen Forschungsmitarbeiter\*in übersteigen, kann weniger gut reagiert werden als im stationären Kontext, wo eine Unterstützung durch mehr Personal, auch aus anderen Fachbereichen, wahrscheinlicher ist (z.B. Funktionsverlust, technische

Fehler o.ä.). - In unserem Fall war in der Untersuchungsphase jederzeit der Austausch zwischen dem Forschungsmitarbeiter vor Ort und der Forschungsleitung sowie der technischen Unterstützung im Hintergrund möglich. -

Während der Untersuchung in Erscheinung tretende Versäumnisse in der Vorbereitung lassen sich ambulant weniger gut ausgleichen (z.B. ausgehendes Material, Unverträglichkeiten in Bezug auf bestimmte Stoffe o.ä.). Die verschiedenen Untersuchungsorte sind nicht standardisiert und lassen sich nur eingeschränkt bzw. unter Hinzunahme detaillierter Beschreibungen miteinander vergleichen. Evtl. gibt es räumliche Begrenzungen, die die notwendigen Voraussetzungen für den Aufbau der Untersuchungsstation nicht erfüllen (z.B. Datenübertragung von der Kamera zum Laptop bei PSG nicht möglich, da Kabel zu kurz, Videoaufnahme des/r Proband\*in nicht möglich, da Schlafzimmer zu klein, kein Raum für Forschungspersonal und Messstation vorhanden, kein Eisfach für die Lagerung der Speichelproben o.ä.). Überdies kann auf Verständnisprobleme der Proband\*innen, die, unter geringerer Beobachtung stehend, Fragebögen ausfüllen, Speichel sammeln oder Instrumente wie die Actiwatch bedienen, weniger gut eingegangen bzw. die richtige Handhabung und Ausführung weniger gründlich kontrolliert werden. So gab es in unserem Fall bei den genannten Untersuchungen in manchen Fällen trotz Anleitung und regelmäßiger Unterstützungsangebote Schwierigkeiten, weshalb sie letztendlich eventuell weniger erfolgreich waren, als sie es im stationären Setting hätten sein können (z.B. wurde die korrekte Durchführung der Speichelabgaben nicht durch uns kontrolliert und ein eventuelles zeitweises Ablegen der Aktometer erst bei Auswertung entdeckt (siehe FXS05 im Ergebnisteil).

Und auch im Hinblick auf Effizienz ( $\frac{\text{Ergebnis}}{\text{Aufwand}}$ ) (Effektivität, Effizienz - Online-Verwaltungslexikon 2014) lässt sich für das ambulante Setting eine Veränderung der Größen feststellen: Um entsprechend auf die o.g. akut entstehenden oder akut ersichtlichen Schwierigkeiten reagieren zu können bzw. die Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Anfang an zu minimieren, ist bereits im Vorfeld eine deutlich intensivere Auseinandersetzung mit den Gegebenheiten der Untersuchungsumgebung, mit der Bedienung und dem Hintergrundwissen der Untersuchungsmaterialien sowie mit den Proband\*innen (inkl. Eigenheiten wie Tagesrituale, Ängsten o.ä.) und ihren Familien vonnöten. Das Forschungspersonal muss ausgiebiger geschult werden um bei Bedarf allein handeln zu können. Es müssen mehr Eventualitäten bedacht werden, da der Rahmen größer ist und mehr Unsicherheiten enthält. Es müssen Unterbringung, Transport und Logistik organisiert werden. Es müssen zeitliche Puffer eingeplant werden, da die sonst standardisierten Abläufe in ihrer Geschwindigkeit verringert sein können. Der erhöhte Aufwand des Forschungspersonals für die ambulante Messung sowohl in der Vorbereitungs- als auch in der Untersuchungsphase kann also zu einer hohen Adhärenz und damit zu einer hohen Haltequote beitragen, bringt jedoch unter Umständen Einbußen der Ergebnisvalidität und – vollständigkeit mit sich. Nachstehend findet sich der Vergleich mit den bereits aufgeführten Schlafstudien, diesmal erweitert um den Aspekt des Untersuchungssettings (siehe Tabelle 18). Obwohl es bei Tirosh und Borochowitz (1992) sowie Elia et al. (2000) keine expliziten Angaben über das Setting gibt, gehen wir von einer stationären Datenerhebung aus. Schlaftagebücher sowie Fragebogenverfahren

finden im ambulanten Setting bei Gould et al. (2000), Kronk et al. (2009) und Kronk et al. (2010) Anwendung, das Team um Gould et al. führte außerdem eine ambulante Melatoninkonzentrationsmessung durch. Eine ambulante PSG findet sich in den vorherigen Studien bisher nicht.

*Tabelle 18: Vergleich von FXS-Schlafstudien 2/2. Von links nach rechts: El = Eltern; Er = Erwachsene Proband\*innen; Ki = minderjährige Proband\*innen; PSG = Polysomnographie; MI = Melatoninverlaufsmessung; AW = Actiwatch; SL = Schlafstagebuch; Q/I = Fragebogen/Interview; A = ambulant; S = stationär; SIKJ = Schlafinventar für Kinder und Jugendliche; D-MEQ = MorningnessEveningnessQuestionnaire. Erfolg d. Instr.: Verhältnis kompl. Datensätze an durchg. Untersuchungen (Beantwortungs-/Rücklaufquoten, vollständige Untersuchungen ohne Abbrüche).*

Studie	Prob.			Instrumente					Setting		Erfolg d. Instr.
	El	Er	Ki	PSG	MI	AW	SL	Q/I	A	S	[%]
Machbarkeitsstudie	√	√	√	√	√	√	√	√	Q, SL, AW, MI PSG (n = 5, kein Abbruch)	PSG (n = 2, kein Abbruch)	SIKJ 100%
											PSG, SL, AW, SA 87,5 %
											D-MEQ 75 %
Tirosh & Borochowitz (1992)		√	√	√				√	?		Alle 100 %
Gould et al. (2000)	√		√		√		√		MI SL		SL 100 %
											MI 69 %
O'Hare et al. (1986)		√			√					MI	100 %
Elia et al. (2000)			√	√					?		100 %
Miano et al. (2008)		√	√	√						PSG	100 %
Kronk et al. (2009)	√						√	√	Q SL		71 %
Kronk et al. (2010)	√							√	Q/I		86 %
Carotenuto et al. (2019)			√	√						PSG	100 %
Musumeci et al. (1996)			√	√						PSG	100 %
Ferri et al. (1999)			√	√						PSG	100 %

### 4.1.3 Messinstrumente

#### 4.1.3.1 Fragebogendiagnostik

##### Schlafumgebung und -hygiene:

Wie bereits in Kapitel 2.6.1 angeschnitten, ist die Erhebung von Details zur Schlafumgebung und -hygiene nicht nur als Selbstzweck zur direkten Beantwortung von Fragen zu Schlaf und zirkadianer

Rhythmik essentiell, sondern auch, um bei ambulanten und damit per se nicht-standardisierten Untersuchungsbedingungen oder auch einer gemischt ambulant-stationären Datenerhebung eine Vergleichsgrundlage zu schaffen, die die Dateninterpretation möglich macht. Ohne die Erhebung der Umgebungsbedingungen ist die Aussagekraft anderer Instrumente deutlich eingeschränkt, da eventuell auftretende Unterschiede zur Normalbevölkerung aber auch innerhalb der FXS-Gruppe nie als tatsächlich auffällig begriffen werden könnten wenn mögliche Ursachen im Schlafumfeld der Betroffenen nicht berücksichtigt wurden. Weiterhin dient die Erhebung der genannten Parameter zur Beurteilung der Organisationsstruktur und der Belastung des familiären/häuslichen Umfeldes, was wiederum Einzug in die Diagnostik psychischer Störungsbilder von Betroffenen und Familien erhält, die ihrerseits mit Schlafstörungen in Wechselwirkung stehen können (häufige Komorbiditäten von Schlafstörungen und psych. Krankheiten wie Depressionen und Angststörungen (Johnson et al. 2006)) oder ADHS (Gau und Chiang 2009)). Zu guter Letzt dienen sie über die Studie hinaus der Entscheidung über Art und Notwendigkeit therapeutischer Maßnahmen. Auf die Einbettung von objektiv erhobenen Schlafparametern in anamnestic Angaben kann also in wissenschaftlichem Sinne nicht verzichtet werden. Wir griffen bei der Erhebung auf mehrere Instrumente zurück, die konzeptionell bedingt teils redundant waren (z.B. die Medikamenteneinnahme, die über die Erfassung im Stammdatenblatt sowie im Schlaftagebuch abgebildet wird). Dabei unterschieden sich die Instrumente u.a. durchaus in der Formulierung, was aber u. U. zu einem größeren Verständnis bei Eltern und Proband\*innen beitragen konnte.

Nur wenige der oben aufgeführten Studien befassen sich spezifisch mit Details zur Schlafumgebung und -hygiene bei FXS. So z.B. die Arbeitsgruppe um Kronk et al. (2009), die mit dem Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ) von Owens et al. (2000) sowie einem über zwei Wochen ausgefüllten Schlaftagebuch u.a. Daten zu (regelmäßigen) Einschlafzeiten, der Schlafumgebung (eigenes Bett o.ä.), typischen Einschlaf Routinen, Einschlafverzögerungen oder schlafbezogener Medikation erfasste. In einer anderen Studie von Kronk et al. (2010) wurde an insgesamt 9 US-Kliniken die Fragile X Clinical And Research Consortium Database (FXCRC) zusammengetragen und im Rahmen eines Telefon-/Online-Interviews betroffener Eltern Fragen zu Art und Intensität von Schlafstörungen ihrer Kinder sowie bisher wahrgenommenen Therapieoptionen (Medikation, Operation oder „andere“ (unter anderem Veränderungen der Schlafroutine) gestellt. Vergleichen lassen sich die von uns erhobenen Parameter nur im Hinblick auf Medikation: In unserer Studie wurde in keinem Fall Medikation für eine Verbesserung des Schlafes eingenommen, bei Kronk et al. (2009) in 19% der Fälle, bei Kronk et al. (2010) sogar bei 44% der unter Schlafstörung leidenden Proband\*innen. Die übrigen Parameter wurden von den anderen Autor\*innen nicht dargestellt.

In der Arbeit mit intelligenzgeminderten Menschen zeigte sich, dass Interviews und Fragebögen teilweise als besonders angenehm und wertschätzend empfunden wurden, weil die Proband\*innen ansonsten selten nach ihrer Meinung gefragt werden (Nicholson et al. 2013). Abhängig von Intelligenzniveau, Alter und der begleitenden Psychopathologie (Ängstlichkeit,

Aufmerksamkeitsdefizit) der Studienteilnehmer\*innen ist die Bearbeitung der Fragebögen oder die Beantwortung konkreter Fragen im Interview ohne Eltern teilweise kaum möglich. Auch die Erfassung von Schlafparametern kann dadurch entfallen oder als zu umständlich erlebt werden (Smith et al. 2018b).

#### Schlafstagebuch:

Verglichen mit den anderen wenigen FXS-Schlafstudien, die ein Schlafstagebuch verwenden, rangiert unsere Rücklaufquote ungefähr in der Mitte: Gould et al. (2000) erhoben mit über 14 Tage geführten Schlafstagebüchern Daten zu 13 FXS-Patienten (4,7-11 Jahre alt) und 8 gesunden Kontroll-Probanden (6,1-11 Jahre alt). Dabei gab es 100 % Rücklauf. Bei Kronk et al. (2009) findet sich eine Bearbeitung von 71 % sowohl für die eingesetzten Fragebögen als auch für die Tagebücher (n = 90). Über die Vollständigkeit der eingesetzten Instrumente finden sich allerdings keine Angaben. In unserer Studie wurde das Schlafstagebuch von sieben (87,5 % von insgesamt acht) Personen ausgefüllt, davon fehlten in ca. 86 % der Datensätze weniger als 4 Angaben im Gesamtzeitraum von sieben Tagen. Probleme wurden nicht berichtet. Ein Erklärungsansatz für den höheren Rücklauf bei Gould et al. (2000) könnte einerseits sein, dass unser Schlafstagebuch mit insgesamt 27 Fragen deutlich umfangreicher ist als das dort verwendete Modell (acht dargestellte Parameter, keine Differenzierung in Morgen- und Abendfragen ersichtlich). Auch ist das gesamte Studiensetting mit nur zwei eingesetzten Verfahren deutlich simpler als bei uns (siehe Kapitel 4.2 für Details). Dies könnte insgesamt zu einem Ermüdungseffekt geführt haben. Bei Kronk et al. (2009) finden sich im Schlafstagebuch zehn Fragen, davon sieben morgens und drei abends. Obwohl auch hier nur noch ein weiteres Instrument zur Untersuchung eingesetzt wurde (CSHQ), war die Rücklaufquote ca. 17 % geringer als bei uns und ca. 30 % geringer als bei Gould et al. Dies könnte möglicherweise an den ausschließlich postalisch geschickten Untersuchungsmaterialien bei Kronk et al. gelegen haben, da so der intensive und wiederholte persönliche Kontakt nicht stattfand.

Die von uns errechnete durchschnittliche Gesamtschlafdauer von 9,65 Stunden (SD 0,89) ähnelt den Ergebnissen von Gould et al. (9,79 Std., SD 0,94). Die WASO [n] beträgt bei ihnen 0,22 (SD 0,29) und ist damit bereits signifikant höher als in der Kontrollgruppe (0,02), wir kamen auf durchschnittlich 0,9 (SD 1,00). Ähnliche Ergebnisse finden sich teilweise auch bei Kronk et al. (2009): Neben nächtlichem Erwachen zählten insbesondere die Parameter „unregelmäßige Bettzeiten“, „Einschlafverzögerung“ und „unregelmäßiges Morgenerwachen“ zu den hauptsächlich berichteten schlafbezogenen Problemen. Auch in einer weiteren Studie von Kronk et al. (2010), bei der die Eltern von 1295 Kindern befragt wurden, waren Einschlafprobleme und nächtliches Erwachen die zwei am häufigsten berichteten Schlafstörungen. Die von Gould et al. beschriebene SL liegt mit 38,97 Minuten (SD 22,96) deutlich über den von uns gemessenen 9,64 Minuten (SD 6,45) und ist nicht signifikant höher als die der Kontrollgruppe (19,56 Minuten). Wir können daher die von Kronk et al. (2010) berichteten Ergebnisse in Bezug auf eine häufig verlängerte SL nicht bestätigen. Die hier beschriebene durchschnittliche Var.

SO (0,62 Std., SD 0,43) wird von Gould et al. mit 0,59 Std. (SD 0,31) angegeben. Die Var. ST, die mit 0,53 Std. (SD 0,19) bereits eine signifikante Erhöhung zur Kontrollgruppe (0,31) darstellte, war bei uns sogar noch größer: 0,8 Std. (SD 0,61). Das könnte dafürsprechen, dass die von uns untersuchten Proband\*innen Schwierigkeiten mit stark variierenden Aufwachzeiten haben. Für die Var. TST (0,99 Std. (SD 0,78) bei uns, 0,69 Std. (SD 0,29) bei Gould et al.) war kein signifikanter Unterschied zur Kontrollgruppe festzustellen. Bei unseren Ergebnissen muss berücksichtigt werden, dass der Ausfüllzeitraum des Schlafstagebuches aus Compliance-Gründen zwar kontinuierlich, aber unterschiedlich auf Ferien- und Schul- bzw. Arbeitstage verteilt war und die zentralen Tendenzen über alle Tage abgebildet wurden. Gleiches gilt für die Aktigraphie-Periode (siehe unten). Auch gab es bei FXS04 insgesamt nur zwei vollständig ausgefüllte Tage, statt der generell mindestens empfohlenen sieben. Zu guter Letzt ist die Interpretation unserer Daten im Hinblick auf signifikante Erhöhungen gegenüber Kontrollgruppen anderer Studien nur bedingt zulässig (andere Altersspanne, teilweise andere Methodik, zu kleine Stichprobe usw.). Beim Vergleich der Angaben aus den Schlafstagebüchern mit den gemessenen Werten der Aktometer fielen uns teilweise deutliche Differenzen auf: TIB 55,7 Minuten (SD 42,94), TST 124,18 Minuten (SD 46,77). SL 3,92 Minuten (SD 2,1). Der Einsatz von Schlafstagebüchern zur Erforschung von Schlafstörungen ist üblich und erfolgt normalerweise über Zeiträume von mindestens sieben Tagen (Borba et al. 2020) bis 12 Wochen (Honomichl et al. 2002). Ihre Validität wurde in der Vergangenheit von verschiedenen Autor\*innen nachgewiesen. Da es sich bei den Angaben immer um eine Fremdbeurteilung handelt, ist eine Kombination mit zusätzlichen Instrumenten ((Fragebögen), Aktigraphie, PSG) sinnvoll. Das Maß der testübergreifenden Ergebnis-Übereinstimmung ist dabei von verschiedenen Faktoren wie Alter und Psychopathologie abhängig (Smith et al. 2018a): Z.B. wiesen Carney et al. (2004) in ihrer Studie nach, dass die Einschlafzeit im Vergleich zur Aktigraphie eine ganze Stunde früher angegeben wurde. Bei Lockley et al. (1999) fanden sich deutliche Unterschiede in Tagschlafhäufigkeit und -dauer, sowie WASO und SL. Hier kann die Differenz zwischen berichteten und gemessenen Parametern zudem auf eine gesteigerte Belastung der Betreuungspersonen hindeuten (vergleiche auch Dueck et al. 2020). Die von unseren Proband\*innen im Schlafstagebuch angegebenen Tagschlafphasen (von vier Proband\*innen an  $\geq 2$  Tagen angegeben) fanden sich teilweise in den Aktigrammen wieder. Der mediane Erholungseffekt lag für alle über 7 Nächte bei 1 (= sehr erholsam), nur für einen Probanden zeigte sich ein medianer Erholungseffekt von 3 (= mittel). Dieser gab ebenfalls eine mediane Schlaftiefe von 3 (= mittel) an. Die mediane Schlaftiefe aller Proband\*innen lag bei 2 (= fest).

Trotz mündlicher Einweisung fehlte teilweise die Angabe der Dauer nächtlicher Wachphasen. Eine naheliegende Erklärung dafür ist, dass weder in der Fremd- noch in der Selbstbeobachtung jede Wachphase genau beschrieben werden kann. Dies liegt in der Natur der Sache, da beim Aufwachen eventuell nicht sofort auf die Uhr geguckt wird und v.a. der Zeitpunkt des Wiedereinschlafens nicht durch den/die Proband\*in selbst bestimmt werden kann. Überdies ist (je nach Alter bzw. kognitiver Leistungsfähigkeit) gar nicht allen Teilnehmenden möglich, die Uhr zu lesen. Kommt es zum



Fremdurteil, können auch die Eltern aufgrund des eigenen Schlafes nicht jede Wachphase des Kindes mitbekommen und datieren. Andere Gründe für das ausbleibende Ausfüllen könnten eine unklare Formulierung der Aufgabenstellung, die Ermüdung aufgrund des komplexen Studiendesigns oder studienunabhängige private oder berufliche Belastung der Eltern/Betreuungspersonen sein. Durch den Vergleich der aktigraphisch gewonnenen Daten mit den Angaben aus den Schlaftagebüchern können auch im Nachhinein noch Rückschlüsse auf nächtliche Wachphasen gezogen werden (siehe auch Kapitel 4.2.3.2).

Bezüglich einer Standardisierung bzw. Synchronisation der Untersuchungsphase für die Punkte Jahreszeit, Anteil an Wochen- bzw. Wochenendtagen sowie freien oder Werktagen (Schultagen) musste zwischen Fragen der Machbarkeit und durch Personalwechsel im Forschungsteam entstandene Verzögerungen abgewogen werden. Der saisonale Einfluss auf die zirkadiane Rhythmik ist vielfach belegt, u.a. bei Farhud und Aryan (2018). Um die Inzidenz und den Charakter von Schlafstörungen bzw. -veränderungen zu untersuchen, müssen also Einflussfaktoren wie die Jahreszeit für alle Teilnehmenden gleich sein oder als Limitation der Ergebnis-Aussagekraft später berücksichtigt und diskutiert werden. Die vorliegende Studie befand sich bereits in der Durchführungsphase, als ein Forschungsmitarbeiter ausschied und ersetzt werden musste, weshalb es zu zeitlichen Verzögerungen kam. Eine Fortführung unter ähnlichen jahreszeitlichen Bedingungen hätte eine Verzögerung von ca. einem Jahr bedeutet, was die Compliance der Teilnehmer\*innen möglicherweise deutlich verringert und die Durchführung der Machbarkeitsstudie gefährdet hätte. Wir nahmen eine Ungleichgestaltung der Untersuchungszeiträume in Kauf, da wir die Machbarkeit des Studiensettings prüfen wollten. Aber auch bei einer Folgestudie, bei der der Fokus einzig auf der Untersuchung des zirkadianen Rhythmus liegt, muss, je nach Größe der Studienpopulation sowie logistischen und personellen Ressourcen, dieser Punkt in der Planung berücksichtigt werden.

Da es keine Literatur zur Verwendung von SI-KJ und D-MEQ bei FXS gibt, bezieht sich die folgende Diskussion neben dem Hauptaspekt der Machbarkeit auf die Einbettung der Testergebnisse in die gesamte Untersuchung.

#### SI-KJ:

Der SI-KJ wurde in vier Fällen ausgeteilt und es erfolgte ein vollständiger Rücklauf sowie die lückenlose Beantwortung der Fragen. Teilweise gaben die Eltern an, ihren Kindern beim Beantworten der Fragen geholfen zu haben. Trotz der Gefahr einer dadurch entstehenden Verfälschung fanden sich durchaus Unterschiede in der Über- oder Unterschreitung der Cut-offs der Einzelskalen in den Eltern- und Kinderfragebögen wieder. Andere Gründe dafür könnten unter anderem Unterschiede in Formulierung und Berechnung der Teilskalen sein.

Die Antworten zur Schlafumgebung von FXS01 deckten sich mit den anamnestisch erhobenen; es fiel auf, dass der Cut-off für abendlichen TV-Konsum nur im Elternfragebogen überschritten wurde. Das

könnte bedeuten, dass die Probandin ihren Konsum als weniger problematisch einstufte. Zur fehlenden Schlafhygiene passend fanden sich unregelmäßige Aufwachzeiten, schwere Erweckbarkeit und starke Tagesmüdigkeit. Im Schlaftagebuch wurde an einem von sieben Tagen ein „Mittagsschläfchen“ angegeben. Bei FXS08, der einen Fernseher im Zimmer hatte und angab, manchmal während des Fernsehens einzuschlafen, berichteten sowohl Eltern als auch Kind von einer Störung durch Licht und Lärm. Die im Schlaftagebuch angegebene Einschlaf latenz lag im Median nur bei 7,5 Minuten. Den Melatonin-Peak konnten wir bei ihm um 22 Uhr feststellen. FXS06, bei dem sowohl Eltern- als auch Kinder-Fragebogen den Cut-off für Tagesmüdigkeit und Abgeschlagenheit überschreiten, berichtete im Schlaftagebuch über „Mittagsschläfchen“ zwischen 15 und 16 Uhr. Im Melatonin-Profil fand sich dazu passend der Peak um 16 Uhr (17,40 pg/ml).

#### D-MEQ:

Die Antwortrate des D-MEQ lag ebenfalls bei 100 % (3 von 3). Alle Bögen wurden vollständig ausgefüllt, Probleme wurden nicht berichtet. Zwei von drei Proband\*innen (FXS06, FXS08) schätzten sich als „definitiven Morgentyp“ ein, FXS07 als „moderaten Morgentyp“. Bei FXS06 findet sich der Melatonin-Peak um 16 Uhr am Nachmittag mit anschließendem steilen Abfall und darauffolgenden abendlichen Anstieg. Der abendliche Melatonin-Anstieg von FXS07 beginnt gegen 20 Uhr am Abend und erreicht seinen Peak um 4 Uhr früh. Bei FXS08 findet sich der Beginn des abendlichen Anstiegs am Nachmittag (16-18 Uhr) und erreicht den Peak um 22 Uhr abends mit anschließendem steilen Abfall. Für FXS06 und 08 könnten die relativ frühen abendlichen Anstiege ein Hinweis auf die Morgenwendigkeit ihres zirkadianen Profils sein. Interessant ist die Überprüfung einzelner Antworten durch Abgleich mit den Angaben aus dem Schlaftagebuch, wie die Verschiebung von Zu-Bett-Geh- oder Aufwachzeit in Abhängigkeit von Werk- und freien Tagen. Dies war bei uns nur bedingt möglich, da die Messzeiträume (auf Elternwunsch hin) in den Ferien datierten. Der Vergleich zwischen Schlaftagebuch, Melatoninausschüttung und D-MEQ zeigt jedoch in mehreren Punkten Übereinstimmungen: Entsprechend den Hormonverlaufskurven geben FXS06 und FXS08 im D-MEQ max. Wohlbefinden für die Bearbeitung eines anspruchsvollen Tests zwischen 8 und 10 Uhr morgens an. Auch beschreiben sich beide als „definitiven Morgentyp“. Im Schlaftagebuch finden sich bei ihnen Aufwachzeiten zwischen 06:30 und 07:30 Uhr an freien Wochentagen sowie 07:15 Uhr am Wochenende (FXS06) bzw. 06:00-07:10 Uhr an freien Wochentagen vs. 06:50-07:00 Uhr am Wochenende (FXS08), also nur wenig später. Ihre Abhängigkeit vom Wecker beschreiben beide Probanden als nicht vorhanden bzw. gering, was ebenfalls zu den Angaben passt. Für FXS07, der seinen Chronotyp im D-MEQ als „eher Morgen- als Abendtyp“ einschätzt und eine hohe Abhängigkeit vom Wecker beschreibt, finden sich hingegen große Schwankungen der Aufwachzeiten zwischen 06:56 Uhr und 09:30 Uhr unter der Woche sowie 08:00-08:30 Uhr am Wochenende. Die Zeit des maximalen Wohlbefindens bei mentaler Beanspruchung (im D-MEQ zwischen 15 und 17 Uhr) passt wiederum zum späten Melatonin-Peak (siehe oben). Die Validität des D-MEQ in der Erfassung der subjektiven zirkadianen Phasenlage ist von

Griefahn et al. (2001) nachgewiesen worden und korreliert stark mit der Melatonin-Synthese ( $r = -0,606$ ,  $p < 0,0001$ ). Für uns lässt sich zumindest deskriptiv eine Übereinstimmung der Instrumente in manchen Punkten feststellen. Eine statistische Berechnung war aufgrund der kleinen Fallzahl nicht sinnvoll und daher auch nicht eingeplant.

#### Altersstruktur und Normierung der Fragebogenverfahren:

In den letzten 30 Jahren der internationalen Schlafforschung wurden über 100 verschiedene Schlaffragebögen für diagnostische und Forschungszwecke entwickelt, zudem halten viele Kliniken und Schlaflabors selbst konzipierte Fragebögen bereit. Eine Übersicht über die bekanntesten Instrumente für (normintelligente) Erwachsene findet sich bei Ibáñez et al. (2018) oder Klingman et al. (2017). Beispiele sind v.a. der Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI von Buysse et al. (1989), die Epworth Schläfrigkeits Skala (ESS) von Johns (1991), der Berlin Questionnaire (BQ) von Tan et al. (2017) oder der STOP-BANG von Chung et al. (2008). Für Screeningzwecke findet außerdem der kurze Global Sleep Assessment Questionnaire von Roth et al. (2002) Anwendung. In der Forschung mit geistig behinderten und psychisch kranken Kindern und Jugendlichen wird gerne auf Fremdbeurteilungsinstrumente zurückgegriffen, so z.B. auf den CSHQ (Owens et al. 2000), wobei dieser ursprünglich nicht für die Arbeit mit intelligenzgeminderten Menschen ausgelegt und nicht für diese Gruppe normiert wurde (Richdale und Baker 2014). Der von Wiggs und Stores (1996) für ihre Studie zu Schlafstörungen bei Menschen mit Lernbehinderung aus dem Simonds & Parraga Sleep Questionnaire (SPSQ von SIMONDS und PARRAGA 1982) entwickelte Modified Simonds & Parraga Sleep Questionnaire (MSPSQ) konnte aber in einer Studie ähnliche Werte für interne Konsistenz, Sensitivität und Spezifität wie der CSHQ erzielen (Johnson et al. 2012) und eignet sich daher gut in diesem Bereich. Wie bereits in Kapitel 2.6.1 beschrieben, entsprechen die Normierungsstichproben von SI-KJ und D-MEQ nicht der Altersstruktur unserer Studienpopulation. Für die Verwendung des SI-KJ entschieden wir uns dennoch, da wir einerseits in der Phase der Studienplanung von einem höheren Anteil von Kindern gegenüber Erwachsenen ausgingen, was sich im Rahmen der Rekrutierung jedoch änderte. Bei Menschen mit geistiger Behinderung findet sich außerdem per definitionem je nach Ausprägung eine geringere kognitive Leistungsfähigkeit als bei Gleichaltrigen der Normalbevölkerung, weshalb sich in puncto Lese- und Sprachverständnis dem Alter der Normstichprobe zumindest angenähert wird. Der SI-KJ bietet zudem durch die Fremdbeurteilung die Möglichkeit, u.U. beeinträchtigte introspektive, kommunikative Fähigkeiten und Schulfertigkeiten (Lesen und Schreiben) der Studienteilnehmer\*innen auszugleichen. Bei der Wahl des D-MEQ spielten vor allem Gründe der Machbarkeit eine übergeordnete Rolle: Da die Auswertung durch das Forschungspersonal selbst erfolgen kann, wohingegen z.B. der von Roenneberg et al. (2003) entwickelte MCTQ zur Evaluation eingeschickt werden muss (MCTQ 2021), entschieden wir uns für die Verwendung dieses Tests. Für eine Folgestudie sollten die gewählten Tests der Altersstruktur der Studienpopulation entsprechend gewählt werden, wobei auch hier die Aspekte

Auswertungsaufwand und –kosten sowie die Möglichkeit der Fremdbeurteilung bedacht werden müssen. Für den Einschluss jüngerer Proband\*innen wäre z.B. der von Werner et al. (2009) entwickelte Children's Chronotype Questionnaire (CCTQ) zu nennen.

#### 4.1.3.2 Aktigraphie

Trotz anfänglicher Bedenken der Eltern zeigte sich letztendlich eine sehr gute Toleranz (in sieben von acht bzw. neun Fällen durchgeführt) und es kam nicht zu vorzeitigen Untersuchungsabbrüchen.

Die bei FXS05 an mehreren Tagen aufgefallenen mehrstündigen Perioden ohne jegliche Bewegung konnten aufgrund fehlender Einträge im Aktigraphie-Tagebuch nicht sicher als Messfehler, zeitweises Ablegen des Aktigraphen oder Tagschlafphase definiert werden. Üblicherweise werden solche Ereignisse in der Datenverarbeitung nach einem Abgleich mit dem Aktigraphie-Tagebuch manuell heraus gelöscht (Ancoli-Israel et al. 2015). Von Herstellerseite wurde für unsere Aktigraphen kein Cut-off-Wert für „wahre“ Messungen angegeben und wir entschieden uns aufgrund unserer spezifischen Fragestellung nach Akzeptanz und Machbarkeit des Messverfahrens gegen eine weitere Bearbeitung des Datensatzes. Die Schwierigkeit ausbleibender Spezifizierung auffälliger Ereignisse im Aktigramm durch Eltern und Versuchspersonen (Antworttendenzen, siehe oben) muss bei der Verwendung eines Aktigraphie-Tagebuchs mitberücksichtigt werden. Es gilt, die Wichtigkeit der Dokumentation zu betonen und gleichzeitig die Angst vor Fehlern (z.B. den Aktigraphen abzulegen bzw. dies zu beobachten und damit eine unvollständige Messung zu riskieren) zu nehmen. Dies wurde in unserer Studie hinlänglich getan. Dass es trotzdem zu fehlerhaften bzw. unvollständigen Angaben kam, mag einerseits daran liegen, dass die Aufklärung diesbezüglich nicht ausreichend klar formuliert oder verstanden worden ist oder die Unsicherheiten trotzdem überwogen. Sind solcherart fehlerhafte oder unvollständige Ereignisse erkannt worden, die Studienphase ist aber noch nicht vorbei, sollte zwischen einer eventuell für die Teilnehmer\*innen überfordernden Sachaufklärung und dem Fortlauf der Studie abgewogen werden. Für uns war wichtig zu zeigen, ob und wie zuverlässig Aktigraphie und Tagebuch umgesetzt werden können, weshalb die Entdeckung der unmarkierten Ereignisse wichtiger war als die Spezifizierung des Ereignisses selbst. Eine andere Erklärung für Phasen von Bewegungslosigkeit und/oder ausbleibendem Lichteinfall wäre tatsächlich eine fehlerhafte Datenübertragung des Gerätes, da selbst nachts Phasen völliger Bewegungslosigkeit sehr unwahrscheinlich sind (van Someren et al. 1999). Trotzdem könnte es in längeren Phasen von Bewegungslosigkeit bei gleichzeitigem Lichteinfall am Tage auch zu Tagschlafphasen gekommen sein, die weder im Aktigraphie-Tagebuch, noch im Schlafstagebuch erfasst wurden. Neben den Rohwerten von Lichtkonsum und Bewegung zu bestimmten Zeitpunkten erhielten wir verschiedene Parameter der Schlafanalyse (z.B. TST, TIB, SL) und konnten außerdem im Nachhinein die Einhaltung der korrekten Umgebungsbedingungen für die Speichelproben-Abgabe kontrollieren. Wie auf Abbildung 7 im Ergebnisteil zu sehen, beeinflussten die Speichel-

Abgaben den Nachtschlaf nicht. Auch Angaben aus den Schlaftagebüchern können durch die Aktigraphie objektiviert werden, so z.B. Tagschlafphasen (siehe Abbildung 8 Ergebnisteil) oder Zu-Bett-Geh-Zeiten.

#### Rhythmizitätsanalyse:

Für die Erstellung einer Gruppen-Cosinoranalyse waren die Messwerte zu variabel und die Gruppe zu klein. Der Einschluss von mehr Proband\*innen wäre für die Umsetzung unbedingt notwendig. Die Cosinor-Analyse ist eine der am häufigsten verwendeten und sicher die bekannteste Methode im Bereich zirkadianer Rhythmusforschung (Ancoli-Israel et al. 2003) und basiert auf der a priori Annahme einer sinusförmigen Kurve von Ruhe und Aktivität über ca. 24 Stunden. Neben der klassischen Cosinoranalyse mit ihren Parametern „Akrophase“, „Amplitude“ und „MESOR“ (Definitionen in Kapitel 2.6.2) findet sich in der Literatur auch eine erweiterte Form, die fünf Werte berücksichtigt: „zirkadianes Minimum“, „Amplitude“, „Akrophase“, „Alpha“ als Breite der Rhythmuskurve sowie „Beta“, das die Steilheit der Kurve, bis hin zu einer Rechteckwelle beschreibt (Ancoli-Israel et al. 2003; Martin et al. 2000). Diese Berechnung ist laut den Autor\*innen sensibler im Hinblick auf Veränderungen der Aktivitätskurve, da jene stark vom vorausgesagten Kurvenverlauf abweichen können. Überdies gibt es mehrere nicht-parametrische Verfahren zur Rhythmizitätsmessung, die dadurch gekennzeichnet sind, dass sie keine sinusförmige Kurve voraussagen und daher ebenfalls besser für die Erkennung und Darstellung kleiner Veränderungen des Aktivitätslevels sowie die Rhythmusstabilität geeignet sind. Zu nennen sind hier die Interdaily Stability (IS) und die Intradaily Variability, die bereits von Witting et al. (1990) beschrieben wurden (Definitionen in Kapitel 2.6.2). Außerdem die Relative Amplitude (RA) von van Someren et al. (1997), die die 10-stündige Periode mit der höchsten Aktivität des Messzeitraums (M10) ins Verhältnis zur 5-stündigen Periode mit der wenigsten Aktivität (L5) setzt, indem L5 von M10 subtrahiert und das Ergebnis durch die Summe beider Werte dividiert wird (van Someren et al. 1997). In manchen Arbeiten findet sich außerdem die Berechnung des „zirkadianen Quotienten“ ( $\frac{\text{Amplitude}}{\text{MESOR}}$ ), der mit steigenden Werten eine wachsende Stabilität des zirkadianen Rhythmus beschreibt. Jedoch steigt der Wert ebenfalls durch starke Bewegungen (Ancoli-Israel et al. 1997). Weitere Parameter wären z.B. die absolute Messung der Nachtaktivität, der Tagesaktivität sowie des Verhältnisses = %NA (Mishima et al. 1998) oder verschiedene Spektralanalysen (u.a. bei Hätönen et al. 1999) (Ancoli-Israel et al. 2003).

Die Aktigramme lassen sich auf unterschiedliche Weise auftragen, wir entschieden uns für eine Doppelplot-Darstellung, bei der immer zwei Tage nebeneinander und der jeweils zweite Tag (im Bild rechts) in der nächsten Zeile noch einmal (diesmal links) aufgetragen wird (siehe Kapitel 3.5.2). Mithilfe dieser Darstellung können An-/Aus-Phänomene wie Schlaf und Wachheit oder Aktivität und Ruhe besser beurteilt werden als z.B. im Chronogramm, bei dem einzelne Messpunkte gegen den Verlauf eines Tages aufgetragen werden (Haen 1994), außerdem kann bereits ein erster Eindruck der Rhythmusstabilität gewonnen werden.

Die Aktigraphie ermöglicht die Erfassung zahlreicher Parameter in der Diagnostik und Therapie von Schlafstörungen und ist der PSG bei Messungen über einen längeren Zeitraum und am Tage in Sachen Praktikabilität, Wirtschaftlichkeit und geringer Invasivität sogar überlegen. Zur Validität finden sich in Abhängigkeit von Vergleichsinstrument, Einsatzzweck, Messparameter und Studienpopulation unterschiedliche Angaben. Es wird generell angenommen, dass aufgrund der reinen Erfassung von Motoraktivität (ohne Einbezug z.B. von Hirnströmen) schlafbezogene Parameter wie TST und SE eher überschätzt, Wachheit beschreibende Messgrößen wie WASO und SL eher unterschätzt werden. Diese Ungenauigkeit wird mit dem Auftreten körperlicher und psychischer Krankheiten bzw. Schlafstörungen noch verstärkt (Conley et al. 2019). Für den Einsatz bei gesunden Individuen mit überwiegend unauffälligen Schlafmuster finden sich in den meisten Quellen ausreichende bis gute Übereinstimmungen zwischen Aktigraphie und PSG (Morgenthaler et al. 2007; Walia und Mehra 2019). In einer 2018 von der AASM-Taskforce um Smith et al. veröffentlichten Meta-Analyse werden für die Validierung anhand von PSG-Daten ebenfalls zufriedenstellende Ergebnisse in der Diagnostik und Evaluation von Schlafstörungen bei Erwachsenen für TST und SL beschrieben. Die Erfassung von WASO und SE zeigte zu große intermethodische Differenzen. Für die Messung der WASO konnten die Autor\*innen jedoch eine zuverlässige Übereinstimmung zwischen Schlaftagebuch-Angaben und Aktigraphie nachweisen. Für den Einsatz bei Kindern lagen nur Vergleichsdaten mit Schlaftagebüchern vor, welche geringe Passung zeigen (Smith et al. 2018b). Es lässt sich außerdem einschränkend erwähnen, dass bisher keine Validierung für die Erkennung von Schlafstadien erfolgt ist (Martin und Hakim 2011) und durch fehlende Sensoren die Diagnostik respiratorischer Störungen ausbleiben muss. Dies lässt sich wiederum durch eine ergänzende Polysomnographie abdecken. Alles in allem wird für die umfassende Schlafdiagnostik daher die Kombination der Aktigraphie mit anderen Instrumenten empfohlen (Sadeh 2011), was wir in unserer Studie sowohl bei minderjährigen als auch erwachsenen FXS-Betroffenen erfolgreich durchführen konnten.

#### 4.1.3.3 Polysomnographie

Wir führten die PSG bei sieben Studienteilnehmer\*innen durch (88 % von insgesamt acht bzw. 78 % von neun Teilnehmer\*innen). Die Untersuchungen wurden gut toleriert und es gab keine vorzeitigen Abbrüche. Unterschiede zwischen den wenigen Schlafstudien, die bisher bei FXS durchgeführt wurden, finden sich beim Setting: Zwar weisen sie ähnlich geringe Fallzahlen auf: so z.B. 4 Proband\*innen von 6-21 Jahren (keine Kontrollgruppe) bei Tirosh und Borochowitz (1992), 7 Kinder (+17 ASD-Proband\*innen+5 Kontrollproband\*innen) bei Elia et al. (2000), 7 Kinder und Jugendliche (keine Kontrollgruppe) bei Musumeci et al. (1996), 14 Kinder und Jugendliche (+26 Kontrollproband\*innen) bei Miano et al. (2008) und sieben FXS-Patient\*innen zwischen 10 und 16 Jahren (+6 Kontrollpersonen) bei Ferri et al. (1999). Die bisher größte schlafbezogene PSG-Studie, die ausschließlich FXS-Patient\*innen (+27 Kontrollpersonen) einschloss, ist die Arbeit von Carotenuto et al. (2019), an der 27

Proband\*innen von 6-13 Jahren teilnahmen. Wie bereits in Kapitel 4.3 gezeigt, beinhalten die Studien aber nur ein (Carotenuto et al. 2019; Elia et al. 2000; Ferri et al. 1999; Miano et al. 2008; Musumeci et al. 1996) bzw. maximal zwei (Tirosh und Borochowitz 1992) Instrumente zur Schlafuntersuchung, womit unser Verfahren deutlich aufwendiger und komplexer aufgebaut war. Bei den fünf Proband\*innen, die sich bei uns für die PSG zu Hause entschieden, hatten wir die Möglichkeit, spezifische Tages- und Einschlafrituale sowie die Schlafumgebung zu beobachten. Der Aufbau der Messstation war mit unserem Equipment in allen Fällen möglich. Zum PSG-Setting der Vergleichsstudien lässt sich sagen, dass die Untersuchungen in der Klinik stattfanden (Carotenuto et al., Ferri et al., Miano et al.) oder kein Ort angegeben wurde (Elia et al., Musumeci et al., Tirosh und Borochowitz). Damit konnten sich die Forschungsteams auf das vertraute Setting eines Schlaflabors/polysomnographischen Arbeitsplatzes inkl. der routinierten Abläufe und evtl. personellen Backups stützen, was zur hohen Erfolgsquote beigetragen haben könnte. Es werden keine Untersuchungsabbrüche beschrieben. Die Wahl des Schlaflabors bringt jedoch zusätzliche Limitationen der Aussagekraft der Messwerte aufgrund der fremden Schlafumgebung im Sinne des „first night-effect“ (FNE) mit sich. Der FNE, der zum ersten Mal 1964 von Rechtschaffen und Verdone beobachtet wurde, beschreibt die Auswirkungen der für die Proband\*innen ungewohnten Schlafsituation auf die Ergebnisse einer PSG. Le Bon et al. (2001) vermuten dafür verschiedene Ursachen: Störgefühle und verringerte Bewegungsfreiheit durch die verwendeten Elektroden und Kabel (die Datenübertragung durch Kabel ist im stationären Bereich üblich), psychologische Einflüsse ausgelöst durch die Beobachtungssituation und die potenziell fremde Umgebung eines Schlaflabors. Die hauptsächlichen Auswirkungen des FNE sehen die Autor\*innen in Form von einerseits geringeren Werten für TST, REM% und SE und andererseits höhere Werte für WASO [%] und WASO [n] sowie RL (Le Bon et al. 2001). Die Proband\*innen schlafen in der ersten Untersuchungsnacht also tendenziell insgesamt kürzer, sind zwischendurch häufiger und länger wach und finden später und weniger in den REM-Schlaf als in einer zweiten Nacht. Von anderen Autor\*innen wurde in der ersten Nacht außerdem ein erhöhter Anteil an NREM1 (Scholle et al. 2003) und ein geringeres Auftreten von Bruxismus beschrieben. Letzteres fanden Miettinen et al. (2018) im Rahmen ambulanter PSG heraus und erklärten in ihrer Studie außerdem, dass für REM-bezogene Parameter der Anpassungsvorgang des Gehirns mehr Zeit brauchen könnte als „nur“ eine zweite Untersuchungsnacht (Miettinen et al. 2018). Atemparameter scheinen generell wenig durch den FNE beeinflusst zu werden (Scholle 2003).

Bei den anderen FXS-Schlafstudien differiert die Zahl der Untersuchungsnächte und reicht von einer (Musumeci et al., Tirosh und Borochowitz) über „mindestens eine“ (Carotenuto et al.) bis zwei Nächte (Elia et al., Ferri et al. (zwei Nächte im Labor, PSG in der 2. Nacht), Miano et al.), um die Auswirkungen des FNE zu verringern. Wir entschieden uns aus Compliance-Gründen für die Messung einer einzigen Nacht. Dies könnte im Sinne einer geringeren Belastung für Proband\*innen und Familien zur erhöhten Compliance geführt und zur hohen Erfolgsrate beigetragen haben, bringt aber (ebenso wie z.B. die Wahl des stationären Settings) die angesprochenen Limitationen der PSG-Ergebnisse mit sich. Außerdem

konnten wir so zur besseren Veranschaulichung der Ergebnisse die Messwerte der minderjährigen Proband\*innen (n = 6) beispielhaft mit denen der Studienpopulation von Scholle und Feldmann-Ulrich (2012) vergleichen (1,3 - 17,2 Jahre), was für unsere Studie als Annäherung an eine Vergleichsgruppe aus der Normalpopulation diente. Zu guter Letzt finden sich bei unterschiedlichen Fragestellungen der Vergleichsstudien auch abweichende EEG-Installationen (3-Kanal bei Miano et al., 6-Kanal bei Ferri et al., Musueci et al., 14-Kanal bei Tirosh und Borochowitz, 21-Kanal bei Carotenuto et al., keine Angabe bei Elia et al.) sowie zusätzliche Sensoren: SpO2-Sensor, Atemfluss über Nasenbrille, Effort-Sensoren an Bauch- und Brustgurt bei Carotenuto et al., Ferri et al., Musumeci et al., Tirosh und Borochowitz. Die aufgrund des erhöhten Aufkommens epilepsietypischer Potenziale sowie unspezifischer EEG-Veränderungen von uns gewählte 10-Kanal-Ableitung wurde von allen Proband\*innen gut toleriert, was für zukünftige Studien den diagnostischen Fokus auf EEG-Veränderungen in großem Rahmen erlaubt. Die von mehreren Arbeitsgruppen aufgestellte Annahme eines erhöhten OSAS-Risikos bei FXS (Carotenuto et al. 2019; Tirosh und Borochowitz 1992) wird teilweise durch das Vorkommen von Bindegewebsschwäche sowie morphologischen Auffälligkeiten erklärt und kontrovers diskutiert (Curran et al. 2017; Miano et al. 2008; Shelton und Malow 2021). Um die Prävalenz atembezogener Schlafstörungen zu überprüfen, bedarf es größerer Studienpopulationen, weshalb für uns die Machbarkeitsprüfung des Studiensettings bei FXS von Interesse war. Dass die Nasensonde trotz des irritativen Potenzials in 57 % und der SpO2-Sensor in 86 % für die gesamte Untersuchungszeit akzeptiert wurde, war für uns besonders erfreulich. Da es beim Einsatz des Brust- und Bauchgurtes keine Probleme gab, wäre für zukünftige Studien die Erhebung respiratorischer Parameter über die Gurte allein oder in Verbindung mit einem Pulsoximeter ebenfalls ausreichend: Die Berechnung des X-flows zeigte in der Vergangenheit eine gute Übereinstimmung mit durch Nasensonden bzw. der Pneumotachografie erhobenen Werten (Thurnheer et al. 2001; Yang et al. 2011), wobei z.B. Clark et al. (1998) Limitationen des X-flows in Bezug auf insp. Bewegungen gezeigt hatten. Als nicht-invasives Verfahren wäre bei der Verwendung der Gurte auch für zukünftige Studien von einer hohen Teilnahmebereitschaft und Compliance auszugehen. Bei den EKG- und EMG-Elektroden fand zwar eine dauerhafte Signalübertragung statt, jedoch mussten wir sie in einigen Fällen bei Proband\*innen-Wunsch nach langer Schlafkleidung und vermehrtem Schwitzen zusätzlich befestigen. Bei der Berechnung von zentraler Lage und Streubereich entschieden wir uns für die Mediane und die MAD, stellten zum besseren Vergleich mit den Ergebnissen von Elia et al. und Miano et al. jedoch auch Mittelwert und Standardabweichung dar. Für die meisten Parameter lagen mehr als die Hälfte der Proband\*innen in der Altersnorm der Vergleichsgruppe von Scholle und Feldmann-Ulrich: TST, SE sowie N1 % jeweils 4 von 6. N3 %, RL jeweils 5 von 6. N2 %, SL jeweils 6 von 6. Einzig beim REM-Anteil sowie WASO % lag die Hälfte der Proband\*innen außerhalb des Altersbereichs.



Tabelle 19 zeigt den Vergleich verschiedener PSG-Parameter unserer Studie mit den Ergebnissen der Arbeiten von Carotenuto et al. (2019), Elia et al. (2000) und Miano et al. (2008). Wir fanden größere Werte für TIB, SL, RL, N1 %, sowie WASO % (gilt nicht für Carotenuto et al.).

TST (außer bei Carotenuto et al.), SE, SPT und REM % sind dafür geringer. N2 % und N3 % weisen ähnliche Werte auf wie bei Miano et al. und Elia et al., N2 % ist bei Carotenuto et al. deutlich geringer. Für unsere kleine Studienpopulation lässt sich also sagen, dass die Teilnehmer\*innen im Schnitt länger zum Einschlafen (SL) und bis zum ersten REM-Schlaf (RL) brauchten, nicht so fest (N1 %, REM %) und insgesamt weniger effektiv (SE, WASO %, SPT) schliefen als die Vergleichsgruppen der Arbeiten von Elia et al. und Miano et al., was insofern interessant ist, als dass bereits bei Miano et al. für FXS ein höherer N1-Anteil und ein geringerer REM-Anteil als bei der Vergleichsgruppe gefunden wurde. Jedoch wurden sowohl bei Elia et al. als auch bei Miano et al. zwei Nächte gemessen, weshalb die Ergebnisdifferenzen schon durch den FNE erklärt werden könnten. Die u.a. von Kronk et al. (2010) berichteten Probleme beim Einschlafen sowie häufiges nächtliches Erwachen zeigten sich bei unserer Stichprobe zwar ausgeprägter als bei FXS-Proband\*innen anderer Studien, im Vergleich zu gesunden Altersgenossen jedoch nur zum Teil auffällig (bei drei Personen war WASO % außerhalb der Altersnorm). Weitere Gründe für unterschiedliche Ergebnisse wären ein höheres Durchschnittsalter mit größerer Altersspanne in unserer Gruppe (vergleiche dazu auch die teils widersprüchlichen Ergebnisse der Schlaftagebücher).

Tabelle 19: Vergleich eigener Studienergebnisse mit den Arbeiten anderer Autor\*innen. Quelle: Carotenuto et al. (2019); Elia et al. (2000); Miano et al. (2008).

Parameter	Eigene Ergebnisse n = 7 A:17,38 (12,74)	Carotenuto et al. n = 27 A:9,06 (2,06)	Miano et al. n = 14 A:13,1 (6,02)	Elia et al. n = 7 A:9,92 (1.67)
Stat. Maß	MW (SD) Med. (MAD)	Med. (IQR)	MW (SD)	MW (SD)
TIB [min]	550,57 (99,94) 528,17 (62,55)	- 497 (454-539)	484,90 (58,80) -	518 (20,75) -
TST [min]	420,39 (96,61) 452,29 (67,70)	- 409,50 (409,50- 437)	447,20 (72,81) -	485,21 (11,94) -
SPT [min]	370,02 (282,62) 472,30 (62,87)	- 502 (453-522,50)	466,80 (69,93) -	500,71 (15,99) -
SE [%]	78 (18,29) 87,80 (11,77)	- 81,26 (76,16- 90,31)	92,10 (8,79) -	94 (4) -
SL [min]	28,17 (27,35) 20,80 (18,74)	- 15,20 (27,50-48)	15,60 (21,76) -	12,79 (8,92) -
RL [min]	182,71 (72,94) 188,50 (52,93)	- 90,50 (90,50- 90,50)	129,10 (68,93) -	156,64 (54,41) -
N1 [%]	13,66 (9,48) 10,30 (5,44)	- 3,03 (2,93-3,13)	6,70 (5,56) -	4,84 (1.36) -
N2 [%]	45,60 (3,22) 46,20 (2,49)	- 29,76 (25,85- 31,07)	47,10 (6,12) -	49,09 (3,11) -
N3 [%]	26,33 (8,38) 26,80 (5,13)	- 27,59 (26,51- 30,13)	- -	24,95 (2,62) -
REM [%]	14,39 (2,41) 14,10 (1,86)	- 23,00 (21,08- 26,51)	17,7 (5,73) -	17,72 (4,90) -
WASO [%]	19,76 (21,43) 10,24 (14,08)	- 16,51 (15,75- 17,08)	4,20 (5,85) -	3,10 (3,08) -

#### 4.1.3.4 Speichel-Hormonprofile

Wir konnten nicht bei allen Proband\*innen zu jedem Messzeitpunkt eine für die Analyse ausreichende Speichelmenge erreichen, was unter anderem auf physiologische Mundtrockenheit in der Nacht und am frühen Morgen zurückgeführt werden kann. Dass die Proben, deren Volumen für die Bestimmung zu gering war, um 0 Uhr und 4 Uhr morgens abgenommen wurden, spricht dafür. Ursachen für die anderen drei fehlenden Messwerte der Melatoninprofile wurden mit „Verschlafen“ oder „andere Gründe, z.B. Unwillen des Kindes“ angegeben, was ebenfalls nur in den Nacht- und Morgenstunden vorkam. Generell darf also von einer hohen Teilnahmebereitschaft für diese Methode ausgegangen werden. Zur Untersuchung der Melatonin-Ausschüttung bei FXS gibt es bisher wenige Studien. In einem systematischen Review von Woodford et al. (2021) wird nur die Studie von Gould et al. (2000) erwähnt, in der bei insgesamt neun von dreizehn Studienteilnehmern (69 %) zwischen 4,7 und 11 Jahren (durchschnitt. 8,04 Jahre (SD 1,65)) ein vollständiges Speichelmelatonin-Profil im ambulanten Setting erstellt werden konnte. Zum Vergleich unserer Ergebnisse soll neben der Studie von Gould et al. (2000) außerdem die Arbeit von O'Hare et al. (1986) dienen, bei der in einer Klinik über 24 Stunden der Melatonin-Spiegel von fünf FXS-Patienten (Alter 47-69 Jahre, durchschnitt. 59 Jahre) direkt aus dem Blut bestimmt wurde.

Zur Speichelfluss-Stimulation und -Gewinnung werden in der Hormondiagnostik verschiedene Methoden angewandt, beispielhaft seien genannt: Kauen von Kaugummi, einem Stück Parafilm oder mit Zitronensäure getränkten Salivette®-Saugrollen (Voultsios et al. 1997), geflochtenen Baumwoll-Dentalrollen (Lebourgeois et al. 2013) oder Wattestäbchen (Almeida et al. 2011). Generell wird die Konzentration von Melatonin im Speichel mit 1/3-40 % der Plasma-Werte angegeben (Carskadon et al. 1997; Deacon und Arendt 1994; Lewy und Sack 1989), wobei die Methode der Probengewinnung (evtl. vorangehende Stimulation des Speichelflusses vs. unstimulierte Speichelabgabe) eine Rolle spielt (Voultsios et al. 1997). Aufgrund der möglichen Konzentrationsveränderung entschieden wir uns daher gegen die Speichelstimulation. Gould et al. nutzten Salivetten® für die Speichelsammlung, während unsere Proband\*innen ausschließlich in Becher spuckten. Die Verwendung von Salivetten® kann zwar einerseits schwierig sein, da der Akt des Kauens auf einem Fremdkörper möglicherweise als irritierend empfunden wird, andererseits kann dadurch der Speichelfluss noch angeregt werden. Um gerade nachts bei trockenen Schleimhäuten noch ausreichend Speichel zu gewinnen, wäre der Einsatz von Salivetten® bei Bedarf zu erwägen. Jedoch wurde von unseren Teilnehmer\*innen berichtet, dass gerade die Nutzung von Bechern als einfach empfunden wurde. Möglicherweise bestehende negative Gefühle und Scham aufgrund des „Spuckens“ sind berichtet worden (Kirschbaum und Hellhammer 1989), weshalb wir im Vorfeld ein „Spuck-Training“ organisiert hatten.

Die Methode der Melatonin-Gewinnung aus dem Speichel weist durch Abhängigkeit von Nahrungsaufnahme, Mundhygiene, Speichelgewinnung u.a. einige Unsicherheiten auf (Kapek et al. 2020). Sie bietet jedoch im Gegensatz zur Bestimmung der Blutkonzentration den Vorteil geringerer

Invasivität und niedrigerer Kosten (Mandrell et al. 2018). Die ambulante Speichelabnahme wird von einigen Forschungsgruppen empfohlen (Keijzer et al. 2014), von anderen wird das klinische Setting bevorzugt (Grima et al. 2016). Im Home-Setting ist die ausführliche Instruktion der Eltern/Betreuungspersonen wichtig, um Fehler wie das Verpassen der Abnahmezeitpunkte, falsches Beschriften oder Befüllen der Probegefäße, ein Unterbrechen der Kühlkette u.a. zu minimieren. Trotzdem bleibt die Einschränkung, dass nie mit gänzlicher Sicherheit gesagt werden kann, ob der Speichel um die richtige Uhrzeit abgenommen oder das Ergebnis durch Nicht-Einhalten der Untersuchungsbedingungen nicht verfälscht wurde. Mit dem parallelen Einsatz der Aktigraphen in unserer Studie konnten wir jedoch auch im Nachhinein die Abnahme-Situation überblicken und so die Ergebnisvalidität erhöhen.

In beiden Vergleichsstudien wurde zur Analyse anschließend ein RIA genutzt. Das Detektions-Minimum bei O'Hare lag dabei mit 10 pg/ml so hoch, dass trotz des Erhaltes von 100 % der Proben insgesamt nur 13 % der Proben diesen Wert überschritten und verwertbar waren (O'Hare et al. 1986). Gould et al. konnten alle Proben auswerten, bei uns gelang die Auswertung in 91 % der Fälle (Erkennungsminimum 1,4 pg/ml). Den sechs Abnahmezeitpunkten pro Tag bei Gould et al. (08:00, 12:00, 16:00, 20:00, 24:00, 02:00 Uhr) sowie den 8 Abnahmen von O'Hare et al. (12:00, 15:00, 18:00, 21:00, 0:00, 03:00, 06:00, 09:00 Uhr) stellten wir für die zusätzliche DLMO-Erkennung (laut Pandi-Perumal et al. (2007) zwischen 19:00 und 22:00 Uhr) 10 Proben pro Tag gegenüber (08:00, 12:00, 16:00, 18:00, 19:00, 20:00, 22:00, 0:00, 04:00, 08:00 Uhr).

Die gemittelten Ergebnisse von Gould et al. zeigten in der FXS-Gruppe neben generell erhöhten Melatonin-Werten einen abendlichen Anstieg der Konzentration (Maximum um 02:00 Uhr nachts) und trotz der zweitägigen Messung große interindividuelle Unterschiede. Dabei ließ sich eine negative Korrelation zwischen Alter und Melatonin-Konzentration feststellen (Gould et al 2000). Bei O'Hare et al. fand sich bei drei von fünf Probanden überhaupt kein abendlicher Anstieg (O'Hare et al 1986). Dies lässt sich eventuell durch die Messung im klinischen Setting erklären, könnte aber ebenfalls mit dem höheren Durchschnittsalter der Probanden zusammenhängen. Die von uns gemessenen Ergebnisse zeigen ebenfalls eine große Streuung (siehe Abbildungen 12 und 13 im Ergebnisteil), vor allem am Mittag und Nachmittag. Anders als in der Normalbevölkerung zu beobachten und auch bei Gould et al. für FXS beschrieben, fanden wir das gemittelte Maximum der Melatonin-Kurven statt in der Nacht um 12:00 Uhr mittags, was vor allem durch die Werte der Proband\*innen FXS04 und FXS05 bedingt wurde. Beide Proband\*innen waren  $\geq 20$  Jahre alt und beschrieben in ihren Schlaftagebüchern regelmäßige Schläfchen am Tag. Somit konnten wir die im Altersgang abnehmenden Melatonin-Konzentrationen, wie sie für nichtbetroffene Gleichaltrige z.B. von Grivas und Savvidou (2007) beschrieben werden, nicht feststellen (Abbildung 15 im Ergebnisteil). Die hohen mittäglichen Hormonspiegel von FXS04 und FXS05 könnten als individuelle Besonderheit gewertet werden. Bei den beiden Proband\*innen handelte es sich außerdem um Mutter und Sohn, weshalb weitere erbliche Zusammenhänge nicht fern liegen.

Darüber hinaus könnten sie aber auch einen Hinweis auf veränderte zirkadiane Melatonin-Ausschüttung mit zunehmendem Alter bei FXS darstellen.

Zur beispielhaften Darstellung der Ergebnisse sowie zum Vergleich mit den Vorgängerstudien entschieden wir uns bei den Einzelprofilen für die Komplettierung der Kurven durch Interpolation, wobei nur für FXS03 und FXS07 ein Bestimmtheitsmaß von  $R \geq 0,5$  gefunden wurde. Damit sind die übrigen Werte nicht sehr genau (Fahrmeir et al. 2013). Dies lässt sich durch nur wenige Datenpunkte, eine große Streubreite sowie den nicht-linearen Verlauf der Hormonausschüttung erklären. Bei einer (im Vergleich z.B. zu Fragebogenverfahren) relativ invasiven Methode wie der Abgabe von Speichel ist die Anzahl an auszuwertenden Proben im Nachhinein jedoch durchaus zufriedenstellend und im Hinblick auf die Machbarkeit des ambulanten Settings für Melatonin ein Erfolg. Bei FXS07 wurde um 18:00 Uhr eine Melatonin-Konzentration von 513 pg/ml gemessen, was als eine mit FXS assoziierte Besonderheit gewertet werden könnte. Wir entschieden uns in Rücksprache mit dem ILAB Rostock jedoch für die Definition als Datenausreißer (dreifache Standardabweichung vom Mittelwert, siehe Ergebnisteil). Sollten sich im Rahmen einer größeren Studie ähnliche Ergebnisse reproduzieren lassen, wäre dies ein wichtiger Schritt in der Diagnostik von Schlafstörungen bei FXS. Tagesstrukturierung mit regelmäßigen Tagschlafphasen bis hin zur medikamentösen Therapie mit Melatonin-Produkten könnten sowohl das individuelle Wohlbefinden steigern, als auch die familiäre Belastung reduzieren (Dueck et al. 2020). Weiskop et al. (2005) konnten mithilfe eines verhaltens-therapeutischen Trainings gute Ergebnisse beim Einschlafen, Alleinschlafen und Durchschlafen erzielen. Zur Therapie mit Melatonin findet sich für FXS bislang jedoch nur eine Studie, während der Einsatz bei ASD hinreichend untersucht wurde: Wirojatan et al. (2009) erreichten in ihrer randomisierten Kontrollstudie durch den Einsatz von Melatonin die Reduktion der SL, sowie die Steigerung der TST bei FXS (Wirojatan et al. 2009). Die dünne Datenlage sowie die erfolgversprechenden Ergebnisse der Studien machen den Forschungsbedarf in diesem Bereich noch einmal deutlich.

Die Bestimmung des Speichel-Cortisols können wir aufgrund der geringen Quote (Tagesprofilerstellung in 43 % (bei drei Proband\*innen) möglich, 39 % der 70 Proben auswertbar) nicht als erfolgreich betrachten. In den allermeisten Fällen war die zu geringe Speichelmenge ursächlich. Was den Verlauf der Cortisol-Kurven in dieser Studie angeht, so ähneln sie denen von Proband\*innen der Normalbevölkerung (van Cauter 1990). Die von verschiedenen Forschungsgruppen (Hessl et al. 2002; Wisbeck et al. 2000) gefundenen tagsüber erhöhten Cortisol-Spiegel bei männlichen FXS-Probanden zeigen sich bei uns (siehe Abbildungen 16 und 17 im Ergebnisteil) nicht.

Über das optimale Regime bei der Cortisol-Messung herrscht in der Schlafforschung bisher Uneinigkeit. In ihrem systematischen Review untersuchten Ryan et al. (2016) 78 Studien auf ihr Vorgehen bei der Cortisol-Messung. Sie fanden dabei Unterschiede in der Anzahl (zwischen zwei und neun pro Tag) sowie in der Uhrzeit der Messzeitpunkte. Auch die zur Cortisol gestützten Beurteilung der HHN-Achse definierten Zielparameter, wie die Cortisol-Aufwach-Reaktion (CAR) (z.B. bei Stalder et al. 2016), die

Cortisol-Tagesschleife (diurnal slope = DS) oder die Area under the Curve (AUC) unterschieden sich. Adam und Kumari (2009) beschrieben für die DS eine hohe Korrelation der Ergebnisse aus Mess-Regimes mit zwei Abnahmezeiten pro Tag (morgens und abends) und solchen mit sechs pro Tag (Korrelationskoeffizient 0,94). Dies würde eine deutliche Reduktion des Aufwands bedeuten. Für die Bestimmung der CAR empfahlen sie, den Zeitpunkt der Abnahme an die individuelle Aufstehzeit der Proband\*innen statt an eine bestimmte Tageszeit anzupassen. Sie betonten außerdem, dass die Reliabilität der Ergebnisse vielmehr von der Messung über mehrere Tage als von der Anzahl der Proben pro Tag abhängig ist (Adam und Kumari 2009).

## **4.2 Teil 2: Schlussfolgerungen und Empfehlungen für die Hauptstudie im Detail**

Wir halten die Rekrutierung und Erhebung komplexer Daten zu Schlaf und zirkadianer Rhythmik bei Menschen mit FXS sowohl im ambulanten als auch im klinischen Setting für machbar. Im Folgenden findet die detaillierte Auseinandersetzung mit den entwickelten Empfehlungen für die Hauptstudie statt:

### **4.2.1 Rekrutierung, Incentivierung und Kontakt**

Das Rekrutierungsverfahren sollte, wie bereits in dieser Studie, multidimensional und multimedial konzipiert sein und neben Bild- und Schriftmaterial z.B. zusätzlich eine DVD mit der Vorstellung des Studiendesigns, der unterschiedlichen Untersuchungsmethoden und des Forschungspersonals enthalten, die per Post versendet oder bei persönlichen Treffen mitgegeben werden kann. Alternativ oder zusätzlich könnte das Forschungsteam durch Bilder und einige persönliche Angaben in einer Informationsbroschüre vorgestellt werden. Sollte die Rekrutierung indirekt über zuständige Betreuer\*innen erfolgen, wäre eine Schulung zu bestimmten Themen wie Studieninhalten und angemessenem „Rekrutierungsverhalten“ sowie die intensive Rücksprache mit dem Forschungsteam (siehe auch d'Abrera et al. 2013) sinnvoll. Die vorherige Festlegung auf einen Dresscode sowie die Entscheidung über Verzicht oder Verwendung von beruflichen Titeln sollte ebenso erfolgen wie die Überlegung, ob mit den Proband\*innen ein persönlicher Kontakt (Duzen, Verwendung von Vornamen) angestrebt wird (Nicholson et al. 2013). Im Rahmen mehrerer persönlicher Treffen sollten die Familien und Bezugspersonen der Zielpersonen ins Boot geholt werden (Becker et al. 2004). Die Kombination aus individuellem Interesse der Zielpersonen an der Teilnahme (z.B. aufgrund potenziell vielversprechender Ergebnisse oder Freude am Interview-Prozess) sowie der externen Motivationssteigerung durch monetäre Anreize sollte für den Erhalt aussagekräftiger Datenreihen ausreichen. Um eine ausreichend große Stichprobe einzuschließen und Ergebnisverzerrungen aufgrund zeitlicher Verzögerungen auszuschließen, wäre ein multizentrischer, ggf. multinationaler Ansatz ratsam. Alternativ bzw. additiv könnten Betroffene durch die Kontaktaufnahme mit spezifischen

Interessensverbänden erreicht werden (vergleiche auch Dueck et al. 2020). Für diesen Fall muss auf die Einhaltung und genaue Koordinierung des Studienprotokolls an allen Standorten geachtet und gleichzeitig für die konstante Betreuung der Familien durch feste Mitarbeiter\*innen gesorgt werden. Das Forschungspersonal sollte vor Studienbeginn auf den ambulanten Einsatz vorbereitet und aufgrund der erhöhten Anforderungen (Arbeit mit Kindern/psychisch erkrankten Menschen/Menschen mit Intelligenzminderung) in Kommunikationsstrategien geschult werden oder bereits Vorerfahrung im pädagogischen, medizinischen oder psychologischen Bereich mitbringen.

#### **4.2.2 Setting**

In Zusammenschau unserer Ergebnisse betrachten wir sowohl das ambulante als auch das „stationäre“ Studiensetting als gut umsetzbar. Da der Einsatzort für manche Proband\*innen und ihre Familien mit positiven oder negativen Erinnerungen oder Erwartungen verknüpft sein kann, halten wir die Wahl desselben durch die Proband\*in und Betreuungsperson im Rahmen einer Folgestudie für hilfreich. Für alle ambulanten Untersuchungen wären ein eigenes oder Miet-Fahrzeug sowie stabile, isolierende Transportboxen oder –taschen ratsam, da diese den Transport und die Mobilität erleichtern. Die Lagerung der Speichelproben muss tiefgefroren erfolgen und bedarf daher eines Haushalts-Kühlfaches. Für den Transport ist Trockeneis anzuraten, welches durch das Forschungspersonal in der Planungsphase organisiert werden muss.

#### **4.2.3 Messinstrumente**

##### **4.2.3.1 Fragebogendiagnostik**

Die Rücklauf- und Bearbeitungsquoten der einzelnen Fragebögen waren zufriedenstellend und rechtfertigen die Verwendung innerhalb einer Folgestudie. Da die Eltern beim Ausfüllen des SIKJ und D-MEQ halfen oder im Bedarfsfall ganz übernahmen, erhielten wir alle Angaben entweder von ihnen oder durch sie gefiltert, was die eigenen Angaben der Proband\*innen verzerren und von ihnen wahrgenommene Schlafprobleme verschleiern kann (vgl. Fricke-Oerkermann et al. 2007).

Eventuell könnten (da wo angebracht und möglich, evtl. mit elterlicher Unterstützung) die Fragebögen von Proband\*in und Forschungsmitarbeiter\*in ausgefüllt werden, um das Vertrauensverhältnis zu stärken und zusätzlich die Leistung des/der Studienteilnehmer\*in durch außerfamiliäre Anerkennung zu honorieren. Aufgrund der rein subjektiven Datenerhebung durch Fragebögen/Interviews und der Möglichkeit der Ergebnisverzerrung durch Antworttendenzen (Paulhus 2002) ist die Kombination mit anderen Instrumenten sinnvoll. Für die Erfassung einer tatsächlichen Mehrbelastung von Eltern/Betreuer\*innen aufgrund von Schlafstörungen, wäre der Einsatz zusätzlicher Fragebögen (z.B. das Elternbelastungsinventar EBI oder der NOSIE) zu erwägen.

### Stammdatenblatt:

Um die anamnestiche und fragebogenunabhängige Erhebung von Parametern zur Schlafumgebung und -hygiene zu vereinfachen, sollte sie vom Stammdatenblatt entkoppelt werden. Ein entsprechender Entwurf findet sich im Anhang.

### Schlafstagebuch:

Das Schlafstagebuch erwies sich als für den Einsatz bei FXS geeignet und sollte über mindestens sieben Tage geführt werden. Unsicherheiten oder fehlende Angaben können durch den anschließenden Abgleich mit den Aktigraphie-Profilen eingeordnet werden.

Die zur besseren Lesbarkeit angepasste Version findet sich im Anhang (Abbildung 22).

### SI-KJ:

Der SI-KJ ist ein gut verständliches und sinnvolles Screening-Instrument, das durch Fremd- und Selbstbeurteilung helfen kann, Diskrepanzen in der Wahrnehmung von Schlafproblemen aufzudecken und evtl. geringer ausgeprägte kognitive Fähigkeiten der Studienteilnehmer\*innen auszugleichen (Fricke-Oerkermann et al. 2007). Die Auswertung ist durch das Forschungspersonal selbst möglich, was Kostenersparnis bedeutet. In der vorliegenden Studie war seine Aussagekraft durch die Zusammensetzung der Stichprobe (Einschluss von Erwachsenen) im Hinblick auf die teilweise fehlende Alters-Normierung limitiert.

Für eine Folgestudie wäre eine altersmäßige Anpassung der Studienpopulation, ein alternatives Testverfahren oder die Verwendungen mehrerer Fragebögen für unterschiedliche Altersgruppen möglich. Bei ausreichender kognitiver Leistungsfähigkeit kämen als Selbstbeurteilungsfragebogen für Erwachsene (z.T. ergänzend) z.B. in Frage:

- GSAQ (Roth et al. 2002) - deutsche Übersetzung verfügbar
- ESS (Johns 1991) - in Deutsch erhältlich
- PSQI (Buysse et al. 1989) –in Deutsch erhältlich

### Im Fremdurteil:

- MSPSQ (SIMONDS und PARRAGA 1982)

### Speziell für atembezogene Schlafstörungen:

- der STOP BANG (Chung et al. 2008)
- der BQ (Tan et al. 2017)



#### D-MEQ:

Die hohe Antwortrate in unserer Studie gibt Hinweis darauf, dass der Fragebogen ausreichend einfach zu beantworten ist und für die Erfassung der zirkadianen Phasenlage bei Menschen mit FXS eingesetzt werden kann.

Eine ebenfalls für Erwachsene normierte Alternative wäre z.B. der MCTQ (MCTQ 2021). Die ausgelagerte Auswertung würde geringeren zeitlichen und personellen, jedoch höheren finanziellen Aufwand bedeuten.

Ein Instrument für den Einsatz bei Kindern (Normierung 4-11 Jahre) findet sich z.B. mit dem CCTQ (Werner et al. 2009).

#### 4.2.3.2 Aktigraphie

Die Aktigraphie ist, eingebettet in das hier vorgestellte multidimensionale Setting, zur Schlafforschung bei FXS geeignet. Von Vorteil ist die Aktigraphie bei der ambulanten Langzeiterfassung von zirkadianen Rhythmusdaten. Ihre Grenzen durch fehlende Möglichkeiten zur Erkennung von Schlafphasen oder atembezogenen Parametern können durch die PSG ausgeglichen werden. Bei Unsicherheiten und fehlerhaften Angaben in der Verwendung von Schlafstagebüchern können die Aktigraphie-Profile ebenso zur Klärung dienen wie bei der retrospektiven Kontrolle der Untersuchungsbedingungen für die Speichelabgaben.

Besonderes Augenmerk sollte auf der Aufklärung über die Wichtigkeit des begleitenden Aktigraphie-Tagebuches mit evtl. Üben des Ausfüllens sowie dem Relativieren der Angst vor Fehlern liegen.

#### 4.2.3.3 Polysomnographie

Wir betrachten die Methode der PSG bei FXS sowohl im ambulanten als auch im klinischen Setting als erfolgreich und machbar. Durch die vorherige Verwendung eines Dummys, ausreichend eingeplante Zeit zum Anlegen der Elektroden und Aufbau der Untersuchungsstation (1-2 Stunden), dem Angebot angenehmer Tätigkeiten (freie Medienwahl, Malen u.a.) sowie größtmöglichen Bewegungsfreiraum durch die mobilen Geräte verspricht die Methode großen Erfolg.

Für die Steigerung der Anpassungsfähigkeit des Forschungspersonals an die örtlichen Verhältnisse wäre die Nutzung einer Funkkamera zu bevorzugen. Zur Diagnostik atembezogener Schlafstörungen kann auf die als irritierend empfundene Nasensonde verzichtet und stattdessen der X-flow berechnet werden.

#### 4.2.3.4 Speichelhormonprofile

##### Melatonin:

Die ambulante Speichelabgabe mit Erstellung der Melatonin-Verlaufskurven betrachten wir als erfolgreich. Für die Durchführung der Untersuchung sind eine entsprechende Vorbereitung (siehe auch Desensitisation bei Eley et al. 2020) sowie die durchgängige Erreichbarkeit des Forschungspersonals in der Untersuchungsphase essentiell. Vorheriges Spucken-Üben sowie die Verwendung von sterilen Bechern statt Salivetten® und Strohhalm zum Auffangen des Speichels trugen erheblich zur hohen Erfolgsquote bei. Für eine Folgestudie kann die Verwendung besonders kinderfreundlicher Materialien wie farblich codierter Becher für verschiedene Uhrzeiten (Mandrell et al. 2018) oder Bildmaterial sinnvoll sein. Da es trotz zweitägiger Messung bei Gould et al. (2000) zu ähnlich großen Differenzen kam wie bei nur einer Nacht in unserer Studie, empfehlen wir aufgrund der deutlich reduzierten Belastung für die Familien die Messung über eine einzige Nacht.

Bei der Dateninterpretation gilt es zu bedenken, dass die Ernährung (Salehi et al. 2019) sowie die genetisch bedingte Stoffwechselgeschwindigkeit des Cytochrom-P450-Systems, welches wiederum durch best. FXS-Komorbiditäten (ASD) beeinflusst wird (Braam et al. 2013), Einfluss auf die Höhe der Melatonin-Spiegel hat (vergleiche auch Dueck et al. 2020). FXS-typische Psychopathologien wie ADHS sind ihrerseits mit einer gestörten zirkadianen Rhythmik assoziiert (van der Heijden et al. 2005). Aus diesem Grunde muss eine Einordnung der Ergebnisse in die individuelle Psychopathologie erfolgen sowie Verwandtschaftsbeziehungen bedacht werden. Die in unserer Studie gemessenen hohen Melatonin-Spiegel bei FXS04 und FXS05 könnten eine Erscheinung von FXS im Erwachsenenalter darstellen und bedürfen in jedem Fall weiterer Untersuchungen. Sollten die Erkenntnisse im großen Zusammenhang bestätigt werden, könnte dies einen wichtigen Ansatz in der FXS-Therapie bedeuten. Aufgrund des Zusammenhangs zwischen Melatonin-Spiegeln und der Sexualentwicklung, könnte eine zusätzliche Erhebung von Tanner-Stadien und/oder des Testosteron-Levels sowie Daten zum Menstruationszyklus bei weiblichen Teilnehmern nützlich sein.

##### Cortisol:

Für eine Folgestudie wäre es empfehlenswert, Cortisol und Melatonin getrennt voneinander zu bestimmen, um den geringen Speichelmengen Rechnung zu tragen. Möglich wäre auch die Kombination der CAR mit den Aktigraphie-Daten.

## **5 Empfehlungen für die Hauptstudie in der Übersicht**

### Rekrutierung

- Multizentrische, ggf. multinationale Forschungsk Kooperationen und/oder Kontaktierung von Interessensverbänden für eine ausreichend große Stichprobe.
- Die Rekrutierung weiterer betroffener Personen durch den Aufruf im Bekannten-/Verwandtenkreis der Studienteilnehmer\*innen kann generell ermöglicht werden, wenn die angestrebte Stichprobengröße ansonsten nicht erreicht wird.

### Incentivierung

- Im Sinne der Ressourcenschonung und –optimierung: Verringern des finanziellen Anreizes von 50 Euro (z.B. auf 20-30 Euro), zusätzlich die ausführliche, ggf. persönliche Auswertung der Studienergebnisse anbieten.

### Design

- Genaue Formulierung der Forschungsfrage und Definition bzw. Gruppierung der Stichprobe (z.B. Altersbereiche, psychische/somatische Komorbiditäten, Ernährungsgewohnheiten o.ä.) zur Wahl der verwendeten Methoden. Ggf. Kontrollarm mit altersgematchten Proband\*innen aus der Normalbevölkerung einschließen.

### Setting

- Die Wahl des Studiensettings (ambulant oder klinisch) in Abhängigkeit vom Proband\*innen-Wunsch sowie im Hinblick auf räumliche, finanzielle und zeitliche Ressourcen treffen.
- Vor der Datenerhebung Proband\*innen und Familien in die Material-Handhabung und die Durchführung der Untersuchungen einweisen. Dies gilt insbesondere für den ambulanten Bereich, wo durch verringerte Möglichkeiten zur Einsichtnahme größere Fehlerquellen existieren.
- Für das Home-Setting die möglichst durchgehende Erreichbarkeit des Forschungspersonals sicherstellen.
- Die einzelnen Erhebungen für die Proband\*innen möglichst angenehm gestalten (im klinischen Setting z.B. Erfrischungen anbieten, generell ausreichend Pausen ermöglichen usw).

### Kommunikation und Kontakt

- Zum Vertrauensaufbau das Forschungsteam sowie das Studiendesign in persönlichen Treffen sowie ggf. durch Informationsbroschüren und/oder –videos vorstellen.

- Den Kontakt mit den Familien und die Betreuung der Untersuchungen bestenfalls durch eine\*n feste\*n Forschungsmitarbeiter\*in realisieren und dabei flexibel, konstant, aber rücksichtsvoll sein.
- Das Untersuchungsmaterial übersichtlich, verständlich, ansprechend und vertrauenserweckend (z.B. bunt, bebildert) gestalten.

### Subjektive Verfahren

- Schlafumgebung und alle Untersuchungssituationen ausführlich dokumentieren, um (v.a. im ambulanten Setting) eine Vergleichsgrundlage zu schaffen,
- Zu diesem Zwecke die Erhebung auf jeweils eigenen Bögen durchführen.
- Das verwendete Schlaftagebuch ist für die bessere Lesbarkeit zu teilen, sodass Morgen- und Abendfragen jeweils auf einer DIN-A4-Seite Platz finden.
- Um der Altersnormierung des SI-KJ Rechnung zu tragen, die Altersspanne der Stichprobe entsprechend wählen (8-11 Jahre). Bei Einschluss älterer Proband\*innen können die Ergebnisse entsprechend nur eingeschränkt beurteilt werden.
- Bei Einschluss erwachsener Proband\*innen mit ausreichender kognitiver Leistungsfähigkeit z.B. den PSQI im Selbsturteil oder den MSPSQ im Fremdurteil nutzen.
- Auch bei der Bestimmung der zirkadianen Phasenlage das Instrument bezügl. der Normierung auf das Proband\*innen-Alter abstimmen. Als Alternative zum D-MEQ bei Erwachsenen dient z.B. der CCTQ im Kindesalter.
- Bei Verzicht auf die eigene Auswertung aufgrund geringer zeitlicher Mittel kann als Alternative zum D-MEQ der MCTQ dienen.

### Objektive Verfahren

- Um die Scheu vor den Messinstrumenten zu verringern, diese am Anfang präsentieren und den Familien funktionslose Dummies (Aktigraph, Headbox des Polysomnographen usw.) mitgeben.

### Aktigraphie

- Das korrekte Ausfüllen des Aktigraphie-Tagebuches umfassend erklären und ggf. mit den Familien üben.

### PSG

- Zur möglichst geringen Belastung für Proband\*in und Forschungsteam PSG nur in einer Nacht durchführen.
- Um dem Aufbau des Vertrauensverhältnisses zwischen Familien und Forschungspersonal genug Zeit zu geben, PSG ans Ende der Untersuchungsphase legen.

- Beim Anlegen der Elektroden sowie dem Aufbau der Untersuchungsstation b. Bedarf angenehme Tätigkeiten für die Proband\*innen (freie Mediennutzung, Malen o.ä.) anbieten.
- Ausreichend großes Zeitfenster (1,5-2 Stunden) für den Aufbau einplanen.
- Aufgrund der hohen Irritationen kann auf die Nasensonde verzichtet und stattdessen der X-flow berechnet werden.
- EMG-Elektroden sind durch hohe Hautfeuchtigkeit (u.a. bei Bestehen auf langer Schlafkleidung) besonders störanfällig. Den Sitz durch zusätzliche Maßnahmen sicherstellen.
- Das ggf. als störend empfundene rote Licht der Pulsoximeter durch weitere Pflaster abschirmen.
- Kabellose Datenübertragung von der Headbox zum Untersuchungs-Laptop für maximale Bewegungsfreiheit des/r Proband\*in.
- Funk-Datenübertragung der Videoaufzeichnung zur größeren Anpassungsfähigkeit des Forschungspersonals an die Umgebungsbedingungen des Home-Settings erwägen.

#### Speichel-Hormonprofile

- Vor Studienbeginn Proband\*innen das Spucken üben lassen.
- Melatonin und Cortisol getrennt messen, um für die Hormonbestimmung ausreichende Speichelmengen zu erhalten.
- Als Alternative zur Erstellung zweier Hormon-Tagesprofile Kombination der Melatonin-Bestimmung z.B. mit der CAR sowie den Actiwatch-Daten erwägen.
- Sterile Becher statt Salivetten® und Strohhalm zum Auffangen des Speichels nutzen.
- Vorkehrungen für Lagerung und Transport der Speichelproben (Tiefkühlfach/Trockeneis) treffen.
- Die zusätzliche Erfassung von Tanner-Stadien/Testosteron-Leveln, Psychopathologie, Ernährungsgewohnheiten, Zyklusinformationen sowie Verwandtschaftsbeziehungen ermöglichen die Einordnung der Hormonspiegel in einen Gesamtkontext.
- Die Einhaltung der korrekten Untersuchungsbedingungen retrospektiv durch Auswertung des Aktigraphie-Tagesprofils am Abnahmetag kontrollieren.

Angaben zu Vor- und Nachteilen der einzelnen Methoden inklusive Fazit und Empfehlungen für eine Folgestudie finden sich in tabellarischer Form im Anhang (Tabelle 20).

## 6 Zusammenfassung

Das Fragile X-Syndrom (FXS, OMIM #300624) ist eine seltene x-chromosomale Trinukleotid-Repeat-Erkrankung und gilt trotz der weltweit geringen Prävalenz von 1:4000-1:8000 als die häufigste erbliche Ursache einer geistigen Retardierung. Zugrunde liegt eine Mutation im FMR1-Gen, welche u.a. zu Defiziten synaptischer Prozesse und Abweichungen in unterschiedlichen (neuro-) hormonellen Regelkreisen führt. Die Folge ist ein inkonstantes klinisches Bild aus einer Reihe assoziierter Symptome auf neurologischer, psychiatrischer und somatischer Ebene. Häufig sind Schlafstörungen unterschiedlicher Art, wobei von Angehörigen v.a. verlängerte Einschlafphasen, vermehrtes nächtliches Erwachen und schlafbezogene Atemstörungen berichtet werden. Die wenigen Studien, die den Schlaf mit objektiven Methoden untersuchen, unterscheiden sich im Aufbau teilweise stark voneinander und kommen zu unterschiedlichen Ergebnissen. Verallgemeinernde Schlüsse sind aufgrund sehr kleiner Stichprobenzahlen oft nicht möglich. Da der intrafamiliäre Leidensdruck groß ist und Schlafstörungen selbst sowohl Einfluss auf die kognitive Leistungsfähigkeit und Gesundheit haben als auch durch psychische und körperliche Störungen hervorgerufen oder verstärkt werden können, ist die gründliche Erforschung der Problematik zur Schaffung therapeutischer Optionen ein wichtiges Anliegen. Ziel dieser Arbeit war es daher, die Umsetzbarkeit eines mehrdimensionalen ambulanten Settings zur Erfassung von Schlafstörungen bei FXS für die Durchführung einer groß angelegten Hauptstudie nachzuweisen. Dafür rekrutierten wir Proband\*innen mit einer nachgewiesenen Vollmutation im FMR1-Gen an zwei Standorten in Deutschland. Es wurden zwei schlafspezifische Fragebögen (SI-KJ, D-MEQ), ein über sieben Tage von den Eltern auszufüllendes Schlaftagebuch sowie über den gleichen Zeitraum zu tragende Handgelenk-Aktigraphen, die Erstellung individueller Speichel-Hormon-Profile (Melatonin und Cortisol) über 24 Stunden sowie die – je nach Proband\*innen-Wunsch – ambulant oder stationär durchgeführte Polysomnographie auf ihre Einsatzfähigkeit getestet. Von ursprünglich zwölf Personen, die ihr Einverständnis gaben, nahmen letztlich neun an den Messungen teil, acht erteilten die Datenfreigabe. Die Altersspanne reichte von fünf bis 49 Jahren, mit einem Durchschnittsalter von 17,38 Jahren. Durch mehrere persönliche Treffen mit den Familien inklusive ausführlicher Präsentation und Erklärung der einzelnen Untersuchungen, die Ausstattung von Vertrauenspersonen mit Dummys der Messgeräte, hohe zeitliche und organisatorische Flexibilität sowie konstante Hilfsangebote des Forschungspersonals konnten wir jeweils sieben PSG (fünf ambulant, zwei in der Klinik) durchführen, sieben Melatonin- und drei Cortisol-Profile erstellen, erhielten sieben Aktigramme, sieben ausgefüllte Schlaftagebücher und vier (SIKJ) bzw. drei (D-MEQ) beantwortete Fragebögen. In keinem Fall wurden die Untersuchungen vorzeitig abgebrochen. Mit Ausnahme der kombinierten Bestimmung von Melatonin und Cortisol betrachten wir somit die Umsetzbarkeit des multidimensionalen Settings als erfolgreich. Für die Hauptstudie empfehlen wir folgende Anpassungen: Neun von zwölf Teilnehmer\*innen bedeuten einen drop-out von 25 %, was bei der statistischen Planung berücksichtigt werden muss. Um auf ausreichend hohe Teilnehmerzahlen zu kommen und die entsprechenden

Ressourcen zur Verfügung stellen zu können, sind ein multizentrischer Ansatz sowie (inter)nationale Forschungsk Kooperationen zu empfehlen. Je nach Fragestellung kann evtl. ein Kontrollarm aus der Normalpopulation eingeschlossen werden. Die Informationsmaterialien und Versuchsanleitungen sollten übersichtlich, einfach zu verstehen und ansprechend gestaltet sein (viele Bilder, Farben, einfache Sprache). Für alle Untersuchungen gilt, dass die Angst vor negativen Konsequenzen bei Nicht-Einhalten von Untersuchungsbedingungen (Ablegen der Uhr, Verwechslung von Speichelproben-Gefäßen, fehlerhafte Angaben in den Fragebögen usw.) minimiert werden, die Dokumentation spezifischer Ereignisse (bspw. im Aktigraphie-Tagebuch) aber angeleitet und ggf. geübt werden muss. Das Ausfüllen der Fragebögen und des Schlaftagebuches kann ambulant und ohne Aufsicht erfolgen, alternativ könnten zusätzliche Termine zum gemeinsamen Bearbeiten mit dem Forschungspersonal eingerichtet werden. Die Fragebogenverfahren sollten im Hinblick auf ihre Altersnormierung der Stichprobe angepasst werden. Als Alternative zum SI-KJ steht für Erwachsene z.B. der PSQI zur Verfügung, als Alternative zum D-MEQ bietet sich für Kinder der CCTQ an. Um eventuelle Ängste vor der PSG zu reduzieren und das Vertrauensverhältnis zwischen Proband\*in und Forschungsteam zu stärken, sollte die vorherige Ausgabe eines Dummys erfolgen und die Untersuchung an den Schluss gelegt werden. Die Untersuchungssituation selbst ist durch ausreichend Zeit für den Aufbau der Messstation sowie das Anlegen der Elektroden und das Angebot angenehmer Tätigkeiten (freie Medienwahl, Malsachen) möglichst entspannt und vertrauensvoll zu gestalten. Die Wahl des ambulanten/klinischen Settings durch die Familien ist zu empfehlen. Der Reduktion des FNE durch eine zweite Untersuchungsnacht steht die erhöhte Belastung der Familien mit ggf. konsekutiv verringerter Compliance sowie der Mehraufwand des Forschungspersonals gegenüber, weshalb es bei einer PSG-Nacht bleiben sollte. Bei fehlender Akzeptanz der Nasensonde kann für die Erfassung atmungsbezogener Parameter auf die alleinige Nutzung von Brust- und Bauchgurten ausgewichen werden (X-flow). Die kabellose Datenübertragung von Headbox auf Laptop sorgt für größere Bewegungsfreiheit beim Probanden und ist beizubehalten. Für eine noch größere Anpassungsfähigkeit des Forschungsteams an die Umgebungsbedingungen empfehlen wir die kabellose Übertragung von Kamera auf Laptop. Die Methode der Speichelgewinnung zeigte sich für die Melatonin-Bestimmung in allen Fällen erfolgreich, für Cortisol war die Menge meist (v.a. nachts) zu gering. Für die Hauptstudie empfehlen wir daher z.B. die Kombination des Melatonin-Tagesprofils mit der CAR und/oder den Actiwatch-Daten, um Informationen zum körperlichen Aktivierungsgrad zu erhalten. Die korrekte Einhaltung der Untersuchungsbedingungen lässt sich rückblickend durch die Betrachtung der Aktigramme nachverfolgen, daher ist die Speicheluntersuchung unbedingt innerhalb des Aktigraphie-Zeitraumes durchzuführen.

## 7 Literaturverzeichnis

- Adam, Emma K.; Kumari, Meena (2009): Assessing salivary cortisol in large-scale, epidemiological research. In: *Psychoneuroendocrinology* 34 (10), S. 1423–1436. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2009.06.011.
- Adams, Hilary L.; Matson, Johnny L.; Jang, Jina (2014): The relationship between sleep problems and challenging behavior among children and adolescents with autism spectrum disorder. In: *Research in Autism Spectrum Disorders* 8 (9), S. 1024–1030. DOI: 10.1016/j.rasd.2014.05.008.
- Almeida, Eduardo Alves de; Di Mascio, Paolo; Harumi, Tatsuo; Spence, D. Warren; Moscovitch, Adam; Hardeland, Rüdiger et al. (2011): Measurement of melatonin in body fluids: standards, protocols and procedures. In: *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 27 (6), S. 879–891. DOI: 10.1007/s00381-010-1278-8.
- Ancoli-Israel, S.; Klauber, M. R.; Jones, D. W.; Kripke, D. F.; Martin, J.; Mason, W. et al. (1997): Variations in circadian rhythms of activity, sleep, and light exposure related to dementia in nursing-home patients. In: *Sleep* 20 (1), S. 18–23.
- Ancoli-Israel, Sonia; Cole, Roger; Alessi, Cathy; Chambers, Mark; Moorcroft, William; Pollak, Charles P. (2003): The role of actigraphy in the study of sleep and circadian rhythms. In: *Sleep* 26 (3), S. 342–392. DOI: 10.1093/sleep/26.3.342.
- Ancoli-Israel, Sonia; Martin, Jennifer L.; Blackwell, Terri; Buenaver, Luis; Liu, Lianqi; Meltzer, Lisa J. et al. (2015): The SBSM Guide to Actigraphy Monitoring: Clinical and Research Applications. In: *Behavioral sleep medicine* 13 Suppl 1, S4-S38. DOI: 10.1080/15402002.2015.1046356.
- Arain, Mubashir; Campbell, Michael J.; Cooper, Cindy L.; Lancaster, Gillian A. (2010): What is a pilot or feasibility study? A review of current practice and editorial policy. In: *BMC medical research methodology* 10, S. 67. DOI: 10.1186/1471-2288-10-67.
- Arnold, Donald M.; Burns, Karen E. A.; Adhikari, Neill K. J.; Kho, Michelle E.; Meade, Maureen O.; Cook, Deborah J. (2009): The design and interpretation of pilot trials in clinical research in critical care. In: *Critical care medicine* 37 (1 Suppl), S69-74. DOI: 10.1097/CCM.0b013e3181920e33.
- Ascano, Manuel; Mukherjee, Neelanjana; Bandaru, Pradeep; Miller, Jason B.; Nusbaum, Jeffrey D.; Corcoran, David L. et al. (2012): FMRP targets distinct mRNA sequence elements to regulate protein expression. In: *Nature* 492 (7429), S. 382–386. DOI: 10.1038/nature11737.
- Bailey, Donald B.; Raspa, Melissa; Olmsted, Murrey; Holiday, David B. (2008): Co-occurring conditions associated with FMR1 gene variations: findings from a national parent survey. In: *American journal of medical genetics. Part A* 146A (16), S. 2060–2069. DOI: 10.1002/ajmg.a.32439.
- Bartholomay, Kristi L.; Lee, Cindy H.; Bruno, Jennifer L.; Lightbody, Amy A.; Reiss, Allan L. (2019): Closing the Gender Gap in Fragile X Syndrome: Review on Females with FXS and Preliminary Research Findings. In: *Brain sciences* 9 (1). DOI: 10.3390/brainsci9010011.
- Becker, Heather; Roberts, Greg; Morrison, Janet; Silver, Julie (2004): Recruiting People With Disabilities as Research Participants: Challenges and Strategies to Address Them. In: *Mental Retardation* 42 (6), S. 471–475. DOI: 10.1352/0047-6765(2004)42<471:RPWDAR>2.0.CO;2.
- Benloucif, Susan; Burgess, Helen J.; Klerman, Elizabeth B.; Lewy, Alfred J.; Middleton, Benita; Murphy, Patricia J. et al. (2008): Measuring Melatonin in Humans. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 4 (1), S. 66–69. DOI: 10.5664/jcsm.27083.



- Bennetto, L.; Pennington, B. F.; Porter, D.; Taylor, A. K.; Hagerman, R. J. (2001): Profile of cognitive functioning in women with the fragile X mutation. In: *Neuropsychology* 15 (2), S. 290–299.
- Berry-Kravis, Elizabeth; Des Portes, Vincent; Hagerman, Randi; Jacquemont, Sébastien; Charles, Perrine; Visootsak, Jeannie et al. (2016): Mavoglurant in fragile X syndrome: Results of two randomized, double-blind, placebo-controlled trials. In: *Science translational medicine* 8 (321), 321ra5. DOI: 10.1126/scitranslmed.aab4109.
- Blank, Madeleine; Zhang, Jihui; Lamers, Femke; Taylor, Adrienne D.; Hickie, Ian B.; Merikangas, Kathleen R. (2015): Health correlates of insomnia symptoms and comorbid mental disorders in a nationally representative sample of US adolescents. In: *Sleep* 38 (2), S. 197–204. DOI: 10.5665/sleep.4396.
- Borba, Diego de Alcantara; Reis, Raquel Sousa; Lima, Pedro Henrique Tadeu de Melo; Facundo, Lucas Alves; Narciso, Fernanda Veruska; Silva, Andressa; Mello, Marco Túlio de (2020): How many days are needed for a reliable assessment by the Sleep Diary? In: *Sleep science (Sao Paulo, Brazil)* 13 (1), S. 49–53. DOI: 10.5935/1984-0063.20190131.
- Braam, W.; Keijzer, H.; Struijker Boudier, H.; Didden, R.; Smits, M.; Curfs, L. (2013): CYP1A2 polymorphisms in slow melatonin metabolisers: a possible relationship with autism spectrum disorder? In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 57 (11), S. 993–1000. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2012.01595.x.
- Brooks, Dina; Stratford, Paul (2009): Pilot studies and their suitability for publication in physiotherapy Canada. In: *Physiotherapy Canada. Physiotherapie Canada* 61 (2), S. 66–67. DOI: 10.3138/physio.61.2.66.
- Brzezinski, A. (1997): Melatonin in humans. In: *The New England journal of medicine* 336 (3), S. 186–195. DOI: 10.1056/NEJM199701163360306.
- Buysse, Daniel J.; Reynolds, Charles F.; Monk, Timothy H.; Berman, Susan R.; Kupfer, David J. (1989): The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. In: *Psychiatry Research* 28 (2), S. 193–213. DOI: 10.1016/0165-1781(89)90047-4.
- Carney, Colleen E.; Lajos, Laura E.; Waters, William F. (2004): Wrist actigraph versus self-report in normal sleepers: sleep schedule adherence and self-report validity. In: *Behavioral sleep medicine* 2 (3), 134-43; discussion 144-7. DOI: 10.1207/s15402010bsm0203\_2.
- Carotenuto, Marco; Roccella, Michele; Pisani, Francesco; Matricardi, Sara; Verrotti, Alberto; Farello, Giovanni et al. (2019): Polysomnographic Findings in Fragile X Syndrome Children with EEG Abnormalities. In: *Behavioural neurology* 2019, S. 5202808. DOI: 10.1155/2019/5202808.
- Carskadon, M. A.; Acebo, C.; Richardson, G. S.; Tate, B. A.; Seifer, R. (1997): An approach to studying circadian rhythms of adolescent humans. In: *Journal of biological rhythms* 12 (3), S. 278–289. DOI: 10.1177/074873049701200309.
- Choi, Peter T.; Beattie, W. Scott; Bryson, Gregory L.; Paul, James E.; Yang, Homer (2009): Effects of neuraxial blockade may be difficult to study using large randomized controlled trials: the PeriOperative Epidural Trial (POET) Pilot Study. In: *PloS one* 4 (2), e4644. DOI: 10.1371/journal.pone.0004644.
- Chung, Frances; Yegneswaran, Balaji; Liao, Pu; Chung, Sharon A.; Vairavanathan, Santhira; Islam, Sazzadul et al. (2008): STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. In: *Anesthesiology* 108 (5), S. 812–821. DOI: 10.1097/ALN.0b013e31816d83e4.
- Clark, S. A.; Wilson, C. R.; Satoh, M.; Pegelow, D.; Dempsey, J. A. (1998): Assessment of inspiratory flow limitation invasively and noninvasively during sleep. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 158 (3), S. 713–722. DOI: 10.1164/ajrccm.158.3.9708056.

- Cleaver, S.; Ouellette-Kuntz, H.; Sakar, A. (2010): Participation in intellectual disability research: a review of 20 years of studies. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 54 (3), S. 187–193. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2010.01256.x.
- Clements, Andrea D. (2013): Salivary cortisol measurement in developmental research: where do we go from here? In: *Developmental psychobiology* 55 (3), S. 205–220. DOI: 10.1002/dev.21025.
- Conley, Samantha; Knies, Andrea; Batten, Janene; Ash, Garrett; Miner, Brienne; Hwang, Youri et al. (2019): Agreement between actigraphic and polysomnographic measures of sleep in adults with and without chronic conditions: A systematic review and meta-analysis. In: *Sleep medicine reviews* 46, S. 151–160. DOI: 10.1016/j.smr.2019.05.001.
- Curran, Courtney; Debbarma, Swarnalata; Sedky, Karim (2017): Fragile X and Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Case Presentation and Management Challenges. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13 (1), S. 137–138. DOI: 10.5664/jcs.6408.
- d'Abrera, J. C.; Holland, A. J.; Landt, J.; Stocks-Gee, G.; Zaman, S. H. (2013): A neuroimaging proof of principle study of Down's syndrome and dementia: ethical and methodological challenges in intrusive research. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 57 (2), S. 105–118. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2011.01495.x.
- Darnell, Jennifer C.; Richter, Joel D. (2012): Cytoplasmic RNA-binding proteins and the control of complex brain function. In: *Cold Spring Harbor perspectives in biology* 4 (8), a012344. DOI: 10.1101/cshperspect.a012344.
- Davies, P. (1983): Statistical guidelines for contributors to medical journals. In: *BMJ* 287 (6388), S. 362. DOI: 10.1136/bmj.287.6388.362-b.
- Deacon, S.; Arendt, J. (1994): Posture influences melatonin concentrations in plasma and saliva in humans. In: *Neuroscience letters* 167 (1-2), S. 191–194. DOI: 10.1016/0304-3940(94)91059-6.
- Deutscher Ärzteverlag GmbH, Redaktion Deutsches Ärzteblatt (2016): Schlafstörungen: Häufig – und deutlich unterschätzt. Online verfügbar unter <https://www.aerzteblatt.de/archiv/174912/Schlafstoerungen-Haeufig-und-deutlich-unterschaetzt>, zuletzt aktualisiert am 15.03.2021, zuletzt geprüft am 15.03.2021.
- DRG Instruments GmbH, Marburg Germany (Hg.) (2015): Melatonin (human) RIA. Radioimmunoassay for the direct quantitative determination of melatonin in human serum and plasma. Marburg, Germany.
- Dueck, Alexander; Reis, Olaf; Bastian, Manuela; van Treeck, Lucas; Weirich, Steffen; Haessler, Frank et al. (2020): Feasibility of a Complex Setting for Assessing Sleep and Circadian Rhythmicity in a Fragile X Cohort. In: *Frontiers in psychiatry* 11, S. 361. DOI: 10.3389/fpsy.2020.00361.
- Dyer-Friedman, Jennifer; Glaser, Bronwyn; Hessel, David; Johnston, Cindy; Huffman, Lynne C.; Taylor, Annette et al. (2002): Genetic and environmental influences on the cognitive outcomes of children with fragile X syndrome. In: *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry* 41 (3), S. 237–244. DOI: 10.1097/00004583-200203000-00002.
- Effektivität, Effizienz - Online-Verwaltungslexikon (2014). Online verfügbar unter <https://olev.de/e/effekt.htm>, zuletzt aktualisiert am 28.02.2014, zuletzt geprüft am 21.11.2021.
- Eldridge, Sandra M.; Lancaster, Gillian A.; Campbell, Michael J.; Thabane, Lehana; Hopewell, Sally; Coleman, Claire L.; Bond, Christine M. (2016): Defining Feasibility and Pilot Studies in Preparation for Randomised Controlled Trials: Development of a Conceptual Framework. In: *PloS one* 11 (3), e0150205. DOI: 10.1371/journal.pone.0150205.

- Eley, S. E. A.; McKechnie, A. G.; Campbell, S.; Stanfield, A. C. (2020): Facilitating individuals and families affected by fragile X syndrome to participate in medication trials. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR*. DOI: 10.1111/jir.12779.
- Elia, M.; Ferri, R.; Musumeci, S. A.; Del Gracco, S.; Bottitta, M.; Scuderi, C. et al. (2000): Sleep in subjects with autistic disorder: a neurophysiological and psychological study. In: *Brain & development* 22 (2), S. 88–92. DOI: 10.1016/s0387-7604(99)00119-9.
- English, J.; Middleton, B. A.; Arendt, J.; Wirz-Justice, A. (1993): Rapid direct measurement of melatonin in saliva using an iodinated tracer and solid phase second antibody. In: *Annals of clinical biochemistry* 30 (Pt 4), S. 415–416. DOI: 10.1177/000456329303000414.
- Esbensen, Anna J.; Schwichtenberg, Amy J. (2016): Sleep in Neurodevelopmental Disorders. In: *International review of research in developmental disabilities* 51, S. 153–191. DOI: 10.1016/bs.irrdd.2016.07.005.
- Fahrmeir, Ludwig; Kneib, Thomas; Lang, Stefan; Marx, Brian (2013): Regression. Models, methods and applications. Berlin, Heidelberg: Springer.
- Farhud, Dariush; Aryan, Zahra (2018): Circadian Rhythm, Lifestyle and Health: A Narrative Review. In: *Iranian journal of public health* 47 (8), S. 1068–1076.
- Ferri, Raffaele; Del Gracco, Stefano; Elia, Maurizio; Musumeci, Sebastiano A.; Pettinato, Salvatore (1999): Heart rate variability and autonomic function during sleep in fragile X syndrome. In: *American journal of medical genetics* 83 (4), S. 296–297. DOI: 10.1002/(SICI)1096-8628(19990402)83:4<296::AID-AJMG11>3.0.CO;2-D.
- Fraser, S.; Cowen, P.; Franklin, M.; Franey, C.; Arendt, J. (1983): Direct radioimmunoassay for melatonin in plasma. In: *Clinical Chemistry* 29 (2), S. 396–397.
- Fricke-Oerkermann, Leonie; Plück, Julia; Schredl, Michael; Heinz, Kathrin; Mitschke, Alexander; Wiater, Alfred; Lehmkuhl, Gerd (2007): Prevalence and course of sleep problems in childhood. In: *Sleep* 30 (10), S. 1371–1377. DOI: 10.1093/sleep/30.10.1371.
- Gabis, Lidia V.; Baruch, Yael Kesner; Jokel, Ariela; Raz, Raanan (2011): Psychiatric and autistic comorbidity in fragile X syndrome across ages. In: *Journal of child neurology* 26 (8), S. 940–948. DOI: 10.1177/0883073810395937.
- Gau, Susan Shur-Fen; Chiang, Huey-Ling (2009): Sleep problems and disorders among adolescents with persistent and subthreshold attention-deficit/hyperactivity disorders. In: *Sleep* 32 (5), S. 671–679. DOI: 10.1093/sleep/32.5.671.
- Glossary | NIHR (2020a). Online verfügbar unter <https://www.nihr.ac.uk/about-us/glossary.htm?letter=P&postcategory=-1>, zuletzt aktualisiert am 18.09.2020, zuletzt geprüft am 18.09.2020.
- Glossary | NIHR (2020b). Online verfügbar unter <https://www.nihr.ac.uk/about-us/glossary.htm?letter=F&postcategory=-1>, zuletzt aktualisiert am 18.09.2020, zuletzt geprüft am 18.09.2020.
- Golden, Sherita Hill; Wand, Gary S.; Malhotra, Saurabh; Kamel, Ihab; Horton, Karen (2011): Reliability of hypothalamic-pituitary-adrenal axis assessment methods for use in population-based studies. In: *European journal of epidemiology* 26 (7), S. 511–525. DOI: 10.1007/s10654-011-9585-2.
- Gould, E. L.; Loesch, D. Z.; Martin, M. J.; Hagerman, R. J.; Armstrong, S. M.; Huggins, R. M. (2000): Melatonin profiles and sleep characteristics in boys with fragile X syndrome: a preliminary study. In: *American journal of medical genetics* 95 (4), S. 307–315.

- Griefahn, Barbara; Künemund, Christa; Bröde, Peter; Mehnert, Peter (2001): Zur Validität der deutschen Übersetzung des Morningness-Eveningness-Questionnaires von Horne und Östberg. In: *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin* 5 (2), S. 71–80. DOI: 10.1046/j.1439-054X.2001.01149.x.
- Grima, Natalie A.; Ponsford, Jennie L.; St Hilaire, Melissa A.; Mansfield, Darren; Rajaratnam, Shantha M. (2016): Circadian Melatonin Rhythm Following Traumatic Brain Injury. In: *Neurorehabilitation and neural repair* 30 (10), S. 972–977. DOI: 10.1177/1545968316650279.
- Grivas, Theodoros B.; Savvidou, Olga D. (2007): Melatonin the "light of night" in human biology and adolescent idiopathic scoliosis. In: *Scoliosis* 2, S. 6. DOI: 10.1186/1748-7161-2-6.
- Gunnar, Megan R. (1987): Psychobiological Studies of Stress and Coping: An Introduction. In: *Child development* 58 (6), S. 1403–1407. DOI: 10.1111/j.1467-8624.1987.tb03853.x.
- Haen, E. (1994): Die chronobiologische Untersuchung. Online verfügbar unter <https://epub.uni-regensburg.de/20262/1/ubr08392.pdf>.
- Haessler, Frank; Gaese, Franziska; Colla, Michael; Huss, Michael; Kretschmar, Christoph; Brinkman, Marc et al. (2013): EXPLAIN Fragile-X: an explorative, longitudinal study on the characterization, treatment pathways, and patient-related outcomes of Fragile X Syndrome. In: *BMC psychiatry* 13, S. 339. DOI: 10.1186/1471-244X-13-339.
- Hagerman, Randi J.; Berry-Kravis, Elizabeth; Hazlett, Heather Cody; Bailey, Donald B.; Moine, Herve; Kooy, R. Frank et al. (2017): Fragile X syndrome. In: *Nature reviews. Disease primers* 3, S. 17065. DOI: 10.1038/nrdp.2017.65.
- Hardiman, Rebecca Lyndsey; Bratt, Alison (2016): Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in Fragile X Syndrome and its relationship to behaviour: A systematic review. In: *Physiology & behavior* 167, S. 341–353. DOI: 10.1016/j.physbeh.2016.09.030.
- Hätönen, T.; Kirveskari, E.; Heiskala, H.; Sainio, K.; Laakso, M. L.; Santavuori, P. (1999): Melatonin ineffective in neuronal ceroid lipofuscinosis patients with fragmented or normal motor activity rhythms recorded by wrist actigraphy. In: *Molecular genetics and metabolism* 66 (4), S. 401–406. DOI: 10.1006/mgme.1999.2815.
- Hessl, D.; Glaser, B.; Dyer-Friedman, J.; Blasey, C.; Hastie, T.; Gunnar, M.; Reiss, A. L. (2002): Cortisol and behavior in fragile X syndrome. In: *Psychoneuroendocrinology* 27 (7), S. 855–872. DOI: 10.1016/s0306-4530(01)00087-7.
- Hessl, David; Rivera, Susan M.; Reiss, Allan L. (2004): The neuroanatomy and neuroendocrinology of fragile X syndrome. In: *Mental retardation and developmental disabilities research reviews* 10 (1), S. 17–24. DOI: 10.1002/mrdd.20004.
- Heulens, Inge; D'Hulst, Charlotte; Braat, Sien; Rooms, Liesbeth; Kooy, R. Frank (2010): Involvement and therapeutic potential of the GABAergic system in the fragile X syndrome. In: *TheScientificWorldJournal* 10, S. 2198–2206. DOI: 10.1100/tsw.2010.211.
- Hinds, P. S.; Gattuso, J. S. (1991): From pilot work to a major study in cancer nursing research. In: *Cancer nursing* 14 (3), S. 132–135.
- Honovich, Ryan D.; Goodlin-Jones, Beth L.; Burnham, Melissa; Gaylor, Erika; Anders, Thomas F. (2002): Sleep patterns of children with pervasive developmental disorders. In: *Journal of autism and developmental disorders* 32 (6), S. 553–561. DOI: 10.1023/A:1021254914276.
- Horne, J. A.; Ostberg, O. (1976): A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. In: *International journal of chronobiology* 4 (2), S. 97–110.

- Hunter, Jessica Ezzell; Berry-Kravis, Elizabeth; Hipp, Heather; Todd, Peter K. (2019): GeneReviews®. FMR1 Disorders. Hg. v. Margaret P. Adam, Holly H. Ardinger, Roberta A. Pagon, Stephanie E. Wallace, Lora J. H. Bean, Karen Stephens und Anne Amemiya. Seattle (WA).
- Ibáñez, Vanessa; Silva, Josep; Cauli, Omar (2018): A survey on sleep questionnaires and diaries. In: *Sleep medicine* 42, S. 90–96. DOI: 10.1016/j.sleep.2017.08.026.
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A. L., & Quan, S. F. (2007): The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Vol. 1. Westchester, IL.
- Johns, M. W. (1991): A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. In: *Sleep* 14 (6), S. 540–545. DOI: 10.1093/sleep/14.6.540.
- Johnson, Cynthia R.; Turner, Kylan S.; Foldes, Emily L.; Malow, Beth A.; Wiggs, Luci (2012): Comparison of sleep questionnaires in the assessment of sleep disturbances in children with autism spectrum disorders. In: *Sleep medicine* 13 (7), S. 795–801. DOI: 10.1016/j.sleep.2012.03.005.
- Johnson, Eric O.; Roth, Thomas; Breslau, Naomi (2006): The association of insomnia with anxiety disorders and depression: exploration of the direction of risk. In: *Journal of psychiatric research* 40 (8), S. 700–708. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2006.07.008.
- Kapek, Łukasz; Paprocka, Justyna; Kijonka, Marek; Zych, Maria; Emich-Widera, Ewa; Rzepka-Migut, Beata et al. (2020): Circadian Profile of Salivary Melatonin Secretion in Hypoxic Ischemic Encephalopathy. In: *International journal of endocrinology* 2020, S. 6209841. DOI: 10.1155/2020/6209841.
- Kaufmann, Walter E.; Kidd, Sharon A.; Andrews, Howard F.; Budimirovic, Dejan B.; Esler, Amy; Haas-Givler, Barbara et al. (2017): Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome: Cooccurring Conditions and Current Treatment. In: *Pediatrics* 139 (Suppl 3), S194-S206. DOI: 10.1542/peds.2016-1159F.
- Keijzer, Henry; Smits, Marcel G.; Duffy, Jeanne F.; Curfs, Leopold M. G. (2014): Why the dim light melatonin onset (DLMO) should be measured before treatment of patients with circadian rhythm sleep disorders. In: *Sleep medicine reviews* 18 (4), S. 333–339. DOI: 10.1016/j.smr.2013.12.001.
- Keijzer, Henry; Smits, Marcel G.; Peeters, Twan; Looman, Caspar W. N.; Endenburg, Silvia C.; Gunnewiek, Jacqueline M. T. Klein (2011): Evaluation of salivary melatonin measurements for Dim Light Melatonin Onset calculations in patients with possible sleep-wake rhythm disorders. In: *Clinica chimica acta; international journal of clinical chemistry* 412 (17-18), S. 1616–1620. DOI: 10.1016/j.cca.2011.05.014.
- Kidd, Sharon A.; Berry-Kravis, Elizabeth; Choo, Tse Hwei; Chen, Chen; Esler, Amy; Hoffmann, Anne et al. (2020): Improving the Diagnosis of Autism Spectrum Disorder in Fragile X Syndrome by Adapting the Social Communication Questionnaire and the Social Responsiveness Scale-2. In: *Journal of autism and developmental disorders* 50 (9), S. 3276–3295. DOI: 10.1007/s10803-019-04148-0.
- Kidd, Sharon A.; Lachiewicz, Ave; Barbouth, Deborah; Blitz, Robin K.; Delahunty, Carol; McBrien, Dianne et al. (2014): Fragile X syndrome: a review of associated medical problems. In: *Pediatrics* 134 (5), S. 995–1005. DOI: 10.1542/peds.2013-4301.
- Kirschbaum, C.; Hellhammer, D. H. (1989): Salivary cortisol in psychobiological research: an overview. In: *Neuropsychobiology* 22 (3), S. 150–169. DOI: 10.1159/000118611.
- Klingman, Karen J.; Jungquist, Carla R.; Perlis, Michael L. (2017): Questionnaires that screen for multiple sleep disorders. In: *Sleep medicine reviews* 32, S. 37–44. DOI: 10.1016/j.smr.2016.02.004.

- Kraemer, Helena Chmura; Mintz, Jim; Noda, Art; Tinklenberg, Jared; Yesavage, Jerome A. (2006): Caution regarding the use of pilot studies to guide power calculations for study proposals. In: *Archives of general psychiatry* 63 (5), S. 484–489. DOI: 10.1001/archpsyc.63.5.484.
- Kripke, D. F.; Mullaney, D. J.; Messin, S.; Wyborney, V. G. (1978): Wrist actigraphic measures of sleep and rhythms. In: *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 44 (5), S. 674–676. DOI: 10.1016/0013-4694(78)90133-5.
- Kronk, Rebecca; Bishop, Ellen E.; Raspa, Melissa; Bickel, Julie O.; Mandel, Daniel A.; Bailey, Donald B. (2010): Prevalence, nature, and correlates of sleep problems among children with fragile X syndrome based on a large scale parent survey. In: *Sleep* 33 (5), S. 679–687. DOI: 10.1093/sleep/33.5.679.
- Kronk, Rebecca; Dahl, Ronald; Noll, Robert (2009): Caregiver reports of sleep problems on a convenience sample of children with fragile X syndrome. In: *American journal on intellectual and developmental disabilities* 114 (6), S. 383–392. DOI: 10.1352/1944-7588-114.6.383.
- Kupfer, D. J.; Weiss, B. L.; Foster, G.; Detre, T. P.; McPartland, R. (1974): Psychomotor activity in affective states. In: *Archives of general psychiatry* 30 (6), S. 765–768. DOI: 10.1001/archpsyc.1974.01760120029005.
- Lancaster, Gillian A.; Dodd, Susanna; Williamson, Paula R. (2004): Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. In: *Journal of evaluation in clinical practice* 10 (2), S. 307–312. DOI: 10.1111/j.2002.384.doc.x.
- Le Bon, O.; Staner, L.; Hoffmann, G.; Dramaix, M.; San Sebastian, I.; Murphy, J. R. et al. (2001): The first-night effect may last more than one night. In: *Journal of psychiatric research* 35 (3), S. 165–172. DOI: 10.1016/S0022-3956(01)00019-X.
- Lebourgeois, Monique K.; Wright, Kenneth P.; Lebourgeois, Hannah B.; Jenni, Oskar G. (2013): Dissonance Between Parent-Selected Bedtimes and Young Children's Circadian Physiology Influences Nighttime Settling Difficulties. In: *Mind, brain and education : the official journal of the International Mind, Brain, and Education Society* 7 (4), S. 234–242. DOI: 10.1111/mbe.12032.
- Lee, Ellen C.; Whitehead, Amy L.; Jacques, Richard M.; Julious, Steven A. (2014): The statistical interpretation of pilot trials: should significance thresholds be reconsidered? In: *BMC medical research methodology* 14, S. 41. DOI: 10.1186/1471-2288-14-41.
- Lennox, N.; Taylor, M.; Rey-Conde, T.; Bain, C.; Purdie, D. M.; Boyle, F. (2005): Beating the barriers: recruitment of people with intellectual disability to participate in research. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 49 (Pt 4), S. 296–305. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2005.00618.x.
- Lewis, John G. (2006): Steroid analysis in saliva: an overview. In: *The Clinical biochemist. Reviews* 27 (3), S. 139–146.
- Lewy, A. J.; Sack, R. L. (1989): The dim light melatonin onset as a marker for circadian phase position. In: *Chronobiology international* 6 (1), S. 93–102. DOI: 10.3109/07420528909059144.
- Likert-Skala - Wirtschaftslexikon (2017). Online verfügbar unter <http://www.wirtschaftslexikon24.com/d/likert-skala/likert-skala.htm>, zuletzt aktualisiert am 13.05.2017, zuletzt geprüft am 07.05.2022.
- Lockley, S. W.; Skene, D. J.; Arendt, J. (1999): Comparison between subjective and actigraphic measurement of sleep and sleep rhythms. In: *Journal of sleep research* 8 (3), S. 175–183. DOI: 10.1046/j.1365-2869.1999.00155.x.
- Lowe, Thomas G.; Edgar, Michael; Margulies, Joseph Y.; Miller, Nancy H.; Raso, V. James; Reinker, Kent A.; Rivard, Charles-Hilaire (2000): Etiology of Idiopathic Scoliosis: Current Trends in Research\*.

In: *JBJS* 82 (8), S. 1157. Online verfügbar unter [https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2000/08000/Etiology\\_of\\_Idiopathic\\_Scoliosis\\_\\_Current\\_Trends.14.aspx](https://journals.lww.com/jbjsjournal/Fulltext/2000/08000/Etiology_of_Idiopathic_Scoliosis__Current_Trends.14.aspx).

Lubs, H. A. (1969): A marker X chromosome. In: *American journal of human genetics* 21 (3), S. 231–244.

Luik, Annemarie I.; Zuurbier, Lisette A.; Hofman, Albert; van Someren, Eus J. W.; Tiemeier, Henning (2013): Stability and fragmentation of the activity rhythm across the sleep-wake cycle: the importance of age, lifestyle, and mental health. In: *Chronobiology international* 30 (10), S. 1223–1230. DOI: 10.3109/07420528.2013.813528.

Mandrell, Belinda N.; Avent, Yvonne; Walker, Brea; Loew, Megan; Tynes, Brooklee Lightsey; Crabtree, Valerie McLaughlin (2018): In-home salivary melatonin collection: Methodology for children and adolescents. In: *Developmental psychobiology* 60 (1), S. 118–122. DOI: 10.1002/dev.21584.

Martin, J.; Marler, M.; Shochat, T.; Ancoli-Israel, S. (2000): Circadian rhythms of agitation in institutionalized patients with Alzheimer's disease. In: *Chronobiology international* 17 (3), S. 405–418. DOI: 10.1081/CBI-100101054.

Martin, J. P.; Bell, J. (1943): A PEDIGREE OF MENTAL DEFECT SHOWING SEX-LINKAGE. In: *Journal of neurology and psychiatry* 6 (3-4), S. 154–157. DOI: 10.1136/jnnp.6.3-4.154.

Martin, Jennifer L.; Hakim, Alex D. (2011): Wrist actigraphy. In: *Chest* 139 (6), S. 1514–1527. DOI: 10.1378/chest.10-1872.

Maurin, Thomas; Zongaro, Samantha; Bardoni, Barbara (2014): Fragile X Syndrome: from molecular pathology to therapy. In: *Neuroscience and biobehavioral reviews* 46 Pt 2, S. 242–255. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2014.01.006.

McPartland, Richard J.; Kupfer, David J.; Gordon Foster, F. (1976): The movement-activated recording monitor: A third-generation motor-activity monitoring system. In: *Behavior Research Methods & Instrumentation* 8 (4), S. 357–360. DOI: 10.3758/BF03201791.

MCTQ (2021). Online verfügbar unter <https://thewep.org/documentations/mctq>, zuletzt aktualisiert am 08.11.2021, zuletzt geprüft am 08.11.2021.

Meguro, K.; Ueda, M.; Yamaguchi, T.; Sekita, Y.; Yamazaki, H.; Oikawa, Y. et al. (1990): Disturbance in daily sleep/wake patterns in patients with cognitive impairment and decreased daily activity. In: *Journal of the American Geriatrics Society* 38 (11), S. 1176–1182. DOI: 10.1111/j.1532-5415.1990.tb01495.x.

Meltzer, Lisa J.; Mindell, Jodi A. (2007): Relationship between child sleep disturbances and maternal sleep, mood, and parenting stress: a pilot study. In: *Journal of family psychology : JFP : journal of the Division of Family Psychology of the American Psychological Association (Division 43)* 21 (1), S. 67–73. DOI: 10.1037/0893-3200.21.1.67.

Miano, Silvia; Bruni, Oliviero; Elia, Maurizio; Scifo, Lidia; Smerieri, Arianna; Trovato, Alessia et al. (2008): Sleep phenotypes of intellectual disability: a polysomnographic evaluation in subjects with Down syndrome and Fragile-X syndrome. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 119 (6), S. 1242–1247. DOI: 10.1016/j.clinph.2008.03.004.

Miettinen, Tomi; Myllymaa, Katja; Hukkanen, Taina; Töyräs, Juha; Sipilä, Kirsi; Myllymaa, Sami (2018): Home Polysomnography Reveals a First-Night Effect in Patients With Low Sleep Bruxism Activity. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 14 (8), S. 1377–1386. DOI: 10.5664/jcsm.7278.

- Mila, M.; Alvarez-Mora, M. I.; Madrigal, I.; Rodriguez-Revenga, L. (2018): Fragile X syndrome: An overview and update of the FMR1 gene. In: *Clinical genetics* 93 (2), S. 197–205. DOI: 10.1111/cge.13075.
- Mishima, K.; Hishikawa, Y.; Okawa, M. (1998): Randomized, dim light controlled, crossover test of morning bright light therapy for rest-activity rhythm disorders in patients with vascular dementia and dementia of Alzheimer's type. In: *Chronobiology international* 15 (6), S. 647–654. DOI: 10.3109/07420529808993200.
- Moog, R. (1981): Morning-evening types and shift work. A questionnaire study. In: Reinberg A, Vieux N, Andlauer P (eds) *Night and shift work, biological and social aspects*. Pergamon Press, Oxford 1981, S. 481–488.
- Moore, Charity G.; Carter, Rickey E.; Nietert, Paul J.; Stewart, Paul W. (2011): Recommendations for planning pilot studies in clinical and translational research. In: *Clinical and translational science* 4 (5), S. 332–337. DOI: 10.1111/j.1752-8062.2011.00347.x.
- Morgenthaler, Timothy; Alessi, Cathy; Friedman, Leah; Owens, Judith; Kapur, Vishesh; Boehlecke, Brian et al. (2007): Practice parameters for the use of actigraphy in the assessment of sleep and sleep disorders: an update for 2007. In: *Sleep* 30 (4), S. 519–529. DOI: 10.1093/sleep/30.4.519.
- Mullaney, D. J.; Kripke, D. F.; Messin, S. (1980): Wrist-actigraphic estimation of sleep time. In: *Sleep* 3 (1), S. 83–92. DOI: 10.1093/sleep/3.1.83.
- Muller, Kristen; Brady, Nancy C.; Warren, Steven F.; Fleming, Kandace K. (2019): Mothers' perspectives on challenging behaviours in their children with fragile X syndrome. In: *Journal of Intellectual & Developmental Disability* 44 (4), S. 481–491. DOI: 10.3109/13668250.2018.1496379.
- Musumeci, S. A.; Ferri, R.; Elia, M.; Del Gracco, S.; Scuderi, C.; Stefanini, M. C. (1996): Normal respiratory pattern during sleep in young fragile X-syndrome patients. In: *Journal of sleep research* 5 (4), S. 272. DOI: 10.1111/j.1365-2869.1996.00272.x.
- Musumeci, S. A.; Hagerman, R. J.; Ferri, R.; Bosco, P.; Dalla Bernardina, B.; Tassinari, C. A. et al. (1999): Epilepsy and EEG findings in males with fragile X syndrome. In: *Epilepsia* 40 (8), S. 1092–1099. DOI: 10.1111/j.1528-1157.1999.tb00824.x.
- Nagtegaal, E.; Peeters, T.; Swart, W.; Smits, M.; Kerkhof, G.; van der Meer, G. (1998): Correlation between concentrations of melatonin in saliva and serum in patients with delayed sleep phase syndrome. In: *Therapeutic drug monitoring* 20 (2), S. 181–183. DOI: 10.1097/00007691-199804000-00008.
- Nelson, W.; Tong, Y. L.; Lee, J. K.; Halberg, F. (1979): Methods for cosinor-rhythmometry. In: *Chronobiologia* 6 (4), S. 305–323.
- Nicholson, L.; Colyer, M.; Cooper, S. A. (2013): Recruitment to intellectual disability research: a qualitative study. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 57 (7), S. 647–656. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2012.01573.x.
- Nolin, Sarah L.; Glicksman, Anne; Tortora, Nicole; Allen, Emily; Macpherson, James; Mila, Montserrat et al. (2019): Expansions and contractions of the FMR1 CGG repeat in 5,508 transmissions of normal, intermediate, and premutation alleles. In: *American journal of medical genetics. Part A* 179 (7), S. 1148–1156. DOI: 10.1002/ajmg.a.61165.
- Nolin, Sarah L.; Sah, Sachin; Glicksman, Anne; Sherman, Stephanie L.; Allen, Emily; Berry-Kravis, Elizabeth et al. (2013): Fragile X AGG analysis provides new risk predictions for 45–69 repeat alleles. In: *American journal of medical genetics. Part A* 161A (4), S. 771–778. DOI: 10.1002/ajmg.a.35833.



- Oberlé, I.; Rousseau, F.; Heitz, D.; Kretz, C.; Devys, D.; Hanauer, A. et al. (1991): Instability of a 550-Base Pair DNA Segment and Abnormal Methylation in Fragile X Syndrome. In: *Science* 252 (5009), S. 1097–1102. Online verfügbar unter <http://www.jstor.org/stable/2876286>.
- O'Hare, J. P.; O'Brien, I. A.; Arendt, J.; Astley, P.; Ratcliffe, W.; Andrews, H. et al. (1986): Does melatonin deficiency cause the enlarged genitalia of the fragile-X syndrome? In: *Clinical endocrinology* 24 (3), S. 327–333. DOI: 10.1111/j.1365-2265.1986.tb03274.x.
- Ohayon, Maurice M. (2011): Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. In: *Sleep Med Res* 2 (1), S. 1–9. DOI: 10.17241/smr.2011.2.1.1.
- Oliver-Africano, P.; Dickens, S.; Ahmed, Z.; Bouras, N.; Cooray, S.; Deb, S. et al. (2010): Overcoming the barriers experienced in conducting a medication trial in adults with aggressive challenging behaviour and intellectual disabilities. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 54 (1), S. 17–25. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2009.01195.x.
- Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM) (2022). Online verfügbar unter <https://www.omim.org/entry/300624?search=300624&highlight=300624>, zuletzt aktualisiert am 07.05.2022, zuletzt geprüft am 07.05.2022.
- Oostra, Ben A.; Willemsen, Rob (2009): FMR1: a gene with three faces. In: *Biochimica et biophysica acta* 1790 (6), S. 467–477. DOI: 10.1016/j.bbagen.2009.02.007.
- Owens, J. A.; Spirito, A.; McGuinn, M. (2000): The Children's Sleep Habits Questionnaire (CSHQ): psychometric properties of a survey instrument for school-aged children. In: *Sleep* 23 (8), S. 1043–1051.
- Pandi-Perumal, Seithikurippu R.; Smits, Marcel; Spence, Warren; Srinivasan, Venkataramanujan; Cardinali, Daniel P.; Lowe, Alan D.; Kayumov, Leonid (2007): Dim light melatonin onset (DLMO): a tool for the analysis of circadian phase in human sleep and chronobiological disorders. In: *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 31 (1), S. 1–11. DOI: 10.1016/j.pnpbp.2006.06.020.
- Paulhus, D. L. (2002): Social desirable responding: The evolution of a construct. Online verfügbar unter [https://www.researchgate.net/publication/247562939\\_Social\\_desirable\\_responding\\_The\\_evolution\\_of\\_a\\_construct](https://www.researchgate.net/publication/247562939_Social_desirable_responding_The_evolution_of_a_construct).
- Perkins, Gavin D.; McAuley, Daniel F.; Thickett, David R.; Gao, Fang (2006): The beta-agonist lung injury trial (BALTI): a randomized placebo-controlled clinical trial. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 173 (3), S. 281–287. DOI: 10.1164/rccm.200508-1302OC.
- Perry, S. E. (2001): Appropriate use of pilot studies. In: *Journal of nursing scholarship : an official publication of Sigma Theta Tau International Honor Society of Nursing* 33 (2), S. 107.
- Pieretti, Maura; Zhang, Fuping; Fu, Ying-Hui; Warren, Stephen T.; Oostra, Ben A.; Caskey, C. Thomas; Nelson, David L. (1991): Absence of expression of the FMR-1 gene in fragile X syndrome. In: *Cell* 66 (4), S. 817–822. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90125-I.
- Pilot and Feasibility Studies (2020): Pilot and Feasibility Studies. Online verfügbar unter <https://pilotfeasibilitystudies.biomedcentral.com/>, zuletzt aktualisiert am 28.10.2020, zuletzt geprüft am 28.10.2020.
- Prescott, P. A.; Soeken, K. L. (1989): The potential uses of pilot work. In: *Nursing research* 38 (1), S. 60–62. DOI: 10.1097/00006199-198901000-00015.
- Pretto, Dalyir; Yrigollen, Carolyn M.; Tang, Hiu-Tung; Williamson, John; Espinal, Glenda; Iwahashi, Chris K. et al. (2014): Clinical and molecular implications of mosaicism in FMR1 full mutations. In: *Frontiers in genetics* 5, S. 318. DOI: 10.3389/fgene.2014.00318.

- Raykov, Tenko (1997): Estimation of Composite Reliability for Congeneric Measures. In: *Applied Psychological Measurement* 21 (2), S. 173–184. DOI: 10.1177/01466216970212006.
- RECHTSCHAFFEN, A.; VERDONE, P. (1964): AMOUNT OF DREAMING: EFFECT OF INCENTIVE, ADAPTATION TO LABORATORY, AND INDIVIDUAL DIFFERENCES. In: *Perceptual and motor skills* 19, S. 947–958. DOI: 10.2466/pms.1964.19.3.947.
- Refinetti, PhD. Roberto (2016): *Circadian Physiology*, Third Edition. 3rd ed. s.l.: CRC Press. Online verfügbar unter <http://gbv.ebib.com/patron/FullRecord.aspx?p=4497364>.
- Richdale, Amanda L. (2003): A descriptive analysis of sleep behaviour in children with Fragile X. In: *Journal of Intellectual & Developmental Disability* 28 (2), S. 135–144. DOI: 10.1080/1366825031000147076.
- Richdale, Amanda L.; Baker, Emma K. (2014): Sleep in Individuals with an Intellectual or Developmental Disability: Recent Research Reports. In: *Curr Dev Disord Rep* 1 (2), S. 74–85. DOI: 10.1007/s40474-014-0010-x.
- Roche Diagnostics GmbH (Hg.) (2018): Elecsys Cortisol II cobas®. Mannheim.
- Roenneberg, Till; Wirz-Justice, Anna; Mellow, Martha (2003): Life between clocks: daily temporal patterns of human chronotypes. In: *Journal of biological rhythms* 18 (1), S. 80–90. DOI: 10.1177/0748730402239679.
- Rogers, A. E.; Caruso, C. C.; Aldrich, M. S. (1993): Reliability of sleep diaries for assessment of sleep/wake patterns. In: *Nursing research* 42 (6), S. 368–372.
- Röhrig, Bernd; Du Prel, Jean-Baptist; Blettner, Maria (2009a): Study design in medical research: part 2 of a series on the evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (11), S. 184–189. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0184.
- Röhrig, Bernd; Du Prel, Jean-Baptist; Wachtlin, Daniel; Blettner, Maria (2009b): Types of study in medical research: part 3 of a series on evaluation of scientific publications. In: *Deutsches Arzteblatt international* 106 (15), S. 262–268. DOI: 10.3238/arztebl.2009.0262.
- Roth, Thomas; Zammit, Gary; Kushida, Cleto; Doghramji, Karl; Mathias, Susan D.; Wong, Josephine M.; Buysse, Daniel J. (2002): A new questionnaire to detect sleep disorders. In: *Sleep medicine* 3 (2), S. 99–108. DOI: 10.1016/S1389-9457(01)00131-9.
- Ryan, Richella; Booth, Sara; Spathis, Anna; Mollart, Sarah; Clow, Angela (2016): Use of Salivary Diurnal Cortisol as an Outcome Measure in Randomised Controlled Trials: a Systematic Review. In: *Annals of behavioral medicine : a publication of the Society of Behavioral Medicine* 50 (2), S. 210–236. DOI: 10.1007/s12160-015-9753-9.
- Sadeh, A.; Hauri, P. J.; Kripke, D. F.; Lavie, P. (1995): The role of actigraphy in the evaluation of sleep disorders. In: *Sleep* 18 (4), S. 288–302. DOI: 10.1093/sleep/18.4.288.
- Sadeh, Avi (2011): The role and validity of actigraphy in sleep medicine: an update. In: *Sleep medicine reviews* 15 (4), S. 259–267. DOI: 10.1016/j.smrv.2010.10.001.
- Salcedo-Arellano, María Jimena; Hagerman, Randi J.; Martínez-Cerdeño, Verónica (2020): Síndrome X frágil: presentación clínica, patología y tratamiento. In: *Gaceta medica de Mexico* 156 (1), S. 60–66. DOI: 10.24875/GMM.19005275.
- Salehi, Bahare; Sharopov, Farukh; Fokou, Patrick Valere Tsouh; Kobylinska, Agnieszka; Jonge, Lilian de; Tadio, Kathryn et al. (2019): Melatonin in Medicinal and Food Plants: Occurrence, Bioavailability, and Health Potential for Humans. In: *Cells* 8 (7). DOI: 10.3390/cells8070681.

Sansone, Stephanie M.; Schneider, Andrea; Bickel, Erika; Berry-Kravis, Elizabeth; Prescott, Christina; Hessel, David (2014): Improving IQ measurement in intellectual disabilities using true deviation from population norms. In: *Journal of neurodevelopmental disorders* 6 (1), S. 16. DOI: 10.1186/1866-1955-6-16.

Sateia, Michael J. (2014): International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. In: *Chest* 146 (5), S. 1387–1394. DOI: 10.1378/chest.14-0970.

Scholle, S.; Scholle, H.-Ch; Kemper, A.; Glaser, S.; Rieger, B.; Kemper, G.; Zwacka, G. (2003): First night effect in children and adolescents undergoing polysomnography for sleep-disordered breathing. In: *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114 (11), S. 2138–2145. DOI: 10.1016/S1388-2457(03)00209-8.

Scholle, Sabine; Feldmann-Ulrich, Evemarie (2012): Polysomnographic atlas of sleep-wake states during development from infancy to adolescence ISBN 978-3-609-16466-3.

Shelton, Althea Robinson; Malow, Beth (2021): Neurodevelopmental Disorders Commonly Presenting with Sleep Disturbances. In: *Neurotherapeutics : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics*. DOI: 10.1007/s13311-020-00982-8.

SIMONDS, JOHN F.; PARRAGA, HUMBERTO (1982): Prevalence of Sleep Disorders and Sleep Behaviors in Children and Adolescents. In: *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 21 (4), S. 383–388. DOI: 10.1016/S0002-7138(09)60942-0.

Sitzmann, Adam F.; Hagelstrom, Robert T.; Tassone, Flora; Hagerman, Randi J.; Butler, Merlin G. (2018): Rare FMR1 gene mutations causing fragile X syndrome: A review. In: *American journal of medical genetics* 176 (1), S. 11–18. DOI: 10.1002/ajmg.a.38504.

Smith, Michael T.; McCrae, Christina S.; Cheung, Joseph; Martin, Jennifer L.; Harrod, Christopher G.; Heald, Jonathan L.; Carden, Kelly A. (2018a): Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 14 (7), S. 1231–1237. DOI: 10.5664/jcsm.7230.

Smith, Michael T.; McCrae, Christina S.; Cheung, Joseph; Martin, Jennifer L.; Harrod, Christopher G.; Heald, Jonathan L.; Carden, Kelly A. (2018b): Use of Actigraphy for the Evaluation of Sleep Disorders and Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 14 (7), S. 1209–1230. DOI: 10.5664/jcsm.7228.

SOMNOmedics: DOMINO Bedienungsanleitung.

Stalder, Tobias; Kirschbaum, Clemens; Kudielka, Brigitte M.; Adam, Emma K.; Pruessner, Jens C.; Wüst, Stefan et al. (2016): Assessment of the cortisol awakening response: Expert consensus guidelines. In: *Psychoneuroendocrinology* 63, S. 414–432. DOI: 10.1016/j.psyneuen.2015.10.010.

Surtees, Andrew D. R.; Oliver, Chris; Jones, Chris A.; Evans, David L.; Richards, Caroline (2018): Sleep duration and sleep quality in people with and without intellectual disability: A meta-analysis. In: *Sleep medicine reviews* 40, S. 135–150. DOI: 10.1016/j.smrv.2017.11.003.

Swaine, J.; Parish, S. L.; Luken, K.; Atkins, L. (2011): Recruitment and consent of women with intellectual disabilities in a randomised control trial of a health promotion intervention. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 55 (5), S. 474–483. DOI: 10.1111/j.1365-2788.2011.01399.x.

Tan, Adeline; Yin, Jason D. C.; Tan, Linda W. L.; van Dam, Rob M.; Cheung, Yan Yi; Lee, Chi-Hang (2017): Using the Berlin Questionnaire to Predict Obstructive Sleep Apnea in the General Population.

In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 13 (3), S. 427–432. DOI: 10.5664/jcsm.6496.

Tassone, Flora (2014): Newborn screening for fragile X syndrome. In: *JAMA neurology* 71 (3), S. 355–359. DOI: 10.1001/jamaneurol.2013.4808.

Thabane, Lehana; Ma, Jinhui; Chu, Rong; Cheng, Ji; Ismaila, Afisi; Rios, Lorena P. et al. (2010): A tutorial on pilot studies: the what, why and how. In: *BMC medical research methodology* 10, S. 1. DOI: 10.1186/1471-2288-10-1.

The Dutch-Belgian Fragile X Consortium (1994): Fmr1 knockout mice: A model to study fragile X mental retardation. In: *Cell* 78 (1). DOI: 10.1016/0092-8674(94)90569-X.

Thurnheer, R.; Xie, X.; Bloch, K. E. (2001): Accuracy of nasal cannula pressure recordings for assessment of ventilation during sleep. In: *American journal of respiratory and critical care medicine* 164 (10 Pt 1), S. 1914–1919. DOI: 10.1164/ajrccm.164.10.2102104.

Tirosh, E.; Borochowitz, Z. (1992): Sleep apnea in fragile X syndrome. In: *American journal of medical genetics* 43 (1-2), S. 124–127. DOI: 10.1002/ajmg.1320430119.

Tsiouris, John A.; Brown, W. Ted (2004): Neuropsychiatric symptoms of fragile X syndrome: pathophysiology and pharmacotherapy. In: *CNS drugs* 18 (11), S. 687–703. DOI: 10.2165/00023210-200418110-00001.

van Cauter, E. (1990): Diurnal and ultradian rhythms in human endocrine function: a minireview. In: *Hormone research* 34 (2), S. 45–53. DOI: 10.1159/000181794.

van der Heijden, Kristiaan B.; Smits, Marcel G.; van Someren, Eus J. W.; Gunning, W. Boudewijn (2005): Idiopathic chronic sleep onset insomnia in attention-deficit/hyperactivity disorder: a circadian rhythm sleep disorder. In: *Chronobiology international* 22 (3), S. 559–570. DOI: 10.1081/CBI-200062410.

van Someren, E. J.; Lijzenga, C.; Mirmiran, M.; Swaab, D. F. (1997): Long-term fitness training improves the circadian rest-activity rhythm in healthy elderly males. In: *Journal of biological rhythms* 12 (2), S. 146–156. DOI: 10.1177/074873049701200206.

van Someren, E. J.; Swaab, D. F.; Colenda, C. C.; Cohen, W.; McCall, W. V.; Rosenquist, P. B. (1999): Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. In: *Chronobiology international* 16 (4), S. 505–518. DOI: 10.3109/07420529908998724.

van Teijlingen E.R.; Hundley V. (2001): The importance of pilot studies. In: *Social Research Update* (35).

Verkerk, Annemieke J.M.H.; Pieretti, Maura; Sutcliffe, James S.; Fu, Ying-Hui; Kuhl, Derek P.A.; Pizzuti, Antonio et al. (1991): Identification of a gene (FMR-1) containing a CGG repeat coincident with a breakpoint cluster region exhibiting length variation in fragile X syndrome. In: *Cell* 65 (5), S. 905–914. DOI: 10.1016/0092-8674(91)90397-H.

Voultsios, A.; Kennaway, D. J.; Dawson, D. (1997): Salivary melatonin as a circadian phase marker: validation and comparison to plasma melatonin. In: *Journal of biological rhythms* 12 (5), S. 457–466. DOI: 10.1177/074873049701200507.

Walia, Harneet K.; Mehra, Reena (2019): Practical aspects of actigraphy and approaches in clinical and research domains. In: *Handbook of clinical neurology* 160, S. 371–379. DOI: 10.1016/B978-0-444-64032-1.00024-2.

- Wang, Jun; Ethridge, Lauren E.; Mosconi, Matthew W.; White, Stormi P.; Binder, Devin K.; Pedapati, Ernest V. et al. (2017): A resting EEG study of neocortical hyperexcitability and altered functional connectivity in fragile X syndrome. In: *Journal of neurodevelopmental disorders* 9, S. 11. DOI: 10.1186/s11689-017-9191-z.
- Weber, Jayne Dixon; Smith, Elizabeth; Berry-Kravis, Elizabeth; Cadavid, Diego; Hessel, David; Erickson, Craig (2019): Voice of People with Fragile X Syndrome and Their Families: Reports from a Survey on Treatment Priorities. In: *Brain sciences* 9 (2). DOI: 10.3390/brainsci9020018.
- Weiskop, Sophie; Richdale, Amanda; Matthews, Jan (2005): Behavioural treatment to reduce sleep problems in children with autism or fragile X syndrome. In: *Developmental medicine and child neurology* 47 (2), S. 94–104. DOI: 10.1017/s0012162205000186.
- Werner, Helene; Lebourgeois, Monique K.; Geiger, Anja; Jenni, Oskar G. (2009): Assessment of chronotype in four- to eleven-year-old children: reliability and validity of the Children's Chronotype Questionnaire (CCTQ). In: *Chronobiology international* 26 (5), S. 992–1014. DOI: 10.1080/07420520903044505.
- Whitehead, Amy L.; Sully, Benjamin G. O.; Campbell, Michael J. (2014): Pilot and feasibility studies: is there a difference from each other and from a randomised controlled trial? In: *Contemporary clinical trials* 38 (1), S. 130–133. DOI: 10.1016/j.cct.2014.04.001.
- Wiggs, L.; Stores, G. (1996): Severe sleep disturbance and daytime challenging behaviour in children with severe learning disabilities. In: *Journal of intellectual disability research : JIDR* 40 (Pt 6), S. 518–528. DOI: 10.1046/j.1365-2788.1996.799799.x.
- Wirojatanan, Juthamas; Jacquemont, Sebastien; Diaz, Rafael; Bacalman, Susan; Anders, Thomas F.; Hagerman, Randi J.; Goodlin-Jones, Beth L. (2009): The efficacy of melatonin for sleep problems in children with autism, fragile X syndrome, or autism and fragile X syndrome. In: *Journal of Clinical Sleep Medicine : JCSM : Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 5 (2), S. 145–150.
- Wisbeck, J. M.; Huffman, L. C.; Freund, L.; Gunnar, M. R.; Davis, E. P.; Reiss, A. L. (2000): Cortisol and social stressors in children with fragile X: a pilot study. In: *Journal of developmental and behavioral pediatrics : JDBP* 21 (4), S. 278–282. DOI: 10.1097/00004703-200008000-00004.
- Witting, W.; Kwa, I. H.; Eikelenboom, P.; Mirmiran, M.; Swaab, D. F. (1990): Alterations in the circadian rest-activity rhythm in aging and Alzheimer's disease. In: *Biological psychiatry* 27 (6), S. 563–572. DOI: 10.1016/0006-3223(90)90523-5.
- Won, Jinyoung; Jin, Yunho; Choi, Jeonghyun; Park, Sookyoung; Lee, Tae Ho; Lee, Sang-Rae et al. (2017): Melatonin as a Novel Interventional Candidate for Fragile X Syndrome with Autism Spectrum Disorder in Humans. In: *International journal of molecular sciences* 18 (6). DOI: 10.3390/ijms18061314.
- Woodford, Emma C.; McLay, Laurie; France, Karyn G.; Blampied, Neville M.; Gibbs, Rosina; Swan, Catherine E.; Eggleston, Matt (2021): Endogenous melatonin and sleep in individuals with Rare Genetic Neurodevelopmental Disorders (RGND): A systematic review. In: *Sleep medicine reviews* 57, S. 101433. DOI: 10.1016/j.smr.2021.101433.
- Yang, Gee-Gwo; Yang, Miao-Chun; Chung, Chao-Yu; Chen, Yi-Ting; Chang, En-Ting (2011): Respiratory-inductive-plethysmography-derived flow can be a useful clinical tool to detect patients with obstructive sleep apnea syndrome. In: *Journal of the Formosan Medical Association = Taiwan yi zhi* 110 (10), S. 642–645. DOI: 10.1016/j.jfma.2011.08.006.

Yrigollen, Carolyn M.; Martorell, Loreto; Durbin-Johnson, Blythe; Naudó, Montserrat; Genoves, Jordi; Murgia, Alessandra et al. (2014): AGG interruptions and maternal age affect FMR1 CGG repeat allele stability during transmission. In: *Journal of neurodevelopmental disorders* 6 (1), S. 24. DOI: 10.1186/1866-1955-6-24.

Yu, S.; Pritchard, M.; Kremer, E.; Lynch, M.; Nancarrow, J.; Baker, E. et al. (1991): Fragile X Genotype Characterized by an Unstable Region of DNA. In: *Science* 252 (5009), S. 1179–1181. Online verfügbar unter <http://www.jstor.org/stable/2876297>.

## **8 Anhang**

### **Verzeichnis**

Vor- und Nachteile einzelner Instrumente und Methoden mit Anpassungsvorschlägen

Beispielhafte Auswertung und Interpretation der Studienergebnisse

Gestaltungsvorschlag Schlaftagebuch zweiseitig

Vorschlag Proband\*innenstammblatt

Vorschlag Anamnesebogen zu Schlafumgebung und –hygiene

Thesen

Lebenslauf

Danksagung

Selbstständigkeitserklärung

## Vor- und Nachteile einzelner Instrumente und Methoden mit Anpassungsvorschlägen

Tabelle 20: Vor- und Nachteile einzelner Instrumente mit Anpassungsvorschlägen.

Methode	Vorteile/ Kommentar	Nachteile/Kommentar	Fazit, Empfehlung oder Alternative für Hauptstudie
<b>Rekrutierung</b>			
Rekrutierung bekannter/verwandter betroffener Personen	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Größere Erreichbarkeit</li> <li>- Höhere Motivation</li> </ul>	Ergebnisverzerrung durch Ähnlichkeiten in Peer-Group	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Multizentrischer Ansatz</li> <li>- Kontaktierung von Interessensverbänden für größere Stichprobe</li> <li>- Synchronisation der Abläufe</li> <li>- Nur bei evtl. zu kleiner „n“</li> </ul>
Kontrollarm	Nur für best. Fragestellung notwendig	Größerer Aufwand	Je nach Fragestellung
<b>Betreuung und Kontakt</b>			
Persönliche Treffen	Vertrauensaufbau	Hoher zeitlicher, organisatorischer und evtl. finanzieller Aufwand	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Persönliche Treffen</li> <li>- Vorstellung des Teams (evtl. über Broschüre/ DVD)</li> <li>- Übersichtliches/einfach zu verstehendes und ansprechendes Material (z.B. bunte Farben)</li> <li>- Respektvolle und freundliche Kommunikation</li> </ul>
<b>Incentivierung</b>			
Finanzielle Aufwandsentschädigung (50 Euro ges.)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Nur in drei Fällen verlangt</li> <li>-Einfache Umsetzung</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Bei größerer Stichprobe hoher finanzieller Aufwand</li> <li>- Anonym</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abwägung finanzieller und personeller/zeitlicher Ressourcen</li> <li>-Ggf. Setzen kleinerer finanzieller Anreize</li> <li>-Anbieten gemeinsamer (persönlicher oder schriftlicher) Auswertung</li> </ul>
Auswertung und Rückmeldung der Ergebnisse	<ul style="list-style-type: none"> <li>- In allen Fällen wurde Interesse bekundet</li> <li>-Ergebnisse ohnehin von Interesse für Forschungsteam</li> <li>- Personalisierte Wertschätzung</li> </ul>	Relativ hoher administrativer Aufwand	
<b>Setting</b>			
ambulant	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Höhere Compliance der Teilnehmenden durch geringen finanziellen und Terminstress</li> <li>- Evtl. geringere Verzerrung der Schlafqualität durch gewohnte Umgebung</li> <li>- Einordnen in Organisationslevel der Familien möglich</li> <li>-PSG: Große Bewegungsfreiheit durch kabelarmes Equipment</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine standardisierten Untersuchungsbedingungen</li> <li>- Wenig ad hoc-Kontrollmöglichkeiten</li> <li>- Hoher logistischer Aufwand</li> <li>- Viel Flexibilität und Einsatz nötig</li> <li>- Höherer Kosten und Organisationsaufwand für Unterbringung, Fahrzeug, Transport</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Wahl des Settings durch Teilnehmende und ihre Familien ermöglichen, da so den individuellen Bedürfnissen und evtl. negativen Assoziationen (mit dem Messen zu Hause oder in der Klinik) Rechnung getragen werden kann</li> </ul>
In der Klinik	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Standardisierte Untersuchungsbedingung (PSG)</li> <li>- Unterstützung (Personal)</li> <li>- Ressourcen (Material)</li> <li>- Weniger logistischer und finanzieller Aufwand für Personal</li> <li>-Geringere Invasivität</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Abhängigkeit von Klinik (evtl. plus zus. Kosten)</li> <li>- Größerer Termin- und finanzieller Stress für Proband*innen</li> </ul>	Ambulant: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Konstante Hilfsangebote</li> <li>- Enge Betreuung</li> <li>- Angenehme Gestaltung der Treffen (angenehme Tätigkeiten anbieten)</li> </ul>



Fragebögen			
Schlafumgebung	- Notwendige Voraussetzung für Erhebungen im ambulanten Setting		Entkopplung von Stammdatenblatt zur besseren Übersicht
Schlafstagebuch	- Einfaches Instrument zur Langzeiterfassung von Schlaf	- Fremdurteil= Verzerrung und unvollständiges Ausfüllen möglich	Anpassung zur besseren Lesbarkeit
SI-KJ	- Einfache Handhabung - Fremd- und Selbstbeurteilung - Auswertung durch das Forschungsteam	- Altersnormierung nur bis 11 Jahre	-Anpassen der Studienpopulation -Ggf. Kombination mit PSQI/GSAQ -Entsprechende Bewertung der Ergebnisse
D-MEQ	- Einfache Handhabung Auswertung durch Forschungsteam	- Altersnormierung ab 18 Jahren	-Anpassen der Studienpopulation -Alternativverfahren: CCTQ (Kinder), MCTQ (Fremdauswertung)
Aktigraphie			
	- Geringe Invasivität -Langzeit-erfassung des zirkadianen Rhythmus -Retrospektive Kontrolle von Untersuchungsbedingungen (Speichel) und subjektiven Angaben (Tagebuch)	- Kaum Kontrolle von An- und Ablegen der Aktigraphen - Evtl. Störfempfinden - Festhalten best. Ereignisse durch Familien nötig	- Dummy-Ausgabe zur Verringerung von Berührungängsten - Gründliche Einweisung in die Handhabung von Aktigraph und Tagebuch essentiell
PSG			
1 Untersuchungsnacht	- Geringe Belastung der Familien	- Geringere Ergebnisvalidität durch FNE	Der höheren Genauigkeit der Ergebnisse steht die erhöhte Belastung des Forschungsteams und der Familien gegenüber, weshalb eine Nacht ausreichen sollte.
2 Untersuchungs Nächte	-Adaptationsnacht für Rückgang des FNE	-Höhere Belastung - Einfluss auf Compliance	
EEG	- 10 Elektroden zur Erfassung epilepsietypischer Potenziale	- Entfernen der Elektroden etwas schmerzhaft	Vorsichtiges Ablösen
EMG	- Erfassung von Daten zu RLS, OSAS, Krampfereignissen	- Bei ritualisierten Schlafregimes (lange Schlafkleidung trotz hoher Temperaturen) evtl. nicht ausreichend haftend	Besonderen Wert auf Befestigung legen
EOG	- Schlafstadienanalyse - Erfassung von Krampfereignissen	-	-
Effort-Sensoren	- Keine Probleme berichtet - Erfassen atmungsbezogener Schlafparameter		Bei Nichtakzeptanz der Nasensonde Berechnung des X-flow mit Korrelation SpO2 möglich
Nasensonde	- Erfassen atmungsbezogener Schlafparameter	- Evtl. starkes Störgefühl	
Pulsoximeter	- Erfassen atmungsbezogener Schlafparameter	- Evtl. Irritationen durch rotes Licht	Fingerpflaster
Daten-Übertragung bei Videoaufnahme über LAN-Kabel		Kabellänge zwischen Kamera und Laptop als limitierender Faktor	Funk-Kamera für größere Anpassungsfähigkeit
Sonstiges			- Dummy-Nutzung

			- Angenehme Tätigkeiten (Mediennutzung, Malen o.ä.) beim Elektroden-Anlegen anbieten
<b>Speichel-Hormone (ambulant)</b>			
Generell	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Retrospektive Kontrolle der Untersuchungsbedingungen durch Aktiwatch</li> <li>- Hohe Selbstwirksamkeit der Proband*innen</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Keine unmittelbare Unterstützung durch Forschungsteam möglich</li> <li>- Restunsicherheit – Proben verfälscht?</li> <li>- Doppelbestimmung von Melatonin und Cortisol bei geringer Speichelmenge schwierig</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spucken-Üben</li> <li>- Nutzung von sterilen Bechern einfacher in Handhabung</li> <li>- Salivetten® evtl. Vorteil bei trockenen Schleimhäuten, Ergebnisverzerrung möglich</li> <li>- Trennung der Messungen von Melatonin und Cortisol</li> <li>- Verzicht auf Cortisol-Tagesprofil. Stattdessen CAR + Aktiwatch-Daten</li> </ul>
Becher-Nutzung	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Spucken fällt leichter</li> <li>- Weniger invasiv als Salivetten®</li> </ul>	Wenig Speichel bei trockenem Mund (v.a. nachts)	<ul style="list-style-type: none"> <li>-&gt; Durch getrennte Hormonbestimmung und Spucken-Üben bietet die Nutzung von Bechern vermutlich höhere Erfolgchancen</li> <li>- Zusätzliche Erfassung von Tanner-Stadien/ Testosteron-Leveln/Psychopathologie/Verwandschaftsbeziehungen</li> </ul>

## Beispielhafte Auswertung und Interpretation der Ergebnisse

Sehr geehrte Familie [REDACTED], Sie haben an der Machbarkeitsstudie zu Chronobiologie und Schlaf bei Fragile-X-Syndrom teilgenommen. Dafür möchten wir uns noch einmal ganz herzlich bedanken!

Im Folgenden erhalten Sie, wie gewünscht, die Auswertung der erhobenen Daten in Form von:

- Melatoninprofil
- Cortisolprofil
- Aktigrafieprofil mit Bewegungsdaten und Lichtkonsum
- Schlafqualität, -umgebung und -hygiene: SIKJ und Schlaftagebuch
- Schlafarchitektur: Polysomnographie

mit klinischer Korrelation und Empfehlungen

### Melatoninprofil

Der Verlauf der Speichel-Melatoninkurve zeigt relativ konstante Werte, die allerdings am Tage höher sind als bei gesunden Vergleichspersonen.

Um 18 Uhr lässt sich ein steiler Anstieg mit anschließendem Abfall feststellen, woraufhin der Spiegel in den Nachtstunden wieder leicht ansteigt.

Üblicherweise bleibt der Hormonspiegel über den Tag verteilt relativ flach, da die Ausschüttung durch Tageslicht gehemmt wird. In den Abendstunden, wenn das Licht schwächer wird, steigt die Sekretion, zu sehen am „Dimlight Melatonin Onset (DLMO)“, der den Beginn der Nachtphase für den Körper anzeigt und etwa 2 Stunden bis kurz vor dem Einschlafen auftritt.

Dieser Verlauf lässt sich hier nicht mit Sicherheit wiedererkennen.

### Cortisolprofil

Cortisol ist als Glukokortikoid-Hormon ein wichtiger Baustein in der Bereitstellung von Energiereserven in Stresssituationen und bei sonstigem erhöhten Energiebedarf. Daher ist es als Indikator für das Aktivitätslevel des Körpers gut geeignet.

Die Beobachtung der Cortisolkonzentration in [REDACTED] Speichel zeigt große Auffälligkeiten. Bei einem relativ hohen morgendlichen Spiegel sinkt die Konzentration im Verlaufe des Tages, um ab 22 Uhr wieder anzusteigen. Bei Menschen mit ausgeglichenem zirkadianen Rhythmus ist ein genau entgegengesetzter Verlauf zu beobachten.

### Aktigrafie

#### Bewegungskurve:

Die Messergebnisse der Actiwatch-Untersuchungen zeigen ein generell erhöhtes Aktivitätsniveau. [REDACTED] liegt auch nachts nie komplett still, was sich ebenfalls durch die durchgeführte polysomnographische Untersuchung bestätigen lässt. Gegen 6:30-07:00 Uhr lässt sich ein stetiger Anstieg der Bewegungskurve feststellen, was vermutlich durch die Beendigung der Nachtruhe zu erklären ist. Erst ab 18 Uhr sinkt die Aktivität, wobei man jedoch selbst gegen 0:00 Uhr keine vollständige Ruhe erkennen kann.

#### Lichtkonsum:

Der Verlauf der Lichtkurve ist als normal zu werten und weist einen sanften Anstieg in den frühen Morgenstunden, ein Maximum um 15 Uhr und einen darauffolgenden Abstieg mit lokalem Maximum um 18 Uhr auf.

### **Schlaffragebögen und -tagebuch:**

#### SI-KJ:

Die Befragung zeigt keine Auffälligkeiten bezüglich Schlafproblemen (Ein- und Durchschlafprobleme, vegetative Symptome, nächtliche Ereignisse oder Tagesbefindlichkeit). Auch [REDACTED] Schlafhygiene (Störung durch Licht oder Lärm, konstante Zubettgezeit oder Mittagsschläfchen) ist in der Gesamtbetrachtung in Ordnung. Ins Auge fällt allerdings das Aufwachverhalten: [REDACTED] sei hin und wieder morgens länger müde und werde nur schwer wach. Auch die Aufwachzeit variere von Zeit zu Zeit.

#### Schlafstagebuch:

In der subjektiven Angabe der Schlafqualität durch das Schlafstagebuch sind alle Nächte als mindestens mittelmäßig erholsam angegeben.

### **Polysomnographie:**

Die polysomnographische Untersuchung von [REDACTED] zeigte ein auffälliges Schlafverhalten. Mit einer Gesamtschlafdauer von nur 6,2 Stunden pro Nacht liegt er deutlich unter der Schlafdauer seiner Altersgenossen. Zwar fällt er relativ schnell in den Schlaf (Einschlaflatenz von 20,8 Minuten) und die Schlafeffizienz (der Anteil an der gesamten, im Bett verbrachten Zeit, der schlafend verbracht wurde) ist dadurch mit 87,80 % ausreichend hoch, jedoch wurde er während der einzelnen Schlafperioden ungewöhnlich oft wach (WASO%SPT), zeigte einen nur leichten Schlaf (N1% Schlafzeit: 15,50%) und wenig REM-Schlaf-Anteil (11,80%). Seine gemittelte Herzfrequenz lag mit 55 Schlägen pro Minute im unteren Normbereich, jedoch zeigte er auffällig viele nächtliche Beinbewegungen (PLM Index 16,50), deutlich mehr als der Altersdurchschnitt. Auch die nächtliche Erweckbarkeit seines Gehirns (Arousals) war erhöht, gemessen durch die Zunahme einzelner Hirnströme und eine erhöhte muskuläre Anspannung.

### **Klinische Korrelation**

#### Cortisol:

Morgendlicher Anstieg und nachmittäglicher Abfall, wie bei gesunden Probanden erwartet. Es findet sich keine Verschiebung im Tagesverlauf wie etwa bei ADHS-Patienten.

#### Melatonin:

Niedrige Werte im Tagesverlauf. Der abendliche Anstieg, der für die schlafanstoßende Wirkung verantwortlich ist (DLMO), ist klar abgrenzbar gg. 18:00 Uhr und damit physiologisch zur idealen Zu-Bett-Geh-Zeit. Sollte ein späterer Zeitpunkt gewünscht werden, entsteht der Bedarf der chronobiotischen Verschiebung, z.B. mit Lichtkonsum am Nachmittag und ggf. Gabe eines kurzwirksamen Melatonins unmittelbar vor der angestrebten Zu-Bett-Geh-Zeit.

#### Schlaf:

Ein hoher Anteil an Arousals (Maß der Erregbarkeit), viele Bewegungen und ein hoher WASO-Anteil (Aufwachreaktionen nach primärem Einschlafen) sind durch die Untersuchungsmethode der PSG als ungewohnte Schlafsituation zu erklären.

Im konkreten Profil zeigt sich zu kurzer Schlaf und zu wenig REM-Anteil. Die Erklärungshypothese: Durch das „zu späte“ Ins-Bett-Gehen (deutlich nach dem physiologischen Melatoninanstieg um 18:00 Uhr) entsteht eine Verschiebung des Schlafprofils mit zu spätem Einstieg in den Traumschlaf (REM) und die Notwendigkeit, aus REM heraus aufzustehen (in der Woche). Damit erklärt sich nicht-erholsamer Schlaf.

### **Empfehlungen**

Zunächst sollte versucht werden über ein früheres Zu-Bett-Gehen eine Verlängerung des Nachtschlafes zu erreichen. Sollte dies nicht praktikabel oder effektiv sein, kann der Versuch einer chronobiotischen Verschiebung mit Lichtkonsum am Nachmittag und ggf. Gabe kurzwirksamen Melatonins unmittelbar vor angestrebter Zu-Bett-Geh-Zeit unternommen werden.

Abbildung 22: Schlafstagebuch Abendprotokoll. Quelle: KJPP Rostock.

Abbildung 23: Schlafstagebuch Morgenprotokoll. Quelle: KJPP Rostock.

## Proband\*innenstammblatt

Studie:

Teilnehmer-ID: \_\_\_\_\_

Kontakt Daten:

### Untersuchungen mit Datum:

**Aktigraphie** von/bis:

Davon Wochenendtage:

Davon Ferientage:

Durchgeführt/abgebrochen (inkl. Grund, wenn bekannt)/sonstiges:

**Speichelprobenabnahme** am:

Wochenende/Schul-arbeitstag/Ferientag:

Durchgeführt/abgebrochen (inkl. Grund, wenn bekannt) )/sonstiges:

**PSG** am:

Wochenende/Schul-arbeitstag/Ferientag:

Ambulant/stationär:

Durchgeführt/abgebrochen (inkl. Grund, wenn bekannt) )/sonstiges:

**Fragebögen/Schlafstagebuch** ( \_\_\_\_\_ )

Ausgeteilt:

Zurück erhalten:

Probleme:

### Eigenanamnese

Geb. am: \_\_\_\_\_, Alter: \_\_\_\_\_ Größe: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ .P), Gewicht: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ .P), BMI: \_\_\_\_\_ ( \_\_\_\_ .P)

Diagnosen:

Medikamenteneinnahme (ja/nein, welche):

Schule/Berufliche Tätigkeit:

Wohnform:

**Familienanamnese**

Person	Kindsvater	Kindsmutter	Geschwister
Anzahl			
Geburtsjahr			
Schulabschluss			
Ausbildung			
Berufliche Tätigkeit mit Stundenzahl			
Familienstand			
Psych. Vorerkrankungen			
Körperl. Vorerkrankungen			
FMR1-Mutation Ja/Nein			
Allelform			



## Bogen zur Schlafumgebung und –hygiene

Studie:

ID: \_\_\_\_\_

### Erfassung von Angaben zu Schlafumgebung und –hygiene

Beschreibung der Schlafumgebung mit u.a. folgenden Punkten:

Eigenes Zimmer/Bett?                      Fernseher/Konsole/elektr. Medien im Zimmer?                      Elektr.  
Medien-Konsum vor dem Schlafen und in der Nacht?                      Licht an/ausgeschaltet?  
Regelmäßige Schlafzeiten?

Koffein-/Nikotineinnahme

(Einschlaf-) rituale und feste Tagesabläufe

## Thesenliste

1. Eine multimodale Erhebung subjektiver und objektiver schlafbezogener Parameter ist bei FXS sowohl ambulant als auch im klinischen Setting möglich.
2. Unter Einhaltung spezifischer methodischer und organisatorischer Aspekte (s.u.) lassen sich für alle Untersuchungen einzeln sowie in Kombination Abschlussquoten von über 80 % erzielen, was auch für vergleichsweise invasive Verfahren wie die Polysomnographie zutrifft.
3. Eine Kombination aus finanziellen Anreizen und dem Angebot einer detaillierten individualisierten Ergebnisauswertung sind ausreichende incentive Strategien, was sich in einer hohen Teilnahmebereitschaft und einer niedrigen Studienabbruch-Rate zeigt.
4. Durch persönliche Vorstellung des Forschungsteams, multimediale Präsentation der Untersuchungsmaterialien sowie die Mitgabe funktionsloser Dummys von Untersuchungsgeräten (z.B. Aktigraphen) werden Ängste reduziert und Untersuchungsabbrüche verringert.
5. Durch konstante und einfühlsame Betreuung von Proband\*innen und Familien durch einen festen Forschungsmitarbeiter sowie maximale Flexibilität im Kontakt können Untersuchungsabbrüche minimiert werden.
6. Ein ausreichend großes Zeitfenster und das Angebot angenehmer Tätigkeiten wie Mediennutzung während des Anlegens der Elektroden sowie maximale Bewegungsfreiheit aufgrund kabelloser Signal-Übertragung erhöhen bei der Polysomnographie die Compliance und reduzieren mögliche drop-outs.
7. Die Verwendung einer Nasensonde zur Messung atembezogener Schlafparameter wird aufgrund der Irritation nicht von allen Proband\*innen akzeptiert, was durch alternative Berechnungen ausgeglichen werden kann.
8. Durch vorheriges Spucken-Üben und die Nutzung von sterilen Auffangbechern kann die Erstellung individueller Melatonin-Tagesprofile aus Speichelproben erfolgreich durchgeführt werden.
9. Zur Erfassung zirkadianer Rhythmusparameter sowie zur retrospektiven Kontrolle der Einhaltung von Untersuchungsbedingungen bei der Speichelabgabe kann die Aktigraphie mittels Handgelenks-Aktigraphen genutzt werden.
10. Die Fragebogenverfahren SI-KJ und D-MEQ stellen in Kombination mit der Nutzung eines Schlaftagebuches und einer Schlafanamnese eine übersichtliche und gut verständliche Möglichkeit zur subjektiven Erhebung von Schlafparametern und der Erfassung der Schlafumgebung bei FXS dar.

## Danksagung

Ich möchte mich an dieser Stelle bei all den Menschen bedanken, die auf verschiedenste Art und Weise zum Gelingen dieser Arbeit beigetragen und mich über die Zeit unterstützt haben.

Zuerst bedanke ich mich bei meinem themenvergebenden Betreuer PD Dr. Olaf Reis, der diese Arbeit ermöglicht hat. Er war immer erreichbar, um Probleme zu besprechen und mich zu unterstützen. Weiterhin danke ich Dr. med. Wiebke Herrmann und Prof. Dr. Alexander Prehn-Kristensen für die Erstellung der Prüfungsgutachten.

Mein besonderer Dank gilt Dr. med. Alexander Dück, der mir als Betreuer über nunmehr sechs Jahre stets motivierend, beruhigend und zuversichtlich zur Seite stand und auch über schwierige Zeiten hinweghelfen konnte. Die konstruktive Kritik war oft Ansporn für mich.

Für seine Arbeit bei der Datenauswertung sowie fordernde und lehrreiche Gespräche zu Methodik und Theorie bedanke ich mich bei Dr. rer. hum., Dipl.-Ing. Christoph Berger.

Ich danke Andrea Hammer und Greta Kirstein für Einarbeitung und Schulung sowie die Material-Pflege unter großem persönlichem Einsatz.

Für viele unterstützende Momente und die Möglichkeit, im Rahmen der Studienvorbereitung das Anlegen der SOMNOmedics-Ausstattung zu üben, bedanke ich mich herzlich bei Kristin Barth und Mario Fuchs.

Bei Anja Schröter bedanke ich mich für die Erledigung aller organisatorischen Arbeiten, die im Rahmen der Promotion anfielen.

Mein Dank gilt außerdem Dr. rer. nat. Manuela Bastian und Frau Birgit Wittman für die gute Zusammenarbeit.

Ganz besonders bedanke ich mich bei allen Studienteilnehmer\*innen und ihren Familien, ohne die diese Arbeit nicht möglich gewesen wäre.

Außerdem möchte ich Anna Völz und Ruben van Treeck für das Korrekturlesen meiner Arbeit, die fachliche Unterstützung, viel Geduld und immense Hilfsbereitschaft danken.

Abschließend gilt mein Dank meinen Eltern. Für alles, was sie getan haben, um mir bei meinem bisherigen Weg zu helfen und mich auch bei diesem Projekt zu unterstützen.

## **Selbstständigkeitserklärung**

Hiermit erkläre ich, dass ich die vorliegende Arbeit selbstständig und ohne fremde Hilfe verfasst und keine anderen Hilfsmittel als die angegebenen verwendet habe.

Insbesondere versichere ich, dass ich alle wörtlichen und sinngemäßen Übernahmen aus anderen Werken als solche kenntlich gemacht habe.