

Aus der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik und Poliklinik - Plastische Operationen
der Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Kortikale zentrale motorische elektroenzephalographische Kreuzfrequenzkopplung
und subjektive Tagesschläfrigkeit bei Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA)

Inauguraldissertation
zur Erlangung des Doktorgrades der
Zahnmedizin
der Universitätsmedizin
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

Vorgelegt von

David Lukas Valentin Lönquist
aus Filderstadt

Mainz, 2023

Wissenschaftlicher Vorstand: Univ.-Prof. Dr. Hansjörg Schild

Tag der Promotion: 11. Juni 2025

Widmung

Meinen Eltern, meiner gesamten Familie und den wissenschaftlichen Betreuern.

Inhaltsverzeichnis

Abkürzungsverzeichnis	VII
Tabellenverzeichnis	VIII
Abbildungsverzeichnis	VIII
1. Einleitung / Ziel der Dissertation	1
2. Literaturdiskussion	3
2.1. FOLGEN VON SCHLAFMANGEL UND SCHLÄFRIGKEIT	3
2.1.1. Auswirkungen von Schlafmangel und Schläfrigkeit auf die Allgemeinheit.....	4
2.1.2. Kognitive und Motorische Auswirkungen von Schlafmangel und Schläfrigkeit	6
2.1.3. Aufmerksamkeit und Konzentration	11
2.2. PATIENTEN MIT OBSTRUKTIVER SCHLAFAPNOE (OSA).....	12
2.2.1. Der AHI und RDI	14
2.3. SCHLAFSTADIEN	15
2.3.1. Stadium Wach (W)	15
2.3.2. Non-REM-Schlaf (N)	15
2.3.3. Stadium N1.....	15
2.3.4. Stadium N2.....	16
2.3.5. Stadium N3.....	16
2.3.6. REM-Schlaf	17
2.3.7. Besonderheiten des REM-Schlafs.....	18
2.4. TAGESSCHLÄFRIGKEIT VERSUS MÜDIGKEIT	19
2.5. DIE EPWORTH-SCHLÄFRIGKEITSSKALA (ESS).....	20
3. Material und Methoden	
3.1. MATERIALLISTE	22
3.1.1. Software	22
3.1.2. Geräte	22
3.2. METHODIK.....	22
3.2.1. Untersuchungsdesign	22
3.2.2. Datengrundlage	24
3.2.2.1. Datenparameter.....	27
3.2.2.2. Funktionsweise des EEG.....	28
3.2.2.3. EEG-Aktivitätszustände und ihre Korrelate	30
3.2.2.4. Der Modulationsindex.....	32
3.2.2.5. Die Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude).....	32
3.2.2.6. Der Support Vectors Machine Algorithmus	34
3.2.2.7. Der Korrelationskoeffizient nach Pearson.....	37
4. Ergebnisse	40
4.1. ÜBERSICHT DER GESAMMELTEN PATIENTENDATEN	41
4.2. ERGEBNISSE DER GRUPPE 1 (CORRELATION INDEX 1; RDI < 15)	43
4.3. ERGEBNISSE DER GRUPPE 2 (CORRELATION INDEX 1; RDI > 15)	44
4.4. ERGEBNISSE DER GRUPPE 3 (CORRELATION INDEX 2; RDI < 15)	45
4.3. ERGEBNISSE DER GRUPPE 4 (CORRELATION INDEX 2; RDI > 15)	46
5. Diskussion	47
5.1. DISKUSSION DES KLINISCHEN ENDPUNKTES	47
5.2. DISKUSSION DER ERGEBNISSE.....	49
5.3. FAZIT	50
5.5. AUSBlick.....	51
6. Zusammenfassung.....	52

7. Literaturverzeichnis	54
8. Anhang.....	60
9. Danksagung.....	71
10. Tabellarischer Lebenslauf	72

Abkürzungsverzeichnis

α	Alpha
γ	Gamma
δ	Delta
θ	Theta
(μ)V	(Mikro) Volt
AASM	American Academy of Sleep Medicine
Abb.	Abbildung
ADHD	Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörung
AHI	Apnoe Hypopnoe Index
ASSC	Automatic Sleep Stage Classification
CFC	Cross-Frequency-Coupling (Kreuzfrequenzkopplungsmethode)
CFS	Chronical Fatigue Syndrome
CPAP	continuous positive airway pressure (Beatmungsmaske)
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin
EEG	Elektroencephalogramm
EKG	Elektrokardiogramm
EMG	Epworth Sleepiness Scale (Epworth Schläfrigkeitsskala)
EOG	Elektromyographie
ESS	Elekrookulographie
h	Stunden
Hz	Hertz
ICSD	International Classification of Sleep Disorders
NREM	Non-Rapid Eye Movement
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PAC	Phase-zu-Amplitude-Kreuzfrequenzkopplung
PSG	Polysomnographie
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RERA	Respiratory Effort Related Arousel
SVM	Support Vector Machine Algorithmus
SWS	Slow Wave Sleep

Tabellenverzeichnis

Tab. 1: Durchschnittliche Aufmerksamkeitsdauer in Abhängigkeit des Alters	11
Tab. 2: Bestimmung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI)	14
Tab. 3: ESS: Skala zur Beurteilung der Einschlafneigung	21
Tab. 4: Auswertung eines ESS	21
Tab. 5: Tabellarische Auflistung der gesammelten Patientenparameter	41
Tab. 6: r - und p -Werte der Gruppe 1	43
Tab. 7: r - und p -Werte der Gruppe 2	44
Tab. 8: r - und p -Werte der Gruppe 3	45
Tab. 9: r - und p -Werte der Gruppe 4	46

Abbildungsverzeichnis

Abb. 1: Der Einfluss von Schlafmangel auf die Fahrtüchtigkeit	6
Abb. 2: Lokalisation des Motorcortex	7
Abb. 3: Darstellung des Neocortex	9
Abb. 4: Lappengliederung des Großhirns	9
Abb. 5: Lage der Areale des primären somatosensorischen Kortex	10
Abb. 6: Hypnogramm	17
Abb. 7: Einteilung der Schlafstadien beim Menschen aufgrund des EEG	18
Abb. 8: Typischer ESS-Fragebogen	21
Abb. 9: Epworth Sleepiness Scale	26
Abb. 10: Screenshot der Datenerfassung mittels <i>Microsoft® Excel</i>	27
Abb. 11: Anordnung der Elektroden auf der Schädeldecke nach AASM	29
Abb. 12: EEG-Potentialschwankungen und ihre Frequenzbänder	29
Abb. 13: Graphen der verschiedenen Frequenzbänder im Gehirn	31
Abb. 14: Phase zu Amplitude Abhängigkeit im zeitlichen Verlauf	33
Abb. 15: Überblick eines Phase-zu-Amplitude Mischsignals	34
Abb. 16: 2D-Darstellung der Klassifizierung zweier verschiedener Datensätze	35
Abb. 17: Darstellung der optimalen Hyperebene und Support Vektoren	36
Abb. 18: Schematischer Ablauf EEG-Datenverarbeitung durch CFC & SVM	37
Abb. 19: Screenshot einiger r - und p -Werte dieser Dissertation	39

1. Einleitung/ Ziel der Dissertation

Schlaf und Gesundheit sind zwei voneinander untrennbare Begriffe. Sie beeinflussen sich gegenseitig und stehen in direkter Verbindung zueinander.

Dieser wichtige Zusammenhang ist bis heute immer noch schwer zu erfassen. Denn das Aufzeichnen physiologischer Signale während des Schlafes ist zeitaufwendig und kostspielig. Bestrebungen diesen Prozess zu automatisieren, zeigen zwar vielversprechende Resultate, basieren jedoch oftmals auf kleinen und homogenen Datenbanken einzelner Schlaflabore. Daher sind vergleichende Studien oftmals von bescheidener Aussagekraft. Die Datenerhebung ist zudem maßgeblich von der subjektiven Beurteilung der Schlafexperten abhängig.

An der Universitätsmedizin Mainz wurde ein neues Schema für die automatisierte Offline-Schlafstadien-Klassifizierung, basierend auf einer Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude)(1, 2), getestet. Die klinische Relevanz dieses neuen, quantitativen neurophysiologischen Markers soll mit klinischen Endpunkten korreliert werden. Ein solcher, wichtiger und häufig verwendeter, klinischer Endpunkt in der Schlafmedizin ist die subjektiv wahrgenommene Tagesschläfrigkeit. Der bekannteste Vertreter zur Erfassung dieses klinischen Endpunktes ist die Epworth-Schläfrigkeitsskala (Epworth Sleepiness Scale, ESS), ein standardisierter Fragebogen, der ein Maß für die Einschlafneigung der vergangenen Wochen darstellt und die subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit erfasst. Um die Ergebnisse dieses Verfahrens zu bestätigen, ist es notwendig sie an weiteren Datensätzen anzuwenden.

Im Rahmen dieser retrospektiven Analyse wurden die elektroenzephalographischen (EEG)-Aufzeichnungen zweier kortikaler EEG-Kanäle (C3 & C4) einer in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten stationären Polysomnographie (PSG) von 98 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) als Rohdaten verwendet. Vier Epochen, von jeweils 30 Sekunden Länge, wurden manuell für jedes Schlafstadium nach AASM-2012-Kriterien (AASM, American Academy of Sleep Medicine) klassifiziert, also 392 Epochen pro Stadium, von denen 196 Epochen für das Training eines Support Vector Machine Algorithmus (SVM) in der Abteilung für Biomedizinische Statistik und Multimodale Signalverarbeitung der Sektion Motorische Störungen der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz verwendet wurden,

während 196 Epochen für die Überprüfung des Modells genutzt wurden, wobei eine 10-malige-Validierung angewandt wurde.

Neben den PSG-EEG-Rohdaten wurden die mittels der Epworth Skala(3, 4) subjektiven Angaben der Patienten erfasst und ausgewertet, um einen eventuellen Zusammenhang zwischen dem quantitativen elektrophysiologischen Marker der zentralen motorischen EEG-Kopplung und der subjektiv wahrgenommenen Tagesschläfrigkeit der OSA-Patienten zu untersuchen.

Das Ziel dieser Dissertation ist die Untersuchung eines möglicherweise bestehenden Zusammenhangs zwischen der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit und den Befunden des oben genannten quantitativen EEG-Markers.

2. Literaturdiskussion

Das folgende Kapitel versteht sich als grundlegende Einführung in die Thematik und soll dem Leser einen groben Überblick über die, für diese Dissertation relevanten, Begriffe verschaffen.

2.1 Folgen von Schlafmangel und Schläfrigkeit

„Allen aus dem Wege gehn, die schlecht schlafen und nachts wachen.“

Friedrich Nietzsche (1844-1900), deutscher Philosoph(5)

Der deutsche Philosoph Friedrich Nietzsche deutet mit seinem Zitat aus dem späten 19. Jahrhundert auf ein heute wissenschaftlich nachvollziehbares Problem hin. Schlaf gehört mit Hunger, Durst und dem Bedürfnis zu atmen zu den zentralen biologisch-physiologischen Bedürfnissen und ist folglich eine lebensnotwendige Grundlage(6). Menschen, die unter Schlafmangel oder -störungen leiden, haben mit gravierenden psychischen und physischen Folgen zu leben. Denn ohne ausreichend Schlaf, sind unzählige physiologische Regenerationsprozesse des Körpers nicht möglich. Beispielsweise werden Hormonsekretion und andere Körperfunktionen im Schlaf moduliert(7). Ohne diesen wird die Verarbeitung von Lerninhalten verlangsamt, die Leistungsfähigkeit beeinträchtigt und die Ausschüttung von Wachstumshormonen gemindert. Schlafmangel mindert die Fähigkeit wachsam und aufmerksam zu handeln (8, 9).

Fast ein Drittel unseres Lebens verbringen wir mit Schlafen(1, 8). Für die meisten Menschen ist er etwas Selbstverständliches. Die schwerwiegenden Auswirkungen, die Schlafmangel mit sich bringt, werden vielen erst bewusst, wenn sie zum ersten Mal davon betroffen sind. Symptome beinhalten u.a. mangelnde Konzentrationsfähigkeit, Tagesschläfrigkeit, sowie ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung chronischer Krankheiten und Depressionen(10, 11).

Jahrtausende lang wurde Schlaf mehr oder weniger als ein inaktiver, passiver Zustand betrachtet. Erst in der zweiten Hälfte des 19. Jahrhunderts wurde dieser von ersten Wissenschaftlern wie *Kohlschütter* näher untersucht und beschrieben(7, 12). Die

Entdeckung der Elektroenzephalographie (EEG) im Jahre 1924 (publiziert 1929) durch den Psychiater *Hans Berger* ermöglichte es, die hirnelektrische Aktivität im Wachzustand und im zuvor scheinbar „inaktiven“ Schlaf zu messen(13).

Neben der gravierenden Bedeutung des Schlafes erlangte das Phänomen der Tagesschläfrigkeit in den letzten Jahrzehnten zunehmend an Bedeutung. Die Untersuchung von Menschen, deren Gehirn vor allem in monotonen Situationen dazu neigt vom Wachsein in den Schlafzustand überzugehen, ist nicht nur für Betroffene von wesentlicher Bedeutung, sondern für alle Mitmenschen. Denn das Problem der Schläfrigkeit betrifft weltweit Menschen verschiedenster Altersklassen, Berufe und Status. Ob Herzchirurg oder Busfahrer, nur ein wachsender und aufmerksamer Geist ermöglicht ein Leben in Gesellschaft und die sichere Ausübung seiner beruflichen Tätigkeit.

2.1.1 Auswirkungen von Schlafmangel und Schläfrigkeit auf die Allgemeinheit

Schlafbezogene Probleme sind keine Seltenheit. In der EU leidet laut Angaben der WHO etwa jeder fünfte und in Deutschland sogar ein Drittel aller Erwachsenen an Schlafproblemen(14-16). In den vereinigten Staaten von Amerika haben circa 40% der Bevölkerung bereits Erfahrung mit Problemen beim Einschlafen oder Tagesschläfrigkeit gemacht(17, 18).

Dass Schlafmangel und eine damit verbundene geringere Aufmerksamkeit weitreichendere Folgen für die gesamte Bevölkerung hat als oft zunächst angenommen, belegen die etlichen Katastrophen, wie z.B. der Absturz der Challenger Raumfähre oder die Reaktorunfälle von Tschernobyl (ehem. UdSSR) und dem Kernkraftwerk Three Mile Island in Harrisburg (Pennsylvania, USA), die u.a. nachweislich auf Arbeitsfehler aufgrund von Übermüdung oder Schläfrigkeit zurückzuführen sind(7, 19). Ärzten unterlaufen die meisten Fehler bei Eingriffen und Notfallsituationen, die sich zwischen 3 und 5 Uhr morgens ereignen(19). Einer Zeit, in der die meisten Menschen, ihrer inneren Uhr folgend, tief schlafen. Dieser zirkadiane Rhythmus unserer inneren Uhr folgt einer ungefähr (*lat.:* circa) 24 Stunden langen Periodik, in der wir einem Schlaf-Wach-Zyklus unterliegen. Gerade in den frühen Morgenstunden zwischen 2 und 6 Uhr erreicht dieser zirkadiane Rhythmus einen seiner Schläfrigkeitshöhepunkte. Je weniger Schlaf ein Organismus erhält, desto instabiler wird sein Wachzustand, mit den Folgen von erhöhter Tagesschläfrigkeit,

verringertes Aufmerksamkeit, riskanterem Verhalten, verminderter Entscheidungsfähigkeit sowie motorischer und kognitiver Einschränkungen(20, 21).

Der Blick auf die Daten weltweiter Verkehrsregister bestätigt die Fatalität von Schläfrigkeit in Situationen, die unsere volle Aufmerksamkeit erfordern(22).

Müdigkeit am Steuer ist einer der Hauptfaktoren für Unfälle im Straßenverkehr(20, 22-25). Insbesondere wenn es sich zusätzlich um monotone Fahrsituationen handelt(26).

Einer im Jahr 2020 veröffentlichten Vergleichsstudie von *Lowrie* und *Brown* zufolge, übt Schlafentzug einen größeren negativen Einfluss auf die Fahrtüchtigkeit aus als Alkohol am Steuer (siehe Abb. 1)(27). Laut dem ADAC (Allgemeiner Deutscher Automobilclub) entsprechen 24 Stunden ohne Schlaf etwa einer Blutalkoholkonzentration von knapp 1 Promille, bezogen auf Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit, sowie Risiko- und Selbsteinschätzung(28). Statistiken gehen davon aus, dass mindestens 20-25% aller Verkehrsunfälle auf europäischen Straßen auf Übermüdung zurückzuführen sind(20). Bei Berufskraftfahrten geht man sogar von 57% aus(22). Zahlreiche Studien haben gezeigt, dass der Anteil von Berufskraftfahrern mit Tagesschläfrigkeit zwischen 13 und 20% liegt(23-25, 29). Das Risiko, einen Verkehrsunfall zu verursachen, steigt bei einem LKW-Fahrer, der in den letzten 3 Monaten 6 Stunden oder weniger nächtlichen Schlaf hatte, im Gegensatz zu seinem ausgeschlafeneren Kollegen (>6 Stunden Schlaf pro Nacht), um mehr als 69%(24, 25, 29). Die schweizerische Forschergruppe um *Alkan et al.* konnte in ihrer 2021 veröffentlichten Studie nachweisen, dass das erhöhte Autounfallrisiko von OSA-Patienten durch eine Operation der oberen Atemwege und einer somit verringerten Tagesschläfrigkeit (Abfall der Epworth-Sleepiness-Scale von 13,7 auf 8,1) signifikant reduziert wurde(30).

Das generelle Risiko Unfälle zu verursachen, sei dies im privaten, auf der Arbeit oder im Straßenverkehr, steigt mit Schlafmangel und Schläfrigkeit nahezu exponentiell(31). Auch aus diesem Grund stuft die Weltgesundheitsorganisation (WHO) Schlafstörungen als ebenso ernstzunehmende Krankheiten wie beispielsweise koronare Herzerkrankungen, Diabetes Mellitus oder Demenz ein(7).

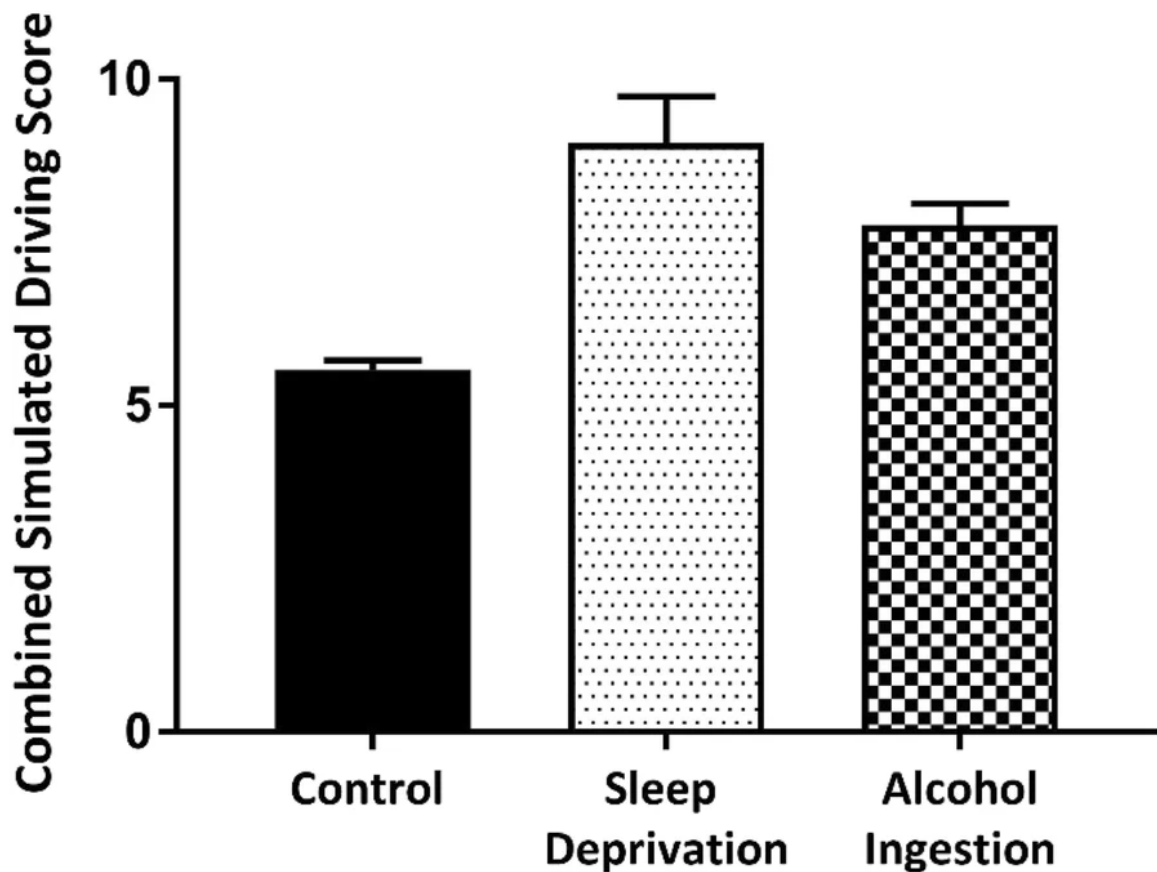


Abb. 1: Der Einfluss von Schlafmangel auf die Fahrtüchtigkeit. Verglichen mit einer alkoholisierten Gruppe und einer nüchternen, ausgeschlafenen Kontrollgruppe. Bewertet wurden die Probanden mit einem Score (y-Achse), der sich aus der Reaktionszeit (RT) und dem 2009-ISO-standard-lane-change-task (LCT) zusammensetzte(27).

2.1.2 Kognitive und motorische Auswirkungen von Schlafmangel und Schläfrigkeit

Die Region der Großhirnrinde (Neocortex), die an Planung, Steuerung und Ausführung willkürlicher Bewegungen beteiligt ist, bezeichnet man als motorischen Kortex oder Motorcortex (*von lat.: motor* „Beweger“ und *cortex* „Rinde“). Klassischerweise ist er ein Bereich des Frontallappens (Lobus frontalis), der sich im Gyrus praecentralis unmittelbar vor der Zentralfurche (Sulcus centralis) des Gehirns befindet (siehe Abb. 2 - 5). Der motorische Kortex bildet die übergeordnete Steuereinheit des pyramidalen Systems, welche alle Willkürimpulse von der Rinde zu den Motoneuronen führt und somit die Ausführung komplexer motorischer Handlungen ermöglicht.

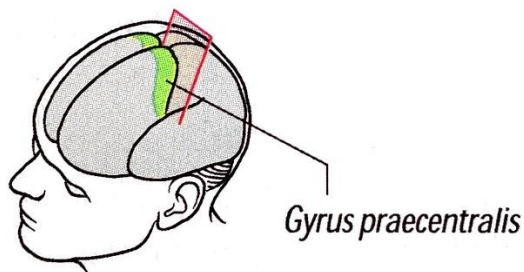


Abb. 2: Lokalisation des Motorcortex (in grün)(32)

Als größten Teil des Zwischenhirns (Diencephalon), welches sich zwischen dem unteren Hirnstamm und den beiden Großhirnhemisphären befindet, liegt der Thalamus (von griechisch: *thalamos* „Schlafgemach“). Dieser dient als Koordinationsgebiet, in dem der größte Teil der sensiblen Bahnen, die zur Großhirnrinde aufsteigen, umgeschaltet wird(32, 33). Aus diesem Grund bezeichnet man den Thalamus auch als das „Tor zum Bewusstsein“(34).

Jene thalamokortikale Verbindung ist demnach ausschlaggebend für eine grundlegende Wachsamkeit, die Verarbeitung motorischer und sensorischer Informationen sowie jeglicher Aufmerksamkeitsprozesse.

Schlafentzug stört diese Verbindung nachweislich(35). Mit zunehmendem Schlafmangel lässt sich eine eindeutige negative Beeinflussung von Stimmung, kognitiver und motorischer Leistungsfähigkeit, sowie eine zunehmende Destabilisierung des Wachzustands beobachten. Letzteres äußert sich vor allem durch eine verringerte Aufmerksamkeit und Symptome wie Sekundenschlaf, Wahrnehmungsstörungen, sowie ein vermindertes Arbeitsgedächtnis im täglichen Leben(36). Vorangegangene Untersuchungen zeigten außerdem, dass Schlafmangel den zerebralen Stoffwechsel im präfrontalen Kortex, der Hirnregion die am meisten für anspruchsvolle kognitive Prozesse wie Urteilsfindung und Entscheidungsfällen verantwortlich ist, reduziert(37).

Ein Blick auf aktuelle Studien diesbezüglich zeigt die große Relevanz der Thematik: Im Jahr 2015 stellten sich *Killgore et al.* die Frage, ob neben absolutem Schlafmangel bzw. -entzug, auch ein neurologischer Zusammenhang zwischen der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit und der Konnektivität zwischen Thalamus und anderen Regionen des Kortex besteht. Ob es möglicherweise zu einer Loslösung der sensorischen und motorischen Verarbeitung vom Bewusstseinsstrom kommt. Dazu beantworteten gesunde, erwachsene Teilnehmer einen Fragebogen der Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS) und unterzogen sich anschließend einer funktionellen

Magnetresonanztomographie (MRT) im Ruhezustand. Die Ergebnisse waren eindeutig: Patienten mit einem höheren ESS-Score, also einer größeren Schläfrigkeit, zeigten eine geringere Konnektivität zwischen den bilateralen Thalamusregionen und den kortikalen Regionen, die für Somatosensorik und Motorik zuständig sind(21). Somit bestätigte sich *Killgore's* Annahme des Zusammenhangs zwischen Tagesschläfrigkeit und entsprechenden neurologischen Ausfällen.

Eine weitere Studie von *Alkan et al.* konnte 2021 nachweisen, dass sich bei Patienten mit einer OSA, die zuvor verringerte kognitive Leistungsfähigkeit steigern und die subjektive Tagesschläfrigkeit signifikant mindern ließ, indem sich die Patienten einer Operation der oberen Atemwege unterzogen und somit eine Verbesserung der Schlafqualität erzielen konnten. Vor allem Patienten, die unter einer schweren OSA litten, profitierten von einer solchen Operation.(30, 38).

Dass eine unbehandelte OSA mit kognitiven Defiziten einhergeht, beschäftigte auch das Forschungsteam um *D'Rozario*. Anfang des Jahres 2022 publizierten die Wissenschaftler eine Studie mit 162 OSA Patienten (Alter: 50 ± 13 ; AHI: $35 \pm 26,8$), die sich einer 6-monatigen CPAP (continuous positive airway pressure) -Behandlung unterzogen, um somit ihre Schlafmenge und -qualität zu steigern. Evaluiert wurde der Effekt, den die CPAP-Behandlung auf die kognitiven Funktionen und die EEG-Schlafmesswerte der Probanden hatte. Das Ergebnis war eine signifikante Verbesserung der kognitiven Funktionen in allen kognitiven Bereichen, sowie einer Normalisierung der EEG-Messwerte. Daraus lässt sich schlussfolgern, dass sich kognitive Ausfälle und eine veränderte Elektrophysiologie des Gehirns (im EEG) bei unbehandelten OSA-Erkrankten wieder rückgängig machen lassen(39).

Weitere neue Studien belegen außerdem, dass es bei unbehandelten OSA-Patienten zu abnormalen kortikalen Aktivierungen während des REM und NREM Schlafes kommt. Diese neuropathologischen Aktivierungen stehen möglicherweise mit den Arousels und kognitiven Einschränkungen der OSA in Verbindung(40).

Aktuelle Studien an Parkinson (PD – Parkinson's Disease) -Patienten belegen ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen Schlafproblemen und kognitiven Dysfunktionen. Obgleich PD eine vielschichtige und komplexe Erkrankung darstellt, empfehlen die Wissenschaftler auch die spezifische Behandlung der Schlafprobleme, um den potentiellen Einfluss auf die Kognition zu minimieren(41).



Abb. 3: Darstellung des Neocortex (in grün). Ansicht der rechten Hemisphäre von mediosaggital(42)

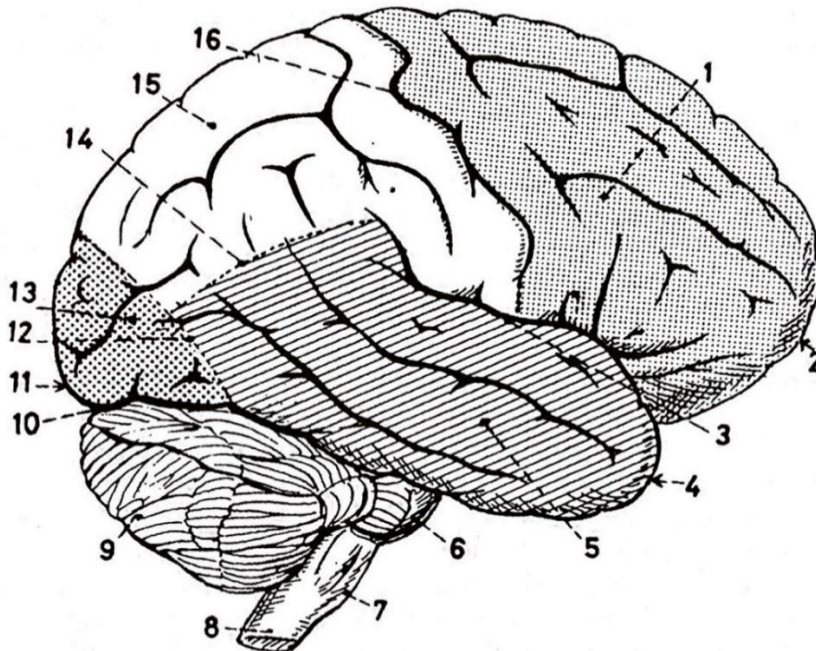


Abb. 4: Lappengliederung des Großhirns.(32)

1. Lobus frontalis
2. Polus frontalis
3. Sulcus lateralis
4. Polus temporalis
5. Lobus temporalis
6. Pons

7. Medulla oblongata
8. Medulla spinalis
9. Cerebellum
10. Fissura transversa cerebri
11. Polus occipitalis
12. Parietooccipitallinie
13. Lobus occipitalis
14. Parietotemporallinie
15. Lobus parietalis
16. Sulcus centralis

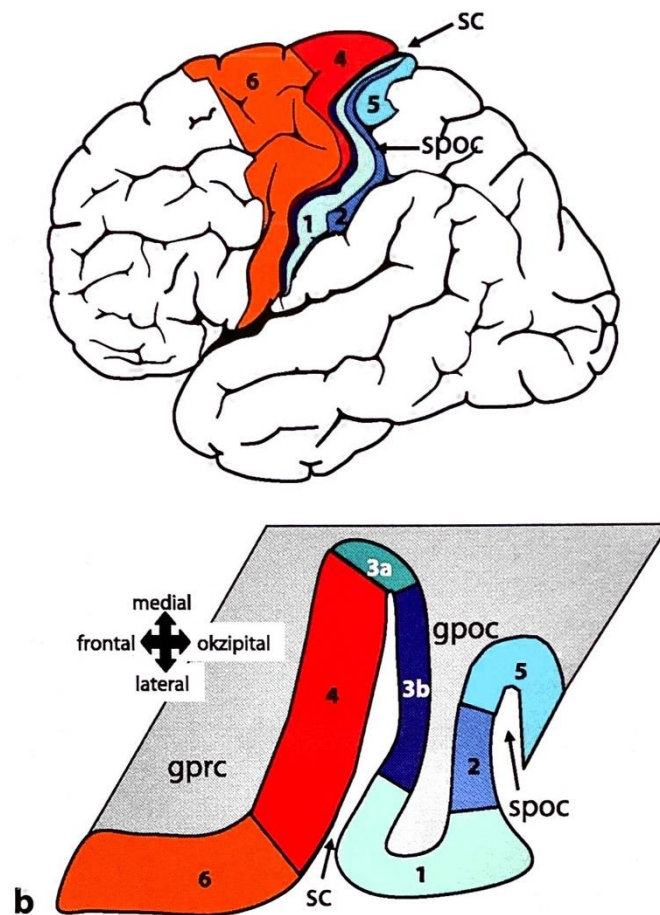


Abb. 5: Lage und Ausdehnung der Areale des primären somatosensorischen Kortex. Oben: In der Seitenansicht. Unten: In einem schrägen Horizontalschnitt durch die Zentralregion. gpoc = Gyrus postcentralis; gpcr = Gyrus praecentralis; sc = Sulcus centralis; spoc = Sulcus postcentralis. Die arabischen Ziffern bezeichnen einzelne architektonische Areale des somatosensorischen Kortex (1,2,3a,3b); 4 = Area 4 (primärer motorischer Kortex); 5 = Area 5 (oberer parietaler Kortex); 6 = Area 6 (prämotorischer Kortex)(43)

2.1.3 Aufmerksamkeit und Konzentration

Die Begriffe „Aufmerksamkeit“ und „Konzentration“ werden in der englischsprachigen Literatur unter dem Begriff „*attention*“ zusammengefasst. *Schwenkmezger* (1991) empfiehlt aufgrund der ungenauen definitorischen Unterscheidungsmöglichkeiten auch im deutschen eine synonyme Verwendung beider Begrifflichkeiten, da in der Literatur keine allgemeine Einigkeit über die Abgrenzung der beiden Begriffe herrscht(44).

Der Begriff „Konzentration“ definiert die erlernbare, geistige Fähigkeit des willentlichen Fokussierens und Richtens der Aufmerksamkeit auf einen bestimmten, zielgerichteten Sachverhalt(45). Bereits im Säuglingsalter beginnen erste Aufmerksamkeitsprozesse. Mit zunehmendem Alter verstärken sich die Konzentrationsfähigkeit auf relevante Informationen, die Anwendung situationsgerechter Aufmerksamkeit und das Vermögen zur Ausblendung externer Einflüsse immer stärker(46). Allerdings konnte eine empirische Studie von *Knopf* nachweisen, dass sich die Konzentrationsfähigkeit bereits ab dem 20. Lebensjahr wieder verringert, jedoch die Konzentrationsdauer mit fortschreitendem Alter steigt(47).

Alter	Aufmerksamkeitsdauer
7 Jahre	15 Minuten
10 – 12 Jahre	25 Minuten
13 – 17 Jahre	30 Minuten
> 17 Jahre (Erwachsene)	Bis zu 90 Minuten

Tab. 1: Durchschnittliche Aufmerksamkeitsdauer in Abhängigkeit des Alters(48)

Bei Patienten, die unter Tagesschläfrigkeit leiden, ist die Einschlafbereitschaft wesentlich erhöht und die Konzentrationsfähigkeit dementsprechend vermindert. Das heißt, in Situationen, die ein hohes Maß an Aufmerksamkeit erfordern, wie z.B. Autofahren, fällt es den Betroffenen schwer konzentriert zu bleiben. Insbesondere monotone Zustände verschlimmern diese Symptomatik. Da dies, auch für Mitmenschen mitunter lebensgefährliche Konsequenzen nach sich ziehen kann, ist der persönliche Leidensdruck oft sehr groß(49). Insbesondere bei Berufsgruppen, deren Tätigkeit von einer großen Verantwortung für Dritte geprägt ist, wie beispielsweise Busfahrer oder Ärzte.

Auch bei Kindern, die unter sogenannten Aufmerksamkeits- und Hyperaktivitätsstörungen (ADHD) leiden, scheint ein definitiver Zusammenhang zwischen Schlafstörungen und besagtem Krankheitsbild zu bestehen(50). Das veränderte Maß an REM-Schlaf während der Nacht, gilt dabei als einer der Hauptfaktoren in der Pathogenese von ADHD-Manifestationen(51).

Durch das Anlegen knopfförmiger Elektroden auf der Schädeldecke, lassen sich kontinuierliche elektrische Potentialschwankungen ableiten. Solch eine, als Elektroenzephalogramm (EEG) bezeichnete Ableitung, ermöglicht es unter anderem Konzentration und Aufmerksamkeit bei einem Menschen nachzuweisen und zu messen. Im entspannten Wachzustand offenbaren sich sinusförmige α -Wellen (Alpha-Wellen) mit einer Amplitude von bis zu 50 μ V und einer Frequenz von 8 bis 13 Hz. Unter geistiger Konzentration weicht diese α -Wellen-Aktivität zugunsten schnellerer Wellen mit niedrigerer Amplitude(52, 53).

2.2 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA)

Die Amerikanische Akademie für Schlafmedizin (American Academy of Sleep Medicine, AASM) unterscheidet mittlerweile zwischen sieben Hauptgruppen von Schlafstörungen(54):

- Insomnien
- Schlafbezogene Atemstörungen (z.B. OSA)
- Hypersomnien zentralvenösen Ursprungs
- Zirkadiane Rhythmus-schlafwachstörungen
- Parasomnien (z.B. Schlafwandeln)
- Schlafbezogene Bewegungsstörungen
- Andere Schlafstörungen

Die Daten dieser Dissertation beziehen sich speziell auf Patienten mit einer obstruktiven Schlafapnoe (OSA). Dieses Krankheitsbild zeichnet sich durch eine, während des Schlafes auftretende, vollständige Obstruktion der oberen Atemwege, meist auf Höhe des Zungengrundes, aus, sodass die eingeatmete Luft nicht weitertransportiert werden kann. Durch diese immer wieder auftretenden Apnoen und Hypopnoen kommt es zu einer verminderten Schlafqualität und -dauer.

Für die definitive Diagnose einer obstruktiven Schlafapnoe braucht es mindestens 5 solcher respiratorischen Ereignisse pro Stunde Schlaf. Zusätzlich muss mindestens einer der folgenden Punkte erfüllt sein:

1. Berichte des Patienten über Schläfrigkeit, Müdigkeit, nicht erholsamen Schlaf oder Ein- und Durchschlafstörungen
2. Berichte von Angehörigen oder Beobachtern des Patienten über Schnarchen oder Atempausen
3. Eine der folgenden Diagnosen: Ein Hypertonus, Stimmungsschwankungen, eine kognitive Störung, eine koronare Herzkrankheit, ein Schlaganfall, eine Herzinsuffizienz, Vorhofflimmern oder ein Typ-2-Diabetes

Alternativ ist für die AASM laut aktueller ICSD-3 (International Classification of Sleep Disorders) die Diagnose auch dann gesichert, wenn eine polysomnographische oder ambulante Schlafuntersuchung 15 oder mehr vornehmlich obstruktive respiratorische Ereignisse pro Stunde Schlaf registriert(7, 55).

Die Pathophysiologie der obstruktiven Schlafapnoe beruht auf der speziellen Anatomie des menschlichen oberen Atemweges. Dieser fällt im Vergleich zu anderen Säugetieren in erster Linie durch eine erhöhte Mobilität der pharyngealen Strukturen auf. Im Gegensatz zu knochen- oder knorpelgestützten Strukturen wie z.B. der Nase, ist der pharyngeale Abschnitt der oberen Atemwege ausschließlich muskulär aufgebaut. Das ermöglicht Menschen einerseits eine beispiellose Artikulation, macht diesen Abschnitt andererseits aber auch instabil und kollapsibel. Das Phänomen dieser funktionellen Instabilität wird OSA-Patienten während der Einatmung im Schlaf zum Verhängnis, da hierbei ein Druckgradient in Richtung Brustkorb aufgebaut wird, dem das muskuläre Gewebe nicht standhalten kann. Erhöht sich der Atemwegswiderstand lediglich, kommt es zu Vibrationen, die sich als Schnarchen bemerkbar machen. Kollabiert das Segment jedoch und blockiert damit den Atemweg, kommt es zur obstruktiven Apnoe. Im Wachzustand sorgt die Aktivität der Pharynxmuskulatur für eine ausreichende Anspannung dieses Bereichs. Im Schlaf hingegen kommt es zu einer Abnahme des Muskeltonus. Dies erklärt, warum eine obstruktive Schlafapnoe in der Regel nur im Schlaf zu finden ist(7, 56).

Durch das Auftreten einer obstruktionsbedingten Apnoe im Schlaf kommt es zu einer Störung des Blut-Gas-Austausches, was eine Sympathikusaktivierung zur Folge hat. Durch den Abfall der Sauerstoffsättigung im Bereich des Carotis-Sinus und des Aortenbogens, steigt die CO₂-Konzentration. Im Hirnstamm (Formatio reticularis) befinden sich zentrale chemosensible Neurone, die diesen CO₂-Anstieg registrieren

und eine kompensatorische Zunahme der Atemanstrengung einleiten(56). Solche zentralnervösen Aktivierungen bezeichnet man als Arousels. Sie haben die Aufgabe den Patienten vor dem Ersticken zu bewahren. Arousels, die zwar durch erhöhte Atemanstrengung ausgelöst werden, aber nicht das Kriterium einer Hypo- oder Apnoe erfüllen, bezeichnet man als Respiratory Effort Related Arousels (RERA). Zwar wird der Herzschlag beschleunigt, die Muskulatur angespannt und der Blutdruck erhöht, jedoch erwacht der Patient fast nie vollständig, sondern geht lediglich in ein weniger tiefes Schlafstadium über. Das hat zur Folge, dass der Patient auf Dauer einen wesentlich weniger erholsamen Schlaf hat(57). Oftmals wissen Betroffene am nächsten Tag nichts mehr von diesen Atempausen, spüren jedoch die Auswirkungen in Form von (morgendlichen) Kopfschmerzen, Abgeschlagenheit, Tagesschläfrigkeit, Stimmungsschwankungen oder auch Libidoverlust.

2.2.1 Der AHI und RDI

Eine weltweit anerkannte Einheit zur Bestimmung der OSA ist der Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI). Er wird durch die Anzahl der Hypo- und Apnoen pro Stunde Schlaf ermittelt. Durch zusätzliches Einbeziehen der Respiratory Effort Related Arousels (RERA) pro Stunde Schlaf erhält man den Respiratory-Disturbance-Index (RDI). Die AASM unterscheidet bei Patienten mit OSA zwischen der Schwere der Erkrankung. Ein RDI unter 15 entspricht einem leicht Erkrankten, ein RDI ab 15 einem mittelschwer Erkrankten und ab 30 einem schwer Erkrankten(7).

Normal (keine Schlafapnoe)	AHI < 5 pro Stunde
Leicht	AHI ≥ 5 pro Stunde, aber < 15 pro Stunde
Mittelmäßig	AHI ≥ 15 pro Stunde, aber < 30 pro Stunde
Schwer	AHI ≥ 30 pro Stunde

Tab. 2: Tabelle zur Bestimmung des Apnoe-Hypopnoe-Index (AHI).

Kombiniert man die Anzahl der Apnoen, Hypopnoen und RERAs pro Stunde Schlaf, erhält man den RDI.

2.3 Schlafstadien

Seit Einführung des Elektroenzephalogramms (EEG) besteht die Möglichkeit den Schlafverlauf fortlaufend aufzuzeichnen, ohne ihn zu stören. Durch das Anlegen knopfförmiger Elektroden lassen sich kontinuierliche elektrische Potentialschwankungen ableiten, deren Frequenzen zwischen 0,1-100 Hz und deren Amplituden zwischen 1-100 μ V liegen. Es treten im EEG nur dann Wellen großer Amplitude auf, wenn ein wesentlicher Prozentsatz der Neurone unter einer Elektrode mehr oder weniger gleichzeitig (synchron) aktiviert oder gehemmt wird oder synchron-oszillatorisch schwingt(19, 58).

Dieses Prinzip erlaubt es den Schlaf in seine verschiedenen Stadien zu unterteilen.

2.3.1 Stadium Wach (W)

Bei gesunden, erwachsenen Menschen herrscht im wachen, entspannten Zustand mit geschlossenen Augen ein Rhythmus mit einer Frequenz von 8-13 Hz vor (durchschnittlich 10 Hz). Dieser ist besonders über dem Okzipitalhirn deutlich ausgeprägt. Wellen dieser Frequenz werden als α -Wellen (Alpha-Wellen) bezeichnet. Das EMG (Elektromyogramm) und die Augenmuskulatur zeigen eine hohe Aktivität(19).

2.3.2 Non-REM-Schlaf (N)

75-90% der Gesamtschlafenszeit (TST; Total Sleep Time) besteht aus dem sogenannten NREM-Schlaf (**Non-Rapid Eye Movement**). Dieser zeichnet sich durch eine starke Reduktion motorischer und kortikaler Aktivierung aus. Er wird nach aktueller AASM-Klassifikation in drei einzelne Stadien unterteilt: N1 (3-5%), N2 (50-60%) und N3 (10-20%)(7, 18, 19, 59).

2.3.3 Stadium N1

Dieses Stadium beschreibt den Übergang von entspanntem Wachzustand zu Schlaf. Charakteristisch für dieses Stadium des „Eindösens“ sind erschlaffende Muskelkontraktionen, ein verlangsamter Puls, sowie eine ruhigere Atmung. Die zuvor noch vorherrschenden α -Wellen verschwinden langsam und werden sukzessive durch

θ -Wellen (Theta-Wellen) mit einer Frequenz von 4-7 Hz ersetzt. Dieser Frequenzbereich muss zu 50% vorhanden sein.

2.3.4 Stadium N2

Dieses Stadium ist als eigentlicher Schlafbeginn zu sehen, da im instabileren Stadium N1 noch häufig kurze Wachphasen zu verzeichnen sind.

Dieser leichte Schlaf ist charakterisiert durch eine weitere Abnahme des Muskeltonus und die zunehmende Erschlaffung der Augenmuskulatur. Es treten erstmalig K-Komplexe ohne assoziierte Arousels, sowie Schlafspindeln auf. Beides sind sogenannte Graphoelemente des EEG.

K-Komplexe sind biphasische Wellen hoher Amplitude und niedriger Frequenz (1-2 Hz). Sie spiegeln vermutlich die Wahrnehmung und Verarbeitung von Reizen wider. Auch Arousels werden durch K-Komplexe eingeleitet. Im Stadium N2 kommen jedoch keine Arousels mehr vor. Schlafspindeln lassen sich im Gegensatz dazu als eine Hemmung von Wahrnehmungsreizen aus der Umwelt interpretieren. Sie sind durch eine hohe Frequenz (11-15 Hz) und niedrige Amplitude ($<50 \mu\text{V}$) charakterisiert und scheinen einen schlafstabilisierenden Effekt zu haben, da sie das Gehirn gegen Außenreize abschirmen und die Ruhigstellung der zentralen Motorik ermöglichen(19, 58).

2.3.5 Stadium N3

Dieses Stadium beschreibt den Tiefschlaf eines Menschen, welcher auch als Delta-Schlaf oder Slow-Wave-Sleep (SWS) bezeichnet wird. Mit Zunahme der Tiefe des Schlafes, erhöht sich die Weckschwelle für Reize und erreicht ihren höchsten Wert ca. nach einer Stunde. Danach nimmt die Weckschwelle wieder ab(19). Wie der Name schon sagt, zeichnet sich der SWS durch langsamwellige δ -wellen (Delta-Wellen, 0,5-4 Hz) aus. Dementsprechend sind im EEG sehr hohe Amplituden sichtbar. Augenbewegungen und Muskelaktivität finden so gut wie nicht mehr statt. Ebenso sinken die Herzfrequenz, der Blutdruck und das Atemminutenvolumen auf ein 24-Stunden-Tief(19).

2.3.6 REM-Schlaf (R)

Das REM-Stadium (**R**apid **E**ye **M**ovement) folgt schließlich auf den Delta-Schlaf und nimmt etwa einen Anteil von 20-25% des nächtlichen Schlafes eines Gesunden Erwachsenen ein. Erst durch ihn wird ein Schlafzyklus komplett. Während einer Nacht durchläuft ein Mensch meist 4-5 solcher Schlafzyklen, die jeweils eine Länge von ca. 90-110 Minuten haben. Die REM-Episoden gewinnen im Laufe der Nacht an Länge. Ausschlaggebend sind in diesem Stadium schnelle, unwillkürliche Augenbewegungen, während die Person regungslos liegen bleibt. Da sich das EEG hier kaum vom Wachzustand unterscheidet, spricht man auch von einem „paradoxen Schlaf“. Es dominieren β -Wellen (Beta-Wellen, 13-30 Hz), γ -Wellen (Gamma-Wellen, >30 Hz) und eingestreute, kleinamplitudige δ -wellen. Während dieser Phase des Schlafes, wird meist aktiv handelnd und emotional geträumt. In den übrigen Schlafphasen können zwar auch Träume vorkommen, jedoch eher gedanklich abstrakt(7, 19, 58, 59).

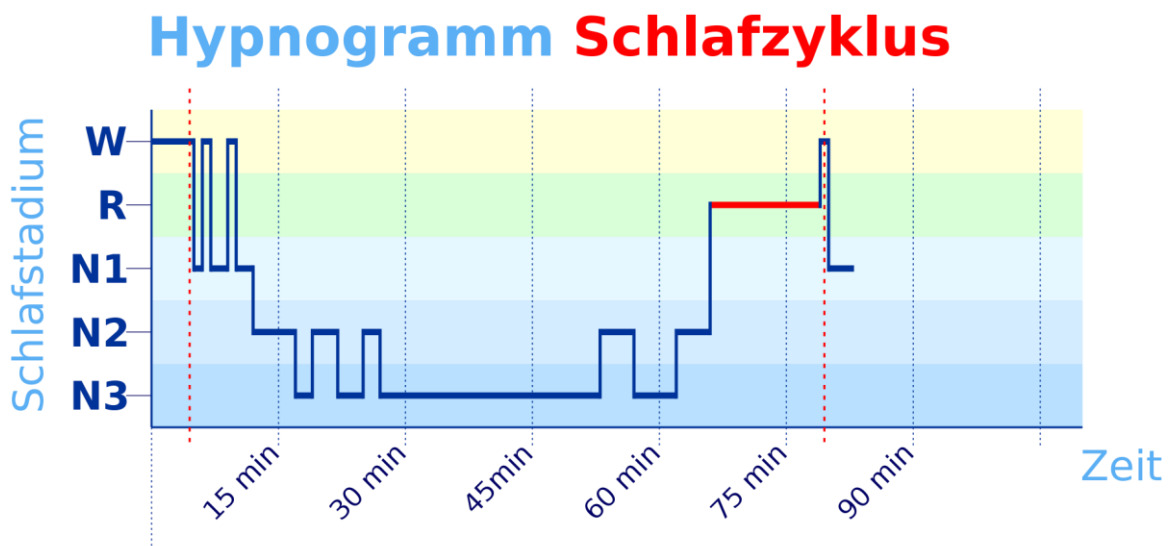


Abb. 6: Hypnogramm – vollständiger Schlafzyklus mit 13 min REM-Schlaf (60)

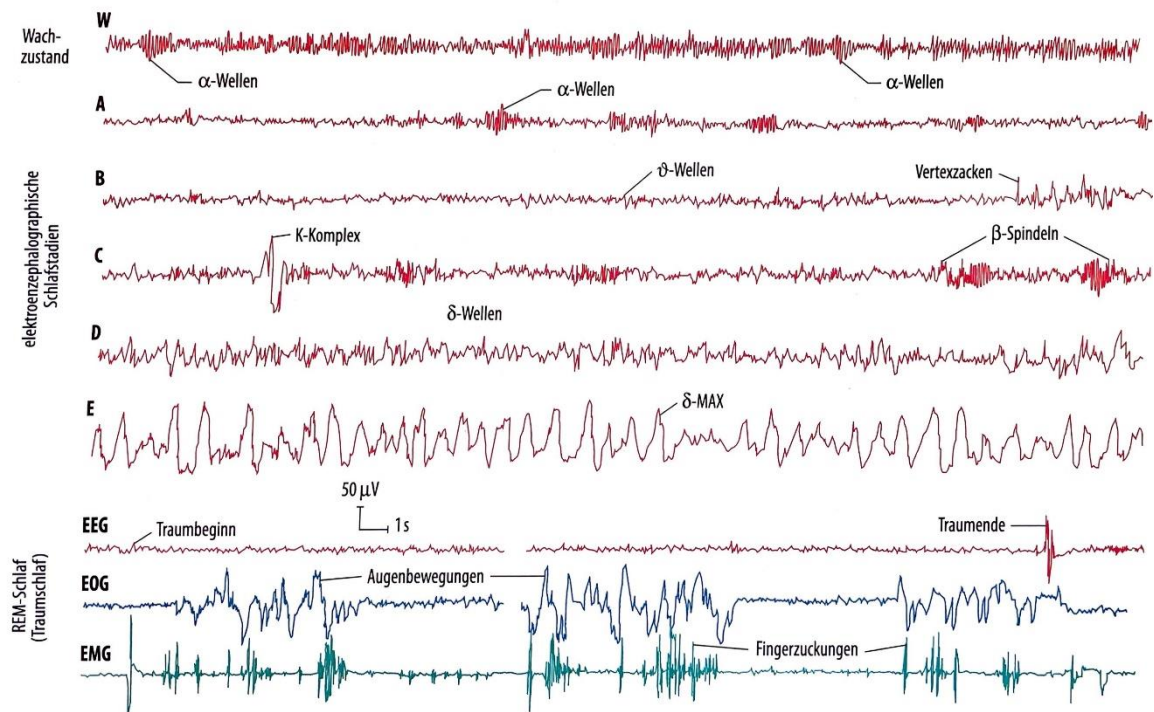


Abb. 7: Einteilung der Schlafstadien beim Menschen aufgrund des EEG (52)

W: Entspanntes Wachsein (W)

A: Übergang vom Wachsein zum Einschlafen (immer noch Stadium W)

B: Einschlafstadium (N1)

C: Leichter Schlaf (N2)

D und E: Mittlerer Schlaf und Tiefschlaf (N3)

2.3.7 Besonderheiten des REM-Schlafs

Zwei bis drei SWS-REM-Schlaf-Zyklen pro Nacht sind auf Dauer für den Menschen essentiell. Dies beschreibt den sogenannten „Kernschlaf“. Doch insbesondere der REM-Schlaf weist zahlreiche Besonderheiten auf.

Während beispielsweise Übergewicht mit einem erhöhten REM-Anteil im Schlaf einhergeht, lässt sich bei Magersucht-Patienten (Anorexie) das genaue Gegenteil beobachten. Sobald die magersüchtigen Patienten ihr Gewicht wieder normalisieren, lässt sich auch hier ein Anstieg des REM-Schlafanteils messen. Durch extremes Fasten und Hungern lässt sich ebenfalls eine REM-Unterdrückung feststellen. Der Anteil des REM-Schlafs pro Schlafzyklus hängt also mit der Nahrungsaufnahme zusammen(61). Dies lässt sich nicht nur bei Menschen, sondern auch verschiedenen anderen Spezies beobachten. Auch wenn die genauen physiologischen Mechanismen

noch nicht vollständig geklärt sind, gilt es als erwiesen, dass Fettleibigkeit einer der Hauptrisikofaktoren für das Erkranken an OSA ist(62).

Auch für unser Gedächtnis scheint der REM-Schlaf von zentraler Bedeutung zu sein. Insbesondere für die Fähigkeit der Einprägung und der Wiedergabe von gelerntem Material(63). Zahlreiche Studien belegen einen eindeutigen Zusammenhang zwischen verschiedensten Krankheiten und einem gestörten REM-Schlaf(50, 51, 64). Viele Wissenschaftler unterteilen die OSA, je nach Ablauf und Auftreten der respiratorischen Ereignisse, in eine REM-abhängige und REM-unabhängige OSA, da man mittlerweile davon ausgeht und nachweisen konnte, dass zum Teil tiefliegende pathophysiologische Unterschiede zwischen den beiden Varianten bestehen(65). So wurde beispielsweise dokumentiert, dass Patienten mit einer REM-abhängigen OSA höhere Raten an Depressionen und Angstzuständen aufweisen, verglichen mit Patienten, die an einer REM-unabhängigen OSA leiden(66).

2.4 Tagesschläfrigkeit versus Müdigkeit

Die „Tagesschläfrigkeit“ ist von dem Begriff „Müdigkeit“ abzugrenzen. Als Müdigkeit (*englisch: fatigue*) bezeichnet man allgemein einen Zustand von Energiemangel oder einen Zustand der Erschöpfung nach körperlicher bzw. geistiger Anstrengung. Sie dient dem Organismus als physiologisches Signal für den Bedarf nach Erholung und Schlaf, um dauerhaft leistungsfähig zu bleiben (67).

Als Tagesschläfrigkeit bezeichnet man in der Schlafmedizin und -forschung hingegen die Einschlafneigung eines Menschen. Also die Neigung des Gehirns, vom Wachsein in den Schlafzustand überzugehen. Dieser instabile Wachzustand ist meist die Folge nicht erholsamen Schlafs und ist charakterisiert durch eine verminderte zentralnervöse Aktivierung (Wachheit, Aufmerksamkeit). Während monotone Situationen bei Tagesschläfrigkeit einen Schlafstimulus darstellen, tun sie dies bei echter Müdigkeit nicht(68). Da das Wort Müdigkeit eine breite Auslegung hat, unterscheidet man zwischen drei verschiedenen Rubriken von Müdigkeit:

- Die nicht spezifizierte, akute Müdigkeit
- Die chronische Müdigkeit
- Das chronische Müdigkeitssyndrom (Systemische Belastungs-Intoleranz-Erkrankung) (*CFS: chronic fatigue syndrome*) (69, 70)

Des Weiteren kann man zwischen körperlicher und mentaler Müdigkeit unterscheiden. Ersteres spiegelt sich vor allen Dingen in einer verminderten Muskelkraft wider, wohingegen zweiteres durch eine verminderte kognitive Konzentrationsfähigkeit bemerkbar wird. Ist die Ermüdung nach harter körperlicher oder intellektueller Anstrengung völlig physiologisch, kann sie in manchen Fällen auch Folge pathologischer oder pharmakologischer Ursachen sein. Verschiedenste Erkrankungen, wie beispielsweise virale Infektionen (z.B. Mononukleose), Hypothyreose oder Depressionen, aber auch als Nebenwirkung zahlreicher Medikamente, wie z.B. Antihistaminika, Benzodiazepine oder trizyklische Antidepressiva, weisen Müdigkeit als Symptom auf. Krebspatienten beschreiben chronische Müdigkeit als eines der Hauptleiden Ihrer Erkrankung(71).

Zur Bestimmung der Schwere von Tagesschläfrigkeit gibt es eine Vielzahl von Methoden. Bahnbrechend war hierbei die Einführung der Epworth-Sleepiness-Scale 1991 von Murray W. Johns (benannt nach dem *Epworth Hospital* in Melbourne, Australien)(72). Der ESS wurde im Laufe der Jahre in mehrere Sprachen übersetzt und findet seitdem weltweite Anwendung. Auch die DGSM (Deutsche Gesellschaft für Schlafmedizin) erstellte eine genormte deutsche Version (siehe Kapitel 2.5). Dazu veröffentlichte sie auch Normdaten für die deutsche Bevölkerung, wobei 9711 Bürger einen ESS-Fragebogen beantworteten. 85% der Probanden erhielten einen Gesamtwert unter 10. Der ESS-Gesamtscore lag bei $6,6 \pm 3,5$ (73).

2.5 Die Epworth-Schläfrigkeitsskala (ESS)

Die ESS (*englisch*: Epworth Sleepiness Scale) ist ein beliebtes und simples diagnostisches Werkzeug zur Quantifizierung der Einschlafneigung in Alltagssituationen und der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit. Patienten erhalten einen standardisierten Fragebogen. In diesem sollen die Patienten retrospektiv die Wahrscheinlichkeit ihres Einschlafens in 8 typischen Alltagssituationen angeben. Jede Frage wird auf einer Skala von 0 (unwahrscheinlich) bis 3 (sehr wahrscheinlich) beantwortet, wodurch sich am Ende ein Gesamtwert zwischen 0 und 24 summiert. Ein Punktwert >10 gilt als pathologisch(7).

Keinerlei vorhandene Einschlafneigung	0
Leichte Neigung zum Einschlafen	1
Mäßige Neigung zum Einschlafen	2
Hohe Neigung zum Einschlafen	3

Tab. 3: ESS: Skala zur Beurteilung der Einschlafneigung

0 - 6	Gesund und unbedenklich
6 - 10	Grenzwertig, eventueller Schlafmangel
10 -15	Moderate Schlafstörung
>16	Schwere gesundheitsschädliche Schlafstörung

Tab. 4: Auswertung eines ESS

Es besteht eine signifikante Korrelation zwischen dem ESS-Score und dem polysomnographisch festgelegten RDI. Die ESS ist der meist akzeptierte und aussagekräftigste Fragebogen zur Erfassung der subjektiven Schläfrigkeit und der Einschlafneigung in monotonen Alltagssituationen(3, 7).

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

Abb. 8: Typischer ESS-Fragebogen

3. Material und Methoden

Im folgenden Abschnitt werden die angewandten Materialien und Methoden dieser Dissertation erläutert, sowie eine Schilderung der zum Verständnis relevanten wissenschaftlichen Verfahren.

3.1 Materialliste

3.1.1 Software

Office – Datenerfassung und Statistik:

- *EndNote™* X9 und *EndNote™* 20 für Windows
- *Microsoft®* Word für Windows
- *Microsoft®* Excel für Windows

Auswertung und Visualisierung der Schlafstadien:

- *Alice Sleepware* Version 2.9.78© 1999, 2010 Respiromics Inc.

3.1.2 Geräte

- Schlaflabor des Zentrums der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, ausgestattet mit EEG, EOG, EKG, EMG, Pulsoximeter, Nasenatemstrom(Flow)-Sensor, Mikrofon, Lagesensor und Infrarotkamera
- Kalkulator von *Texas Instruments®*, Modell TI-30X IIS

3.2 Methodik

3.2.1 Untersuchungsdesign

Im Rahmen dieser Dissertation wurden retrospektiv die Daten von insgesamt 98 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Darunter befanden sich 64 männliche und 33 weibliche Patienten im Alter zwischen 25 und 82 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 54,1 Jahren. Alle Patienten unterzogen sich zwischen 2014 und 2017 einer stationären Polysomnographie (PSG). Dafür verbrachte jeder von ihnen zwei volle Nächte im Schlaflabor der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Mainz (Leiter: Prof. Dr.

H. Gouveris), wobei sämtliche physiologischen Signale nach AASM-2012-Kriterien aufgezeichnet wurden. Um den sogenannten „First-Night-Effect“(74), also die schlechte Anpassung an die ungewohnte Umgebung des Schlaflabors in der ersten Nacht zu vermeiden, wurden ausschließlich PSG-Aufzeichnungen der zweiten Nacht verwendet. Da das Mainzer Schlaflabor durch die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM, e.V.) akkreditiert ist, wurde eine hohe Qualität hinsichtlich der Prozessabläufe garantiert.

Als Rohdaten dieser Dissertation dienten die elektroenzephalographischen Aufzeichnungen zweier kortikaler EEG-Kanäle (C3 & C4). Vier Epochen, von jeweils 30 Sekunden Länge, wurden manuell für jedes Schlafstadium (Wach, REM, N1, N2, N3) nach AASM-2012-Kriterien klassifiziert. Dies entspricht 392 Epochen pro Stadium, von denen 196 Epochen für das Training eines Support-Vector-Machine-Algorithmus in der Abteilung für Biomedizinische Statistik und Multimodale Signalverarbeitung der Sektion Motorische Störungen der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz verwendet wurden und 196 Epochen für die Überprüfung des Modells genutzt wurden, wobei eine 10-malige-Validierung angewandt wurde. Basierend auf der Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude), zeigte sich eine zuverlässige Methode um die nichtlineare Natur der Hirnaktivität unter alleiniger Nutzung der C3- und C4-EEG-Signale für ein ASSC-System (Automatic Sleep Stage Classification System) nutzbar zu machen. Die vielversprechenden Befunde dieses neuen Verfahrens erfordern eine Korrelation mit weiteren klinischen Endpunkten, um die klinische Relevanz des Schemas zu bestätigen. Auf dieser Aufgabe beruht die vorliegende Untersuchung.

Neben den EEG-Rohdaten wurde auch der Respiratory-Disturbance-Index (RDI) erfasst. Die Werte reichten von 2,1 bis 120,8 pro Stunde Schlaf (/h) und ergaben einen Durchschnitt von 24,3/h. 41 Patienten wiesen einen RDI-Wert unter 15/h auf, wohingegen 57 Patienten einen RDI über 15/h aufwiesen. Des Weiteren beantworteten die Patienten einen Epworth Sleepiness Scale (ESS)-Fragebogen, um deren subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit zu erfassen. Das Zusammentragen und Ausrechnen der Fragebögen erfolgte manuell in der Klinik und Poliklinik der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz anhand der Archivdaten. Die ausgerechneten Epworth-Scores lagen zwischen 0 und 20 Scorepunkten und ergaben einen Mittelwert von 9,3 Scorepunkten. 28 Patienten hatten einen unbedenklichen Epworth-Score, 30 einen grenzwertigen. Eine moderate Wahrscheinlichkeit einer

Tagesschläfrigkeit hatten 28 und eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Tagesschläfrigkeit (ESS-Score über 16) ergaben sich bei 12 Patienten.

Anhand der zusammengetragenen Daten wurde schließlich mittels Korrelationsanalyse nach einer eventuell bestehenden Korrelation zwischen der subjektiv empfundenen, auf den ESS-Scores basierten, Tagesschläfrigkeit und den Befunden des quantitativen elektrophysiologischen Markers der zentralen motorischen EEG-Kopplung gesucht.

3.2.2 Datengrundlage

Die Datengrundlage dieser Dissertation bilden die anamnestischen Grundangaben (Alter, Geschlecht, etc.) und die bereits erwähnten PSG-Aufzeichnungen von insgesamt 98 Patienten mit einer schlafbezogenen Atemstörung (primäres Schnarchen bzw. OSA). Dafür verbrachten die Patienten zwei volle Nächte im Schlaflabor der HNO-Klinik der Universitätsmedizin Mainz. Hierbei wurden sämtliche physiologischen Signale nach AASM-2012-Richtlinien aufgenommen. Dazu zählen zwei Elektrookkulogramm-Signale (EOG), vier EEG-Signale (C3-, C4-, O2- und F4-), ein Kinn-Elektromyogramm-Signal (EMG), zwei EMG-Signale aus dem Musculus tibialis anterior beidseits, ein Elektrokardiogramm-Signal (EKG), ein Pulsoxymeter-Signal (Pulsfrequenz und Sauerstoffsättigung im peripheren Blut), Atmungsparameter (nasaler Flow, thorakale und abdominale Atemexkursion) und ein Lagesensor.

Das Zeitfenster bei der Auswertung der Schlafstadien einer PSG bezeichnet man als „Epoche“. Die Länge des Zeitfensters ist bestimmend für die zeitliche Auflösung im Hypnogramm (siehe Abb. 6 und 7). In der Regel findet ein Zeitfenster von 30 Sekunden Verwendung. So auch bei dieser Untersuchung. Es wurden zunächst vier Epochen, von jeweils 30 Sekunden Länge, manuell für die einzelnen Schlafstadien (Wach, REM, N1, N2, N3) nach AASM-2012-Kriterien klassifiziert, was wiederum 392 Epochen pro Schlafstadium entspricht. Diese 392 Epochen wurden aufgeteilt, um einerseits mit 196 Epochen das Training eines SVM-Algorithmus zu ermöglichen und andererseits 196 Epochen für die Überprüfung des Modells genutzt wurden, wobei eine 10-malige Validierung angewandt wurde. Durch das Training und das Einfließen aller Signale in den SVM-Algorithmus, konnte erreicht werden, dass dieser unter alleiniger Nutzung zweier EEG-Signale (C3 & C4) in die fünf Schlafstadien selbstständig einteilte. Daher genügen dieser Dissertation als Rohdaten, aufgrund des angewandten Verfahrens mittels CFC, die EEG-Aufzeichnungen der zwei kortikalen EEG-Kanäle (C3 & C4).

Dieses neue und vielversprechende Schema dient der automatisierten Offline-Schlafstadien-Klassifizierung (ASSC). Am vielversprechendsten und genauesten stellten sich dabei die Ergebnisse heraus, die auf der besagten Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude) basieren. Um die klinische Relevanz dieses neuen quantitativen neurophysiologischen Markers weiter zu validieren und hervorzuheben, wurde er in dieser Arbeit mit dem klinischen Endpunkt der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit korreliert. Zur Erfassung dieses klinischen Endpunktes diente die Epworth-Sleepiness-Skala (ESS). Alle Probanden füllten einen standardisierten Somnologie-Fragebogen der Hals-, Nasen-, Ohren-Klinik der Universitätsmedizin Mainz aus, der neben allgemeinen anamnestischen Fragen auch die ESS auf seiner letzten Seite enthält (siehe Abb. 9). Durch Addieren der jeweiligen Punktwertangaben des ESS, bekamen alle Patienten einen individuellen ESS-Score, der das Maß ihrer subjektiven Einschlafneigung widerspiegelte. Jene 98 verschiedenen Punktwerte stellen die zweite Datengrundlage dieser Doktorarbeit dar.

Bitte füllen Sie auch noch den nachfolgenden Fragebogen aus (Epworth sleepiness scale)

Dieser Test bezieht sich auf Ihren Alltag in der letzten Zeit. Selbst wenn Sie einige Situationen in der letzten Zeit nicht erlebt haben, versuchen Sie bitte sich vorzustellen, wie diese auf Sie gewirkt hätten.

Benutzen Sie die folgende Skala von 0 bis 3, um die am besten passende Zahl für jede Situation auszuwählen.

Wie wahrscheinlich ist es, dass Sie in einer der folgenden acht Situationen einnicken oder einschlafen, sich also nicht nur müde fühlen?	Wahrscheinlichkeit einzunicken			
	niemals 0 Punkte	gering 1 Punkt	mittel 2 Punkte	hoch 3 Punkte
a. Im Sitzen lesen				
b. Fernsehen				
c. Ruhiges Sitzen (z.B. Kino, Theater, Versammlung)				
d. Als Mitfahrer in einem Auto während einer Stunde Fahrt ohne Pause				
e. Sich Nachmittags zum Ausruhen hinlegen, wenn es die Umstände erlauben				
f. Mit jemandem zusammensitzen und sich unterhalten				
g. Ruhiges Sitzen nach einem Mittagessen ohne Alkohol				
h. In einem Auto, während man für einige Minuten im Verkehr anhält				
Gesamtpunktzahl				

Teilen Sie uns hier noch Dinge mit, die Sie für wichtig erachten, bisher aber nicht gefragt wurden:

Abb. 9: Seite 6 von 6 des Somnologie-Fragebogens (D39205) der Universitätsmedizin Mainz beinhaltet die Epworth Sleepiness Scale.

Alter	Geschlecht	Aufz.-Nr.	RDI	Grad	Epworth (ESS-Score)
58	F	10339	34	H	4
65	M	10381	50,5	H	6
38	M	20421	33,2	H	9
57	M	20429	34,8	H	10
64	M	20447	54,2	H	7
80	F	20384	38	H	3
67	M	20410	49,8	H	9
45	M	20415	43,5	H	9
57	M	20495	54,1	H	15
62	M	20477	32,9	H	9
36	M	10448	37	H	8
43	M	20475	65,6	H	2
45	M	20435	40,4	H	8
37	F	10414	36,6	H	13
48	M	10523	48,8	H	12
57	F	20570	32,8	H	7

Abb. 10: Screenshot der Datenerfassung mittels *Microsoft® Excel*. Insgesamt wurden sechs verschiedene Spalten für Alter, Geschlecht, PSG-Aufzeichnungsnummer, RDI, Grad und ESS-Score (von links nach rechts aufgelistet) erstellt.

3.2.2.1 Datenparameter

Ausgehend von der Datengrundlage dieser Dissertation wurde bei den Patientendaten insgesamt zwischen neun verschiedenen Parametern nach möglichen Korrelationen mittels Korrelationsanalyse gesucht:

1. Modulationsindex in Stadium N1
2. Modulationsindex in Stadium N2
3. Modulationsindex in Stadium N3
4. Modulationsindex im REM-Stadium
5. Modulationsindex in wachem Zustand
6. Alter
7. Geschlecht
8. RDI
9. Epworth-Score

Es wurde außerdem zwischen zwei Patientenkohorten wie folgt differenziert:

- Leicht erkrankte bzw. Menschen mit primärem Schnarchen ohne OSA mit einem RDI unter 15/h
- (mittel, sowie) schwer Erkrankte mit einem RDI über 15/h

Basierend auf der Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude) (siehe Kapitel 3.2.2.4) wurden mithilfe der EEG-Daten zwei verschiedene Korrelationsindexe (engl.: „Correlation Index“) erstellt, um später ein möglichst aussagekräftiges Ergebnis zu erhalten:

- Correlation Index 1: Theta – Gamma
- Correlation Index 2: Delta – Alpha

Wie in Kapitel 3.2.2.4 näher erläutert, wird hierbei jeweils ein langsames Frequenzband (Theta oder Delta) mit einem schnellen Frequenzband (Gamma oder Alpha) gekoppelt.

Somit entstanden insgesamt vier unterschiedliche Gruppen, die auf mögliche Korrelationen zwischen den genannten Parametern untersucht wurden:

1. Correlation Index 1 und RDI < 15/h
2. Correlation Index 1 und RDI > 15/h
3. Correlation Index 2 und RDI < 15/h
4. Correlation Index 2 und RDI > 15/h

3.2.2.2 Funktionsweise des EEG

Durch das Anlegen knopfförmiger Elektroden aus einer Silberlegierung auf der Kopfhaut der Schädeldecke, lassen sich bei Menschen und anderen Wirbeltieren zwischen diesen Elektroden kontinuierliche, durch Neuronen verursachte elektrische Potentialschwankungen im Mikrovoltbereich ableiten. Das EEG stellt daher eine der wichtigsten, nicht invasiven Methoden zur Messung und Charakterisierung der elektrischen Hirnaktivität dar.

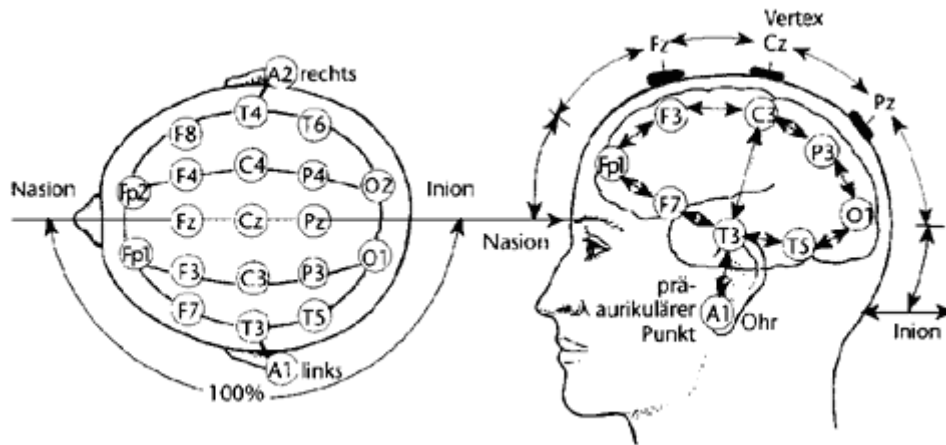


Abb. 11: Anordnung der Elektroden auf der Schädeldecke nach internationalen AASM-Richtlinien(41). Fp = Stirnpol (frontal pole); F = Frontal; T = Temporal; C = Zentral (central); P = Parietal; O = Okzipital; M = Mastoid (Referenzelektrode)

Thalamische Neurone fungieren während der Schlafstadien als Schrittmacher für die Generierung rhythmisch-elektrischer Aktivitätsmuster. Diese werden im synaptischen Netzwerk zwischen Thalamus und Kortex zeitlich synchronisiert(19, 75). Durch die angebrachten Elektroden werden die Potentialschwankungen registriert und mittels Verstärker sichtbar gemacht.

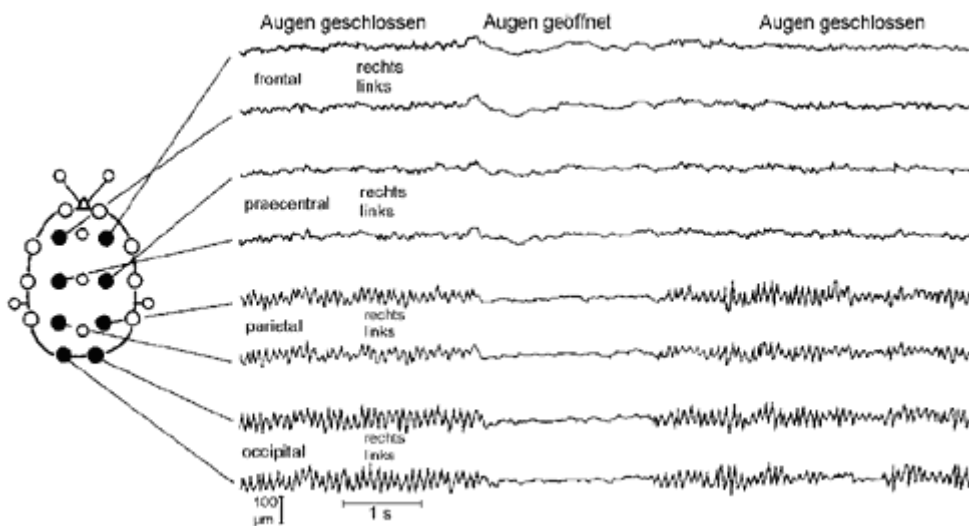


Abb. 12: Schematisches Beispiel registrierter EEG-Potentialschwankungen und ihrer dazugehörigen Frequenzbänder(41).

3.2.2.3 EEG-Aktivitätszustände und ihre Korrelate

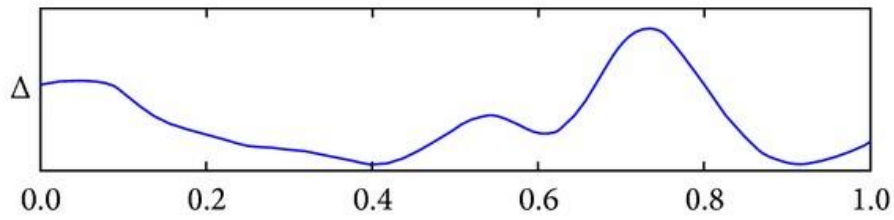
Die im EEG vorkommenden Frequenzen und Amplituden bezeichnet man als (Hirn-) Oszillationen. Sie sind nicht nur die Folge rhythmisch entladender Zellaktivität, sondern „treiben“ diese regelrecht an und wirken somit auf die Entstehung geordneter Repräsentationen im Hirngewebe ein.

Bei einem gesunden Erwachsenen herrscht im wachen Zustand, bei geschlossenen Augen ein Rhythmus mit einer Frequenz von 8 – 13 Hz vor (durchschnittlich 10 Hz). Diese Wellen werden als α -Wellen (Alpha-Wellen) bezeichnet. Treten an einem Ableitpunkt EEG-Wellen in etwa gleicher Frequenz und Amplitude auf, so bezeichnet man dies als *synchronisiertes EEG*. Die Aktivität der α -Wellen tritt in der Regel synchronisiert auf. α -Wellen-Serien blockieren bei Aufmerksamkeits- und Gedächtnisaufgaben daran nichtbeteiligte Hirnareale und ermöglichen dadurch die Konzentration auf einen wichtigen Inhalt(76). Durch Öffnen der Augen oder andere Sinnesreize verschwinden die α -Wellen. Dies bezeichnet man als sog. α -Blockade. Stattdessen erscheinen hochfrequente β -Wellen (Beta-Wellen) mit einer Frequenz von 14 -30 Hz (durchschnittlich 20 Hz) und einer kleineren Amplitude. Bei anspruchsvollen Lern- und Aufmerksamkeitsprozessen treten meist Wellen über 30 Hz auf, welche man als γ -Wellen (Gamma-Wellen) bezeichnet. Diese synchronisierten Gammaoszillationen bilden die neuronale Grundlage für die Bildung assoziativer Verbindungen zwischen benachbarten Zellpopulationen. Langsame Frequenzen zeigen hingegen Verbindungen entfernt liegender Zellverbände auf. Überlappungen beider findet man jedoch häufig, beispielsweise im Tiefschlaf, während der Gedächtnisspeicherung(77).

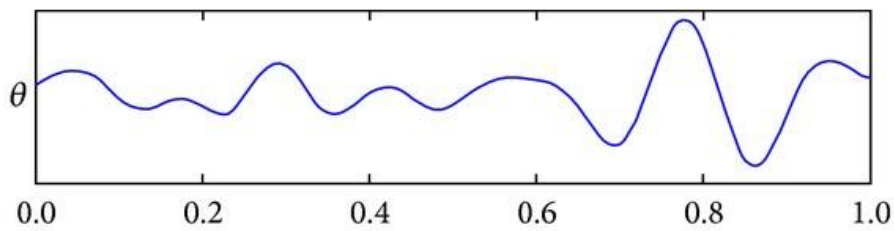
Fernerhin gibt es neben den drei genannten Arten von Wellen noch zwei weitere Grundformen. Sie erscheinen im EEG mit großer Amplitude und langsamer Frequenz. Die Rede ist von θ -Wellen (Theta-Wellen, 4 – 7 Hz) und δ -wellen (Delta-Wellen, 0,5 – 4 Hz). Diese treten hauptsächlich im (Tief-)Schlaf auf und erscheinen im Wachzustand nur mit kleiner Amplitude. Während des Einschlafens lässt sich also beobachten, dass die Amplituden stetig steigen und die Frequenzen zunehmend sinken. 75 – 90% der Gesamtschlafzeit besteht aus NREM-Schlaf, der vor allem von diesen Wellen dominiert wird(18, 19).

Abb. 12 dient der graphischen Übersicht aller Frequenzbereiche. Die Maßeinheit Hertz (Hz) ist die SI-Einheit für die Frequenz. Sie beschreibt die Anzahl der Schwingungen

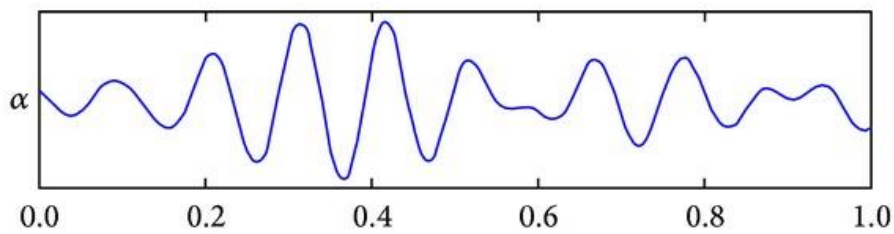
pro Sekunde in einem periodischen Signal(78). Als Amplitude wird in diesem Fall die maximale Auslenkung der jeweiligen Schwingung, bzw. Welle bezeichnet(79).



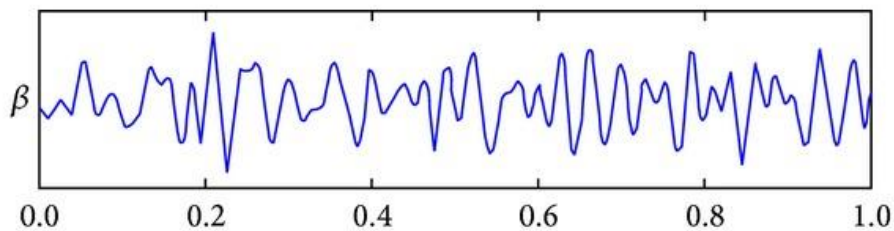
(a)



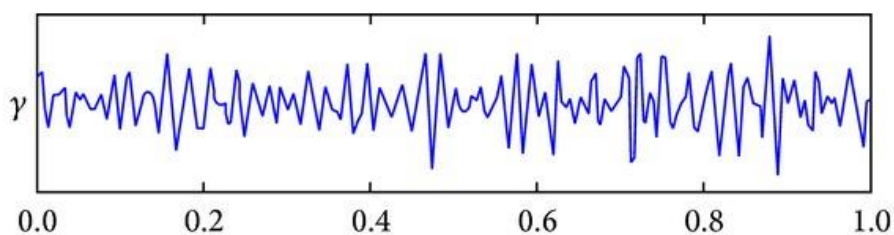
(b)



(c)



(d)



(e)

Abb. 13: Graphen der verschiedenen Frequenzbänder im Gehirn(80)

Die x-Achse stellt jeweils die Zeit in Sekunden dar und die y-Achse steht für die Amplitude. a: Delta-Band (0,5 – 4 Hz); b: Theta-Band (4 – 7 Hz); c: Alpha-Band (8 – 13 Hz); d: Beta-Band (14 – 30 Hz); e: Gamma-Band (< 30 Hz)

3.2.2.4 Der Modulationsindex

Der sog. Modulationsindex (aus dem lateinischen: *modulatio* „Maß, das Taktmäßige, Rhythmus“) ist ein Kennwert der Frequenzmodulation. Er beschreibt, um wie viel die modulierte Variable eines Trägersignals um ihr unmoduliertes Level schwankt. Er steht für das Verhältnis aus Modulationsfrequenz und dem Frequenzbereich zwischen tiefster und höchster Frequenz (sog. Frequenzhub). Da der Frequenzhub von der Amplitude der Modulationsfrequenz abhängt, besteht ein direkter Zusammenhang zwischen dem Modulationsindex und der Signalamplitude(81, 82).

3.2.2.5 Die Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude)

Die Verarbeitung der C3- und C4- EEG-Daten dieser Dissertation basiert auf der sogenannten Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Cross-Frequency-Coupling; CFC) und erfolgte von der Abteilung für Multimodale Signalanalyse und Biomedizinische Statistik der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz (Leiter: Prof. Dr. M. Muthuraman). Das EEG registriert komplexe, nichtlineare Signale der Gehirnaktivität in Form von Potentialschwankungen. Jede neuronale Verarbeitung beinhaltet jedoch zahlreiche simultane Gehirnoszillationen verschiedenster Frequenzbänder. Man geht davon aus, dass hochfrequente Signale lokalen Domänen der kortikalen Verarbeitung entstammen, die Hirnaktivität kleiner räumlicher Bereiche und kurzer Zeitfenster modulieren, wohingegen niedrige Frequenzen höchstwahrscheinlich eine Hirnaktivität über große räumliche Bereiche in langen Zeitfenstern modulieren. Durch die CFC lassen sich Wechselwirkungen zwischen zwei Schwingungen unterschiedlicher Frequenzbänder linear darstellen. Hierbei werden sehr langsame Frequenzen, wie beispielsweise θ -Wellen, mit sehr schnellen Frequenzen, wie zum Beispiel den γ -Wellen, miteinander verglichen und Korrelationen festgestellt. Anders gesagt, lassen sich durch die CFC Beziehungen verschiedener Frequenzen zueinander identifizieren und somit Kopplungsfrequenzen synthetisieren. Das Phase-zu-Amplitude-Verfahren

ist hierbei das, in Studien häufigste angewandte und am besten untersuchte System, um eine Übertragung und Modulierung von Informationen großer Gehirnnetzwerke zu ermöglichen. Zahlreiche experimentelle Untersuchungen und Studien belegen, dass die Phase-zu-Amplitude-Modulation bei Menschen, aber auch verschiedensten Säugetieren im Hippocampus und weiteren kortikalen und subkortikalen Bereichen auftritt. Abhängig von kognitiven, sensorischen oder motorischen Ereignissen, ändert sich der Ausschlag der Phase-zu-Amplitude-Kreuzfrequenzkopplung (PAC) blitzschnell(83-85). Man geht davon aus, dass die PAC, vor allem in temporalen Gehirnstrukturen, als neuronaler Mechanismus der koordinierten Speicherung des Arbeitsgedächtnisses dient, da hierbei, wie auch bei anderen kognitiven Funktionen, eine koordinierte Beteiligung räumlich naher und weit entfernter Hirnareale von Nöten ist(86-88). Die Abhängigkeit zwischen der Amplitude des höherfrequenten Signals und der Phase des niederfrequenten Signals wird in Abbildung 13 exemplarisch dargestellt(83, 84, 88).

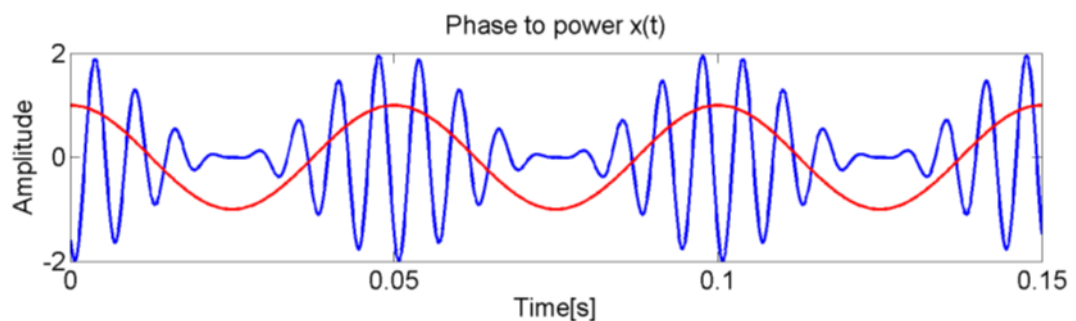


Abb. 14: Phase-zu-Amplitude Abhängigkeit im zeitlichen Verlauf (das Wort „power“ entspricht in dieser Graphik der Amplitude)(89)

Die Amplitude des hochfrequenten Signals (blaue Linie) hängt von der Phase des niederfrequenten Signals (rote Linie) ab.

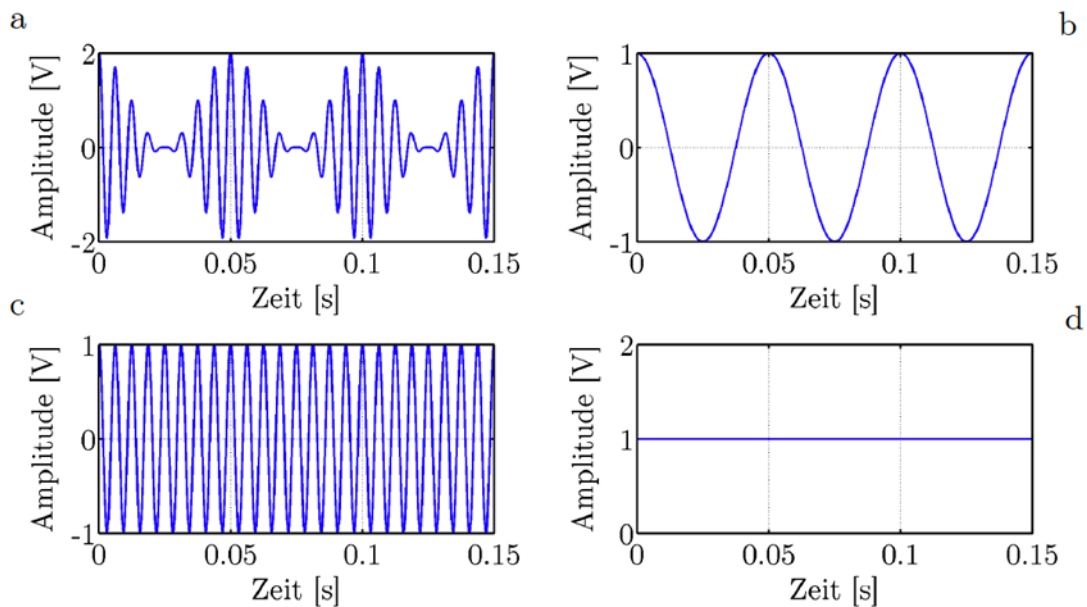


Abb. 15: Überblick der einzelnen Signale zur Erstellung eines Phase-zu-Amplitude Mischsignals(90)

- a: Mischsignal, dass nieder- und hochfrequente Informationen des Signals enthalten
- b: Kosinus des niederfrequenten Signals (1 V Amplitude bei 20 Hz Frequenz)
- c: Kosinus des hochfrequenten Signals (1 V Amplitude bei 160 Hz Frequenz)
- d: Hilfssignal mit einem Offset von 1 V (Gleichstrom)

3.2.2.6 Der Support Vector Machine Algorithmus

Die Klassifizierung der nichtlinearen Daten dieser Arbeit erfolgte von der Abteilung für Multimodale Signalanalyse und Biomedizinische Statistik der Klinik für Neurologie der Universitätsmedizin Mainz durch einen sogenannten Lernalgorithmus („machine learning algorithm“), nämlich dem Support Vector Machine Algorithmus (SVM). Zwei nichtlineare Datensätze werden in diesem Fall dabei zusammengefügt. Jeder Datensatz wird vom Algorithmus durch einzelne Punkte in einem n -dimensionalen Raum dargestellt. n entspricht der Anzahl der Merkmale der Datensätze, die jeweils dem Wert einer bestimmten Koordinate entsprechen. Anschließend teilt man die Datensätze durch das Ziehen einer Gerade, einer sog. Hyperebene, in zwei Klassen ein (siehe Abb. 15). Dabei sollen die beiden am engsten zueinanderstehenden Punkte mit dem größtmöglichen Abstand voneinander getrennt werden(91-93).

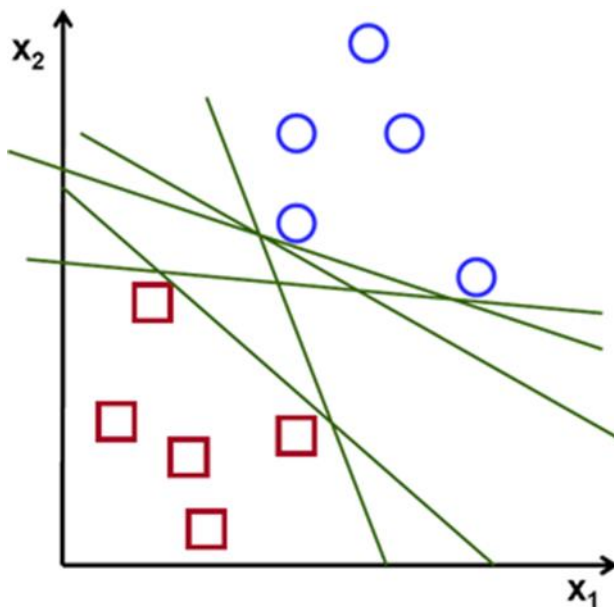


Abb. 16: Vereinfachte 2D-Darstellung der Klassifizierung zweier verschiedener Datensätze (dargestellt durch rote Quadrate versus blaue Kreise). Die zwei Datensätze werden durch die separierenden Geraden voneinander getrennt. Als Support Vektoren werden die Punkte bezeichnet, die in Bezug auf die Hyperebene am engsten zueinanderstehen(94).

Da jedoch, wie in Abb. 15 gezeigt, mehrere Hyperbenen zwischen den Punkten der Datensätze möglich sind, ist es notwendig den besten Mittelwert zu errechnen. Je kleiner die Spanne des Trennungsbereiches in der Mitte (*engl.: „margin“*) ist, desto kleiner ist der Fehler der Klassifikation. Ermittelt wird zunächst die sog. *optimale Hyperebene*, mit dem maximal möglichen Abstand zu allen Datenpunkten. Als nächstes erfasst der SVM die Hyperebene, auf der die Support Vektoren, also die Punkte mit der geringsten Distanz zur optimalen Hyperebene, liegen. Diese Distanz wird als *Margin* bezeichnet und dient, wie bereits erwähnt, der Fehlerminimierung. Somit erhält man zwei deutlich voneinander separierte Gruppen (siehe Abb. 16)(92-94).

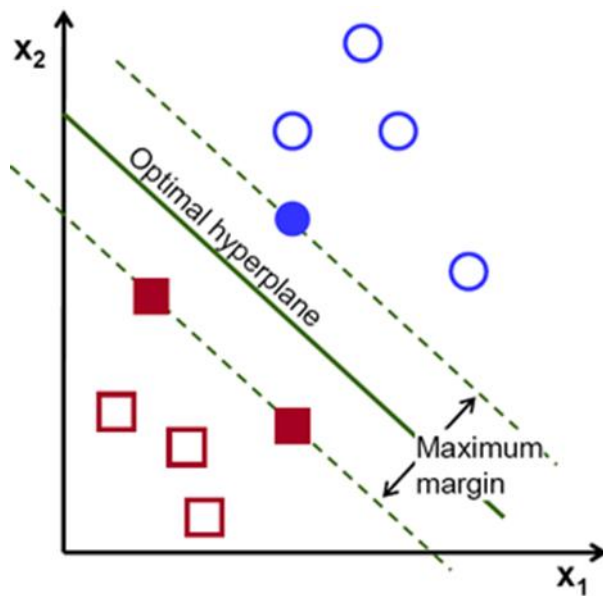


Abb. 17: Darstellung der optimalen Hyperebene (grüne Gerade) und der Support Vektoren (blau gefüllter Kreis und rot gefüllte Quadrate) auf der Margin (gestrichelte Geraden)(94).

Da es sich bei dieser Dissertation hauptsächlich um eine retrospektive statistische Arbeit handelt, stellt sich der Support Vector Machine Algorithmus als exzellentes Werkzeug zur Klassifizierung der vorhandenen Daten dar, weil er die benötigten Berechnungen automatisiert durchführen kann. Der SVM setzt sich stets aus einem „Training“ und einer Validierung, sowie einer darauffolgenden Testphase zusammen. Durch die abschließende Überprüfung und gegebenenfalls nötige Anpassung auffälliger Daten durch eine wissenschaftlich instruierte Fachperson, wird die Signifikanz des Verfahrens abermals erhöht.

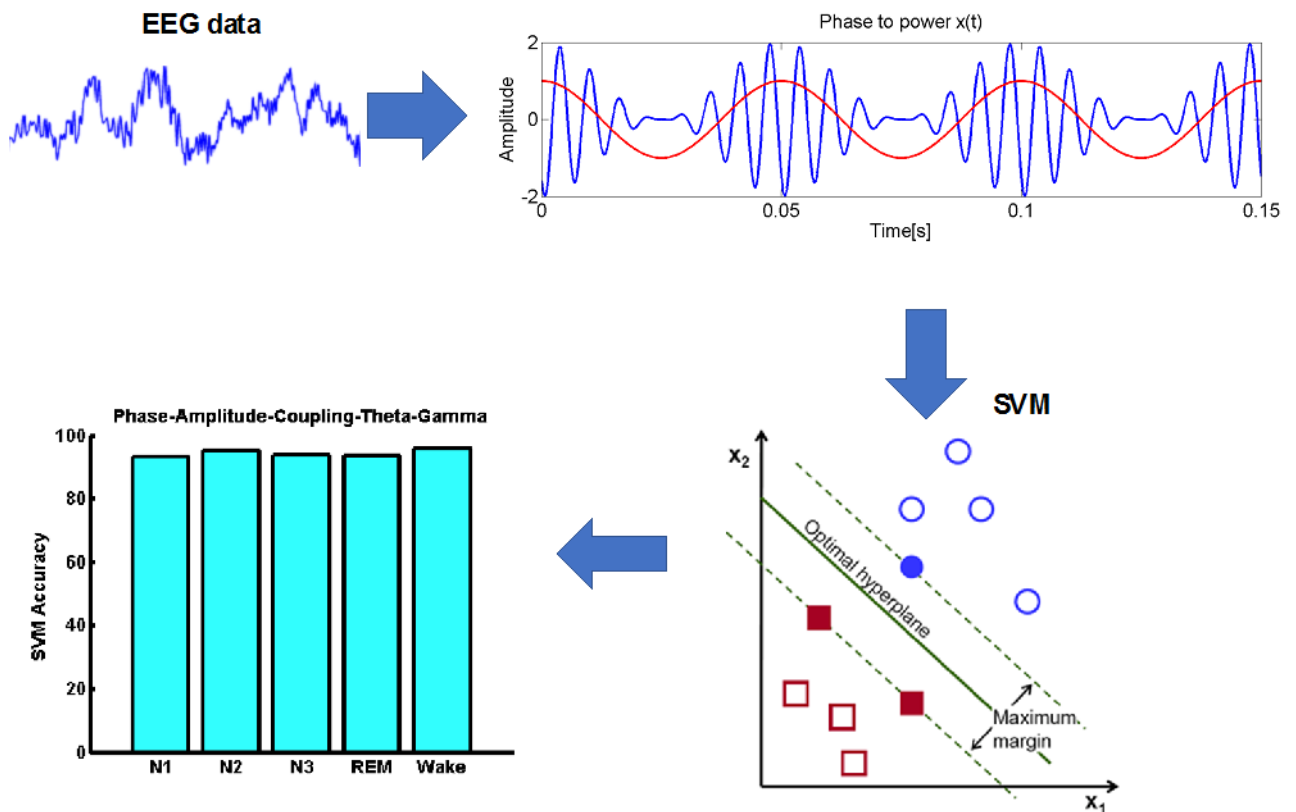


Abb. 18: Schematischer Ablauf der EEG-Datenverarbeitung durch die Kreuzfrequenzkopplungsmethode und den Support Vector Machine Algorithmus am Beispiel des Theta- und Gamma-Frequenzbandes. Nach der Überprüfung von Korrelationen von Kopplungsfrequenzen durch das Phase-zu-Amplitude-Verfahren, wurden die Daten durch den SVM mit ihrer jeweiligen Genauigkeit in Prozent (Balkendiagramm) für die Schlafstadien (N1-N3,REM,Wach) klassifiziert(95)

3.2.2.7 Der Korrelationskoeffizient nach Pearson

Korrelationen befassen sich mit linearen Beziehungen. Der sog. Korrelationskoeffizient ist das spezifische Maß, welches die Stärke der linearen Beziehung zwischen zwei oder mehr Variablen in einer Korrelationsanalyse quantifiziert. Genauer gesagt, wird mit dieser Formel für die verschiedenen Variablen die Distanz jedes Datenpunktes vom Mittelwert der Variablen verglichen. Dadurch

erfährt man schließlich, wie nah die Beziehung zwischen den Variablen an eine imaginäre Gerade durch die Daten angepasst werden kann.

Der Korrelationskoeffizient wurde erstmals Ende des 19. Jahrhunderts verwendet. Da im Laufe der Jahrzehnte verschiedene Korrelationskoeffizienten entwickelt wurden, ist herauszustellen, dass es sich heutzutage, in der Regel, um den Korrelationskoeffizienten nach Pearson handelt(96). So auch in dieser Dissertation.

Im Falle dieser Dissertation wurde zwischen 9 verschiedenen Variablen (den in 3.2.2.1 aufgelisteten Parametern) nach einem Zusammenhang gesucht und jeweils eine separate Korrelationsanalyse für jede Gruppe (1 bis 4) durchgeführt. Somit entstanden insgesamt 4 Korrelationsanalysen.

Der r - und p -Wert:

r symbolisiert in einem solchen Korrelationsbericht den Korrelationskoeffizienten. Dieser ist ein einheitsloser Wert zwischen -1 und 1. p steht für die statistische Relevanz. Der p -Wert stützt, oder widerlegt die Hypothese, dass eine gemessene Korrelation in den Daten vorhanden ist. Je näher der r -Wert bei null liegt, desto schwächer ist der lineare Zusammenhang und somit auch die Korrelation.

Zeigt sich ein positiver r -Wert, bedeutet das, dass die Werte beider Variablen tendenziell gemeinsam ansteigen. Negative r -Werte sprechen hingegen für eine negative Korrelation. Also, dass durch das Ansteigen der einen Variable, die Werte der anderen Variable fallen. Eine „perfekte“, jeweils positive und negative Korrelation wäre dann vorhanden, wenn der r -Wert bei 1 oder -1 liegt. Zwei perfekt korrelierte Variablen haben eine lineare Beziehung und verändern sich gemeinsam mit einer konstanten Rate. Alle Datenpunkte könnten somit in diesem Idealfall in einem Streudiagramm dargestellt durch eine gerade Linie miteinander verbunden werden.

Da eine derartige perfekte Korrelation eher selten ist und man in Wirklichkeit meist eine unbelegte Hypothese überprüfen möchte, ist das Ziel solcher Hypothesentests, festzustellen, ob genügend Anhaltspunkte vorliegen, um die Vermutung über die eigenen Daten zu stützen.

Die Nullhypothese und die alternative Hypothese:

Man formuliert bei einer Korrelationsanalyse zwei Hypothesen: die sog. *Nullhypothese* und die *alternative Hypothese*. Erstere bedeutet, dass die beobachtete Beziehung zwischen den Variablen auf reinem Zufall beruht, der Korrelationskoeffizient somit null beträgt und keine lineare Beziehung vorhanden ist. Bei der alternativen Hypothese ist der Korrelationskoeffizient nicht gleich null, da in unseren Daten eine gemessene Korrelation berechtigter- und nicht zufälligerweise vorhanden ist.

Der p -Wert gibt die Wahrscheinlichkeit an, in unseren Daten einen Korrelationskoeffizienten zu beobachten, der nicht gleich null ist, obwohl in Wirklichkeit die Nullhypothese wahr ist. Ist der p -Wert niedrig genug, wird die Nullhypothese abgelehnt. Der Standardschwellenwert für die Ablehnung der Nullhypothese ist meist ein p -Wert von 0,05. Erhält man also einen p -Wert von weniger als 0,05, wird die Nullhypothese zugunsten der alternativen Hypothese abgelehnt und der Korrelationskoeffizient ist nicht gleich null(97).

	1	2	3	4	5	6	7	8	9
R	1,1213	0,3590985	0,09488091	-0,0087669	0,20216587	0,29311294	0,10468036	0,07702889	-0,224859319
	0,3590985	1,1213	-0,0739779	0,14477832	-0,0580473	0,25842473	0,26144808	-0,0144423	-0,1539268
	0,09488091	-0,0739779	1,1213	0,27911096	0,18938027	0,18903635	0,435171873	0,25123487	0,30446035
	-0,0087669	0,14477832	0,27911096	1,1213	0,18301758	-0,0062187	0,01106997	0,21880545	0,35416864
	0,20216587	-0,0580473	0,18938027	0,18301758	1,1213	0,12965756	0,00908751	0,15717331	0,2660634
	0,29311294	0,25842473	0,18903635	-0,0062187	0,12965756	1,1213	0,49405068	0,15216516	0,19278768
	0,10468036	0,26144808	0,435171873	0,01106997	0,00908751	0,49405068	1,1213	-0,198921955	0,0091596
	0,07702889	-0,0144423	0,25123487	0,21880545	0,15717331	0,15216516	-0,198921955	1,1213	0,03087335
	-0,2248593	-0,1539268	0,30446035	0,35416864	0,2660634	0,19278768	0,0091596	0,03087335	1,1213
p	0,9877	0,11710588	0,85579628	0,39935346	0,59838907	0,26430069	0,90450094	0,76841488	0,012429872
	0,11710588	0,9877	0,20292474	0,87037009	0,24345942	0,37421654	0,36373072	0,37906787	0,06541658
	0,85579628	0,20292474	0,9877	0,30591164	0,65606493	0,65764465	0,030648722	0,39983239	0,23332303
	0,39935346	0,87037009	0,30591164	0,9877	0,68551224	0,40865299	0,47479557	0,52671445	0,12548078
	0,59838907	0,24345942	0,65606493	0,68551224	0,9877	0,94580683	0,46694779	0,80925763	0,34805323
	0,26430069	0,37421654	0,65764465	0,40865299	0,94580683	0,9877	0,002751806	0,83384563	0,64049126
	0,90450094	0,36373072	0,030648722	0,47479557	0,46694779	0,002751806	0,9877	0,026392946	0,46723197
	0,76841488	0,37906787	0,39983239	0,52671445	0,80925763	0,83384563	0,026392946	0,9877	0,55670673
	0,01242987	0,06541658	0,23332303	0,12548078	0,34805323	0,64049126	0,46723197	0,55670673	0,9877

Abb. 19: Screenshot einiger r - und p -Werte dieser Dissertation (in diesem Fall Theta - Gamma Frequenzbänder und RDI < 15/h). Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (1 = Modulationsindex in Stadium N1; 2 = Modulationsindex in Stadium N2; 3 = Modulationsindex in Stadium N3; 4 = Modulationsindex im REM-Stadium; 5 = Modulationsindex in wachem Zustand; 6 = Alter; 7 = Geschlecht; 8 = RDI; 9 = Epworth-Score). Signifikante Korrelationen wurden in grün gekennzeichnet.

4. Ergebnisse

Das folgende Kapitel beinhaltet die wissenschaftlichen Ergebnisse der vorliegenden Dissertation. Die Resultate sind tabellarisch aufgeführt. Um die Lesbarkeit und das Verständnis dieser Arbeit nicht einzuschränken, wurden die Resultate in diesem Kapitel, so weit wie möglich, auf das Wesentliche reduziert. Alle weiteren Tabellen und Daten finden sich vollständig im Anhang.

Die Daten der insgesamt 98 Patienten, welche in zwei Kohorten (RDI < 15/h vs. RDI > 15/h) eingeteilt und anschließend jeweils mit den beiden Frequenzkopplungen (Correlation Index 1 (Theta – Gamma) und Correlation Index 2 (Delta – Alpha)) überprüft wurden, ergaben vier separate Korrelationsanalysen.

Anhand des *r*-Wertes erfolgt eine Klassifizierung in schwache, mittlere und starke Korrelation. Betrachtet wurde ein *r*-Wert ab 0,3. Bei einem *p*-Wert < 0,05 ist die jeweilige Stärke dieser Korrelation auch signifikant. Sämtliche signifikante Korrelationen wurden in grün markiert.

Es konnten signifikante Korrelationen zwischen einer besseren Frequenzankopplung im REM-Schlaf und Stadium N1 und einer verringerten Tagesschläfrigkeit nachgewiesen werden. Sowie einer erhöhten Tagesschläfrigkeit bei besserer Ankopplung in Stadium N2. Alle Korrelationen bestehen lediglich bei Patienten mit einem RDI < 15/h.

Als aussagekräftiger erwies sich der Correlation Index 2 mit der Delta – Alpha-Frequenzkopplung.

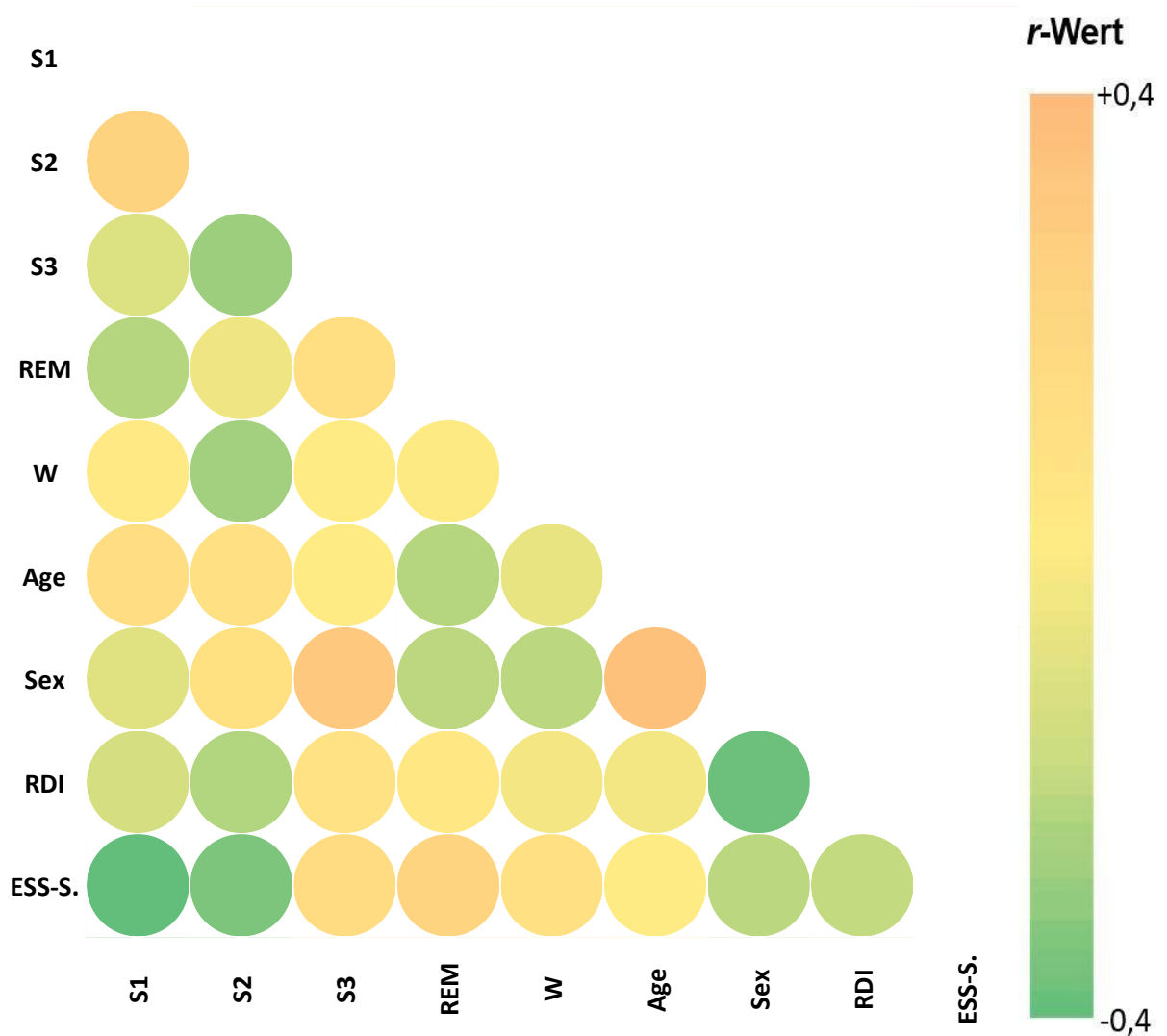
4.1. Übersicht der gesammelten Patientendaten

Alter	Geschlecht	Aufz.-Nr.	RDI	Grad	Epworth (ESS-Score)
58	F	10339	34	H	4
65	M	10381	50,5	H	6
38	M	20421	33,2	H	9
57	M	20429	34,8	H	10
64	M	20447	54,2	H	7
80	F	20384	38	H	3
67	M	20410	49,8	H	9
45	M	20415	43,5	H	9
57	M	20495	54,1	H	15
62	M	20477	32,9	H	9
36	M	10448	37	H	8
43	M	20475	65,6	H	2
45	M	20435	40,4	H	8
37	F	10414	36,6	H	13
48	M	10523	48,8	H	12
57	F	20570	32,8	H	7
38	F	20564	37,7	H	17
28	M	10501	120,8	H	13
55	M	10492	50,6	H	5
68	M	20548	60,9	H	12
60	M	10488	75	H	6
53	M	20536	35,1	H	14
65	M	20533	47	H	12
58	M	20522	77,3	H	17
64	F	20516	88,5	H	5
61	M	20674	40,3	H	9
57	M	20616	31	H	5
52	M	20584	69,6	H	14
59	M	10345	19,4	M	5
35	M	20412	18	M	20
82	M	20425	17,4	M	16
25	M	10399	15,1	M	5
77	M	20427	16,8	M	13
44	F	10445	26	M	13
54	F	10443	20,7	M	7
28	M	20468	15,2	M	14
57	M	20466	25,4	M	6
65	M	20455	29,8	M	1
68	M	10434	22,5	M	11
47	M	20449	8,8	M	8
46	M	20451	17,3	M	7
56	M	20433	17	M	4
54	M	10412	28,6	M	13
56	M	20582	17,6	M	16
51	M	20525	25,1	M	12
59	M	10509	18	M	19
55	M	20544	26,5	M	18
72	M	20527	26,8	M	15
48	F	20531	23,5	M	5
30	M	20518	15,4	M	17
65	M	20514	16,4	M	9
45	F	20504	19,9	M	2

68	F	10460	17,6	M	5
79	M	20666	29,4	M	3
54	F	20630	19,6	M	3
53	M	20578	17,4	M	11
66	F	20389	12,2	L	3
52	M	20652	10,1	L	10
46	M	20316	13,3	L	12
68	M	10367	12,2	L	4
69	M	10405	13,5	L	11
61	M	20541	13,4	L	8
53	M	10472	13,2	L	6
68	M	20670	10	L	7
57	F	20610	10,4	L	14
45	M	10506	12,9	L	18
51	F	20587	12,7	L	10
45	M	20625	21,1	L	9
57	F	20470	10,8	L	18
69	M	10405	13,5	L	11
62	F	20685	10,1	L	3
56	M	20636	14,6	L	0
55	F	10351	11,3	L	4
43	M	20701	15	L	15
59	F	10349	6,3	R	14
42	M	20305	6,8	R	10
58	F	10416	7,4	R	3
52	M	20480	5,6	R	15
60	F	20472	8,1	R	2
32	M	20600	9,9	R	2
50	M	20596	3,9	R	5
62	F	20562	3,7	R	6
53	F	20560	9,2	R	7
60	F	20550	9,2	R	12
65	F	10494	9,3	R	10
44	M	10483	7,6	R	12
48	F	20520	5,6	R	20
44	M	10480	2,1	R	5
77	F	10470	4,4	R	2
36	M	10468	8,5	R	9
44	F	20501	5,8	R	15
35	M	20510	8,1	R	5
44	M	20623	7	R	6
49	F	20580	6,7	R	6
49	F	20638	8,7	R	16
76	F	20694	5,8	R	3
62	F	20460	4,4	R	11
25	F	10428	5,4	R	14

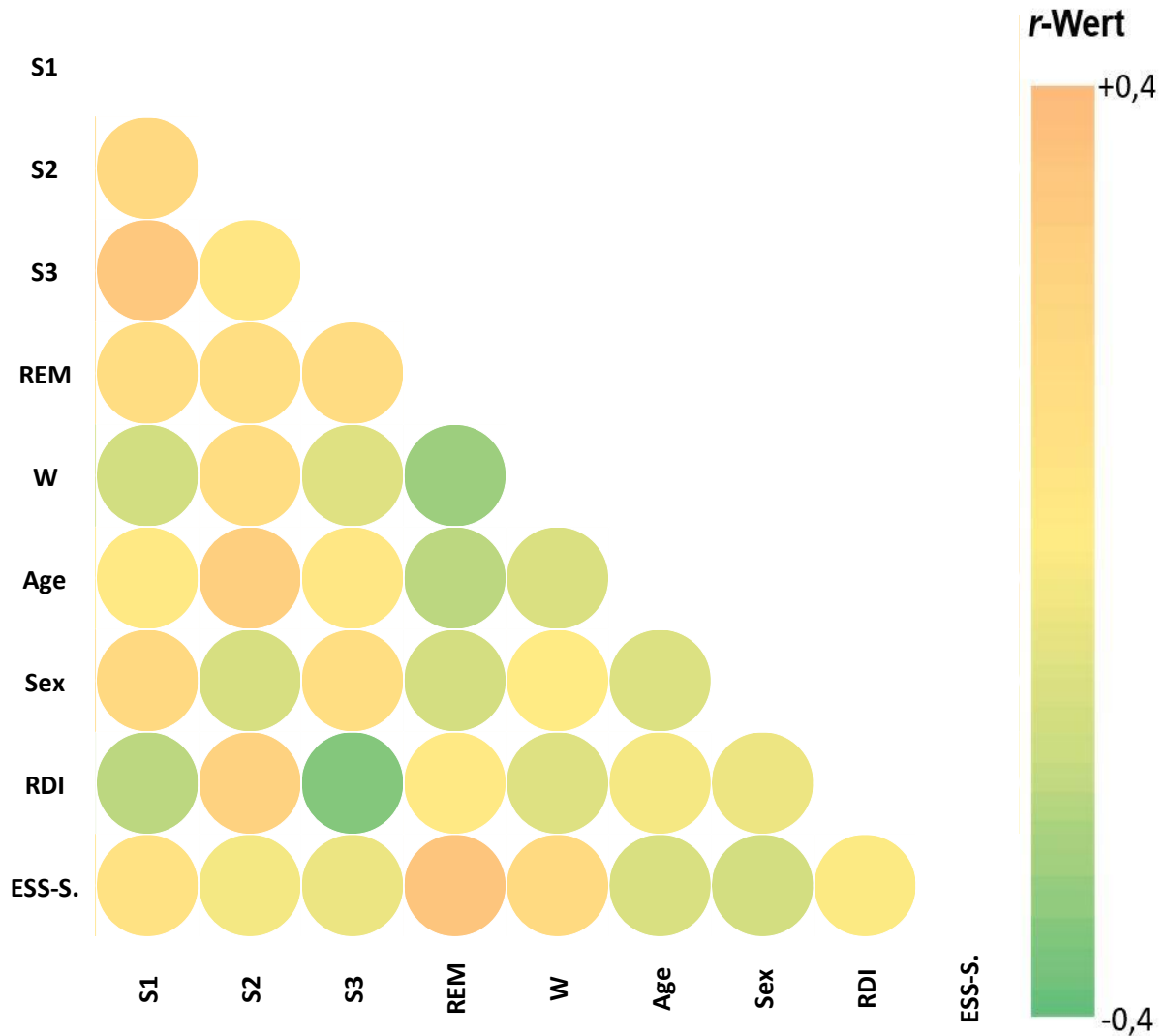
Tab. 5: Tabellarische Auflistung der gesammelten Patientenparameter. Für alle 98 Patienten wurden sechs Spalten für das jeweilige Alter, Geschlecht, PSG-Aufzeichnungsnummer, RDI, Grad und ESS-Score (von links nach rechts aufgelistet) erstellt.

4.2. Ergebnisse der Gruppe 1 (Correlation Index 1; RDI < 15/h)



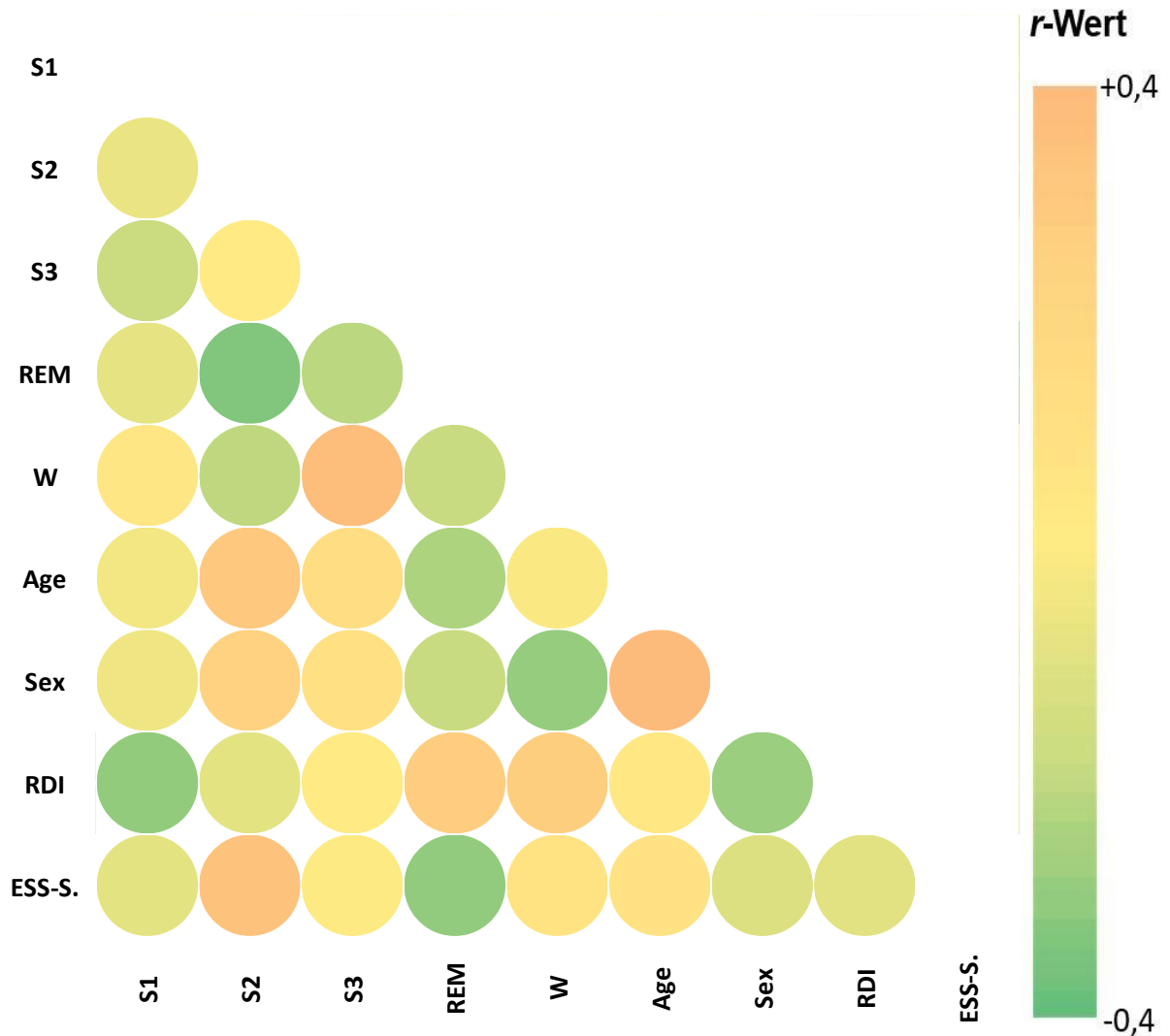
Tab. 6: *r*- und *p*-Werte der Gruppe 1 mit der Kreuzfrequenzkopplung Theta – Gamma und einem RDI unter 15/h mit den jeweiligen Parametern (S1 = Modulationsindex in Stadium 1; S2 = Modulationsindex in Stadium 2; S3 = Modulationsindex in Stadium 3; REM = Modulationsindex in Stadium REM; W = Modulationsindex in Stadium Wach; Age = Alter; Sex = Geschlecht; RDI; ESS-S. = Epworth-Score). Die Farbskalierung rechts beschränkt sich auf die gemessenen *r*-Werte zwischen -0,4 und +0,4 und gibt das relevante Farbspektrum der vier Korrelationsindizes wieder.

4.3. Ergebnisse der Gruppe 2 (Correlation Index 1; RDI > 15/h)



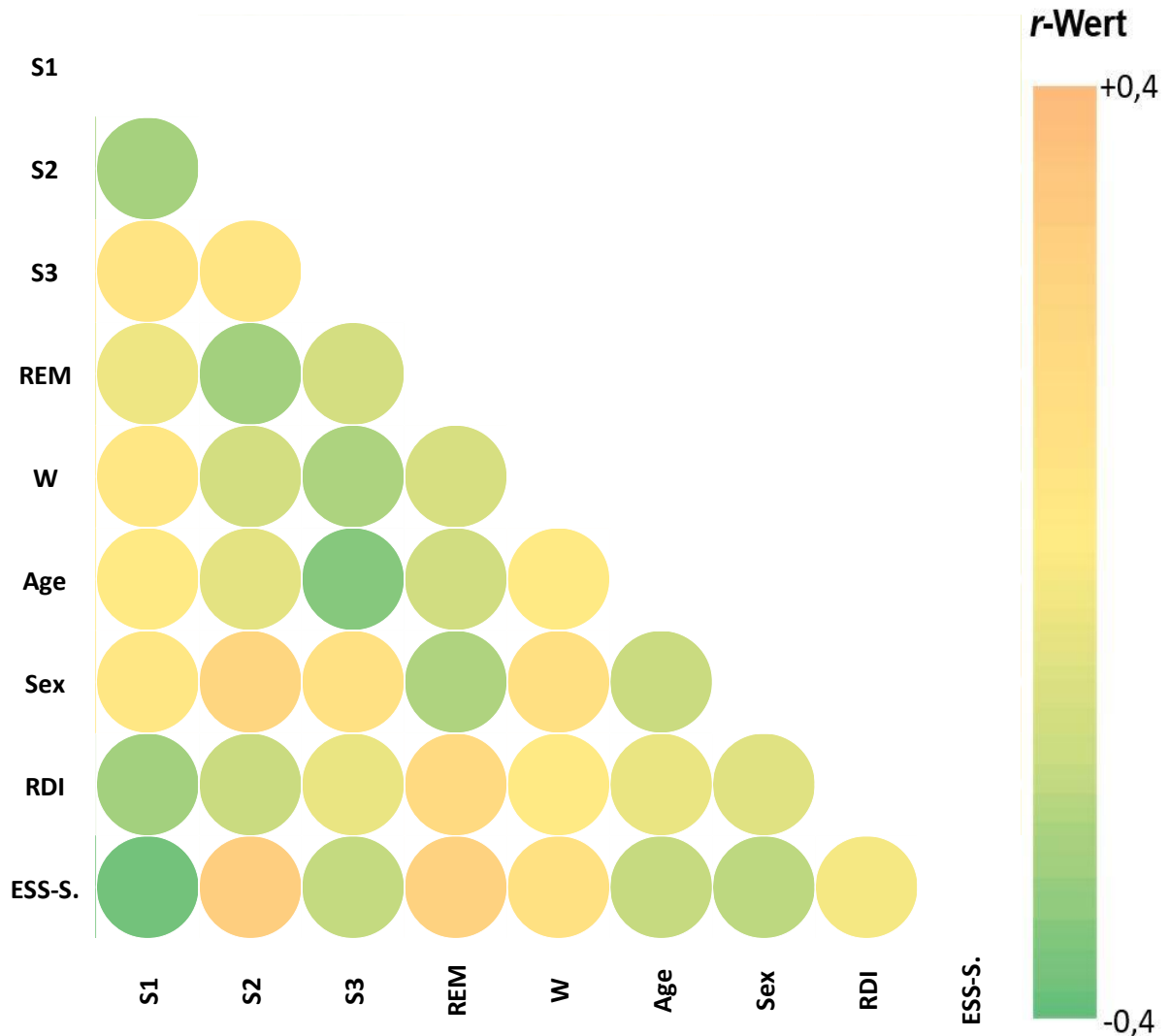
Tab. 7: *r*- und *p*-Werte der Gruppe 2 mit der Kreuzfrequenzkopplung Theta – Gamma und einem RDI über 15/h. Siehe Tab. 5 für die Bedeutung der jeweiligen Abkürzungen. Die Farbskalierung rechts beschränkt sich auf die gemessenen *r*-Werte zwischen -0,4 und +0,4 und zeigt gibt das relevante Farbspektrum der vier Korrelationsindizes wieder.

4.4. Ergebnisse der Gruppe 3 (Correlation Index 2; RDI < 15/h)



Tab. 8: *r*- und *p*-Werte der Gruppe 3 mit der Kreuzfrequenzkopplung Delta – Alpha und einem RDI unter 15/h. Siehe Tab. 5 für die Bedeutung der jeweiligen Abkürzungen. Die Farbskalierung rechts beschränkt sich auf die gemessenen *r*-Werte zwischen -0,4 und +0,4 und gibt das relevante Farbspektrum der vier Korrelationsindizes wieder.

4.5. Ergebnisse der Gruppe 4 (Correlation Index 2; RDI > 15/h)



Tab. 9: *r*- und *p*-Werte der Gruppe 4 mit der Kreuzfrequenzkopplung Delta – Alpha und einem RDI über 15/h. Siehe Tab. 5 für die Bedeutung der jeweiligen Abkürzungen. Die Farbskalierung rechts beschränkt sich auf die gemessenen *r*-Werte zwischen -0,4 und +0,4 und gibt das relevante Farbspektrum der vier Korrelationsindizes wieder.

5. Diskussion

Das folgende Kapitel beinhaltet die Diskussion der durch diese Studie gewonnenen Ergebnisse. Die neu gewonnenen Erkenntnisse werden herausgestellt und mit vorangegangenen Studien und Literatur in Bezug gesetzt und reflektiert.

5.1. Diskussion des klinischen Endpunktes

Die, durch die Epworth-Schläfrigkeitsskala erfasste, subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit ist ein wichtiger und häufig verwendeter klinischer Endpunkt in der Schlafmedizin. Im Rahmen dieser Untersuchung wurde dieser diagnostische Parameter gewählt, um eventuell bestehende Zusammenhänge zwischen ihm und den Befunden des quantitativen elektrophysiologischen Markers der zentralen motorischen EEG-Kopplung zu untersuchen. Durch die Erfassung mittels ESS, lässt sich das Maß der Einschlafneigung der Patienten im Alltag beurteilen. In zahlreichen Studien findet der sogenannte Epworth-Wert standardmäßig Verwendung. Ein Zusammenhang zwischen inadäquatem oder gestörtem Schlaf und einer dadurch verringerten motorischen und kognitiven Leistungsfähigkeit, die mit einer gesteigerten Einschlafneigung im Alltag einhergeht, wird dabei oft herausgestellt(29, 98, 99). Kritische Studien zum ESS vergangener Jahre hinterfragten und bemängelten vor allen Dingen die klinische Zuverlässigkeit und Reproduzierbarkeit der Scores (100-102). Doch zeichnen neueste Publikationen zum Thema ein sehr positives Bild. So zum Beispiel die im April 2022 erschienene Publikation von *Rosenberg et al.*, die im Rahmen einer klinischen Studie im Namen der *European Sleep Research Society* eine Zuverlässigkeitsanalyse der ESS durchführte. Teilnehmer der Studie litten alle an übermäßiger Tagesschläfrigkeit, die entweder mit Narkolepsie oder obstruktiver Schlafapnoe assoziiert wurde. Unter den drei verschiedenen Studiengruppen (Placebo-Gruppe, Narkolepsie-Gruppe und OSA-Gruppe) wurden ESS-Scores vor Beginn der 12-wöchigen Behandlung und danach erhoben. Die Ergebnisse zeigten beständige und verlässliche Werte in Bezug auf das Ansprechen und die Bewertung der jeweiligen Behandlung(103). Auch die Studie von *Walker et al.* vom Dezember 2020 belegte in einem ähnlichen Studienaufbau die Zuverlässigkeit und Konsistenz des ESS-Scores bei ihren Untersuchungen und untermauerte damit dessen Berechtigung als anerkannten klinischen Endpunkt, wie beispielsweise den AHI oder RDI(104). Bestrebungen die ESS noch weiter zu verbessern, um vor allem „besonders

schläfrige“ Subtypen von OSA-Erkrankungen bei den mittel bis schwer erkrankten Patienten besser diagnostizieren zu können, zielen auf eine Ausweitung des Fragenkatalogs ab(105).

Aufgrund der Subjektivität des Epworth-Wertes, bleibt allerdings zu berücksichtigen, dass es durchaus Unterschiede unter den Patienten in Bezug auf die Punktvergabe bei den jeweiligen ESS-Fragestellungen gibt. *Packard et al.* zeigten 2021 mit ihrer 164 Patienten umfassenden Studie, dass signifikante Unterschiede insbesondere zwischen den Ethnien und den Geschlechtern bestehen(106). Neigen Frauen beispielsweise eher zur Übertreibung ihrer Schläfrigkeit, verhält es sich bei Männern genau gegenteilig. Die, im selben Jahr erschienene, Publikation von *Wang et al.* widmete sich dieser Thematik noch genauer(107). Selbst nach Angleichen aller möglichen Einflussfaktoren, wie Alter, AHI etc., konnte ein signifikanter Unterschied zwischen den Geschlechtern bezüglich der Tagesschläfrigkeit festgestellt werden. Aufgrund des umfangreichen und heterogenen Patientenkollektivs (siehe Kapitel 5.2) dieser Dissertation, ist eine ausgewogene Verteilung bei der Bewertung der ESS-Scores allerdings gegeben und damit repräsentativ. In dem untersuchten Patientenkollektiv, bestehend aus 98 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe, befanden sich 64 männliche und 33 weibliche Patienten im Alter von 25 bis 82 Jahren. Das Durchschnittsalter lag bei 54,1 Jahren. Anhand des Schweregrades der OSA wurde das Kollektiv durch den RDI in mittelgradig und schwergradig (RDI >15/h) und geringgradig bzw. nicht-OOSA (RDI <15/h) Erkrankte aufgeteilt. Somit ergaben sich zwei Kohorten. Die RDI-Werte reichten hierbei von 2,1/h bis 120,8/h und ergaben einen Durchschnitt von 24,3/h. 41 Patienten wiesen einen RDI-Wert unter 15/h auf, wohingegen 57 Patienten einen RDI über 15/h aufwiesen. Die Befunde des quantitativen EEG-Markers, basierend auf der Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude) und des SVM-Algorithmus, wurden auf Korrelationen zu dem klinischen Endpunkt der subjektiven Tagesschläfrigkeit untersucht. Die Quantifizierung der subjektiven Tagesschläfrigkeit erfolgte mittels ESS-Score. Diese rangierten zwischen 0 und 20 und wiesen im Mittelwert einen Betrag von 9,3 Punkten auf. 28 Patienten hatten einen unbedenklichen Epworth-Score, 30 einen grenzwertigen, bzw. schon einen eventuellen Schlafmangel. Eine moderate Wahrscheinlichkeit einer Tagesschläfrigkeit hatten 28 und eine hohe Wahrscheinlichkeit einer Tagesschläfrigkeit (ESS-Score über 16) ergaben sich bei 12 Patienten.

Die vorliegende Studie unterstützt das Konzept eines Zusammenhangs zwischen den ESS-Scores und den Befunden des quantitativen elektrophysiologischen Markers der zentralen motorischen (C3-/ C4-) EEG-Kopplung.

5.2. Diskussion der Ergebnisse

Dass sich nichtlineare Methoden, insbesondere basierend auf der CFC, zur automatisierten Klassifikation von Schlafstadien eignen, konnte *Boekstegers* bereits 2018 anhand dieses Patentkollektivs nachweisen(95).

Da die CFC jeweils Wechselwirkungen zwischen den Schwingungen eines einerseits sehr langsamen und eines andererseits sehr schnellen Frequenzbandes miteinander vergleicht, lassen sich verschiedene Frequenzen zueinander identifizieren und Kopplungsfrequenzen synthetisieren. Hierbei kommen zwei Frequenzkopplungen in Frage: Theta – Gamma und Delta – Alpha. Erstere wurde in dieser Untersuchung als Correlation Index 1 und zweitere als Correlation Index 2 betitelt. Durch Korrelation der beiden jeweiligen Kohorten mit beiden Frequenzkopplungen, ergaben sich somit vier Korrelationsanalysen mit sowohl positiven als auch negativen Korrelationen (siehe Tab. 6 – 9). Die Auswertung der Ergebnisse konnte zeigen, dass bessere Frequenzkopplungen im Schlafstadium N1 und im REM-Schlaf mit einer signifikant verringerten subjektiven Tagesschläfrigkeit einhergehen.

Dies deckt sich mit den Befunden von *Gabryelska* und *Bialasiewicz*, die mit ihrer Studie von 2020 Belege dafür fanden, dass subjektive Tagesschläfrigkeit stärker assoziiert ist mit Apnoen/Hypopnoen, die während des REM-Schlafes auftauchten(108).

Eine weitere signifikante Korrelation zeigte sich bei der Ankopplung in Stadium N2. Je besser die Frequenzkopplung in diesem Stadium war, desto schläfriger waren die Patienten am Tag.

Ein Ansatz zur Erklärung dieses Phänomens liefert unter Umständen die Berliner Studie von *Wächter et al.*(109). Die Untersuchung widmete sich den einzelnen Schlafstadienübergängen bei OSA-Patienten und untersuchte sie auf Korrelationen und Auffälligkeiten. Durch die ständige Fragmentierung des Schlafes, aufgrund respiratorischer Ereignisse in den verschiedenen Schlafphasen der Nacht, kommt es bei Patienten mit OSA (neben anderen Komorbiditäten) zu einer erhöhten Tagesschläfrigkeit. Die Wissenschaftler beobachteten bei den schläfrigeren Patienten ein alternierendes Muster der Schlafstadien N1 und N2. Genauer wurde eine höhere Frequenz an N2→Wach→N2 und N2→N1→N2 Wechseln beobachtet. Sowohl in der

Vergleichs- als auch in der Kontrollgruppe. Das bedeutet, dass es insgesamt zu einer erhöhten Dauer der Patienten im N2-Stadium kam. Dies würde die Ergebnisse dieser Dissertation plausibel erklären und bestätigen. Weitere Forschungen auf diesem Gebiet sind allerdings von Nöten, um besagte Thesen letztendlich zu verifizieren. Es lässt sich allerdings festhalten, dass die unterschiedlichen Muster der einzelnen Schlafstadienübergänge direkten Einfluss auf die Komorbiditäten der OSA haben. Die subjektiv empfundene Tagesschläfrigkeit ist hierbei einer der prominentesten Vertreter.

Alle signifikanten Korrelationen dieser Dissertation ließen sich ausschließlich bei der leicht erkrankten (inklusive nicht-OSA) Kohorte mit einem RDI unter 15/h nachweisen. Überdies stellte sich die Delta – Alpha-Frequenzkopplung bei der Untersuchung als aussagekräftiger als die Theta – Gamma Frequenzkopplung heraus.

5.3. Fazit

Aufgrund der vielversprechenden Ergebnisse des neuen Mainzer Schemas zur automatisierten Offline-Schlafstadien-Klassifizierung mittels Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude) und SVM-Algorithmus unter alleiniger Verwendung der C3- und C4-EEG-Signale, ist es wichtig die klinische Relevanz dieses Verfahrens weiter zu validieren(95). Der Grad an Tagesschläfrigkeit ist eines der symptombezogenen Hauptkriterien zur Verdachtsdiagnose der obstruktiven Schlafapnoe. Er lässt sich mittels ESS leicht erfassen und ist ein valides Werkzeug zur Beurteilung der individuellen Einschlafneigung. Daher erwies er sich bei dieser Untersuchung als idealer klinischer Endpunkt(110). Die umfangreiche und qualitativ hochwertige Datengrundlage dieser Dissertation, ist entscheidend für die Repräsentanz der vorgestellten Ergebnisse.

Die vorliegende Arbeit zeigt, dass neue und vielversprechende Zusammenhänge bei Patienten mit OSA, mit Hilfe der Kreuzfrequenzkopplungsmethode und des SVM-Algorithmus, erschlossen werden können. Das Wegfallen der subjektiven Beurteilung im Prozess der Schlafstadienklassifizierung, ermöglicht einen transparenteren und vergleichbareren Umgang mit Studien unterschiedlicher nationaler und internationaler Schlaflabore.

Die signifikanten Korrelationen dieser Studie geben Hinweise darauf, dass verschiedene Formen der Fragmentierung des Schlafs zu unterschiedlich starken Einschlafneigungen am Tage führen. Die Daten der verschiedenen

Frequenzkopplungen zeigen wie lang oder kurz die Verweildauer der Patienten in den einzelnen Schlafstadien ist. Dementsprechend lassen sich Gemeinsamkeiten in der Ausprägung der jeweiligen ESS-Scores der Patienten feststellen.

5.4. Ausblick

Aufgrund der Tatsache, dass eine signifikante Korrelation zwischen der subjektiv wahrgenommenen Tagesschläfrigkeit der OSA-Patienten und den Befunden des quantitativen, elektrophysiologischen Markers der zentralen, motorischen EEG-Kopplung nachgewiesen werden konnte, ist es wichtig die Befunde dieser vielversprechenden Methode an weiteren klinischen Endpunkten und mit noch größeren Datengrundlagen zu evaluieren.

Da es in der Literatur weitere Ansätze gibt, die ähnlichen Fragestellungen nachgehen, besteht die berechtigte Hoffnung auf ein wachsendes Verständnis der komplexen Vorgänge während des Schlafs, der Ursachen und Therapiemöglichkeiten von Schlafpathologien und der Vereinfachung der Behandlungen und Diagnosen durch Arzt und Patient.

6. Zusammenfassung

Das Ziel der vorliegenden Untersuchung bestand darin, die klinische Relevanz eines neuen, an der Universitätsmedizin Mainz entwickelten Schemas für die automatisierte Offline-Schlafstadien-Klassifizierung zu testen und nach einem eventuell bestehenden Zusammenhang zwischen den Befunden dieses Verfahrens und dem klinischen Endpunkt der subjektiv empfundenen Tagesschläfrigkeit der Patienten zu suchen. Besagtes Verfahren könnte die bequeme Erfassung von Schlafstadien von Zuhause mit einer hohen Genauigkeit und zugleich deutlich erhöhtem Komfort für den Patienten ermöglichen⁽⁹⁵⁾. Das Schema basiert auf der Kreuzfrequenzkopplungsmethode (Phase zu Amplitude) und einem Support Vector Machine Algorithmus. Als Rohdatengrundlage dienten die EEG-Aufzeichnungen zweier kortikaler EEG-Kanäle (C3 & C4) einer in der Hals-Nasen-Ohrenklinik der Universitätsmedizin Mainz durchgeführten stationären Polysomnographie von 98 Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe.

Zur Überprüfung des Schemas wurde nach einem passenden klinischen Endpunkt gesucht, um diesen mit dem neuen quantitativen neurophysiologischen Marker zu korrelieren. Die subjektiv wahrgenommene Tagesschläfrigkeit, welche ein Maß für die generelle Einschlafneigung der Patienten ist und in der Schlafmedizin mithilfe eines standardisierten Fragebogens (ESS) erfasst und quantifiziert wird, diente als solcher. Die gesammelten Daten der 98 Patienten wurden in zwei Kohorten (RDI < 15/h vs. RDI > 15/h) eingeteilt und anschließend jeweils mit den beiden Frequenzkopplungen (Theta – Gamma und Delta – Alpha) überprüft. Daraus ergaben sich vier separate Korrelationsanalysen mit signifikanten Korrelationen.

Es ließ sich nachweisen, dass eine bessere Ankopplung in Schlafstadium N1 und im REM-Schlaf mit einer verminderten Tagesschläfrigkeit einhergeht. Wohingegen eine verbesserte Kopplung der Frequenzen in Stadium N2 zu einer erhöhten subjektiven Schläfrigkeit am Tag führt. Dies könnte sich erklären durch ein gehäuftes „Rückfallen“ der Patienten in das Stadium N2, aufgrund der Fragmentierung des Schlafs.

Die genannten Korrelationen bestehen generell nur bei geringgradig Erkrankten OSA-Patienten bzw. bei Patienten mit einem primären Schnarchen ohne OSA mit einem RDI unter 15/h. Des Weiteren stellte sich hierbei die Delta – Alpha Frequenzkopplung als aussagekräftiger als die Theta – Gamma Frequenzkopplung heraus.

Zusammenfassend lässt sich sagen, dass eine signifikante Korrelation zwischen der subjektiv wahrgenommenen Tagesschläfrigkeit der OSA-Patienten und den Befunden

des quantitativen elektrophysiologischen Markers der zentralen motorischen EEG-Kopplung nachgewiesen werden konnte.

7. Literaturverzeichnis

1. Sanders TH, McCurry M, Clements MA. Sleep stage classification with cross frequency coupling. *Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc.* 2014;2014:4579-82.
2. Jirsa V, Muller V. Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks. *Front Comput Neurosci.* 2013;7:78.
3. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
4. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res.* 2000;9(1):5-11.
5. Nietzsche F. Friedrich Nietzsche: Werke in drei Bänden. Band 2. München 1954. 295-7 p.
6. Kulbe A. Grundwissen Psychologie, Soziologie und Pädagogik: Lehrbuch für Pflegeberufe: Kohlhammer; 2009.
7. Stuck B, Maurer JT, Schlarb AA, Schredl M, Weeß H-G. Praxis der Schlafmedizin : Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie bei Erwachsenen und Kindern. 3., vollständig aktualisierte und erweiterte Auflage ed. Berlin, Germany 2018.
8. Guttowski D, Mayer G. Vergleich der automatischen Auswertung von Polysomnographien von Patienten mit REM Schlaf-Verhaltensstörung und Polysomnographien von Patienten mit differenzial-diagnostisch relevanten Diagnosen (Schlafwandeln, Restless Legs Syndrom, obstruktive Schlafapnoe) zur Beurteilung der Sensitivität und Spezifität der Methode. 2015.
9. Hudson AN, Van Dongen HPA, Honn KA. Sleep deprivation, vigilant attention, and brain function: a review. *Neuropsychopharmacology.* 2020;45(1):21-30.
10. Heidelberg S. Gesunder Schlaf - Die Basis für Gesundheit, Leistungsfähigkeit und hohe Lebensqualität. 2018.
11. Liang SF, Kuo CE, Hu YH, Cheng YS. A rule-based automatic sleep staging method. *J Neurosci Methods.* 2012;205(1):169-76.
12. Kohlschütter E. Messungen zur Festigkeit des Schlafes. 1863:209-53 p.
13. Schulz H. Die geschichtliche Entwicklung der Schlafforschung in Berlin. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin.* 2010;14(3):221-33.
14. Schlack R, Hapke U, Maske U, Busch M, Cohrs S. [Frequency and distribution of sleep problems and insomnia in the adult population in Germany: results of the German Health Interview and Examination Survey for Adults (DEGS1)]. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz.* 2013;56(5-6):740-8.
15. dpa. WHO forscht zu Schlafstörungen *ÄrzteZeitung* 2004 [Available from: <https://www.aerztezeitung.de/Medizin/WHO-forscht-zu-Schlafstoerungen-315703.html>].
16. Falkenstetter T, Frauscher B, Anderer P, Bolitschek J, Fugger B, Holzinger B, et al. Erhöhte Tagesschläfrigkeit in Österreich. *Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin.* 2010;14(1):15-22.
17. Hossain JL, Shapiro CM. The prevalence, cost implications, and management of sleep disorders: an overview. *Sleep Breath.* 2002;6(2):85-102.
18. Roebuck A, Monasterio V, Geder E, Osipov M, Behar J, Malhotra A, et al. A review of signals used in sleep analysis. *Physiol Meas.* 2014;35(1):R1-57.
19. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie: Springer; 2010. 168-90 p.

20. Akerstedt T, Bassetti C, Cirignotta F. ASFA and the National Institute of Sleep and Vigilance (INSV). Sleepiness at the wheel [White Paper]. 2020.
21. Killgore WDS, Vanuk JR, Knight SA, Markowski SM, Pisner D, Shane B, et al. Daytime sleepiness is associated with altered resting thalamocortical connectivity. *NeuroReport*. 2015;26(13):779-84.
22. Kusuma Kumari BM. Review on Drowsy Driving: Becoming Dangerous Problem. *International Journal of Science and Research (IJSR)*. 2014;3(1).
23. Phillips RO, Sagberg F. Road accidents caused by sleepy drivers: Update of a Norwegian survey. *Accid Anal Prev*. 2013;50:138-46.
24. Mulgrew AT, Nasvadi G, Butt A, Cheema R, Fox N, Fleetham JA, et al. Risk and severity of motor vehicle crashes in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea. *Thorax*. 2008;63(6):536-41.
25. Smolensky MH, Di Milia L, Ohayon MM, Philip P. Sleep disorders, medical conditions, and road accident risk. *Accid Anal Prev*. 2011;43(2):533-48.
26. Horne J, Reyner L. Vehicle accidents related to sleep: a review. *Occup Environ Med*. 1999;56(5):289-94.
27. Lowrie J, Brownlow H. The impact of sleep deprivation and alcohol on driving: a comparative study. *BMC Public Health*. 2020;20(1):980.
28. Becker U. Müdigkeit im Straßenverkehr. Unterschätzt. Verkannt. Tödlich. ADAC. 2008.
29. Garbarino S, Nobili L, Beelke M, De Carli F, Ferrillo F. The contributing role of sleepiness in highway vehicle accidents. *Sleep*. 2001;24(2):203-6.
30. Alkan U, Nachalon Y, Weiss P, Ritter A, Feinmesser R, Gilat H, et al. Effects of surgery for obstructive sleep apnea on cognitive function and driving performance. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1593-600.
31. Ohayon MM. Epidemiological Overview of sleep Disorders in the General Population. *Sleep Medicine Research*. 2011;2(1):1-9.
32. Hajdu F. Leitfaden zur Neuroanatomie: Semmelweis Verlag; 2006.
33. Trepel M. Neuroanatomie. Struktur und Funktion: Elsevier. Urban & Fischer; 2008.
34. Koenitz A. Thalamus DocCheckFlexikon2019 [Available from: <https://flexikon.doccheck.com/de/Thalamus>].
35. Durmer JS, Dinges DF. Neurocognitive consequences of sleep deprivation. *Semin Neurol*. 2005;25(1):117-29.
36. Killgore WD. Effects of sleep deprivation on cognition. *Prog Brain Res*. 2010;185:105-29.
37. Killgore WD, Balkin TJ, Wesensten NJ. Impaired decision making following 49 h of sleep deprivation. *J Sleep Res*. 2006;15(1):7-13.
38. Lai CC, Lin PW, Lin HC, Friedman M, Chang HW, Salapatas AM, et al. Effects of Upper Airway Surgery on Daytime Sleepiness in Nonobese Patients with Obstructive Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2018;127(12):912-8.
39. D'Rozario AL, Hoyos CM, Wong KKH, Unger G, Kim JW, Vakulin A, et al. Improvements in Cognitive Function and Quantitative Sleep EEG in OSA after Six Months of CPAP Treatment. *Sleep*. 2022.
40. Liu S, Shen J, Li Y, Wang J, Wang J, Xu J, et al. EEG Power Spectral Analysis of Abnormal Cortical Activations During REM/NREM Sleep in Obstructive Sleep Apnea. *Front Neurol*. 2021;12:643855.
41. Montanaro E, Romagnolo A, Fabbri M, Artusi CA, Imbalzano G, Rizzone MG, et al. Association between sleep disorders and cognitive dysfunctions in non-demented patients with advanced Parkinson's disease. *J Neurol*. 2021.

42. Rheinländer A. Neocortex (Isocortex): KenHub; 2021 [Available from: <https://www.kenhub.com/de/library/anatomie/neokortex-isokortex>].
43. Zilles K, Tillman B. Anatomie: Springer Verlag Medizin; 2010.
44. Memmert D, Weickgenannt J. Zum Einfluss sportlicher Aktivität auf die Konzentrationsleistung im Kindesalter. Spectrum. 2006.
45. Baumann S. Psyche in Form: Sportpsychologie auf einen Blick: Meyer + Meyer Fachverlag; 2011.
46. Domsch H, Lohaus A, Glüer M. Entwicklungsförderung im Kindesalter: Grundlagen, Diagnostik und Intervention - Konzentration und Aufmerksamkeit: Hogrefe-Verlag; 2014.
47. Knopf M. Gedächtnis im Alter: Empirische Studien zur Entwicklung des verbalen Gedächtnisses bei älteren Menschen. Lehr- und Forschungstexte Psychologie.: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
48. Kemmerich R. ADHS von A bis Z: Kompaktes Praxiswissen für Betroffene und Therapeuten: Kohlhammer Verlag; 2017.
49. ÖÄZ. Tagesschläfrigkeit: Wenn der Schlaf übermannt. Österreichische Ärztezeitung. 2012(21).
50. Silvestri R, Gagliano A, Aricò I, Calarese T, Cedro C, Bruni O, et al. Sleep disorders in children with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD) recorded overnight by video-polysomnography. Sleep Med. 2009;10(10):1132-8.
51. Kalashnikova TP, Anisimov GV. [Features of the organization of sleep in children with attention deficit hyperactivity disorder]. Zh Nevrol Psikhiatr Im S S Korsakova. 2021;121(4. Vyp. 2):55-60.
52. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie: Springer; 2010. 184 p.
53. Brinkmann R, Lutzenberger W, Elbert T, Rockstroh B, Birbaumer N. Das EEG: Psychophysiologie und Methodik von Spontan-EEG und ereigniskorrelierten Potentialen.: Springer Berlin Heidelberg; 2013.
54. Sateia MJ. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014;146(5):1387-94.
55. Lurie A. Obstructive sleep apnea in adults: epidemiology, clinical presentation, and treatment options. Adv Cardiol. 2011;46:1-42.
56. Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). Journal of Clinical Investigation. 1992;89(5):1571-9.
57. Douglas N, Polo O. Pathogenesis of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Lancet. 1994;344:653-5.
58. Rodenbeck A. Manual der American Academy of Sleep Medicine. Somnologie - Schlafforschung und Schlafmedizin. 2013;17(2):122-30.2013. 2 p.
59. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. 2007.
60. Schlafgut. Hypnogramm - ein Schlafzyklus - PSG Wikimedia Commons, the free media repository: Wikimedia; 2013 [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Schlafprofil#/media/Datei:Hypro_zyklus_1_de_103.svg].
61. Oesch LT, Gazea M, Gent TC, Bandarabadi M, Gutierrez Herrera C, Adamantidis AR. REM sleep stabilizes hypothalamic representation of feeding behavior. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2020;117(32):19590-8.
62. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. Sleep. 1997;20(9):705-6.

63. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie: Springer Verlag; 2010.
64. Papp A, Horváth A, Virág M, Tóth Z, Borbély C, Gombos F, et al. Sleep alterations are related to cognitive symptoms in Parkinson's disease: A 24-hour ambulatory polygraphic EEG study. *Int J Psychophysiol.* 2022.
65. Joosten SA, Landry SA, Wong AM, Mann DL, Terrill PI, Sands SA, et al. Assessing the Physiologic Endotypes Responsible for REM- and NREM-Based OSA. *Chest.* 2021;159(5):1998-2007.
66. Geckil AA, Ermis H. The relationship between anxiety, depression, daytime sleepiness in the REM-related mild OSAS and the NREM-related mild OSAS. *Sleep Breath.* 2020;24(1):71-5.
67. Keel P. Die unerklärliche Müdigkeit: Was uns in große Erschöpfung treiben kann und wie wir wieder zu Kräften kommen können. SpringerLink : Bücher Springer Berlin Heidelberg. 2013.
68. Stuck B, Maurer J, Schredl M, Weeß H. Praxis der Schlafmedizin: Schlafstörungen bei Erwachsenen und Kindern Diagnostik, Differenzialdiagnostik und Therapie. Verlag S, editor2013.
69. Familienmedizin DGfAu. DEGAM Leitlinie AWMF-Register-Nr. 053-002 Kurzversion Müdigkeit 2017 [Available from: www.degam-leitlinien.de].
70. Kochen M. Duale Reihe Allgemeinmedizin und Familienmedizin. Thieme, editor2013.
71. Glaus A. Fatigue in patients with cancer. Analysis and assessment. *Recent Results Cancer Res.* 1998;145:I-xi, 1-172.
72. Johns MW. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.
73. Sander C, Hegerl U, Wirkner K, Walter N, Kocalevent RD, Petrowski K, et al. Normative values of the Epworth Sleepiness Scale (ESS), derived from a large German sample. *Sleep Breath.* 2016;20(4):1337-45.
74. Gouveris H, Selivanova O, Bausmer U, Goepel B, Mann W. First-night-effect on polysomnographic respiratory sleep parameters in patients with sleep-disordered breathing and upper airway pathology. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2010;267(9):1449-53.
75. Silbernagel S, Kurtz A, Pape H. Physiologie: Thieme Verlag; 2019.
76. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie: Springer; 2010.
77. Schmidt R, Lang F, Heckmann M. Physiologie des Menschen und Pathophysiologie: Springer; 2010.
78. Wikipedia. Hertz (Einheit) 2022 [Available from: [https://de.wikipedia.org/wiki/Hertz_\(Einheit\)](https://de.wikipedia.org/wiki/Hertz_(Einheit))].
79. Geothermie B. Lexikon der Geothermie - Amplitude 2022 [Available from: <https://www.geothermie.de/bibliothek/lexikon-der-geothermie/a/amplitude.html>].
80. Jirayucharoensak S, Pan-Ngum S, Israsena P. EEG-based emotion recognition using deep learning network with principal component based covariate shift adaptation. *ScientificWorldJournal.* 2014;2014:627892.
81. Wikipedia. Modulation index 2020 [Available from: https://en.wikipedia.org/wiki/Modulation_index].
82. ITWissen. Modulationsindex 2012 [Available from: <https://www.itwissen.info/Modulationsindex-modulation-index.html>].
83. Palva JM, Palva S. Functional integration across oscillation frequencies by cross-frequency phase synchronization. *Eur J Neurosci.* 2018;48(7):2399-406.

84. Palva JM, Palva S, Kaila K. Phase synchrony among neuronal oscillations in the human cortex. *J Neurosci*. 2005;25(15):3962-72.
85. Dimitriadis SI, Salis CI, Liparas D. An automatic sleep disorder detection based on EEG cross-frequency coupling and random forest model. *J Neural Eng*. 2021;18(4).
86. Daume J, Gruber T, Engel AK, Frieze U. Phase-Amplitude Coupling and Long-Range Phase Synchronization Reveal Frontotemporal Interactions during Visual Working Memory. *J Neurosci*. 2017;37(2):313-22.
87. Abubaker M, Al Qasem W, Kvašňák E. Working Memory and Cross-Frequency Coupling of Neuronal Oscillations. *Front Psychol*. 2021;12:756661.
88. Canolty RT, Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends Cogn Sci*. 2010;14(11):506-15.
89. Jirsa V, Müller V. Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks. *Front Comput Neurosci*. 2013;7:78.
90. Wutzke A. Kreuz-Frequenz Kopplung bei bewegungsgestörten Patienten (Cross-frequency coupling analysis on movement disorder patients). 2015.
91. Muthuraman M, Fleischer V, Kolber P, Luessi F, Zipp F, Groppa S. Structural Brain Network Characteristics Can Differentiate CIS from Early RRMS. *Front Neurosci*. 2016;10:14.
92. Luts J, Ojeda F, Van de Plas R, De Moor B, Van Huffel S, Suykens JA. A tutorial on support vector machine-based methods for classification problems in chemometrics. *Anal Chim Acta*. 2010;665(2):129-45.
93. Sunil R. Understanding Support Vector Machine (SVM) algorithm from examples (along with code). *Analytics Vidhya*. 2017.
94. OpenCV. Introduction to Support Vector Machines 2014 [Available from: https://docs.opencv.org/2.4/doc/tutorials/ml/introduction_to_svm/introduction_to_svm.html].
95. Boekstegers P. Differenzierung von Schlafstadien unter Verwendung physiologischer Signale: Universität Mainz; 2018.
96. Korrelationskoeffizient Wikipedia2023 [Available from: https://de.wikipedia.org/wiki/Korrelationskoeffizient#Voraussetzungen_f%C3%BCr_die_Pearson-Korrelation].
97. JMP. Portal für statistisches Wissen. Korrelationskoeffizient: JMP. Statistical Discovery; 2022 [Available from: https://www.jmp.com/de_de/statistics-knowledge-portal/what-is-correlation/correlation-coefficient.html#404f1893-ae56-43ed-b84c-f6c99f313eca].
98. Mah CD, Kezirian EJ, Marcello BM, Dement WC. Poor sleep quality and insufficient sleep of a collegiate student-athlete population. *Sleep Health*. 2018;4(3):251-7.
99. Garbarino S, De Carli F, Mascialino B, Beelke M, Nobili L, Squarcia S, et al. Sleepiness in a population of Italian shiftwork policemen. *J Hum Ergol (Tokyo)*. 2001;30(1-2):211-6.
100. Taylor E, Zeng I, O'Dochartaigh C. The reliability of the Epworth Sleepiness Score in a sleep clinic population. *J Sleep Res*. 2019;28(2):e12687.
101. Nguyen AT, Baltzan MA, Small D, Wolkove N, Guillon S, Palayew M. Clinical reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(2):170-4.
102. Lee JL, Chung Y, Waters E, Vedam H. The Epworth sleepiness scale: Reliably unreliable in a sleep clinic population. *J Sleep Res*. 2020;29(5):e13019.
103. Rosenberg R, Babson K, Menno D, Morris S, Baladi M, Hyman D, et al. Test-retest reliability of the Epworth Sleepiness Scale in clinical trial settings. *J Sleep Res*. 2022;31(2):e13476.
104. Walker NA, Sunderram J, Zhang P, Lu SE, Scharf MT. Clinical utility of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Breath*. 2020;24(4):1759-65.

105. Mazzotti DR, Keenan BT, Thorarinsdottir EH, Gislason T, Pack AI, Sleep Apnea Global Interdisciplinary C. Is the Epworth Sleepiness Scale Sufficient to Identify the Excessively Sleepy Subtype of OSA? *Chest*. 2022;161(2):557-61.
106. Packard A, Bautista R, Smotherman C, Gautham S. Gender differences in Epworth Sleepiness Scale revealed by paired patient-spouse scoring. *Epilepsy Behav*. 2021;114(Pt A):107272.
107. Wang X, Li W, Zhou J, Wei Z, Li X, Xu J, et al. Smoking and sleep apnea duration mediated the sex difference in daytime sleepiness in OSA patients. *Sleep Breath*. 2021;25(1):289-97.
108. Gabryelska A, Białasiewicz P. Association between excessive daytime sleepiness, REM phenotype and severity of obstructive sleep apnea. *Sci Rep*. 2020;10(1):34.
109. Wächter M, Kantelhardt JW, Bonsignore MR, Bouloukaki I, Escourrou P, Fietze I, et al. Unique sleep-stage transitions determined by obstructive sleep apnea severity, age and gender. *J Sleep Res*. 2020;29(2):e12895.
110. Corlăteanu A, Pylchenko S, Sircu V, Botnaru V. Predictors of daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Pneumologia*. 2015;64(4):21-5.

8. Anhang

- Gesammelte Datensätze:

Main	< 15	Age	Sex	RDI	Sleep Epworth	>15	Age	Sex	RDI	Sleep Epworth	
	1	68	F	1	12,2	7	54	M	0	20	15
	2	55	M	0	10,1	5	61	M	0	19,4	18
	3	43	M	0	12,8	5	80	F	1	15,4	11
	4	48	M	0	13,3	19	84	M	0	17,4	8
	5	70	M	0	12,2	11	27	M	0	15,1	6
	6	71	M	0	13,5	16	63	F	1	23	19
	7	64	M	0	13,4	8	79	M	0	16,8	16
	8	56	M	0	13,2	3	46	F	1	26	19
	9	71	M	0	10	13	56	F	1	20,7	14
	10	49	M	0	10,2	9	30	M	0	15,2	6
	11	59	F	1	10,4	14	59	M	0	25,4	8
	12	47	M	0	12,9	17	47	M	0	24,3	4
	13	54	F	1	12,7	5	67	M	0	29,8	4
	14	48	M	0	21,1	13	49	M	0	8,8	8
	15	60	F	1	10,8	13	49	M	0	17,3	6
	16	71	M	0	13,5	12	58	M	0	17	15
	17	65	F	1	10,1	11	57	M	0	28,6	18
	18	59	M	0	14,6	19	59	M	0	17,6	9
	19	57	F	1	11,3	6	53	M	0	25,1	5
	20	46	M	0	15	13	62	M	0	18	16
	21	62	F	1	6,3	14	58	M	0	26,5	11
	22	45	M	0	6,8	4	74	M	0	26,8	15
	23	61	F	1	7,4	14	50	F	1	23,5	15
	24	54	M	0	5,6	17	33	M	0	15,4	10
	25	56	F	1	5,7	10	67	M	0	16,4	14
	26	63	F	1	8,1	10	48	F	1	19,9	14
	27	35	M	0	9,9	4	71	F	1	17,6	12
	28	53	M	0	3,9	13	82	M	0	29,4	6
	29	65	F	1	3,7	18	56	F	1	19,6	12
	30	56	F	1	9,2	7	55	M	0	17,4	16
	31	62	F	1	9,2	5	58	F	1	34	10
	32	68	F	1	9,3	6	65	M	0	50,5	16
	33	46	M	0	7,6	14	38	M	0	33,2	15
	34	51	F	1	5,6	15	57	M	0	34,8	19
	35	47	M	0	2,1	14	64	M	0	54,2	8
	36	80	F	1	4,4	11	80	F	1	38	9
	37	39	M	0	8,5	8	67	M	0	49,8	10
	38	47	F	1	5,8	14	45	M	0	43,5	3
	39	38	M	0	8,1	13	57	M	0	54,1	14
	40	46	M	0	7	14	62	M	0	32,9	13
	41	51	F	1	6,7	5	36	M	0	37	9
	42	51	F	1	8,7	14	43	M	0	65,6	10
							45	M	0	40,4	11
							37	F	1	36,6	8

Demographische Daten des Patientenkollektivs (RDI, Alter, Geschlecht, ESS-Score) der beiden Gruppen (leicht erkrankte bzw. Menschen mit primärem Schnarchen ohne OSA mit einem RDI unter 15/h und (mittel, sowie) schwer Erkrankte mit einem RDI über 15/h)

Control	< 15	Age	Sex	RDI	Sleep Epwort	>15	Age	Sex	RDI	Sleep Epwort	
			62 m	0	18,3	4		50 m	0	36,4	7
			59 m	0	26,4	3		41 w	1	87,3	9
			46 m	0	21,6	13		40 m	0	53,2	7
			64 w	1	18,6	10		66 m	0	84,1	21
			58 w	1	19,3	19		50 m	0	40,1	11
			56 m	0	27,2	16		57 w	1	88,5	8
			36 w	1	31,3	6		73 m	0	27,1	12
			64 w	1	27,7	7		63 w	1	16,2	16
			39 w	1	17,6	5		56 m	0	51,5	21
			64 w	1	20,7	13		62 m	0	69,4	14
			47 w	1	26,1	4		63 m	0	49,4	13
			50 m	0	16,5	8		47 m	0	54,2	2
			63 m	0	18,9	6		68 m	0	46	19
			40 m	0	24,5	18		57 w	1	43,3	5
			56 m	0	27,9	13		54 m	0	54	7
			68 w	1	17,6	7		64 m	0	32	8
			57 m	0	23,1	3		59 m	0	56,11	13
			37 m	0	21,4	11		47 m	0	36,9	5
			59 m	0	20,9	9		41 w	1	85,6	16
			44 m	0	15,7	11		60 m	0	63,4	6
			59 m	0	22,6	3		63 m	0	29,6	7
			48 w	1	28,1	13		60 w	1	36,7	17
			54 m	0	15	15		58 m	0	41	17
			43 w	1	18,1	13		55 w	1	32,5	9
			67 m	0	25,4	5		50 m	0	47	15
			48 m	0	23,2	14		54 m	0	35,1	8
			38 m	0	19,6	19		66 m	0	35,5	8
			36 w	1	19,2	3		75 m	0	35,4	12
			57 w	1	17,4	5		48 m	0	70,7	20
			68 w	1	23,9	8		67 m	0	96,1	16
			46 m	0	15,4	14		43 m	0	35,3	9
			61 m	0	19,5	16		39 w	1	56,5	4
			45 w	1	17,9	6		55 m	0	48,6	4
			39 m	0	27,3	6		59 m	0	59,7	12
			53 w	1	17	7		47 m	0	34,9	8
			49 w	1	23	11		43 m	0	30,3	3
			69 m	0	15,4	9		63 m	0	59,6	16
			45 m	0	21,1	9		51 w	1	31,3	6
			56 m	0	17,6	19		57 m	0	31,1	2
			55 m	0	18,4	14		64 w	1	42,1	6
			57 m	0	26,3	14		60 w	1	82,8	4
			55 w	1	14,4	5		57 m	0	32	3
			35 w	1	19,2	10					
			36 m	0	17	11					

Demographische Daten des Patientenkollektivs (RDI, Alter, Geschlecht, ESS-Score) der beiden Gruppen (leicht erkrankte bzw. Menschen mit primärem Schnarchen ohne OSA mit einem RDI unter 15/h und (mittel, sowie) schwer Erkrankte mit einem RDI über 15/h)

< 15	theta-gamma									
	0,632898189	0,725652801	0,739580433	0,609390364	0,536371356	68	1	12,2	7	
	0,643511412	0,79668016	0,708490475	0,570447846	0,548981749	55	0	10,1	5	
	0,589906666	0,761915735	0,721447887	0,604490865	0,508717207	43	0	12,8	5	
	0,555221138	0,716534577	0,72487989	0,559044222	0,551133015	48	0	13,3	19	
	0,60711861	0,782619903	0,722665314	0,553794656	0,495194198	70	0	12,2	11	
	0,624766998	0,76556931	0,770300439	0,587265557	0,547572695	71	0	13,5	16	
	0,582024356	0,754645258	0,775415259	0,584406657	0,57423447	64	0	13,4	8	
	0,599293432	0,725132928	0,754728663	0,554290407	0,539972597	56	0	13,2	3	
	0,572165275	0,704015638	0,755348342	0,515300005	0,533902489	71	0	10	13	
	0,643927374	0,723337541	0,763057279	0,518782184	0,504905708	49	0	10,2	9	
	0,598230529	0,736111294	0,798545695	0,589798596	0,492827945	59	1	10,4	14	
	0,603999609	0,763345504	0,76342782	0,575558237	0,565666979	47	0	12,9	17	
	0,57210571	0,79860981	0,760045561	0,513233555	0,569610624	54	1	12,7	5	
	0,5595945	0,720715665	0,790918696	0,565706683	0,519355559	48	0	21,1	13	
	0,556016542	0,775708394	0,757083663	0,581980155	0,501520675	60	1	10,8	13	
	0,631950887	0,788632811	0,733541992	0,521040805	0,527509163	71	0	13,5	12	
	0,62714783	0,747222986	0,795713916	0,531664738	0,572889375	65	1	10,1	11	
	0,569569573	0,715891353	0,743992312	0,591102022	0,574177658	59	0	14,6	19	
	0,639511815	0,781092079	0,760154259	0,523866188	0,556523845	57	1	11,3	6	
	0,618430015	0,747650775	0,772026236	0,59818992	0,586013998	46	0	15	13	
	0,615684648	0,711628753	0,767877834	0,602355606	0,584311789	62	1	6,3	14	
	0,64903812	0,787572061	0,721275901	0,511275556	0,501269949	45	0	6,8	4	
	0,553369179	0,763518638	0,708162338	0,547715925	0,554828745	61	1	7,4	14	
	0,592425327	0,709728135	0,727447941	0,526781169	0,538080405	54	0	5,6	17	
	0,598998367	0,790843946	0,786751839	0,56402228	0,496652069	56	1	5,7	10	
	0,608350447	0,703501602	0,755935707	0,520166243	0,579777123	63	1	8,1	10	
	0,558326975	0,703974969	0,746462777	0,513926775	0,539723013	35	0	9,9	4	
	0,616015463	0,798856789	0,74303009	0,603322911	0,567130343	53	0	3,9	13	
	0,555230522	0,76861816	0,777398592	0,607159188	0,496036223	65	1	3,7	18	
	0,605683053	0,737668919	0,765392042	0,546092802	0,516245746	56	1	9,2	7	
	0,621202525	0,750432425	0,765772927	0,57442054	0,555106937	62	1	9,2	5	
	0,598791063	0,776349568	0,71610209	0,51679473	0,503360391	68	1	9,3	6	
	0,611760065	0,70488748	0,743237683	0,5307912	0,553854574	46	0	7,6	14	
	0,571377757	0,772592766	0,750508608	0,513960385	0,528494309	51	1	5,6	15	
	0,614565866	0,770132806	0,737533228	0,556935931	0,566569813	47	0	2,1	14	
	0,588064229	0,745889083	0,748037223	0,525009672	0,555291568	80	1	4,4	11	
	0,560371284	0,758229481	0,73424214	0,609130692	0,528148907	39	0	8,5	8	
	0,587751152	0,73390898	0,777714644	0,552706235	0,520001858	47	1	5,8	14	
	0,576286081	0,717062541	0,738394386	0,60553721	0,524013956	38	0	8,1	13	
	0,574128561	0,73991934	0,771155643	0,582424703	0,581892654	46	0	7	14	
	0,612292405	0,791977719	0,748093341	0,568089171	0,535626681	51	1	6,7	5	
	0,602292776	0,722604544	0,772918022	0,564025791	0,534249695	51	1	8,7	14	
	Stadium N1	Stadium N2	Stadium N3	REM-Stadium	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score	
R	1	0,237798502	-0,02641909	-0,130066896	0,080865873	0,171812936	-0,016619643	-0,044271113	-0,346159319	
	0,237798502	1	-0,195277928	0,023478323	-0,179347346	0,137124729	0,140148078	-0,135742279	-0,275226763	
	-0,02641909	-0,195277928	1	0,157810961	0,068080272	0,067736346	0,313871873	0,129934867	0,18316035	
	-0,130066896	0,023478323	0,157810961	1	0,061717575	-0,127518722	-0,110230034	0,097505446	0,232868636	
	0,080865873	-0,179347346	0,068080272	0,061717575	1	0,008357557	-0,112212486	0,035873312	0,144763396	
	0,171812936	0,137124729	0,067736346	-0,127518722	0,008357557	1	0,37275068	0,030865163	0,071487675	
	-0,016619643	0,140148078	0,313871873	-0,112212486	0,112212486	0,37275068	1	-0,320221955	-0,112140403	
	-0,044271113	-0,135742279	0,129934867	0,097505446	0,035873312	0,030865163	-0,320221955	1	-0,090426654	
	-0,346159319	-0,275226763	0,18316035	0,232868636	0,144763396	0,071487675	-0,112140403	-0,090426654	1	
p	1	0,129405879	0,868096275	0,411653456	0,610689066	0,276600686	0,916800939	0,780714881	0,024729872	
	0,129405879	1	0,215224735	0,882670086	0,255759419	0,386516535	0,376030716	0,391367872	0,077716579	
	0,868096275	0,215224735	1	0,318211642	0,668364933	0,669944653	0,042948722	0,412132394	0,245623031	
	0,411653456	0,882670086	0,318211642	1	0,697812235	0,420952991	0,487095572	0,539014452	0,137780783	
	0,610689066	0,255759419	0,668364933	0,697812235	1	0,958106828	0,479247792	0,821557626	0,360353227	
	0,276600686	0,386516535	0,669944653	0,420952991	0,958106828	1	0,015051806	0,846145632	0,652791257	
	0,916800939	0,376030716	0,042948722	0,487095572	0,479247792	0,015051806	1	0,038692946	0,479531974	
	0,780714881	0,391367872	0,412132394	0,539014452	0,821557626	0,846145632	0,038692946	1	0,569006732	
	0,024729872	0,077716579	0,245623031	0,137780783	0,360353227	0,652791257	0,479531974	0,569006732	1	

Korrelation der Main Cohort zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung Theta – Gamma und einem RDI unter 15/h. Signifikante Korrelationen wurden grün markiert.

> 15	Theta-gamma									
	0,37438731	0,736133475	0,557734279	0,488642755	0,862510564	54	0	20	15	
	0,383968781	0,696390919	0,583853465	0,467708274	0,820529245	61	0	19,4	18	
	0,369786234	0,707054822	0,608061755	0,458836583	0,832758181	80	1	15,4	11	
	0,400683338	0,719530681	0,597523516	0,439724503	0,841926393	84	0	17,4	8	
	0,445075798	0,746091727	0,630532049	0,453570532	0,772391288	27	0	15,1	6	
	0,389460722	0,704631298	0,603077814	0,42530085	0,82749325	63	1	23	19	
	0,408446484	0,713657657	0,572731033	0,355247888	0,774653446	79	0	16,8	16	
	0,410653725	0,707089249	0,620948498	0,398117331	0,812253139	46	1	26	19	
	0,421464287	0,742711215	0,564863255	0,452267009	0,816773426	56	1	20,7	14	
	0,390153635	0,736376557	0,615811618	0,466666694	0,772262799	30	0	15,2	6	
	0,435869102	0,666983925	0,613398255	0,526155172	0,776507404	59	0	25,4	8	
	0,442048498	0,667869903	0,572930625	0,535553832	0,862395634	47	0	24,3	4	
	0,425083889	0,674350437	0,568222802	0,358719309	0,823414286	67	0	29,8	4	
	0,378559171	0,725177936	0,566635251	0,472346989	0,806679647	49	0	8,8	8	
	0,429681579	0,669913438	0,564960709	0,46055458	0,806394618	49	0	17,3	6	
	0,364276583	0,748294051	0,57027474	0,434763573	0,785137367	58	0	17	15	
	0,400455019	0,72096387	0,64549589	0,411251268	0,78496086	57	0	28,6	18	
	0,411068795	0,667543615	0,551590834	0,435115688	0,805080209	59	0	17,6	9	
	0,420379674	0,735829739	0,645751435	0,474204404	0,80359661	53	0	25,1	5	
	0,388333993	0,740941148	0,552569229	0,531929039	0,848402785	62	0	18	16	
	0,422868344	0,746166308	0,647111066	0,357816853	0,818673921	58	0	26,5	11	
	0,438728468	0,70705997	0,579759568	0,499548492	0,816479801	74	0	26,8	15	
	0,355584832	0,706287923	0,602507308	0,458155149	0,783125255	50	1	23,5	15	
	0,363821634	0,66766612	0,636233921	0,522439351	0,858639147	33	0	15,4	10	
	0,436306498	0,701367906	0,63964049	0,360225864	0,837455743	67	0	16,4	14	
	0,392174648	0,704847192	0,568901056	0,398658929	0,853515964	48	1	19,9	14	
	0,391131417	0,666527744	0,616071956	0,350317641	0,835648793	71	1	17,6	12	
	0,445914134	0,699389304	0,644123094	0,440825636	0,868391698	82	0	29,4	6	
	0,425024529	0,703511727	0,647570713	0,49367515	0,867978987	56	1	19,6	12	
	0,448099711	0,669880716	0,560793525	0,396597075	0,795015301	55	0	17,4	16	
	0,373351581	0,712316891	0,567889923	0,385072049	0,83245707	58	1	34	10	
	0,359622676	0,652631539	0,624655143	0,406257929	0,842824242	65	0	50,5	16	
	0,38845822	0,681879096	0,554946852	0,43065027	0,819817032	38	0	33,2	15	
	0,400027255	0,703299953	0,557128488	0,487476928	0,854982829	57	0	34,8	19	
	0,407025587	0,682677374	0,598912552	0,441977131	0,78909182	64	0	54,2	8	
	0,44766316	0,710219044	0,634989382	0,416502838	0,782414379	80	1	38	9	
	0,399285518	0,686193273	0,649704144	0,521096643	0,770279042	67	0	49,8	10	
	0,390088287	0,663492064	0,550439261	0,53305155	0,785295279	45	0	43,5	3	
	0,449499026	0,74138135	0,604260746	0,465653471	0,823416082	57	0	54,1	14	
	0,376099801	0,714055884	0,636134818	0,366406234	0,821063361	62	0	32,9	13	
	0,416532471	0,715877414	0,640913902	0,463660356	0,808521588	36	0	37	9	
	0,446425662	0,717533033	0,634535056	0,416604021	0,801059645	43	0	65,6	10	
	Stadium N1	Stadium N2	Stadium N3	REM-Stadium	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score	
r	1	0,292684031	0,030962799	0,059709874	-0,034651199	-0,168052485	-0,215643696	-0,00400397	0,155035274	
	0,139235633	1	0,1595704	0,070484198	-0,020141374	0,22162601	-0,195919939	0,040125468	-0,069300084	
	0,270225104	0,042448304	1	-0,131111062	-0,093762235	-0,09355618	-0,058109829	-0,0262503669	-0,102284951	
	0,114407467	0,100632873	0,11840805	1	0,135606239	0,180932664	-0,074982853	0,026552208	-0,06338689	
	-0,143244425	0,111097357	-0,101110932	-0,31204098	1	0,201107715	0,028048764	0,061514434	0,069176251	
	0,016659936	0,217752451	0,031013932	-0,212432314	-0,115470218	1	0,27960306	-0,209120457	0,189456744	
	0,138918394	-0,126298321	0,100133661	-0,134680043	0,005006089	-0,110601678	1	0,213982187	-0,062344575	
	-0,213886137	0,198225166	-0,392199964	0,01955183	-0,104686761	-0,03124004	-0,056570596	1	0,020664624	
	0,072424322	-0,032271981	-0,060345613	0,29554023	0,134786444	-0,120714232	-0,140898159	-0,006764631	1	
p	1	0,059973305	0,845664821	0,707198215	0,827543113	0,28740771	0,17020207	0,979922817	0,326905512	
	0,379177379	1	0,312776998	0,65736296	0,899253425	0,158372442	0,213690456	0,800811842	0,662773512	
	0,083492645	0,789534847	1	0,407876923	0,554778902	0,555652953	0,714709269	0,694149241	0,519205012	
	0,470636751	0,526011204	0,455155944	1	0,39184718	0,251511619	0,636966292	0,867437552	0,690041845	
	0,365468769	0,483653976	0,524037206	0,044244062	1	0,201570839	0,860038175	0,698759926	0,663340324	
	0,916599934	0,165961611	0,845413032	0,176808945	0,466497238	1	0,072923773	0,183812994	0,229485129	
	0,380275052	0,425448489	0,528076438	0,395119542	0,974899312	0,485619308	1	0,173597763	0,694890026	
	0,173795542	0,20824405	0,010202785	0,90218784	0,509388742	0,844299836	0,72196003	1	0,896650098	
	0,648535309	0,839223098	0,704221429	0,057405842	0,39474281	0,446358811	0,37345563	0,96608637	1	

Korrelation der Main Cohort zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung Theta – Gamma und einem RDI über 15/h. Signifikante Korrelationen wurden grün markiert.

<15	delta-alpha								
	0,753483382	0,643597555	0,670449258	0,700080909	0,80728308	68	1	12,2	7
	0,825783871	0,588928168	0,717810608	0,749814171	0,875122361	55	0	10,1	5
	0,845711218	0,561714517	0,655248554	0,749564163	0,883118862	43	0	12,8	5
	0,784287051	0,574042355	0,730117236	0,748109227	0,892233809	48	0	13,3	19
	0,813824371	0,618490849	0,717856864	0,705109843	0,832702429	70	0	12,2	11
	0,784300581	0,633925362	0,744600895	0,675429735	0,880406926	71	0	13,5	16
	0,77164714	0,647014463	0,659155814	0,740870462	0,853825033	64	0	13,4	8
	0,828620063	0,571516961	0,740843837	0,769292844	0,846329488	56	0	13,2	3
	0,822308996	0,626034335	0,700995304	0,686247649	0,882075025	71	0	10	13
	0,77788389	0,608410285	0,711490357	0,681356634	0,895190651	49	0	10,2	9
	0,808243143	0,590295158	0,68160712	0,761287543	0,807627289	59	1	10,4	14
	0,792100578	0,601004034	0,657748748	0,718165698	0,870867106	47	0	12,9	17
	0,759206871	0,599564422	0,735061407	0,755180595	0,823492644	54	1	12,7	5
	0,752402733	0,615136834	0,664452691	0,75099138	0,839889556	48	0	21,1	13
	0,79911458	0,624370614	0,687048579	0,688675954	0,826812443	60	1	10,8	13
	0,777826702	0,580195347	0,712239143	0,694719986	0,883251332	71	0	13,5	12
	0,783975716	0,558961194	0,74975519	0,675418884	0,899537381	65	1	10,1	11
	0,778734961	0,632596548	0,701734413	0,730896146	0,864975098	59	0	14,6	19
	0,767090324	0,588958701	0,749051122	0,747723243	0,870395283	57	1	11,3	6
	0,789926331	0,627530485	0,672653446	0,721106409	0,89323032	46	0	15	13
	0,819764957	0,56793691	0,689800519	0,672775009	0,868765255	62	1	6,3	14
	0,770367644	0,560936121	0,719656869	0,769038528	0,856835392	45	0	6,8	4
	0,816632649	0,640515834	0,656464076	0,720093992	0,838084753	61	1	7,4	14
	0,794306609	0,6376351	0,724766158	0,703199749	0,863457948	54	0	5,6	17
	0,793329527	0,649979256	0,692040043	0,687388314	0,836322862	56	1	5,7	10
	0,767523944	0,636425469	0,731131742	0,732563639	0,840761944	63	1	8,1	10
	0,769320231	0,553687752	0,687960529	0,727513483	0,836869972	35	0	9,9	4
	0,811642133	0,604468244	0,681906782	0,745098538	0,846839876	53	0	3,9	13
	0,776901061	0,649761618	0,748605107	0,68535188	0,850341384	65	1	3,7	18
	0,805967793	0,601100815	0,721818091	0,70567872	0,891053578	56	1	9,2	7
	0,844478399	0,637351218	0,691318336	0,68439508	0,820643102	62	1	9,2	5
	0,821447164	0,557022147	0,659863024	0,755060766	0,833860368	68	1	9,3	6
	0,817921966	0,648753874	0,723455913	0,703786974	0,857412562	46	0	7,6	14
	0,845938058	0,642271343	0,713730629	0,697519649	0,848693244	51	1	5,6	15
	0,827533431	0,606426092	0,657384188	0,670601097	0,826221899	47	0	2,1	14
	0,810772697	0,593146205	0,662050817	0,750191197	0,857959346	80	1	4,4	11
	0,844800236	0,583784457	0,748159621	0,719740828	0,88783277	39	0	8,5	8
	0,755964162	0,622072343	0,699679942	0,723784284	0,806095022	47	1	5,8	14
	0,776871235	0,551365557	0,652241365	0,757091252	0,844087647	38	0	8,1	13
	0,848668004	0,587406019	0,655383155	0,742284357	0,8084258	46	0	7	14
	0,827220673	0,642268522	0,664087328	0,736808593	0,856323762	51	1	6,7	5
	0,79753543	0,604647965	0,739347431	0,687882779	0,853931058	51	1	8,7	14
	Stadium N1	Stadium N2	Stadium N3	REM-Stadium	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score
R	1	-0,066034386	-0,167653524	-0,078225901	0,038683855	-0,041100409	-0,048203747	-0,344924295	-0,085010305
	-0,066034386	1	0,011031491	-0,403815494	-0,20410038	0,273687203	0,199531986	-0,088752132	0,31259595
	-0,167653524	0,011031491	1	-0,215479159	0,360773654	0,107693727	0,07725615	0,013310233	-0,005722318
	-0,078225901	-0,403815494	-0,215479159	1	-0,170833249	-0,261530379	-0,171665352	0,231766087	-0,348616038
	0,038683855	-0,20410038	0,360773654	-0,170833249	1	-0,0154537	-0,337674597	0,224147778	0,065954667
	-0,041100409	0,273687203	0,107693727	-0,261530379	-0,0154537	1	0,37275068	0,030865163	0,071487675
	-0,048203747	0,199531986	0,07725615	-0,171665352	-0,337674597	0,37275068	1	-0,320221955	-0,112140403
	-0,344924295	-0,088752132	0,013310233	0,231766087	0,224147778	0,030865163	-0,320221955	1	-0,090426654
	-0,085010305	0,31259595	-0,005722318	-0,348616038	0,065954667	0,071487675	-0,112140403	-0,090426654	1
p	1	0,677782667	0,288570131	0,622423805	0,807830933	0,796073655	0,761779687	0,025282889	0,592460378
	0,677782667	1	0,944721586	0,00800667	0,194802928	0,079460129	0,205199873	0,57621198	0,043848119
	0,288570131	0,944721586	1	0,170536188	0,01891605	0,497232364	0,626757862	0,933326301	0,971309512
	0,622423805	0,00800667	0,170536188	1	0,279390146	0,094323234	0,277019728	0,139707582	0,023659736
	0,807830933	0,194802928	0,01891605	0,279390146	1	0,922619426	0,028740617	0,153569526	0,67815063
	0,796073655	0,079460129	0,497232364	0,094323234	0,922619426	1	0,015051806	0,846145632	0,652791257
	0,761779687	0,205199873	0,626757862	0,277019728	0,028740617	0,015051806	1	0,038692946	0,479531974
	0,025282889	0,57621198	0,933326301	0,139707582	0,153569526	0,846145632	0,038692946	1	0,569006732
	0,592460378	0,043848119	0,971309512	0,023659736	0,67815063	0,652791257	0,479531974	0,569006732	1

*Korrelation der Main Cohort zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung **Delta – Alpha** und einem **RDI unter 15/h**. Signifikante Korrelationen wurden grün markiert.*

>15	delta-alpha								
	0,470371543	0,76289731	0,715822714	0,439329737	0,576098058	54	0	20	15
	0,50444177	0,70022382	0,705835712	0,436923877	0,641943409	61	0	19,4	18
	0,537494272	0,737972394	0,723843081	0,484923313	0,605544982	80	1	15,4	11
	0,462100009	0,79044057	0,69567057	0,542787528	0,631167652	84	0	17,4	8
	0,535635077	0,768035167	0,685688461	0,409712614	0,576248574	27	0	15,1	6
	0,539977602	0,737882313	0,707057809	0,504490193	0,661179168	63	1	23	19
	0,471786512	0,763195471	0,718404471	0,550366274	0,483335389	79	0	16,8	16
	0,457697908	0,724326952	0,687922329	0,409831436	0,578303605	46	1	26	19
	0,497421516	0,757141307	0,707169346	0,42965683	0,526332069	56	1	20,7	14
	0,533502747	0,798172877	0,719131976	0,469304054	0,566180067	30	0	15,2	6
	0,49693935	0,784968202	0,7296199	0,547980846	0,606972756	59	0	25,4	8
	0,491376994	0,728344419	0,698484615	0,470282918	0,511651678	47	0	24,3	4
	0,500274626	0,768245766	0,704141815	0,425399048	0,591632198	67	0	29,8	4
	0,462543996	0,735812453	0,733053879	0,476791636	0,535235234	49	0	8,8	8
	0,463228533	0,798692677	0,722034771	0,484849911	0,64616944	49	0	17,3	6
	0,537047537	0,70839863	0,694512338	0,45256088	0,496678923	58	0	17	15
	0,510295018	0,725030589	0,725589909	0,372952733	0,490481558	57	0	28,6	18
	0,476530173	0,781134662	0,697455544	0,510552961	0,661823381	59	0	17,6	9
	0,536480258	0,70844231	0,696646323	0,47134943	0,5005804	53	0	25,1	5
	0,455810946	0,753125396	0,680366468	0,44625322	0,500507616	62	0	18	16
	0,495775389	0,780062298	0,702482668	0,382986307	0,501110518	58	0	26,5	11
	0,522220964	0,773882324	0,706215967	0,441715992	0,487913881	74	0	26,8	15
	0,483899915	0,714166298	0,698257908	0,416850249	0,560884912	50	1	23,5	15
	0,490121986	0,743789426	0,69745162	0,410700811	0,603779139	33	0	15,4	10
	0,502697975	0,735038037	0,694550979	0,532755917	0,636260336	67	0	16,4	14
	0,539423571	0,74784975	0,736201017	0,448686919	0,628047027	48	1	19,9	14
	0,527836066	0,75874034	0,731611414	0,380715034	0,612542184	71	1	17,6	12
	0,45693676	0,71458057	0,703833696	0,445010316	0,564519501	82	0	29,4	6
	0,477878453	0,790533061	0,708765146	0,524998835	0,61171763	56	1	19,6	12
	0,487936983	0,764019425	0,713899766	0,403059524	0,661611896	55	0	17,4	16
	0,536467255	0,716293957	0,709377163	0,552443779	0,571155112	58	1	34	10
	0,491996037	0,756591059	0,696188698	0,433841156	0,531010623	65	0	50,5	16
	0,473987747	0,793161614	0,739384409	0,435955934	0,627962237	38	0	33,2	15
	0,509765452	0,778310188	0,691020542	0,410847134	0,517277393	57	0	34,8	19
	0,49794044	0,768568714	0,731699403	0,523442947	0,516860567	64	0	54,2	8
	0,53985475	0,746621928	0,681957954	0,38399463	0,56293988	80	1	38	9
	0,543470924	0,72603181	0,699917481	0,56000679	0,59387736	67	0	49,8	10
	0,531788683	0,756926817	0,72492482	0,401641957	0,59306588	45	0	43,5	3
	0,520890898	0,724877066	0,718661987	0,427289173	0,49452478	57	0	54,1	14
	0,524322057	0,731930159	0,690154278	0,507425823	0,494758706	62	0	32,9	13
	0,539970978	0,791080223	0,737132306	0,398229965	0,526891798	36	0	37	9
	0,45652398	0,788522004	0,712596214	0,47241733	0,617146561	43	0	65,6	10
	Stadium N1	Stadium N2	Stadium N3	REM-Stadium	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score
R	1	-0,113561044	-0,216973896	0,071531501	-0,033714999	0,046326909	0,15275942	0,296127705	0,195108894
	-0,197086436	1	0,073283652	0,215335958	0,266822988	-0,360960302	0,07220823	-0,223030992	-0,010258926
	0,071371535	0,063160629	1	-0,016248232	0,36681018	-0,202278326	0,041630105	-0,067388557	0,109002543
	-0,023527534	-0,204952119	-0,086611658	1	-0,094528733	0,33877442	-0,030982599	0,007249106	-0,075213545
	0,049145392	-0,089310537	-0,180700629	-0,077281871	1	0,086523686	-0,002810157	-0,232313984	0,235433039
	0,027562529	-0,047948782	-0,273655219	-0,093907555	0,030609538	1	0,27960306	-0,209120457	0,189456744
	0,049035423	0,178295826	0,095435593	-0,176544502	0,101082717	-0,110601678	1	0,213982187	-0,062344575
	-0,205618637	-0,110274709	-0,031129666	0,151019773	0,029890889	-0,03124004	-0,056570596	1	0,020664624
	-0,321273833	0,237109729	-0,125291529	0,208320196	0,098271327	-0,120714232	-0,140898159	-0,006764631	1
p	1	0,473947549	0,167518199	0,652591877	0,832134845	0,770800086	0,334143444	0,056888819	0,215629958
	0,210922225	1	0,644640357	0,170827365	0,08760885	0,01884998	0,649516218	0,155683222	0,948587528
	0,653319738	0,691093234	1	0,918653968	0,016875387	0,198904133	0,793502361	0,671543548	0,491987999
	0,882425879	0,192906382	0,585481972	1	0,551533236	0,028192169	0,845567322	0,963659078	0,635927283
	0,757265603	0,573804637	0,252130372	0,626642746	1	0,585864382	0,985908253	0,138747607	0,133375583
	0,862440989	0,763003298	0,079496673	0,554162869	0,84740473	1	0,072923773	0,183812994	0,229485129
	0,757792371	0,258603227	0,547704855	0,263386264	0,524153609	0,485619308	1	0,173597763	0,694890026
	0,191431393	0,486917992	0,844843204	0,339742546	0,850946483	0,844299836	0,72196003	1	0,896650098
	0,038022457	0,130552551	0,429177343	0,18553466	0,53581579	0,446358811	0,37345563	0,96608637	1

*Korrelation der Main Cohort zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung **Delta – Alpha** und einem **RDI über 15/h**. Signifikante Korrelationen wurden grün markiert.*

<15	Theta-Gamma									
	0,632898189	0,725652801	0,739580433	0,609390364	0,536371356	62	0	18,3	4	
	0,643511412	0,79668016	0,708490475	0,570447846	0,548981749	59	0	26,4	3	
	0,589906666	0,761915735	0,721447887	0,604490865	0,508717207	46	0	21,6	13	
	0,555221138	0,716534577	0,72487989	0,559044222	0,551133015	64	1	18,6	10	
	0,60711861	0,782619903	0,722665314	0,553794656	0,495194198	58	1	19,3	19	
	0,624766998	0,76556931	0,770300439	0,587265557	0,547572695	56	0	27,2	16	
	0,582024356	0,754645258	0,775415259	0,584406657	0,57423447	36	1	31,3	6	
	0,599293432	0,725132928	0,754728663	0,554290407	0,539972597	64	1	27,7	7	
	0,572165275	0,704015638	0,755348342	0,515300005	0,533902489	39	1	17,6	5	
	0,643927374	0,723337541	0,763057279	0,518782184	0,504905708	64	1	20,7	13	
	0,598230529	0,736111294	0,798545695	0,589798596	0,492827945	47	1	26,1	4	
	0,603999609	0,763345504	0,76342782	0,575558237	0,565666979	50	0	16,5	8	
	0,57210571	0,79860981	0,760045561	0,513233555	0,569610624	63	0	18,9	6	
	0,5595945	0,720715665	0,790918696	0,565706683	0,519355559	40	0	24,5	18	
	0,556016542	0,775708394	0,757083663	0,581980155	0,501520675	56	0	27,9	13	
	0,631950887	0,788632811	0,733541992	0,521040805	0,527509163	68	1	17,6	7	
	0,62714783	0,747222986	0,795713916	0,531664738	0,572889375	57	0	23,1	3	
	0,569569573	0,715891353	0,743992312	0,591102022	0,574177658	37	0	21,4	11	
	0,639511815	0,781092079	0,760154259	0,523866188	0,556523845	59	0	20,9	9	
	0,618430015	0,747650775	0,772026236	0,59818992	0,586013998	44	0	15,7	11	
	0,615684648	0,711628753	0,767877834	0,602355606	0,584311789	59	0	22,6	3	
	0,64903812	0,787572061	0,721275901	0,511275556	0,501269949	48	1	28,1	13	
	0,553369179	0,763518638	0,708162338	0,547715925	0,554828745	54	0	15	15	
	0,59242527	0,709728135	0,727447941	0,526781169	0,538080405	43	1	18,1	13	
	0,598998367	0,790843946	0,786751839	0,56402228	0,496652069	67	0	25,4	5	
	0,608350447	0,703501602	0,755935707	0,520166243	0,579777123	48	0	23,2	14	
	0,558326975	0,703974969	0,746462777	0,513926775	0,539723013	38	0	19,6	19	
	0,616015463	0,798856789	0,743030009	0,603322911	0,567130343	36	1	19,2	3	
	0,555230522	0,76861816	0,777398592	0,607159188	0,496036223	57	1	17,4	5	
	0,605683053	0,737668919	0,765392042	0,546092802	0,516245746	68	1	23,9	8	
	0,621202525	0,750432425	0,765772927	0,57442054	0,555106937	46	0	15,4	14	
	0,598791063	0,776349568	0,71610209	0,51679473	0,503360391	61	0	19,5	16	
	0,611760065	0,70488748	0,743237683	0,5307912	0,553854574	45	1	17,9	6	
	0,57137775	0,772592766	0,750508608	0,513960385	0,528494309	39	0	27,3	6	
	0,614565866	0,770132806	0,737533228	0,556935931	0,566569813	53	1	17	7	
	0,588064229	0,745889083	0,748037223	0,525009672	0,555291568	49	1	23	11	
	0,560371284	0,758229481	0,73424214	0,609130692	0,528148907	69	0	15,4	9	
	0,587751152	0,73390898	0,777714644	0,552706235	0,520001858	45	0	21,1	9	
	0,576286081	0,717062541	0,738394386	0,60553721	0,524013956	56	0	17,6	19	
	0,574128561	0,73991934	0,771155643	0,582424703	0,581892654	55	0	18,4	14	
	0,612292405	0,791977719	0,748093341	0,568089171	0,535626681	57	0	26,3	14	
	0,602292776	0,722604544	0,772918022	0,564025791	0,534249695	55	1	14,4	5	
	N1	N2	N3	REM	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score	
R	1,1213	0,359098502	0,09488091	-0,008766896	0,202165873	0,293112936	0,104680357	0,077028887	-0,224859319	
	0,359098502	1,1213	-0,073977928	0,144778323	-0,058047346	0,258424729	0,261448078	-0,014442279	-0,153926763	
	0,09488091	-0,073977928	1,1213	0,279110961	0,189380272	0,189036346	0,435171873	0,251234867	0,30446035	
	-0,008766896	0,144778323	0,279110961	1,1213	0,183017575	-0,006218722	0,011069966	0,218805446	0,354168636	
	0,202165873	-0,058047346	0,189380272	0,183017575	1,1213	0,129657557	0,009087514	0,157173312	0,266063396	
	0,293112936	0,258424729	0,189036346	-0,006218722	0,129657557	1,1213	0,49405068	0,152165163	0,192787675	
	0,104680357	0,261448078	0,435171873	0,011069966	0,009087514	0,49405068	1,1213	-0,198921955	0,009159597	
	0,077028887	-0,014442279	0,251234867	0,218805446	0,157173312	0,152165163	-0,198921955	1,1213	0,030873346	
	-0,224859319	-0,153926763	0,30446035	0,354168636	0,266063396	0,192787675	0,009159597	0,030873346	1,1213	
p	0,9877	0,117105879	0,855796275	0,399353456	0,598389066	0,264300686	0,904500939	0,768414881	0,012429872	
	0,117105879	0,9877	0,202924735	0,870370086	0,243459419	0,374216535	0,363730716	0,379067872	0,065416579	
	0,855796275	0,202924735	0,9877	0,305911642	0,656064933	0,657644653	0,030648722	0,399832394	0,233323031	
	0,399353456	0,870370086	0,305911642	0,9877	0,685512235	0,408652991	0,474795572	0,526714452	0,125480783	
	0,598389066	0,243459419	0,656064933	0,685512235	0,9877	0,945806828	0,466947792	0,809257626	0,348053227	
	0,264300686	0,374216535	0,657644653	0,408652991	0,945806828	0,9877	0,002751806	0,833845632	0,640491257	
	0,904500939	0,363730716	0,030648722	0,474795572	0,466947792	0,002751806	0,9877	0,026392946	0,467231974	
	0,768414881	0,379067872	0,399832394	0,526714452	0,809257626	0,833845632	0,026392946	0,9877	0,556706732	
	0,012429872	0,065416579	0,233323031	0,125480783	0,348053227	0,640491257	0,467231974	0,556706732	0,9877	

Korrelation der Control Cohort (zur Validierung) zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier die Kontrollkorrelation der r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung Theta – Gamma und einem RDI unter 15/h.

>15	Theta-gamma									
	0,37438731	0,736133475	0,557734279	0,488642755	0,862510564	50	0	36,4	7	
	0,383968781	0,696390919	0,583853465	0,467708274	0,820529245	41	1	87,3	9	
	0,369786234	0,707054822	0,608061755	0,458836583	0,832758181	40	0	53,2	7	
	0,400683338	0,719530681	0,597523516	0,439724503	0,841926393	66	0	84,1	21	
	0,445075798	0,746091727	0,630532049	0,453570532	0,772391288	50	0	40,1	11	
	0,389460722	0,704631298	0,603077814	0,42530085	0,82749325	57	1	88,5	8	
	0,408446484	0,713657657	0,572731033	0,355247888	0,774653446	73	0	27,1	12	
	0,410653725	0,707089249	0,620948498	0,398117331	0,812253139	63	1	16,2	16	
	0,421464287	0,742711215	0,564863255	0,452267009	0,816773426	56	0	51,5	21	
	0,390153635	0,736376557	0,615811618	0,466666694	0,772262799	62	0	69,4	14	
	0,435869102	0,666983925	0,613398255	0,526155172	0,776507404	63	0	49,4	13	
	0,442048498	0,667869903	0,572930625	0,535553832	0,862395634	47	0	54,2	2	
	0,425083889	0,674350437	0,568222802	0,358719309	0,823414286	68	0	46	19	
	0,378559171	0,725177936	0,566635251	0,472346989	0,806679647	57	1	43,3	5	
	0,429681579	0,669913438	0,564960709	0,46055458	0,806394618	54	0	54	7	
	0,364276583	0,748294051	0,57027474	0,434763573	0,785137367	64	0	32	8	
	0,400455019	0,72096387	0,64549589	0,411251268	0,78496086	59	0	56,11	13	
	0,411068795	0,667543615	0,551590834	0,435115688	0,805080209	47	0	36,9	5	
	0,420379674	0,735829739	0,645751435	0,474204404	0,80359661	41	1	85,6	16	
	0,388333993	0,740941148	0,552569229	0,531929039	0,848402785	60	0	63,4	6	
	0,422868344	0,746166308	0,647111066	0,357816853	0,818673921	63	0	29,6	7	
	0,438728468	0,70705997	0,579759568	0,499548492	0,816479801	60	1	36,7	17	
	0,355584832	0,706287923	0,602507308	0,458155149	0,783125255	58	0	41	17	
	0,363821634	0,66766612	0,636233921	0,522439351	0,858639147	55	1	32,5	9	
	0,436306498	0,701367906	0,63964049	0,360225864	0,837455743	50	0	47	15	
	0,392174648	0,704847192	0,568901056	0,398658929	0,853515964	54	0	35,1	8	
	0,391131417	0,666527744	0,616071956	0,350317641	0,835648793	66	0	35,5	8	
	0,445914134	0,699389304	0,644123094	0,440825636	0,868391698	75	0	35,4	12	
	0,425024529	0,703511727	0,647570713	0,49367515	0,867978987	48	0	70,7	20	
	0,448099711	0,669880716	0,560793525	0,396597075	0,795015301	67	0	96,1	16	
	0,373351581	0,712316891	0,567889923	0,385072049	0,83245707	43	0	35,3	9	
	0,359622676	0,652631539	0,624655143	0,406257929	0,842824242	39	1	56,5	4	
	0,38845822	0,681879096	0,554946852	0,43065027	0,819817032	55	0	48,6	4	
	0,400027255	0,703299953	0,557128488	0,487476928	0,854982829	59	0	59,7	12	
	0,407025587	0,682677374	0,598912552	0,441977131	0,78909182	47	0	34,9	8	
	0,44766316	0,710219044	0,634989382	0,416502838	0,782414379	43	0	30,3	3	
	0,399285518	0,686193273	0,649704144	0,521096643	0,770279042	63	0	59,6	16	
	0,390088287	0,663492064	0,550439261	0,53305155	0,785295279	51	1	31,3	6	
	0,449499026	0,74138135	0,604260746	0,465653471	0,823416082	57	0	31,1	2	
	0,376099801	0,714055884	0,636134818	0,366406234	0,821063361	64	1	42,1	6	
	0,416532471	0,715877414	0,640913902	0,463660356	0,808521588	60	1	82,8	4	
	0,446425662	0,717533033	0,634535056	0,416604021	0,801059645	57	0	32	3	
	Stadium N1	Stadium N2	Stadium N3	REM-Stadium	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score	
R	1,1213	0,413984031	0,152262799	0,181009874	0,086648801	-0,046752485	-0,094343696	0,11729603	0,276335274	
	0,260535633	1,1213	0,2808704	0,191784198	0,101158626	0,34292601	-0,074619939	0,161425468	0,051999916	
	0,391525104	0,163748304	1,1213	-0,009811062	0,027537765	0,02774382	0,063190171	0,058796331	0,019015049	
	0,235707467	0,221932873	0,23970805	1,1213	0,256906239	0,302232664	0,046317147	0,147852208	0,05791311	
	-0,021944425	0,232397357	0,020189068	-0,19074098	1,1213	0,322407715	0,149348764	0,182814434	0,190476251	
	0,137959936	0,339052451	0,152313932	-0,091132314	0,005829782	1,1213	0,40090306	-0,087820457	0,310756744	
	0,260218394	-0,004998321	0,221433661	-0,013380043	0,126306089	0,010698322	1,1213	0,335282187	0,058955425	
	-0,092586137	0,319525166	-0,27089964	0,14085183	0,016613239	0,09005996	0,064729404	1,1213	0,141964624	
	0,193724322	0,089028019	0,060954387	0,41684023	0,256086444	0,000585768	-0,019598159	0,114535369	1,1213	
p	0,9877	0,047673305	0,833364821	0,694898215	0,815243113	0,27510771	0,15790207	0,967622817	0,314605512	
	0,366877379	0,9877	0,300476998	0,64506296	0,886953425	0,146072442	0,201390456	0,788511842	0,650473512	
	0,071192645	0,777234847	0,9877	0,395576923	0,542478902	0,543352953	0,702409269	0,681849241	0,506905012	
	0,458336751	0,513711204	0,442855944	0,9877	0,37954718	0,239211619	0,624666292	0,855137552	0,677741845	
	0,353168769	0,471353976	0,511737206	0,031944062	0,9877	0,189270839	0,847738175	0,686459926	0,651040324	
	0,904299934	0,153661611	0,833113032	0,164508945	0,454197238	0,9877	0,060623773	0,171512994	0,217185129	
	0,367975052	0,413148489	0,515776438	0,382819542	0,962599312	0,473319308	0,9877	0,161297763	0,682590026	
	0,161495542	0,19594405	0,00212312	0,88988784	0,497088742	0,831999836	0,70966003	0,9877	0,884350098	
	0,636235309	0,826923098	0,691921429	0,045105842	0,38244281	0,434058811	0,36115563	0,95378637	0,9877	

*Korrelation der Control Cohort (zur Validierung) zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier die Kontrollkorrelation der r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung **Theta – Gamma** und einem **RDI über 15/h**.*

<15	Delta-alpha									
	0,791323775	0,58610067	0,743755924	0,740544119	0,845418582	62	0	18,3	4	
	0,771779204	0,582456201	0,70172544	0,670502888	0,894528201	59	0	26,4	3	
	0,835855362	0,558358211	0,740306875	0,748251578	0,821911895	46	0	21,6	13	
	0,836100825	0,601266553	0,671819264	0,762685957	0,88824028	64	1	18,6	10	
	0,778393901	0,633286482	0,737321934	0,670829566	0,801987542	58	1	19,3	19	
	0,811539285	0,64046135	0,658269293	0,752462834	0,834176488	56	0	27,2	16	
	0,82794895	0,622359591	0,696540342	0,746733587	0,876602745	36	1	31,3	6	
	0,845484731	0,588299582	0,652192982	0,76971369	0,83428037	64	1	27,7	7	
	0,841960325	0,579801706	0,730828055	0,692765307	0,86188064	39	1	17,6	5	
	0,78848157	0,619171164	0,66792095	0,761954221	0,845302116	64	1	20,7	13	
	0,766264302	0,638045693	0,666539225	0,734199931	0,80101626	47	1	26,1	4	
	0,829675142	0,642454831	0,668160347	0,680532018	0,859908117	50	0	16,5	8	
	0,761381718	0,558125278	0,719143656	0,696816091	0,860156835	63	0	18,9	6	
	0,76588243	0,598267301	0,671376352	0,746384376	0,864941745	40	0	24,5	18	
	0,785582812	0,562826506	0,679810486	0,750551016	0,834272063	56	0	27,9	13	
	0,834775856	0,575291116	0,726833515	0,6804253	0,849329926	68	1	17,6	7	
	0,80827812	0,638396153	0,700115009	0,716975878	0,870177395	57	0	23,1	3	
	0,808617767	0,569627691	0,740946481	0,691906189	0,88878026	37	0	21,4	11	
	0,842583799	0,562135365	0,65578529	0,762270791	0,805505785	59	0	20,9	9	
	0,807507827	0,604369499	0,693675193	0,702032263	0,809836195	44	0	15,7	11	
	0,750997739	0,581462075	0,707225475	0,755754381	0,864978279	59	0	22,6	3	
	0,830937729	0,588204092	0,706506716	0,695984667	0,876407089	48	1	28,1	13	
	0,810880836	0,629153926	0,732381657	0,757806294	0,898795894	54	0	15	15	
	0,797991368	0,633917948	0,662609883	0,688826762	0,812532479	43	1	18,1	13	
	0,776844016	0,618023639	0,680011678	0,745919384	0,836447718	67	0	25,4	5	
	0,775809638	0,591692201	0,650212202	0,67316893	0,867623009	48	0	23,2	14	
	0,798100954	0,614288981	0,745110736	0,734233916	0,837575817	38	0	19,6	19	
	0,772734148	0,571408145	0,726629936	0,726687091	0,886345849	36	1	19,2	3	
	0,75486023	0,611727081	0,725130416	0,707640955	0,829197675	57	1	17,4	5	
	0,766924181	0,617519115	0,663886484	0,691254838	0,813347499	68	1	23,9	8	
	0,775844631	0,610102348	0,684931954	0,749215684	0,867265051	46	0	15,4	14	
	0,769791006	0,58463095	0,665134056	0,684544348	0,820258498	61	0	19,5	16	
	0,810569306	0,586440137	0,699672068	0,718914245	0,88685152	45	1	17,9	6	
	0,832370365	0,567148108	0,730865225	0,671284575	0,875115732	39	0	27,3	6	
	0,831061496	0,629536157	0,713286879	0,688661202	0,841937965	53	1	17	7	
	0,830223702	0,599266691	0,71884015	0,718523046	0,800023107	49	1	23	11	
	0,820811338	0,585462285	0,713957022	0,753822608	0,814946373	69	0	15,4	9	
	0,835937785	0,62750612	0,722932173	0,684105697	0,82738343	45	0	21,1	9	
	0,828108452	0,573680481	0,735984571	0,743221699	0,887242502	56	0	17,6	19	
	0,770379685	0,634483345	0,712695538	0,739106692	0,860125114	55	0	18,4	14	
	0,849334325	0,631652697	0,668059137	0,673449262	0,832118845	57	0	26,3	14	
	0,759362453	0,634622836	0,707330655	0,718885726	0,828429307	55	1	14,4	5	
	Stadium N1	Stadium N2	Stadium N3	REM-Stadium	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score	
R	1,1213	0,055265614	-0,046353524	0,043074099	0,159983855	0,080199591	0,073096253	-0,223624295	0,036289695	
	0,055265614	1,1213	0,132331491	-0,282515494	-0,08280038	0,394987203	0,320831986	0,032547868	0,43389595	
	-0,046353524	0,132331491	1,1213	-0,094179159	0,482073654	0,228993727	0,19855615	0,134610233	0,115577682	
	0,043074099	-0,282515494	-0,094179159	1,1213	-0,049533249	-0,140230379	-0,050365352	0,353066087	-0,227316038	
	0,159983855	-0,08280038	0,482073654	-0,049533249	1,1213	0,1058463	-0,216374597	0,345447778	0,187254667	
	0,080199591	0,394987203	0,228993727	-0,140230379	0,1058463	1,1213	0,49405068	0,152165163	0,192787675	
	0,073096253	0,320831986	0,19855615	-0,050365352	-0,216374597	0,49405068	1,1213	-0,198921955	0,009159597	
	-0,223624295	0,032547868	0,134610233	0,353066087	0,345447778	0,152165163	-0,198921955	1,1213	0,030873346	
	0,036289695	0,43389595	0,115577682	-0,227316038	0,187254667	0,192787675	0,009159597	0,030873346	1,1213	
p	0,9877	0,665482667	0,276270131	0,610123805	0,795530933	0,783773655	0,749479687	0,012982889	0,580160378	
	0,665482667	0,9877	0,932421586	-0,004299333	0,182502928	0,067160129	0,192899873	0,56391198	0,031548119	
	0,276270131	0,932421586	0,9877	0,158236188	0,00661605	0,484932364	0,614457862	0,921026301	0,959009512	
	0,610123805	0,004299333	0,158236188	0,9877	0,267090146	0,082023234	0,264719728	0,127407582	0,011359736	
	0,795530933	0,182502928	0,00661605	0,267090146	0,9877	0,910319426	0,016440617	0,141269526	0,66585063	
	0,783773655	0,067160129	0,484932364	0,082023234	0,910319426	0,9877	0,002751806	0,833845632	0,640491257	
	0,749479687	0,192899873	0,614457862	0,264719728	0,016440617	0,002751806	0,9877	0,026392946	0,467231974	
	0,012982889	0,56391198	0,921026301	0,127407582	0,141269526	0,833845632	0,026392946	0,9877	0,556706732	
	0,580160378	0,031548119	0,959009512	0,011359736	0,66585063	0,640491257	0,467231974	0,556706732	0,9877	

*Korrelation der Control Cohort (zur Validierung) zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier die Kontrollkorrelation der r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung **Delta – Alpha** und einem **RDI unter 15/h**.*

>15	Delta-alpha									
	0,517115104	0,774455771	0,732732373	0,56823875	0,470711089		50	0	36,4	7
	0,479917486	0,784217757	0,724770934	0,427365457	0,633048489		41	1	87,3	9
	0,503112653	0,751665717	0,687049363	0,511238286	0,597683692		40	0	53,2	7
	0,450146318	0,715186887	0,710541335	0,47704118	0,559667876		66	0	84,1	21
	0,538378881	0,738066427	0,690129906	0,408642208	0,518817154		50	0	40,1	11
	0,490438386	0,78210194	0,72986669	0,50788702	0,630677017		57	1	88,5	8
	0,480120559	0,717136438	0,735680651	0,380091001	0,634794177		73	0	27,1	12
	0,545058159	0,732997528	0,690169066	0,406886823	0,64043813		63	1	16,2	16
	0,496064819	0,796647199	0,733024239	0,379131665	0,563450351		56	0	51,5	21
	0,478764751	0,78062926	0,703271774	0,5470083	0,664139795		62	0	69,4	14
	0,458462664	0,722218793	0,702954168	0,537958877	0,638248803		63	0	49,4	13
	0,508218134	0,799977312	0,696287175	0,393631049	0,485709641		47	0	54,2	2
	0,46530687	0,70637387	0,732072989	0,452082971	0,517519778		68	0	46	19
	0,457309431	0,742548312	0,724490147	0,394045718	0,633514176		57	1	43,3	5
	0,508056478	0,740433815	0,706872364	0,484418504	0,551165743		54	0	54	7
	0,48701475	0,740029288	0,722578331	0,559878027	0,563262444		64	0	32	8
	0,486192008	0,711192264	0,736659877	0,421277032	0,660307244		59	0	56,11	13
	0,522482469	0,742431077	0,690447072	0,567973087	0,663001061		47	0	36,9	5
	0,535831168	0,761354588	0,694675777	0,439961608	0,623056973		41	1	85,6	16
	0,484791569	0,798806129	0,718455747	0,411704475	0,584906718		60	0	63,4	6
	0,546174561	0,721990078	0,728516751	0,503165432	0,653185005		63	0	29,6	7
	0,545356905	0,735408108	0,73120226	0,564668941	0,569086482		60	1	36,7	17
	0,470603738	0,726624188	0,703887059	0,494539964	0,503202475		58	0	41	17
	0,526824486	0,729149803	0,686929629	0,382707579	0,535199534		55	1	32,5	9
	0,511553188	0,718838954	0,684816857	0,444701907	0,529287221		50	0	47	15
	0,541892249	0,702285962	0,701628057	0,403250307	0,581659698		54	0	35,1	8
	0,510253726	0,744940418	0,729734333	0,416255616	0,483495361		66	0	35,5	8
	0,520213823	0,724364019	0,692876582	0,380441727	0,483795569		75	0	35,4	12
	0,524367496	0,786872654	0,727462419	0,550351263	0,503356916		48	0	70,7	20
	0,488510228	0,752861077	0,719281299	0,52865834	0,659487653		67	0	96,1	16
	0,475150379	0,791413517	0,681568787	0,444602865	0,632217684		43	0	35,3	9
	0,453675974	0,797393018	0,727146577	0,536410941	0,612091139		39	1	56,5	4
	0,497212287	0,758542596	0,735353783	0,520766911	0,664049112		55	0	48,6	4
	0,514507233	0,711897538	0,709538788	0,494372619	0,669685358		59	0	59,7	12
	0,477896994	0,792653259	0,730040699	0,448818636	0,667490961		47	0	34,9	8
	0,501786091	0,759356077	0,687881221	0,441855592	0,500017316		43	0	30,3	3
	0,474566664	0,78836153	0,725587008	0,387770492	0,661695761		63	0	59,6	16
	0,479750817	0,742447593	0,735544171	0,438335401	0,57609181		51	1	31,3	6
	0,515047409	0,760725739	0,729962454	0,479734119	0,484817303		57	0	31,1	2
	0,539139331	0,707076358	0,69556407	0,462109492	0,532364181		64	1	42,1	6
	0,536110647	0,792477243	0,692781306	0,499090475	0,649034156		60	1	82,8	4
	0,470991508	0,764207942	0,711338887	0,472704168	0,636953662		57	0	32	3
	N1	N2	N3	REM	Wachzustand	Alter	Geschlecht	RDI	Epworth-Score	
R	1,1213	0,007738956	-0,095673896	0,192831501	0,087585001	0,167626909	0,27405942	0,417427705	0,316408894	
	-0,075786436	1,1213	0,194583652	0,336635958	0,388122988	-0,239660302	0,19350823	-0,101730992	0,111041074	
	0,192671535	0,184460629	1,1213	0,105051768	0,48811018	-0,080978326	0,162930105	0,053911443	0,230302543	
	0,097772466	-0,083652119	0,034688342	1,1213	0,026771267	0,46007442	0,090317401	0,128549106	0,046086455	
	0,170445392	0,031989463	-0,059400629	0,044018129	1,1213	0,207823686	0,118489843	-0,111013984	0,356733039	
	0,148862529	0,073351218	-0,152355219	0,027392445	0,151909538	1,1213	0,40090306	-0,087820457	0,310756744	
	0,170335423	0,299595826	0,216735593	-0,055244502	0,222382717	0,010698322	1,1213	0,335282187	0,058955425	
	-0,084318637	0,011025291	0,090170334	0,272319773	0,151190889	0,09005996	0,064729404	1,1213	0,141964624	
	-0,199973833	0,358409729	-0,003991529	0,329620196	0,219571327	0,000585768	-0,019598159	0,114535369	1,1213	
p	0,9877	0,461647549	0,155218199	0,640291877	0,819834845	0,758500086	0,321843444	0,044588819	0,203329958	
	0,198622225	0,9877	0,632340357	0,158527365	0,07530885	0,00654998	0,637216218	0,143383222	0,936287528	
	0,641019738	0,678793234	0,9877	0,906353968	0,004575387	0,186604133	0,781202361	0,659243548	0,479687999	
	0,870125879	0,180606382	0,573181972	0,9877	0,539233236	0,015892169	0,833267322	0,951359078	0,623627283	
	0,744965603	0,561504637	0,239830372	0,614342746	0,9877	0,573564382	0,973608253	0,126447607	0,121075583	
	0,850140989	0,750703298	0,067196673	0,541862869	0,83510473	0,9877	0,060623773	0,171512994	0,217185129	
	0,745492371	0,246303227	0,535404855	0,251086264	0,511853609	0,473319308	0,9877	0,161297763	0,682590026	
	0,179131393	0,474617992	0,832543204	0,327442546	0,838646483	0,831999836	0,70966003	0,9877	0,884350098	
	0,025722457	0,118252551	0,416877343	0,17323466	0,52351579	0,434058811	0,36115563	0,95378637	0,9877	

*Korrelation der Control Cohort (zur Validierung) zwischen der Kreuzfrequenzkopplung (CFC) und den demographischen Daten für jede Gruppe für die beiden Frequenzkopplungen Theta – Gamma und Delta – Alpha. Jede Spalte steht für einen spezifischen Parameter (Modulationsindex in Stadium N1; Modulationsindex in Stadium N2; Modulationsindex in Stadium N3; Modulationsindex im REM-Stadium; Modulationsindex in wachem Zustand; Alter; Geschlecht; RDI; Epworth-Score). Hier die Kontrollkorrelation der r- und p-Werte mit der Kreuzfrequenzkopplung **Delta – Alpha** und einem **RDI über 15/h**.*

9. Danksagung

In erster Linie gilt mein Dank selbstverständlich meinem Doktorvater. Für die Annahme als Doktorand, die freundliche, unkomplizierte Betreuung und die stetige Geduld bei dieser Dissertation.

Des Weiteren gilt mein Dank dem Zweitgutachter dieser Dissertation, dessen fachliches Wissen und Expertise die Arbeit stets erheblich vorangebracht haben. Erst durch die interdisziplinäre Zusammenarbeit beider Betreuer wurde eine Realisierung dieses Projektes möglich.

Meiner Familie möchte ich für die regelmäßige Unterstützung, während des gesamten Studiums und danach, meinen herzlichen Dank aussprechen.

10. Tabellarischer Lebenslauf

Persönliche Daten

David Lukas Valentin Lönquist

Geboren am 10.07.1992 in Filderstadt

Staatsangehörigkeit: deutsch

Familienstand: Ledig, keine Kinder

Schulbildung

1999 – 2003 - Grundschule Knerling Altena

2003 – 2012 - Burggymnasium Altena (Abitur)

2009 – 2010 - Schenley High School Pittsburgh, Pennsylvania, USA

2012 – 2013 - Zahntechnische und zahnärztliche Praktika

Hochschulbildung

2013 – 2015 - Semmelweis Universität Budapest (Zahnmedizin)

2015 – 2019 - Johannes-Gutenberg-Universität Mainz (Zahnmedizin)