

財團法人罕見疾病基金會九十八年度委託研究計畫

期末報告

計畫名稱：在肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)病患以夜間非侵襲性呼吸器早期介入對存活率、氣體交換及生活品質之療效：一隨機對照試驗再延展

研究起訖：(100 年 10 月 1 日) 至 (101 年 9 月 30 日)

申請機構：台大醫院

主 持 人：楊智超

職 稱：神經內科助理教授

聯絡電話：(公)23562755

聯 絡 人：李佩玲

傳 真：23582867

e-mail：leepeilin@ntu.edu.tw

填表日期：2012 Oct 16

註：期末報告限使用中文撰寫

目 錄

頁 碼

封面

目錄

一、中文摘要 (3)

二、英文摘要 (5)

三、本文 (7)

四、附錄：研究調查問卷、法規及其他重要資料均應列為研究報告附錄 ()

共 (12) 頁

一、**中文摘要：**請於一千五百字內就本計畫內容作一概述，並依本計畫性質自訂 3~5 個關鍵詞。摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項。

關鍵詞：肌萎縮性脊髓側索硬化症、非侵襲性陽壓呼吸器、夜間換氣低下

背景及研究目的

呼吸肌功能為ALS病程一重要臨床指標，有些文獻指出當用力肺活量（FVC）< 50%預測值時就易出現換氣低下，學者也發現在呼吸衰竭發生之前，幾乎都會出現換氣低下的情形，然而，ALS病患併發換氣低下的比率未知，預測其發生的因子也不確定。文獻中探討呼吸肌功能相對保持的病人，其夜間呼吸情況的研究更少。非侵襲性陽壓呼吸器（NIV）為ALS病患出現呼吸衰竭時的標準治療方式，依照目前標準的治療指引，使用NIV的時機為(1) FVC<50%預測值，或(2)呼吸困難合併換氣低下。然而，許多學者提出早期使用NIV，使呼吸肌肉得到部分支持，或許可以延緩呼吸衰竭的發生，因此最適當使用NIV的時機及療效至今仍沒有結論。本研究針對呼吸肌功能相對保持（FVC 40%-80%預測值, Pimax <60 cmH₂O）且臨床上無呼吸衰竭（daytime PaCO₂<50mmHg）的病人，在兩家醫學中心，台大醫院及台北榮民總醫院，從事一個隨機、控制性(randomized controlled) 的試驗，預計達成以下目標：

- 1.主要目標: (1)探討在ALS病患中，換氣低下的發生率 (2)探討在ALS病患中，預測換氣低下發生的因子(3)在合併有換氣低下的ALS 病患予以夜間NIV 早期治療，血中CO₂ 或PtcCO₂ 濃度的變化。
- 2.次要目標: 非計畫性的住院或就醫，對NIV 對ALS 預後以及生活品質的變化。

研究方法

本研究針對呼吸肌功能相對保持（FVC 40-80%, Pimax <60 cmH₂O）且臨床上無呼吸衰竭（daytime PaCO₂<50mmHg）的病人，符合試驗納入條件者，接受整夜睡眠檢查（PSG）合併穿皮二氧化碳（PtcCO₂）偵測，若診斷為夜間換氣低下者，將接受1:1隨機分配為呼吸器組（NIV group）及傳統治療組（control group），之後持續追蹤三年。追蹤過程中，傳統治療組若符合使用目前治療準則中需使用NIV的條件，則開始使用NIV，並crossover至NIV組持續追蹤其預後。換言之，傳統治療組依照目前標準的治療準則，在肺功能惡化且合併日間高二氧化碳發生（FVC<50%預測值合併動脈血PaCO₂>50 mmHg）時才開始使用NIV。惟兩組在最後統計時，依照Intention to treat（ITT）原則分析。

主要發現

自 98 年 11 月 1 日至 101 年 10 月 12 日，兩家醫學中心共篩檢 92 位 ALS 病患。其中符合收案標準者共 61 人（59.8%），其中 24 位拒絕參與研究，37 位(台大 27 位與台北榮總 10 位)接受夜間睡眠多項生理檢查後(polysomnography)。此 37 位平均年齡為 60.0±11.5 歲，平均身體質量指數(BMI)為 20.9±3.3 (kg/m²)，平均 FVC 為 1.7±0.6 (L/min) (57.2±15.0%predict)，平均 Pimax 為 30.3±13.5 cmH₂O。有夜間換氣低下者有 14 人，發生率為 37.8%。比較臨床上有夜間換氣低下（n=14）與無換氣低下病人(n=23)的特徵，有夜間換氣低下明顯有較高的年

齡，FVC 及 FEV1 較差，日間動脈血中的 PaCO_2 及 HCO_3^- 較高，睡眠檢查顯示較嚴重缺氧，不管在 REM 或 NREM 的 PtcCO_2 皆較高。其他臨床症狀如嗜睡、睡醒頭痛、夜尿頻率皆無差異。最後有 3 人進入隨機分配（randomization），2 人為呼吸器組（NIV group），1 人為傳統治療組（control group）。呼吸器組的 1 位因無法耐受呼吸器而中止試驗，另 1 位於使用呼吸器後因肺炎呼吸衰竭，接受氣管插管而退出試驗。

結論與建議

計畫結果可達成於本研究的前二個目標：一、在肺功能相對保持且臨床上無呼吸衰竭 ALS 病人夜間換氣低下（nocturnal hypoventilation）的盛行率（prevalence）高達 37.8%。二、呼吸肌功能相對保持的 ALS 病人卻合併有夜間換氣低下（nocturnal hypoventilation）病患的特徵，包含年齡較大、較差的肺功能。

二、英文摘要：請於一千五百字內就本計畫內容作一概述，並依本計畫性質自訂 3~5 個關鍵詞。摘要之內容應包括研究目的、研究方法、主要發現、結論及建議事項。

Keywords : Amyotrophic lateral sclerosis, non-invasive ventilation, nocturnal hypoventilation

Study Aims

Amyotrophic lateral sclerosis is the commonest motor neuron disease with incidence of 0.8 per 100,000 person-years in Chinese. Respiratory muscle function has been proposed to be a strong predictor of quality of life (QoL) and survival in ALS. Some studies suggest that most patients with ALS developed hypoventilation when their vital capacity (FVC) is less than 50% of predicted value. However, the incidence of hypoventilation and factors associated with hypoventilation in ALS patients is not clear. Also, there is still no consensus as to which physiologic marker should be used as a trigger for the initiation of non-invasive ventilation (NIV) in ALS patients. The conflicts of studies come from variable subgroup of ALS, pulmonary function at enrollment, techniques used to diagnose ALS, time to apply NIV, and target endpoint. Therefore, this project aimed to study ALS patients in two medical centers, National Taiwan University and Taipei Velerans General Hospital, who had relatively preserved respiratory muscle function and no respiratory failure at clinical to achieve three goals: (1) To determine the incidence of hypoventilation in ALS patients (2) To identify the clinical characteristics and risk factors associated with hypoventilation in ALS patients (3) To determine the effect of early intervention with NIV on the prognosis of ALS patients

Method

Study design: A cross-sectional followed by a single blind, randomized, placebo-controlled, parallel-group interventional study

Participants: ALS patients whose FVC 40%-80% of predict, Pimax <60cmH₂O, and daytime PaCO₂<50mmHg

Protocol: Eligible patients with whole-night polysomnography (PSG) and transcutaneous CO₂ (PtcCO₂). Thirty enrolled patients were randomized to standard treatment or NIV. The primary endpoint of prognosis was the changes of PtcCO₂ and PaCO₂. The secondary endpoint was survival, unexpected admission or clinic visiting, daytime function and QoL (SF36).

Statistic: The baseline demographics of patients with or without hypoventilation were compared to determine the factors associated with hypoventilation in ALS patients. The impact of NIV in ALS patients was determined by comparing the primary and secondary goals between standard treatment and NIV group. A two-sided *p* value of < 0.05 was considered statistically significant.

Result

From Nov, 2009 to Ocr, 2012, a total of 92 ALS patients were screened in two medical centers. Sixty-one patients were eligible for the study. Among them, 37 received the polysomnography. The demographic included mean age 60.0±11.5 (y/o), mean BMI of 20.9±3.3

(kg/m²), mean FVC of 1.7±0.6 (L/min) (57.2±15.0%predict) , and mean Pimax of 30.3±13.5 cmH₂O. After PSG study and PtcCO₂ monitoring, 14 of 37 (37.8%) had nocturnal hypoventilation. Compared to patients without hypoventilation, patients with nocturnal hypoventilation were older (66.5± 10.4 vs. 56.0± 10.3, p=0.005) , and had lower FVC (1.4±0.6 vs 1.9±0.6, p=0.022) and FEV1(1.2±0.5 vs 1.6±0.6, p=0.023), more marked desaturation and higher level of transcutaneous CO₂. Two patients entered randomization, with one in NIV group and the other in control group. The one in NIV group dropped out because of poor tolerance of NIV.

Conclusion

The data of our study had reached the Aim one and two. First, the prevalence rate of nocturnal hypoventilation was 50% in patients with relatively preserved respiratory muscle function. Second, the clinical characteristics associated with nocturnal hypoventilation included older age and poorer lung reserve. However, the Aim 3, the effect of early intervention with NIV on the prognosis of ALS patients, needs more patients and longer follow-up period to determine. The future plan are to (1) Recruit more patients through collaboration with other medical center and promotion of awareness in community (2) Follow-up patients who have normal pulmonary function to determine how long it takes to develop nocturnal hypoventilation (3) Follow-up patients who are randomized to conservative treatment or NIV for three years

三、本文：

背景及研究目的

肌萎縮性脊髓側索硬化症(ALS)為運動神經元的病變，是一個快速進行性的罕見疾病，在中國人的發生率為10 萬分之0.8。其為四肢及中樞肌肉漸行性病變，如果影響到呼吸肌則會造成換氣低下，進而導致呼吸衰竭，通常自診斷至死亡平均時間為三年。呼吸肌功能為ALS 病程一重要臨床指標，有些文獻指出當用力肺活量(FVC)< 50%時就易出現換氣低下。呼吸肌功能同時也被認為與ALS 病患的生活品質以及存活率相關。至今ALS 病患併發換氣低下的比率未知，預測其發生的因子也不確定，而探討呼吸肌功能相對保持的病(FVC>50%)，其夜間呼吸情況的研究更少。非侵襲性陽壓呼吸器(NIV)為ALS 病患併發換氣低下時的治療方法之一，然而，NIV 介入的時機及療效至今仍沒有結論。

為此，臺大醫院自98年11月1日至99年9月30日，在神經科門診共篩選48位ALS病患，其中符合收案標準者共11人(22.9%)，平均年齡為62.2±10.1 (y/o)，平均身體質量指數(BMI)為19.9±3.2 kg/m²，平均FVC為1.8±0.7 L (61.8±9.3 %predict)，平均Pimax為30.7±10.9 cmH₂O。其中10位在接受接受夜間睡眠多項生理檢查後(polysomnography)，有夜間換氣低下者有5人，發生率為50%。比較臨床上有夜間換氣低下(n=5)與無換氣低下病人(n=5)的特徵，前者明顯有較高的年齡(69.2 vs. 56.8 y/o, p=0.047)，較嗜睡(Epworth sleepiness score, 13.0 vs. 5.6, p=0.035)，Pimax較差(21.4 vs 36.0 cmH₂O, p=0.025)。最後有2人進入隨機分配(randomization)，1人為呼吸器組(NIV group)，1人為傳統治療組(control group)。呼吸器組的病人因無法耐受呼吸器而中止試驗。

由臺大醫院計畫初步結果可知在肺功能相對保持且臨床上無呼吸衰竭ALS病人夜間換氣低下(nocturnal hypoventilation)的盛行率(prevalence)高達50%(5/10)。另外，呼吸肌功能相對保持的ALS病人卻合併有夜間換氣低下(nocturnal hypoventilation)病患的特徵，包含年齡較大、較嚴重的日間嗜睡程度及較差的Pimax。然而關於早期使用noninvasive ventilation(NIV)的治療效果，仍需招募更多病患以比較呼吸器組及傳統治療組長時間追蹤方能回答。

因此本研究針對呼吸肌功能相對保持(FVC 40%-80%預測值, Pimax <60 cmH₂O)且臨床上無呼吸衰竭(daytime PaCO₂<50mmHg)的病人，在兩家醫學中心，台大醫院及台北榮民總醫院，從事一個隨機、控制性(randomized controlled)的試驗，預計達成以下目標：

- 1.主要目標:(1)探討在ALS病患中，換氣低下的發生率 (2)探討在ALS病患中，預測換氣低下發生的因子(3)在合併有換氣低下的ALS 病患予以夜間NIV 早期治療，血中CO₂ 或PtcCO₂ 濃度的變化。
- 2.次要目標: 非計畫性的住院或就醫，對NIV 對ALS 預後以及生活品質的變化。

研究方法

A. 受試者:

本研究針對呼吸肌功能相對保持(FVC 40%-80%, Pimax <60 cmH₂O)且臨床上無呼吸衰竭(daytime PaCO₂<50mmHg)的病人，設計一個隨機、控制性(randomized controlled)的試驗。本試驗預計進行三年。

本試驗之主要納入條件為：

1. 臨床確診為肌萎縮性脊髓側索硬化症（ALS）
2. 用力肺活量 (FVC)在 40%至 80%預測值，且口腔最大吸氣壓(Pimax)<60 cmH₂O，且日間血中二氧化碳分壓（PaCO₂）<50 mmHg

本試驗主要的排除條件為：

1. 拒絕參與
2. 嚴重的慢性肺病
3. 嚴重的心血管疾病
4. 活動性感染
5. 在睡眠檢查前三天內需要鎮靜或麻醉類藥物等影響呼吸型態的藥物
6. 活動性的惡性腫瘤
7. 其他的神經肌肉疾病
8. 精神方面的疾病者

符合試驗納入條件者，將接受整夜睡眠檢查（PSG）合併穿皮二氧化碳（PtcCO₂）偵測（以了解是否有夜間換氣低下，其診斷標準為睡眠期最高的二氧化碳濃度超過清醒期10mmHg以上）。

B. 介入性治療：

若診斷為夜間換氣低下者，將接受1:1隨機分配為呼吸器組（NIV group）及傳統治療組（control group），之後持續追蹤三年。追蹤過程中，傳統治療組若符合使用目前治療準則中需使用NIV的條件（即上文所提及之FVC<50%預測值或動脈血氧分析顯示PaCO₂ >50 mmHg），則開始使用NIV，並crossover至NIV組持續追蹤其預後。換言之，傳統治療組依照目前標準的治療準則，在肺功能惡化或呼吸衰竭發生時才開始使用NIV。惟兩組在最後統計時，依照Intention to treat（ITT）原則分析。

C. 追蹤

追蹤期間，將每3個月追蹤下列項目：

- (1) ALS 功能評估量表（ALS Functional Rating Scale）（附件一）
- (2)問卷（嗜睡量表 ESS、SF3 生活品質問卷、醫院憂鬱量表 HADS、匹茲堡量表、睡眠日誌、嗜睡直觀視量表）
- (3)藥物記錄
- (4) NIV使用順適性（呼吸器組）

在試驗進行中，若出現以下的情況，則試驗中止：

- (1)重大副作用事件（Severe adverse effect）

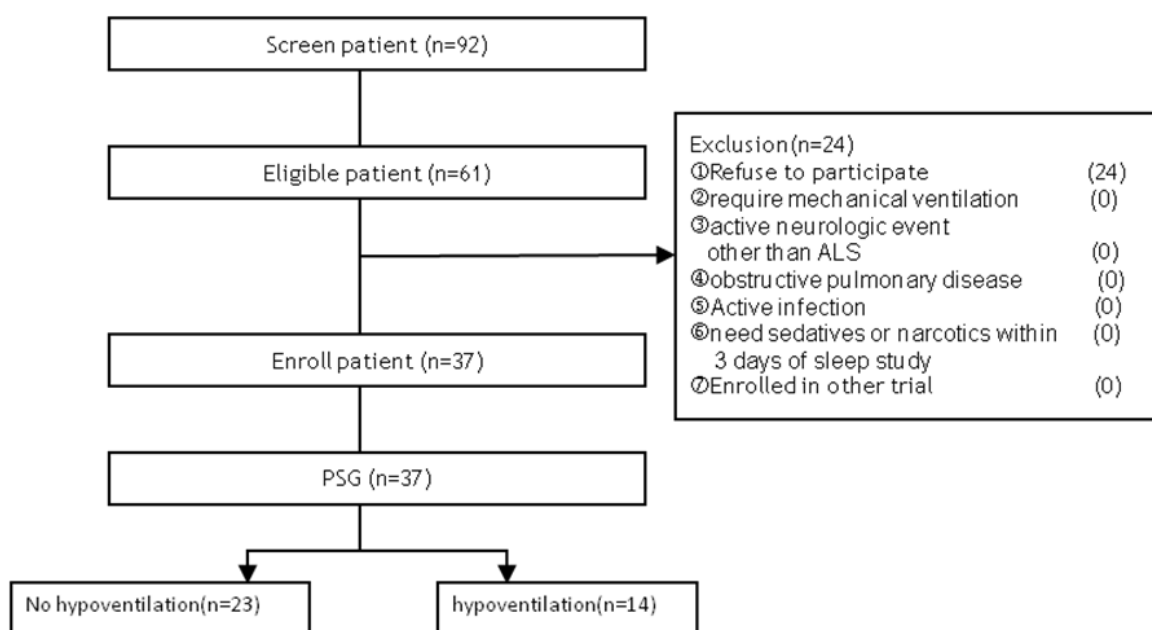
(2)病人個人因素（無關副作用）

(3)發生其他嚴重需住院之疾病而必須中斷治療

主要發現

Flowchart 列於圖一。自 98 年 11 月 1 日至 101 年 10 月 12 日，共篩檢 92 位 ALS 病患。其中符合收案標準者共 61 人（59.8%），其中 24 位拒絕參與研究，37 位(台大 27 位與台北榮總 10 位)接受夜間睡眠多項生理檢查後(polysomnography)。此 37 位平均年齡為 60.0 ± 11.5 歲，平均身體質量指數(BMI)為 20.9 ± 3.3 (kg/m^2)，平均 FVC 為 1.7 ± 0.6 (L/min) ($57.2 \pm 15.0\%$ predict)，平均 Pimax 為 30.3 ± 13.5 cmH_2O 。有夜間換氣低下者有 14 人，發生率為 37.8%。比較臨床上有夜間換氣低下 ($n=14$) 與無換氣低下病人($n=23$)的特徵(表一)，有夜間換氣低下明顯有較高的年齡，FVC 及 FEV1 較差，日間動脈血中的 PaCO_2 及 HCO_3^- 較高，睡眠檢查顯示較嚴重缺氧，不管在 REM 或 NREM 的 PtcCO_2 皆較高。其他臨床症狀如嗜睡、睡醒頭痛、夜尿頻率皆無差異。最後有 3 人進入隨機分配 (randomization)，2 人為呼吸器組 (NIV group)，1 人為傳統治療組 (control group)。呼吸器組的 1 位因無法耐受呼吸器而中止試驗，另 1 位於使用呼吸器後因肺炎呼吸衰竭，接受氣管插管而退出試驗。

圖 1. 收案流程



表一 37 位接受 PSG 檢查的 ASL 患者中，有夜間換氣低下與無換氣低下者臨床特徵差別

	All eligible patients (n=37)	No nocturnal hypoventilation (n=23)	Nocturnal hypoventilation (n=14)	P value*
Age, year	60.0±11.5	56.0± 10.3	66.5± 10.4	0.005

Male, n (%)	16 (43.2)	10 (43.5)	6 (42.9)	0.970
BMI, kg/m ²	20.9±3.3	21.2 ±3.2	20.5± 3.6	0.539
ESS	6.8±5.0	5.8±4.3	8.4±5.7	0.128
Morning headache, n (%)	4 (10.8)	4 (17.4)	0	0.098
Nocturia, n (%)	21 (56.8)	12 (52.2)	9 (64.3)	0.471
Pulmonary function				
FVC, L	1.7±0.6	1.9±0.6	1.4±0.6	0.022
FVC% of predict	57.2±15.0	59.6±13.9	53.3±16.6	0.221
FEV1, L	1.5±0.6	1.6±0.6	1.2±0.5	0.023
FEV1% of predict	63.8±19.8	65.7±18.5	60.7±22.2	0.467
Pimax, mmHg	30.3±13.5	34.8±16.7	25.6±9.0	0.080
ABG				
PH	7.4±0.0	7.43±0.0	7.40±0.0	0.035
PaCO ₂ , mmHg	43.5±8.5	40.2±3.7	48.7±11.2	0.005
PaO ₂ , mmHg	90.6±28.3	92.4±23.6	87.7±35.4	0.661
HCO ₃ ⁻	27.2±3.9	25.8±2.1	29.3±5.2	0.013
Polysomnography				
Sleep efficiency, %	64.6±18.4	66.0±17.0	62.2±20.9	0.549
AHI	8.7±9.3	7.6±9.8	11.1±9.6	0.305
Desaturation index	7.2±8.7	5.4±7.6	10.3±9.7	0.092
Lowest SpO ₂ , %	84.7±8.2	87.6±7.4	79.9±7.5	0.005
TspO ₂ <90%, %	10.5±23.2	1.8±3.1	24.8±33.5	0.002
Arousal index	13.3±16.8	17.1±20.0	7.1±6.4	0.081
Highest PtcCO ₂				
Wake	41.8±6.7	39.4±5.6	45.4±6.9	0.008
NREM	49.4±11.3	43.0±6.8	58.9±10.0	<0.001
REM	49.5±10.5	44.0±6.8	58.0±9.7	<0.001
Mean PtcCO ₂				
NREM	46.1±9.5	40.2±5.7	52.6±9.3	<0.001
REM	46.3±9.8	41.4±5.7	54.3±10.0	<0.001

Abbreviation: BMI: body mass index; ESS: Epworth sleepiness score; FSS: fatigue severity scale; TST: total sleep time, AHI: apnea-hypopnea index, TSpO₂<90%: % total sleep time with SpO₂<90%; PtcCO₂: transcutaneous CO₂.

* Independent *t* test, [#] Fischer exact test

結論與計畫

計畫結果可達成於本研究的前二個目標:一、在肺功能相對保持且臨床上無呼吸衰竭 ALS 病人夜間換氣低下 (nocturnal hypoventilation) 的盛行率 (prevalence) 高達 37.8%。二、

呼吸肌功能相對保持的 ALS 病人卻合併有夜間換氣低下 (nocturnal hypoventilation) 病患的特徵，包含年齡較大、較差的肺功能。至於第三個目標關於早期使用 noninvasive ventilation (NIV) 的治療效果，看來在台灣實行不太容易，分析原因如下: (1)台灣 ALS 病患及家屬在剛診斷時態度積極，但確診後多轉為消極，認為是不治之症不願意再積極治療，參加試驗的意願也低落 (2)由於大眾運輸無障礙設施仍未全面化，病友就醫時許多仍需依賴復康巴士。巴士必須預約便利性上較受限制，因此病患及家屬多不願定期返診，除了收案來源減少，對於需要每三個月追蹤一次肺功能的本試驗也因此不願參加 (3)由於回診時多半無有效藥物治療，加上台灣民眾普遍有沒開藥相當於沒看診，因此不願定期返診，以至於收案來源減少 (4)肺功能與病人臨床喘的情形並非直線相關，因此即使肺功能客觀上相對佳也可能感覺很喘。由於本試驗需隨機分組，而 ALS 符合現行健保第四階段居家呼吸照護補助對象，故有些病友不願參加試驗希望申請進入第四階段，直接使用 BPAP。

參考文獻：

- 1 Bourke SC, Tomlinson M, Williams TL, et al. Effects of non-invasive ventilation on survival and quality of life in patients with amyotrophic lateral sclerosis: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol* 2006; 5:140-147
- 2 Cronin S, Hardiman O, Traynor BJ. Ethnic variation in the incidence of ALS: a systematic review. *Neurology* 2007; 68:1002-1007
- 3 Lyall RA, Donaldson N, Polkey MI, et al. Respiratory muscle strength and ventilatory failure in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 2001; 124:2000-2013
- 4 Miller RG, Rosenberg JA, Gelinas DF, et al. Practice parameter: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology: ALS Practice Parameters Task Force. *Neurology* 1999; 52:1311-1323
- 5 Piepers S, van den Berg JP, Kalmijn S, et al. Effect of non-invasive ventilation on survival, quality of life, respiratory function and cognition: a review of the literature. *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7:195-200
- 6 Ward S, Chatwin M, Heather S, et al. Randomised controlled trial of non-invasive ventilation (NIV) for nocturnal hypoventilation in neuromuscular and chest wall disease patients with daytime normocapnia. *Thorax* 2005; 60:1019-1024
- 7 Peysson S, Vandenberghe N, Philit F, et al. Factors predicting survival following noninvasive ventilation in amyotrophic lateral sclerosis. *Eur Neurol* 2008; 59:164-171
- 8 Savori M, Rodriguez GE, Pascansky D, et al. Outcome of sporadic amyotrophic lateral sclerosis treated with non-invasive ventilation and riluzole. *Medicina (B Aires)* 2007; 67:326-330
- 9 Casey KR, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007; 131:1936-1948
- 10 International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual.

- Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2005.: American Academy of Sleep Medicine
- 11 Steiropoulos P, Tsara V, Nena E, et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on serum cardiovascular risk factors in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest* 2007; 132:843-851
- 12 Rechtschaffen A KA. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles: UCLA brain information service/brain research institute, 1968
- 13 Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005; 28:499-521
- 14 Cuvelier A, Grigoriu B, Molano LC, et al. Limitations of transcutaneous carbon dioxide measurements for assessing long-term mechanical ventilation. *Chest* 2005; 127:1744-1748
- 15 Taylor RR, Jason LA, Torres A. Fatigue rating scales: an empirical comparison. *Psychol Med* 2000; 30:849-856
- 16 Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand* 1983; 67:361-370
- 17 Lu JR TH, Tsai YJ. Assessment of Health-Related Quality of Life in Taiwan (I): Development and Psychometric Testing of SF-36 Taiwan Version. *Taiwan Journal of Public Health* 2003; 22:501-511
- 18 Doherty LS, Kiely JL, Deegan PC, et al. Late-onset central hypoventilation syndrome: a family genetic study. *Eur Respir J* 2007; 29:312-316
- 19 Caci H, Bayle FJ, Mattei V, et al. How does the Hospital and Anxiety and Depression Scale measure anxiety and depression in healthy subjects? *Psychiatry Res* 2003; 118:89-99
- 20 Tseng HM LJ, Tsai YJ. Assessment of Health-Related Quality of Life (II): Norming and Validation of SF-36 Taiwan Version. *Taiwan Journal of Public Health* 2003; 22:512-518