

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

Testung des „first-night-effect“ bei der Schlafstadienklassifikation bei Patienten mit
Rhonchopathie mit Hilfe eines Support Vector Machine Algorithmus

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

Vorgelegt von

Sanja Mirjam Faßnacht
aus Reutlingen

Mainz, 2020

Tag der Promotion: 30. Juni 2020

Widmung

Meiner Familie und meinem Verlobten sowie den wissenschaftlichen Betreuern.

Inhaltsverzeichnis

TITELBLATT	1
WIDMUNG	3
ABKÜRZUNGSVERZEICHNIS	6
ABBILDUNGSVERZEICHNIS	7
TABELLENVERZEICHNIS	7
1. ZIEL DER DISSERTATION	8
2. LITERATURDISKUSSION	10
2.1. Einleitung	10
2.2. Allgemeines	11
2.3. Einteilung der Schlafstadien	12
2.4. Schlafzyklen im Verlauf der Nacht	16
2.5. Neuronale Schlafregulation	17
2.6. Der First-Night-Effect	20
3. MATERIAL UND METHODEN	24
3.1. Material	24
3.2. Methoden	25
3.2.1. Versuchsanordnung	25
3.2.2. Polysomnographie	27
3.2.2.1 Allgemeines	27
3.2.2.2. Elektroenzephalogramm (EEG)	32
3.2.2.3. Luftstrom (Air flow)	35
3.2.2.4. Präälaryngeales Mikrophon	36
3.2.2.5. Elektrokardiogramm (EKG)	36
3.2.3. Weitere erhobene Daten	38
3.3. Verwendete Berechnungsmethoden	40
3.3.1. Allgemeines Vorgehen	40
3.3.2. Leistungsspektralanalyse	41
3.3.3. Kreuzfrequenzmethode/Cross-Frequency-Coupling (CFC)	42
3.3.4. Entropie	44
3.3.5. Herzfrequenzvariabilität (HFV)	45
3.3.6. Anwendung des Support-Vector-Machine Algorithmus (SVM)	46
3.3.7. Visualisierung der diagnostischen Qualität eines Testverfahrens mit Hilfe der Receiver-Operating-Characteristics Curve (ROC)	48
4. ERGEBNISSE DER ZWEITEN NACHT	50
4.1. Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse gewonnen aus dem EEG-Signal	50
4.2. Ergebnisse der Entropie- und Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse	53

4.3. Ergebnisse der Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling (Phase zu Amplitude-Verfahren).....	55
5. DISKUSSION DER ERGEBNISSE	57
5.1. Studienvergleich mit Vergleich der verwendeten Methoden	57
5.2. Vergleich unserer Ergebnisse	65
5.3. Kritische Betrachtung.....	68
5.4. Fazit	70
6. ZUSAMMENFASSUNG UND AUSBLICK.....	71
7. LITERATURVERZEICHNIS.....	73
8. ANLAGEN.....	81
9. DANKSAGUNG	84
10. TABELLARISCHER LEBENS LAUF	85

Abkürzungsverzeichnis

Abkürzung	Erläuterung
AASM	American Academy of Sleep Medicine
AHI	Apnoe / Hypopnoe Index
ARAS	aufsteigendes retikuläres Aktivierungssystem
AUC	Area under (the) curve
BMI	Body Mass Index
CFC	Kreuzfrequenzkopplungsmethode / Cross-Frequency-Coupling
CPAP	Continuous positive airway pressure
COPD	Chronic Obstructive Pulmonary Disease
CSA	Central sleep apnoe
DGSM	Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin e.V.
EEG	Elektroenzephalogramm
EMG	Elektromyogramm
EOG	Elektrookulogramm
ESS	Epworth Sleepiness Scale
FNE	First-night-effect
Hz	Hertz (SI-Einheit)
ICSD-3	International Classification of Sleep Disorders-3
MTV	Multi-Taper Verfahren
NREM	Non-Rapid Eye Movement
OSA	Obstruktive Schlafapnoe
PLMS	Periodic Limb Movement in Sleep/ periodische Beinbewegungen im Schlaf
PGO-Waves	ponto-genikulo-okzipitale Kortex-Wellen
PSG	Polysomnographie
RDI	Respiratory Disturbance Index
REM	Rapid Eye Movement
RMMA-EI	Rhythmic masticatory muscle activity episode indices
ROC	Receiver-Operator-Characteristic Curve
SBAS	Schlafbezogene Atemstörungen
SPT	Sleep period time
SWS	Slow waves sleep
SVM	Support vector machine
TIB	Time in Bed
TST	Total Sleep Time
SampEn	Sample Entropy

Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Seite
Abbildung 1: Schlafstadien	15
Abbildung 2: Schlafzyklus	16
Abbildung 3: Aufbau Alice Sleepware	28
Abbildung 4: Überblick Excel Tabelle	30
Abbildung 5: Screenshot Excel Tabelle	31
Abbildung 6: Frequenzbänder im Gehirn.....	33
Abbildung 7: Elektrodenposition graphisch dargestellt.....	35
Abbildung 8: EKG-Darstellung.....	37
Abbildung 9: Erweiterte Exceltabelle	40
Abbildung 10: Allgemeines Vorgehen	40
Abbildung 11: Verschiedene Typen des CFC	43
Abbildung 12: Lineares SVM-Modell	47
Abbildung 13: ROC-Kurven zweier diagnostischer Aufgaben.....	49
Abbildung 14: Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 2 als Boxplot-Diagramm.....	50
Abbildung 15: Die Ergebnisse aus der Leistungsspektralanalyse in einem 3D Balkenform dargestellt	51
Abbildung 16: Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 3 als Boxplot-Diagramm.....	53
Abbildung 17: Die Ergebnisse der Entropie- und Herzfrequenzvariabilitäts-Analysen dargestellt als 3D Balkendiagramme.....	54
Abbildung 18: Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 4 als Boxplot-Diagramm.....	55
Abbildung 19: Die Ergebnisse der Kreuzfrequenzkopplungsmethode -Phase zu Amplitude- werden in einem 3D Balkendiagramm dargestellt	56

Tabellenverzeichnis

Tabelle	Seite
Tabelle 1: Abkürzungen der Elektroden	34
Tabelle 2: Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse des EEG-Signals	50
Tabelle 3: Ergebnisse der Entropie-Analysen und der Herzfrequenzvariabilitätsmessung (HRV).....	53
Tabelle 4: Ergebnisse der Kreuzfrequenzkopplungsmethode.....	55

1. Ziel der Dissertation

Diese Dissertation widmet sich der Testung des Support Vector Machine (SVM) Algorithmus zur Schlafstadienklassifikation bei Patienten mit Rhonchopathie. Für unsere Studie wurden sowohl gesunde Probanden als auch Patienten mit obstruktiver Schlafapnoe (OSA) im Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums der Hals-, Nasen-, Ohren - Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz untersucht. Insbesondere wird der Frage nachgegangen, ob Unterschiede zwischen den Ergebnissen der ersten und zweiten Nacht der Polysomnographie (PSG) bestehen. Wir wollen vor allem den sogenannten „First-Night-Effect“ (FNE) beleuchten.

Aufgrund der Bedeutung der Schlafstadienauswertung für die Diagnose von Schlafstörungen und den direkten Zusammenhang zwischen der Schlafmedizin und der menschlichen Gesundheit sowie der begrenzten Anzahl von Forschungsergebnissen ist diese Untersuchung ein entscheidender Schritt, um neue Erkenntnisse zu gewinnen.

Wir wollen Unterschiede und Besonderheiten zwischen der ersten und zweiten Nacht im Schlaflabor herausfinden und interpretieren. Aufbauend auf den Doktorarbeiten von Abriani, Ali (2019): Klassifikation des Schweregrades der nächtlichen respiratorischen Beeinträchtigung bei Rhonchopathie-Patienten mittels physiologischer Signale unter besonderer Betrachtung der EEG-Entropie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Boeksteger, Philipp Tjarko (2019): Differenzierung von Schlafstadien unter Verwendung physiologischer Signale, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz beschäftigen wir uns mit dem Vergleich der beiden untersuchten Nächte der Probanden im Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums der Hals-, Nasen-, Ohren - Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz. Wir wollen offen diskutieren, welche Diagnosestrategie die Beste für den Patienten darstellt. Die Mehrheit der Studien belegt, wie auch wir, dass der FNE existiert. Was hat das für praktische Konsequenzen? Was muss der behandelnde Arzt als auch der Patient dabei bedenken?

In dieser Arbeit verwenden wir für die Berechnung unserer Ergebnisse verschiedene Methoden, um die Schlafstadien zu klassifizieren. Dazu gehört die Leistungsspektralanalyse, die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling die Entropie, der Support-Vector-Machine Algorithmus (SVM) und zur Visualisierung dient die Receiver-Operating-Characteristics Curve (ROC). Alle diese nichtlinearen Methoden bieten eine gute Möglichkeit der automatisierten Schlafstadienklassifikation. Hervorzuheben ist die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling. Die Verwendung sowie deren Vorteile und Nachteile werden in den folgenden Kapiteln diskutiert.

2. Literaturdiskussion

2.1. Einleitung

“Der Himmel hat den Menschen als Gegengewicht gegen die vielen Mühseligkeiten des Lebens drei Dinge gegeben: Die Hoffnung, den Schlaf und das Lachen.“

Immanuel Kant

Schon Immanuel Kant hat im 18. Jahrhundert die Wichtigkeit des Schlafes erkannt. Schlafen gilt als wiederkehrender physiologischer Zustand. Laut Studien verschlafen wir 24 Jahre und 4 Monate unseres Lebens. (1) Ohne ihn und seine regenerativen Fähigkeiten ist der Mensch nicht in der Lage zu überleben. Diese Zeit, also ein Drittel unseres Lebens, wird für lebensnotwendige Aufbauprozesse und Erholungsphasen benötigt. Genau deshalb ist die Somnologie ein spannendes und zukunftssträchtiges Fachgebiet. Ihren Anfang nahm die Forschung mit der Entdeckung des Elektroenzephalogramms (EEG) durch den Jenaer Psychiater Hans Berger im Jahr 1924. Dies nimmt Potenzienschwankungen auf, welche neuronale Hirnaktivitäten anzeigen. Dadurch war eine essenzielle technische Voraussetzung für die genauere Untersuchung des Schlafes geschaffen. (2), (3) Ein weiterer entscheidender Schritt war die Entdeckung des REM-Schlafes 1953 von Eugen Aserinsky. Zusammen mit Nathaniel Kleitman konnten die Zusammenhänge mit Traumphasen nachgewiesen werden. Hierbei wurde die weitreichenden Dimensionen des Schlafes erkannt. (4) Heute rückt das Thema der Schlafstörungen und vor allem der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) immer mehr in den Focus, da ein Anstieg der Prävalenz um 14%-55% entdeckt worden ist. Allein in den USA leiden 50-70 Millionen Patienten an OSA. Besonders spannend ist, dass 90% der an Depressionen erkrankten Patienten an Schlafstörungen leiden. (5) In Deutschland liegt die Zahl der am OSA erkrankten Personen bei 6% der Bevölkerung. (6) Des Weiteren gibt es einen Zusammenhang von malignen Erkrankungen und OSA. (7) Da auch der Anteil der Übergewichtigen in der heutigen Gesellschaft immer weiter zunimmt und das Übergewicht als Hauptrisikofaktor bei OSA gilt, steigt auch die Anzahl der zu behandelnden Patienten an. (8)

Aktuell bietet die American Academy of Sleep (AASM) mit Version 2.5 aus dem Jahr 2018 und die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) mit der S3 Leitlinie „Nicht erholsamer Schlaf/Schlafstörungen – Kapitel Schlafbezogene Atmungsstörungen“ eine gute Grundlage für validierte Informationen und Behandlungsstrategien.

2.2. Allgemeines

Schlaf wird als veränderter Bewusstseinszustand bezeichnet. Er wird als selbstverständlich und natürlich angenommen. Erst wenn Probleme auftreten, wird den Menschen bewusst, wie essenziell diese Erholungsphase für Körper und Geist ist. Dieser Erholungsvorgang wird für den gesamten Organismus benötigt, vor allem für das zentrale Nervensystem. Diese entspannte Ruhelage ist nicht einfach nur ein Ausdruck von Inaktivität in großen Bereichen des Gehirns, sondern eher eine Umstellung der Gehirnfunktion von Arbeit und Anregung auf lebenswichtige Ruhe und Erholung.

Wörtlich übersetzt bedeutet das Wort „Schlaf“ „schlapp machen“, welches sich mit dem „schlaff werden“ fast aller Muskeln im Körper in Verbindung bringen lässt.

Welche physiologischen Veränderungen durchlebt der Körper während des Schlafens? Grundsätzlich kommt es zu veränderten Körperfunktionen. Im Schlaf überwiegt der Parasympathikus, was bedeutet, dass die Herzfrequenz, die Körpertemperatur und der Blutdruck sinken. Diese Veränderungen beginnen schon in der Einschlafphase. Zudem wird die Atmung flacher und wie schon erwähnt sinkt die Muskelspannung. Die Motorik des Magen-Darm-Traktes verringert sich. Die Augen sind geschlossen und das Gehör bleibt intakt. Das Bewusstsein ist somit eingeschränkt. (9),(10)

Im Verlauf des Lebens verändern sich die Schlafgewohnheiten. Insbesondere die Schlafdauer verkürzt sich deutlich. Ein Neugeborenes schläft bis zu 16 Stunden täglich. Die Schlafdauer von Kleinkindern beträgt 13-14 Stunden und Jugendliche schlafen 8-12 Stunden. Bei Erwachsenen liegt die durchschnittliche Schlafdauer nur noch bei 7-8 Stunden, wobei vor allem der Rapid-Eye-Movement-Anteil (REM) deutlich abnimmt.

Der Schlafrhythmus (Non-REM und REM-Phasen) ändert sich im Laufe der Lebensjahre. Neugeborene verbringen den Hauptteil des Tages im REM-Schlaf. Vermutet wird hierbei eine erhöhte neuronale Aktivität, die für die Entwicklung des ZNS benötigt wird. Ab dem 14. Lebensjahr liegt der Anteil des REM-Schlafes nur noch bei 20% und diese Dauer der REM-Phase bleibt im Normalfall ein Leben lang erhalten. Im weiteren Erwachsenenleben sinkt insgesamt die Schlafdauer und der Anteil der Schlafphasen N3 und N4. Im Gesamten verliert der Schlaf somit an Tiefe, weshalb auch die Schlafqualität leiden kann. (2), (11)

2.3. Einteilung der Schlafstadien

Die Schlafstadien laufen unter physiologischen Bedingungen immer in derselben Abfolge ab und lassen sich neurophysiologisch mit Hilfe des EEGs nachweisen. Das EEG ist ein entscheidender Bestandteil der Polysomnographie (PSG) und wird visuell durch geschulte Fachkräfte ausgelesen und interpretiert.

Grundsätzlich kann es während des Schlafens zu kurzen Microarousals kommen, welche 1,5 bis 3 Sekunden (s) andauern. Sogar kurze Wachphasen sind möglich. Diese dauern laut ihrer Definition mindestens 15 s. (12)

1. Wachstadium

Das Wachstadium **W** zeichnet sich durch Alpha-Wellen (8-13 Hz) aus. Die Patienten befinden sich in einem entspannten Zustand mit geschlossenen Augen, wobei das EMG und die Augenbewegungen eine hohe Muskelaktivität zeigen. (13), (14)

2. Schlafstadien

Es wird insgesamt von Non-REM (NREM)-Schlaf und REM-Schlaf gesprochen.

Der NREM-Schlaf macht etwa 75%-90% der Total Sleep Time (TST) aus und wird laut den aktuellen AASM Richtlinien in die folgenden Stadien aufgeteilt:

N1 (3%-5%), N2 (50%-60%), N3 (10%-20%). (10),(14)

Beim Übergang vom Wachstadium in das Schlafstadium **N1**, welche die Einschlafphase darstellt, verschwinden die α -Wellen (Alpha Wellen) dargestellt mit 8-13 Hz. Stattdessen tauchen θ -Wellen (Theta-Wellen) mit 4-7 Hz auf. Es ist ein sehr instabiles Stadium, welches leicht durch äußere Einflüsse unterbrochen werden kann. Das Bewusstsein tritt immer mehr ab und es kann zu traumartigen Eindrücken kommen. Des Weiteren zeigen sich feine Zuckungen der Augenlider und teilweise auch der Extremitäten. Diese treten wahrscheinlich aufgrund der Umstellung des motorischen Steuerungssystems auf. (9),(14),(15)

Auch der weit verbreitete Bruxismus kann hier auftreten. (16) Das Herz-Kreislauf-System zeigt sich dabei sehr stabil. (17)

Es folgt das Stadium **N2**, ein leichter bis Mitteltieferschlaf. Dieses Stadium wird als eigentlicher Beginn des Schlafes gesehen. Die durchschnittliche Dauer bis zum Erreichen des N2 Stadiums dauert circa 15 Minuten. Hier zeigen sich im EEG Schlafspindel (7-10 Hz) und sogenannte K-Komplexe. Schlafspindel kennzeichnen sich im EEG durch kurze Wellenmuster, die besonders in den sensomotorischen Arealen vorkommen. Die hemmenden Interneuronen des Thalamus schützen unser Gehirn vor Außenreizen. K-Komplexe wiederum zeigen, dass eine Wahrnehmung der Außenwelt auch im Schlaf möglich ist. Akustische Signale können im Schlaf verarbeitet werden. Auch nächtliche periodische Beinbewegungen (PLMS) können alle 30 Sekunden auftreten und den erholsamen Schlafablauf stören. (18), (19)

Nächtliches schweres Schnarchen (Rhonchopathie) oder Atemstillstände (Schlafapnoe), die im Stadium N2 vermehrt auftreten, können starke Tagesschläfrigkeit erzeugen.(9)

Es folgt das Stadium **N3**, die Tiefschlafphase. Dieses Stadium wird auch als Delta-Schlaf oder Slow-Waves-Sleep (SWS) bezeichnet. Geschuldet ist das den δ -Wellen mit 1-3 Hz. Diese Phase sind entscheidend für einen erholsamen und stärkenden Schlaf. Schlafwandeln, nächtliches Aufschrecken oder Bettnässen sind bei Kindern mit 15% häufige Phänomene, die beobachtet werden können. In der Pubertät ist ein deutlicher Rückgang der genannten Vorkommnisse zu verzeichnen. Traumerinnerungen im Stadium N3 lassen sich meist nur unklar und vage beschreiben, während Träume / Alpträume im REM-Stadium meist sehr deutliche und realitätsnahe Eindrücke liefern. Interessant ist, dass akustische und auch sensorische Signale in Träume eingebaut werden können.

Im SWS findet die Erinnerungsfestigung statt. Dieser koordiniert den Austausch von Informationen, vor allem des deklarativen und prozeduralen Gedächtnisses zwischen Cortex, Hippocampus und dem Striatum. Delta-Wellen repräsentieren eine Depolarisation und Hyperpolarisation, die sich im Cortex langsam synchronisieren.

Allgemein unterscheiden wir im Langzeitgedächtnis zwei Arten von Bereichen, das deklarative (hier wird Faktenwissen abgespeichert) und das prozedurale Gedächtnis (hier werden Fähigkeiten und motorische Programme abgespeichert). (20)

Die Weckschwelle hat seinen höchsten Wert in diesem Stadium erreicht und hält diesen eine Stunde lang aufrecht. Die erhöhte Weckschwelle und die EEG-Synchronisation sind Kennzeichen des parasympathischen Nervensystems. (2), (9)

Anschließend startet der sogenannte **REM-Schlaf** oder Traumschlaf. Dies zeigt sich sehr deutlich im EEG. Die vorher durchlaufenen Prozesse der Synchronisation werden nun invers durchlaufen. Zusätzlich sind β -Wellen (14-30 Hz) im EEG zu beobachten. In dieser paradoxen oder auch desynchronisierten Schlafphase bleibt die Körpermuskulatur schlaff. Auch die intensivsten Träume können nicht aktiv ausgelebt werden. Dies liegt an der Atonie, der Hemmung der spinalen Alpha-Neuronen, während der REM-Phase.(21), (22)

Im REM-Schlaf ist das Wissen um die Hintergründe der Erinnerungskonsolidierung deutlich unklarer. Die Erinnerungskonsolidierung wird hierbei durch Theta-Wellen gesteuert, die den Transfer von Aktivitätsmustern vom Hippocampus zu subcortikalen Zielen ermöglicht. (20)

Der Name dieser Phase REM (**R**apid-**E**ye-**M**ovement-**S**leep) leitet sich durch die schnellen Augenbewegungen bei geschlossenen Augenlidern ab. Des Weiteren sind kurze und heftige Muskelkontraktionen in den Extremitäten und dem Gesicht zu beobachten. (21)

Eine Besonderheit sind die ponto-genikulo-okzipitalen Kortex-Wellen (PGO-Waves). Es sind elektrische Wellen mit 1 Hz, die von den pontinen Kernen über die Formatio reticularis im Hirnstamm ausgehen. Sie erreichen das visuelle System, ohne das äußere Einflüsse, zum Beispiel Töne auf die Menschen einwirken. Die vorher erwähnte Atonie der Muskulatur und die PGO-Waves passen zu den Empfindungen der Menschen im Schlaf, von REM-Träumen mit visuellen Szenen und dem Gefühl von motorischer Schwere. (23), (24)

Unabhängig davon, ob die Träume erotisch sind oder nicht, treten Penis oder Klitoris Erektionen auf. Zudem kann es zu vermehrten Atemstörungen kommen.

Während des REM-Schlafs ist das Herz-Kreislauf-System instabil und wird stark von plötzlichen sympathischen Aktivitäten beeinflusst. (25) Dadurch lässt sich die höhere Anzahl an Herzinfarkten am frühen Morgen erklären. Es konnte bewiesen werden, dass im REM-Schlaf unerwünschte kardiale Ereignisse, wie Arrhythmien (26) oder akute Myokardinfarkte (27), vermehrt auftreten.

Des Weiteren konnte nachgewiesen werden, dass Schichtarbeiter durch Missachtung ihrer zirkadianen inneren Uhr ein erhöhtes Risiko für unerwünschte kardiovaskuläre Ereignisse haben. (28)

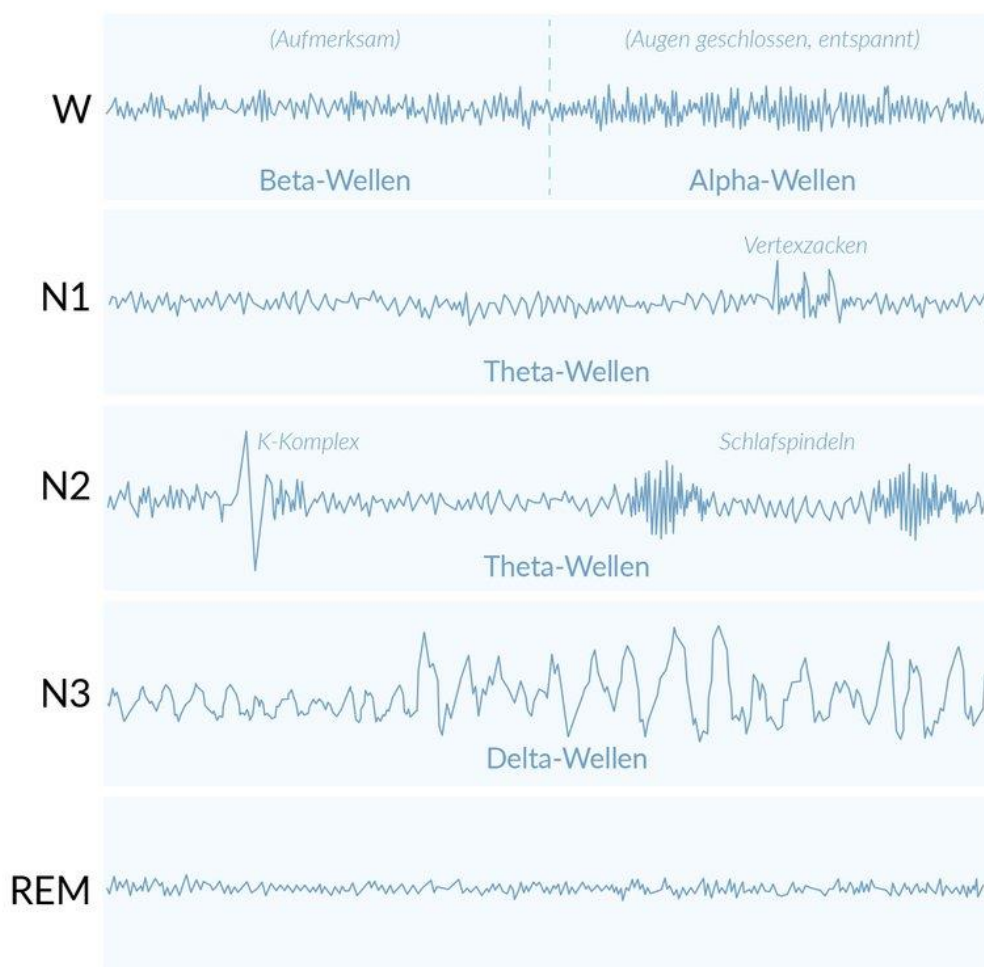


Abbildung 1: Darstellung der Schlafstadien N1, N2, N3 und REM sowie die charakteristischen Wellen mit Hz Angaben (29)

2.4. Schlafzyklen im Verlauf der Nacht

Die im Kapitel vorher genannten Schlafstadien wiederholen sich in nacheinander folgenden vier bis fünf Zyklen. Die Dauer eines Zyklus beträgt dabei etwa 1,5 Stunden. Gegen Ende der Nacht nimmt das Stadium N3 immer weniger Zeit ein und die REM-Phasen nehmen zu. Nach ungefähr sechs bis acht Stunden und somit nach mehreren Schlafzyklen kommt es zum Spontanerwachen. Die Weckschwelle sinkt bis zu diesem Zeitpunkt kontinuierlich ab. Dabei ist der Erholungswert des Schlafes nicht von der Dauer, sondern von dem ungestörten Wechsel von REM zu Non-REM-Phase entscheidend. Viele Studien belegen, dass eine ausreichende Anzahl von sich wiederholenden Schlafstadien benötigt wird, um zum Beispiel den Abbau von Toxinen im Körper zu beschleunigen. (30) Das Tiefschlafstadium (N3) und das REM-Stadium sind für den Gesundheitszustand des Gehirns von enormer Bedeutung. (31)

Schlafzyklus

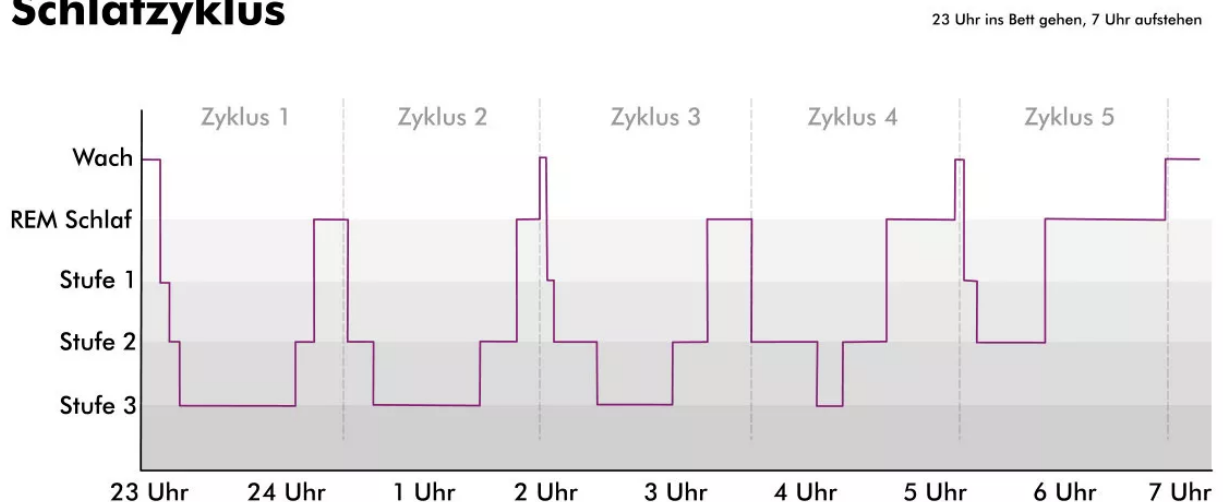


Abbildung 2: Darstellung des Schlafzyklus mit Schlafstadien im Verlauf der Nacht

(32)

2.5. Neuronale Schlafregulation

Die neuronale Schlafsteuerung unterscheidet sich in den Non-REM und den REM-Schlaf. Der Delta-Schlaf ist abhängig von der am Tag akkumulierten Menge an Schlafsubstanzen. Eine davon ist das Purin Adenosin. Es gehört zum negativen Rückkopplungskreis, der bei metabolischen Engpässen Schlaf induziert. Das Gegenteil bewirkt Histamin, ein Gewebshormon und Neurotransmitter, welches im Nucleus tuberomammillaris produziert wird. Allgemein ist die präoptische Region des Hypothalamus und Teile des basalen Vorderhirns dafür verantwortlich. Der REM-Schlaf wird vom cholinergen System im Nucleolus parabrachialis und im Nucleus tegmentalis pedunculo pontinus mit dem Transmitter Acetylcholin reguliert. Als Gegenspieler dient das aminerge System mit Serotonin und Noradrenalin, welche in den Nuclei raphé (Raphe-Kernen) und im Locus caeruleus im Metencephalon aktiv werden. Grundsätzlich dient der Delta-Schlaf als Energielieferant für den Körper. Wenn ein Schlafdefizit vorliegt, wird zuerst der Delta-Schlaf nachgeholt. Auch das Körperwachstum mit Ausschüttung des Wachstumshormons Somatotropin (GW) und die Immunabwehr finden zu diesem Zeitpunkt statt. Essenziell sind dabei 2 bis 3 Delta-Phasen, die dementsprechend auch Kernschlaf genannt werden. Als Optional- oder Füllschlaf werden die letzten drei Stunden des Schlafs bezeichnet. Störungen in dieser Phase sind für die Gesundheit kaum relevant. Eine andere Aufgabe hat der REM-Schlaf. Hierbei ist ein enger Zusammenhang mit dem Orexinsystem zu finden. Dies hat entscheidende Auswirkungen auf unser Essverhalten. Es konnte nachgewiesen werden, dass Übergewicht mit vermehrtem REM-Schlaf einher geht. Dies ist wahrscheinlich ein Ergebnis der Evolution. Eine weitere entscheidende Aufgabe des REM-Schlafes, und zwar das Lernen und Abspeicherung von Inhalten ist noch nicht vollständig geklärt. Klar ist, dass ein erneutes Abspiel („Replay“) stattfinden muss. (9)

Die Schlafstadien und der gesamte Rhythmus des Wachseins werden von einer zirkadianen Rhythmik bestimmt. Der Mechanismus des Ganzen liegt im Hirnstamm-Thalamus-Kortex in der Formatio reticularis. Sie ist der Ausgangspunkt des aufsteigenden retikulären Aktivierungssystems (ARAS) und kann auch als Hüterin des Schlafes bezeichnet werden. Die Formatio reticularis besteht aus vielen Nervenzellen und ist über den gesamten Hirnstamm verteilt. Sie empfängt und entsendet Signale aus und an das Gehirn.

In erster Linie reguliert sie wann wir schlafen und wann wir wach sind. Durch Erkrankungen oder Verletzungen des Gehirns oder auch durch Einnahme von zentralwirksamen Substanzen (Drogen oder Medikamente), kann es zu Bewusstseinsstörungen kommen. Zu diesen Störungen gehört die schwerste quantitative Bewusstseinsstörung, das Koma. Dabei ist der Patient bewusstlos und lässt sich durch keinen äußeren Reiz aufschrecken. Des Weiteren gibt es das Präkoma, eine etwas weniger tiefe Bewusstlosigkeit. Der Patient kann Schmerzreize registrieren. Im Sopor kann der Patient nur durch sehr starke Schmerzreize aus einem schlafähnlichen Zustand geweckt werden. Bei der Benommenheit wirkt der Patient schläfrig und ist in seinen Handlungen eingeschränkt.

Schlafstörungen machen einen sehr großen Teil der heutigen Erkrankungen der Menschen aus. Nach nur drei bis vier Nächten können ein leichtes Nachlassen der Vigilanz und sogar Wahrnehmungsverzerrungen auftreten.

Diese Schlafstörungen lassen sich international klassifizieren. Dabei gilt die „International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)“.

Es wird in sechs diagnostische Kategorien unterteilt: (33), (7)

1. Insomnia (Einschlaf- und Durchschlafstörungen)
2. Sleep-related breathing disorders
3. Central disorders of hypersomnolence
4. Circadian rhythm sleep-wake disorders
5. Parasomnias
6. Sleep-related movement disorders

Besonders für unsere Untersuchung spielten die Hauptgruppe 2, also die schlafbezogenen Atemstörungen eine entscheidende Rolle.

Als Erstes muss die obstruktive Schlafapnoe (OSA) definiert werden. Ihre Diagnose gilt als gesichert, wenn sie durch keine anderen Schlafstörungen erklärbar ist und der AHI >15/h Schlafzeit oder AHI>5/h in Kombination mit typischen Symptomen vorliegt. Der AHI (Apnoe-/Hypopnoeindex) ist auf eine Stunde bezogene Anzahl an Apnoe und Hypopnoe. Dieser wird berechnet, indem man die Summe der Beiden durch die Stunde der Messungen dividiert.

Klinisch zeigt sich eine Tagesschläfrigkeit und von Außenstehenden beobachtete Atemstillstände sowie starkes Schnarchen im Schlaf. Eine verminderte Leistungsfähigkeit ist eine klassische Folge der fehlenden Regeneration. Weitere Begleitsymptome sind Nykturie, Mundtrockenheit, Kopfschmerzen und Libidoverlust. Auffällig ist eine höhere Inzidenzrate bei Männern, bei steigendem Alter, bei Herz-Kreislaufkrankungen und bei einem erhöhtem BMI. (34), (32), (34)

Die zentrale Schlafapnoe (CSA) zeichnet sich dadurch aus, dass eine Störung in der Atemregulation besteht. Diese kann auch durch die Übertragung auf das thorakale-skeletale System gekennzeichnet sein. Es findet keine ausreichende Ventilation der Atemwege statt, da die Atemmuskulatur nicht aktiviert wird. (4), (7)

2.6. Der First-Night-Effect

Der First-Night-Effect (FNE) ist häufig mit ungewöhnlich schlechtem Schlaf (Ein- und Durchschlafstörungen) in der ersten Nacht in einer ungewohnten Umgebung verbunden. Daraus folgt meist eine kürzere Schlafdauer, ein verkürzter REM-Schlaf, eine geringere Schlafwirksamkeit/-Effizienz, längere Schlaflatenz (von NREM bis Stadium N1 oder N2) und eine Schlaflatenz bei schnellen Augenbewegungen (REM). (35), (36), (37)

Zudem gehen manche Wissenschaftler davon aus, dass der FNE auch länger als eine Nacht anhalten kann. Vor allem für die REM-Phase zeigt sich eine verzögerte Stabilisierung in den Studienergebnissen. (38)

Es werden verschiedene Faktoren diskutiert, wozu psychologische als auch physische Faktoren gehören. Zum einen kann die Angst vor Veränderungen in einer neuen Schlafumgebung und zum anderen auch die Unannehmlichkeiten und verminderte Bewegung durch Elektroden und Kabel zum FNE beitragen. Allein die Stresssituation des Patienten oder die Beobachtung des Expertenteams kann den FNE hervorrufen. Die Folgen des FNE werden zudem durch die Einstellung gegenüber der Aufzeichnung beeinflusst. (39)

Eine Studie von Tamaki et. al aus dem Jahr 2014 hat den FNE nachgewiesen. Speziell konnte eine interhemisphärische Asymmetrie in Bezug auf regionale SWA (Slow Wave Activity), Wachsamkeit und Reaktionsfähigkeit gezeigt werden. Es präsentiert sich eine deutlich höhere Aktivität der linken Hemisphäre im Vergleich zur rechten Hemisphäre. Die Ursache konnte noch nicht vollständig geklärt werden. Diese wurde wahrscheinlich als Mechanismus der Evolution entwickelt, um uns selbst zu schützen. Zudem beschäftigen sich die Autoren mit der Frage, ob der FNE nur negative Auswirkungen hat. Diskutiert wurde dabei der Teilschlaf als Schutzmechanismus vor allem bei Vögeln oder Meeressäugetieren. (40), (41), (42)

Schon Agnew untersuchte im Jahr 1966 43 Probanden (Männer und Frauen) fünf Nächte lang. Alle Untersuchten schliefen unter genormten Bedingungen in einem Schlaflabor. Es zeigte sich, dass vermehrt Wachphasen in der ersten Nacht gemessen wurden und weniger NREM N3- und REM-Phasen zu vermerken waren. Gleichzeitig beobachteten die Studienverantwortlichen eine erhöhte REM-Latenz. Die Untersucher beurteilten die deutlich angleichenden Werte der letzten beiden Nächte auf den Gewöhnungseffekt der Probanden an die nun nicht mehr unbekannte Umgebung.

Ein zu interpretierendes Ergebnis, wäre die Korrelation zwischen der Schlafqualität und der Aufenthaltsdauer im Schlaflabor. (43)

Curcio et al. schlagen vor die Daten der ersten Nacht zu verwerfen. Bei seiner Studie wurden acht gesunde Probanden zwei aufeinanderfolgende Nächte untersucht und ihre Polysomnographiedaten ausgewertet. Die Ergebnisse zeigten eine verminderte Qualität und Quantität des Schlafes der ersten Nacht. Genauer gesagt war ein höherer Anteil im Schlafstadium N1 und ein längeres Einschlafen bei gleichzeitig verringerter Schlafwirksamkeit und längerer Schlafbeginn-Latenz registriert worden. Andererseits zeigten die quantitativen EEG-Daten ein komplexeres und anscheinend paradoxes Bild. Curcio et al. interpretieren die Ergebnisse insoweit, dass die genannten Folgen durch typische kortikale Hyperaktivität verursacht wurden. (44)

Die Ergebnisse einer finnischen Studie deuten darauf hin, dass auch beim Bruxismus ein FNE nachgewiesen werden konnte. Die Ergebnisse legen nahe, dass der FNE nicht nur bei niederfrequenten Bruxern, sondern auch bei Nicht-Bruxern auftritt. Es gab keine Wechselwirkungen zwischen den aufgezeichneten Nächten und den beiden Gruppen (Bruxer und Nicht-Bruxer) und auch die meisten Nicht-Bruxer hatten in der ersten Nacht ihren niedrigsten RMMA-EI (Rhythmic masticatory muscle activity episode indices). Beachtet werden muss dabei die relativ geringe Anzahl an Probanden und die selbstständige Verwendung des PSG-Gerätes zu Hause. (45)

Auch Newell et al. untersuchten im Jahr 2012 118 Patienten, in dem sie zwei aufeinanderfolgende Nächte mit Hilfe des PSG aufzeichnete. Alle Gruppen dieser Studie (Sleep related breathing disorders (SRBD), Schlaflosigkeit (Insomnia) und Bewegungs – und Verhaltensstörungen) zeigten einen deutlichen First-Night-Effekt. Besonders zeigte sich dies in der letzten genannten Untersuchungsgruppe. Diese Studie unterstützt die These zwei aufeinanderfolgenden Nächten polysomnographisch aufzuzeichnen. (46)

Laut Selwa et al., die eine Analyse über die Schlaf- und Atmungsparameter bei Epilepsiepatienten in zwei aufeinanderfolgenden Nächten durchgeführt haben, konnten interessante Ergebnisse nachgewiesen werden. Bei dieser Untersuchung zeigte sich in der zweiten Nacht eine erhöhte TST (Total Sleep Time), ein vermehrter REM-Schlaf und vor allem eine erhöhte SWS Anzahl. Die Atemparameter zeigten jedoch nur eine geringe Variabilität im Vergleich der beiden Nächte. Als Schlussfolgerung lässt sich sagen, dass die Schlafarchitektur zwischen der ersten und der zweiten PSG-Nacht unterschiedlich war. (47)

Bei Beobachtungen des EEGs in der folgenden Studie von Toussaint et al. konnten wichtige Veränderungen festgestellt werden. Es zeigte sich in der zweiten Nacht im REM-Schlaf eine erhöhte Delta-, Theta- und Beta-Leistungsdichte, wobei die Mittelfrequenz deutlich erniedrigt war. Toussaint et al. zeigte, dass die zweite Nacht von einem teilweisen REM-Schlafentzug in der ersten Nacht betroffen sein könnte. Des Weiteren unterstützen die Ergebnisse die Annahme, dass die Schlaftiefe in der zweiten Nacht zunimmt. Man geht davon aus, dass der Schlafentzug in der ersten Nacht dazu führt, dass die Leistungsdichte in der zweiten Nacht vor allem im REM-Schlaf (Delta- und Theta-Bänder) ansteigt. Hinzukommend konnte bewiesen werden, dass der gesteigerte Bedarf in den zwei bis vier Zyklen nachgeholt wird. Der erste REM-Zyklus schien weiterhin verkürzt. Auch im NREM-Schlaf gab es deutliche Veränderungen. Die Delta- und Theta-Leistungsdichtewerte waren in den ersten NREM-Episoden der ersten und zweiten Nacht erniedrigt. Hierbei wurden die Ergebnisse sogar mit einer dritten Nacht verglichen. Dieser Rückgang ist erklärbar durch den REM-Schlafdruck, der in der ersten und zweiten Nacht verursacht wurde. (37)

Ein nicht zu vernachlässigender Parameter auf den FNE ist das Alter der Probanden. Beim Vergleich der EEG-Werte von 15 jüngeren Frauen und 40 älteren Frauen konnte laut Webb et al. festgestellt werden, dass sich ein stärkeren First Night-Effekt bei älteren Frauen zeigt. Dieser Effekt passt sich dann, wie erwartet, in der zweiten Nacht an. (48)

Ein anderer Gesichtspunkt ist die Diagnosesicherung von Erkrankten und die Frage, ob eine zweite Nacht aufgrund des FNE benötigt wird.

In Zeiten von ständigem Kostendruck auf das Gesundheitssystem als auch zeitliche und personelle Engpässe, geht es um die Frage der Notwendigkeit der Erhebung der Daten einer zweiten Nacht.

Die Ergebnisse der vorliegenden klinischen Studie von Gouveris et al. zeigten, dass bei nur einer PSG-Nacht bei 6% der Patienten (8 von 130) keine schwere OSA diagnostiziert worden wäre. Bei den restlichen 94% der Patienten hat eine Nacht im Schlaflabor ausgereicht. Die gegebenen Fakten unterstreichen, dass eine zweite PSG-Nacht zwingend erforderlich ist, um eine OSA sicher auszuschließen. (49)

Mehrere Studien haben einen vernachlässigbaren oder keinen First-Night-Effekt gefunden, wobei die Probanden ambulant gemonitort wurden.

Hierbei spielten die deutlich reduzierte Ausstattung und das gewohnte Umfeld ohne personelle Überwachung wahrscheinlich eine entscheidende Rolle. (50),(51)

Zu einem komplett anderen Ergebnis ist Peter J. Hauri gekommen, als er unter Insomnie leidende Patienten untersuchte. Hierbei kommt der sogenannte „Reverse-FNE“, also der umgekehrter First-Night-Effekt zum Tragen. Die Patienten haben einen besseren Schlaf in der ersten Nacht in einem Schlaflabor. Er erklärt dies mit einer erlernten Anpassungsstörung beim Schlafen auf die veränderten Umgebungen. (52)

Die entscheidende Frage ist nun, ob all diese Gründe die deutlich höheren Kosten, den personellen Aufwand und die Zeitinvestition des Patienten als auch der Ärzte rechtfertigen?

Wir sind der Meinung, dass sich der zusätzliche Aufwand lohnt, um korrekte Ergebnisse und Diagnosen zu erhalten. Diese Vorteile werden maßgeblich auch durch unsere Studienergebnisse unterstützt.

3. Material und Methoden

3.1. Material

Der Messung erfolgte im Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums der Hals-, Nasen-, Ohren - Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz, ausgestattet mit folgenden Geräten: EEG, EOG, EKG, EMG, Puls-Oximeter, Nasenatmungsstrom (Flow / Staudruck) - Sensor, prä-laryngealem Mikrophon, Lagesensor und Infrarotkamera.

Das Schlaflabor ist durch die Deutsche Gesellschaft für Schlafforschung und Schlafmedizin (DGSM) akkreditiert. Damit wird garantiert, dass eine hohe Qualität hinsichtlich der Diagnostik und Therapie der Patienten gewährleistet ist.

Folgende **Messgeräte** wurden verwendet:

- Alice® LE Patientenbox zur Aufnahme der physiologischen Signale Alice® LE Headbox, Int'l (Model No: 1001929), Respirationics®, 1001 MurryRidgeLane, Murrysville, PA 15668, USA
- P4 (Ser. Nr.: 40872), HEINEN+LÖWENSTEIN, Lebenserhaltende Medizintechnik Arzbacher Str. 80, 56130 Bad Ems, Deutschland
- MASIMO® Signal Extraction Pulse Oximeter, Masimo SET® Rad-9™, Masimo Corporation, Irvine, CA92618, USA

Die erhobenen Daten wurden mit folgenden **Programmen** verwertet:

- Alice Sleepware: Alice Sleepware Version 2.8.78 Copyright © 1999, 2010 Respirationics, Inc. verwendet mit Microsoft® Windows XP.
- Polysomnographiebericht: Es wurden manuell ausgedruckte Polysomnographieberichte der ausgewählten Patienten zur Datenermittlung genutzt. Diese stammen aus dem Alice Sleepware-Programme.
- Datensammlung: Microsoft® Word für Office 365 MSO (16.0.11901.20070) 32-Bit, Microsoft® Excel für Office 365 MSO (16.0.11901.20070) 32-Bit
- Analyse: Software: Matlab version: R 2015b, MathWorks®, Inc.
- Literaturverzeichnis: EndNote™ Version X 7.8 (Bld 11583)

3.2. Methoden

3.2.1. Versuchsanordnung

In dieser Studie wurden die PSG-Aufzeichnungen und die Anamnese-Datensätze von 103 Patienten retrospektiv untersucht. Die untersuchten Daten stammten aus dem Zeitraum zwischen August 2014 (13.08.2014) bis Juli 2018 (18.07.2017). Die Geschlechterverteilung setzt sich folgendermaßen zusammen: Es wurden Rohdatensätze des Alice Sleepware-Systems von 30 weibliche und 73 männliche Patienten mit einem Altersdurchschnitt von 55 Jahren untersucht.

Die Daten mussten einige Voraussetzungen für den Einschluss in unserer Studie erfüllen. Einerseits lagen technische Voraussetzungen vor, das heißt die Ableitungen mussten komplett auslesbar sein und einen Aufnahmezeitraum von mindestens sieben Stunden betragen. Es wurden nur Patientendaten für unsere Aufarbeitung aufgenommen, die mindestens zwei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor verbracht haben.

Andererseits gehörten wichtige Voraussetzungen von Seiten der Probanden dazu. Miteinbezogen wurden nur Daten von Patienten, welche eine diagnostizierte Rhonchopathie hatten. Keiner der zu untersuchenden Patienten befand sich im Untersuchungszeitraum in einer nächtlichen Beatmung (cPAP, aPAP oder ähnliches) Eingeschlossen wurden auch herzinsuffiziente Patienten, Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz sowie an COPD (chronic obstructive pulmonary disease) erkrankte Patienten. Auch Patienten mit Zustand nach einem Apoplex oder einer Tumorerkrankung, Patienten die intrakraniellen Operationen oder eine Radiatio im Kopf/Hals-Bereich hatten, wurden analysiert. Probanden mit neurodegenerativen Erkrankungen, Morbus Parkinson, Multiple Sklerose, Narkolepsie und Epilepsie waren auch im Untersuchungsspektrum eingeschlossen.

Analysiert wurden die Daten der ersten Nacht sowie der zweiten Nacht. Die Daten der zweiten PSG-Nacht wurden auch bereits bei anderen Promotionsarbeiten, nämlich von Abriani, Ali (2019): Klassifikation des Schweregrades der nächtlichen respiratorischen Beeinträchtigung bei Rhonchopathie-Patienten mittels physiologischer Signale unter besonderer Betrachtung der EEG-Entropie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Boeksteger, Philipp Tjarko (2019): Differenzierung von Schlafstadien unter Verwendung physiologischer Signale, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, analysiert.

Zusätzlich wurden anamnestische Informationen aus den Krankenakten der Patienten gewonnen.

Von den 103 Patienten hatten 29 Patienten einen RDI (Respiratory disturbance index) -Wert von $>30/h$ was der Gruppe mit den schwer erkrankten Probanden entspricht. 26 Probanden hatten einen RDI von $>15/h$ bis $<30/h$, welche die mittelschwer erkrankten Patienten repräsentieren. 21 Probanden wiesen einen RDI-Wert von Bereich von $\geq 10/h$ bis $\leq 15/h$ auf, was den geringgradig erkrankten Probanden entspricht. 27 Patienten wurden mit Werten im Bereich von $<10/h$ als nicht an OSA erkrankte Gruppe, klassifiziert.

3.2.2. Polysomnographie

3.2.2.1. Allgemeines

Die Polysomnographie (PSG) ist die meist verwendete Messmethode in der Schlafforschung und der Goldstandard unter den OSA-Diagnosemethoden (Obstruktive Schlafapnoe).

Diese beinhaltet folgende Parameter: den nasalen und /oder oralen Luftstrom (nasaler FLOW), thorako-abdominale Bewegungen, das Elektroenzephalogramm (EEG) mit folgenden Signalen (F4-M1, C4-M1, O2-M1, C3-M2) Silber-Silber-Chlorid-Elektroden, Abtastrate 200, Low-Passfilter 0,3 Hz, High-Passfilter 35 Hz) – gegen die gemeinsame Referenzelektrode geschaltet und der zu bewertenden EEG Signale (C3-M2, C4-M1, F4-M1, O2-M1) berechnet. Der Kopfhautwiderstand betrug normalerweise weniger als 10 kOhm (kΩ), jedoch bei einzelnen Probanden können Abweichungen vorhanden sein. Das Elektrookulogramm (EOG) für das rechte und linke Auge (vertikal und horizontal) und das Elektromyogramm (EMG) an beiden Beinen (Musculi tibialis anteriores) und am Kinn (Musculus mentalis) mit Silber-Silber-Chlorid-Elektroden. Die Abtastrate beträgt 200, Low-Passfilter 10 Hz, High-Passfilter 100 Hz. Das Elektrokardiogramm (EKG) mit Silber-Silber-Chlorid-Elektroden, die Pulsoximetrie, das prä-laryngeale Mikrofone zur Erfassung der Schnarchgeräusche, die periphere arterielle Sauerstoffsättigung und die Lageposition im Schlaf.

Aus diesen Parametern lässt sich anschließend das individuelle Schlafprofil der Probanden erstellen. Die Auswertung der Schlafstadien ist mit Hilfe des PSG der Goldstandard für die Analyse des menschlichen Schlafes. Ziel ist es die Schlafstadien zu identifizieren und zu klassifizieren. Damit kann anschließend eine passende Diagnose gefunden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Für die PSG wurden in der Vergangenheit dabei die aufgestellten Grundlagen von Rechtschaffen und Kales (R & K) aus dem Jahr 1968 verwendet. (5)

Neuere Richtlinien liefert die American Academy of Sleep Medicine (AASM) mit einer grundlegenden Revision aus dem Jahr 2012 und mit neueren Fassung , zum Beispiel mit der aktuellen Version aus dem Jahr 2017 mit der Version 2.5. (14)

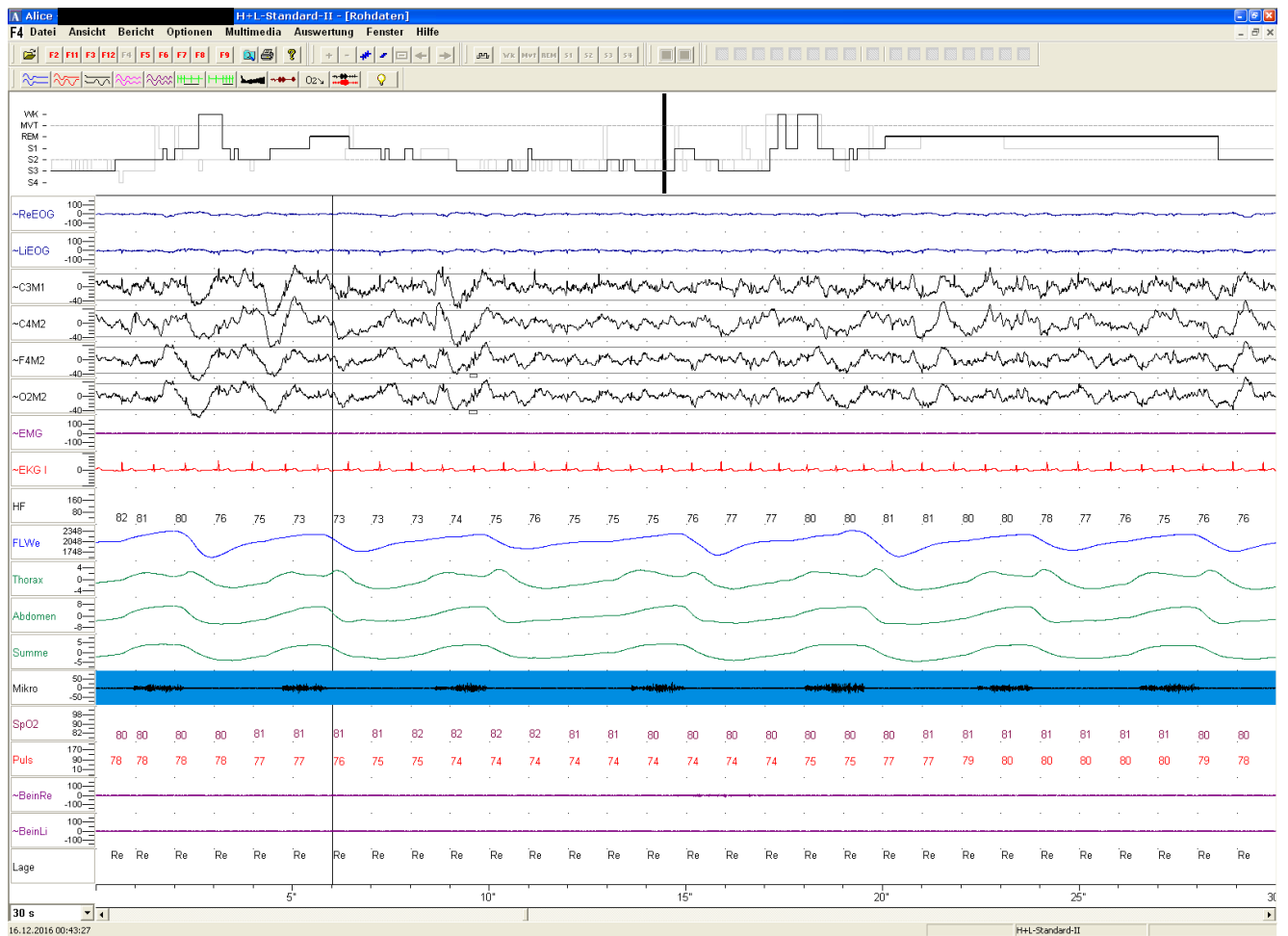


Abbildung 3: Aufbau Alice Sleepware (Bildbeschreibung im Text)

Die Alice ® LE Headbox erfasst die gesamten Ableitungen. Diese werden dann über einen Rechner weitergeleitet und die Rohdaten werden mit Hilfe von Alice Sleepware-Software visualisiert und graphisch dargestellt. Die Software Alice Sleepware verwendet das European Data Format (EDF), ein Standardformat für die Aufzeichnungen und Speicherung der PSG Daten. Die Gesamtschlafzeit, genannt TST (Total sleep time) wird in 30s-Einheiten (sogenannte Epochen) über den gesamten Aufnahmezeitraum eingeteilt. Während der kompletten Schlafzeit werden die Schlafstadien, die Arousals und das EKG bestimmt. Dieses Programm wandelt die aufgenommenen Daten der Messgerätaufzeichnungen graphisch um und unterteilt die Schlafdauer in 30-Sekunden Epochen. Jede Epoche lässt sich visuell von geschultem Personal in die einzelnen Schlafstadien Wach, NREM N1, NREM N2, NREM N3 und REM zuordnen.

Zu sehen ist der Aufbau von Alice Sleepware in Abbildung 3. Im oberen Teil des Screenshots ist ein individuelles Hypnogramm eines Patienten zu sehen, in dem die Schlafstadien als Übersicht dargestellt werden. Darunter werden als erste Ableitung die rechte sowie die linke EOG-Ableitung gezeigt. Es folgen die EEG-Ableitungen C3M1, C4M1, F4M1 und O2M1. Weiter unten wird das EMG mentale dargestellt und als nächstes erkennt man das EKG Signal. Die Herzfrequenz (HF) wird in einer zusätzlichen Zeile angegeben. Anschließend wird der Nasenatemungsstrom (FLWe) dargestellt. Die Thorax- und Abdomenexkursionen werden einzeln und auch als Mittelwert (Summe) angezeigt. Mit dem Signal (Mikrofon) werden Schnarchgeräusche aufgezeichnet. Darunter sieht man Angaben zur Blutsauerstoffsättigung (SpO2) und den Puls. Unterhalb folgen Signale mit den EMG-Ableitungen für das rechte und linke Bein (BeinRe und BeinLi). Das letzte Signal ist der Körperlagesensor. Die Epochen werden einem computergestützten Analyseverfahren unterzogen, welches auf AASM-Richtlinien beruht. Jede Epoche lässt sich visuell von geschultem Personal in die einzelnen Schlafstadien Wach, NREM N1, NREM N2, NREM N3 und REM zuordnen. Die Zeilen Atmung, SpO2 und Schnarchen werden wegen der besseren Übersicht in Fünf-Minuten-Epochen visuell ausgewertet. Die Auswertung von Schlafstadien, Arousals und EKG erfolgt in 30s-Epochen. Bei zwei oder mehr Schlafstadien in einer Epoche erfolgt die Auswahl des Stadiums mit dem relativ größten Anteil. Zu jedem Schlafstadium wurden manuell in jedem Patientendatensatz jeweils vier Epochen aus der gesamten Aufzeichnung ermittelt. Das heißt, es wurden von den 103 Patienten insgesamt 412 Epochen und damit genau 2060 Epochen bei allen fünf Stadien (W, N1, N2, N3, REM) markiert. Von den jeweils vier gesammelten Epochen jedes Schlafstadiums sollen zwei Epochen ohne jegliches sogenanntes respiratorisches Ereignis und zwei Epochen mit einem solchen Ereignis sein. Unter einem respiratorischen Ereignis versteht man eine obstruktive Apnoe oder eine Hypopnoe. Beim Erfassen der Daten wurde besonderer Wert daraufgelegt, dass alle Ableitungen in den markierten Epochen frei von Fehlern, bezogen auf die physiologischen Signale, sind. Des Weiteren sollten die Epochen möglichst über die gesamte Schlafdauer erfasst werden und nicht nur in einer oder wenigen Schlafphasen auftauchen.

Außerdem wurden nur Epochen verwendet, bei denen die Klassifizierung der computergestützten automatisierten Analyseverfahren mit der visuellen Klassifizierung des Experten übereinstimmten. Die Ergebnisse wurden dann in einer Excel-Tabelle festgehalten (siehe Abbildung 4).

Geschlecht	Geburtsdatum	Initialen	Aufzeichnungsnr.	Datum	V1Beginn	Stadium/W	Epoche	RE	Stadium 1	Epoche	RE	Stadium 2	Epoche	RE	Stadium 3	Epoche	RE	Stadium REM	Epoche	RE	RDI	Grad
M	08.01.1966		20349		21:55:22	W	22:13:52	0	1	00:07:22	0	0	22:52:22	0	3	01:14:52	0	REM	03:40:22	2	0,6	R
						W	01:34:22	0	1	01:42:22	0	2	23:25:22	0	3	01:10:22	0	REM	00:39:22	0		
						W	03:48:22	0	1	03:44:22	2	2	01:38:52	0	3	23:31:52	0	REM	02:04:22	0		
						W	03:56:52	0	1	05:06:52	2	2	02:31:52	0	3	01:15:52	0	REM	02:12:22	0		
M	25.04.1960		10425		21:42:34	W	22:01:34	0	1	22:31:04	0	2	22:34:34	0	3	01:38:04	0	REM	00:51:04	0	23,1	M
						W	23:17:34	0	1	22:45:04	1	2	22:47:04	1	3	01:55:34	0	REM	00:52:34	1		
						W	00:05:04	0	1	23:56:04	0	2	22:50:04	1	3	04:30:34	0	REM	00:59:04	2		
						W	00:34:04	0	1	01:16:04	2	2	23:50:04	0	3	05:09:04	0	REM	01:12:34	0		

Schlafstadien				Atmung (in TST)			SpO2 (in TIB)						Araouzal (in TST)	Schnarchen (in TST)	Körperlage			
SPT (TST) min	TIB%	SPT %	Stadium REM%	Index aller SBAS (RDI) (n/h)	Apnoe-Index (n/h)	Hyopnoe-Index (n/h)	Mittl. SpO2- Wert NREM	Mittl. SpO2- Wert REM	Dauer <90% SpO2 (% von TIB)	Desat.-Index Total (n/h)	Desat.-Index NREM (n/h)	Desat.-Index REM (n/h)	Min. SpO2- Wert bei SBAS	Arousal Index (n/h)	Anz. Schnarchen	Rückenlage % TST	Rückenlage AHl (n/h)	
55,5	86	88,40%	18,80%	0,6	0,6	0	93,00%	93,00%	0,06%	1	0,2	4,5	92,00%	15,3	6,00	0,14%	67,92%	0,21
88	71,4	79,30%	17,30%	23,1	19,2	3,3	96,00%	96,00%	0,02%	11,5	12,7	6,2	91,00%	21,9	0,00	0,00%	95,24%	24,08

	Schlüssel
Schlafstadien	
1	1
2	2
3	3
REM	REM
Wach	W
respiratorisches Ereignis	
kein Ereignis	0
obstruktive Apnoe	2
zentrale Apnoe	3
RERA	4
Stadium ohne RE	
Stadium mit ausschließlich RE	
RDI Schweregrad	
Heavy >30	H

RDI = respiratory disturbance index

Abbildung 4: Überblick der angelegten Excel Tabelle (Bildbeschreibung im Text)

Diese ist wie folgt aufgebaut: Standardmäßig wurden das Geschlecht, das Geburtsdatum und die Initialen erfasst. Es folgte die Aufzeichnungsnummer sowie das Aufzeichnungsdatum und der Aufzeichnungsbeginn. In den nächsten vier Zeilen erkennt man die Unterteilung in die Stadien W (Wach), Stadium 1, Stadium 2, Stadium 3 und REM-Stadium. Jeweils dahinter folgen vier Zeitangaben, die visuell aus Alice Sleepware entnommen wurden. Zusätzlich ist die Kennzeichnung mit den Ziffern 0, 1 oder 2 zu sehen, die in der Legende rechts erklärt werden. 0 steht für kein vorhandenes respiratorisches Ereignis, 1 für eine obstruktive Apnoe und 2 für eine zentrale Apnoe.

Wenn sich kein Ereignis in der jeweiligen Schlafphase finden ließ, wurden diese farblich „rot“ markiert. Es konnte auch vorkommen, dass ausschließlich oder überwiegend respiratorische Ereignisse vorkamen. Auch diese wurden genauer gekennzeichnet, hier mit der Farbe „grün“. Die in der Excel-Tabelle vermerkten Epochen wurden mithilfe der Software Matlab R2015b statistisch ausgewertet und analysiert.

Wie vorher schon erwähnt, wurden bei den 103 Patienten pro Schlafstadium vier Epochen (insgesamt: 412 Epochen) bestimmt. Die Hälfte, also 206 Epochen, dienten für das Training des SVM-Algorithmus. Die anderen 206 Epochen wurden zehnmal validiert und dienten zur Überprüfung des Modells. Von den aufgezeichneten Daten des PSG wurden nur die Daten der zwei EEG Kanäle (C3 und C4), des Nasenatmungsstroms (Airflow; Staudruckmessung), des Mikrofons für Schnarchgeräusche und das Einzeil-EKG Signal verwendet. EEG, Schnarchgeräusche und FLOW wurden den gängigen Analyseverfahren unterzogen und anschließend mit dem SVM-Algorithmus berechnet. Zu diesen Analyseverfahren gehört sowohl die klassische Leistungsspektralanalyse als auch die Entropie und die Kreuzfrequenzkopplungsmethode. Das EKG-Signal wurde aus der Herzfrequenzvariabilität berechnet. Da diese die Grundlage für unsere Berechnungen bilden, werden diese in den folgenden Kapiteln genauer erläutert.

Geschlecht	Geburtsdatum	Initialen	Aufzeichnungsnr.	Datum	VTBeginn	Stadium W	Epoc	RE	Stadium 1	Epoc	RE	Stadium 2	Epoc	RE	Stadium 3	Epoc	RE	Stadium REM	Epoc	RE	RDI	Grad
F	31.01.1981		20563		21:51:50	W	22:01:20	0	1	00:48:50	0	2	22:11:50	0	3	22:15:50	0	REM	00:44:20	2	18,5	M
						W	23:09:20	0	1	01:32:20	0	2	23:26:20	1	3	22:41:50	1	REM	00:46:50	2		
						W	01:57:20	0	1	03:10:20	1	2	23:42:50	2	3	23:19:50	0	REM	00:51:50	2		
						W	02:26:50	0	1	03:54:20	2	2	01:44:50	0	3	23:40:50	0	REM	00:53:20	2		
F	28.05.1957		20549		22:23:13	W	22:29:13	0	1	23:49:13	0	2	23:49:43	0	3	01:22:43	0	REM	00:24:13	1	19,8	M
						W	23:47:43	0	1	00:23:43	1	2	00:10:43	1	3	01:40:43	2	REM	00:28:13	1		
						W	00:35:43	0	1	00:46:13	2	2	00:20:13	1	3	ne weiteren n vorhanden		REM	00:35:13	0		
						W	02:04:43	0	1	03:08:43	0	2	00:11:43	0	3			REM	00:41:43	0		
M	26.11.1988		10500		21:38:02	W	21:40:02	0	1	21:55:02	1	2	21:56:32	1	3	01:18:02	2	REM	00:26:32	2	121,7	H
						W	22:07:02	0	1	22:46:02	2	2	22:26:32	2	3	03:58:32	2	REM	00:40:02	1		
						W	03:51:32	0	1	01:29:02	0	2	23:11:32	2	3	03:59:32	2	REM	00:32:32	0		
						W	04:39:02	0	1	03:52:02	0	2	23:34:02	2	3	04:01:32	2	REM	04:14:32	0		

Schlafstadien				Index aller SBAS (RDI) n/h	Apnoe-Index n/h	Hypnoe-Index n/h	Mittl. SpO2-Wert NREM	Mittl. SpO2-Wert REM	Dauer <90% SpO2 (% von TIB)	Desat-Index Total (n/h)	Desat-Index NREM (n/h)	Desat-Index REM (n/h)	Wert bei SBAS	Arousal Index (n/h)	Anz. Schnarch-Perioden	Schnarchen Total (%TST)	Rückenlage % TST	Rückenlage AHI (n/h)
31	89,3	93,20%	9,50%	18,5	12,5	4,6	94,00%	94,00%	0,06%	6,4	5,4	31,10	85,00%	22,70	198,00	15,09%	17,38%	12,97
55,5	69,2	85,10%	11,20%	19,8	13,8	5,5	95,00%	96,00%	1,57%	11,3	11,30	11,80	81,00%	32,3	92,00	15,24%	48,21%	35,57
38,5	86,4	91,80%	9,30%	121,7	106,7	14,9	85,00%	91,00%	57,06%	120,9	125,4	76,5	65,00%	41,4	397,00	11,08%	74,42%	128,02

Abbildung 5: Screenshot der Excel Tabelle

3.2.2.2. Elektroenzephalogramm (EEG)

Das Elektroenzephalogramm (EEG) nimmt Potenzienschwankungen der Hirnströme im Microvoltbereich durch Microelektroden auf. Diese Elektroden sind nach standardisierten Richtlinien nach AASM-Norm an der Kopfhaut befestigt. Die aufgenommenen Potenzienschwankungen werden durch Neuronen verursacht, die verschiedene Aktivitäten aufweisen. Extrazelluläre Ströme nach synaptischer Aktivität bilden sogenannte Feldpotentiale, die dann im EEG sichtbar werden. Diese weisen eine gewisse Rhythmik auf und zeigen sich durch spezielle Muster mit bestimmten Amplituden und Frequenzen. Diese Frequenzbänder sind in Abbildung 6 dargestellt. Typisch für das entspannte Wachsein bei geschlossenen Augen sind die *Alpha-Wellen* (8-13 Hz) mit einer Signalamplitude von 30 – 50 μV . Ein sogenannter „Alpha-Block“ kann provoziert werden, wenn es zu starken Stimulationen kommt und hochfrequente Anteile auftreten. Bei Kindern von 6 – 10 Jahren kann dies häufig beobachtet werden. Geöffnete Augen und geistige Aktivität sind im EEG durch *Beta-Wellen* mit 14-30 Hz sichtbar. Die Signalamplitude beträgt $< 20 \mu\text{V}$. Es zeigen sich sensorische und emotionale Veränderungen im Gehirn. Bei Kindern zeigt sich dieses Band erst ab dem sechsten bis zum zehnten Lebensjahr. Bei 20 – 30 Hz, also im höheren Bereich der Beta-Wellen erfolgen Krampfentladungen und steile Wellenmuster. Im Einschlafstadium sind *Theta-Wellen* mit 4 – 7 Hz (Amplitude $< 30 \mu\text{V}$) erkennbar, das heißt die Amplituden steigen stetig an und die Frequenz sinkt zunehmend. Diese Phasen sind charakteristisch, wenn es zu „Rapid Eye Movements“ (REM), also auch zu kognitiven Aufgaben, im Frontallappen kommt. Teilweise ist dieses Phänomen bei Kindern nach dem dritten Lebensmonat und wieder im zweiten bis zum sechsten Lebensjahr zu beobachten. Auch bei Hyperventilation können Theta-Wellen im EEG zu erkennen sein.

Im weiteren Verlauf bis zum Tiefschlaf sind charakteristische *Delta-Wellen* (1 – 3 Hz / Amplitude von 100 – 200 μV) sichtbar. Auch bei Bewusstlosigkeit, Koma, Narkose und kognitiven Aufgaben, die im Frontallappen getätigt werden, sieht man diese Frequenzbänder. Bei Säuglingen im ersten bis dritten Lebensmonat und bei Kleinkindern bis zum zweiten Lebensjahr sind diese Wellenmuster zu erkennen. *Gamma-Wellen* tauchen bei hoher mentaler Aktivität auf und zeigen sich mit Frequenzen in der Spanne von 30 Hz bis 100 Hz. Die Amplitude der Gamma-Wellen beträgt $< 10 \mu\text{V}$. (9), (53), (54)

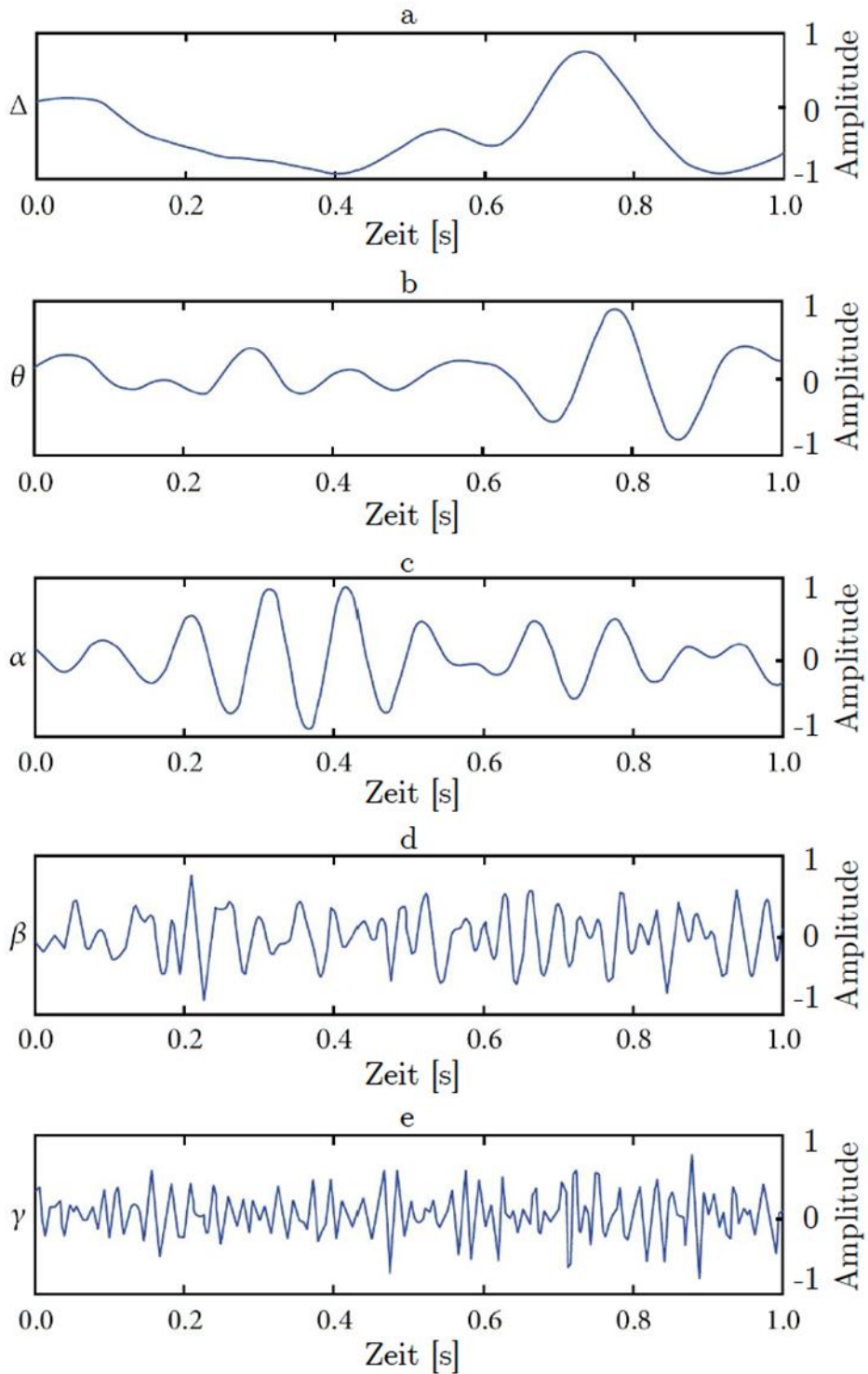


Abbildung 6: Frequenzbänder im Gehirn (55)

a=Delta-Band (1-3 Hz); b=Theta-Band (4-7 Hz)

c= Alpha-Band (8-13Hz); d= Beta-Band (14-30 Hz)

e= Gamma-Band (30-100 Hz)

Die hier verwendeten Positionen und Abkürzungen von Elektroden der EEG-Ableitungen entsprechen den Bezeichnungen des internationalen 10/20-Systems nach AASM- und DGSM-Norm, basierend auf den Ausführungen von Jasper H.H (1958) und Homan R. et al. (1987). (7), (56)

Folgende Abkürzungen für die Elektroden werden verwendet:

FP	Frontal Pole
F	Frontal
T	Temporal
C	Central
P	Parietal
O	Occipital
M	Mastoid

Tabelle 1: Abkürzungen der Elektrodenpositionen

Die Ableitungsregeln, welche im Schlaflabor der Johannes-Gutenberg-Universität Mainz Anwendung finden, sind klar definiert und unterstehen der AASM-Norm. Allgemein gilt, dass die Elektroden, die eine gerade Zahl tragen auf der rechten Seite des Patienten registriert werden. Ungerade Nummerierungen weisen auf die linke Seite des Patienten hin. Das Buchstaben Z repräsentiert die Mittellinie.

Mit folgender Anweisung wird die Position der Elektroden bestimmt:

1. Schritt: Zunächst wird die Strecke zwischen Nasion und Inion ermittelt und es wird bei der Hälfte der Strecke eine Markierung gesetzt. Bei 10% aufwärts des Nasions wird der Hilfspunkt Fpz angezeichnet. Bei 10% aufwärts des Inions folgt die Markierung der Hilfspunkt Oz.
2. Schritt: Es wird die Strecke zwischen den präaurikulären Punkten (Kiefergelenkspalten) ermittelt und eine Markierung bei 50% der Strecke gesetzt. Es entsteht der Schnittpunkt Cz. Anschließend wird ein Hilfspunkt T4 10% aufwärts des präaurikulären Punktes angezeichnet.

3. Schritt: Nun werden die Positionen C3/C4 eingezeichnet. Sie liegen ca. 20% von Cz in Richtung des jeweiligen präaurikulären Punktes. C3 bedeutet links, C4 zeichnet die rechte Seite aus.
4. Schritt: Es wird die Strecke von Fpz-T4-Oz gemessen und anschließend je 10% seitlich von Oz Fp1/Fp2 und O1/O2 angezeichnet.
5. Schritt: Im letzten Schritt ergeben sich F3 und F4, indem man von C3 nach Fp1 und C4 nach Fp2 misst. 50% der sich ergebenden Strecken beschreibt F3/F4.

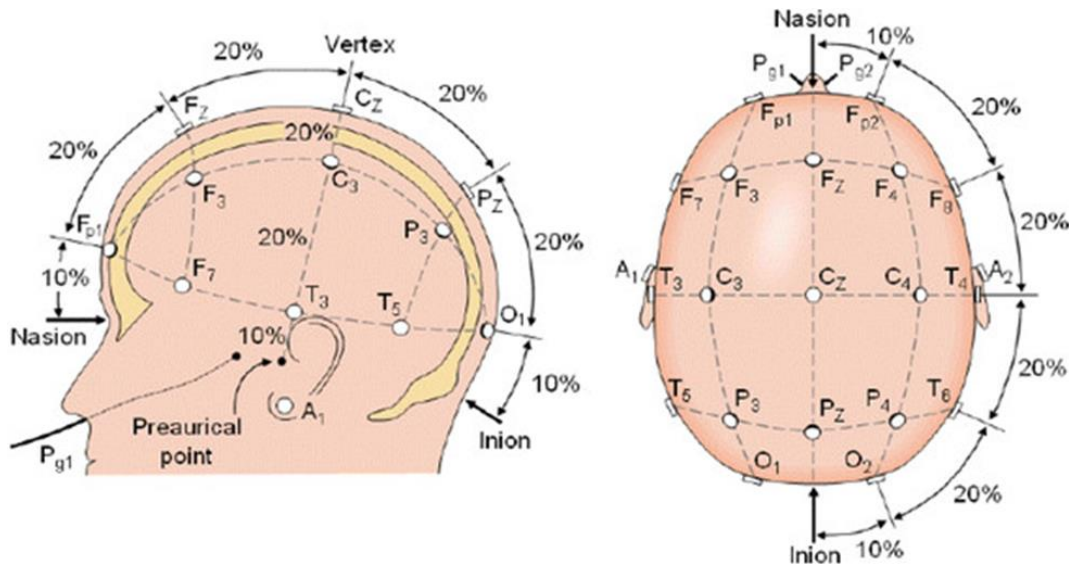


Abbildung 7: Elektrodenposition graphisch dargestellt (57)

3.2.2.3. Luftstrom (Air flow)

Die sogenannte nasale Staudruckmessung ist eine indirekte, aber präzise Methode, um den Atemfluss zu messen. Die Auswahlkriterien sind durch die AASM festgelegt. Der Luftstrom wird mithilfe vom in die Atemwege (Nasenöffnungen) eingebrachten Atmungswiderstand ermittelt. Dabei kommt es zu einer Verzerrung oder sogar Verlust von Messergebnissen, wenn der Patient durch den Mund atmet oder die Nasensonde nicht optimal sitzt. Ideal wäre eine Kombination von mehreren Messmethoden, um Artefakte zu eliminieren. Trotzdem ist diese Methode ausreichend gut geeignet, um Atemstillstandstörungen zu untersuchen und sie wird zum großen Teil sehr gut vom Patienten toleriert. (58), (59)

3.2.2.4. Präalaryngeales Mikrophon

Die Mikrofonaufnahmen dienen der akustischen Überwachung des Schlafs. Dabei können die normalen Atemgeräusche, das Schnarchen und andere obstruktive Ereignisse des Probanden während der Untersuchung aufgenommen werden. Durch die vorgenommene Registrierung von Schnarchgeräuschen können Patienten besser klassifiziert werden. Auch der Schweregrad einer obstruktiven Schlafapnoe kann leichter ermittelt werden. Der große Vorteil ist eine Überwachung des Patienten, ohne ihn in seiner Schlafqualität zu stören. Des Weiteren ist das Mikrophon ein sehr günstiges Messgerät, das zur Grundausstattung eines jedes Schlaflabors gehört.

(10)

3.2.2.5. Elektrokardiogramm (EKG)

Das Elektrokardiogramm (EKG) ist ein Kurvenbild der elektrischen Herzströme, die mit Hilfe von Elektroden von der Körperoberfläche abgeleitet werden. Jede elektrische Erregung des Herzens löst eine Pumpbewegung aus, die im Normalfall vom primären Schrittmacher, dem Sinusknoten, ausgeht. Diese elektrischen Potentialänderungen am Herzmuskel können dann mit den genannten EKG-Elektroden abgeleitet und aufgezeichnet werden. Beim Gesunden zeigt das EKG eine typische Abfolge von regelmäßig wiederkehrenden Zacken, Wellen, Strecken und Komplexen. Dazu gehört die P-Welle, die der Vorhoferregung entspricht. Die PQ-Zeit, die mit der P-Welle beginnt und mit Beginn des QRS-Komplexes aufhört, gibt die atrioventrikuläre Überleitungszeit an. Der QRS-Komplex steht für die Kammererregung. Die T-Welle zeichnet die Erregungsrückbildung aus. Die Q-Zacke zeigt die Erregung der Kammerscheidewand, R-Zacke wiederum die Erregung des größten Anteils der Kammermuskulatur und die S-Zacke die Erregung der linken Kammer. Mit dem Abstand von P-Welle zu P-Welle lässt sich die Herzfrequenz feststellen.

Das EKG gibt Auskunft über den Zustand der Arbeitsmuskulatur des Herzens (Myokard), den Herzrhythmus und die Reizweiterleitung.

Wichtig ist jedoch, dass das EKG nur die Erregungsleitung innerhalb des Herzmuskels anzeigt, nicht aber die tatsächliche Auswurfleistung. Deshalb sind in der Regel weitere Untersuchungsmethoden für die Herzgesundheit erforderlich. (60), (61)

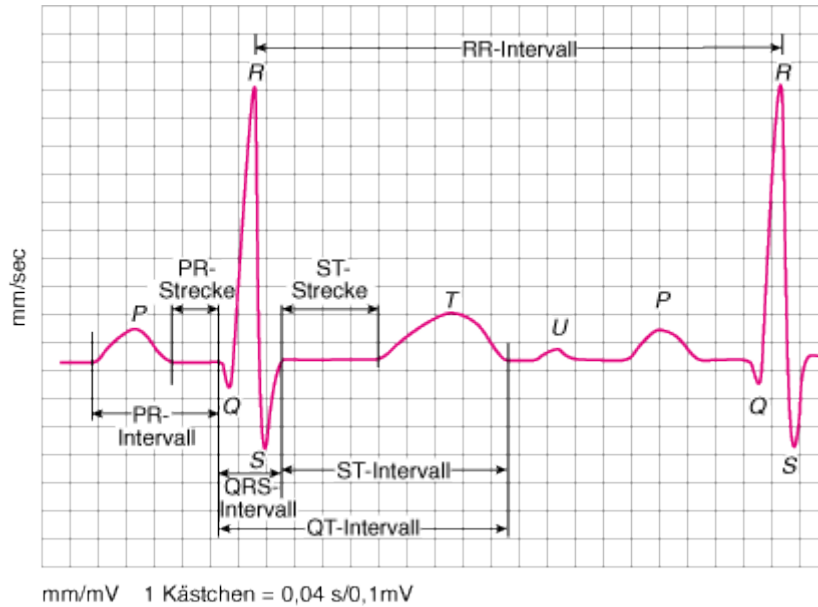


Abbildung 8: EKG-Darstellung mit Strecken und Wellen (62)

3.2.3. Weitere erhobene Daten

Die von uns angelegte Excel-Tabelle wurde um weitere relevante Daten ergänzt. Zu sehen sind diese in Abbildung 9.

Aus den Polysomnographie Berichten und der Krankenakte des jeweiligen für die Untersuchung ausgewählten Patienten wurden folgende Werte entnommen:

- Der RDI-Wert (Respiratory disturbance Index)
- Der Schweregrad der respiratorischen Erkrankung nach der von uns modifizierten RDI-Klassifizierung (RDI <10/h nicht erkrankt (R), RDI ≥10/h und <15/h leichte Symptome (L), RDI ≥15/h und <30/h mäßige Symptome (M), RDI-Wert ≥30/h schwerwiegend erkrankt (H)).
- Total-Sleep-Time/Gesamtschlafdauer (TST in min)
- Time in bed/Zeit im Bett in Prozentanteil (TIB in %)
- Sleep Period Time/Schlafeffizienz in Prozentanteil (SPT in %)
- Anteil des REM-Schlafes am Gesamtschlaf in Prozentanteil (%)
- Index aller schlafbezogenen Atemstörungen (SBAS) in Anzahl pro Stunde (n/h)
- Apnoe-Index in Anzahl pro Stunde (n/h)
- Hypopnoe-Index Anzahl pro Stunde (n/h)
- Mittlerer SpO₂-Wert im NREM in Prozentanteil (%)
- Mittlerer SpO₂-Wert im REM in Prozentanteil (%)
- Dauer der SpO₂-Phasen, in denen der Wert unter 90% lag in Prozentanteil (%)
- Desaturations (Entsättigungs)-Index im NREM in Anzahl pro Stunde (n/h)
- Desaturations-Index im REM in Anzahl pro Stunde (n/h)
- Minimalster SpO₂-Wert bei SBAS in Prozentanteil (%)
- Arousal-Index in Anzahl pro Stunde (n/h)
- BMI (Body Mass Index)
- ESS (Epworth Sleepiness Scale)
- Allgemeine Erkrankungen
- Anzahl der eingenommenen Medikamente
- Anzahl der eingenommenen Antidepressiva

Der modifizierte *RDI* (Respiratory disturbance Index) dient der Erschaffung erhöhter Variabilität. Das heißt die Zuordnung der Schweregrade ist schwieriger, aber dennoch aussagekräftiger. Die Diagnose der OSA basiert auf dem RDI, definiert als die durchschnittliche Anzahl von obstruktiven Ereignissen mit signifikanten Enttächtigungen pro Stunde überwachten Schlaf, von 10 oder mehr. Die langjährige Erfahrung zeigt, dass Hypopnoen und Apnoen dieselben klinischen Folgen haben. In den Schlaflaboren wird deshalb der Apnoe-/Hypopnoeindex (AHI, RDI-Respiratory Disturbance Index) bei dieser Untersuchung standardmäßig angegeben.

Ein Patient gilt in dieser Arbeit als kranker Proband und als mildeste Stufe erkrankt, wenn der RDI $\geq 10/h$ und $< 15/h$ ist. Bei einem RDI Wert $\geq 15/h$ und $< 30/h$ gilt der Patient folglich mäßig (middle) erkrankt. Bei RDI-Werten von $\geq 30/h$ sprechen wir von einer schwerwiegend (heavy) verlaufenden Erkrankung. (15), (56), (63)

Der *BMI* (Body Mass Index) gibt Auskunft über die Einschätzung des Körpergewichtes in Relation zur Körpergröße. Er lässt sich mit folgender Formel berechnen:

$$\text{BMI} = \text{Körpergewicht} : (\text{Körpergröße in m})^2$$

Die Einheit des BMI wird in kg/m^2 angegeben. Laut WHO lassen sich die BMI-Werte folgendermaßen klassifizieren. Werte zwischen 18,5 - 24,9 sprechen für ein Normalgewicht des Patienten, ab Werten von 25 - 29,9 sprechen wir von Übergewicht. Adipositas (Fettleibigkeit) Grad I liegt vor, wenn der BMI 30 - 34,9 anzeigt, die Werte zwischen 35 - 39,9 bedeuten Adipositas Grad II und ab einem Wert von 40 gilt die schwerste Form, Adipositas Grad III. Das Normalgewicht hängt jedoch auch von vielen anderen Faktoren, wie zum Beispiel Alter, Geschlecht und Muskelmasse ab. (64), (65)

Mit Hilfe des *ESS* (Epworth Sleepiness Scale) wird die Tagesschläfrigkeit erfasst. Der Patient füllt hierbei selbstständig einen Fragebogen aus, aus dem dann der ESS errechnet werden kann. Ein Wert größer als neun weist auf eine hypersomnische Störung hin. Gefragt wird unter anderem nach der Höhe der Wahrscheinlichkeit in acht Alltagssituationen einzunicken oder einzuschlafen. Hypersomnie kann mit Hilfe des ESS einfach detektiert werden. Des Weiteren dient der ESS zur verbesserten Verlaufskontrolle der Therapie bei Patienten mit Tagesschläfrigkeit. (4),(66),(67)

3.3.2. Leistungsspektralanalyse

Bei der Leistungsspektralanalyse wird die Frequenz (Hz) zur Leistung (W) in einem Koordinatensystem aufgetragen. Dadurch wird ein Wellenlängenbereich oder ein Frequenzband angegeben. Sie gilt als Standardverfahren bei der Bewertung des EEG-Signals. Mit ihrer Hilfe kann man verschiedene Parameter quantifizieren. Sie dient also der Transformation des Parameters „Zeit“ in den Parameter „Frequenz“. (68)

Bei dem Multi-Taper Verfahren (MTV), welches bei unserer Arbeit seine Anwendung findet, wird das gesamte Spektrum durch Multiplizieren der Daten mit verschiedenen Fenstern geschätzt. Die Methode verwendet ein gleitendes Zeitfenster zur Berechnung des Leistungsspektrums. Basis der Berechnung stellt die diskrete Fourier-Transformation dar. Die Fourier-Transformation ist ein mathematisches Verfahren, welches bei zeitbezogenen und frequenzbezogenen Daten hilft, diese ineinander umzuwandeln. Durch den Einsatz mehrerer Fenster gehen keine Daten verloren, vor allem zu Beginn und am Ende der Aufzeichnungen. Somit kann der gesamte Datensatz ohne Datenverlust analysiert werden. Beachtet werden muss die große Datenmenge, welche gespeichert werden muss und die dementsprechend verlängerte Berechnungsdauer der Daten. (69)

Die Grundlagen und ausführliche Diskussionen zum Multi-Taper Verfahren findet sich schon in Schriften von Thomson (1982) (70) und Percival and Walden (Kapitel 7) (71). Wobei P.P. Mitra et al. einen guten Überblick erteilt. (72) Die Methoden des MTV werden häufig bei Berechnungen von geophysikalischen Daten verwendet. Auch Klimadaten können damit ausgewertet werden. Diese Methode bietet den Vorteil nichtparametrisch zu sein, da es kein feststehendes Modell für den Prozess der Berechnung vorschreibt. MTV verringert die Varianz von Spektralschätzungen, indem ein kleiner Satz von Tapern verwendet wird. Die Daten werden mit orthogonalen Abschrägungen vormultipliziert, sodass die spektralen Verluste aufgrund der endlichen Länge des Datensatzes minimiert werden. (73) Das Multi-Taper Verfahren ist eine wenig fehleranfällige und sehr genaue Methode der Spektralanalyse. (74)

3.3.3. Kreuzfrequenzkopplungsmethode/ Coupling (CFC)

Cross-Frequency-

Die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling wird bei unserer Studie zur Berechnung der EEG-Daten verwendet. Mit der CFC werden Wechselwirkungen zwischen zwei Schwingungen in verschiedenen Frequenzbändern dargestellt. Dabei werden sehr langsame Frequenzen, wie zum Beispiel Theta-Wellen, mit sehr schnellen Frequenzen wie Gamma-Wellen miteinander verglichen und Korrelationen festgestellt.

Laut neusten Studien spielt die CFC eine wichtige Rolle bei neuronalen Berechnungen, Kommunikation und beim Lernen. Der Ausschlag der Phase-Amplitude-CFCs ändert sich sehr schnell, abhängig von sensorischen, motorischen und kognitiven Ereignissen. Sie korreliert mit der Leistung der Lernaufgaben. Während sich hochfrequente Hirnaktivitäten in lokalen Domänen der kortikalen Verarbeitung abspielen, werden niederfrequente Hirnaktivitäten in verschiedenen Hirnregionen sowohl als externe sensorische Eingaben, als auch durch interne kognitive Ereignisse dynamisch verarbeitet. Dies legt nahe, dass niedrige Frequenzen die Aktivität über große räumliche Bereiche in langen Zeitfenstern modulieren, während hohe Frequenzen die Aktivität über kleine räumliche Bereiche und kurze zeitliche Fenster modulieren.

CFC kann als Methode bei der Übertragung und Modulierung von Informationen aus großen Gehirnnetzwerken dienen. Funktionale Systeme werden dabei über mehrere räumlich-zeitliche Skalen hinweg verbunden und integriert. Dies spielt vor allem in der Erinnerungskonsolidierung eine entscheidende Rolle.

Das Phase-Amplitude-Verfahren wurde im Nagetier-Hippocampus, in Basalganglien von Nagetieren und im Makaken-Neocortex nachgewiesen. Bei Menschen wurden Phase-Amplitude-CFC an einer Vielzahl von kortikalen und subkortikalen Standorten unter verschiedenen experimentellen Bedingungen beobachtet. (75), (76)

Die Verknüpfung zwischen Power (entspricht der Amplitude) und der Schlafphase ist die meist verwendete und die am besten untersuchteste Methode. Sie dient zur neuronalen zeitlichen Kodierung. Die High-Frequency Modulationen einer Schwingung werden in einem zusätzlichen Zeit Fenster dargestellt. (77), (31), (78)

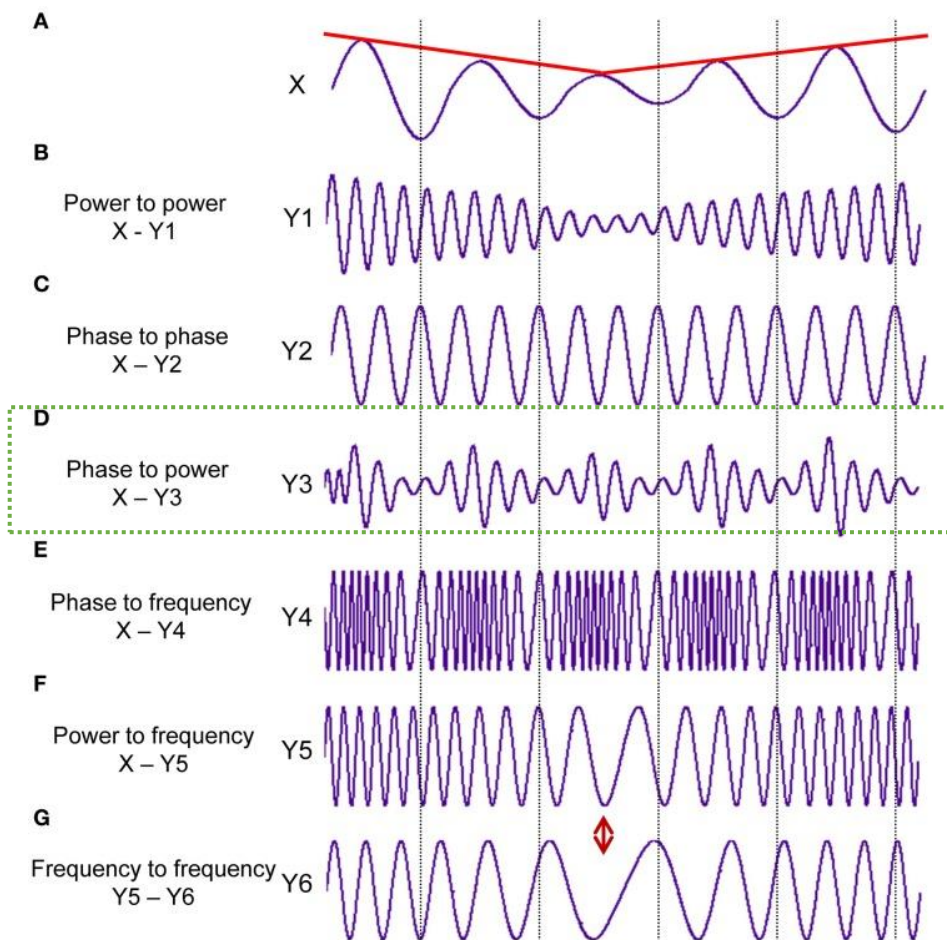


Abbildung 11: Verschiedene Typen des CFC (76)

Bei unseren Berechnungen wurde Möglichkeit D verwendet, Phase zu Power.

3.3.4 Entropie

Entropie bezeichnet im Allgemeinen eine thermodynamische Größe, die mit der SI-Einheit Joule pro Kelvin (J/K) gekennzeichnet ist. Entropie wird umgangssprachlich auch als „Maß für Unordnung“ bezeichnet. Allerdings ist das Wort Unordnung kein wohldefinierter Begriff und kein physikalisches Maß. Heute wird die Entropie als ein „Maß für die Unkenntnis des Zustands aller einzelnen Teilchen“ bzw. als „Maß für die Zufälligkeit“ gesehen. Die statistische Entropie, welche heute die Grundlage dieser Methode bildet, wurde von Claude Shannon im Jahr 1948 entwickelt.

Wir konzentrieren uns in dieser Arbeit auf die Sample Entropy (SampEn). Sie stellt eine Modifikation der Approximate Entropy (ApEn) dar. Angewendet wird sie als Maß für die Komplexität oder Unregelmäßigkeit bezogen auf die Zeit. Sie gilt vor allem für das EEG, den Air Flow und die Schnarchgeräusche als ein sehr wichtiger Basisparameter. Wenn sich das Signal ein wenig verändert, ist die SampEn kleiner. Das bedeutet im Umkehrschluss, wenn sich das Signal stark verändert, ist der SampEn-Wert größer.

Die SampEn bietet mehrere Vorteile. Dazu gehören die relativ störungsfreie Implementierung sowie eine Datenlängenunabhängigkeit. Es lässt sich eine kleine rechnerische Differenz zwischen ApEn und SampEn feststellen. Bei ApEn werden beim Vergleich mit den restlichen Vektoren auch Vektoren miteingeschlossen, die die gleiche Sequenz aufweisen wie der ApEn-Wert selbst. Dies garantiert, dass die Wahrscheinlichkeiten nie Nullwerte ergeben. Folglich ist es immer möglich, einen Logarithmus der Wahrscheinlichkeiten zu nehmen. (79) Des Weiteren ist SampEn deutlich beständiger und weniger anfällig für Störungen, im Vergleich zu anderen statistischen Methoden. (80)

Mit Hilfe der SampEn können wir eine individuelle Fensterlänge zur Datenauswertung festlegen. Dabei wird meist ein Bereich gewählt, in dem viele Aktivitäten nachzuweisen sind. Das bedeutet jedoch auch, dass nur eine korrekt festgelegte Fensterlänge richtige Ergebnisse liefert. (81)

3.3.5. Herzfrequenzvariabilität (HFV)

Wie schon im Kapitel Elektrokardiogramm (EKG) erklärt, ergibt sich aus dem Abstand der beiden P-Wellen bzw. der R-Zacken die Herzfrequenz. Dies bedeutet die Anzahl der Herzschläge pro Minute. Die Variabilität beschreibt nun die Schwankung der Herzschläge in einem bestimmten Untersuchungszeitraum. Der Herzschlag wird von dem übergeordneten vegetativen Nervensystem beeinflusst. Bei der Aktivierung des Sympathicus kommt es zur Erhöhung der Herzfrequenz. Somit haben äußere Einflüsse, wie körperliche und psychische Belastungen, unterschiedliche Auswirkungen auf den Herzschlag. Aber auch die Körperlage, das Geschlecht oder das Alter spielen eine entscheidende Rolle. Die daraus entstehenden Schwankungen ergeben Frequenzen, die dementsprechend dem Sympathikus (low frequency) oder dem Vagus (high frequency) zugeordnet werden können. Insgesamt ist auch eine Balance zwischen Atmung und Herzschlag festzustellen. Die HRV kann dadurch bei intensivmedizinisch betreuten Patienten, vor allem bei der kardialen Diagnostik, eingesetzt werden. Auch bei der diabetischen autonomen Neuropathie oder dem weitverbreiteten arteriellen Bluthochdruck findet diese Methode ihre Anwendung. In der Sportmedizin wird die HRV benutzt, um die Sportler ideal zu betreuen und die Leistung zu verbessern. (82),(83),(84)

Seit längerem ist bereits bekannt, dass Wechselwirkungen zwischen der circadianen Periodik und der Herzfrequenzvariabilität (HRV) bestehen. Es zeigen sich demzufolge auch im Verlauf der Nacht während der Schlafstadien Veränderungen der HRV.

Im Non-REM Schlaf ist das Herz-Kreislauf-System stabil und der Parasympathikus wirkt auf das Herz. In den REM-Schlaf Phasen ist das Herz-Kreislauf-System instabil und wird dabei massiv vom Sympathikus gesteuert. (85)

Bei unserer Untersuchung wird die HRV verwendet, um die Daten des EKG auszuwerten. Es gibt dazu verschiedene Möglichkeiten der Berechnungen. Grundsätzlich unterscheiden wir in die Zeit bezogene Messungen und die Frequenz bezogene Messungen.

In dieser Arbeit wird mit Hilfe des Support-Vector-Machine Algorithmus eine Klassifikation der Schlafstadien N1, N2, N3, REM und W (Wach) erstellt.

3.3.6. Anwendung des Support-Vector-Machine Algorithmus (SVM)

Der Support-Vector-Machine ist ein Lernalgorithmus, den wir für alle unsere Berechnungen verwendet haben. Er ist für die Klassifizierung von zwei nicht-linearen Datensätzen geeignet. Unser Ziel ist es, die Datensätze mit den beiden am engsten zueinanderstehenden Punkten, in einem möglichst großen Abstand zueinander, zu trennen. Als Support-Vector werden nun die Punkte bezeichnet, die am engsten zueinanderstehen, in Bezug auf die gezogene Gerade (Hyperebene). Der Bereich in der Mitte wird als optimaler Trennungsbereich bezeichnet. Je niedriger die sogenannte „margin“ („Spanne“) ist, desto kleiner ist der Fehler der Klassifikation. Da sich die Daten oft nicht in der 2D Ebene voneinander trennen lassen, betrachten wir das Ganze in einer 3D-Ansicht. Die Daten werden also höher transformiert, um eine bessere Separierbarkeit zu erreichen. Angewendet wird der sogenannte Kernel-Trick und eine Rastersuche.(86)

Um das Ganze graphisch darzustellen, verwendeten wir die ROC (Receiver-Operator-Characteristic-Curve).(86), (87)

Die Anwendung des Support-Vector-Machine Algorithmus bietet eine sehr schnelle Möglichkeit der Berechnung und kann zudem auf viele reale rechnerische Probleme angewendet werden. Wie zuvor erwähnt, ist auch das Arbeiten in höheren Dimensionen möglich. Des Weiteren besteht ein großer Vorteil darin, dass er automatische Berechnungen durchführen kann. Der SVM besteht immer aus einer sogenannten „Training“ und „Testing“ Phase sowie einer anschließenden Validierungsphase. Um die Signifikanz des Verfahrens zu erhöhen, werden die auffälligen Daten von einer wissenschaftlich instruierten Fachperson geprüft und gegebenenfalls angepasst.

Als Nachteil des SVM sollte erwähnt werden, dass neue Daten nur dann verwendet werden können, wenn ein Training mit einer Hälfte der Daten erfolgt ist. Eine Voraussetzung ist das Wissen über die Größen der benötigten Dimensionen, um nicht lineare Probleme zu überführen.

Trotz der genannten Nachteile stellt der SVM eine effektive Möglichkeit dar, statistische Werte zu berechnen. (88)

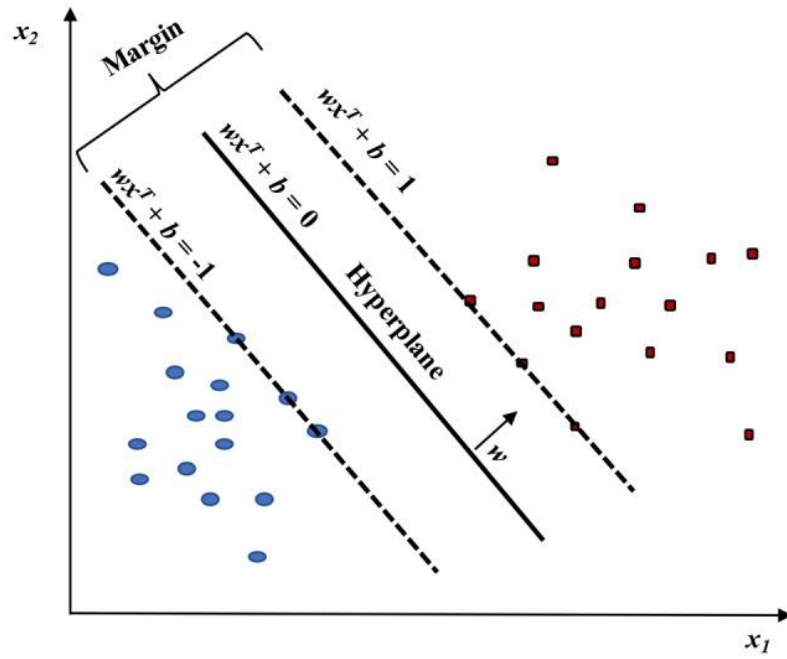


Abbildung 12: Lineares SVM-Modell. Zwei Klassen (rot gegen blau) wurden hier klassifiziert. (89)

3.3.7 Visualisierung der diagnostischen Qualität eines Testverfahrens mit Hilfe der Receiver-Operating-Characteristics Curve (ROC)

Die ROC-Kurve (Receiver-Operating-Characteristics) vermittelt einen Überblick über die diagnostische Qualität eines Tests in Abhängigkeit von verschiedenen im Voraus gewählten Parametern. Diese Kurve spielt eine zentrale Rolle bei der Beurteilung der diagnostischen Fähigkeit von Tests, den wahren Zustand von Probanden zu unterscheiden und zwei alternativ-diagnostische Aufgaben zu vergleichen, wenn jede Aufgabe an demselben Probanden durchgeführt wird. In den letzten vier Jahrzehnten wurde die ROC-Analyse zu einer weitverbreiteten Methode zur Bewertung der Genauigkeit von medizinischen Diagnosesystemen.

Schon 1978 beschrieb Charles E. Metz die Grundprinzipien der ROC mit dem Konzept der "Sensitivität" und "Spezifität". Diese Methode konnte dann als diagnostischer Test dienen. (90)

Die ROC-Kurve visualisiert Sensitivität (Richtig-Positiv), in der Y-Achse (Ordinate) und Spezifität (Falsch-Negativ-Rate) in der X-Achse (Abszisse). Aus jedem Grenzwert entsteht eine andere Kombination aus Sensitivität und Spezifität. Diese wird als ROC-Kurve in das quadratische Diagramm eingezeichnet.

Die ideale ROC-Kurve steigt erst senkrecht an (Trefferquote liegt bei nahezu 100 %, während die Fehlerquote anfangs noch bei 0 % liegt), erst danach steigt die Falsch-Positiv-Rate an. Eine ROC-Kurve, die deutlich unterhalb der Diagonalen bleibt, deutet darauf hin, dass die Werte falsch interpretiert wurden. Die Diagonale verläuft von rechts unten nach links oben und entspricht der „Ratewahrscheinlichkeit“. Der Grenzwert, dessen Punkt auf der ROC-Kurve den geringsten Abstand zur linken oberen Ecke hat, stellt die optimale Kombination aus Sensitivität und Spezifität dar.

Zu der ROC-Kurve berechnet man die Fläche unterhalb der Kurve („Area Under Curve“, ROC AUC), um die Qualität des Testes zu bewerten. Die maximale AUC = 1 bedeutet, dass zum Beispiel der diagnostische Test perfekt in der Unterscheidung zwischen erkrankten und nicht erkrankten Menschen ist. Dies geschieht, wenn sich die Verteilung der Testergebnisse von erkrankten und nicht erkrankten Personen nicht überschneidet. AUC = 0,5 bedeutet eine zufällige Diskriminierung dieser Kurve, die auf der diagonalen Linie im ROC-Raum liegt.

Die minimale AUC sollte als Zufallsniveau betrachtet werden, das heißt $AUC = 0,5$, während $AUC = 0$ bedeutet, dass alle Probanden mit Erkrankung als negativ und alle Probanden als positiv klassifiziert werden. Dies ist jedoch in der klinischen Praxis äußerst unwahrscheinlich.

In unserer Arbeit geht es darum den ROC als Differenzierungsmöglichkeit anzuwenden.

Es wird der Signifikanzwert (p-value) ermittelt. Ein p-Wert kleiner als 0,05 bedeutet, dass die verglichenen Daten signifikant sind. Das bedeutet, dass sie statistisch trennbar sind. Ein p-Wert unter 0,05 ist also wünschenswert. (91)

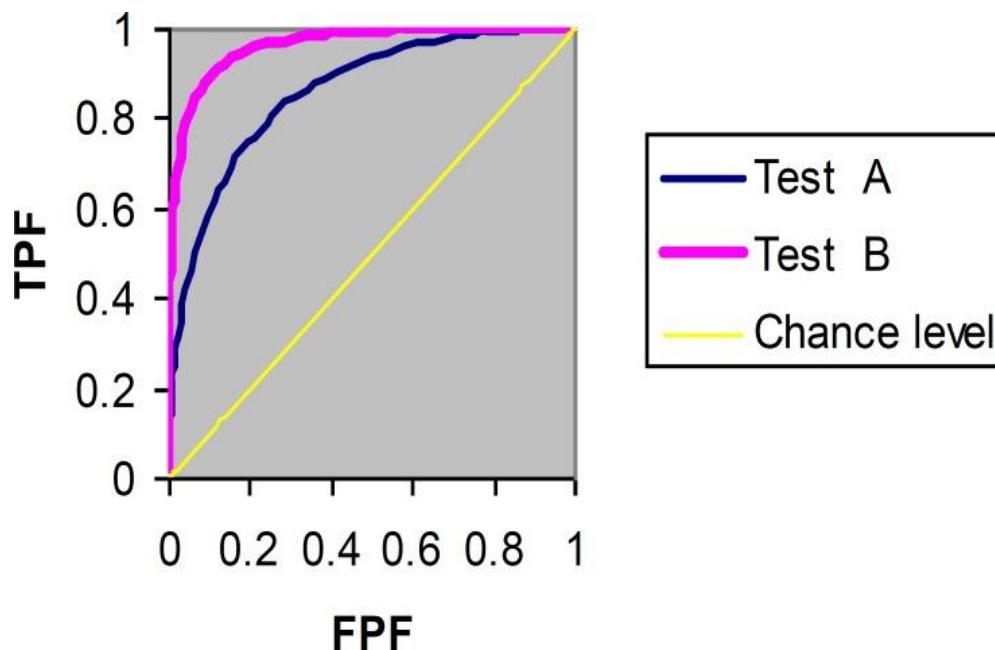


Abbildung 13: ROC-Kurven zweier diagnostischer Aufgaben (Test A gegen Test B), TPF (true positive fraction) und FPF (false positiv fraction)

(91)

4. Ergebnisse der zweiten Nacht

4.1. Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse gewonnen aus dem EEG-Signal

		EEG frequency power					
		VLF	Delta	Theta	Alpha	Gamma	Beta
Sleep stages	N1	78,42	62,61	88,32	77,97	58,27	53,38
	N2	78,52	69,23	75,50	63,96	68,30	35,06
	N3	66,20	68,80	73,36	63,46	59,54	30,67
	REM	61,53	72,10	69,26	73,23	68,32	51,26
	Awake	75,62	62,54	74,09	68,13	59,94	48,15

Tabelle 2: Ergebnisse der Leistungsspektralanalyse des EEG-Signals. Die Übereinstimmung der verschiedenen Stadien (N1, N2, N3, REM und Awake) wird pro Frequenzspektrum (VLF, Delta, Theta, Alpha, Gamma, Beta) in Prozent ausgegeben.

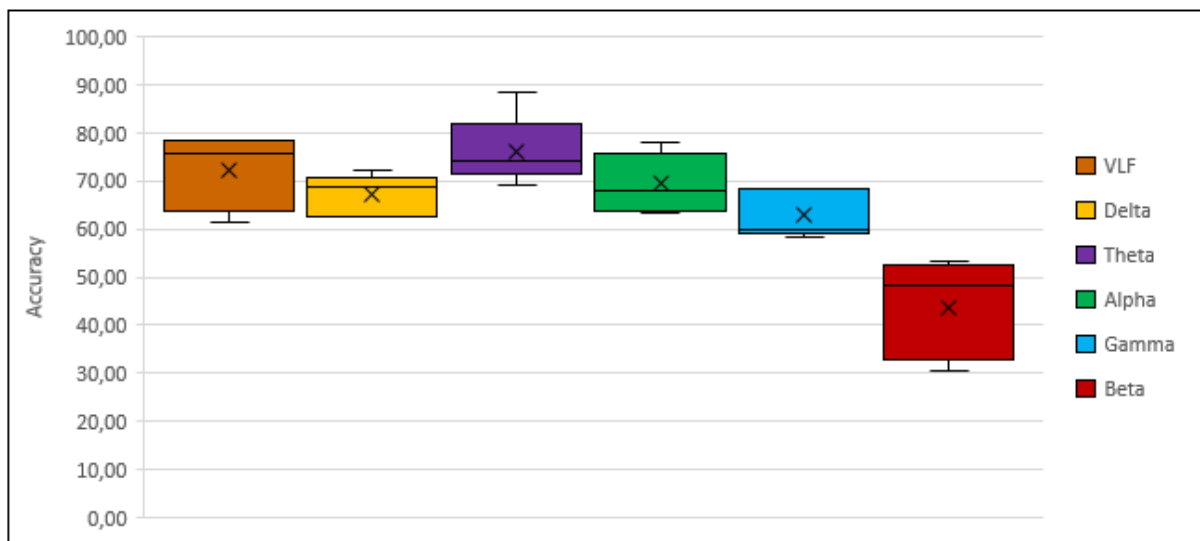


Abbildung 14: Darstellung der Ergebnisse als Boxplot-Diagramm. Das X markiert den Mittelwert. Zusätzlich wird die Streuung der Daten dargestellt.

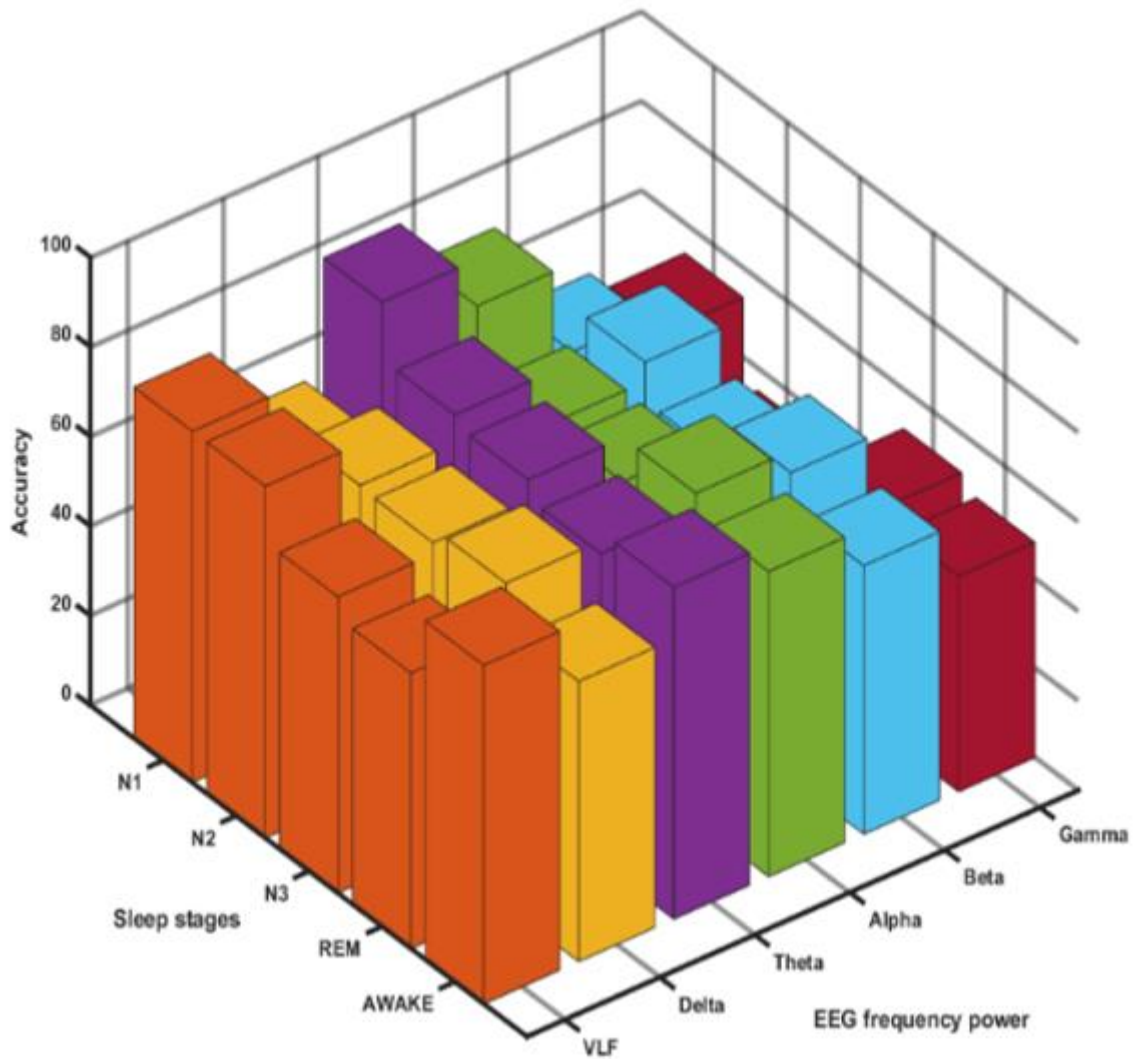


Abbildung 15: Die Ergebnisse aus der Leistungsspektralanalyse aus Tabelle 2 werden in 3D Balkenform dargestellt. Auf der X-Achse werden die Schlafstadien angezeigt, auf der Y-Achse die EEG-Frequenzen und auf der Z-Achse die SVM Accuracy. Diese steht für die Genauigkeit der Klassifizierung.

Der **VL**F-Frequenzbereich bezeichnet „very low frequency“ und umfasst Werte bis zu 1 Hz. Wir erhielten Werte von 61 bis 78%. Die Stadien N1 und N2 ließen sich mit 78,42% und 78,52% sehr gut klassifizieren.

Mit Hilfe des **Delta** – Frequenzspektrums erreichten wir Werte von 62% bis 72%, wobei im REM-Stadium der höchste Wert gemessen werden konnte mit 72%.

Das Frequenzband der **Theta**-Wellen lieferte Ergebnisse im Bereich von 69% bis 88%. In diesem Frequenzband findet sich die insgesamt höchste Klassifizierungsrate im Stadium N1 mit 88%.

Im Frequenzspektrum der **Alpha**-Wellen siedelten sich Werte von 63% bis 77% an. N1 und REM haben erreichten Werte von 77% und 73%.

Das **Gamma**-Band leistet Werte von 58% bis 68% Übereinstimmung, wobei wir im Stadium N2 und REM 68% erzielten.

Das **Beta**-Band erzielte eine Genauigkeit von 30% bis 53%, wobei das Stadium N1 und REM über 50% lagen.

4.2. Ergebnisse der Entropie- und Herzfrequenzvariabilitäts-Analysen

		Entropy		HRV
		EEG-C3	EEG-C4	ECG
Sleep stages	N1	73,95	62,88	65,43
	N2	54,82	55,62	69,38
	N3	72,14	59,09	74,08
	REM	72,71	59,62	64,30
	Awake	76,44	63,26	63,67

Tabelle 3: Ergebnisse der Entropie-Analysen der EEG Ableitung C3 und C4 und der Herzfrequenzvariabilitätsmessung (HRV) des Elektrokardiogramms (ECG). Dargestellt sind alle Stadien (N1, N2, N3, REM, Awake) mit den Werten der Genauigkeit des SVM-Klassifikators in Prozent.

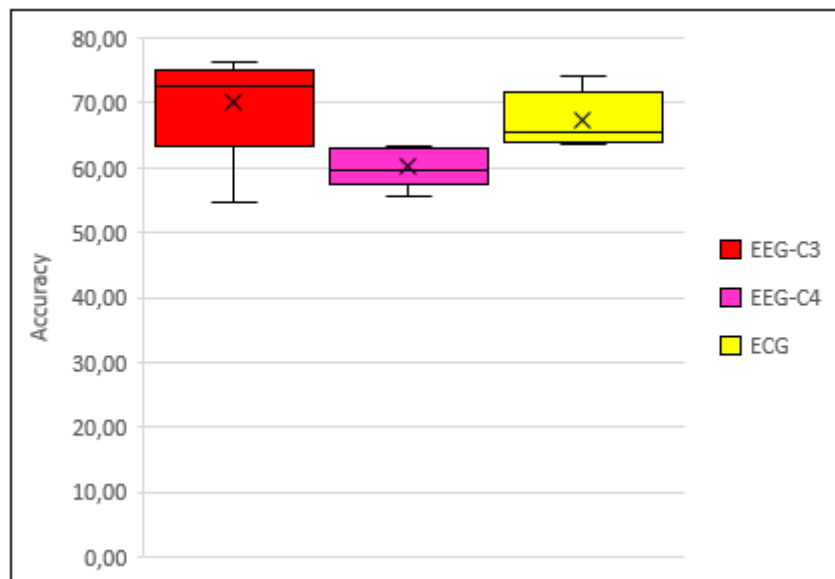


Abbildung 16: Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 3 als Boxplot-Diagramm. Das X markiert den Mittelwert. Zusätzlich wird die Streuung der Daten dargestellt.

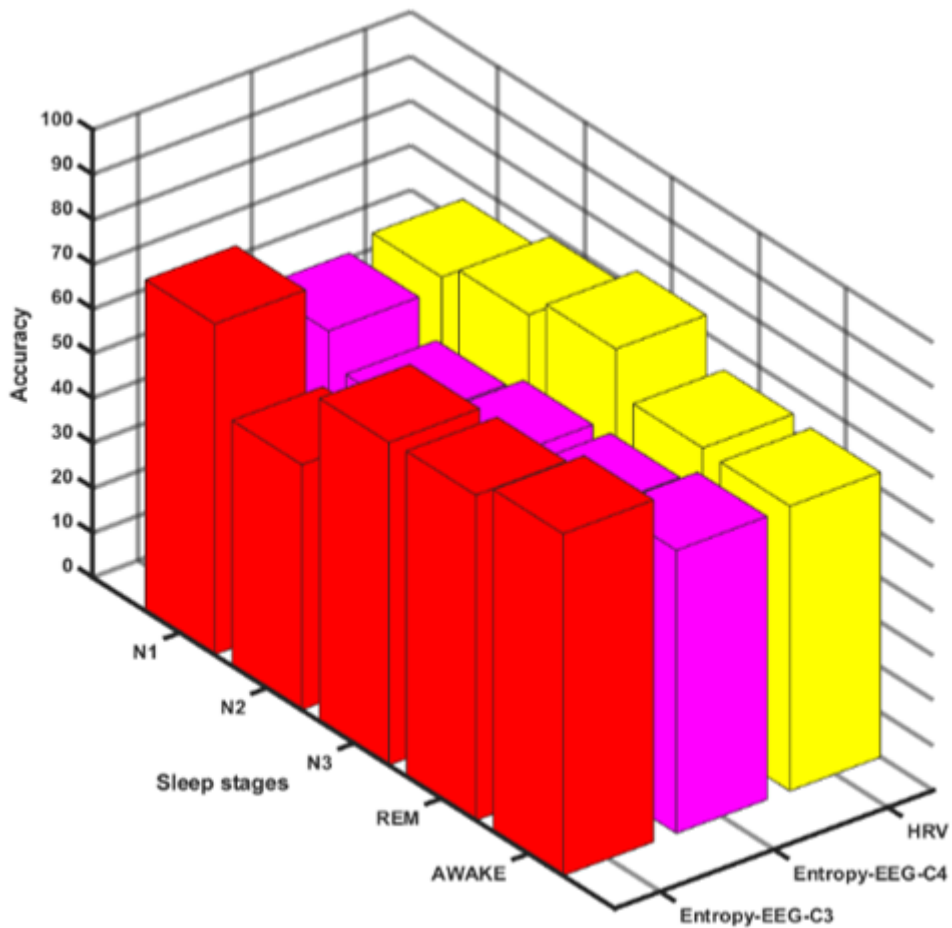


Abbildung 17: Die Ergebnisse der Entropie- und Herzfrequenzvariabilitäts-Analysen dargestellt als 3D Balkendiagramme mit den Werten aus Tabelle 3.

Auf der X-Achse werden die Schlafstadien angezeigt, auf der Y-Achse die EEG-C3 Entropie, EEG-C4 Entropie und die HRV-ECG. Auf der Z-Achse ist zu erkennen die SVM Accuracy. Diese steht für die Genauigkeit der Klassifizierung.

Bei der **EEG-C3** Entropie lagen die Werte für die Übereinstimmung bei 54% bis 76%, wobei N1, N3, REM und das Wach-Stadium Werte über 70% lieferten. Den insgesamt höchsten Wert lieferte mit 76% das Wach-Stadium.

Die Entropie der **EEG-C4** liefert bei dieser Ableitung Werte von 55% bis 63%. Das Wach-Stadium konnte den höchsten Wert mit 63% präsentieren.

Die **Herzfrequenzvariabilität** erzeugte Werte im Spektrum von 63% bis 74%, wobei N3 den höchsten Wert liefert.

4.3. Ergebnisse der Kreuzfrequenzkopplungsmethode/ Cross-Frequency-Coupling (Phase zu Amplitude-Verfahren)

		Phase-amplitude coupling				
		Phase-amplitude-theta-gamma	Phase-amplitude-delta-theta	Phase-amplitude-delta-gamma	Phase-amplitude-gamma-delta	Phase-amplitude-theta-alpha
Sleep stages	N1	89,64	86,48	88,90	83,14	86,56
	N2	88,52	87,77	82,04	84,56	85,96
	N3	88,47	87,26	83,00	89,24	86,38
	REM	85,02	85,30	88,20	86,91	85,13
	Awake	87,70	87,31	82,16	82,13	89,15

Tabelle 4: Ergebnisse der Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling. Dargestellt werden die Frequenzen von Theta und Gamma, Delta und Theta, Delta und Gamma, Gamma und Delta sowie Theta und Alpha. Diese wurden mit der Kreuzfrequenzkopplungsmethode- Phase zu Amplitude kombiniert. Dabei wird ein Zusammenhang zu den Schlafstadien N1, N2, N3, REM und Wake überprüft. Alle Werte werden in Prozentangaben beschrieben.

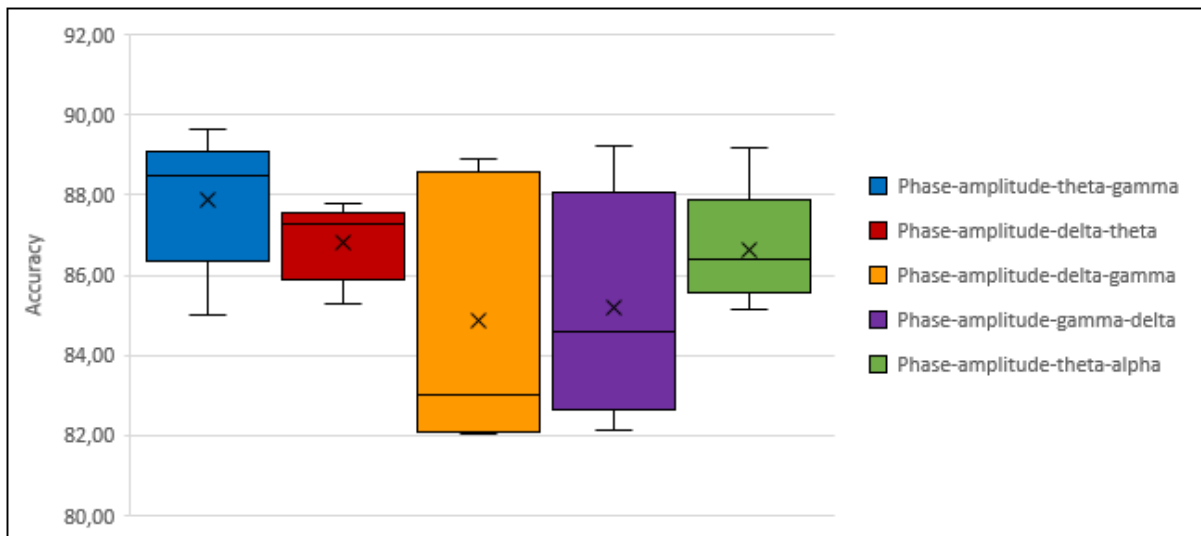


Abbildung 18: Darstellung der Ergebnisse aus Tabelle 4 als Boxplot-Diagramm. Das X markiert den Mittelwert. Zusätzlich wird die Streuung der Daten dargestellt.

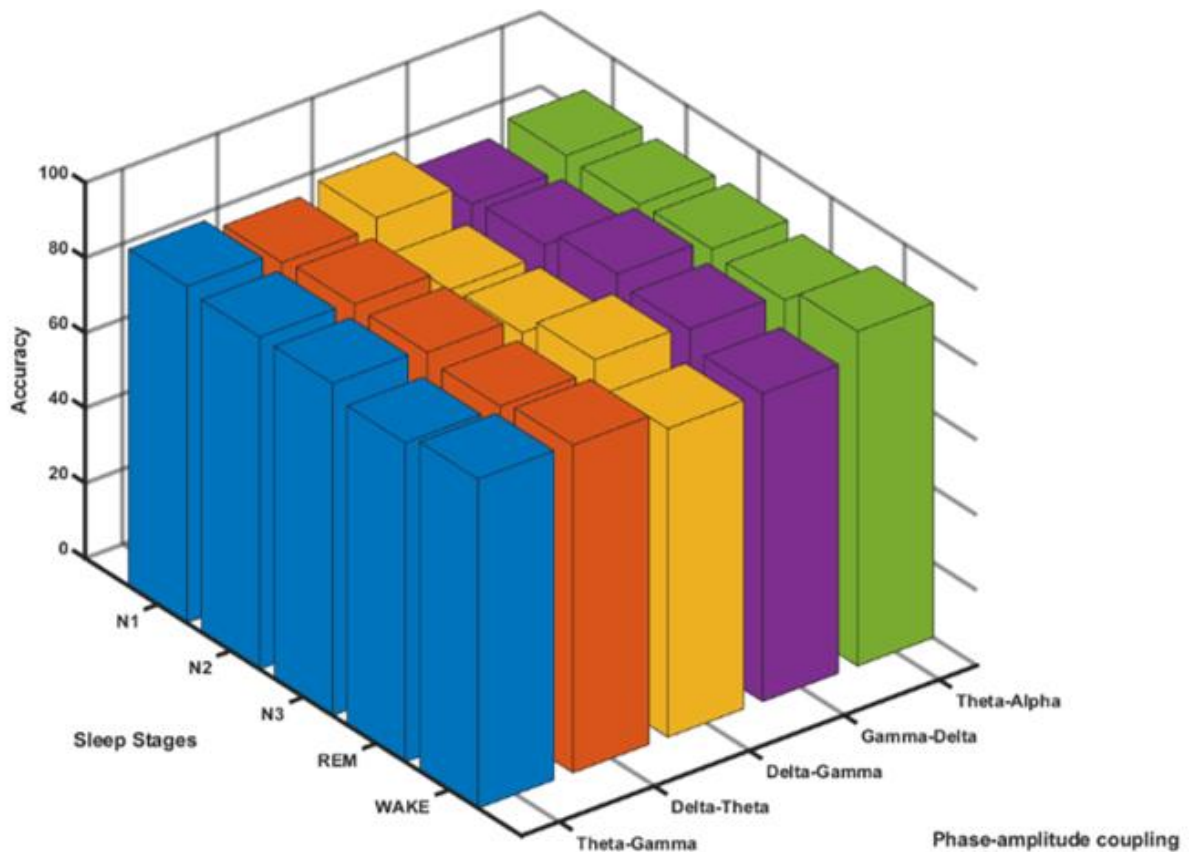


Abbildung 19: Die Ergebnisse der Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling – Phase zu Amplitude werden in einem 3D Balkendiagramm dargestellt.

Auf der X-Achse werden die Schlafstadien angezeigt, auf der Y-Achse die detektierten Wellen, Phase-amplitude coupling und auf der Z-Achse die SVM Accuracy. Diese steht für die Genauigkeit der Klassifizierung.

Mit der Kopplung der **Theta- und Gamma**-Wellen erreichten wir eine Genauigkeit von 85% bis 89% für die verschiedenen Stadien. Hier wurde im Stadium N1 der höchste Wert mit 89,64% erreicht.

Die beiden Spektren der **Delta- Theta**-Wellen lieferten Werte von 85% bis 87% Genauigkeit.

82% bis 88% Genauigkeit konnte für das Spektrum der **Delta-Gamma**-Wellen errechnet werden.

Die **Gamma-Delta** Kopplungsfrequenzen erreichten Werte von 82% bis zu 89%. Die beiden Frequenzen **Theta-Alpha** erzielten 85% bis 89% Genauigkeit bei der Klassifizierung der Stadien.

5. Diskussion der Ergebnisse

5.1. Studienvergleich mit Vergleich der verwendeten Methoden

In diesem Kapitel geht es darum verschiedene Studien und deren verwendete Methoden miteinander zu vergleichen.

Für unsere Berechnungen wurde der **Support-Vector-Machine Algorithmus (SVM)** verwendet. Auch Crisler et al. verwenden in ihrer Studie den SVM zur Klassifizierung von Rattenschlafstadien mithilfe von EKG und EEG Signalen. Wie schon in den vorherigen Kapiteln erwähnt, basiert die Technik auf einer Trainings Phase, wobei der Algorithmus selbstständig lernt. SVMs werden als sehr effizient bezeichnet, unter der Voraussetzung, dass eine ausreichende Menge an Trainingsdaten gegeben sein muss. Ziel war es ein halbautomatisches Schlafbewertungssystem zu entwickeln. Dies sollte drei Klassifizierungen den Wachzustand, den Non-REM Schlaf und den REM- Schlaf unterscheiden. Die Übereinstimmung der SVM-Klassifikationen mit dem Expertenkonsens erhobenen Wert, war hierbei größer als 96%. Es wird daraus geschlossen, dass die Verwendung des SVM einen sehr vielversprechenden Ansatz darstellt. (92)

Zu beachten ist die Tatsache, dass eine zu hohe oder zu niedrige Anzahl an Daten zu Ergebnissen führen kann, die nichts oder alles erkennen. (93)

Der SVM hat eine Vielzahl von medizinischen Anwendungen. Er kann zum Beispiel bei der Klassifizierung von klinischen Bildern von Hauttumoren mit Hilfe von computergestützten Diagnosesystemen angewendet werden. Dieser verwendete Echtzeit-SVM bietet eine Alternative, die zudem sehr kostengünstig ist. Die Ergebnisse der Klassifizierungsgenauigkeit liegen bei 97,9%. (94)

Auch Zang et al. setzen in ihrer Studie von 2018 Entropie-Merkmale und einen SVM-Algorithmus ein. Auffallend ist in seiner Studie, dass die 10-fache Kreuzvalidierung eine hohe Stabilität aufweist. Die durchschnittlichen Genauigkeiten betragen $97,02 \pm 0,58$, $92,74 \pm 1,32$, $89,08 \pm 0,90$, $86,02 \pm 1,06$ bzw. $83,94 \pm 1,61$. Er unterstützt mit seiner Studie unsere These, dass der SVM eine einfache Klassifizierung möglich macht. (95)

Auch Rahman et al. verwenden unter anderem zur Klassifizierung ihrer Untersuchungsergebnisse den SVM. Besonders ist ihrer Auswertung der Schlafstadien mit Hilfe des Elektrookulogramms (EOG).

Das von ihnen verwendete Verfahren zeigt ein mindestens genauso so gutes Ergebnis, wie die einkanalige EEG Methode. Ein Nachteil des Verfahrens ist die geringe Genauigkeit der N1-Schlafstadienklassifizierung. (96)

Um das EEG, den Atemfluss und die Messung der Schnarchgeräusche mit dem Mikrofon auszuwerten wurde in unserer Arbeit die **Entropie** verwendet.

In einer Studie aus den USA wurde die Probenentropie (SampEn) entwickelt und ApEn und SampEn miteinander verglichen. Datengrundlage bilden kardiovaskulären Signale (EEG). Konkret wurden Zufallszahlen mit bekanntem Wahrscheinlichkeitscharakter analysiert. Es zeigte sich eine höhere Genauigkeit der SampEn-Statistiken im Vergleich zur ApEn-Statistik. Mit Hilfe der SampEn gelingt es eine bessere Bewertung der erhobenen Daten zu generieren, die auch in unsere Studie genutzt wurde. (97)

Bei einer Studie von Burioka et al. wurde auch die Entropie (ApEn) verwendet, um die Signale des Elektroenzephalogramms (EEG) während des Schlafes zu messen. Dazu wurden acht gesunde Probanden untersucht. Die ApEn-Werte unterschieden sich mit statistischer Signifikanz zwischen den sechs verschiedenen Bewusstseinsstadien. Auffällig war, dass der Wert im Stadium N3 statistisch deutlich niedriger und im Wach- und REM-Schlaf signifikant höher war. Die Autoren ziehen daraus den Schluss, dass die ApEn-Messung sehr sinnvoll sein kann, um Schlafstadien zu klassifizieren und die Komplexität der Gehirnaktivität abzuschätzen. (98)

Auch Li et al. empfehlen die Verwendung von SampEn, um dies als Schlaf-EEG-Staging-Kriterium zu verwenden. In ihrer Studie wurden 14 Probanden untersucht, jedoch zeigten diese zu verschiedenen Schlafstadien unterschiedliche SampEn-Merkmale auf. (99)

In der Arbeit von Zhang et al. wurden Neugeborene auf ihre neuronale Ontogenese im Hinblick auf die Komplexität des Elektroenzephalogramms (EEG) im aktiven Schlaf (AS) und im ruhigen Schlaf (QS) untersucht. Die SampEn diente dabei bei den EEG-Aufzeichnungen der 168 Neugeborenen als Methode der Wahl. Diese Studie bietet eine Grundlage für eine umfassende Untersuchung des SampEn des EEG während der Hirnreifung bei Neugeborenen. (100)

Auch Lucchini et al. untersuchten Daten von 151 Neugeborenen, wobei deren Herzrate- und Atmungssignale für die Untersuchung verwendet wurden. Ziel war es, Informationen aus verschiedenen Bereichen zu kombinieren, um die Physiologie der kardiorespiratorischen Regulation im Schlaf bei Säuglingen besser zu verstehen.

Die erfolgte Quantifizierung von kardiorespiratorischen Wechselwirkungen bietet laut den Autoren die Möglichkeit, zwischen der kindlichen Entwicklung und den physiologischen Systemen frühzeitige Verbindungen festzustellen. Besonders beim plötzlichen Kindstod-Syndrom (sudden infant death, SIDS) können ihre Ergebnisse wertvollen Nutzen bringen.

Die Verwendung der Entropie als Rechenmethode, wie Approximate oder Sample Entropie, dient dabei zur Bestimmung der Ergebnisse. Ein Kritikpunkt der Studie bezieht sich auf die Zeitverzögerung in dem Zusammenspiel von Herzfrequenz und Atmung. Deshalb wird vorgeschlagen, mit der Transfer Entropie (TE-Schätzung) zu arbeiten. Die TE ist eine sehr leistungsfähige Methode zur Erkennung der Informationsübertragung. Zudem können nichtlineare Wechselwirkungen markiert werden und es kann mit den schon erwähnten Wechselwirkungsverzögerungen adäquat agiert werden. Voraussetzung ist die Annäherung der Variablen an eine unendliche Dimension, die die Vergangenheit der Prozesse darstellt. (101)

Um Ergebnisse für unserer Studien aus Daten der EEG-Auswertung zu erhalten, wurde zusätzlich die **CFC** verwendet.

Hyafil et al. untersuchten in ihrer Studie die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling zwischen Theta- (4–8 Hz) und Gamma-Wellen (> 30 Hz) im Hippocampus von Nagetieren. Seine Arbeitshypothese besagt, dass sich aus bestimmten CFC-Mustern verschiedene Funktionen ergeben können, dazu gehört die Kommunikation zwischen entfernten Hirnarealen. Sie kritisieren, dass sich die meisten aktuellen Studien auf die Synchronisationseigenschaften einzelner Neuronen konzentrieren. Laut diesen Autoren sollte der Fokus jedoch auch auf die dynamischen Prozesse der oszillierenden Neurone gelegt werden. (102)

Dimitriadis et al. sind der Meinung, dass die manuelle Auswertung von Polysomnographie Ergebnissen aus Elektroenzephalogramm (EEG), Elektrokulogramm (EOG), Elektrokardiogramm (EKG) und Elektromyogramm (EMG) der Vergangenheit angehören. Diese Methode sei ressourcenintensiv und zeitaufwändig. Ziel sei eine vollständig automatische Schlafstadienklassifizierung. Sie verwendeten einen Einzel-EEG-Sensor, der auf Basis der CFC funktioniert. Vordefinierte Frequenzpaare wurden über 5s Epochenlängen geschätzt. Ihnen gelang es eine sehr hohe Klassifizierungsempfindlichkeit, -spezifität und -genauigkeit zu erzielen. Ihre Methodik präsentiert eine automatische Stufenklassifizierung mit nur einem Sensor. (77)

Bei Sanders et al. dient die CFC auch der automatisierten Offline-Klassifizierung von Schlafstadien. Dabei wurden die Bandleistungsschätzung und die Frequenzbandschätzung mit der CFC verglichen. Mit allen drei Ansätzen konnte eine sehr gute Klassifizierung der Schlafstadien erreicht werden. Überraschenderweise erzielt jedoch die Bandklassifizierung eine bessere Gesamtleistung als die Frequenzbandschätzung oder die CFC Methode. Insgesamt lässt sich festhalten, dass eine kombinierte Variante mehrerer Methoden die besten Ergebnisse liefert. (31)

Auch die **Herzfrequenzvariabilität** findet bei uns ihre Anwendung. Soliński et al. untersuchten polysomnographische Aufzeichnungen von 30 gesunden Erwachsenen. Dabei wurden Hypnogramme erstellt und die Ergebnisse mit Hilfe der HRV-Analyse sowie diversen nichtlinearen Analysen, wie die Shannon-Entropie, Poincaré-Diagramme und Multiskalen-Multifraktalanalyse berechnet. Als Ursprungsmodell dient die Theorie von von Kantelhardt et al.. (103)

Mit Hilfe der dabei verwendeten Methode, lassen sich die verschiedenen Schlafphasen relativ einfach interpretieren und somit die Schlafarchitektur feststellen. Voraussetzung dafür sind vorhandene Referenzdaten, um Schlafstörungen zu erkennen. (104)

Auch Clifford et al. unterteilen die Herzfrequenzintervalle in grobe Schlafstadiensegmente und geben nachfolgend das LF- / HF-Verhältnis an (low-/high frequency power). Dadurch kann ein Vergleich der Herzfrequenzvariabilität durchgeführt werden. Weiterhin werden die Technik der FFT und des Lomb-Scargle-Periodogramms (LSP) miteinander verglichen. Bei Verwendung des LSP ist die Trennung der Patienten nach dem Zustand ausgeprägter als bei Verwendung der FFT. Darüber hinaus ist die Trennung im SWS am ausgeprägtesten. (105)

Stein et al. fassen in ihrer Arbeit zusammen, dass die HRV während des Non-REM-Schlafes progressiv abnehmen und während des REM-Schlafes zunehmen. Die Ergebnisse stimmen mit einer erhöhten vagalen Kontrolle der Herzfrequenz im Non-REM-Schlaf und einer erhöhten SNS-Kontrolle im REM-Schlaf überein.

Betont wird hierbei, dass viele relevante Studien die Wichtigkeit der HRV belegen. Bedacht werden soll, dass die Verwendung der HRV in der Schlafmedizin noch am Anfang steht. Ideal ist eine Kombination vieler PSG-Signale in das HR-Signal, um so weitere Einblicke zu gewinnen. (106)

Liu et al. hat bei seiner Studie die HRV als ein Standardverfahren angesehen und dies mit der weit verbreiteten Pulsfrequenzvariabilität (PRV) verglichen. Sein Ziel war es zu testen, ob die sogenannte Fingerpuls-Photoplethysmographie-Signal (Pleth), extrahiert aus der PRV, das HRV-Signal ersetzen kann. Darin wurden 75 Schlafapnoe Patienten mit Hilfe von PSG untersucht, um dann verschiedenen Schlafstadien durch Analyse der gemeinsamen Zeitdomänenindizes, Frequenzdomänenindizes und nichtlinearen Indizes festzulegen.

Insgesamt zeigte sich in allen vier Schlafstadien eine signifikante Korrelation zwischen HRV- und PRV-Indizes. Es kann festgehalten werden, dass ähnliche Ergebnisse mit der HRV als auch der PRV erreicht werden. (107)

Die **EEG-Leistungsspektralanalyse** wurde bereits als Kommunikationsinstrument bei Patienten mit Schlaganfall und amyotropher Lateralsklerose (ALS) eingesetzt. (108)

Auch Goldfine et al. untersucht Patienten mit schweren Hirnverletzungen mit unterschiedlich eingeschränktem Bewusstseinszustand, angefangen bei minimalen Bewusstseinsstörungen bis hin zum Zustand des Locked-In-Syndroms. Den Testpersonen wurden motorische und räumliche Navigationsaufgaben gestellt und währenddessen ihr EEG gemessen.

Er konnte anhand seiner Studie zeigen, dass die EEG-Leistungsspektralanalyse bei Hirnverletzungen verwendet werden kann, um die Leistung einer mentalen Bildaufgabe darzustellen. Diese Befunde implizieren, dass die EEG-Methodik zur Bestimmung des Bewusstseins bei Patienten mit offensichtlichen Bewusstseinsstörungen verwendet werden kann. (109)

Der aktuelle und heutige Stand der Schlafstadienklassifizierung basiert auf der Signalauswertung durch das **EEG**. Sie gilt als Standardmethode und wird seit langer Zeit getestet und verwendet. Wir müssen bei Untersuchungen, in denen der Schlaf im Mittelpunkt steht, auf diese Techniken zurückgreifen, da keine verbale Kommunikation mit dem Patienten möglich ist. Eine Neuerung bieten die Autoren um Stevner et al., die den Schlaf neu einteilen wollen und dabei den Schwerpunkt auf die räumlich-zeitliche Komplexität des Gehirns legen. Hierbei geht es um die Betrachtung der gesamten Netzwerkaktivität des Gehirns. Ziel ist es neue Informationen zu gewinnen, unentdeckte Aspekte des Schlafes zu finden und die traditionelle Segmentierung der Gehirnaktivität zu ergänzen.

Stevner kritisiert die PSG mit den Argumenten, dass sie relativ schlecht der subjektiven Wahrnehmung des Schlafes entspricht. Dabei kann es vorkommen, dass der Patient wach ist, aber im EEG Signale ähnlich dem NREM-Schlaf angezeigt werden. Auch geht durch die fix festgelegten Fenster, mit einem Zeitraum von 30 s, viele Informationen verloren. Sie untersuchten dafür 57 gesunde Probanden mit Hilfe einer funktionellen Magnetresonanztomographie (fMRT) und dem EEG. Die Basis bildet hierbei das Hidden Markov Model. Hierbei werden Markow-Ketten gebildet, die als ein stochastisches Modell dienen. Eine Markow-Kette beschreibt einen Prozess, bei dem die Wahrscheinlichkeiten von Zuständen in der Zukunft nur vom jetzigen Zustand abhängen. Dies wird auch Markow-Eigenschaft genannt. (110)

Zusammenfassend zeigt diese Studie, wie sich die Daten des fMRT nützen lassen, um den Schlaf-Wach-Rhythmus zu untersuchen. Die Ergebnisse präsentieren eine höhere Komplexität der Gehirnaktivität im Vergleich zur traditionellen Schlafstadienklassifikation mit Hilfe der PSG. Das Stadium des Wachseins oder des NREM-Schlafes wurden nach Wahrscheinlichkeiten mit den Übergängen in die verschiedenen Schlafstadien dargestellt. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der Dynamik des gesamten Gehirns während des NREM-Schlafes. Zusätzlich war bei der Betrachtung der gesamten Netzwerkaktivität keine traditionellen Kriterien für den von der AASM definieren N1 Schlaf zu erkennen. Die gemessene größere Aktivität könnte jedoch als Einstieg in den NREM-Schlaf dienen. (111)

Durch die neu gewonnenen Daten können genauere Angaben zur räumlich-zeitlichen Auflösung gemacht werden. Da diese Methode noch in den Kinderschuhen steckt, werden genauere und weitere Untersuchungen benötigt. Ziel muss es sein, eine Validierung der Erkenntnisse zu erreichen, die dann auch im Klinikalltag angewendet werden können. Es stellt eine neue Methode für die Zukunft mit vielversprechenden Aussichten dar.

Im Folgenden diskutieren wir weitere Studien mit derselben Fragestellung, mit der auch wir uns beschäftigt haben. Das heißt der Fokus liegt auf der Schlafstadienklassifikation der untersuchten Patienten.

Sanders et al. hat dabei die Patienten mit einer ähnlichen Fragestellung untersucht. Bei unserer Studie können wir eine deutlich größere Probandenanzahl vorweisen (Vergleich 10 zu 103 Patienten).

Unsere Patienten weisen im Vergleich zu Sanders Probanden OSA-Erkrankungen auf und bilden somit ein relativ durchschnittliches Patientenkollektiv.

Zusätzlich haben wir bei der Datenaufnahme deutlich mehr Informationen, gegeben durch die beiden EEG Signale, das EKG, Schnarchgeräusche und den Air Flow.

Bei der Berechnung mit Hilfe der CFC verwenden wir zwei Ableitungen, um eine doppelte Kontrolle zu generieren.

Wir können in unsere Studie die besten Ergebnisse mit der CFC erzielen, wohingegen Sanders et al. mit der Bandklassifizierung den größten Erfolg aufweist. (31)

Auch Li et al. haben eine Studie zur Schlafstadienklassifikation 2015 durchgeführt. Die Grundlage dabei war die Untersuchung des einkanaligen EEG von 14 Probanden im Alter zwischen 20 bis 30 Jahren mit kaum erheblichen Schlafstörungen. Die Berechnung erfolgt, wie auch bei uns, mit der Probenentropie (SampEn). Um den FNE in dieser Studie auszublenden, wurden die Daten der ersten Nacht nicht ausgewertet. Die zweite Nacht wurde nach Befragung der Patienten und dem ZEO-Score zur Auswertung dazu gezählt oder der Proband wurde aus der Studie ausgeschlossen. Die Firma ZEO stellt eine gleichnamige Smartwatch her, welche Schlafstadien im häuslichen gebrauch detektiert. Dieses Unternehmen wurde 2003 in Boston gegründet. SampEn stellt auch hier eine gute Methode dar, das Schlaf-EEG-Staging durchzuführen. Im Vergleich zu dieser Studie haben wir deutlich mehr Probanden, die die Genauigkeit und die Stabilität des Verfahrens bestätigen. Unser Patientenkollektiv hingegen unterscheidet sich stark sowohl in Bezug auf das durchschnittliche Alter von 55 Jahren als auch im Gesundheitszustand. Unsere Patienten weisen nicht nur OSA Erkrankungen auf, sondern auch Allgemeinerkrankungen, die häufig durch ihr höheres Alter assoziiert sind. Auffällig war auch die Verwendung des einkanaligen EEG bei Li et al. . In unserer Studie erfolgten bei allen Patienten zwei EEG-Ableitungen mit Hilfe von C3M1, C4M1. (99)

Die Studie von Boostani et al. fasst eine Vielzahl von Studien und deren Forschungsergebnissen zusammen, die eine Schlafstadienklassifikation vornehmen. Ziel ist es dabei immer eine korrekte Auswertung der Schlafstadien zu garantieren, um eine klinische Diagnose von Patienten mit Schlafstörungen zu liefern. Da die traditionelle visuelle Auswertung des gesamten Schlafes sehr zeitaufwendig ist und von Expertenerfahrungen abhängt, werden zur Lösung dieser Probleme weitgehend automatische Schemata entwickelt. Diese basieren meist auf der EEG Auswertung.

Es wurden fünf Forschungsarbeiten ausgewählt und anhand eines bekannten öffentlich verfügbaren Schlaf-EEG-Datensatzes untersucht.

Dabei zeigt sich, dass die Entropie der RF (Random Forest) als bester Klassifikator geeignet ist. Die Genauigkeit liegt bei 87,06%. Ein Problem der automatisierten Klassifikation anhand des EEG-Signals stellt sich in Form von irregulären EEG-Signalen dar. Diese können sehr schlecht von automatisierten Maschinen gedeutet und ausgewertet werden. Auch die Ähnlichkeit der Schlafstadien stellt eine Herausforderung zukünftiger Algorithmen dar. Boostani bietet einen guten Überblick über die verschiedenen Methoden, angefangen bei Pre-Processing und der Merkmalerkennung. (112)

5.2. Vergleich unserer Ergebnisse

Bei unseren Ergebnissen lässt sich festhalten, dass schon die erste Nacht Signifikanzen aufweist. Diese lassen sich mit den unterschiedlichen von uns verwendeten Methoden wie mit der Leistungsspektralanalyse, der Entropie und Herzfrequenzvariabilitäts-Analyse und der Kreuzfrequenzkopplungsmethode nachweisen. Um von einer Signifikanz zu sprechen soll der p-Wert unter 0,05 betragen. Insgesamt wird jedoch eine Untersuchung über einen Zeitraum von zwei Nächten bevorzugt, da die Ergebnisse sicherer sind. Des Weiteren lässt die zweite Nacht eine Verifizierung der Ergebnisse der ersten Nacht zu. Zudem schläft der Patient subjektiv besser, was schon in den vorherigen Kapiteln genauer erörtert wurde.

Ein entscheidender Punkt ist die Betrachtung der Ergebnisse zum einen aus statistischer Sicht und zum anderen aus klinischer Sicht.

Aus statistischer Sicht ist erst die zweite Nacht signifikant, was sich mit Hilfe unseren Zahlen belegen lässt. Dabei sind in den Ergebnisse Werte über 80% zu finden (siehe Tabelle 2-4 im Kapitel 4). Die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling zeigt dabei die höchste Klassifizierungsmöglichkeit. Bei diesem Vergleich basieren unsere Ergebnisse auf unseren erhobenen Daten der ersten Nacht und den Daten, von Abriani, Ali (2019): Klassifikation des Schweregrades der nächtlichen respiratorischen Beeinträchtigung bei Rhonchopathie-Patienten mittels physiologischer Signale unter besonderer Betrachtung der EEG-Entropie, Johannes Gutenberg-Universität Mainz und Boeksteger, Philipp Tjarko (2019): Differenzierung von Schlafstadien unter Verwendung physiologischer Signale, Dissertation, Johannes Gutenberg-Universität Mainz der zweiten Nacht. Die Daten der zweiten Nacht sind im Vergleich um 5% besser, was sich mit den absoluten Werten nachweisen lässt (siehe Tabellen 2-4 im Ergebnis Teil Kapitel 4).

Aus klinischer Sicht reicht eine Nacht im Schlaflabor aus, um eine Diagnose zu stellen. Die Vorteile und natürlich die gewonnene Sicherheit einer zweiten Nacht, wurden ausführlich im Kapitel First-Night-Effect geschildert. Zu beachten sind jedoch die Kosten eines Schlaflaboraufenthaltes. Diese betragen circa 850€ plus die zusätzlichen Kosten der ärztlichen Untersuchungen. (113) Durch die Untersuchung für zwei Nächte generieren die Kliniken eine verringerte Belegung der Untersuchungsräumlichkeiten. Nicht zu vernachlässigen ist der personelle Aufwand der Klinik bei der Betreuung der Patienten und auch die vermehrte Datenmenge bei der Auswertung der Befunde.

Auf der anderen Seite muss auch der Patient Zeit für den Aufenthalt im Schlaflabor einplanen. Dadurch fällt er bei seiner Arbeitsstelle für diesen Zeitraum aus und muss krankgeschrieben werden, was wiederum die Krankenkassen und Arbeitgeber belastet.

Gegenübergestellt sind die deutlich besseren und eindeutigeren Ergebnisse, welche wertvoll bei der Diagnosestellung sind. Als höchstes Gut zählt die Gesundheit des Patienten und die Gewissheit, alle Möglichkeiten ausgeschöpft zu haben, um diese zu garantieren.

Unsere Daten stellen fest, dass die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling die höchste Klassifizierungsmöglichkeit bietet. Dabei wird das EEG-Signal verwendet, welches die meist verwendete Informationsquelle darstellt. Die Genauigkeit der CFC liegt dabei für die erste Nacht bei 82% bis 89%.

Für die Schlafstadien erreichen wir folgende Klassifizierungsgenauigkeiten:

N1=89,64% mit der Phase-Amplitude-Ableitung-theta-gamma

N2=88,52% mit der Phase Amplitude-Ableitung-theta-gamma

N3=89,24% mit der Phase- Amplitude-Ableitung-gamma-delta

REM=88,20% mit der Phase-Amplitude-Ableitung-delta-gamma

Wach=89,15% mit der Phase-Amplitude-Ableitung-theta-alpha

Auffällig ist die höchste Klassifizierungsgenauigkeit in dem entsprechenden Phasen-Amplituden- Band und der jeweils charakteristischen Welle des Schlafstadiums. Hier liegt die Vermutung nahe, dass ein klarer Zusammenhang besteht.

Das bedeutet, in der N1-Schlafphase sind Theta-Wellen kennzeichnend. Wir konnten die höchste Klassifizierung in dem Band der theta-gamma Wellen erreichen. Dasselbe gilt für die N2-Schlafphase und N3-Schlafphase mit Theta- und Delta-Wellen. Auch im Wachstadium wurden die genauesten Ergebnisse mit dem theta-alpha Band erzeugt. Wobei feststeht, dass im Stadium Wach Alpha-Wellen gekennzeichnet sind.

Einzig das REM-Stadium zeigt bei den gamma-delta Phase-Amplitude coupling die größte Genauigkeit. Das REM- Stadium ist ein sehr komplexes und häufig mit Rauschen versetztes Stadium. Dementsprechend ist das REM- Stadium schwer zu klassifizieren. Eine Erklärung, weshalb das gamma-delta Band die höchste Genauigkeit bietet, könnte die Eindeutigkeit der Kopplung von Gamma- und Delta-Wellen darstellen. Diese Phasensynchronisation hat bei unseren Untersuchungen die größte Erfolgsrate.

In vielen Studien, die sich explizit mit der Interaktion von rhinalen-hippocampalen Kohärenzeffekten beschäftigen, konnte nachgewiesen werden, dass eine erfolgreiche Gedächtnisbildung mit einer funktionellen Kopplung von rhinalem Kortex und Hippocampus einhergeht. Somit werden die niederfrequenten Bereiche der Theta-Wellen mit 4-10 Hz und die hochfrequenten Bereiche von Gamma-Wellen mit bis zu 100 Hz gekoppelt. Diese Interaktion der beiden Wellen ist essenziell für die Überführung von Informationen vom Kurzzeitgedächtnis ins Langzeitgedächtnis. Das heißt, die transiente Koppelung ist ein entscheidender Schritt für das deklarative Gedächtnis und die Erinnerungskonsolidierung. (114), (115), (116)

Auch im Tiefschlaf (N3) konnte eine Interaktion von Gamma-Aktivität mit den langsamen Delta-Oszillationen beobachtet werden, was zu einer Modulation der Amplitude führt. Dies bestätigt sich durch die hohe Klassifikation im Gamma-Delta-Band. (117), (118)

Mit Hilfe der Leistungsspektralanalyse, genauer gesagt dem Multi-Taper Verfahren (MTV), können wir Genauigkeiten von 72% bis 88% für die einzelnen Schlafstadien feststellen. Dabei fällt auf, dass die Ergebnisse unterhalb der Werte, berechnet mit der CFC-Methode, liegen.

Im Vergleich zur Entropie und Herzfrequenzvariabilität ist ersichtlich, dass im Stadium N3 mit Hilfe der HRV eine Klassifizierungsrate von 74,08% erreicht werden kann. Diese Ergebnisse liegen kaum höher im Vergleich zum MTV. Auch im Stadium REM und Wach kann mit der EEG-C3 Ableitung mit 72,71% und 76,44% nur ein knapp höherer Wert erreicht werden. Alle nicht genannten Schlafphasen, gemessen mit der Entropie und Herzfrequenzvariabilität, liegen unterhalb der anderen Methoden.

5.3. Kritische Betrachtung

In diesem Kapitel wollen wir unsere verwendeten Methoden diskutieren und Verbesserungen vorschlagen.

Die Schlafstadien Auswertung mit Hilfe der Polysomnographie (PSG) ist der Goldstandard für die Analyse der Architektur des menschlichen Schlafes. Die PSG Ergebnisse müssen für die Beurteilung visuell von einem Experten untersucht werden. Deshalb ist die Schlafstadien Bewertung teuer, zeitaufwändig und anfällig für menschliche Fehler. Außerdem liegt die Übereinstimmungsrate unter den Experten für die Klassifikation des Schlafstadiums teilweise unter 90%. Auch das Verhalten und die Einstellung der Patienten ist ein weiterer Unsicherheitsfaktor. Allein der Aufenthalt in einer unbekanntem Umgebung sowie die Verkabelung mit diversen Geräten beeinträchtigt die Schlafqualität. All dies sind Gründe, weshalb bei unseren Untersuchungen die Patienten zwei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor verbrachten. Bis heute gibt es jedoch keine Methode, die alle Fehler beseitigt und perfekte Ergebnisse liefert. (5)

Eine Klassifikation mit der Leistungsspektralanalyse, der CFC, der Entropie und der HFV haben wir in unserer Arbeit nachgewiesen. Dabei zeigte sich, dass für nichtlineare Ergebnisse vor allem die CFC die besten und eindeutigsten Ergebnisse liefert. Diese wurde aufgrund der Resultate das Phase-Amplitude Verfahren ausgewählt. Die Genauigkeit liegt in der ersten Nacht bei 82%-89%, wobei jedes Schlafstadium den höchsten Wert mit einer anderen Phase-Amplitude-Ableitung erreicht. Bei der Verwendung der Phase- Amplitude- CFC gehen keine Informationen verloren, was sich als ein sehr großer Vorteil herausstellt. Denn nur dadurch können komplette und korrekte Ergebnisse generiert werden. Beachtet werden muss die sehr zeitaufwendige Untersuchungstechnik. (77) Um explorativ tätig zu sein, könnten auch andere Verfahren zur Ergebnisbetrachtung mit einbezogen werden.

Auch bei der Berechnung mit Hilfe der EEG-Daten wurde aufgrund unserer Ergebnisse der Fokus auf die Delta-Wellen gelegt. Interessant wäre auch hier eine neue Betrachtungsweise, wobei andere Frequenzen untersucht werden.

Wissenschaftlich interessant wäre es auch zu untersuchen, ob es auch Zusammenhänge, zum Beispiel bei der Betrachtung zwischen EEG und EKG während des Schlafes, bestehen. Man könnte dabei neue Verbindungen knüpfen und Blickwinkel entdecken.

Um unsere Ergebnisse zu validieren, wäre zudem eine erneute Studie nötig. Hierbei müsste kontrolliert werden, ob unsere Ergebnisse replizierbar sind. Ein ähnliches Patientenkollektiv sollte zwei aufeinanderfolgende Nächte im Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums der Hals-, Nasen-, Ohren - Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz verbringen und mit denselben Methoden untersucht werden. Erst durch diese Kontrollgruppe hätten wir ein nochmal gesichertes Ergebnis. Nicht nur die Replizierbarkeit, sondern auch die Generalisierbarkeit, spielen eine wichtige Rolle. Können unsere Ergebnisse auf alle Patienten übertragen werden?

Dazu müssen wir nicht nur das Geschlecht, das Alter der Patienten, den Gesundheitszustand, sondern auch die Ethnie betrachten.

Luca et al. haben herausgefunden, dass vor allem ältere Frauen wenig über Tagesschläfrigkeit klagen. Die Schlaflatenz steigt bei Frauen mit dem Alter an, während die Schlaffeizienz bei beiden Geschlechtern mit dem Alter abnimmt. Auch der Delta-Schlaf oder Slow-Waves-Sleep (SWS) nimmt ab, wobei Männer deutlich häufiger betroffen sind. (119)

Studien in den USA und in Großbritannien zeigen, dass es sowohl ethnische Unterschiede in der circadianen Rhythmik als auch der Schlafdauer gibt. Es kann festgehalten werden, dass Afroamerikaner eine kürzere circadiane Periodik haben und eine kürzere Schlafdauer benötigen. (120), (121)

Interessant ist auch die Untersuchung von Kindern mit unterschiedlichem kulturellem Hintergrund und deren Schlafdauer. Dabei berichten diverse Studien von kürzeren Schlafzeiten in asiatischen Kulturen bei Kindern im Alter von 0 bis 12 Jahren. Interessanterweise zeigen sich zudem vermehrtes nächtliches Aufwachen mit dem entsprechend weniger konsolidierenden Schlaf und einer insgesamt kürzeren Schlafdauer. Kritisch sollte dabei betrachtet werden, ob es sich um rein kulturelle oder biologische Gründe handelt. (122), (123)

Positiv zu erwähnen ist in unserer Studie, die große Anzahl an untersuchten Patienten (103 Personen). Diese wurden alle in einem einzigen Schlaflabor, unter denselben Bedingungen untersucht und deren Daten aufgezeichnet. Des Weiteren besteht eine hohe Diversität des Alters als auch im Krankheitsgrad der Patienten. Betont werden sollten die zwei komplett untersuchten Nächte, um den FNE auszuschließen. Die Aussagekraft als auch die Repräsentativität unsere Studie sind dadurch besonders hoch.

5.4. Fazit

In vergangenen Studien wurden viele ähnliche Themen zur Schlafstadienklassifikation mit Hilfe von diversen Algorithmen untersucht. Dabei fällt auf, dass diese oft nur über eine sehr geringe Anzahl an Testdaten verfügten und somit die Aussagekraft und Signifikanz gemindert sind. Mit unserer deutlich höheren Datenmenge können wir nicht nur die Quantität, sondern auch die Qualität unserer Ergebnisse steigern. Wir bieten in unserer Studie zu dieser Thematik sehr repräsentative Ergebnisse. Diese ergeben sich durch die hohe Datenmenge, die exakt gleichen Bedingungen der Datenerfassung, eine vollständige Erfassung der Daten mit Hilfe der PSG, das repräsentative Patientenkollektiv und besonders wichtig der Ausschluss des FNE durch zwei komplett ausgewertete Nächte. Grundsätzlich zeigt sich beim Vergleich der vorhandenen Studien eine Schwierigkeit. Es besteht eine enorme Variabilität in der Kombination der PSG- Signale. Hier können wir durch unsere hohe Anzahl an Datensätzen ansetzen.

Wir konnten in unserer Arbeit zeigen, dass wir mit folgenden nichtlinearen Methoden, Leistungsspektralanalyse (Multi Taper Verfahren), Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling (Phase zu Amplitude), Entropie (Sample Entropie) und Herzfrequenzvariabilität, eine Klassifikation mit hoher Wertigkeit erreichen konnten.

Alle diese nichtlinearen Methoden bieten eine gute Möglichkeit der automatisierten Schlafstadienklassifikation. Ausdrücklich die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling zeigt bei der Klassifikation überdurchschnittliche Ergebnisse.

Unsere verwendeten Methoden sollen eine Grundlage bilden, um auch in Zukunft ein hohes Qualität Niveau in der Schlafstadienklassifizierung zu gewährleisten.

6. Zusammenfassung und Ausblick

In unserer Studie wurden die Daten von 103 Patienten (30 Frauen, 73 Männer) mit einem durchschnittlichen Alter von 55 Jahren die in zwei aufeinander folgenden Nächten im Schlaflabor des schlafmedizinischen Zentrums der Hals, Nasen-, Ohren - Klinik und Poliklinik der Universitätsmedizin Mainz mit einer In-Center-Polysomnographie untersucht wurden ausgewertet. Dabei wurden als Sensor zwei EEG Kanäle (C3 und C4), der Nasenatmungsstrom (Airflow/Staudruckmessung), das Mikrofon für Schnarchgeräusche und das Einzeil-EKG Signal verwendet. Die Tatsache, dass zwei Nächte ausgewertet wurden, ist ein entscheidender Teil dieser Untersuchung, um den FNE auszuschließen.

Bei allen 103 Patienten wurden insgesamt 412 Epochen und damit genau 2060 Epochen bei allen fünf Stadien (W, N1, N2, N3, REM) bei einer Dauer von 30 s markiert. Von den jeweils vier gesammelten Epochen jedes Schlafstadiums waren zwei Epochen ohne jegliches sogenanntes respiratorische Ereignis und zwei Epochen mit einem solchen Ereignis. Die Grundlage dessen bildet die Auswertung nach den AASM 2012-Kriterien. Es erfolgte eine Klassifizierung mit folgenden Methoden: Die Leistungsspektralanalyse (Multi Taper Verfahren), die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling (Phase zu Amplitude), die Entropie (Sample Entropie) und die Herzfrequenzvariabilität. Die Hälfte der Epochen und somit der gesammelten Daten diente dem Training und die andere Hälfte dem Überprüfen des SVM- Algorithmus mit einer 10-Volt Validierung.

Mit der Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling konnten wir die höchste Klassifizierungsrate für die erste Nacht mit bis zu 89% erreichen.

Die Leistungsspektralanalyse, genauer gesagt das Multi-Taper Verfahren (MTV), kann Genauigkeiten von bis zu 88% erzielen.

Anhand der EKG-Signale wurde die Herzfrequenzvariabilität mit bis zu 74% erhoben, während mittels der Entropie bis zu 76% erreicht wurden.

Insbesondere die Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling zeigt bei der Klassifikation exzellente Ergebnisse mit Zukunftspotential. Ein neuer Ansatz wäre die ausschließliche Nutzung des EEG Signals, berechnet mit der Kreuzfrequenzkopplungsmethode/Cross-Frequency-Coupling.

Das bedeutet für den Patienten eine klare Erleichterung. Erkennbar wird dies durch eine angenehmere und einfachere Diagnosestellung. Überdies entfallen kostenintensive Aufenthalte im Schlaflabor, was eine deutliche finanzielle Erleichterung darstellen würde.

7. Literaturverzeichnis

1. BLS. AMERICAN TIME USE SURVEY —2018RESULTS 2019 [Available from: <https://www.bls.gov/news.release/pdf/atus.pdf>].
2. Pollmächer T LC. Physiologie von Schlaf und Schlafregulation. Handbuch des normalen und gestörten Schlafs. Berlin Heidelberg New York: Springer; 1992.
3. Jung R, Berger W. [Fiftieth anniversary of Hans Berger's publication of the electroencephalogram. His first records in 1924--1931 (author's transl)]. Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten. 1979;227(4):279-300.
4. Strutz Jürgen MW, et al. Praxis der HNO-Heilkunde, Kopf- und Halschirurgie 2009 12.09.2018.
5. Aboalayon K FM, Almuhammadi W, Moslehpour S. Sleep Stage Classification Using EEG Signal Analysis: A Comprehensive Survey and New Investigation. . Entropy. 2016.
6. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. Journal of sleep research. 2019;28(5):e12770.
7. (DGSM) DGfSS. S3-Leitlinie Nicht erholsamer Schlaf/SchlafstörungenKapitel „Schlafbezogene Atmungsstörungen bei Erwachsenen 2017 [Available from: https://www.dgsm.de/downloads/aktuelles/S3%20LL%20Nicht-erholsamer%20Schlaf%20Kap%20SBAS%2011818_20_s2_2017.pdf].
8. Koch-Institut R. Übergewicht und Adipositas 2014 [Available from: https://www.rki.de/DE/Content/Gesundheitsmonitoring/Themen/Uebergewicht_Adipositas/Uebergewicht_Adipositas_node.html].
9. Schmidt RF, Lang, Florian, Heckmann, Manfred Physiologie des Menschen Mit Pathophysiologie 12.09.2018. 185 p.
10. Roebuck A, Monasterio V, Geder E, Osipov M, Behar J, Malhotra A, et al. A review of signals used in sleep analysis. Physiological measurement. 2014;35(1):R1-57.
11. Baden-Württemberg L. Wieviel Schlaf braucht ein Erwachsener? 2003 [Available from: https://www.aerztekammer-bw.de/20buerger/30patientenratgeber/n_s/schlafbeduerfnis.html].
12. Martin SE, Engleman HM, Kingshott RN, Douglas NJ. Microarousals in patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome. Journal of sleep research. 1997;6(4):276-80.
13. AASM. The AASM Scoring Manual Version 2.5 2018 [Available from: <https://aasm.org/clinical-resources/scoring-manual/>].
14. AASM. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated EventsSummary of Updates in Version 2.5April2, 2018 2018 [Available from: <https://j2vjt3dnbra3ps7ll1clb4q2-wpengine.netdna-ssl.com/wp-content/uploads/2018/04/Summary-of-Updates-in-v2.5-1.pdf>].
15. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2017;13(5):665-6.
16. Klasser GD, Rei N, Lavigne GJ. Sleep bruxism etiology: the evolution of a changing paradigm. Journal (Canadian Dental Association). 2015;81:f2.
17. Burgess HJ, Penev PD, Schneider R, Van Cauter E. Estimating cardiac autonomic activity during sleep: impedance cardiography, spectral analysis, and

Poincare plots. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004;115(1):19-28.

18. Gosselin N, Lanfranchi P, Michaud M, Fantini L, Carrier J, Lavigne G, et al. Age and gender effects on heart rate activation associated with periodic leg movements in patients with restless legs syndrome. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2003;114(11):2188-95.

19. Ferri R, Koo BB, Picchiatti DL, Fulda S. Periodic leg movements during sleep: phenotype, neurophysiology, and clinical significance. *Sleep medicine*. 2017;31:29-38.

20. Headley DB, Pare D. Common oscillatory mechanisms across multiple memory systems. *NPJ science of learning*. 2017;2.

21. Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Current biology : CB*. 2017;27(22):R1237-r48.

22. Iranzo A. The REM sleep circuit and how its impairment leads to REM sleep behavior disorder. *Cell and tissue research*. 2018;373(1):245-66.

23. Gott JA, Liley DT, Hobson JA. Towards a Functional Understanding of PGO Waves. *Frontiers in human neuroscience*. 2017;11:89.

24. Datta S. Cellular basis of pontine ponto-geniculo-occipital wave generation and modulation. *Cellular and molecular neurobiology*. 1997;17(3):341-65.

25. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, Werner S, Bianchi AM. Modulation of the Sympatho-Vagal Balance during Sleep: Frequency Domain Study of Heart Rate Variability and Respiration. *Frontiers in physiology*. 2012;3:45.

26. Holty JE, Guilleminault C. REM-related bradyarrhythmia syndrome. *Sleep medicine reviews*. 2011;15(3):143-51.

27. Lavery CE, Mittleman MA, Cohen MC, Muller JE, Verrier RL. Nonuniform nighttime distribution of acute cardiac events: a possible effect of sleep states. *Circulation*. 1997;96(10):3321-7.

28. Frost P, Kolstad HA, Bonde JP. Shift work and the risk of ischemic heart disease - a systematic review of the epidemiologic evidence. *Scandinavian journal of work, environment & health*. 2009;35(3):163-79.

29. GmbH A. Schlafstadien des Erwachsenen und zugehörige EEG-Wellen 2019 [Available from: https://www.amboss.com/de/wissen/neurophysiologische_untersuchungen_und_schlaf].

30. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science (New York, NY)*. 2013;342(6156):373-7.

31. Sanders TH, McCurry M, Clements MA. Sleep stage classification with cross frequency coupling. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2014;2014:4579-82.

32. Godlike. Die Bedeutung von Schlafzyklen für die Produktivität (+ Tipps zur Verbesserung Deiner Produktivität) 2019 [Available from: <https://www.godlike.de/schlafzyklus-und-produktivitaet/>].

33. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: highlights and modifications. *Chest*. 2014;146(5):1387-94.

34. Torabi-Nami M, Mehrabi S, Borhani-Haghighi A, Derman S. Withstanding the obstructive sleep apnea syndrome at the expense of arousal instability, altered cerebral autoregulation and neurocognitive decline. *Journal of integrative neuroscience*. 2015;14(2):169-93.

35. Le Bon O, Minner P, Van Moorsel C, Hoffmann G, Gallego S, Lambrecht L, et al. First-night effect in the chronic fatigue syndrome. *Psychiatry research*. 2003;120(2):191-9.
36. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Carelli G, Lainey E, Jacqmin A, et al. First-night effect in normal subjects and psychiatric inpatients. *Sleep*. 1995;18(6):463-9.
37. Toussaint M, Luthringer R, Schaltenbrand N, Nicolas A, Jacqmin A, Carelli G, et al. Changes in EEG power density during sleep laboratory adaptation. *Sleep*. 1997;20(12):1201-7.
38. Le Bon O, Staner L, Hoffmann G, Dramaix M, San Sebastian I, Murphy JR, et al. The first-night effect may last more than one night. *Journal of psychiatric research*. 2001;35(3):165-72.
39. Riedel BW, Winfield CF, Lichstein KL. First night effect and reverse first night effect in older adults with primary insomnia: does anxiety play a role? *Sleep medicine*. 2001;2(2):125-33.
40. Tamaki M, Bang JW, Watanabe T, Sasaki Y. Night Watch in One Brain Hemisphere during Sleep Associated with the First-Night Effect in Humans. *Current biology : CB*. 2016;26(9):1190-4.
41. Tamaki M, Bang JW, Watanabe T, Sasaki Y. The first-night effect suppresses the strength of slow-wave activity originating in the visual areas during sleep. *Vision research*. 2014;99:154-61.
42. Rattenborg NC, Lima SL, Amlaner CJ. Half-awake to the risk of predation. *Nature*. 1999;397(6718):397-8.
43. Agnew HW, Jr., Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1966;2(3):263-6.
44. Curcio G, Ferrara M, Piergianni A, Fratello F, De Gennaro L. Paradoxes of the first-night effect: a quantitative analysis of antero-posterior EEG topography. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2004;115(5):1178-88.
45. Miettinen T, Myllymaa K, Hukkanen T, Toyras J, Sipila K, Myllymaa S. Home Polysomnography Reveals a First-Night Effect in Patients With Low Sleep Bruxism Activity. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2018;14(8):1377-86.
46. Newell J, Mairesse O, Verbanck P, Neu D. Is a one-night stay in the lab really enough to conclude? First-night effect and night-to-night variability in polysomnographic recordings among different clinical population samples. *Psychiatry research*. 2012;200(2-3):795-801.
47. Selwa LM, Marzec ML, Chervin RD, Weatherwax KJ, Vaughn BV, Foldvary-Schaefer N, et al. Sleep staging and respiratory events in refractory epilepsy patients: Is there a first night effect? *Epilepsia*. 2008;49(12):2063-8.
48. Webb WB, Campbell SS. The first night effect revisited with age as a variable. *Waking and sleeping*. 1979;3(4):319-24.
49. 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. *European archives of oto-rhino-laryngology : official journal of the European Federation of Oto-Rhino-Laryngological Societies (EUFOS) : affiliated with the German Society for Oto-Rhino-Laryngology - Head and Neck Surgery*. 2010;267(9):1449-53.
50. Sharpley AL, Solomon RA, Cowen PJ. Evaluation of first night effect using ambulatory monitoring and automatic sleep stage analysis. *Sleep*. 1988;11(3):273-6.

51. Bruyneel M, Libert W, Ameye L, Ninane V. Comparison between home and hospital set-up for unattended home-based polysomnography: a prospective randomized study. *Sleep medicine*. 2015;16(11):1434-8.
52. Hauri PJ, Olmstead EM. Reverse first night effect in insomnia. *Sleep*. 1989;12(2):97-105.
53. Zhu G, Li Y, Wen PP. Analysis and classification of sleep stages based on difference visibility graphs from a single-channel EEG signal. *IEEE journal of biomedical and health informatics*. 2014;18(6):1813-21.
54. Wutzke A. Kreuz-Frequenz Kopplung bei bewegungsgestörten Patienten (Cross-frequency coupling analysis on movement disorder patients) 2015.
55. Jirayucharoensak S, Pan-Ngum S, Israsena P. EEG-based emotion recognition using deep learning network with principal component based covariate shift adaptation. *TheScientificWorldJournal*. 2014;2014:627892.
56. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2012;8(5):597-619.
57. Martins WR, Diniz LR, Blasczyk JC, Lagoa KF, Thomaz S, Rodrigues ME, et al. Immediate changes in electroencephalography activity in individuals with nonspecific chronic low back pain after cranial osteopathic manipulative treatment: study protocol of a randomized, controlled crossover trial. *BMC complementary and alternative medicine*. 2015;15:223.
58. Körber D. Über den Einfluss verschiedener nasaler Staudruckaufnehmer in der schlafmedizinischen Diagnostik 2013 [Available from: <http://archiv.ub.uni-marburg.de/diss/z2013/0273/pdf/ddk.pdf>].
59. Farre R, Montserrat JM, Navajas D. Noninvasive monitoring of respiratory mechanics during sleep. *The European respiratory journal*. 2004;24(6):1052-60.
60. Gertsch M. *Das EKG: Auf einen Blick und im Detail*: Springer Verlag 2008.
61. Hans-Joachim Trappe H-PS. *EKG-Kurs für Isabel*. Georg Thieme Verlag; 2017.
62. Shea MJ. *Elektrokardiographie (EKG, EKG): Msd Manual Ausgabe für medizinische Fachkreise 2017* [Available from: <https://www.msmanuals.com/de-de/profi/herz-kreislauf-krankheiten/kardiovaskul%C3%A4re-tests-und-verfahren/elektrokardiographie>].
63. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Loth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *American journal of respiratory and critical care medicine*. 2000;162(1):81-6.
64. Hohenheim U. <https://projekte.uni-hohenheim.de/wwwin140/info/interaktives/bmi.htm> [
65. (WHO) WHO. <http://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/a-healthy-lifestyle/body-mass-index-bmi> 2018 [
66. DGSM. https://www.dgsm.de/fachinformationen/frageboegen_epworth.php 19.07.2007 [
67. Mairesse O, Damen V, Newell J, Kornreich C, Verbanck P, Neu D. The Brugmann Fatigue Scale: An Analogue to the Epworth Sleepiness Scale to Measure Behavioral Rest Propensity. *Behavioral sleep medicine*. 2019;17(4):437-58.

68. Dressler O, Schneider G, Stockmanns G, Kochs EF. Awareness and the EEG power spectrum: analysis of frequencies. *British journal of anaesthesia*. 2004;93(6):806-9.
69. M. Muthuramana AG, G. Deuschlb, U. Heutea, J. Raethjen. Dynamical correlation of non-stationary signals in timedomain—A comparative study *Biomedical Signal Processing and Control*; Elsevier; 2009 [Available from: http://www.andreas-galka.de/muthuraman_etal_biomedsigproccontr_2010.pdf].
70. Thomson DJ. Spectrum estimation and harmonic analysis." *Proceedings of the IEEE* 1982 [Available from: <https://ieeexplore.ieee.org/document/1456701>].
71. Percival D. B.A. TW. *Spectral Analysis for Physical Applications: Multitaper and Conventional Univariate Techniques* 1993 [Available from: <https://www.cambridge.org/core/books/spectral-analysis-for-physical-applications/A9195239A8965A2C53D43EB2D1B80A33>].
72. Mitra PP, Pesaran B. Analysis of dynamic brain imaging data. *Biophysical journal*. 1999;76(2):691-708.
73. California RotUo. Multi-Taper Method (MTM) 2018 [Available from: <https://dept.atmos.ucla.edu/tcd/multi-taper-method-mtm>].
74. Simon Haykin DJTa, Reed JH. *Spectrum Sensing for Cognitive Radio*: IEEE; 2009 [Available from: https://www.researchgate.net/publication/224408386_Spectrum_Sensing_for_Cognitive_Radio].
75. Canolty RT, Knight RT. The functional role of cross-frequency coupling. *Trends in cognitive sciences*. 2010;14(11):506-15.
76. Jirsa V, Muller V. Cross-frequency coupling in real and virtual brain networks. *Frontiers in computational neuroscience*. 2013;7:78.
77. Dimitriadis SI, Salis C, Linden D. A novel, fast and efficient single-sensor automatic sleep-stage classification based on complementary cross-frequency coupling estimates. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2018;129(4):815-28.
78. Sanders TH, Devergnas A, Wichmann T, Clements MA. Canonical Correlation to Estimate the Degree of Parkinsonism from Local Field Potential and Electroencephalographic Signals. *International IEEE/EMBS Conference on Neural Engineering : [proceedings] International IEEE EMBS Conference on Neural Engineering*. 2013;2013:158-61.
79. Longfei X. Entropy and directionality analysis on EEG recording while driving a car [Master Thesis in Electrical Engineering and Information Engineering]2014.
80. Ma Y, Shi W, Peng CK, Yang AC. Nonlinear dynamical analysis of sleep electroencephalography using fractal and entropy approaches. *Sleep medicine reviews*. 2018;37:85-93.
81. Liang Z, Wang Y, Sun X, Li D, Voss LJ, Sleight JW, et al. EEG entropy measures in anesthesia. *Frontiers in computational neuroscience*. 2015;9:16.
82. Rollin McCraty MA, William Tiller, Glen Rein and Alan D. Watkins. *The Effects of Emotions on Short-Term Power Spectrum Analysis of Heart Rate Variability* 1995 [
83. A. John Camm MM. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use: *European Heart Journal* (1996); 1996 [
84. Löllge H. Herzfrequenzvariabilität1999. Available from: <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=18505>.
85. Boudreau P, Yeh WH, Dumont GA, Boivin DB. Circadian variation of heart rate variability across sleep stages. *Sleep*. 2013;36(12):1919-28.

86. Muthuraman M, Fleischer V, Kolber P, Luessi F, Zipp F, Groppa S. Structural Brain Network Characteristics Can Differentiate CIS from Early RRMS. *Frontiers in neuroscience*. 2016;10:14.
87. Lächele J. Support Vector Machines, www.cogsys.cs.uni-tuebingen.de/lehre/ss06/pro_learning/JohannesLaechele.pdf; Uni Tübingen; 2006 [
88. Fischer J. Support Vector Machines(SVM): Universität Ulm; 2007 [Available from: http://www.mathematik.uni-ulm.de/stochastik/lehre/ss07/seminar_sl/ausarbeitung_fischer.pdf.
89. Huang S, Cai N, Pacheco PP, Narrandes S, Wang Y, Xu W. Applications of Support Vector Machine (SVM) Learning in Cancer Genomics. *Cancer genomics & proteomics*. 2018;15(1):41-51.
90. Metz CE. Basic principles of ROC analysis. *Seminars in nuclear medicine*. 1978;8(4):283-98.
91. Hajian-Tilaki K. Receiver Operating Characteristic (ROC) Curve Analysis for Medical Diagnostic Test Evaluation. *Caspian journal of internal medicine*. 2013;4(2):627-35.
92. Crisler S, Morrissey MJ, Anch AM, Barnett DW. Sleep-stage scoring in the rat using a support vector machine. *Journal of neuroscience methods*. 2008;168(2):524-34.
93. BURGES CJC. A Tutorial on Support Vector Machines for Pattern Recognition 1998 [Available from: <https://www.di.ens.fr/~mallat/papiers/svmtutorial.pdf>.
94. Afifi S, GholamHosseini H, Sinha R. SVM classifier on chip for melanoma detection. *Conference proceedings : Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society IEEE Engineering in Medicine and Biology Society Annual Conference*. 2017;2017:270-4.
95. Zhang Z, Wei S, Zhu G, Liu F, Li Y, Dong X, et al. Efficient sleep classification based on entropy features and a support vector machine classifier. *Physiological measurement*. 2018;39(11):115005.
96. Rahman MM, Bhuiyan MIH, Hassan AR. Sleep stage classification using single-channel EOG. *Computers in biology and medicine*. 2018;102:211-20.
97. Richman JS, Moorman JR. Physiological time-series analysis using approximate entropy and sample entropy. *American journal of physiology Heart and circulatory physiology*. 2000;278(6):H2039-49.
98. Burioka N, Miyata M, Cornelissen G, Halberg F, Takeshima T, Kaplan DT, et al. Approximate entropy in the electroencephalogram during wake and sleep. *Clinical EEG and neuroscience*. 2005;36(1):21-4.
99. Li H, Peng C, Ye D. A study of sleep staging based on a sample entropy analysis of electroencephalogram. *Bio-medical materials and engineering*. 2015;26 Suppl 1:S1149-56.
100. Zhang D, Ding H, Liu Y, Zhou C, Ding H, Ye D. Neurodevelopment in newborns: a sample entropy analysis of electroencephalogram. *Physiological measurement*. 2009;30(5):491-504.
101. Lucchini M, Pini N, Fifer WP, Burtchen N, Signorini MG. Entropy Information of Cardiorespiratory Dynamics in Neonates during Sleep. *Entropy (Basel, Switzerland)*. 2017;19(5).
102. Hyafil A, Giraud AL, Fontolan L, Gutkin B. Neural Cross-Frequency Coupling: Connecting Architectures, Mechanisms, and Functions. *Trends in neurosciences*. 2015;38(11):725-40.
103. J. W. Kantelhardt SH, P. Ch. Ivanov. Modeling transient correlations in heartbeat dynamics during sleep *EUROPHYSICS LETTERS*2003 [Available from: <https://iopscience.iop.org/article/10.1209/epl/i2003-00332-7/meta>.

104. Solinski M, Gieraltowski J, Zebrowski J. Modeling heart rate variability including the effect of sleep stages. *Chaos* (Woodbury, NY). 2016;26(2):023101.
105. Clifford GD, Tarassenko L. Segmenting cardiac-related data using sleep stages increases separation between normal subjects and apnoeic patients. *Physiological measurement*. 2004;25(6):N27-35.
106. Stein PK, Pu Y. Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep medicine reviews*. 2012;16(1):47-66.
107. Liu S, Teng J, Qi X, Wei S, Liu C. Comparison between heart rate variability and pulse rate variability during different sleep stages for sleep apnea patients. *Technology and health care : official journal of the European Society for Engineering and Medicine*. 2017;25(3):435-45.
108. Bai O, Lin P, Vorbach S, Floeter MK, Hattori N, Hallett M. A high performance sensorimotor beta rhythm-based brain-computer interface associated with human natural motor behavior. *Journal of neural engineering*. 2008;5(1):24-35.
109. Goldfine AM, Victor JD, Conte MM, Bardin JC, Schiff ND. Determination of awareness in patients with severe brain injury using EEG power spectral analysis. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2011;122(11):2157-68.
110. Haenelt K. Hidden Markov-Modelle Uni München 18.06.2006 [Available from: <https://www.cis.uni-muenchen.de/~micha/kurse/statistik-SS2008/begleitmaterial/HMM.pdf>].
111. Stevner ABA, Vidaurre D, Cabral J, Rapuano K, Nielsen SFV, Tagliazucchi E, et al. Discovery of key whole-brain transitions and dynamics during human wakefulness and non-REM sleep. *Nature communications*. 2019;10(1):1035.
112. Boostani R, Karimzadeh F, Nami M. A comparative review on sleep stage classification methods in patients and healthy individuals. *Computer methods and programs in biomedicine*. 2017;140:77-91.
113. Düsseldorf KfS. BUB- Kurs „Ambulante Polygraphie“ [Available from: <https://www.klinik-fuer-schlafmedizin.de/download/sonstiges/BUB-Richtlinie.pdf>].
114. Lisman JE, Jensen O. The theta-gamma neural code. *Neuron*. 2013;77(6):1002-16.
115. Guillén Fernández J, Pascal Fries. Response: The birth of a memory 2002 [Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S016622360202177X?dgcid=api_sd_search-api-endpoint].
116. Fogel SM, Smith CT, Cote KA. Dissociable learning-dependent changes in REM and non-REM sleep in declarative and procedural memory systems. *Behavioural brain research*. 2007;180(1):48-61.
117. Steriade M, Nunez A, Amzica F. Intracellular analysis of relations between the slow (< 1 Hz) neocortical oscillation and other sleep rhythms of the electroencephalogram. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1993;13(8):3266-83.
118. Diekelmann S, Born J. The memory function of sleep. *Nature reviews Neuroscience*. 2010;11(2):114-26.
119. Luca G, Haba Rubio J, Andries D, Tobback N, Vollenweider P, Waeber G, et al. Age and gender variations of sleep in subjects without sleep disorders. *Annals of medicine*. 2015;47(6):482-91.
120. Eastman CI, Molina TA, Dziepak ME, Smith MR. Blacks (African Americans) have shorter free-running circadian periods than whites (Caucasian Americans). *Chronobiology international*. 2012;29(8):1072-7.

121. Malone SK, Patterson F, Lu Y, Lozano A, Hanlon A. Ethnic differences in sleep duration and morning-evening type in a population sample. *Chronobiology international*. 2016;33(1):10-21.
122. Mindell JA, Sadeh A, Wiegand B, How TH, Goh DY. Cross-cultural differences in infant and toddler sleep. *Sleep medicine*. 2010;11(3):274-80.
123. Liu X, Liu L, Owens JA, Kaplan DL. Sleep patterns and sleep problems among schoolchildren in the United States and China. *Pediatrics*. 2005;115(1 Suppl):241-9.

Alice Sleepware

Daten der 1. Nacht 4x Epochen und Stadien pro Patient (2 mit Ereignis)

Sex	Geb.-Datum	In.	Aufzeichnungsnr.	Datum	V1 Beginn	Stadium W	Epoche	RE	Stadium 1	Epoche	RE	Stadium 2	Epoche	RE	Stadium 3	Epoche	RE	Stadium REM	Epoche	RE	RDI	Grad	SPT (TST)min	Schlafstadien TIB %	SPT %	Stadium REM %	SBAS (RDI)nh	Index aller	Apnoe-Index nh	Hypnoe-Index nh	Mittl. SpO2-Wert NREM	Mittl. SpO2-Wert REM	Dauer SpO2 <90% von TIB	Desat-Index Total (nh)	Desat-Index NREM (nh)	Desat-Index REM (nh)	Min. SpO2-Wert bei SBAS	Arousal (in TST) Index (nh)	Perioden Anz. Schnarchen	Schnarchen Total (%TST)	Körperlage % TST	Rücklage AH1 (nh)									
M	27.01.1960		20494		23:05:14	W	23:14:44	0	1	01:40:44	2	2	23:29:14	0	3	00:44:14	2	REM	01:46:44	2	67	H	132	60,7	65,00%	6,10%	67,2	61,1	6,1	95,00%	95,00%	1,84%	37,3	35,6	64	77,00%	64	68,00	4,54%	39,36%	67,27										
						W	23:34:44	0	1	01:45:14	0	2	23:33:44	2	3	00:45:44	2	REM	01:47:44	0																															
						W	00:06:14	0	1	01:51:14	2	2	23:35:44	1	3	02:48:14	0	REM	01:56:14	0																															
						W	00:46:14	0	1	04:43:14	0	2	00:27:14	0	3	04:53:44	0	REM	04:01:44	2																															
M	12.01.1955		20476		22:01:59	W	22:03:29	0	1	23:42:29	2	2	22:19:29	2	3	22:36:29	2	REM	00:10:29	2	43	H	72,5	80,1	84,20%	8,40%	42,7	34,2	8,4	94,00%	94,00%	0,68%	26,1	27,7	9,2	88,00%	22,2	64,00	9,43%	23,57%	61,98										
						W	22:18:59	0	1	23:48:59	0	2	22:19:59	1	3	22:40:59	0	REM	00:18:29	1																															
						W	22:48:29	0	1	00:08:59	2	2	22:32:29	0	3	23:14:29	2	REM	00:34:59	0																															
						W	23:34:59	0	1	00:27:29	0	2	22:39:59	0	3	00:51:29	0	REM	00:39:29	0																															
F	22.09.1973		10444		22:02:47	W	22:10:17	0	1	22:32:17	0	2	22:47:47	0	3	23:06:47	0	REM	01:01:47	1	26	M	40,5	81,9	90,50%	12,20%	26,4	15,2	11,3	93,00%	93,00%	1,73%	20,6	19,6	28,1	87,00%	22,7	41,00	1,64%	23,50%	85,77										
						W	22:23:17	0	1	22:37:47	2	2	22:55:47	1	3	23:13:47	0	REM	01:06:17	2																															
						W	22:43:17	0	1	22:39:47	1	2	23:03:47	0	3	04:37:47	1	REM	01:13:17	0																															
						W	00:14:47	0	1	00:35:47	0	2	00:00:47	2	3	04:39:47	1	REM	03:35:17	0																															
M	29.11.1980		10447		22:20:32	W	22:21:02	0	1	22:52:32	0	2	22:46:32	2	3	23:21:02	0	REM	02:25:32	0	44	H	28,5	89	93,60%	14,20%	44,2	31	12,4	93,00%	94,00%	0,62%	27,8	30,5	11,2	87,00%	30,5	91,00	9,82%	74,14%	55,90										
						W	22:31:02	0	1	22:53:02	2	2	23:03:02	2	3	23:26:02	2	REM	02:34:32	0																															
						W	22:51:32	0	1	00:41:32	1	2	23:16:32	0	3	23:44:02	0	REM	04:32:32	2																															
						W	23:04:32	0	1	04:49:02	0	2	23:50:02	0	3	23:58:32	1	REM	04:39:02	1																															
M	01.08.1965		20479		22:09:07	W	22:19:37	0	1	22:29:37	0	2	22:49:37	0	3	23:09:07	0	REM	23:36:07	0	26	M	40,5	81,9	90,50%	12,20%	26,4	15,2	11,3	93,00%	93,00%	1,73%	20,6	19,6	28,1	87,00%	22,7	41,00	1,64%	23,50%	85,77										
						W	22:26:37	0	1	22:31:07	1	2	23:04:07	0	3	23:25:37	0	REM	23:39:37	1																															
						W	23:13:07	0	1	22:46:07	0	2	23:32:07	1	3	23:26:07	1	REM	23:46:07	0																															
						W	23:51:07	0	1	23:53:37	1	2	00:03:07	1	3	04:56:07	2	REM	03:42:07	1																															
F	01.10.1963		10450		22:11:38	W	22:19:38	0	1	22:33:38	0	2	22:48:08	0	3	22:53:38	0	REM	23:50:08	0	11	L	49,5	81,8	88,50%	19,30%	11,2	3,1	7,4	92,00%	91,00%	12,00%	8,2	4,6	23,7	84,00%	20,8	191,00	17,90%	34,14%	10,87										
						W	22:23:38	0	1	22:46:38	0	2	22:52:08	1	3	23:01:38	0	REM	23:57:08	0																															
						W	22:41:38	0	1	00:31:38	1	2	22:53:08	1	3	23:14:38	2	REM	00:21:38	2																															
						W	23:02:38	0	1	00:38:08	2	2	23:33:38	0	3	04:09:08	1	REM	00:30:08	1																															

9. Danksagung

Besonderen Dank möchte ich meinem Doktorvater und Leiter des Schlaflabors in Mainz, für die Möglichkeit der Promotion und die fachliche Betreuung während des wissenschaftlichen Arbeitens aussprechen. Auch meinem Zweit-Gutachter, vor allem für die Erklärungen und Hinweise, möchte ich sehr danken.

Hervorzuheben ist die enge und interdisziplinäre Zusammenarbeit zwischen meinem Erst-Gutachter und Zweit-Gutachter. Die unkomplizierte und freundliche Art während der Arbeit hat mir sehr viel Freude bereitet.

Meiner Familie und meinem Verlobten möchte ich für die Unterstützung, die Motivation und die neuen Blickwinkel aus tiefsten Herzen Danken.